

PODÁNÍ LIGANDU PROSTATICKEHO SPECIFICKÉHO MEMBRÁNOVÉHO ANTIGENU ^{68}Ga -PSMA-11 PRO ZOBRAZENÍM NÁDORŮ PROSTATY POMOCÍ PET/CT A PET/MR – INICIÁLNÍ ZKUŠENOSTI S TOLERANCÍ PODANÉ LÁTKY A KVALITOU ZOBRAZENÍ

THE APPLICATION OF THE PROSTATIC SPECIFIC MEMBRANE ANTIGENE LIGAND ^{68}Ga -PSMA-11 IN IMAGING OF PROSTATIC TUMORS USING PET/CT AND PET/MRI – INITIAL EXPERIENCE WITH TOLERANCE OF THE APPLIED SUBSTANCE AND IMAGING QUALITY

původní práce

Jiří Ferda¹
Samuel Vokurka²
Eva Ferdová¹
Jan Baxa¹
Zuzana Bílková¹
Hana Sedláčková³
Jindřich Fínek²

¹Klinika zobrazovacích metod LFUK a FN v Plzni

²Onkologická a radioterapeutická klinika LFUK a FN v Plzni

³Urologická klinika LFUK a FN v Plzni

Přijato: 28. 2. 2018.

Korespondenční adresa:

prof. MUDr. Jiří Ferda, Ph.D.
Klinika zobrazovacích metod LFUK a FN
Alej Svobody 80, 306 40 Plzeň
e-mail: ferda@fnplzen.cz

Konflikt zájmů: žádný.

Podpořeno projektem institucionálního výzkumu MZ ČR 00669806 Fakultní nemocnice v Plzni a projektem výzkumu Univerzity Karlovy – PRogRES q39.

Hlavní stanovisko práce

První zkušenosti s podáním ^{68}Ga -PSMA-11 ukazují na dobrou toleranci podávané látky a minimální ovlivnění vitálních hodnot během vyšetření PET/MR i PET/CT.

SOUHRN

Ferda J, Vokurka S, Ferdová E, Baxa J, Bílková Z, Sedláčková H, Fínek J. Podání ligandu prostatického specifického membránového antigenu ^{68}Ga -PSMA-11 pro zobrazení nádorů prostaty pomocí PET/CT a PET/MR – iniciální zkušenosti s tolerancí podané látky a kvalitou zobrazení

Cíl: První hodnocení zkušeností s podáním ^{68}Ga -PSMA-11 z hlediska tolerance a vývoje renálních a jaterních funkcí a z hlediska kvality zobrazení.

Metodika: Bylo hodnoceno celkem 20 mužů po podání ^{68}Ga -PSMA-11, kdy deset vyšetření bylo provedeno pomocí PET/CT a deset vyšetření pomocí PET/MR. U nemocných byly sledovány vitální funkce během aplikace a vývoj hodnot kreatininu, urey, AST a ALT v séru s odstupem 1 týden po podání látky.

Výsledky: V jednotýdenním periprocedurálním období po podání radiofarmaka nebyly zaznamenány významné závažné nežádoucí reakce, u dvou nemocných došlo

Major statement

Early experience with the application of ^{68}Ga -PSMA-11 shows a good tolerance of the applied pharmaceutical and minimal influence to the vital values during the examination of PET/MRI and PET/CT.

SUMMARY

Ferda J, Vokurka S, Ferdová E, Baxa J, Bílková Z, Sedláčková H, Fínek J. The application of the prostatic specific membrane antigen ligand ^{68}Ga -PSMA-11 in imaging of prostatic tumors using PET/CT and PET/MRI – initial experience with tolerance of the applied substance and imaging quality

Aim: Early evaluation of the experience with the application of ^{68}Ga -PSMA-11 in the relation to the tolerance and the evolution of the renal and liver laboratory tests, and in relation to the quality of imaging.

Methods: The sample of 20 males was evaluated, 10 using PET/CT and 10 using PET/MRI. The vital functions during application and then the evolution of the laboratory serum levels of urea, creatinine, AST and ALT were evaluated within one week after radiopharmaceutical applications.

Results: During one-week periprocedural period after radiopharmaceutical application, there were not noted serious adverse events, in two patients there were elevated serum

k mírné elevaci kreatininu nad horní mez normálních hodnot a u jednoho nemocného k elevaci již zvýšených hodnot AST. Nedošlo ke změnám vitálních hodnot. Ve všech případech byla diagnostická kvalita vyšetření dostatečná.

Závěr: První zkušenosti s podáním ^{68}Ga -PSMA-11 ukazují, že nevyvolává bezprostřední změny vitálních hodnot, u jednotlivých případů může dojít v souvislosti s vlastním onemocněním k elevaci renálních nebo jaterních testů.

Klíčová slova: ^{68}Ga -PSMA-11, karcinom prostaty, PET/MR, PET/CT.

creatinine levels above the upper threshold of normal values, in one patient also elevation of AST (previously yet elevated). No application related changes of vital values were noted. All imaging was considered as sufficient for evaluation.

Conclusion: Early experience with the application of ^{68}Ga -PSMA-11 shows, that it does not induce changes of vital values, but in individual cases, there could be noted the changes in renal or liver blood tests, due to the reaction with the own disease development.

Key words: ^{68}Ga -PSMA-11, prostatic carcinoma, PET/MRI, PET/CT.

ÚVOD

Karcinom prostaty je v evropské populaci nejčastější malignitou a u mužů je třetí nejčastější příčinou úmrtí na nádorové onemocnění. Až u 50 % nemocných, kteří prodělají radikální prostatektomii, dochází k recidivě onemocnění ve formě tzv. biochemického relapsu. Včasná detekce primárního onemocnění i jeho rekurence je nejvýznamnější pro posouzení další strategie léčebného postupu. Konvenční metody zobrazení, jako je výpočetní tomografie (CT) magnetická rezonance (MR), jsou limitovány především morfologickým typem zobrazení a v případě magnetické rezonance i omezením vyšetření na oblast pánve. Hybridní zobrazení PET/CT a PET/MR kombinuje morfologické a metabolické zobrazení tkání. Zobrazení PET/CT a PET/MR s podáním ^{18}F -fluorocholinu je v současnosti sice relativně často používáno, ale větší množství studií ukazuje ne nedostatečnou míru senzitivity a spe-

cificity, a to zejména u nemocných, kde hladina PSA je pod 3 ng/ml. Ve srovnání s cholinovými preparáty ^{68}Ga -PSMA ligandy vykazují větší diagnostickou výtěžnost a zvyšují počet detekovaných ložisek metastáz i u nízkých hodnot PSA, nejužívanější PSMA ligand je PSMA-11 (také nazývaný PSMA^{HBED} nebo Glu-CO-Lys(Ahx)-HBED-CC nebo DKFZ-PSMA-11) je pro diagnostické účely označen ^{68}Ga liem, pozitronovým zářičem (1–4).

METODIKA

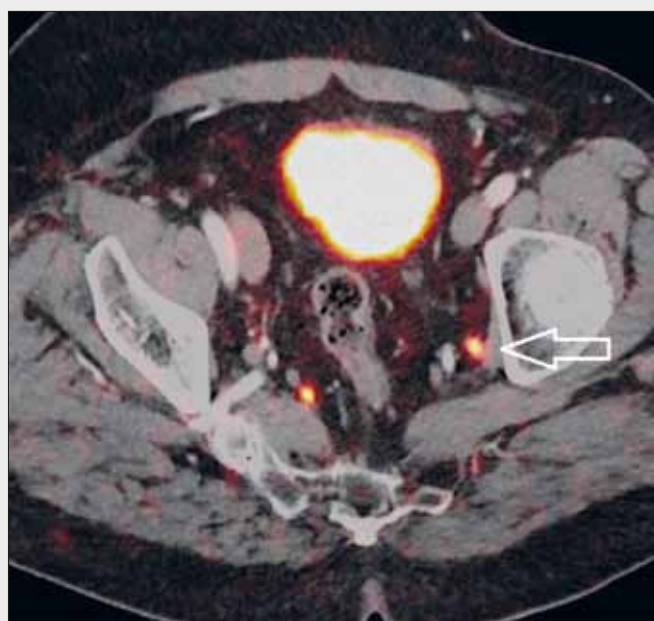
Bylo hodnoceno podání ^{68}Ga -PSMA-11 u celkem 20 mužů, deset nemocných bylo podstoupilo vyšetření PET/CT, deset mužů PET/MR (tab. 1). Všichni nemocní byli zařazeni

Tab. 1. **Analýza souboru**
Table 1. **Analysis of the sample**

	Celkem	PET/MR	PET/CT
staging před operací	6	6	0
staging před onkologickou léčbou	2	0	2
kastračně rezistentní karcinom	10	2	8
biochemický relaps	2	2	0
průměrný věk	68	66,1	69,9
rozpětí	55–82	60–72	55–82
elevace jaterních testů AST nad 0,8 $\mu\text{kat/l}$, ALT nad 1,0 $\mu\text{kat/l}$	0	0	1 AST z 1,25 na 1,40 $\mu\text{kat/l}$
elevace renálních testů kreatinin nad 106 $\mu\text{mol/l}$ nebo urea nad 8,0 mmol/l	2	1 kreatinin z 76 na 116 $\mu\text{mol/l}$	1 kreatinin z 81 na 115 $\mu\text{mol/l}$ a urea z 6,7 na 9,2 mmol/l
hypotenze vzniklá po podání pod 100/70 mm Hg	0	0	0
hypertenze vzniklá po podání nad 140/100 nebo elevace stávajícího tlaku o více než 10 mm Hg	0	0	0
tachykardie nad 90/min	0	0	0
bradykardie pod 50/min	0	0	0
tachypnoe nad 25/min	0	0	0
bradypnoe pod 15/min	0	0	0
změna WHO performance status	1	0	1 z WHO1 na WHO2



▲ Obr. 1A



▲ Obr. 1B

Obr. 1. PET/CT s ^{68}Ga -PSMA-11. A – metastáza v jedné z pánevních uzlin vlevo; B – celotrupový MIP obraz PET

Fig. 1. PET/CT with ^{68}Ga -PSMA-11. A – metastatic involvement of one of the left-sided pelvic lymph nodes; B – whole-trunk MIP image of PET

do non-profitní akademické klinické studie (EudraCT No: 2017-004128-32, Sponsor's Protocol Code Number KZM-PSMA-01), schválené Etickou komisí FN Plzeň, povolené Státním ústavem pro kontrolu léčiv v Praze ke dni 1. prosince 2017. Všichni nemocní podepsali informovaný souhlas a byli zařazeni do studie v souladu s protokolem klinické studie, jejich klinický stav odpovídal dle WHO performance status 0 nebo 1, nemocní neměli známky renálního nebo jaterního selhání a jejich hodnota hemoglobinu nebyla nižší než 100 g/l. U všech nemocných byly provedena řádně kontrolní výstupní vyšetření s kontrolou biochemických parametrů, vitálních funkcí a WHO statutu.

U nemocných zařazených do studie jsou sledovány následující parametry: hmotnost, výška, pohlaví (klinického hodnocení se účastní jen muži), výsledek klinického vyšetření při vstupu do klinického hodnocení a při výstupu, záznam o podání zkoušené látky (čas, objem, aktivita, místo podání), vitální hodnoty před podáním, po podání zkoušené látky po 15, 45 a 120 minutách; laboratorní hodnoty (urea, kreatinin, ALT, AST) před a po podání zkoušené látky, přítomnost komplikací a vedlejších účinků zkoušené látky.

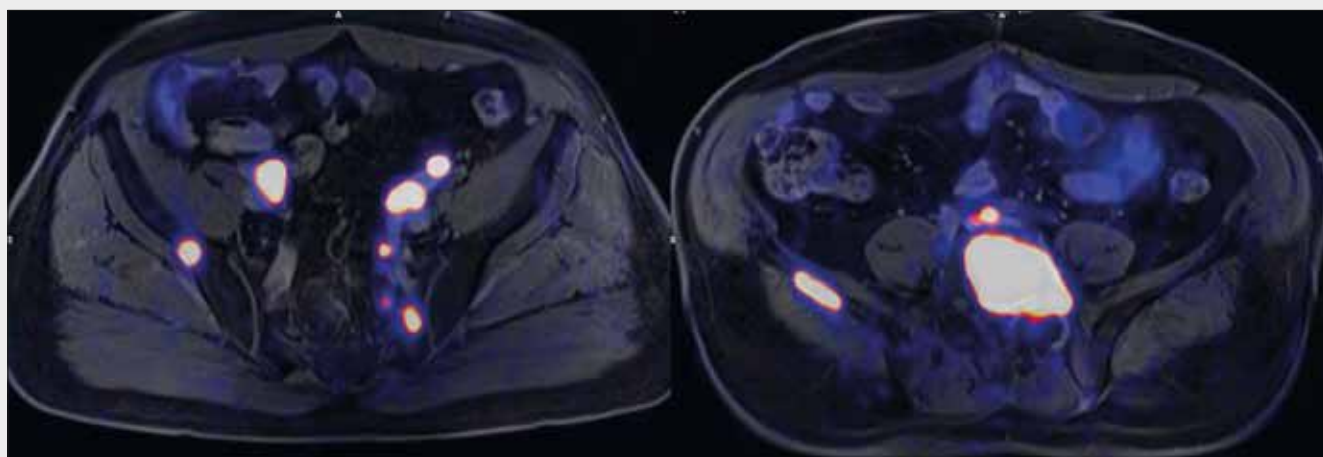
Radiofarmakum je připraveno v úseku radiofarmacie KZM pomocí označení prekursoru PSMA ligandu s certifikátem GMP (Good manufacturing practice – správná výrobní praxe) a to ^{68}Ga -galien získaným elucí z ^{68}Ge -germanium/ ^{68}Ga -galiového generátoru (Galli Eo, IRE-EliT, Fleurus, Belgie). Označení prekursoru PSMA-HBED-CC je prováděno s využitím takzvaného cool-kitu (PSMA-11 Sterile Cold Kit, ANMI,

Liège, Belgie). Testy na finální kvalitu přípravku jsou prováděny v souladu s doporučeními výrobce kitu, zahrnují standardní proceduru technikou tenkovrstvové chromatografie (iTLC) testování radiochemické čistoty.

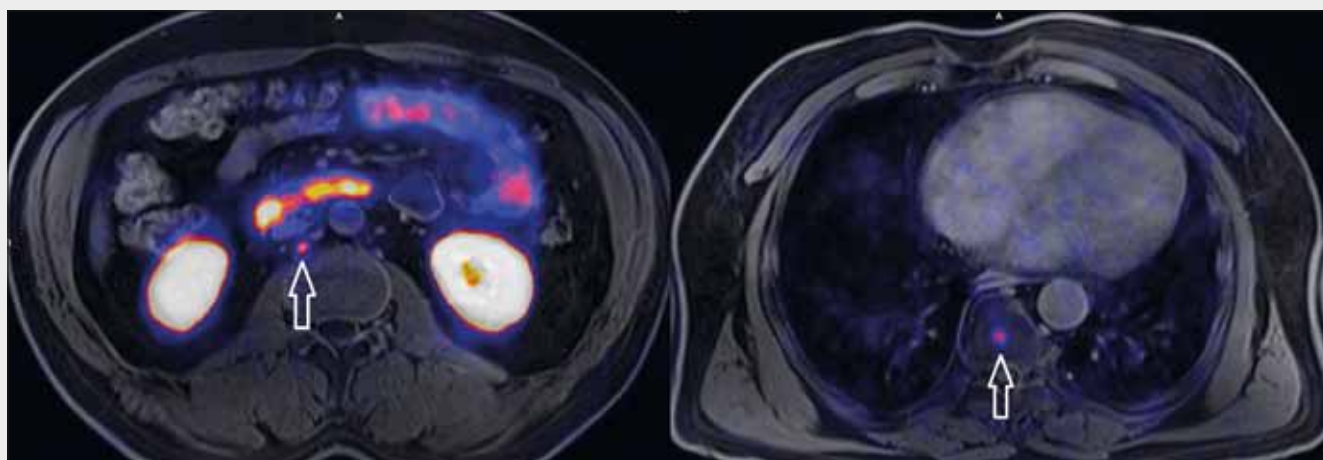
^{68}Ga -PSMA-11 v dávce 1,5 MBq/kg je aplikován nemocnému přísně intravenózně, během podání a po něm je prováděno hodnocení klinického stavu, laboratorních a fyzikálních hodnot.

Vlastní vyšetření bude provedeno s odstupem 45–60 minut a to:

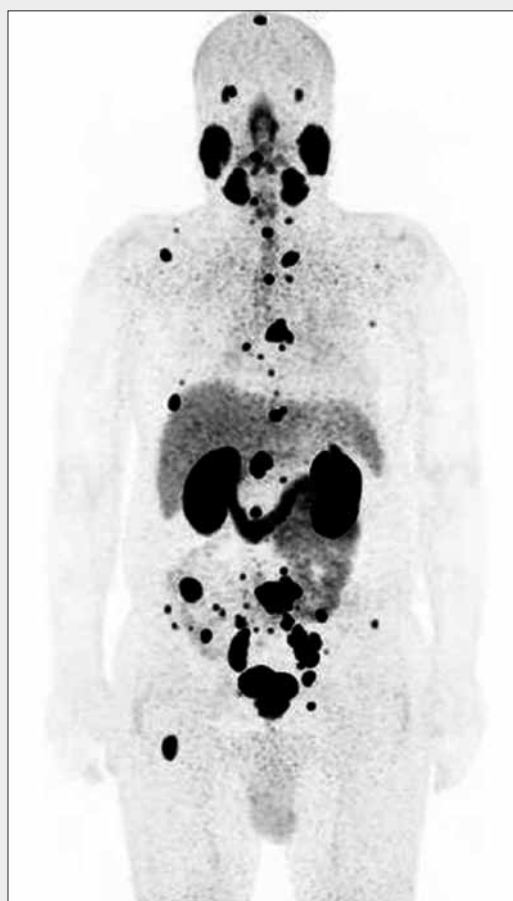
- buď A) pomocí PET/MR, které zahrnuje cílené zobrazení vlastní prostaty s plnohodnotným MR zobrazením prostaty se zobrazením TSE T2 v axiální, sagitální a koronární rovině, difúzně váženým zobrazením a dynamicky po aplikaci gadoliniové kontrastní látky a akvizicí PET dat po dobu 15 minut v oblasti pánve, PET obrazy jsou rekonstruovány s vysokým rozlišením technikou point-spread function, dále následuje zobrazení celého trupu T1 váženého sekvencemi gradientního echa VIBE-CAIPIRINHA s potlačením signálu tuku Dixonovou technikou s doplněním T2 vážených obrazů inversion recovery technikou short-tau-inversion-recovery (STIR), vyšetření je provedeno ve čtyřech až pěti pozicích s akvizicí dat PET po dobu 4 minut v každé pozici. U nemocných po odstranění prostaty je použito jen celotrupové zobrazení výše uvedeným postupem, bez cíleného zobrazení pánve.
- nebo B) pomocí PET/CT vyšetření, kdy PET/CT vyšetření je provedeno podle standardu vyšetření používaného při



▲ Obr. 2A



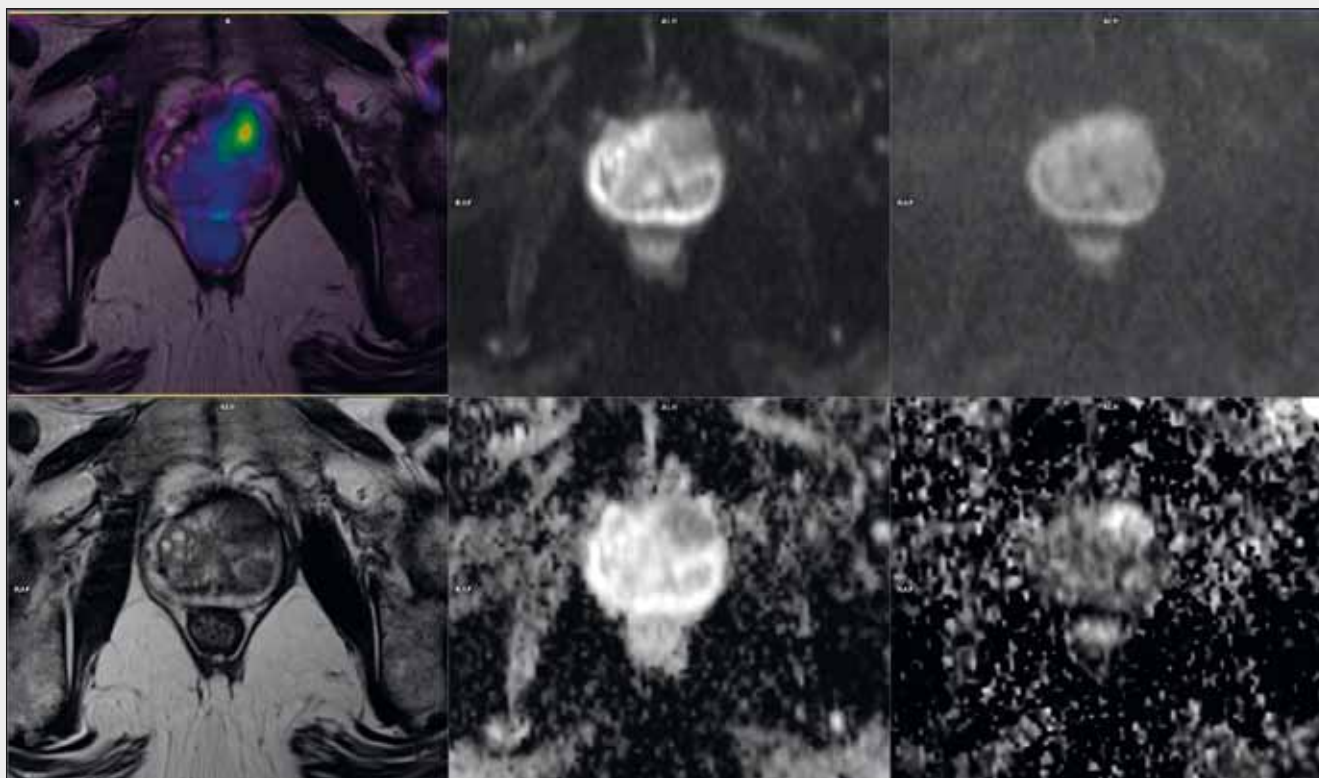
▲ Obr. 2B



◀ Obr. 2C

Obr. 2. PET/MR s ^{68}Ga -PSMA-11. A – metastázy v pánevních uzlinách a skeletu pánve; B – metastáza v nezvětšené retroperitoneální uzlině a malá kostní metastáza; C – celotrupový MIP obraz PET

Fig. 2. PET/MRI with ^{68}Ga -PSMA-11. A – metastatic involvement of pelvic lymph nodes and osseous pelvic girdle; B – small infiltrated lymph node in retroperitoneum, and small osseous metastase; C – whole trunk MIP image of PET



▲ Obr. 3

Obr. 3. Multiparametrické zobrazení karcinomu v levém předním sektoru prostaty pomocí cíleného PET/MR, které zahrnuje TSE T2 a DWI
 Fig. 3. Multiparametric imaging of prostate carcinoma within the left anterior sector, targeted PET/MRI with the use of TSE T2 and DWI

zobrazení pomocí fluorovaných radiofarmak, a to včetně intravenózní aplikace kontrastní látky s výjimkou nemocných s renální insuficiencí nebo nemocných s alergickou anamnézou na jódové preparáty. CT vyšetření je provedeno v rozsahu hlavy až třísel s izotropickým submilimetrovým rozlišením se sníženou dávkou využitím adaptivního nastavení kV a mAs a využitím iterativní rekonstrukce algoritmem SAFIRE k potlačení šumu, pro akvizici PET dat jsou v každé pozici data sbírána po dobu 2,5 minuty a je využito techniky rekonstrukce dat pomocí time-of-flight algoritmu a vysokého rozlišení technikou point-spread function.

Pro subjekty, které splňují kritéria pro zařazení a nesplňují kritéria pro vyloučení ze studie, nejsou žádné komorbidity spojeny s riziky. Při účasti v klinické studii je nutné se po dobu deseti poločasů rozpadu, tedy přibližně 12 hodin vyvarovat pohlavního styku a dále vyvarovat se bližšího kontaktu s těhotnými ženami a dětmi. Žádná s konkomitantních medikací nemusí být z důvodu účasti v klinické studii přerušena nebo modifikována.

VÝSLEDKY

Při kontrolách vitálních funkcí nebyly zaznamenány podstatné rozdíly v naměřeném systolickém nebo diastolickém krevním tlaku, nebyly přítomny podstatné změny srdeční

frekvence nebo dechové frekvence. Pouze v jediném případě nemocný udává po aplikaci přechodné pálení v místě aplikování látky, pálení během 15 minut zcela mizí, jiné lokální účinky nezjištěny. Ve dvou případech došlo ke změně laboratorních hodnot. U jednoho nemocného vyšetřeného pomocí PET/MR z důvodu stagingu onemocnění před plánovanou radikální prostatektomií došlo k přechodné elevaci kreatininu. U tohoto nemocného byly současně objeveny mnohočetné metastázy v uzlinách, současně byla nasazena androgenní blokáda, sama prostata nebyla zvětšena, její objem byl 20 ml. U druhého nemocného s kastroresistentním karcinomem léčeným kabazitaxelem pro pokročilé onemocnění došlo k elevaci hladiny močoviny, kreatininu a také AST. U stejného nemocného došlo ke změně WHO performance statutu z 1 na 2 v době kontrolního vyšetření po týdnu od provedení zobrazení, jednalo se o nemocného, u kterého bylo nalezeno progresivní onemocnění, při vyšetření přítomna masivní generalizace do skeletu, uzlin, jater, mozku, plic a také objemný okolní tkáň infiltrující lokální perzistence karcinomu prostaty. U nemocného později dochází 32 dní po provedení PET/CT ke vzniku hluboké žilní trombózy, následně k plicní embolii, na niž umírá 34 dní po provedení PET/CT vyšetření, kdy vznik tromboembolické nemoci byl komplikací pokročilého nádorového onemocnění.

Při hodnocení kvality vyšetření byla všechna PET/MR i všechna PET/CT vyšetření shledána diagnostickými s dostatečnou kvalitou pro zhodnocení stavu onemocnění.

DISKUSE

Prostata a zejména nádorová tkáň prostatického acinárního karcinomu obsahuje prostatický specifický membránový antigen. Jedná se o II. typ transmembránového glykoproteinu s velkou extracelulární doménou, který je vysoce exprimován u všech karcinomů prostaty a expresí zvyšující se agresivitou karcinomu, a to včetně exprese v metastatické tkáni a při lokální recidivě nádoru. Kromě prostatické tkáně je PSMA přítomen i ve stěně buněk ledvin, proximálního ilea a slinných žláz. 68-galiem označený ligand PSMA ve formě Glu-NH-CO-NH-Lys-[Ga-68-(HBED-CC)] (⁶⁸Ga-PSMA-11) je novým radiofarmakem, které se cíleně váže na PSMA s vysokou afinitou, a to na její extracelulární doménu. Díky přítomnosti pozitronového zářiče 68-galia je možné toto radiofarmakum využít v diagnostickém zobrazení pomocí hybridních zobrazovacích metod PET/MR nebo PET/CT (1–6).

Zobrazení pomocí radiofarmaka s cílenou vazbou umožňuje přesněji stanovit vlastní rozsah onemocnění, zejména u nemocných, kteří již podstoupili nebo podstupují komplexní terapii. Dle dostupných literárních údajů zobrazení pomocí PSMA ligandu dovoluje i při velmi nízkých hodnotách PSA identifikovat jak uzlinové, tak kostní metastázy u léčeného karcinomu prostaty, a to s vyšším počtem detekovaných lézí obecně, ale i identifikaci lokálního i metastatického postižení při hladinách PSA pod 2 nmol/l. U stagingového vyšetření trpí jiné metody zobrazení především nízkou specificitou při odhalení uzlinových metastáz. Kombinace PET zobrazení s ligandem PSMA v kombinaci s komplexním zobrazením magnetickou rezonancí včetně farmakokinetické analýzy nálezu v prostatě a difuzním zobrazením v rozsahu trupu veden k možnosti detekovat přítomnost tkáně s PSMA i v uzlinách nezvětšených. Kromě identifikace vlastní nádorové tkáně u nově diagnostikovaných případů karcinomu prostaty je také prokázána pozitivní korelace mezi úrovní akumulace ligandu PSMA a hladinou PSA a hodnocením Gleasonova skóre z bioptického vzorku. Cílem zobrazení je tedy zvýšení specificity detekce metastáz, ale také možnost hodnotit biologickou povahu nádorové tkáně, kdy výsledky zobrazení mohou být použity i v cílení biopsie. U nemocných, u nichž je podle laboratorních vyšetření podezření na přítomnost karcinomu prostaty, je jednou z metod detekce nádorové tkáně v prostatě zobrazení MR. V současnosti se k posouzení prostatické tkáně využívá multiparametrické hodnocení pomocí PIRADS verze 2 skóre, kde součástí hodnocení je morfologie v T2 vážených obrazech, difuzivita tkáně a farmakokinetické analýzy. Při bioptickém vyšetření se pro významné zvýšení úspěšnosti používá fúze obrazu MR a ultrazvuku během provádění transrektální biopsie. K přesnější identifikaci nádorového ložiska a k přesnějšímu zacílení biopsie je možné také hybridního zobrazení PET/MR PSMA ligandu značeného 68-galiem, kdy úroveň akumulace radiofarmaka je mírou úrovně dediferenciace nádorové tkáně, jak bylo uvedeno výše.

Rizika podání ⁶⁸Ga-PSMA-11 jsou obecná jako při podání radiofarmaka, tedy radiační zátěž, pohybuje se do cca 3 mSv. Při podání ⁶⁸Ga-PSMA v dávce 1,5 MBq/kg čili 105 MBq u nemocného s hmotností 70 kg se pohybuje přibližně v úrovni 2,6 mSv, tedy 0,025 mSv/Bq. Nejsou v literatuře udávány nežádoucí reakce, avšak rizikem je jistě vznik případné alergické reakce (1–5). Přínosem podání radiofarmaka je zpřesnění detekce u podezření na karcinom prostaty, u onemocnění potvrzeného zpřesnění stagingu, zpřesnění stanovení odpovědi na terapii nebo progresu onemocnění (8–10).

Naprostá většina publikovaných studií s použitím PSMA-11 používá produkt jediného výrobce GMP certifikované společnosti (ABX GmbH, Heinrich-Glaeser-Strasse 10–14 D-01454 Radeberg Německo), který je dodavatelem pro produkci PSMA-11 Sterile Cold Kit. Vícečetné studie byly vedeny *in vivo*, aby byla zkoumána biodistribuce ⁶⁸Ga-PSMA-11 u pacientů s karcinomem prostaty tak, aby byly stanoveny normální úrovně vychytávání v relevantních orgánech, primárních nádorech prostaty, lokální rekurence karcinomu a také v uzlinových, kostních a ostatních metastázách. Je přítomno vysoké vychytávání ⁶⁸Ga-PSMA-11 v renálním korteksu, duodenu, slzných žlázách, slinných žlázách, střední úroveň akumulace byla zaznamenána v nasální sliznici, játrech a slezině (1).

V prospektivní analýze provedené u 37 nemocných posuzují Afshar-Oromieh et al. (1, 2) ⁶⁸Ga-PSMA-11 distribuci v normálních tkáních a ve tkáních karcinomu prostaty, žádný z nemocných neměl nežádoucí účinek ani klinicky detekovatelný farmakologický účinek. Podobně tomu bylo i u retrospektivně provedené studie s porovnáním ⁶⁸Ga-PSMA a cholinu (3). Naše první zkušenosti ukazují, že může dojít k elevaci renálních testů v izolovaných případech. Při objevení masivní progresu onemocnění při vyšetření je možný progresivní průběh onemocnění s komplikacemi pokročilého na léčbu nereagujícího karcinomu prostaty, kdy změny stavu nemocného jsou dány rychlým vývojem maligního, na léčbu rezistentního onemocnění.

Studie ukazují, že je ⁶⁸Ga-PSMA-11 bezpečné a dobře tolerované radiofarmakum, s podobným bezpečnostním profilem ostatních podobných radiofarmak se stejnými charakteristikami bezpečnosti a tolerance. K podobným výsledkům jsme dospěli s předběžným a prvním hodnocením první skupiny nemocných zařazených do naší studie.

ZÁVĚR

Zobrazení ligandy PSMA (zejména 68-galiem značeným PSMA-11) se ukazuje na velkých souborech jako perspektivní a bezpečný způsob zobrazování karcinomu prostaty. U nemocných s kastročně- a chemorezistentním karcinomem prostaty a s rozsáhlou orgánovou generalizací může být přítomna alterace renálních a jaterních funkcí, které jsou důsledkem pokročilosti onemocnění, zvýšení renálních testů jsme zaznamenali i u jednoho nemocného s karcinomem prostaty v době stanovení diagnózy s uzlinovými metastázami v pánvi.

LITERATURA

1. Afshar-Oromieh A, Malcher A, Eder M, Eisenhut M, Linhart HG, Hadaschik BA, Holland-Letz T, Giesel FL, Kratochwil C, Haufe S, Haberkorn U, Zechmann CM. PET imaging with a [68Ga]gallium-labelled PSMA ligand for the diagnosis of prostate cancer: biodistribution in humans and first evaluation of tumour lesions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013; 40(4): 486–495.
2. Afshar-Oromieh A, Haberkorn U, Hadaschik B, Habl G, Eder M, Eisenhut M, Schlemmer HP, Roethke MC. PET/MRI with a 68Ga-PSMA ligand for the detection of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013; 40(10): 1629–1630.
3. Afshar-Oromieh A, Haberkorn U, Schlemmer HP, Fenchel M, Eder M, Eisenhut M, Hadaschik BA, Kopp-Schneider A, Röthke M. Comparison of PET/CT and PET/MRI hybrid systems using a 68Ga-labelled PSMA ligand for the diagnosis of recurrent prostate cancer: initial experience. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014; 41(5): 887–897.
4. Calais J, Fendler WP, Eiber M, Gartmann J, Chu FI, Nickols NG, Reiter RE, Rettig MB, Marks LS, Ahlering TE, Huynh LM, Slavik R, Gupta P, Quon A, Allen-Auerbach MS, Czernin J, Herrmann K. Impact of (68)Ga-PSMA-11 PET/CT on the Management of Prostate Cancer Patients with Biochemical Recurrence. *J Nucl Med* 2018; 59(3): 434–441.
5. Kranzbühler B, Nagel H, Becker AS, Müller J, Huellner M, Stolzmann P, Muehlematter U, Guckenberger M, Kaufmann PA, Eberli D, Burger IA. Clinical performance of (68)Ga-PSMA-11 PET/MRI for the detection of recurrent prostate cancer following radical prostatectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018; 45(1): 20–30.
6. Fendler WP, Eiber M, Beheshti M, Bomanji J, Ceci F, Cho S, Giesel F, Haberkorn U, Hope TA, Kopka K, Krause BJ, Mottaghy FM, Schöder H, Sunderland J, Wan S, Wester HJ, Fanti S, Herrmann K. (68)Ga-PSMA PET/CT: Joint EANM and SNMMI procedure guideline for prostate cancer imaging: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017; 44(6): 1014–1024.
7. Schmuck S, Nordlohne S, von Klot CA, Henkenberens C, Sohns JM, Christiansen H, Wester HJ, Ross TL, Bengel FM, Derlin T. Comparison of standard and delayed imaging to improve the detection rate of [(68)Ga]PSMA I&T PET/CT in patients with biochemical recurrence or prostate-specific antigen persistence after primary therapy for prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017; 44(6): 960–968.
8. Einspieler I, Rauscher I, Düwel C, Krönke M, Rischpler C, Habl G, Dewes S, Ott A, Wester HJ, Schwaiger M, Maurer T, Eiber M. Detection Efficacy of Hybrid (68)Ga-PSMA Ligand PET/CT in Prostate Cancer Patients with Biochemical Recurrence After Primary Radiation Therapy Defined by Phoenix Criteria. *J Nucl Med* 2017; 58(7): 1081–1087.
9. Uprimny C, Kroiss AS, Decristoforo C, Fritz J, von Guggenberg E, Kendler D, Scarpa L, di Santo G, Roig LG, Maffey-Steffan J, Horninger W, Virgolini IJ. (68)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* 2017; 44(6): 941–949.
10. Eiber M, Weirich G, Holzapfel K, Souvatzoglou M, Haller B, Rauscher I, Beer AJ, Wester HJ, Gschwend J, Schwaiger M, Maurer T. Simultaneous (68)Ga-PSMA HBED-CC PET/MRI Improves the Localization of Primary Prostate Cancer. *Eur Urol* 2016; 70(5): 829–836.
11. Herlemann A, Wenter V, Kretschmer A, Thierfelder KM, Bartenstein P, Faber C, Gildehaus FJ, Stief CG, Gratzke C, Fendler WP. (68)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* 2016; 70(4): 553–557.