



Contents lists available at ScienceDirect

Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular

journal homepage: www.elsevier.es/remnm

Colaboración especial

Documento de consenso práctico sobre el uso de [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 en el cáncer de próstata metastásico resistente a la castración

*Practical consensus document on the use of [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 in metastatic
castration-resistant prostate cancer*

N. Álvarez Mena^a, A. Gómez-Grande^b, Z. Nogareda Seoane^c, S. Prado Wohlwend^d,
A. Rodríguez Fernández^e, M. Rodríguez Fraile^f, J.L. Vercher Conejero^g y M. Mitjavila Casanovas^{h,*}

^a Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, España^b Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España^c Hospital Clínico Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, La Coruña, España^d Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España^e Hospital Virgen de las Nieves, Granada, España^f Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, Navarra, España^g Hospital Universitario de Bellvitge, IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España^h Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Palabras clave:

[^{177}Lu]Lu-PSMA-617

PSMA

Cáncer de próstata resistente a la castración
metastásico

Terapia con radioligandos

Medicina nuclear

R E S U M E N

El cáncer de próstata resistente a la castración metastásico (CPRCm) representa un importante desafío clínico en oncología, tanto por su complejidad biológica como por su impacto en la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes. La incorporación de [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 en la práctica clínica plantea oportunidades relevantes, pero exige una adecuada coordinación multidisciplinar, protocolos claros de selección de los pacientes y un manejo cuidadoso de los aspectos logísticos y de seguridad radiológica. La variabilidad en la disponibilidad de recursos y en la experiencia entre centros hace especialmente valiosa la elaboración de unas guías prácticas adaptadas a la realidad asistencial. A diferencia de las guías internacionales, centradas principalmente en aspectos técnicos y regulatorios, este documento pretende ofrecer recomendaciones prácticas adaptadas a la realidad asistencial del Sistema Nacional de Salud español para la implantación de la terapia con [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 en pacientes con CPRCm. Ha sido elaborado por un panel de especialistas en medicina nuclear con experiencia en terapias con radioligandos, a partir de una revisión no sistemática de la literatura (ensayos de registro, guías de procedimiento internacionales EANM y SNMMI, criterios PROMISE V2y PCWG4, y documentación regulatoria aplicable), de la práctica clínica de los autores y de un proceso iterativo de discusión y consenso del panel mediante reuniones de trabajo. La guía aborda los criterios de indicación y selección de los pacientes (incluyendo las restricciones de financiación del Sistema Nacional de Salud), el procedimiento terapéutico estandarizado, el seguimiento clínico, el manejo de las toxicidades, las cuestiones prácticas del día a día y las áreas de incertidumbre. Su objetivo es facilitar la toma de decisiones clínicas y contribuir a la armonización de protocolos entre centros.

A B S T R A C T

Metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) represents a major clinical challenge in oncology, owing to both its biological complexity and its impact on patient quality of life and survival. The integration of [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 into clinical practice offers significant opportunities but requires adequate multidisciplinary coordination, well-defined patient selection protocols, and careful management of logistical and radiation safety aspects. Variability in resource availability and inter-centre experience makes the development of practical guidelines tailored to real-world clinical practice particularly valuable. In contrast to international guidelines,

Keywords:

[^{177}Lu]Lu-PSMA-617

PSMA

Metastatic castration-resistant prostate cancer

Radioligand therapy

Nuclear medicine

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mercedes.mitjavila@salud.madrid.org (M. Mitjavila Casanovas).<https://doi.org/10.1016/j.remnm.2026.500336>

Recibido el 29 de mayo de 2026; Aceptado el 30 de mayo de 2026

Disponible en Internet el xxx

2253-654X/© 2026 Los Autores. Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Cómo citar este artículo: N. Álvarez Mena, A. Gómez-Grande, Z. Nogareda Seoane et al., Documento de consenso práctico sobre el uso de [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 en el cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular, <https://doi.org/10.1016/j.remnm.2026.500336>

which focus primarily on technical and regulatory issues, this document aims to provide practical recommendations adapted to the clinical setting of the Spanish National Health System (SNS) for the implementation of [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 radioligand therapy in patients with mCRPC. It has been developed by a panel of nuclear medicine specialists with expertise in radioligand therapies, based on a non-systematic literature review (pivotal clinical trials, international EANM and SNMMI procedure guidelines, PROMISE V2 and PCWG4 criteria, and applicable regulatory documentation), the authors' clinical experience, and an iterative process of panel discussion and consensus through working meetings. The guideline addresses indication and patient selection criteria (including the reimbursement restrictions of the Spanish National Health System), the standardised therapeutic procedure, clinical follow-up, toxicity management, day-to-day practical issues, and areas of uncertainty. Its aim is to facilitate clinical decision-making and to contribute to the harmonisation of protocols across centres.

Introducción

El cáncer de próstata resistente a la castración metastásico (CPRCm) representa un importante desafío clínico en oncología, tanto por su complejidad biológica como por el impacto que tiene sobre la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes. El uso de radiofármacos para la teragnosis en el cáncer de próstata (radioligandos-antígeno prostático específico de membrana [PSMA]) es una estrategia innovadora que combina precisión diagnóstica y potencial terapéutico¹.

La incorporación de [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 en la práctica clínica plantea oportunidades relevantes, pero también exige una adecuada coordinación multidisciplinar, protocolos claros de selección de los pacientes y un manejo cuidadoso de los aspectos logísticos y de seguridad radiológica. La variabilidad en la disponibilidad de recursos y en la experiencia entre centros hace especialmente valiosa la elaboración de unas guías prácticas adaptadas a la realidad asistencial.

Este documento es una guía práctica dirigida a los centros españoles que utilizan o vayan a implantar la terapia con [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 en pacientes con CPRCm, con el objetivo de proporcionar una orientación práctica para los servicios de medicina nuclear basada en la evidencia disponible y la experiencia del panel. A lo largo del documento se abordan aspectos clave como los criterios de indicación, la preparación del paciente, la administración del tratamiento, el seguimiento clínico y la gestión de los efectos adversos. Asimismo, se pretende facilitar la toma de decisiones en la práctica clínica, promoviendo un uso seguro y eficiente de esta terapia.

Método

Para la elaboración de esta guía se constituyó un panel integrado por especialistas en medicina nuclear con experiencia en terapias con radioligandos, de 8 centros españoles de referencia del Sistema Nacional de Salud (SNS). La elaboración se ha basado en una revisión no sistemática de la literatura, centrada en los ensayos clínicos de registro, las guías de procedimiento de la European Association of Nuclear Medicine (EANM) y la Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (SNMMI), los criterios PROMISE V2 (*Prostate Cancer Molecular Imaging Standardized Evaluation V2*) y PCWG4 (*Prostate Cancer Working Group 4*), y la documentación regulatoria aplicable (ficha técnica, European Medicines Agency [EMA], Food and Drug Administration [FDA], Informe de Posicionamiento Terapéutico de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [IPT-AEMPS] e informe de financiación del SNS), así como en la experiencia clínica de los autores y en un proceso iterativo de discusión y consenso del panel mediante reuniones de trabajo, existiendo áreas con limitada experiencia prospectiva. Las recomendaciones aquí recogidas reflejan la opinión consensuada del panel y se proponen como una orientación práctica para los servicios de medicina nuclear españoles, sin sustituir el juicio clínico individualizado ni las decisiones adoptadas en los comités multidisciplinares correspondientes.

Criterios de indicación y selección de los pacientes

Indicaciones y restricciones de financiación

La terapia con [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 (lutecio [^{177}Lu] vipivotida tetra-xetán, Pluvicto®) está indicada en pacientes con CPRCm que presentan expresión tumoral de PSMA y han progresado tras el tratamiento con inhibidores de la vía del receptor androgénico (ARPI, *androgen receptor pathway inhibitors*) y quimioterapia basada en taxanos. Esta indicación se basa en los resultados positivos del estudio VISION, que demostraron que la terapia con [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 mejoraba significativamente la supervivencia global (15,3 vs. 11,3 meses; *hazard ratio* [HR]: 0,62) y la supervivencia libre de progresión radiográfica (8,7 vs. 3,4 meses; HR: 0,40) en pacientes con CPRCm previamente tratados¹.

Los documentos de aprobación de [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 por las agencias reguladoras, la FDA, la EMA y el IPT-AEMPS, coinciden en la indicación para pacientes con CPRCm progresivo, previamente tratados con ARPI y taxanos, con mantenimiento de castración, lo que implica que debe administrarse en pacientes con castración médica o quirúrgica mantenida.

Se recomienda seleccionar pacientes con buen estado general (criterio VISION: escala del Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG] 0-2) y hematológico, y con unas adecuadas funciones renal y hepática²⁻⁴. En la práctica clínica, esto suele corresponder a hemoglobina $\geq 8 \text{ g/dl}$, neutrófilos $\geq 1,0 \times 10^9/\text{l}$ y plaquetas $\geq 75 \times 10^9/\text{l}$, función hepática dentro de límites aceptables (bilirrubina $\leq 1,5$ veces el límite superior de la normalidad [LSN] y transaminasas ≤ 3 veces el LSN) y función renal conservada (aclaramiento de creatinina $\geq 50 \text{ ml/min}$), según la EMA. La FDA es menos restrictiva en la redacción: no recomienda ajuste en insuficiencia renal leve-moderada (permitiendo con precaución un aclaramiento de creatinina $> 30 \text{ ml/min}$). Estos valores, aunque no se recogen como criterios regulatorios estrictos, se basan en los utilizados en el ensayo VISION y en las recomendaciones de seguridad de los documentos regulatorios.

Aunque las aprobaciones de las agencias reguladoras no excluyen a los pacientes con enfermedad visceral, sí se recomienda precaución en aquellos con metástasis sintomáticas del sistema nervioso central o con compresión medular activa o inminente, dado que estos pacientes fueron excluidos del ensayo VISION¹.

La demostración de la expresión de PSMA mediante técnicas de imagen molecular, como la tomografía por emisión de positrones con tomografía computarizada (PET-TC) o con resonancia magnética (PET-RM) con ligandos dirigidos a PSMA, es un requisito imprescindible antes del inicio del tratamiento. Esta aproximación se fundamenta en el mecanismo de acción del radiofármaco, que depende de la unión específica al antígeno PSMA en la superficie de la célula tumoral.

En el contexto de nuestro SNS, el informe público sobre la decisión de inclusión en la prestación farmacéutica de [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 en el tratamiento del CPRCm, publicado el 22 de diciembre de 2025, de-

fine unos criterios de financiación más restrictivos que los empleados en los ensayos clínicos de registro¹, los documentos de aprobación²⁻⁴ y la ficha técnica del producto⁵. A diferencia del ensayo VISION y de la indicación aprobada, el acceso financiado en el SNS exige una mayor exposición a tratamientos previos, requiriendo progresión tras dos líneas de quimioterapia con taxanos o la no elegibilidad para cabazitaxel. En particular, se requieren un estado funcional más favorable (ECOG 0-1) y una expectativa de vida superior a 6 meses. Asimismo, se establecen unos umbrales analíticos más exigentes, incluyendo función medular adecuada (hemoglobina ≥ 9 g/dl, plaquetas $\geq 100 \times 10^9/l$ y leucocitos $\geq 2,5 \times 10^9/l$ o neutrófilos $\geq 1,5 \times 10^9/l$), función renal conservada (aclaramiento de creatinina ≥ 50 ml/min o creatinina $\leq 1,5$ veces el LSN) y función hepática dentro de unos límites aceptables (bilirrubina $\leq 1,5$ veces el LSN y transaminasas ≤ 3 veces el LSN) (fig. 1).

Estos criterios reflejan una aproximación más conservadora en la práctica clínica financiada, lo que lleva al uso de [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 en fases más avanzadas de la enfermedad. Esto contrasta con la tendencia actual hacia su uso en líneas más precoces, como refleja la reciente ampliación de indicación por parte de la FDA, que basándose en los resultados del ensayo PSMAfore admite [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 en pacientes con CPRCm previo al tratamiento con taxanos y en los que se considera apropiado retrasar la quimioterapia^{6,7}.

Papel de la PSMA PET en la selección

La PET con ligandos dirigidos a PSMA constituye la herramienta fundamental para la selección de pacientes candidatos a terapia con [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617, al permitir identificar la expresión de la diana terapéutica y evaluar la heterogeneidad tumoral. En el ensayo VISION, la selección se basó en la integración de la imagen molecular con PETPSMA y la imagen anatómica (TC/RM), utilizando criterios estructurales derivados de RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) para definir lesiones clínicamente relevantes¹.

Se consideró estudio PET-TC o PET-RM PSMA positivo aquel con al menos una lesión con captación superior al hígado y excluyendo aquellas lesiones PSMA negativas clínicamente relevantes (≥ 1 cm en órganos sólidos, $\geq 2,5$ cm en ganglios o lesiones óseas con componente de partes blandas ≥ 1 cm). En el caso de las metástasis óseas, las lesiones escleróticas sin captación no se consideraron automáticamente excluyentes, requiriendo una interpretación clínica individualizada¹.

En conjunto, la selección se basa en la homogeneidad de expresión de PSMA, siendo la ausencia de enfermedad discordante el principal criterio de elegibilidad. La utilización de criterios visuales, en lugar de umbrales cuantitativos, favorece la reproducibilidad. En la práctica clínica, aunque estos criterios pueden flexibilizarse, la presencia de enfermedad heterogénea se asocia a una menor probabilidad de beneficio terapéutico⁸.

En el contexto del SNS, los criterios de selección por imagen mediante PETPSMA son más restrictivos que los utilizados en el ensayo VISION. En particular, se exige una mayor homogeneidad de captación, con positividad en la mayoría de las lesiones y manteniendo la exclusión de enfermedad discordante clínicamente relevante. Además, se introducen restricciones adicionales, como la exclusión de pacientes con metástasis hepáticas y cerebrales (permite las pulmonares), aunque sean positivas, así como con lesiones con diferenciación neuroendocrina, habitualmente asociadas a baja expresión de PSMA (fig. 2). En conjunto, estos criterios limitan el acceso a pacientes con enfermedad más heterogénea o con afectación visceral, seleccionando un perfil más favorable desde el punto de vista biológico⁹.

Factores pronósticos y predictivos

Más allá de la demostración de la expresión de PSMA y la selección correcta de pacientes candidatos a terapia con [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617, podemos distinguir ciertas características de imagen que permiten estimar la probabilidad de respuesta y mejor pronóstico.

Los análisis secundarios del ensayo TheraP demostraron que la intensidad de captación en la PSMA PET, mediante parámetros semicuantitativos como el SUVmean tumoral, se asoció con una mayor probabilidad de respuesta. Concretamente, se obtuvo un punto de corte significativo para valores de SUVmean ≥ 10 en relación con la respuesta bioquímica (descenso de los valores del antígeno específico de próstata [PSA] $\geq 50\%$) y el mejor control de la enfermedad. Por el contrario, unos valores más bajos, aun cumpliendo criterios de positividad, se relacionaron con menor tasa de respuesta, apoyando el concepto de que la expresión de PSMA constituye un continuo biológico con implicaciones terapéuticas relevantes¹⁰.

Estos resultados se ven reforzados por análisis secundarios del ensayo VISION, en los que un mayor SUVmean se correlacionó con unas mejores supervivencias global y libre de progresión, mientras que los pacientes con menor SUVmean, pese a cumplir los criterios de inclusión, presentaron un beneficio más limitado¹¹.

Estos hallazgos también se reflejan en los criterios PROMISE V2¹², según los cuales los pacientes elegibles para la terapia con [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 deben tener lesiones con una expresión de PSMA ≥ 2 , es decir, que capten por encima de la captación hepática.

Además, la carga tumoral total PSMA positiva, estimada mediante segmentación volumétrica de las lesiones, ha demostrado tener un valor pronóstico independiente. Un mayor volumen tumoral se asocia con una menor supervivencia, integrando en una única medida la extensión y la actividad biológica de la enfermedad¹¹.

En conjunto, estos escenarios ponen de manifiesto que la selección de pacientes debe integrar no solo la expresión de PSMA, sino también la heterogeneidad metabólica y la carga tumoral, combinando información cualitativa (discordancia) y cuantitativa (volumen tumoral).

Situaciones especiales

Discordancia con fluorodesoxiglucosa (FDG)

Aunque la [¹⁸F]FDG PET no es estrictamente necesaria, puede aportar información complementaria en la selección de candidatos a terapia con [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 desde dos perspectivas:

- Permite identificar lesiones discordantes FDG + /PSMA–, indicativas de heterogeneidad tumoral y de clones desdiferenciados no susceptibles de tratamiento dirigido. Este patrón constituyó un criterio de exclusión en el ensayo TheraP, en el que fueron descartados el 28% de los pacientes evaluados por discordancia con la PSMA PET, frente al 13% en el ensayo VISION.
- En el análisis del estudio TheraP se demostró que un volumen tumoral alto de lesiones FDG + (≥ 200 ml) se asoció a peores resultados. Estos hallazgos apoyan el uso de FDG como biomarcador pronóstico¹⁰.

Enfermedad visceral

La presencia de metástasis hepáticas, aun siendo positivas en la PSMA PET, constituye un potente factor pronóstico adverso en los pacientes tratados con [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617, ya que se asocia a un incremento significativo del riesgo de muerte (HR: 4,06; $p < 0,001$), además de a una peor respuesta por PSA y un menor número de ciclos recibidos¹³.

Superscan

El superscan óseo, indicativo de elevada carga tumoral esquelética, se relaciona con un mayor riesgo de toxicidad hematológica, en particular trombocitopenia de grado ≥ 3 , si bien puede coexistir con una alta expresión de la diana terapéutica y potencial beneficio clínico en casos seleccionados. En un estudio retrospectivo, los pacientes con superscan presentaron una supervivencia global inferior (≈ 6 vs. 14 meses) y una tendencia a menor supervivencia libre de progresión, a pesar de tener unas tasas de respuesta bioquímica comparables ($\approx 47\%$) a las de los pacientes sin este patrón¹⁴.

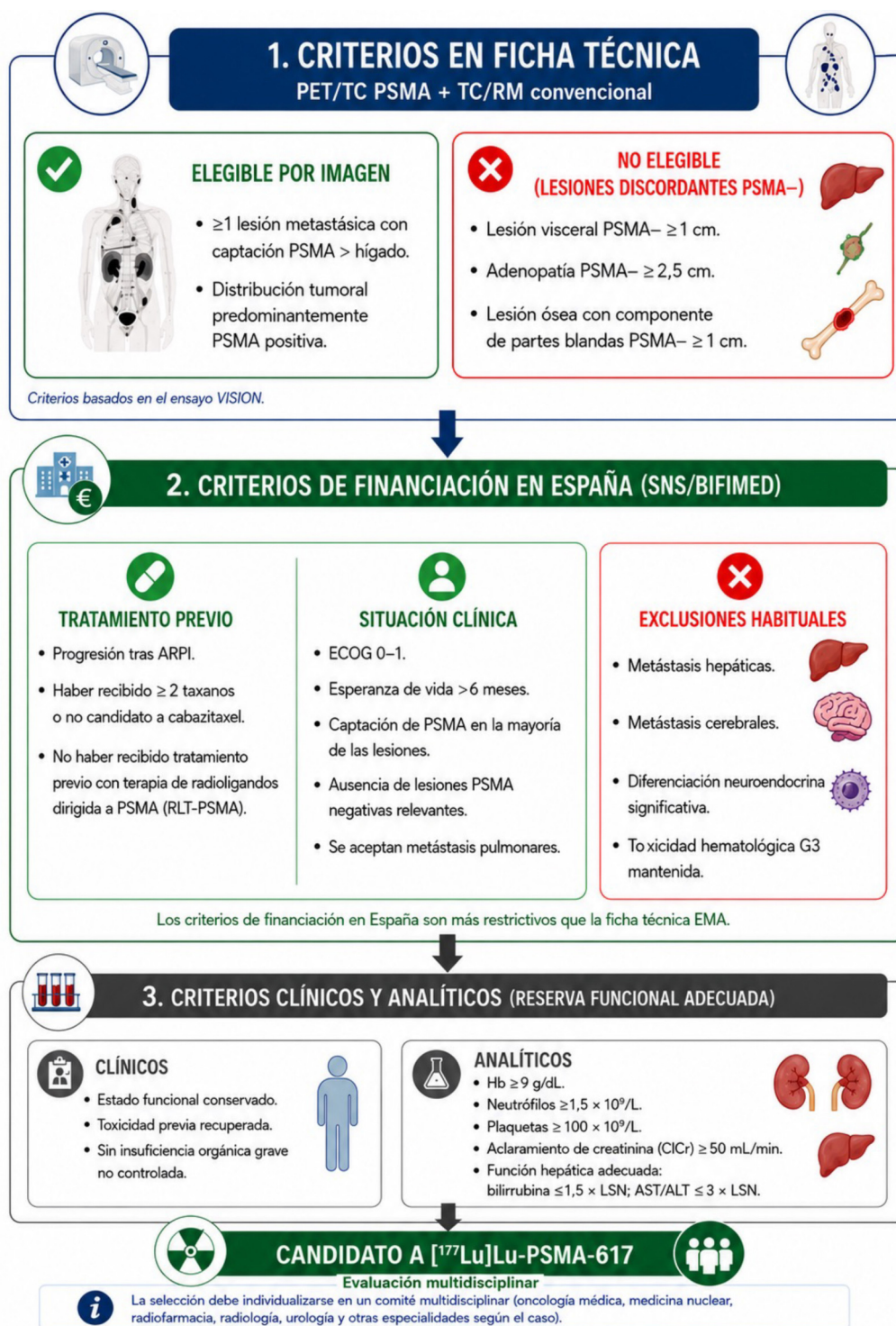


Figura 1. Resumen de los criterios de selección para terapia con $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA-617}$. ALT: alanina aminotransferasa; ARPI: inhibidores de la vía del receptor androgénico; AST: aspartato aminotransferasa; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EMA: European Medicines Agency; Hb: hemoglobina; LSN: límite superior de la normalidad; PET-TC: tomografía por emisión de positrones con tomografía computarizada; PSMA: antígeno prostático específico de membrana; RLT: terapia con radioligandos; RM: resonancia magnética; SNS: Sistema Nacional de Salud; TC: tomografía computarizada.

Coordinación multidisciplinar

La selección de pacientes para terapia con $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA-617}$ debe hacerla un equipo multidisciplinar, con la participación coordinada de especialistas en medicina nuclear, oncología médica y radioterápica, urología y radiología. La interpretación de la PSMA PET debe integrarse en el contexto clínico global del paciente, considerando la historia tera-

péutica, el estado funcional y las características de la imagen PET, como distribución, heterogeneidad, nivel de captación, volumen tumoral, enfermedad visceral o extensa afectación ósea.

La discusión en comité multidisciplinar permite optimizar la selección de candidatos, identificar situaciones complejas, como la presencia de lesiones hepáticas positivas, e individualizar la decisión terapéutica. Este enfoque resulta especialmente relevante en escenarios no

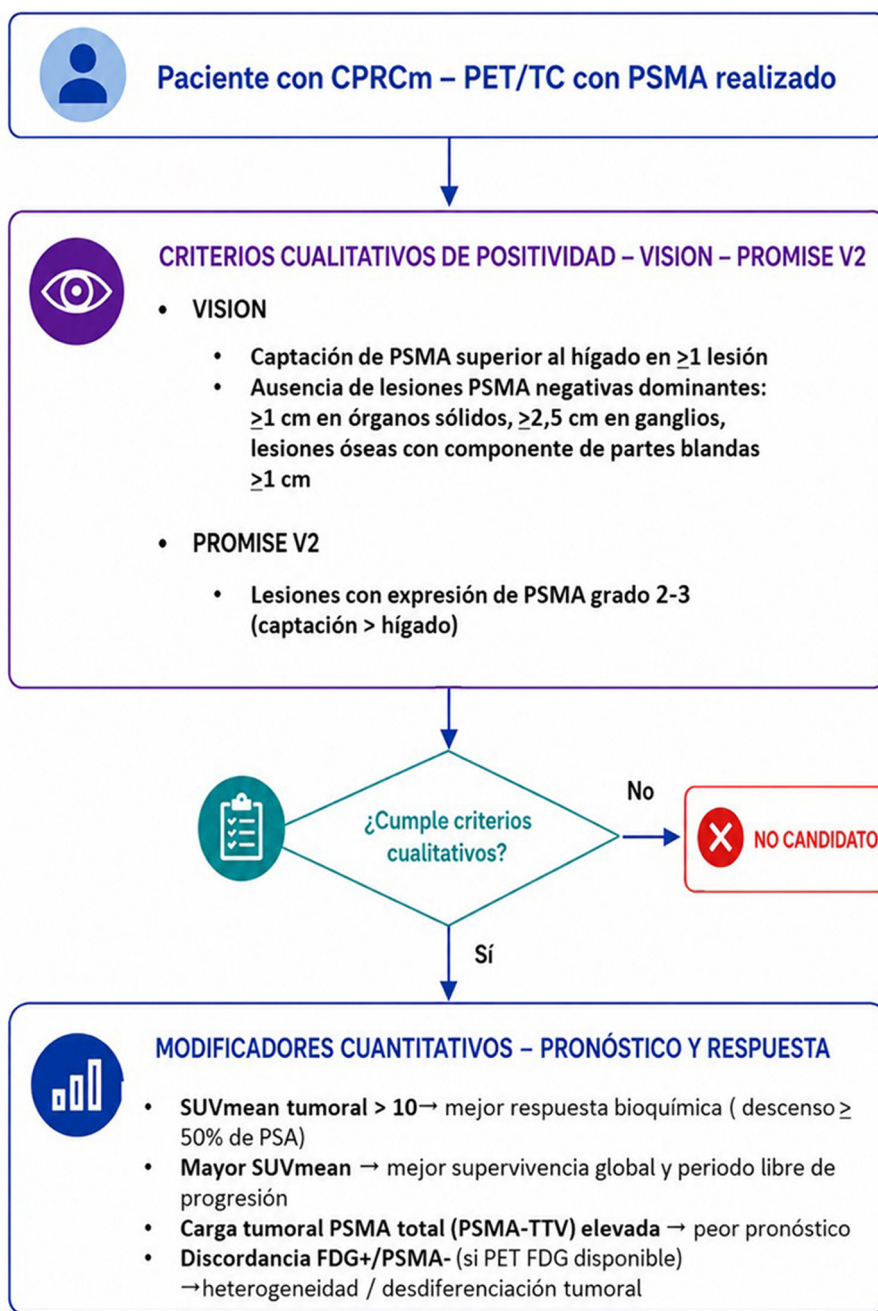


Figura 2. Valoración por la imagen PSMA PET para terapia con $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA-617}$. CPRCm: cáncer de próstata resistente a la castración metastásico; FDG: fluorodesoxiglucosa; PET-TC: tomografía por emisión de positrones con tomografía computarizada; PSA: antígeno prostático específico; PSMA: antígeno prostático específico de membrana.

contemplados de manera explícita por los criterios estándar, donde la integración de múltiples variables y la experiencia clínica son determinantes.

Procedimiento estandarizado para la terapia con $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA-617}$

La implementación segura y homogénea de la terapia con $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA-617}$ requiere la existencia de unos protocolos clínicos bien definidos que garanticen la calidad asistencial, la seguridad radiológica y la reproducibilidad del procedimiento entre centros.

Requisitos de instalaciones y personal

Instalaciones

La administración de radiofármacos terapéuticos emisores beta, como $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA 617}$, debe realizarse en unidades de medicina nuclear autorizadas para la manipulación y la administración de radionúclidos terapéuticos. De acuerdo con la ficha técnica del radiofármaco y las recomendaciones internacionales, estos tratamientos deben llevarse a cabo en instalaciones clínicas designadas y por personal cualificado en el manejo seguro de radiofármacos^{1,15}.

Las instalaciones deben cumplir la normativa vigente en materia de protección radiológica y garantizar que el procedimiento se lleve a cabo en condiciones de seguridad para el paciente, para el personal sanitario

y para el público. En el marco europeo, estas actividades se rigen por los principios establecidos en la Directiva 2013/59/Euratom, que define las normas básicas de seguridad para la protección frente a los riesgos derivados de las radiaciones ionizantes¹⁶.

En el ámbito nacional, el Real Decreto 1029/2022 establece el reglamento sobre protección de la salud contra los riesgos derivados de la exposición a radiaciones ionizantes, incluyendo la clasificación de zonas, la protección de trabajadores expuestos y los sistemas de vigilancia radiológica en las instalaciones sanitarias¹⁷. Asimismo, el Real Decreto 601/2019 regula la justificación y la optimización del uso de las radiaciones ionizantes en exposiciones médicas, definiendo las responsabilidades de los profesionales implicados y la necesidad de implementar medidas de protección para pacientes, cuidadores y población general¹⁸. El Real Decreto 673/2023 establece, además, los criterios de calidad y seguridad que deben cumplir las unidades asistenciales de medicina nuclear, incluyendo la existencia de programas de garantía de calidad, procedimientos documentados para la administración de radiofármacos y sistemas de control y auditoría de las prácticas asistenciales¹⁹.

En la práctica clínica, las unidades que administran [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 deben disponer de áreas destinadas a la preparación y manipulación de radiofármacos, un espacio adecuado para la administración terapéutica, sistemas de almacenamiento y gestión de residuos radiactivos, equipamiento para monitorización clínica básica y equipamiento de imagen (gammacámara o tomografía computarizada por emisión de fotón único [SPECT-TC]) que permita verificar la biodistribución del radiofármaco tras la terapia.

La disponibilidad de sistemas de imagen es especialmente relevante debido a que el ¹⁷⁷Lu emite radiación gamma además de radiación beta, lo que permite realizar estudios de imagen tras la administración del tratamiento, verificar su biodistribución y valorar el estado de la enfermedad entre ciclos²⁰.

Personal implicado

La administración de terapias con radioligandos debe realizarse bajo la responsabilidad de un médico especialista en medicina nuclear con experiencia en el uso clínico de radiofármacos terapéuticos¹⁵. Este especialista es responsable de la indicación del tratamiento, la evaluación clínica del paciente antes de cada ciclo terapéutico y la supervisión del procedimiento.

El procedimiento requiere la participación de un equipo multidisciplinar que incluya, además del especialista en medicina nuclear, un especialista en radiofísica hospitalaria responsable de los aspectos relacionados con la protección radiológica.

En muchos centros participa un radiofarmacéutico o especialista responsable de la radiofarmacia hospitalaria, encargado de la preparación, el control de calidad, la trazabilidad y la correcta dispensación del radiofármaco antes de su administración. La participación del radiofarmacéutico resulta especialmente relevante en terapias con radionúclidos debido a los requisitos específicos de manipulación, control radiológico y garantía de calidad asociados a los radiofármacos terapéuticos.

El equipo asistencial se completa habitualmente con personal de enfermería con formación en manipulación y administración de radiofármacos, y con técnicos superiores en imagen para el diagnóstico y medicina nuclear responsables de la adquisición de las imágenes tras la terapia.

La formación continuada del personal implicado constituye un elemento fundamental para garantizar la correcta implementación de estos procedimientos terapéuticos y el mantenimiento de los estándares de calidad asistencial¹⁹.

Preparación del paciente

Evaluación clínica previa

Antes de iniciar el tratamiento y antes de cada ciclo terapéutico se debe realizar una evaluación clínica completa del paciente, que incluye la valoración del estado funcional del paciente, la presencia de sínto-

mas relacionados con la enfermedad y la revisión de los tratamientos concomitantes.

Los parámetros que deben evaluarse ya se han descrito anteriormente (fig. 1). La monitorización periódica de estos parámetros durante el tratamiento permite detectar de manera precoz posibles toxicidades hematológicas o renales, y facilita la toma de decisiones respecto a la continuación, el retraso o la modificación del tratamiento.

Medicación concomitante

Durante el tratamiento con [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 debe mantenerse la terapia de privación androgénica en los pacientes que no hayan sido sometidos a orquiectomía quirúrgica, tal como se realizó en los ensayos clínicos que evaluaron esta terapia¹.

Para el manejo de las náuseas se puede utilizar ondansetrón según la práctica clínica habitual, tal como se ha descrito en los estudios de terapia con [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617^{21,22}.

Las glándulas salivares (especialmente las parótidas) presentan una alta expresión de PSMA, por lo que se produce xerostomía en el 20-60% de los pacientes. Si bien la evidencia científica es limitada, es recomendable, dado su bajo coste, aplicar medidas no invasivas para limitar esta toxicidad. Las medidas se centran en:

- Disminuir la acumulación del radiofármaco: aplicación de frío local en las mejillas desde 30 min antes de la infusión hasta 4 h después de finalizarla, y limitación de comida durante e inmediatamente después de la infusión.
- Acelerar la eliminación del radiofármaco: administración de sialogos (pilocarpina) o estímulos ácidos (zumo ácido, caramelos) en las horas posteriores a la infusión, transcurrida la fase inicial de biodistribución.

En caso de aparición de xerostomía, se recomienda hidratación bucal con regularidad, sprays bucales con xilitol y extremar las medidas de higiene bucal²³.

En determinados pacientes, especialmente aquellos con enfermedad ósea extensa o riesgo de exacerbación sintomática tras el tratamiento, puede considerarse la administración de corticoides a corto plazo como medida preventiva²⁴.

Los estudios observacionales también han evaluado la combinación de [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 con tratamientos sistémicos como abiraterona, mostrando resultados comparables en términos de respuesta y tolerabilidad²⁵.

Hidratación

Se recomienda mantener una adecuada hidratación antes y después de la administración del radiofármaco. La hidratación favorece la eliminación urinaria del radiofármaco y contribuye a reducir la exposición de órganos críticos como las glándulas salivares, los riñones y la vejiga.

El perfil de seguridad renal de la terapia con [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 ha sido evaluado en estudios clínicos y observacionales, que han mostrado una baja incidencia de nefrotoxicidad clínicamente significativa incluso en pacientes con función renal basal comprometida²⁶.

Información al paciente

Antes de la administración de [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 es fundamental que el médico nuclear proporcione al paciente una explicación clara del procedimiento terapéutico, adaptada a su nivel de comprensión. Esta información forma parte del proceso de consentimiento informado y contribuye a mejorar la adherencia a las recomendaciones posteriores al tratamiento.

La normativa española establece que los pacientes sometidos a procedimientos con radionúclidos deben recibir instrucciones adecuadas para minimizar la exposición de terceros tras el tratamiento¹⁸. La explicación al paciente debe incluir varios aspectos fundamentales: objetivo del tratamiento, descripción del procedimiento, número de ciclos y segui-

Las guías europeas (EANM) y documentos de protección radiológica coinciden en que la mayoría de pacientes pueden recibir el alta el mismo día o a las 6 h tras la administración, siempre que estén clínicamente estables y hayan recibido instrucciones de radioprotección. Las recomendaciones suelen mantenerse durante 2–7 días, individualizando según actividad administrada, continencia, convivencia y contacto con niños/embarazadas.

RECOMENDACIONES TRAS EL ALTA		TIEMPO RECOMENDADO
	Evitar contacto estrecho con adultos Mantener >1 m de distancia; evitar contacto cercano prolongado (<1 m)	2–3 días
	Evitar contacto con niños y embarazadas Evitar contacto cercano y prolongado	~7 días
	Dormir acompañado Dormir en cama separada	2–3 noches (hasta 7 días si pareja embarazada)
	Transporte público / viajes largos Evitar trayectos prolongados pegado a otras personas	2–3 días
	Hidratación Beber abundantes líquidos para acelerar eliminación	1–2 días
	Uso del baño Sentarse para orinar (varones), descargar el WC 2 veces, lavado cuidadoso de manos	2–3 días
	Incontinencia Precaución con absorbentes/sondas; manipular con guantes si es posible	2–3 días (o mientras persista)
	Relaciones sexuales Evitar durante varios días; anticoncepción recomendada (varones: generalmente 6 meses)	Varios días / Anticoncepción 6 meses
	Trabajo Reincorporación precoz posible si no implica contacto estrecho prolongado	Según actividad laboral
	Objetos contaminados Lavar ropa/toallas aparte si hay contaminación urinaria significativa	2–3 días

PUNTOS CLAVE

- La principal fuente de irradiación y contaminación es la excreción urinaria del radiofármaco durante las primeras horas/días.
- Las restricciones son generalmente menos estrictas que tras terapias con ^{131}I , debido a menor penetración beta y menor semivida efectiva corporal.
- Individualizar en:
 - Incontinencia
 - Insuficiencia renal
 - Alta carga tumoral
 - Convivencia con niños pequeños o embarazadas

NOTA

Las recomendaciones exactas pueden variar ligeramente entre guías (EANM), documentos nacionales de protección radiológica, protocolos locales hospitalarios y legislación nacional.

REFERENCIAS: EANM Procedure Guidelines for Radionuclide Therapy with Radiopharmaceuticals, European Association of Nuclear Medicine (última actualización). Documentos de protección radiológica y protocolos locales.

Figura 3. Recomendaciones de protección radiológica al alta tras recibir ^{177}Lu Lu-PSMA-617. EANM: European Association of Nuclear Medicine.

miento, posibles efectos adversos y medidas de protección radiológica (fig. 3).

Estas instrucciones habrán sido elaboradas por el servicio de medicina nuclear en colaboración con el servicio de radiofísica y protección radiológica, y serán entregadas por escrito al paciente. Existe material al respecto, validado y publicado por la AEMPS, disponible en su página web (www.aemps.gob.es).

Verificación previa a la administración

Antes de cada ciclo terapéutico se recomienda realizar una verificación sistemática de una serie de aspectos clínicos, analíticos y logísticos, con el objetivo de garantizar la seguridad del procedimiento y la correcta administración del radiofármaco. Esta revisión debe hacerse inmediatamente antes del tratamiento y quedar documentada en la historia clínica o en el sistema de registro del procedimiento. Los elementos que deben revisarse se describen en la tabla 1^{11,15}.

Procedimiento de administración

La organización del circuito asistencial dentro de la unidad de medicina nuclear debe permitir una correcta coordinación de todas las etapas del procedimiento terapéutico y garantizar tanto la seguridad clínica como el cumplimiento de los principios de protección radiológica establecidos para las terapias con radionúclidos^{15,18}.

El circuito asistencial se inicia con la recepción del paciente en la unidad y el seguimiento de los pasos descritos en la figura 4.

Tras la administración del tratamiento, el paciente debe permanecer bajo supervisión en la unidad de medicina nuclear durante un periodo de observación. Este periodo permite detectar posibles incidencias clínicas inmediatas relacionadas con la administración del radiofármaco y forma parte del manejo habitual descrito en los procedimientos de terapia con ^{177}Lu Lu-PSMA-617¹⁵.

En la práctica clínica, el paciente permanece en la unidad de medicina nuclear durante varias horas tras la administración, habitualmente 6 h (CSN/C/DPR/TGE/24/28 CSN/SRO/CIRCULAR 2/2024), lo que favorece la eliminación urinaria temprana del radiofármaco, principal vía de excreción del ^{177}Lu Lu-PSMA-617 durante las primeras horas tras la administración²⁶. Durante este tiempo se recomienda fomentar la hidratación y la micción frecuente con el fin de facilitar la eliminación del radiofármaco y reducir la exposición de órganos críticos como la vejiga y los riñones^{15,26}. Una vez transcurrido este periodo de observación, confirmada la estabilidad clínica del paciente y que la tasa de dosis ($\mu\text{Sv/h}$ a 1 m) se encuentre por debajo de los límites establecidos, puede procederse al alta y a la realización o la programación de la gammagrafía posterior a la terapia según el protocolo del centro (fig. 4)^{1,15,16,18,27}.

También existe la posibilidad de ingreso hospitalario durante 24 h, especialmente en pacientes que proceden de lugares alejados o en aquellos en los que se considera necesario facilitar la vigilancia clínica y el cumplimiento de las medidas de radioprotección.

La realización de una gammagrafía corporal total o de un estudio SPECT-TC tras la administración del radiofármaco constituye una herramienta útil para comprobar que la distribución del radiofármaco es la esperada y para detectar posibles alteraciones o progresión de la enfermedad²⁰.

En la práctica clínica habitual, la adquisición de imágenes se realiza entre 24 y 48 h después de la administración del radiofármaco¹⁵.

Seguimiento y manejo de las toxicidades en los pacientes tratados con ^{177}Lu Lu-PSMA-617

Objetivos del seguimiento

El seguimiento clínico de los pacientes con terapia de radioligandos dirigida al PSMA, como ^{177}Lu Lu-PSMA-617, constituye un elemento clave dentro del manejo integral del CPRCm. Dada la naturaleza

Tabla 1

Aspectos que deben verificarse antes de la administración de [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617

Área	Aspectos a verificar
1. Confirmación de la indicación terapéutica	• Confirmación del diagnóstico de CPRCm • Confirmación de expresión de PSMA mediante técnicas de imagen apropiadas (habitualmente PET/CT con trazadores dirigidos a PSMA)
2. Identificación del paciente y consentimiento informado	• Verificación de la identidad del paciente • Confirmación de que el paciente ha recibido la información correspondiente sobre el procedimiento • Confirmación de consentimiento informado firmado para el procedimiento terapéutico
3. Evaluación clínica reciente	• Valoración del estado general del paciente y síntomas actuales • Revisión de tratamientos concomitantes
4. Revisión analítica previa al ciclo	• Confirmación de mantenimiento de terapia de privación androgénica cuando esté indicada • Hemoglobina • Recuento leucocitario y neutrófilos • Plaquetas • Creatinina sérica o estimación del aclaramiento renal • Parámetros básicos de función hepática
5. Preparación del procedimiento	• Confirmación de disponibilidad del radiofármaco • Verificación de la actividad prescrita (aproximadamente 7,4 GBq) y de la hora de calibración • Verificación del sistema de administración y material necesario • Canalización de vía venosa periférica adecuada

CPRCm: cáncer de próstata resistente a la castración metastásico; PET-CT: tomografía por emisión de positrones con tomografía computarizada; PSMA: antígeno prostático específico de membrana.

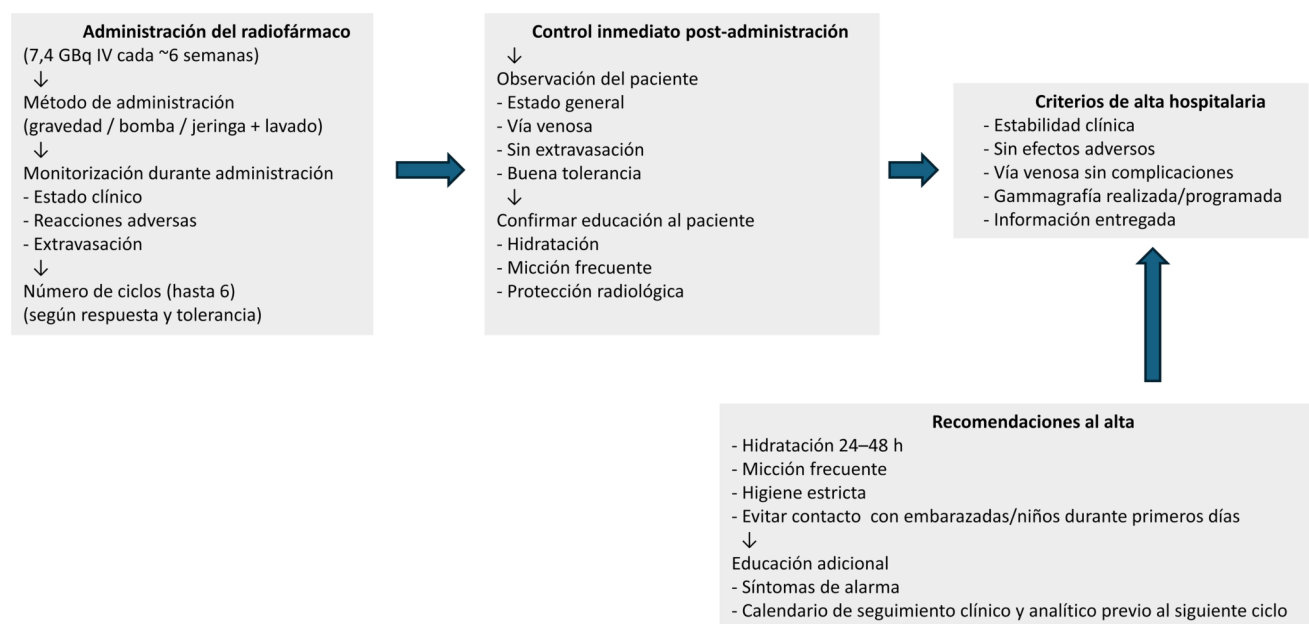


Figura 4. Circuito asistencial desde la administración del radiofármaco hasta el alta.

sistémica del tratamiento y su perfil de toxicidad potencialmente acumulativo, el seguimiento debe ser estructurado, continuo y adaptado a la situación clínica individual de cada paciente.

Los objetivos del seguimiento son:

- Detección precoz de toxicidades asociadas al tratamiento: especialmente de carácter hematológico y renal, que representan las principales limitaciones de esta terapia. En la [tabla 2](#) se recogen las posibles toxicidades y las acciones recomendadas para su manejo^{1,15,28,29}.
- Evaluación de la respuesta terapéutica: debe abordarse de manera multimodal. Aunque el PSA continúa siendo un biomarcador ampliamente utilizado, su interpretación aislada puede resultar insuficiente o incluso malinterpretarse en el contexto de terapias dirigidas como el tratamiento con radioligandos. En este sentido, las recomendaciones más recientes del PCWG4 enfatizan la necesidad de integrar pará-

metros bioquímicos, hallazgos de imagen y evolución clínica para una valoración más precisa del beneficio terapéutico²⁹. La incorporación progresiva de técnicas de imagen molecular, especialmente PSMA PET, ha supuesto un avance significativo en la caracterización de la enfermedad, aunque su papel en la evaluación de la respuesta continúa en proceso de validación.

- Optimizar la toma de decisiones clínicas a lo largo del tratamiento: la identificación de toxicidades, la evaluación de la respuesta y la evolución del estado funcional del paciente permiten ajustar la pauta terapéutica, incluyendo la posibilidad de retrasar ciclos, reducir dosis o suspender el tratamiento en caso de toxicidad significativa o progresión de la enfermedad²⁸. Este enfoque dinámico resulta especialmente relevante en un escenario clínico caracterizado por pacientes con enfermedad avanzada y múltiples líneas previas de tratamiento.
- Garantizar un manejo multidisciplinar coordinado: en este intervienen especialistas en medicina nuclear, oncología médica, urología y

Tabla 2Efectos adversos relacionados con el tratamiento con [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617

Hallazgo/síntoma	Acción recomendada	Comentarios
Toxicidad hematológica		
Principal toxicidad limitante del tratamiento		
Datos de la vida real sugieren que podría ser superior a la observada en ensayos clínicos		
Neutropenia G1-G2	Continuar tratamiento con vigilancia	Control analítico en 2-3 semanas
Neutropenia G3	Retrasar ciclo 1-2 semanas hasta recuperación a grado ≤ 1	Considerar G-CSF según protocolos
Neutropenia G4	Suspender o valorar reducción de dosis	Evaluar reserva medular
Trombocitopenia G1-G2	Continuar	Vigilar tendencia
Trombocitopenia G3	Retrasar ciclo	Considerar transfusión
Trombocitopenia G4	Suspender	Riesgo hemorrágico
Anemia sintomática	Transfusión según necesidad	No contraindica continuar si recuperación
Toxicidad renal		
Puede ser clínicamente relevante en pacientes con función renal basal comprometida		
eGFR 50-90 ml/min	Continuar	Hidratación adecuada Fomentar micción frecuente tras la administración
eGFR 30-50 ml/min	Continuar con precaución Considerar reducción de dosis	Monitorizar cada ciclo
eGFR < 30 ml/min	Suspender definitivamente	Recomendación explícita de guías
Creatinina > 2 × basal	Retrasar ciclo	Revisar fármacos nefrotóxicos
Toxicidad glandular (xerostomía, ojo seco)		
Xerostomía	Sustitutos salivales Higiene oral intensiva Sialogogos (pilocarpina en casos seleccionados) Estímulos ácidos tras la infusión para acelerar la eliminación del radiofármaco	Muy frecuente (20-60%) Evaluar adherencia
Ojo seco	Lágrimas artificiales	Dosis glandular conocida: 0,63-2,1 Gy/GBq
Toxicidad gastrointestinal		
Náuseas	Antieméticos, en función de necesidad Si grado ≥ 3 no controlable, posponer dosis	Moderadamente frecuente (35%) Habitualmente transitoria
Diarrea	Hidratación adecuada, dieta fraccionada Si grado ≥ 3 no controlable, posponer dosis	Poco frecuente (19%)
Dolor óseo		
Dolor óseo tras ciclo 1 ^a	AINE ± corticosteroides de corta duración	No implica progresión
Dolor persistente	Reevaluar con imagen	Considerar radioterapia focal
Fatiga		
Fatiga	Evaluación multifactorial Intervenciones de soporte Rehabilitación y actividad física adaptada	Muy frecuente (40-50%)

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; eGFR: tasa de filtración glomerular estimada; G-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos; HR: *hazard ratio*.

^a A pesar de la posibilidad de este efecto *flare*, el tratamiento con [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 produce un retraso significativo en la aparición del primer evento esquelético sintomático (11,5 vs. 6,8 meses; HR: 0,50)^{1,17}.

Graduación de toxicidad según CTCAE v5.0.

enfermería. La complejidad de estos pacientes, junto con las particularidades del manejo de los radiofármacos, hacen imprescindible una coordinación estrecha entre los distintos profesionales implicados, tanto en el ámbito hospitalario como en el seguimiento ambulatorio.

- Identificar y abordar situaciones clínicas específicas de la práctica real: algunas situaciones pueden no estar plenamente representadas en los ensayos clínicos, como los pacientes con incontinencia urinaria, los portadores de sondas vesicales o los pacientes en tratamiento anticoagulante, en los que el riesgo de contaminación radiactiva o de complicaciones hemorrágicas puede ser mayor. Estas circunstancias ponen de manifiesto la importancia de la educación del paciente, la adaptación de los protocolos asistenciales y la implementación de medidas de seguridad adicionales³⁰.

En conjunto, el seguimiento de los pacientes tratados con [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 no debe considerarse únicamente como una fase posterior a la administración del tratamiento, sino como un proceso continuo e integrado que condiciona de manera directa la seguridad, la eficacia y la calidad del manejo clínico.

Cronograma del seguimiento

El seguimiento de los pacientes tratados con [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 debe estructurarse en un protocolo temporal definido, que permita detectar precozmente toxicidades, optimizar la administración de los ciclos y evaluar la respuesta terapéutica de manera sistemática. Este cronograma se basa en la cinética de toxicidad del tratamiento, en especial la



Figura 5. Cronograma de los pacientes en tratamiento con [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617. AINE: antiinflamatorios no esteroideos; CLcr: aclaramiento de creatinina; CPRCm: cáncer de próstata resistente a la castración metastásico; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; G-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos; GI: gastrointestinal; IV: intravenosa; PSA: antígeno prostático específico; PSMA: antígeno prostático específico de membrana.

mielosupresión diferida, y en las recomendaciones derivadas de los ensayos clínicos, la ficha técnica y los consensos internacionales^{1,4,7,15,29–33} (fig. 5).

En la práctica clínica, el cronograma de seguimiento puede requerir adaptaciones según las características del paciente. Determinadas situaciones, como la incontinencia urinaria o el tratamiento anticoagulante, pueden implicar riesgos adicionales tras la administración del radiofármaco, sobre todo en las primeras horas tras el tratamiento, cuando persiste una actividad circulante significativa.

Resulta esencial complementar el seguimiento clínico con:

- Educación estructurada del paciente.
- Protocolos de seguridad radiológica.
- Coordinación con enfermería y radiofísica.

Evaluación antes de cada ciclo

La evaluación antes de cada administración de [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 ya se ha explicado en el apartado «Verificación previa a la administración» (tabla 1 y fig. 5).

Evaluación a las 2-3 semanas después de cada ciclo

Este periodo representa el momento de mayor riesgo de toxicidad hematológica, coincidiendo con el nadir medular. El objetivo principal de la evaluación es detectar precozmente mielosupresión significativa

(especialmente trombocitopenia y neutropenia), que pueda requerir intervenciones específicas como retraso del siguiente ciclo o medidas de soporte (factores estimulantes de colonias, transfusión).

La identificación de toxicidad en esta evaluación es crítica para evitar complicaciones acumulativas en ciclos posteriores.

Evaluación de la respuesta cada 2 ciclos

Las recomendaciones actuales del PCWG4 enfatizan la necesidad de una evaluación multimodal, evitando decisiones basadas exclusivamente en cambios en el PSA y promoviendo la integración de biomarcadores, imagen y evolución clínica²⁹. Además, se recomienda documentar de manera sistemática el tipo de progresión (bioquímica, radiológica o clínica), dado que estos patrones pueden diferir y tener implicaciones terapéuticas distintas.

A día de hoy no existe consenso respecto al papel de la PSMA PET en la monitorización de la respuesta terapéutica durante el tratamiento, lo que hace necesaria la realización de estudios adicionales que permitan definirlo^{29,31}.

Evaluación al finalizar el tratamiento

Al completar el tratamiento (habitualmente tras 6 ciclos o en caso de suspensión anticipada) debe hacerse una evaluación global para establecer el grado de respuesta (respuesta parcial, estabilidad o progresión) y

definir la estrategia posterior, incluyendo seguimiento o nuevas líneas terapéuticas.

Según la EANM, la mejor técnica de imagen para la reestadificación es la PSMA PET. Los criterios de respuesta mediante PSMA PET, denominados RECIP 1.0 (*Response Evaluation Criteria in PSMA PET/CT*), han demostrado su relación con la supervivencia global y como biomarcador de respuesta precoz²¹, siendo necesaria su implementación en ensayos clínicos³⁴. Además de la PET, se debería realizar al menos una TC diagnóstica que permita detectar lesiones PSMA negativas, dejando la gammagrafía ósea o la [¹⁸F]FDG PET para casos seleccionados¹⁵.

Seguimiento a medio y largo plazo

Tras la finalización del tratamiento, se recomienda un seguimiento periódico cada 3 meses que incluya:

- Determinación del PSA.
- Hemograma.
- Función renal.
- Evaluación clínica.

Este seguimiento es especialmente relevante para:

- Detectar toxicidades tardías (especialmente hematológicas o renales).
- Monitorizar la progresión de la enfermedad.
- Evaluar la elegibilidad para posibles retratamientos o nuevas terapias.

Debe tenerse en cuenta que la exposición acumulada a radiación puede asociarse a efectos a largo plazo, lo que refuerza la necesidad de una monitorización prolongada³⁵.

Evaluación y manejo de las toxicidades

La terapia con [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 presenta un perfil de toxicidad generalmente favorable en comparación con otras opciones sistémicas en el CPRCm; sin embargo, no está exenta de efectos adversos relevantes. La evaluación sistemática y el manejo precoz de las toxicidades son esenciales para garantizar la seguridad del paciente y permitir la administración completa del tratamiento^{1,15,29,31,34} (tabla 2 y fig. 6).

Las toxicidades deben registrarse de manera estandarizada utilizando escalas validadas, preferiblemente los *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE v5.0) y PRO-CTCAE cuando sea posible, e integrarse con la valoración clínica y analítica en cada visita³⁶.

Criterios de modificación o suspensión del tratamiento

La optimización del tratamiento con [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 requiere una evaluación continua del balance entre eficacia y toxicidad. En este contexto, la modificación, el retraso o la suspensión del tratamiento debe basarse en criterios clínicos, analíticos y radiológicos bien definidos, con el objetivo de minimizar los riesgos sin comprometer el beneficio terapéutico.

Las recomendaciones actuales se apoyan en la ficha técnica del fármaco, los ensayos clínicos de registro y los consensos internacionales, y deben aplicarse de forma individualizada en el marco de un comité multidisciplinar^{1,4,29,31} (tabla 3).

Tratamiento más allá de la progresión

Uno de los aspectos más relevantes en la práctica clínica es la posibilidad de continuar el tratamiento a pesar de ciertos criterios de progresión. El PCWG4 introduce el concepto de «beneficio clínico mantenido», que permite continuar el tratamiento en pacientes seleccionados, siempre que se cumplan las siguientes condiciones:

- Estabilidad o mejoría de los síntomas.
- Ausencia de toxicidad limitante.
- Estado funcional preservado.
- Progresión limitada o discordante (p. ej., progresión bioquímica aislada).

Este enfoque es especialmente relevante en terapias como [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617, en la que la respuesta puede ser heterogénea y no siempre reflejada de inmediato en los biomarcadores convencionales²⁹.

Evaluación de la respuesta

La evaluación de la respuesta al tratamiento con [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 en pacientes con CPRCm debe centrarse en el beneficio clínico global, integrando parámetros bioquímicos, clínicos y de imagen. Este enfoque es especialmente relevante en el contexto de terapias dirigidas, en las que la heterogeneidad tumoral y los mecanismos de acción pueden dar lugar a patrones de respuesta no convencionales²⁹ (tabla 4).

Se puede considerar beneficio clínico cuando existe:

- Mejoría o estabilidad de los síntomas.
- Control del dolor.
- Mantenimiento del estado funcional.
- Estabilidad o respuesta en la imagen.

Cuestiones prácticas

«Perlas prácticas» del día a día

Cómo manejar a los pacientes que llegan deshidratados o con creatinina en el límite

Los riñones son órganos limitantes de la dosis debido a que son la principal vía de excreción de [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 y a la expresión del PSMA en las células tubulares proximales³⁷, con una semivida de eliminación de 4,9 h, que puede variar significativamente en función del filtrado glomerular¹. Los pacientes pueden presentar filtrados límite (30-50 ml/min) por tratamientos previos, edad avanzada o antecedentes de uropatía obstructiva. Para optimizar la excreción se debe:

- Evaluar en la consulta pretratamiento la hidratación basal, la función renal y las limitaciones a una hidratación intensiva (cardiopatía, antecedentes de retención urinaria). Evitar medicaciones nefrotóxicas concomitantes, como antiinflamatorios no esteroideos y contrastes yodados.
- Si existe deshidratación previa, fomentar la hidratación oral los días previos y posteriores a la infusión (3-4 días) con 2-3 l de agua diarios.
- Iniciar hidratación intravenosa desde 30 min antes hasta horas después de la infusión (500-1000 ml, 250 ml/h). Si no se tolera una hidratación intensiva, personalizar el volumen (p. ej., 500 ml), monitorizar la diuresis tras la infusión y, si no es adecuada, administrar diuréticos de asa (furosemida 40 mg por vía intravenosa) o realizar sondaje vesical para minimizar la dosimetría renal y vesical. Los pacientes con insuficiencia renal grave no son candidatos a [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617.

Evaluación de la respuesta durante el tratamiento: PSA y rastreo de distribución

El rastreo de distribución (RD) (rastreo corporal, SPECT-CT o ambos), los niveles de PSA y el seguimiento clínico son básicos para detectar progresión o respuesta, y deben ser valorados de manera conjunta (concordancia o discordancia entre ellos). De forma aislada, el incremento del dolor postratamiento o la elevación del PSA (este último en los primeros 2 ciclos) no implican progresión, y solo una reducción en la captación del RD no implica necesariamente respuesta al tratamiento:

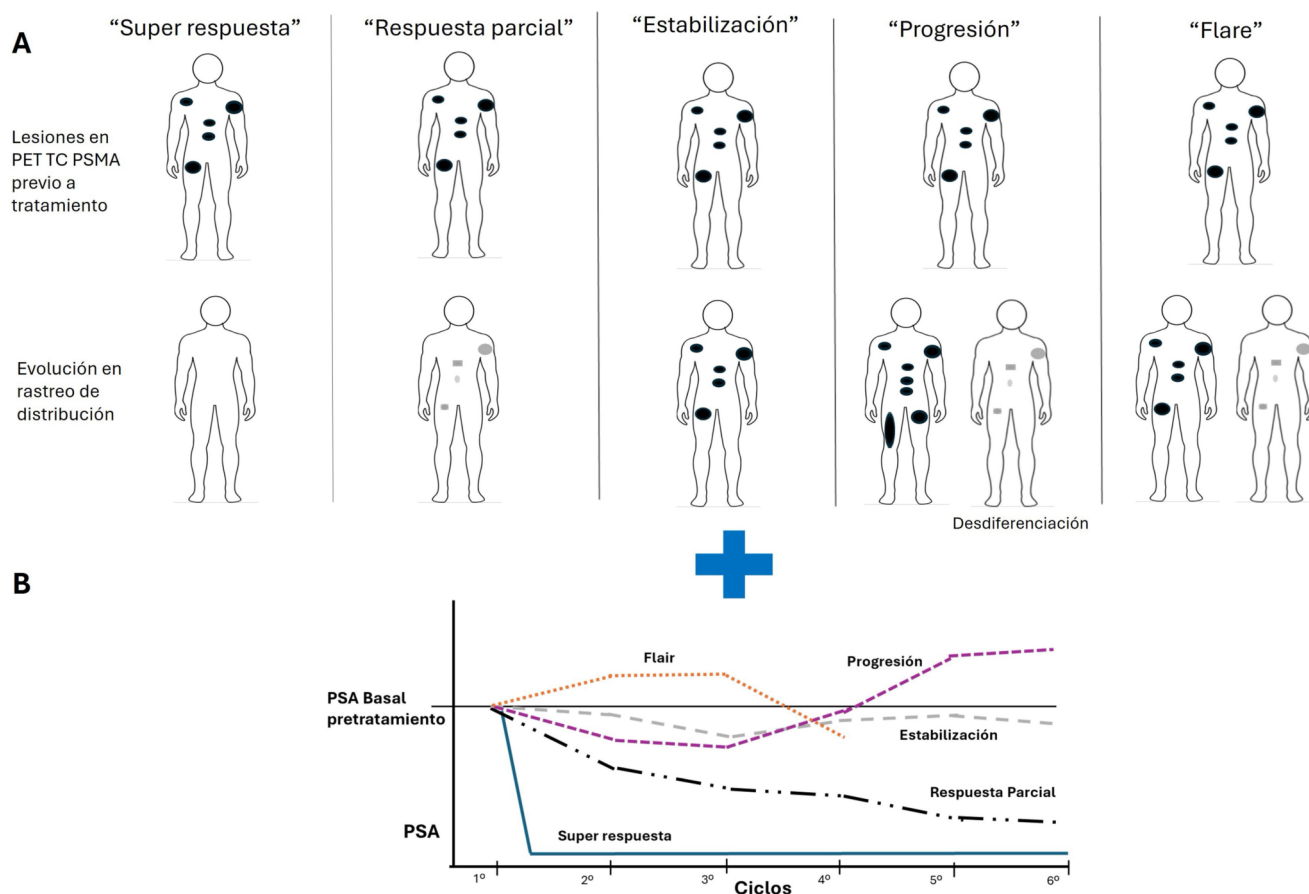


Figura 6. Patrones de respuesta a $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA-617}$. El rastreo de distribución y la respuesta bioquímica deben valorarse conjuntamente. A: modelos de respuesta en rastreo de distribución durante el tratamiento. B: ejemplos de respuesta bioquímica. PET-CT: tomografía por emisión de positrones con tomografía computarizada; PSA: antígeno prostático específico; PSMA: antígeno prostático específico de membrana.

Tabla 3

Criterios de modificación o suspensión del tratamiento con $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA-617}$

Modificación/ suspensión	Indicación	Recomendaciones
Retraso del tratamiento	Toxicidad hematológica grado ≥ 2 -3 Recuperación hematológica incompleta (especialmente trombocitopenia o neutropenia) Toxicidad renal grado ≥ 2 Infección activa o situación clínica aguda Deterioro del estado funcional (ECOG ≥ 2 transitorio)	Retraso hasta la recuperación a grado ≤ 1 o basal Si el retraso se prolonga más allá de 4 semanas, debe considerarse la suspensión definitiva del tratamiento ²
Reducción de dosis	Toxicidad hematológica recurrente grado ≥ 3 Toxicidad renal clínicamente significativa Pacientes frágiles con reserva funcional limitada	Reducción estándar del 20% de la actividad administrada (aproximadamente 5,9 GBq) Si persistencia de toxicidad relevante tras la reducción, considerar suspensión definitiva del tratamiento ^{2,7}
Suspensión temporal	Mielosupresión grado ≥ 3 Toxicidad renal grado ≥ 2 -3 Eventos adversos no hematológicos clínicamente relevantes Complicaciones intercurrentes (infecciones, descompensación de comorbilidad)	Considerar reintroducción del tratamiento tras la recuperación, preferiblemente con ajuste de dosis si el evento ha sido significativo
Suspensión definitiva	<i>Criterios clínicos y analíticos</i> Toxicidad hematológica grado 4 persistente o recurrente Toxicidad renal grado ≥ 3 recurrente o deterioro progresivo de la función renal eGFR < 30 ml/min de forma persistente Toxicidad no hematológica grave no controlable <i>Criterios oncológicos</i> Progresión radiológica confirmada asociada a deterioro clínico Ausencia de beneficio clínico tras varios ciclos Empeoramiento del estado funcional (ECOG ≥ 3)	La decisión de suspensión no debe basarse exclusivamente en la progresión bioquímica (PSA), sino en una evaluación global del beneficio clínico ³

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; eGFR: tasa de filtración glomerular estimada; PSA: antígeno prostático específico.

Tabla 4Evaluación de la respuesta al tratamiento con [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617

Evaluación	Aspectos clave	Comentarios
Evaluación bioquímica (PSA)	Biomarcador principal: PSA Respuesta: ↓ ≥ 50% PSA Progresión: ↑ ≥ 25% (confirmado) Estable: cambios intermedios	Puede no correlacionarse con la imagen Posible <i>flare</i> inicial No refleja heterogeneidad tumoral Interpretar siempre en contexto clínico (no usarlo solo)
Evaluación por imagen	TC/RM: criterios RECIST PSMA PET: evaluación funcional	PSMA PET: alta sensibilidad, respuesta precoz, detecta heterogeneidad No completamente estandarizado Combinar con otras técnicas
Evaluación clínica	Dolor (escalas analógicas, consumo de analgésicos) Estado funcional (ECOG) Síntomas Calidad de vida	Puede haber mejoría clínica sin respuesta en PSA Componente clave centrado en el paciente
Discordancia de resultados	PSA; imagen y clínica pueden no coincidir	Confirmar progresión antes de cambios Integrar todos los datos Evitar decisiones con un solo parámetro
Evaluación temporal	Respuesta no siempre inmediata	Precaución en evaluación precoz (1-2 ciclos) Evaluación formal: ~12 semanas Confirmar progresión antes de suspender

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PET: tomografía por emisión de positrones; PSA: antígeno prostático específico; PSMA: antígeno prostático específico de membrana; RECIST: *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*; RM: resonancia magnética; TC: tomografía computarizada.

- RD: es básico disponer de imágenes de PSMA PET pretratamiento y del RD del primer ciclo para monitorizar su evolución. El RD condiciona un cambio en el manejo terapéutico hasta en el 49%^{23,38}. La disminución del número de lesiones o de la intensidad de captación generalmente implica respuesta, pero en contexto de una elevación del PSA puede significar desdiferenciación de las lesiones y progresión.
- PSA: se considera progresión bioquímica una elevación del 25% respecto al PSA pretratamiento, y respuesta parcial una reducción mayor del 50%³⁹.

Sin embargo, una elevación del PSA en las primeras 12 semanas sin progresión en el RD puede representar un fenómeno *flare* o «pseudo-progresión bioquímica» debido a la lisis tumoral, y no implica fracaso terapéutico, sino que más bien es un signo de respuesta positiva a la terapia. La concordancia de empeoramiento del RD y progresión bioquímica requiere una reestadificación por probable progresión a terapia, pero una disminución de la captación en el RD con clara progresión del PSA sugiere también progresión por desdiferenciación. Un pequeño porcentaje de pacientes (9,2%) presentan una drástica disminución del PSA (> 90%) con práctica desaparición de la captación en el RD, siendo pacientes superrespondedores con respuestas mantenidas a la terapia⁴⁰.

En la figura 6 se exponen de forma práctica y resumida los posibles patrones de la evaluación del RD y el PSA.

Errores frecuentes y cómo evitarlos

- Pacientes que están en progresión activa previamente al tratamiento con [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617: puesto que la elevación del PSA por encima del valor basal pretratamiento supone una interrupción de la terapia, es imprescindible disponer de los niveles de PSA los 5 días previos al primer ciclo, que será considerado el nivel basal, para descartar falsas progresiones bioquímicas debidas a la elevación del PSA en las semanas previas al inicio del tratamiento.
- Las terapias sistémicas previas reducen la reserva de médula ósea, con menor tolerancia a [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617: debe recogerse esta información en la consulta de planificación con el objetivo de monitorizar y colaborar estrechamente con oncología médica. Es obligado monitorizar las toxicidades al menos a las 2-3 semanas de la administración del ciclo para corregir toxicidades y poder administrar el mayor número de ciclos.

Consideraciones avanzadas

La rápida expansión de la terapia con [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 ha puesto de manifiesto múltiples áreas de incertidumbre que requieren una evaluación rigurosa y sistemática:

- Selección óptima de los pacientes: aunque el ensayo VISION definió la positividad por PSMA como captación superior a la del hígado y ausencia de lesiones dominantes PSMA negativas^{1,41}, estos criterios no son necesariamente los más discriminativos. En el ensayo TheraP, que exigió SUVmax ≥ 20 y ausencia de discordancia FDG + /PSMA-, se lograron mayores tasas de respuesta¹⁰. Por ello, la validación prospectiva de biomarcadores de imagen es esencial, dada su fuerte asociación con la respuesta y la supervivencia global.
- Secuenciación terapéutica: el ensayo PSMAfore demostró mejoría de la supervivencia libre de progresión radiográfica en pacientes con progresión a ARPI antes de quimioterapia con taxanos⁷. Por su parte, el ENZA-p mostró un beneficio significativo en la supervivencia global al combinar ARPI con [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617⁴². Sin embargo, las guías clínicas se siguen manteniendo prudentes y consideran el tratamiento «útil en ciertas circunstancias», tanto antes como después del docetaxel⁴¹.
- Expansión hacia estadios más tempranos: el ensayo UpFrontPSMA demostró una mayor tasa de PSA indetectable en enfermedad sensible a hormonas⁴³. Más recientemente, el ensayo de fase 2 BULLSEYE prolongó significativamente la supervivencia libre de progresión en la enfermedad oligometastásica sensible a hormonas con toxicidad mínima⁴⁴, pero se requieren ensayos de fase 3 para confirmar estos hallazgos.
- Retratamiento y terapia extendida: los estudios retrospectivos indican que la readministración tras un intervalo libre de tratamiento puede ser eficaz y segura^{45,46}. La terapia extendida más allá de 6 ciclos podría aportar beneficio adicional, aunque exige vigilancia estrecha por el riesgo de hematotoxicidad acumulativa⁴⁷.
- Dosimetría personalizada: aunque el régimen aprobado es de dosis fijas de 7,4 GBq cada 6 semanas, los estudios recientes demuestran una relación dosis-respuesta: las lesiones que reciben > 7,5 Gy presentan mejores respuestas de PSA y mayor supervivencia libre de progresión^{48,49}. La simplificación de la dosimetría, mediante su obtención en punto único a las 72 h y el uso de modelos de inteligencia arti-



Figura 7. Seguimiento y manejo de las toxicidades en la terapia con [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617. ANC: recuento absoluto de neutrófilos (*absolute neutrophil count*); CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; eGFR: tasa de filtración glomerular estimada; G-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos; IV: intravenosa; PCWG3: *Prostate Cancer Working Group 3*; PET: tomografía por emisión de positrones; PROs: *patient-reported outcomes*; PSA: antígeno prostático específico; RECIST: *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*; TC: tomografía computarizada; RM: resonancia magnética; WBC: leucocitos (*white blood cells*).

cial que predican la dosis a partir de la PET-TC preterapéutica, está facilitando su implementación clínica⁵⁰.

- Mecanismos de resistencia: las alteraciones en vías de reparación del ADN (ATM, BRCA2, CHEK2) y en TP53 se asocian con resistencia^{51–53}. Además, existe radiorresistencia intrínseca de las micrometástasis óseas, donde la radiación beta de baja transferencia lineal de energía puede resultar insuficiente⁵⁴. Para superar estas limitaciones, los emisores alfa, los electrones Auger y las combinaciones alfa-beta son las estrategias más prometedoras.
- Combinaciones terapéuticas: el ensayo LuPIN mostró respuestas de PSA $\geq 50\%$ en el 61% de los pacientes pretratados al combinar la terapia con radioligandos con el radiosensibilizador idronoxil⁵⁵. Por otro lado, la irradiación mediante radioterapia externa puede aumentar la expresión de PSMA. La combinación con ²²³Ra pretende tratar micrometástasis óseas resistentes a la radiación beta⁵⁶, mientras que la inmunoterapia se apoya en los efectos inmunoestimuladores en un tumor inmunológicamente «frío»⁵⁷.
- Desarrollo de emisores alfa (²²⁵Ac-PSMA, ²¹²Pb, ¹⁶¹Tb): constituye otra vía prometedora para la enfermedad resistente a [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617⁵⁸.
- Toxicidad a largo plazo: búsqueda de estrategias que puedan reducir las toxicidades derivadas del tratamiento sin perder eficacia.
- Armonización de los criterios de selección y seguimiento para garantizar unos resultados homogéneos: la creación de registros nacionales permitiría evaluar la práctica real. España cuenta con fortalezas estructurales (red hospitalaria, experiencia multicéntrica y un marco regulatorio favorable a la dosimetría), pero persisten desafíos como la disponibilidad limitada de emisores alfa.

Conclusiones

La incorporación de [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 en el tratamiento del CPRCm representa un avance terapéutico relevante que exige una selección rigurosa de los pacientes basada en la imagen molecular con PSMA, un procedimiento estandarizado, una monitorización estructurada y un manejo activo de las principales toxicidades (fig. 7). La coordinación multidisciplinar resulta imprescindible para optimizar la indicación e individualizar las decisiones terapéuticas. Las restricciones de financiación del SNS condicionan la práctica clínica real y deben integrarse en la valoración de cada candidato. Persisten múltiples áreas de incertidumbre (secuenciación terapéutica, retratamiento o expansión a estadios más tempranos, entre otras) que harán evolucionar este posicionamiento. Las recomendaciones aquí recogidas reflejan la opinión consensuada del panel, se proponen como una orientación práctica y no sustituyen al juicio clínico individualizado.

Autoría

Todos los autores han participado en el análisis y la interpretación de la información, en la redacción de la primera versión del texto, en la revisión crítica de las versiones sucesivas y en la aprobación de la versión final antes de su envío para publicación.

Consentimiento informado

Al tratarse de un documento de posicionamiento elaborado por un panel de expertos, sin participación directa de pacientes, no fue necesario obtener el consentimiento informado.

Consideraciones éticas

El presente trabajo no incluye estudios con seres humanos ni con animales realizados por ninguno de los autores.

Declaración del uso de la IA generativa y de las tecnologías asistidas por la IA en el proceso de redacción

Durante la preparación de este trabajo, los autores utilizaron ChatGPT (OpenAI) exclusivamente como apoyo gráfico para la elaboración visual de figuras previamente elaboradas y consensuadas por el panel. Tras utilizar la herramienta, los autores revisaron y editaron el contenido resultante, y asumen la plena responsabilidad por el contenido de la publicación.

Financiación

Novartis Farmacéutica S.A. ha proporcionado apoyo financiero para las reuniones de expertos, pero no ha participado de ningún modo en el contenido de esta publicación, que ha sido desarrollada de manera independiente por los autores.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses en relación con el contenido de este documento.

Bibliografía

- Sartor O, de Bono JS, Chi KN, et al. Lutetium-177-PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2021;385:1091–1103, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2107322>.
- U.S., Food, Drug Administration. FDA approves lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan for metastatic castration-resistant prostate cancer. Silver Spring (MD): FDA; 2022. Disponible en: <https://www.fda.gov/>.
- European Medicines Agency. Amsterdam: EMA; 2022. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/>.
- Agencia Española de Medicamentos, Productos Sanitarios. Informe de posicionamiento terapéutico de lutecio (177Lu) vipivotida tetraxetán (Pluvicto®) en cáncer de próstata metastásico resistente a la castración. Madrid: AEMPS; 2024.
- European Medicines Agency. Pluvicto (lutecio [177Lu] vipivotida tetraxetán): ficha técnica o resumen de las características del producto. Amsterdam: EMA; 2022. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/pluvicto-epar-product-information_es.pdf.
- U.S., Food, Drug Administration. FDA expands Pluvicto's indication for metastatic castration-resistant prostate cancer. Silver Spring (MD): FDA; 2025. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-expands-pluvictos-metastatic-castration-resistant-prostate-cancer-indication>.
- Morris MJ, Castellano D, Herrmann K, et al. A randomised controlled phase 3 trial of lutetium-177-PSMA-617 in taxane-naïve patients with progressive metastatic castration-resistant prostate cancer (PSMAfore). *Lancet*. 2024;404:1227–1239.
- Kuo PH, Benson T, Messmann R, Groaning M. Why we did what we did: PSMA PET/CT selection criteria for the VISION trial. *J Nucl Med*. 2022;63:816–818.
- Ministerio de Sanidad. Informe público sobre la decisión de inclusión en la prestación farmacéutica de lutecio (177Lu) vipivotida tetraxetán (Pluvicto®) en el tratamiento del cáncer de próstata metastásico. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2025.
- Buteau JP, Martin AJ, Emmett L, et al. PSMA and FDG-PET as predictive and prognostic biomarkers in patients given [177Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel for metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a biomarker analysis from a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2022;23:1389–1397.
- Kuo PH, Morris MJ, Hesterman J, et al. Quantitative 68Ga-PSMA-11 PET and clinical outcomes in metastatic castration-resistant prostate cancer following 177Lu-PSMA-617 (VISION trial). *Radiology*. 2024;312:e233460.
- Seifert R, Emmett L, Rowe SP, et al. Second version of the Prostate Cancer Molecular Imaging Standardized Evaluation framework including response evaluation for clinical trials (PROMISE V2). *Eur Urol*. 2023;83:405–412.
- Muniz M, Sartor O, Orme JJ, et al. Outcomes for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer and liver metastasis receiving [177Lu]Lu-PSMA-617. *J Nucl Med*. 2024;65:1932–1938.
- Shamshirgaran A, Sahafi P, Samadi MH, et al. Efficacy and safety of lutetium-177 (177Lu)-PSMA-617 in metastatic castration-resistant prostate cancer patients with superscan pattern: a retrospective cohort study. *Ann Nucl Med*. 2026;40:298–309.
- Kratochwil C, Fendler WP, Eiber M, et al. Joint EANM/SNMMI procedure guideline for the use of 177Lu-labeled PSMA-targeted radioligand therapy (177Lu-PSMA-RLT). *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2023;50:2830–2845, <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-023-06255-8>.
- Directiva 2013/59/Euratom del Consejo, de 5 de diciembre de 2013, por la que se establecen normas básicas de seguridad para la protección contra los peligros derivados de la exposición a radiaciones ionizantes. *Diario Oficial de la Unión Europea*. 2014;L13:1–73.
- Real Decreto 1029/2022, de 20 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento sobre protección de la salud contra los riesgos derivados de la exposición a las radiaciones ionizantes. *Boletín Oficial del Estado*. 2022;305.

18. Real Decreto 601/2019, de 18 de octubre, sobre justificación, optimización del uso de las radiaciones ionizantes para la protección radiológica de las personas con ocasión de exposiciones médicas. *Boletín Oficial del Estado*. 2019;262.
19. Real Decreto 673/2023, de 18 de Jul, por el que se establecen los criterios de calidad, seguridad de las unidades asistenciales de medicina nuclear. *Boletín Oficial del Estado*. 2023;171.
20. Sjögren Gleisner K, Chouin N, Minguez Gabina P, et al. EANM dosimetry committee recommendations for dosimetry of ¹⁷⁷Lu-labelled somatostatin receptor- and PSMA-targeting ligands. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022;49:1778–1809, <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-022-05727-7>.
21. Hofman MS, Emmett L, Sandhu S, et al. [177Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet*. 2021;397:797–804.
22. Kratochwil C, Giesel FL, Stefanova M, et al. PSMA-targeted radionuclide therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer with ¹⁷⁷Lu-labeled PSMA-617. *J Nucl Med*. 2016;57:1170–1176, <http://dx.doi.org/10.2967/jnumed.115.171397>.
23. Yadav S, Lowery B, Tsuchiy AM, et al. Impact of posttreatment SPECT/CT on patient management during ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 radiopharmaceutical therapy. *J Nucl Med*. 2024;65:1395–1401, <http://dx.doi.org/10.2967/jnumed.124.267955>.
24. Derlin T, Sommerlath Sohns JM, Schmuck S, et al. Influence of short-term dexamethasone on the efficacy of ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Prostate*. 2020;80:619–631, <http://dx.doi.org/10.1002/pros.23974>.
25. Suman S, Parghane RV, Joshi A, Prabhaskar K, Talole S, Basu S. Combined ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 PRLT and abiraterone acetate versus ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 PRLT monotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Prostate*. 2021;81:1225–1234, <http://dx.doi.org/10.1002/pros.24219>.
26. Rosar F, Kochems N, Bartholomä M, et al. Renal safety of [177Lu]Lu-PSMA-617 radioligand therapy in patients with compromised baseline kidney function. *Cancers (Basel)*. 2021;13:3095, <http://dx.doi.org/10.3390/cancers13123095>.
27. Maffey-Steffan J, Scarpa L, Sviridenka A, et al. Impact of post-therapeutic whole-body scintigraphy in PSMA-targeted therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020;47:695–712, <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-019-04583-2>.
28. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Pluvicto 1.000 MBq/ml solución inyectable y para perfusión. Madrid: Centro de Información online de Medicamentos (CIMA). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1221703001/FT_1221703001.html.
29. Armstrong AJ, Morris MJ, Abida W, et al. Trial design and objectives for patients with prostate cancer: recommendations from the Prostate Cancer Working Group 4. *J Clin Oncol*. 2026;44:1249–1265.
30. Crowley JR. Critical challenges in Pluvicto therapy: incontinent and anticoagulated patients. *J Nucl Med Technol*. 2023;51:279–281.
31. Hope TA, Antonarakis ES, Bodei L, et al. SNMMI consensus statement on patient selection and appropriate use of ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 radionuclide therapy. *J Nucl Med*. 2023;64:1417–1423.
32. Calais J, Morris MJ, Kendi AT, et al. Best patient care practices for administering PSMA-targeted radiopharmaceutical therapy. *J Nucl Med*. 2024;65:1666–1671.
33. Iravani A, Violet J, Azad A, Hofman MS. Lutetium-177 prostate-specific membrane antigen (PSMA) theranostics: practical nuances and intricacies. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2020;23:38–52.
34. Murthy V, Voter AF, Nguyen K, et al. Efficacy and toxicity of [177Lu]Lu-PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer: results from the U.S. expanded-access program and comparisons with phase 3 VISION data. *J Nucl Med*. 2024;65:1740–1744.
35. Eifer M, Sutherland DEK, Goncalves I, et al. Therapy-related myeloid neoplasms after [177Lu]Lu-PSMA therapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a case series. *J Nucl Med*. 2025;66:579–584.
36. National Cancer Institute. *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 5.0*. Bethesda (MD): U.S. Department of Health and Human Services; 2017.
37. Emmett L, John N, Pathmanandavel S, et al. Patient outcomes following a response biomarker-guided approach to treatment using ¹⁷⁷Lu-PSMA-I&T in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (Re-SPECT). *Ther Adv Med Oncol*. 2023;15:17588359231156392, <http://dx.doi.org/10.1177/17588359231156392>.
38. Herrmann K, Rahbar K, Eiber M, et al. Renal and multiorgan safety of ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer in the VISION dosimetry substudy. *J Nucl Med*. 2023;65:71–78, <http://dx.doi.org/10.2967/jnumed.123.265448>.
39. Mahajan S, Grewal RK, Friedman KP, Schöder H, Pandit-Taskar N. Assessment of salivary gland function after ¹⁷⁷Lu-PSMA radioligand therapy: current concepts in imaging and management. *Transl Oncol*. 2022;21:101445, <http://dx.doi.org/10.1016/j.tranon.2022.101445>.
40. De Bakker M, Dominicus N, Meeuwis A, et al. Urinary excretion kinetics of [177Lu]Lu-PSMA-617. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2023;50:3572–3575, <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-023-06328-8>.
41. National Comprehensive Cancer Network. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: prostate cancer. Version 2026*. Plymouth Meeting (PA): NCCN; 2026. Disponible en: <https://www.nccn.org/>.
42. Emmett L, Subramaniam S, Crumbaker M, et al. [177Lu]Lu-PSMA-617 plus enzalutamide in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (ENZA-p): an open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2024;25:563–571, [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(24\)00135-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(24)00135-9).
43. Azad AA, Bressel M, Tan H, et al. Sequential [177Lu]Lu-PSMA-617 and docetaxel versus docetaxel in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (Up-FrontPSMA): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2024;25:1267–1276.
44. Privé B, Noordzij W, Muselaers C, et al. [177Lu]Lu-PSMA-617 in oligometastatic hormone-sensitive prostate cancer (BULLSEYE): an open-label, randomised, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2026;27:461–469, [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(25\)00762-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(25)00762-4).
45. Seifert R, Telli T, Lapa C, et al. Safety and efficacy of extended therapy with [177Lu]Lu-PSMA: a German multicenter study. *J Nucl Med*. 2024;65:909–916, <http://dx.doi.org/10.2967/jnumed.123.267321>.
46. Nikitas J, Holzgreve A, Juarez J, et al. Phase 2 prospective trial of retreatment with [177Lu]Lu-PSMA-617 molecular radiotherapy for metastatic castration-resistant prostate cancer (RE-LuPSMA). *J Nucl Med*. 2026;67:674–680, <http://dx.doi.org/10.2967/jnumed.125.271231>.
47. Mirshahvalad SA, Iravani A, Fendler WP, et al. Rechallenge and extended [177Lu]Lu-PSMA therapy in metastatic prostate cancer. *J Nucl Med*. 2025;66:1300–1310, <http://dx.doi.org/10.2967/jnumed.125.270889>.
48. Grkovski M, Krebs SS, O'Donoghue JA, et al. Lesion absorbed dose-response relationship in mCRPC undergoing [177Lu]Lu-PSMA-617 therapy. *J Nucl Med*. 2025;66:245–253, <http://dx.doi.org/10.2967/jnumed.125.270170>.
49. Dieudonné A, Terro A, Dumouchel A, et al. Clinical value of per-treatment whole-body single-time-point automated dosimetry for [177Lu]Lu-PSMA-617. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2026;53:1123–1135, <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-026-07823-4>.
50. Yazdani E, Sadeghi M, Karamzade Ziarati N, et al. Machine learning-based dose prediction in [177Lu]Lu-PSMA-617 therapy by integrating biomarkers and radiomic features from [68Ga]Ga-PSMA-11 positron emission tomography/computed tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2025;123:891–908, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2025.05.014>.
51. Raychaudhuri R, Mo G, Haffner M, et al. PSMA expression and response to ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 in men with and without DNA damage repair mutations. *J Clin Oncol*. 2023;41(16 Suppl), abstr 5055.
52. Sartor O, Ledet E, Huang M, et al. Prediction of resistance to ¹⁷⁷Lu-PSMA therapy by assessment of baseline circulating tumor DNA biomarkers. *J Nucl Med*. 2023;64:1721–1725, <http://dx.doi.org/10.2967/jnumed.123.266167>.
53. Stuparu AD, Capri JR, Meyer CAL, et al. Mechanisms of resistance to PSMA-targeted radioligand therapy in a mouse model. *J Nucl Med*. 2021;62:989–995, <http://dx.doi.org/10.2967/jnumed.120.256263>.
54. Hofman MS, Violet J, Hicks RJ, et al. [177Lu]Lu-PSMA-617 radionuclide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPSMA trial): a single-centre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2018;19:825–833, [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30198-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30198-0).
55. Pathmanandavel S, Crumbaker M, Yam AO, et al. Men with end-stage metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPIN): patient outcomes and predictors of treatment response in a phase I/II trial. *J Nucl Med*. 2022;63:560–566, <http://dx.doi.org/10.2967/jnumed.121.262552>.
56. Kostos L, Buteau JP, Xie J, et al. Lutetium-177 [177Lu]Lu-PSMA-I&T plus radium-223 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (AlphaBet): an interim analysis of the investigator-initiated, single-centre, single-arm, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol*. 2025;26:1479–1488, [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(25\)00559-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(25)00559-5).
57. Altunay B, Schäfer L, Morgenroth A, et al. Combining PSMA-targeted radiopharmaceutical therapy with immunotherapy. *J Nucl Med*. 2025;66:1522–1527, <http://dx.doi.org/10.2967/jnumed.125.270317>.
58. Kratochwil C, Giesel FL, Heussel CP, et al. Patients resistant to PSMA-targeting (-radiation therapy often harbor DDR-associated mutations. *J Nucl Med*. 2020;61:683–688, <http://dx.doi.org/10.2967/jnumed.119.234559>.