

# Teranosztikumok alkalmazása prosztatarákban

GARAI ILDIKÓ<sup>1,2</sup>, NAGY GÁBOR<sup>1</sup>, BÁTYI FERENC<sup>1</sup>, HASCSI ZSOLT<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Scanomed Orvosi, Diagnosztikai, Kutató és Oktató Kft., <sup>2</sup>Debreceni Egyetem, Orvosi Képzőközpont Klinikai, Nukleáris Medicina nem Önálló Tanszék, Debrecen

## Levelezési cím:

Dr. Garai Ildikó, Scanomed Orvosi, Diagnosztikai, Kutató és Oktató Kft., 4032 Debrecen, Nagyerdei körút 98.  
Tel.: +36 52/526-030, e-mail: garai@belklinika.com

## Közlésre érkezett:

2020. január 7.

## Elfogadva:

2020. január 28.

A prosztatarák diagnosztikájában és terápiájában a radiofarmakonok és a hibrid technológia (PET/CT, PET/MRI) fejlődése új lehetőséget nyitott meg. A kolin-PET pontosabb korai diagnosztikát biztosít, mely a személyre szabott, metasztázis-célt terápia megválasztását segíti. A teranosztikumként alkalmazható PSMA-radiofarmakonok hazánkban még nem elérhetők. A <sup>68</sup>Ga-cal vagy <sup>18</sup>F-cal jelölt PSMA kiváló diagnosztikai radiofarmakon, mely a kolin-PET-nél érzékenyebben képes ábrázolni a primer folyamatot és annak metasztázisait, különösen alacsony PSA-szint esetén. A béta-sugárzó <sup>177</sup>Lu-jelölt PSMA a diagnosztikus molekula terápiás párjaként effektíven kezeli a metasztázisrezisztens prosztatarákos betegeket. Jelen közleményünkben az európai ajánlás alapján elemezzük a PSMA radioligandum terápia (PRLT) helyét a prosztatarákos betegek kezelésében. *Magy Onkol* 64:133–137, 2020

**Kulcsszavak:** teranosztikum, PSMA, prosztatarák

*Development of radiochemistry and hybrid technology resulted in a new era in the management of prostate cancer. Choline PET provides more sensitive and accurate diagnosis, and it can support the personalized, metastases-directed therapies. PSMA radioligands are used as theranostics worldwide but are not available in Hungary. <sup>68</sup>Ga- or <sup>18</sup>F-labelled molecules are excellent diagnostic agents which can detect the primary process and its metastases more sensitively than choline, especially at lower PSA levels. <sup>177</sup>Lu-labelled PSMA ligand as a therapeutic pair of the diagnostic molecules can provide an effective therapeutic option in metastatic castration resistant prostate cancer. In this publication we review PSMA radioligand therapy (PRLT) in management of prostate cancer based on the recently published European guideline.*

*Garai I, Nagy G, Bátyi F, Hascsi Z. Theranostics in prostate cancer. *Magy Onkol* 64:133–137, 2020*

**Keywords:** theranostics, PSMA, prostate cancer

## BEVEZETÉS

A prosztatarák idősebb férfiak körében a leggyakrabban diagnosztizált rosszindulatú daganat, mely a Rákregiszter adatai szerint (BNO: C61) Magyarországon évente 4500-4600 esetet jelent. Egyre gyakrabban lokális betegséggént kerül felismerésre a prosztatarák, és hazánkban a mortalitása sem emelkedik, köszönhetően a fejlett diagnosztikai és terápiás lehetőségek alkalmazásának (1), ugyanakkor a metasztatikus prosztatarák báziskezelésére használatos androgénprivációs terápia hatására előbb-utóbb rezisztencia alakul ki, ami kasztrációrezisztens prosztatarákhoz vezet. A metasztatikus kasztrációrezisztens prosztatarák kezelése a gyógyszerkutatás érdeklődésének fókuszában áll. Ennek eredményeképpen az utóbbi években több új hatóanyag is törzskönyvezésre került, többek között hazánkban is, melyek drámaian javították a betegek életminőségét és túlélését (2).

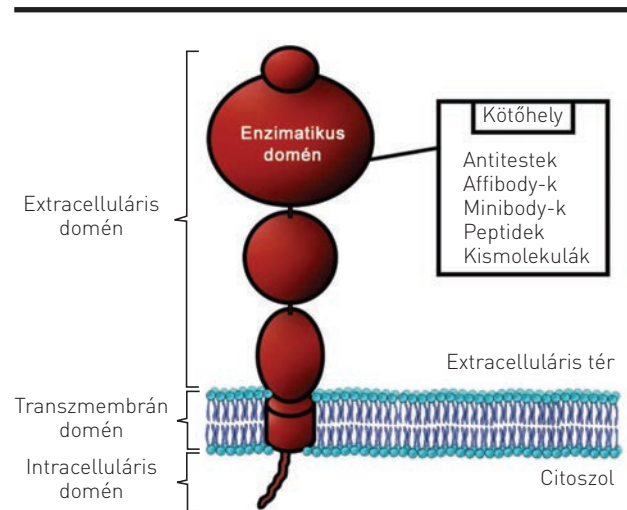
## POZITRONSUGÁRZÓ FARMAKONOK A PROSZTATARÁK DIAGNOSZTIKÁJÁBAN

### $^{11}\text{C}/^{18}\text{F}$ jelölt kolin

A  $^{18}\text{F}$ -FDG kiváló, nagy érzékenységgel rendelkező radiofarmakon számos rosszindulatú daganat és áttéteinek kimutatásában, de nem megfelelő a prosztatarák diagnosztikájában. Helyette széles körben alkalmazzák a  $^{11}\text{C}$ , vagy  $^{18}\text{F}$  radioizotóppal jelzett kolin, mely a nagy rizikójú betegek rejtett áttéteit a hagyományos képalkotókhoz képest nagyobb érzékenységgel detektálja, illetve biokémiai relapszus esetén a recidívát, áttétet igazolja. A kolin PET/CT hátránya, hogy alacsony (<2 ng/ml) PSA-szint mellett rosszabb az érzékenysége. Morigi és mtsai a vizsgálataik során különösen alacsony (<2 ng/ml) PSA-szintek mellett a  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-t (prosztataszpecifikus membránantigén) érzékenyebbnak találták a recidív folyamat, ill. a metasztázisok kimutatásában, mint a  $^{18}\text{F}$ -kolin (3).

### $^{68}\text{Ga}/^{18}\text{F}$ jelölt PSMA

A PSMA egy 750 aminosavból álló transzmembrán glikoprotein (1. ábra). Feltételezik, hogy számos celluláris folyamatban szerepet játszik, mint a sejt migráció, a túlélés és a sejtproliferáció. Prosztatatumorok esetén a PSMA a második legnagyobb mértékben expresszált géntermék, ami akár tízszeres expressziót mutat az egészséges prosztatasejtekhez képest és akár ezerszerest a szervezet más szöveteihez képest. Ennek köszönhetően a prosztatatumorok többségénél a PSMA kiváló diagnosztikai és terápiás célpont lehet. Erre a célra monoklonális antitesteket (mAb), illetve a megfelelő kötőrésszel ellátott kisebb molekulákat (PSMA-11, PSMA-617, PSMA-I&S) alkalmazhatnak. A PSMA-receptor internalizációs folyamatában a sejt felszínén hozzákötődött protein képes bejutni a sejtbe, így a radioizotóppal jelölt PSMA ligandum is ott koncentrálódik. A PSMA azonban nem teljesen prosztataspecifikus. Más szervekben, mint a vese, a nyálmirigyekben is fellelhető, lényegesen kisebb denzitással, viszont a radionuklid-terápia esetén ezeknek a szerveknek a sugárdózis-növekedésével is számolni kell (4). Megjegyzendő azonban, hogy a prosztatarákok 5–10%-ában



1. ÁBRA. A prosztataspecifikus membránantigén (PSMA) sematikus felépítése

nem alakul ki PSMA-overexpresszió. A PSMA-expresszió mértéke függ a Gleason score-tól, vagyis a tumor grádusától. Az egyik legfontosabb hatás, hogy a PSMA-expresszió kifejezetten túlregulálttá válik, amikor a tumor androgénindependens lesz, mintegy jelezve a progressziót (5). Érdekesség, hogy az első PSMA-mAb-t  $^{111}\text{In}$ -gyel jelölték, mely SPECT-leképezésre volt alkalmas, és ProstaScint ( $^{111}\text{In}$  kapromab pendetid) néven az FDA (Food and Drug Administration) törzskönyvezte is. Jelenleg számos PSMA ligandumot fejlesztettek már ki, melyek a PSMA molekula extracelluláris részéhez képesek kapcsolódni, biztosítva a jó receptorkötődés fajlagosságát. Legelterjedtebben a  $^{68}\text{Ga}$ , illetve  $^{18}\text{F}$  pozitronsugárzó izotópokkal való jelölést alkalmazzák, de egyre szélesebb teret nyer a gammasugárzókkal ( $^{123}\text{I}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ) történő jelzés is. Hazai vonatkozásban Farkas és mtsai számoltak be  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -PSMA-val végzett SPECT/CT vizsgálatok tapasztalatairól (6).

Annak ellenére, hogy  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 ligandummal történt első humán vizsgálatot 2012-ben végezték Heidelbergben, és néhány ligandum esetében (PSMA-617, PSMA-11) már befejezték a humán fázis III-as vizsgálatokat, tudomásunk szerint eddig még nincs FDA vagy EMA (European Medicines Agency) által törzskönyvezett PSMA molekula. Az utóbbi 5 évben a PSMA ligandumok fejlesztése a radiokémiai kutatás fókuszába került. Elsősorban egyetemi központokban és nagy onkológiai centrumokban széles körben alkalmazzák a pozitronsugárzókkal jelölt formáját diagnosztikai, míg  $^{177}\text{Lu}$ -jelölt formáját terápiás célokra.

## A PET/CT DIAGNOSZTIKA SZEREPE A TERÁPIATERVEZÉSBEN

Az európai ajánlásokban – megfelelő evidencia hiányában – az elsődleges stádium meghatározásában egyelőre nem szerepel a PET/CT diagnosztika, még a nagy rizikójú betegcsoportoknál

sem. Több közleményben vizsgálták a kolin, illetve PSMA PET/CT szerepét az elsődleges stádiumfelmérésben, mely alapján feltételezhető, hogy számos esetben többletinformációt ad a terápia tervezésénél a nem várt metasztázisok felismerése által. Uprimny és mtsai 90 prosztatarákos beteg primer staging vizsgálatát végezték el <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 PET/CT-vel. A primer daganat radiofarmakon-halmozása mellett 24/90 esetben (26,7%) nyirokcsomóáttétet, 11/90 betegnél (12,2%) pedig csontáttétet találtak. A primer folyamat radiofarmakon-felvétele (SUVmax) és a pozitív léziók száma összefüggést mutatott a Gleason-score-ral és a PSA-szinttel (7). Más közlemények a <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT-t nagyobb érzékenységgűnek, fajlagosságúnak, valamint nagyobb diagnosztikai pontosságúnak találták a nyirokcsomóstátus megítélésében a radiológiai képalkotó eljárásokhoz (CT, MR) képest (8, 9).

Biokémiai relapszus esetén az érzékeny PET/CT diagnosztika szerepe kettős. Egyrészt a korai recidíva és oligometasztatikus betegség felismerése nagyobb esélyt ad célzott, metasztázisirányított terápia alkalmazására. Restaging esetén is a különböző radiofarmakonok eltérő érzékenységgel detektálják a recidív folyamatot, illetve a metasztázist. A kolin PET/CT vizsgálat érzékenységét egy metaanalízis szerint 21–82%-nak találták, és a detektálhatóság nagymértékben függött a lézió helyétől, illetve az aktuális PSA-szinttől. Figyelemre méltó azonban, hogy a kolin-PET-eredmények az esetek 5–20%-ában változást eredményeztek a kezelési tervben (10). Intézetünkben 2014 óta végzünk <sup>11</sup>C-kolin PET/CT vizsgálatokat, mely során közel 100 beteg adataiból az esetek közel felében találtunk oligometasztatikus betegséget (<3 áttét). Ilyen esetekben a klinikus többnyire célzott terápia – radioterápia, nyirokcsomó-disszekció – mellett döntött. A kolin-PET hasznosságát a prosztatarák restagingjében a hazai orvostársadalom is korán felismerte (11). Két hazai PET-központban – Debrecenben 2014 óta, Kaposváron 2019 óta – humán felhasználásra rendelkezésre áll a radiofarmakon, mégis a kolin-PET-diagnosztika egyelőre csak magánfinanszírozásban, illetve külön eljárásban, a NEAK által engedélyezett költségtérítés mellett érhető el a betegek számára.

A prosztatarák restagingjében új utat nyitott a PSMA-radioligandumok alkalmazása, mely a kolin-PET-nél érzékenyebben mutatja ki a daganatot, különösen alacsony PSA-szint mellett. Afshar-Oromieh és mtsai retrospektíven elemezték 319 beteg <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 PET/CT vizsgálatát, melyben a betegek 82,8%-ának legalább egy PET-pozitív léziója volt. Lézióalapú elemzés során az érzékenységet 76,6%-nak, a fajlagosságot és a PPV-t 100%-nak találták (12). Érdekesség, hogy a szerzők egy későbbi közleményükben több mint 1000 beteg retrospektív analízise során az igen alacsony (<0,2 ng/ml) PSA-értékek mellett 69 betegből 32 esetben (46%) találtak PSMA-PET-pozitív léziót. A szerzők – egyetértve más kutatókkal – arra következtetésre jutottak, hogy a PET/CT vizsgálat eredménye sok esetben befolyásolta a terápiás döntést, ami esetleg a szisztémás terápia halasztását eredményezte (13). Nem lenne teljes a diagnosztikai kép, ha nem

tennénk említést a PET/MRI technológia prosztatarák diagnosztikájában betöltött szerepéről. Szimultán <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/mp (multiparametrikus) MRI pontosabban képes lokalizálni a primer daganatot, a lokális recidívát, és különösen alacsony PSA-értékek mellett javítja a diagnosztikai biztosságot (14).

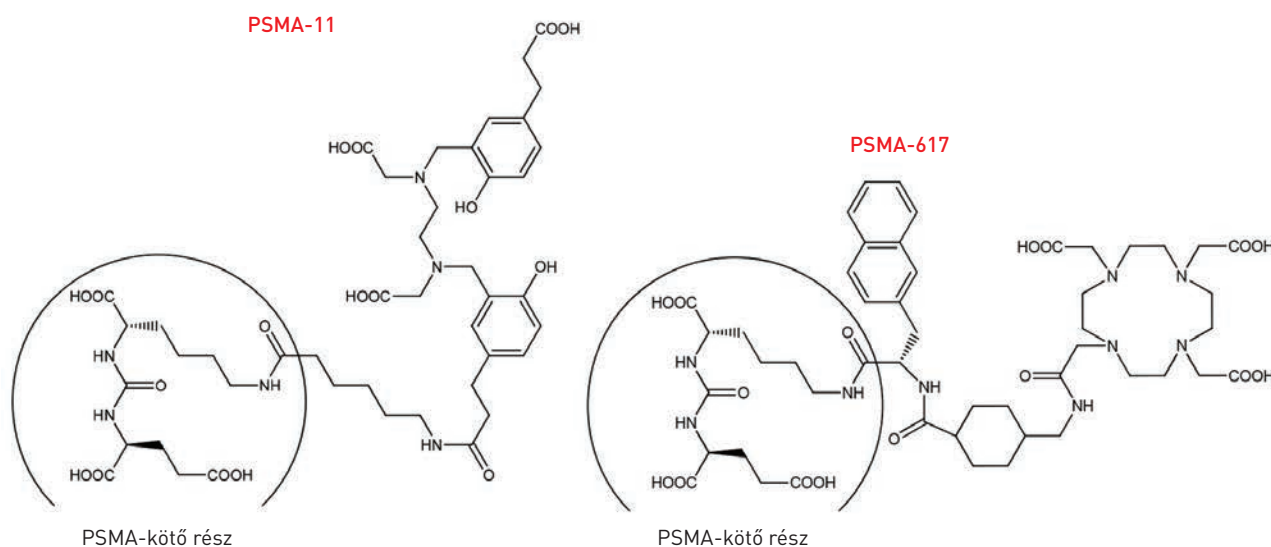
A PSMA-PET-vizsgálat másik fontos célja azoknak a betegeknek a kiválasztása, akik alkalmasak lehetnek radionuklid-PSMA-terápiára, illetve akiknél ez a terápia még előrehaladott metasztatikus betegség esetén is többnyire sikerrel alkalmazható.

### A PSMA-RADIOLIGANDUM-TERÁPIA (PRLT) ALAPJA

A prosztataspecifikus membránantigén specifikus célzása jelentheti az egyik leghatékonyabb diagnosztikát, nyomon követést és terápiát a prosztatadaganatok esetében. A két leggyakrabban használt, PSMA-t célzó molekula a PSMA-11 és a PSMA-617 (2. ábra), amelyek leginkább a fémionkötő tulajdonságukban, vagyis különböző radiofémekkel történő jelölhetőségükben különböznek. A PSMA-11 jelölhetősége leginkább a <sup>99m</sup>Tc-ra és <sup>68</sup>Ga-ra korlátozódik a molekulában helyet foglaló nyílt láncú HBED-CC kelátor miatt. Mivel az egyik izotóp  $\gamma$ -, míg a másik pozitronsugárzó, e ligandummal csak diagnosztika végezhető. A kelátorként DOTA molekularész tartalmazó PSMA-617 viszont jelölhető szintén <sup>68</sup>Ga, illetve a terápiás,  $\beta^-$ -sugárzó <sup>177</sup>Lu és <sup>90</sup>Y radioizotópokkal. Ennek köszönhetően a <sup>68</sup>Ga-PSMA-617 és a <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 teranosztikai párt alkotó radiofarmakonok, vagyis a <sup>68</sup>Ga-jelölt származékkal diagnosztika, míg a <sup>177</sup>Lu-jelölt származékkal terápia végezhető. A két radiofarmakon tulajdonságai hasonlóak, de az eltérő radiofémionok molekulára gyakorolt hatásainak köszönhetően akár jelentősebb eltérések is jelentkezhetnek a biodisztribúcióban, ami nem várt helyeken okozhat extra sugárterhelést. Ezért prosztatatumorok esetén továbbra is izgalmas kutatási terület lehet olyan teranosztikus izotóppárok keresése, amelyek ugyanazon elem különböző izotópjai [pl. <sup>44</sup>Sc (PET), <sup>47</sup>Sc ( $\beta^-$ )], így garantálva teljesen megegyező biodisztribúciót, illetve pontosabban tervezhető és nyomon követhető terápiát (15–17).

Bár hazánkban a szigorú engedélyeztetési eljárás és a nem tervezhető finanszírozás miatt a PSMA-alapú diagnosztika és terápia még nem elérhető, ennek ellenére a közlemény aktualitását az a tény adja, hogy az Európai Nukleáris Medicina Társaság (EANM) 2019 augusztusában jelentette meg a <sup>177</sup>Lu-PSMA terápiás eljárás útmutatóját (18). Ez történt annak ellenére, hogy nincs olyan PSMA-radioligandum, mely rendelkezik FDA/EMA licenccel. A PRLT-t sikeresen alkalmazzák egyetemi kórházakban, nagyobb onkológiai központokban, és az egyre nagyobb számú sikeres terápia ösztönzi az orvosokat a szélesebb körben való alkalmazásra, illetve multicentrikus vizsgálatok kezdeményezésére, mely remélhetőleg gyorsítani fogja a radioligandumok engedélyeztetését.

A továbbiakban az útmutató alapján tekintjük át a PSMA-radioligandum-terápia indikációját, az eljárás feltételeit s hatásosságát az irodalom tükrében.



2. ÁBRA. A leggyakrabban alkalmazott PSMA ligandumok kémiai szerkezete

### KIK ALKALMASAK A PSMA-RADIONUKLID-TERÁPIÁRA (PRLT)?

Azoknál a metasztatikus, kasztrációrezisztens prosztatarákos (mCRPC) betegeknél alkalmazható a PRLT, akik esetében más alternatív terápiától már nem várható eredmény. Másik esszenciális feltétel, hogy a metasztázisok megfelelő PSMA ligandum felvételt mutassanak a terápiát megelőző PSMA PET/CT felvételen. Egyelőre nincs konszenzus, hogy milyen a „megfelelő” PSMA-dúsulás, de egyes tanulmányokban a más 1,5-szeresénél nagyobb halmozást tartják megfelelőnek [19]. A jó vesefunkció és a kielégítő vérkép, mint más radionuklid-terápiák esetén is, elvárt követelmény. A PRLT-re alkalmas betegek kiválasztását, a terápia indikálását onkoteam döntése alapján hozzák meg, melyben az uroonkológusok mellett nukleárismedicina-szakorvos is szerepet kap. A terápia során fokozott kockázatot jelent a disszeminált metasztázisok, előzetes kemoterápia, irradiáció,  $^{223}\text{Ra}$ -kezelés okozta csontvelői depláció, súlyos veseelégtelenség és obstruktív uropátia. A kezelés előtt dinamikus vese-szintigráfia ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EC,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA) végzése ajánlott a vesefunkció pontos megítélésére.

### PSMA-RADIOLIGANDUM-KEZELÉS

Mivel jelenleg nincs sem az EMA, sem az FDA által törzskönyvezett készítmény, de az EU-direktíva (32001/83/EC) lehetőséget ad humán alkalmazású radioaktív gyógyszerek helyi előállítására, ilyenkor a nemzeti szabályokat figyelembe véve történik az előállítás és a humán felhasználás. Sajnos erre még nincs nemzeti gyakorlatunk, így ez is további nehézséget okoz a PRLT hazai bevezetésében. A legnagyobb nemzetközi klinikai tapasztalat két radioligandum, a  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 és  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-I&T alkalmazásához köthető. A két radiofarm-

konnak hasonló a biodistribúciója és a dozimetriai sajátossága. Az egyszeri ajánlott dózis a klinikai tapasztalatok alapján 3,7–9,3 GBq, melyet lassú intravénás injekció formájában juttatnak be a megfelelően hidratált szervezetbe. A terápia 6–8 hetente ismételhető, a beteg állapotától és a terápiás válaszával függően 2–6 alkalommal.

### BETEGKÖVETÉS A PSMA-RLT UTÁN

A kezelést követően szoros kontrollvizsgálatokon ellenőrzik a vérképet, vesefunkciót és a PSA-változást a PCWG3 kritériumoknak megfelelően [20]. A  $^{177}\text{Lu}$  izotóp gamma-sugárzásának köszönhetően poszterápiás SPECT/CT felvételen ellenőrizhető a léziók radiofarmakon-felvétele. A követéses képalkotó vizsgálatok célja a terápiás válasz megítélése és a progresszió korai felismerése. Ezért a terápiát követően nem elégséges kizárólag PSMA-radioligandummal PET/CT vizsgálatokat végezni, hanem keresni kell a nem PSMA-pozitív áttéteket is más modalitásokkal (CT, MRI, PET/CT egyéb radiofarmakonnal).

### TERÁPIAHATÉKONYSÁG, BIZTONSÁGOSÁG

A Bad Berka-i munkacsoport [21] áttekintő tanulmányában 119 mCRPC-s beteg 300 ciklus PRLT-kezelését végezték el. A betegek 76,3%-ánál már egy kezelést követően is észlelték a PSA csökkenését. A kezeléseket követően a betegek életminősége javult és fájdalomérzete csökkent, illetve két esetben teljes remissziót is sikerült elérniük. Egy német multicentrikus tanulmányban 145 beteg analízise során az összesített biokémiai válasz arányát 45%-nak találták az összes kezelést követően, de a betegek 40%-a már 1 ciklus után is reagált a kezelésre [22]. Egy Ahmadzadehfar és

mtsai által végzett vizsgálatban a  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-radioligandum injekcióját követően nem észleltek akut mellékhatást, nem változott a vérnyomás és a testhőmérséklet. A betegek egy része enyhébb szubjektív panaszokról, mint émelygés, hányinger és gyengeség számolt be. Beavatkozást igénylő Grade 3-as hematotoxicitást 24 betegből mindössze 2 esetben észleltek, ugyanakkor nefrotoxicitást és hepatotoxicitást nem találtak [23].

## ÖSSZEFOGLALÁS

A prosztatarák diagnosztikájában és terápiájában forradalmian új lehetőséget nyitott meg a radiofarmakon-kutatás és a PET technológia fejlődése. A klinikai gyakorlatban elterjedt

prosztatarák-érzékeny radiofarmakonok, mint a kolin és a PSMA diagnosztikai alkalmazása lehetőséget nyújt a korai recidív folyamatok és az oligometasztatikus betegségek felismerésére. Ez képezi a személyre szabott, metasztázis-irányított terápia bázisát. A prosztatarák-specifikus PSMA további lehetőséget ad célzott radionuklid-terápia alkalmazására, és alternatív lehetőségként szolgál az előrehaladott metasztatikus kasztrációrezisztens prosztatarákos betegek kezelésében. A PRLT effektív, biztonsággal alkalmazható terápia, s az eddigi nemzetközi eredmények igazolják a helyét az mCRPC-s betegek kezelésében, mely több európai országban már gyakorlat, s remélhetőleg hamarosan itthon is bevezetésre kerülhet.

## IRODALOM

1. Kásler M, Ottó S, Kenessey I. A rákmorbiditás és -mortalitás jelenlegi helyzete a Nemzeti Rákgregiszter tükrében. *Orv Hetil* 158:84–89, 2017
2. Küronya Zs, Biró K, Géczli L, Maráz A. Metasztatikus hormonérzékeny prosztataadenoma korszerű kezelése. *Orv Hetil* 159:1664–1671, 2018
3. Morigi JJ, Stricker PD, Van Leeuwen PJ, et al. Prospective comparison of  $^{18}\text{F}$ -fluoromethylcholine versus  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT in prostate cancer patients who have rising PSA after curative treatment and are being considered for targeted therapy. *J Nucl Med* 56:1185–1190, 2015
4. Emmett L, Willowson K, Violet J, et al. Lutetium 177 PSMA radionuclide therapy for men with prostate cancer: a review of the current literature and discussion of practical aspects of therapy. *J Med Radiat Sci* 64:52–60, 2017
5. Lütje S, Heskamp S, Cornelissen AS, et al. PSMA ligands for radionuclide imaging and therapy of prostate cancer: Clinical status. *Theranostics* 5:1388–1401, 2015
6. Farkas I, Besenyi Z, Maráz A, et al. Kezdeti tapasztalatok a  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -PSMA-SPECT/CT-vel prosztatarákos betegekben. *Orv Hetil* 159:1434–1441, 2018
7. Uprimny C, Kroiss AS, Decristoforo C, et al.  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET/CT in primary staging of prostate cancer: PSA and Gleason score predict the intensity of tracer accumulation in the primary tumour. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 44:941–949, 2017
8. Maurer T, Gschwend JE, Rauscher I, et al. Diagnostic efficacy of  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA positron emission tomography compared to conventional imaging for lymph node staging of 130 consecutive patients with intermediate to high risk prostate cancer. *J Urol* 195:1442–1443, 2016
9. Herlemann A, Wenter V, Kretschmer A, et al.  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA positron emission tomography/computed tomography provides accurate staging of lymph node regions prior to lymph node dissection in patients with prostate cancer. *Eur Urol* 70:553–557, 2016
10. Evangelista L, Briganti A, Fanti S, et al. New clinical indications for  $^{18}\text{F}$ / $^{11}\text{C}$ -choline, new tracers for positron emission tomography and a promising hybrid device for prostate cancer staging: a systematic review of the literature. *Eur Urol* 70:161–175, 2016
11. Borbély K, Szilágyi I, Kásler M. IV. PET/CT multidiszciplináris nemzeti konszenzus konferencia állásfoglalása. *Magy Onkol* 55:117–127, 2011
12. Afshar-Oromieh A, Avtzi E, Giesel FL, et al. The diagnostic value of PET/CT imaging with the  $^{68}\text{Ga}$ -labelled PSMA ligand HBED-CC in the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 42:197–209, 2015
13. Afshar-Oromieh A, Holland-Letz T, Giesel FL, et al. Diagnostic performance of  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 (HBED-CC) PET/CT in patients with recurrent prostate cancer: evaluation in 1007 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 44:1258–1268, 2017
14. Virgolini I, Decristoforo C, Haug A, et al. Current status of theranostics in prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 45:471–495, 2018
15. Cuccurullo V, Di Stasio GD, Mansi L. Nuclear medicine in prostate cancer: a new era for radiotracers. *World J Nucl Med* 17:70–78, 2018
16. O'Keefe DS, Su SL, Bacich DJ, et al. Mapping, genomic organization and promoter analysis of the human prostate-specific membrane antigen gene. *Biochim Biophys Acta* 1443:113–127, 1998
17. Derks YHW, Löwik DWPM, Sedelaar JPM, et al. PSMA-targeting agents for radio- and fluorescence-guided prostate cancer surgery. *Theranostics* 9:6824–6839, 2019
18. Kratochwil C, Fendler WP, Eiber M, et al. EANM procedure guidelines for radionuclide therapy with  $^{177}\text{Lu}$ -labelled PSMA-ligands ( $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-RLT). *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 46:2536–2544, 2019
19. Hofman MS, Hicks RJ, Maurer T, Eiber M. Prostate-specific membrane antigen PET: Clinical utility in prostate cancer, normal patterns, pearls, and pitfalls. *Radiographics* 38:200–217, 2018
20. Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, et al. Trial design and objectives for castration-resistant prostate cancer: Updated recommendations from the prostate cancer clinical trials working group 3. *J Clin Oncol* 34:1402–1418, 2016
21. Kulkarni HR, Singh A, Schuchardt C, et al. PSMA-based radioligand therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer: The Bad Berka experience since 2013. *J Nucl Med* 57:975–1045, 2016
22. Rahbar K, Ahmadzadehfar H, Kratochwil C, et al. German multicenter study investigating  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 radioligand therapy in advanced prostate cancer patients. *J Nucl Med* 58:85–90, 2017
23. Ahmadzadehfar H, Eppard E, Kürpig S, et al. Therapeutic response and side effects of repeated radioligand therapy with  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-DKFZ-617 of castrate-resistant metastatic prostate cancer. *Oncotarget* 7:12477–12488, 2016