

Bartłomiej Salata, Piotr Domański, Bartosz Krawiec, Piotr Bakuła, Marta Wojewódzka, Jakub Kucharz, Roman Sosnowski

PET/CT PSMA w diagnostyce raka gruczołu krokowego

Diagnostyka obrazowa raka gruczołu krokowego obejmuje metody konwencjonalne (TK, MR, scyntygrafia kości) oraz diagnostykę medycyny nuklearnej – PET/CT, a w szczególności PET/CT z użyciem ligandu PSMA, który w ostatnich latach stał się istotnym elementem w diagnostyce raka stercza.

Rak gruczołu krokowego jest najczęstszym nowotworem złośliwym u mężczyzn w Polsce, stanowi około 1/5 wszystkich rodzajów nowotworów i odzwierciedla strukturę zachorowań w krajach o wysokim rozwoju społecznym (ekonomicznym). Zgoni z powodu raka prostaty stanowią trzecią najczęstszą przyczynę zgonów wskutek choroby nowotworowej w tej populacji [1].

Etiologia jest zróżnicowana, ryzyko rośnie z wiekiem i według badań w wieku powyżej 79 lat wynosi 48–71% [2]. Istotnymi czynnikami etiologicznymi są: dodatni wywiad rodzinny i pochodzenie etniczne, co sugeruje występowanie predyspozycji genetycznych. Istnieje także szereg egzogennych/środowiskowych czynników wiążących się z występowaniem lub progresją z postaci utajonej do objawowej. Wpływ na zachorowanie ma także zespół metaboliczny, wybrane czynniki dietetyczne czy używki. Dziedziczny rak stercza występuje rzadko i wiąże się z wcześniejszym wystąpieniem objawów klinicznych, jednak przebieg choroby nowotworowej nie różni się znacznie od postaci niedziedzicznej. Najczęściej występującym podtypem histologicznym raka gruczołu krokowego jest gruczolakorak (*adenocarcinoma*). W większości przypadków wywodzi się on ze strefy obwodowej narządu. Wyróżnia się także nowotwory z nabłonka przejściowego, guzy neuroendokrynne oraz mięsaki i chłoniaki.

Podczas rozrostu masy guza może on naciekać torebkę stercza, pęcherzyki nasienne, a także ściany i dno miednicy mniejszej. Przerzuty szerzące się drogą naczyń chłonnych lokalizują się w węzłach chłonnych zasłonowych, biodrowych, a następnie okołoaortalnych. Szerząc się drogą naczyń krwionośnych, guz przerzuca się do kości kręgosłupa, miednicy, żeber, kości udowych i narządów miękkich, takich jak płuca i wątroba. W przeciwieństwie do innych nowotworów, przerzuty raka prostaty mają najczęściej charakter osteosklerotyczny.

Większość przypadków wykrywana jest w fazie bezobjawowej lub prezentuje objawy łagodnego przerostu

gruczołu krokowego (BPH). Mogą także występować bóle podbrzusza oraz zaburzenia oddawania stolca. W 5–10% przypadków choroba zostaje wykryta w stadium zaawansowanym, gdy obecne są objawy ze strony układu kostnego, np. ból, ucisk na wrażliwe struktury, złamania patologiczne.

Klasyczne metody diagnostyki obrazowej raka prostaty

Dotychczasowe metody diagnostyki obrazowej nowotworu prostaty, tzw. metody konwencjonalne, obejmują między innymi użycie tomografii komputerowej (CT), obrazowania rezonansu magnetycznego (MR) oraz scyntygrafii kości. MR wykazuje dobrą czułość w wykrywaniu i lokalizowaniu zmian grupy 2. i wyższych według ISUP, zwłaszcza gdy ich średnica wynosi powyżej 10 mm [3]. W porównaniu do biopsji systematycznej jej czułość i swoistość wynoszą odpowiednio 0,91 i 0,37 dla grupy ≥ 2 . według ISUP oraz 0,95 i 0,35 dla grupy ≥ 3 . według ISUP. Niestety w przypadku nowotworów grupy 1. według ISUP jest mniej skuteczna – wynosi odpowiednio 0,70 i 0,27. Diagnostykę za pomocą MR należy zastosować u pacjentów z podejrzeniem nowotworu prostaty przed podjęciem decyzji o wykonaniu biopsji. Co ważne, MR nie używa się jako narzędzia skryningowego (choć prowadzone są badania naukowe w tym kierunku), a diagnostykę opiera się głównie o ocenę stężenia PSA i badanie *per rectum*. Wprowadzenie skali PI-RADS do oceny zmian w badaniu rezonansu magnetycznego ujednoliciło komunikację pomiędzy klinicystami i radiologami, umożliwiło łatwiejszą interpretację wyników oraz wykorzystanie tej metody w badaniach klinicznych.

Diagnostyka medycyny nuklearnej w raku prostaty

Jednym z podstawowych badań medycyny nuklearnej jest PET/CT (*Positron Emission Tomography/Computed Tomography*) (ryc. 1.), który w odróżnieniu od TK i MR umożliwia jednoczesne obrazowanie strukturalne i funkcjonalne. W badaniu PET/CT wy-



Ryc. 1. Skaner PET/CT, Zakład Medycyny Nuklearnej, Narodowy Instytut Onkologii – Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

korzysta się radioznaczniki, będące koniugatem izotopu promieniotwórczego z markerem szlaku metabolicznego lub ligandem receptorowym. Radioizotopy pozytonowe otrzymuje się w cyklotronach, reaktorach lub generatorach (ryc. 2.).

Pozyton, który powstał w wyniku rozpadu promieniotwórczego, zostaje emitowany do ośrodka i po przebyciu kilku milimetrów ulega zderzeniu z elektronem (zjawisko to nazywane jest procesem anihilacji). W trakcie anihilacji powstają dwa fotony gamma, o sumarycznej energii równej masom pozytonu i elektronu (zgodnie z einsteinowskim równaniem $E = mc^2$). Kwanty energii poruszają się w przeciwnych kierunkach (pod kątem 180 stopni) i są rejestrowane za pomocą licznych, sprzężonych ze sobą detektorów. Jednoczesne wykrycie impulsu przez dwa położone dokładnie naprzeciwko siebie detektory oznacza, że pomiędzy nimi doszło do anihilacji. Dzięki wysokospecjalistycznym algorytmom rekonstrukcyjnym urządzenie PET po-



Ryc. 2. Komora laminarna, śluza podawcza i generator germanowo-galowy. Wyposażenie Pracowni Radiochemicznej w Zakładzie Medycyny Nuklearnej Narodowego Instytutu Onkologii – Państwowego Instytutu Badawczego w Warszawie

zwala na dokładne określenie miejsca emisji fotonów, tworząc mapę rozmieszczenia radioznacznika w ciele pacjenta. Kolejnym krokiem jest przeprowadzenie fuzji otrzymanego obrazu PET z wykonanym jednocześnie badaniem tomografii komputerowej (PET/CT) lub rezonansu magnetycznego (PET/MR).

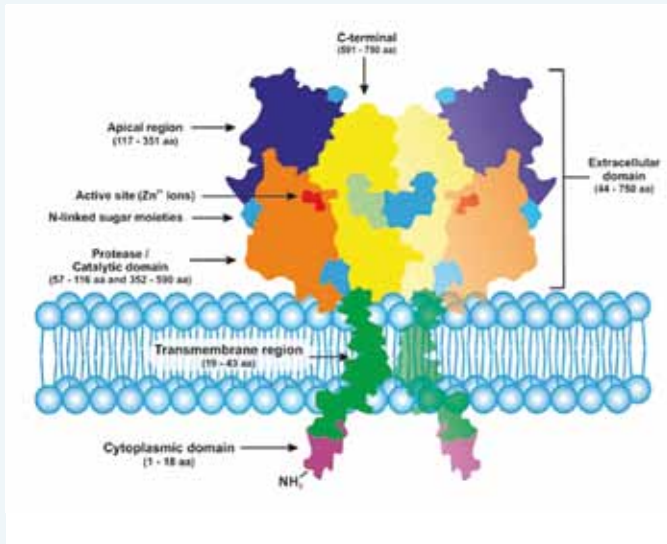
W diagnostyce raka prostaty używane są różne znaczniki nakierowane na szlaki metaboliczne (18F-FDG, 18F-NaF, 11C-Choline, 18F-Choline, 18F-Fluciclovine) oraz receptory, takie jak białko PSMA (68Ga-PSMA-11) – tab. 1 [4].

Białko PSMA

PSMA (*prostate specific membrane antigen*), czyli swoisty antygen błonowy prostaty, jest to glikoproteinowy enzym związany z błoną komórkową. Cząsteczka PSMA składa się z domeny cytoplazmatycznej,

Tab. 1. Znaczniki stosowane w diagnostyce PET/CT raka prostaty [4]

Znacznik	Czas połowicznego rozpadu (min)	Mechanizm działania	Mechanizm wydalania	Czułość (%)	Specyficzność (%)
F18-FDG	110	Metabolizm glukozy	Nerkowy	4–52	76
11C-Choline	20	Synteza błony komórkowej	Wątrobowy	49–62	92–98
18-F Fluciclovine	110	Transport aminokwasów	Nerkowy	30–65	97–100
18-F-NaF	110	Adsorbcja w macierzy kostnej	Wątrobowy	87–100	80–100
11C-Acetate	20	Synteza lipidów	Płuczny	73	79
GA68 PSMA	68	Ligand PSMA	Nerkowy	33–92	74–100



Ryc. 3. Schematyczne przedstawienie cząsteczki PSMA [5, 6]

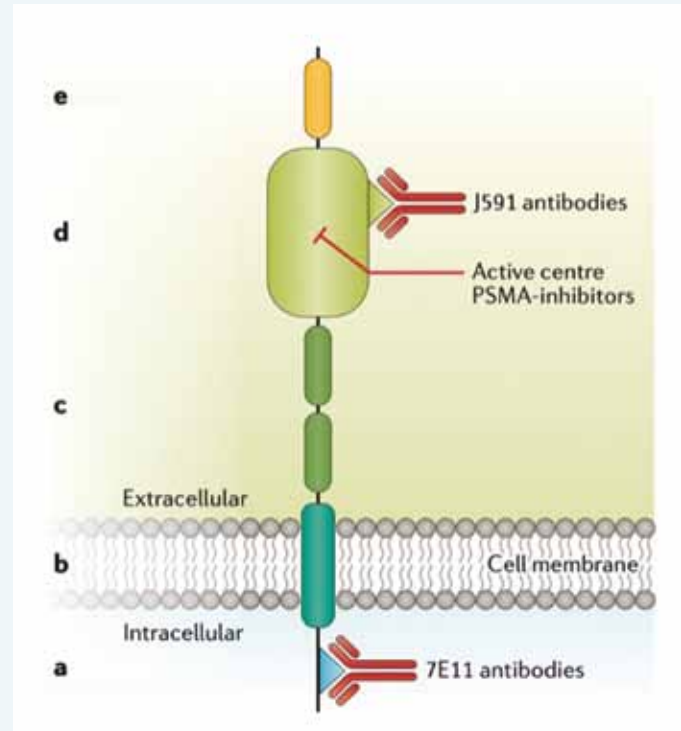
przeblonowej oraz zewnątrzkomórkowej, która wykazuje aktywność enzymatyczną i jest punktem uchwytu ligandów (ryc. 3., ryc. 4.).

Cząsteczki PSMA są obecne również w układzie nerwowym, gdzie wpływają na metabolizm neurotransmiterów, w gruczołach ślinowych, w układzie pokarmowym, gdzie PSMA oddziałuje na metabolizm folianów oraz w nerkach.

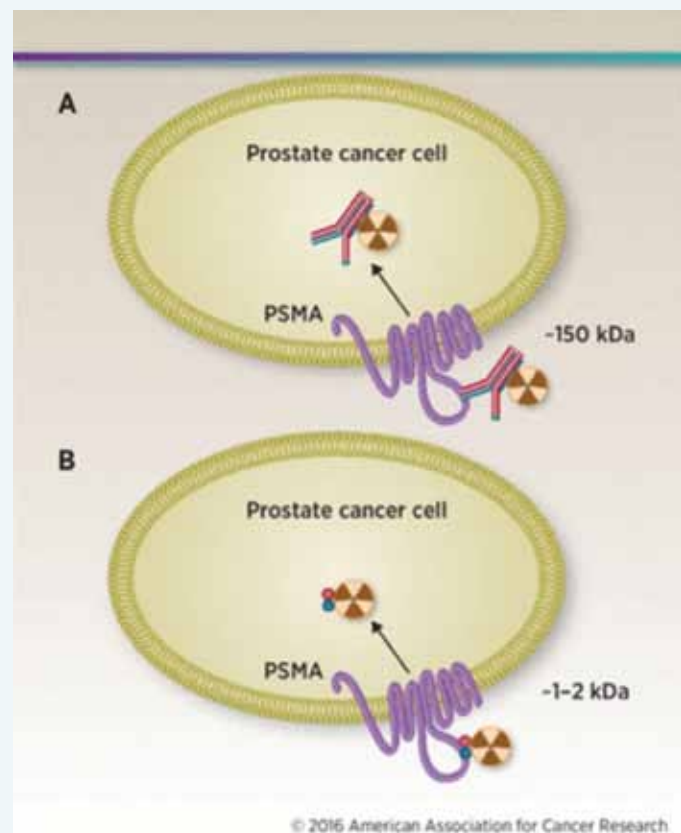
Ponad 90% nowotworów prostaty charakteryzuje się zwiększoną ekspresją PSMA, zazwyczaj jest ona 100–1000 razy większa niż w tkankach zdrowych, w szczególności w wyższych stopniach zaawansowania, złośliwości, aneuploidii, a także progresji nowotworu w trakcie leczenia hormonalnego [7, 8]. Wzrost ekspresji PSMA jest poza tym związane z pojawieniem się fenotypu opornego na kastrację [9], a także świadczy o gorszym rokowaniu. Przypuszczalnie spowodowane jest to hydrolizą (przez jego zewnątrzblonową część) folianów uwalnianych z martwych komórek raka prostaty. Powstałe foliany mogą pobudzać prawidłowe komórki prostaty do proliferacji. Ponadto receptor PSMA poprzez wpływ na szlak PI3K/AkT może powodować wzrost komórek raka prostaty [10]. Poziom ekspresji PSMA jest odwrotnie proporcjonalny do stężenia androgenów, co jest związane z możliwością zastosowania opisywanej metody diagnostyki w raku opornym na kastrację [11].

PET/CT PSMA

W ciągu ostatnich kilku lat opracowano i dokładnie przebadano wiele nowych molekuł będących ligandami dla cząsteczki PSMA, między innymi mające powinowactwo do domeny zewnątrzkomórkowej inhibitory drobnocząsteczkowe. Zostały one oznaczo-



Ryc. 4. Budowa PSMA i miejsc przyłączania ligandów oraz najczęściej używane przeciwciała [7]



Ryc. 5. Po przyłączeniu do PSMA ligand (A – przeciwciało; B – mała cząsteczka) jest internalizowany. Szybki klirens małych molekuł umożliwia bardzo dobry kontrast badania w ciągu pierwszych 60 minut od podania znacznika [11]

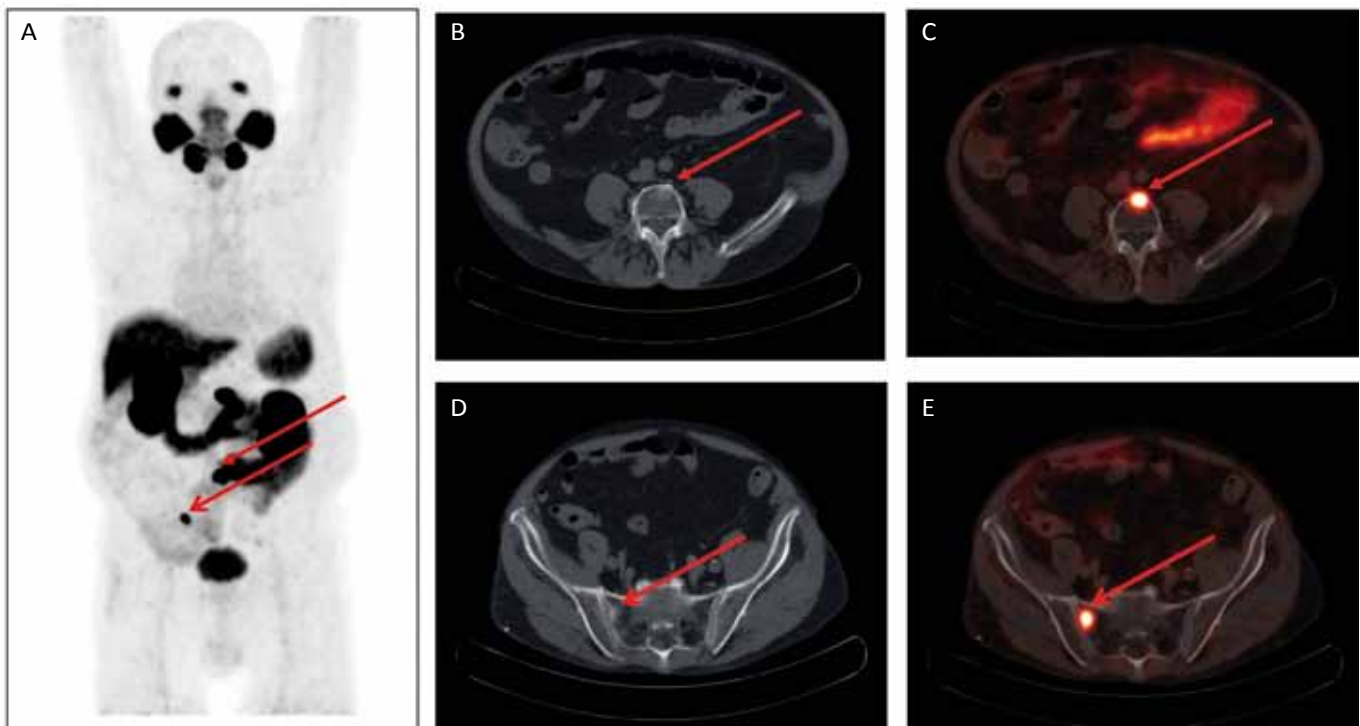
ne wieloma radioizotopami, w tym ^{11}C , ^{18}F , ^{89}Zr , ^{64}Cu , ^{86}Y i ^{68}Ga . Jednak to ^{68}Ga -PSMAL-11 (Glu-NH-CO-NH-Lys-(Ahx)-[^{68}Ga (HBED-CC)]) cieszy się największym zainteresowaniem [12]. Wymagany do znakowania ligandu gal-68 jest produktem generatorowym (generator germanowo-galowy, $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$), co czyni go alternatywą dla ośrodków PET, które nie posiadają cyklotronu. Dzięki właściwościom fizycznym grupy HBED-CC dochodzi do efektywnej i trwałej chelatacji ligandu PSMA z radiometalem. Po podaniu dożylnym radiofarmaceutyku jest on internalizowany m.in. do komórek raka prostaty (ryc. 5.), następnie ocenia się jego rozmieszczenie w ciele pacjenta i raportuje lokalizację ognisk patologicznych.

Zastosowanie PSMAL PET/CT w diagnostyce i leczeniu raka prostaty

Badanie PET/CT z ligandem PSMA znajduje zastosowanie w wielu sytuacjach klinicznych, między innymi w ocenie stopnia zaawansowania raka prostaty w rozpoznaniu pierwotnym. Innym ważnym obszarem klinicznym jest wznowa biochemiczna z niskim stężeniem PSA. W tej sytuacji PET/CT z ligandem PSMA daje możliwość uwidocznienia zmian o mniejszych wymiarach niż pozostałe badania obrazowe, co pozwala na ich wykrycie na początkowym etapie progresji. Udokumentowano, że ocena zajęcia przez nowotwór węzłów chłonnych w oparciu o PET/CT z ligandem

PSMA jest skuteczniejsza niż w przypadku MR, CT czy PET/CT z fluorocholiną. Ma to szczególne znaczenie u pacjentów po radykalnej prostatektomii, u których ratunkowa radioterapia jest najbardziej efektywna przy stężeniu PSA $<0,5$ ng/ml. W ocenie zmian kostnych badanie PET/CT z ligandem PSMA cechuje się wyższymi parametrami czułości i swoistości niż konwencjonalna scyntygrafia [13, 14]. Ponadto znacznik ^{68}Ga -PSMA-11 wykazuje większą czułość w wykrywaniu zmian nawrotowych niż inne ligandy używane w technice PSMA. Kolejnym zastosowaniem PET/CT z ligandem PSMA jest wykorzystanie tego badania w planowaniu terapii systemowej po leczeniu ratującym. Badanie to pozwala na wykrycie obecności, ocenę lokalizacji i rozmiarów zmian przerzutowych, co umożliwia zaplanowanie właściwego postępowania, a następnie jego ocenę (ryc. 6., ryc. 7.). Ze względu na dokładniejsze lokalizowanie i obrazowanie zmian nowotworowych niż w przypadku metod klasycznych obraz fuzyjny PET/CT jest używany do tworzenia planu leczenia radioterapeutycznego, w szczególności w leczeniu zmian w łoży po prostatektomii oraz zmian przerzutowych do węzłów chłonnych w miednicy.

PET/CT z ligandem PSMA może stanowić także ważny element postępowania chirurgicznego w szczególności w aspekcie limfadenektomii ratującej. Zabieg przeprowadza się używając chirurgii kontrolowanej radiologicznie z wykorzystaniem przedoperacyjne-



Ryc. 6. Badanie PET/CT PSMA obrazujące różne lokalizacje zmian przerzutowych do układu kostnego. Źródło: materiał własny

go znakowania przerzutów do węzłów chłonnych za pomocą radioligandu emitującego promieniowanie gamma, umożliwiające wykrywanie i resekcję nawet bardzo małych zmian, niedostrzegalnych w innych badaniach obrazowych.

Nowe systemy opisu stopnia zaawansowania raka prostaty w oparciu o diagnostykę molekularną (PSMAL PET/CT)

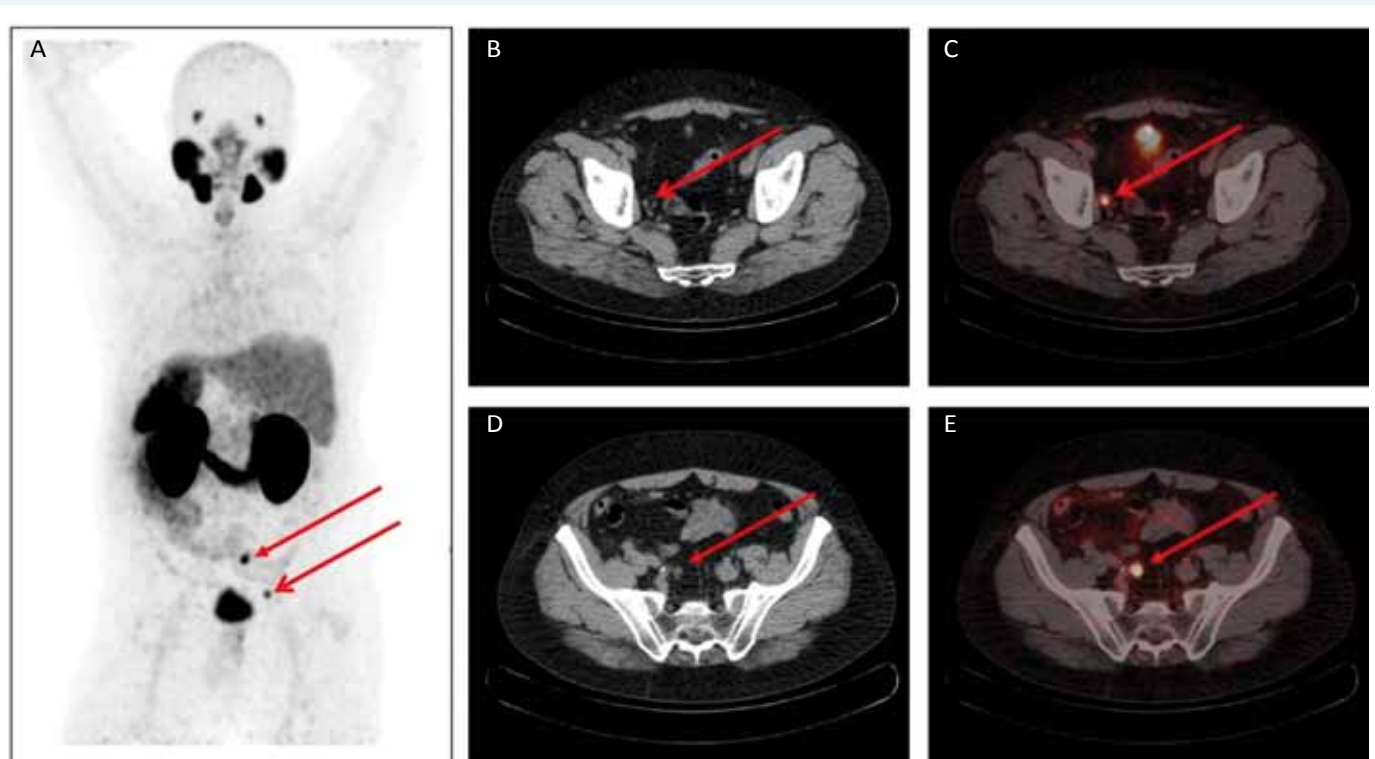
Pomimo wysokiej specyficzności i swoistości PET/CT z ligandem PSMA w diagnostyce raka prostaty, wykazano, że radioznacznik ten cechuje się awidnością do wielu innych tkanek, nowotworowych i nienowotworowych. Stopień wychwytu radioligandu może znacząco zależeć od ekspresji PSMA, lokalizacji i rozmiaru wykrytych zmian. Stworzyło to konieczność wprowadzenia ustandaryzowanej metody, dzięki której specjalista interpretujący skan PET/CT będzie mógł w czytelny i jednoznaczny sposób przedstawić wyniki.

PSMA-RADS (*PSMA-Reporting And Data System*) to klasyfikacja mająca na celu ustandaryzowanie raportów badań PET z ligandem PSMA. Istotą systemu PSMA-RADS jest podział ognisk patologicznego wychwytu radioligandu na określone kategorie, klasyfikujące zmiany zgodnie z prawdopodobieństwem ich złośliwego charakteru. Skala wzorowana jest na istniejących już klasyfikacjach radiologicznych, np. PI-RADS

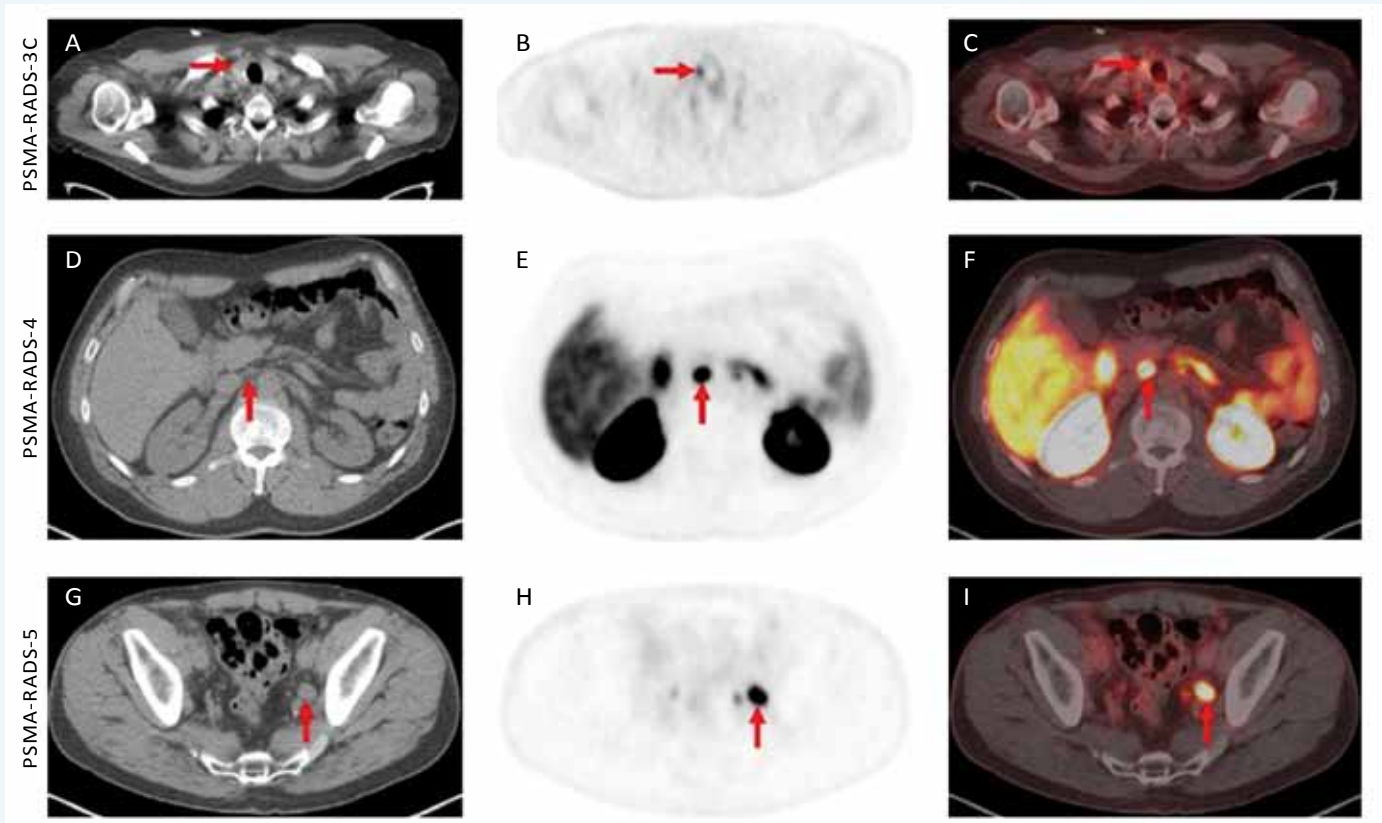
oraz BI-RADS. W przeciwieństwie do przytoczonych klasyfikacji radiologicznych PSMA-RADS pozwala stworzyć raport badania z dużego pola widzenia. Standardowo akwizycja PET/CT obejmuje zakres od szczytu głowy do bliższych części ud. Stopnie 1. i 2. w klasyfikacji PSMA-RADS określają zmiany jako łagodne, stopień 3. jest wynikiem wątpliwym/nierozstrzygającym i wymaga pogłębienia diagnostyki, stopnie 4. i 5. świadczą o wyniku pozytywnym, czyli potwierdzają obecność aktywnych ognisk w przebiegu raka stercza (ryc. 8.).

Inną skalą raportowania stopnia zaawansowania raka prostaty, uwzględniającą również ocenę wznowy w łożu po prostatektomii, jest miTNM (*molecular imaging TNM system*) (ryc. 9.). Służy do oceny miejscowego zaawansowania raka stercza, ewentualnego zajęcia regionalnych węzłów chłonnych i obecności przerzutów odległych.

W erze coraz powszechniej dostępnej diagnostyki molekularnej PSMAL PET/CT ma także zastosowanie w ocenie progresji uogólnionego raka prostaty. Służy do tego klasyfikacja PPP (*PSMA PET progression*) opierająca się na trzech kryteriach: 1. Obecność co najmniej dwóch nowych zmian aktywnych w PET z PSMAL; 2. Obecność jednej nowej zmiany, która koreluje z obrazem klinicznym – objawy oraz badania laboratoryjne, z zaleceniem wykonania biopsji; 3. Brak no-



Ryc. 7. Badanie PET/CT PSMA obrazujące różne lokalizacje zmian przerzutowych do układu chłonnego. Źródło: materiał własny



Ryc. 8. Badanie PET/CT PSMA. Obrazy A–C: PSMA-RADS-3C, gromadzący ligand PSMA guzek płuca prawego tarczycy (czerwona strzałka). Prawdopodobieństwo przerzutu raka stercza jest małe, zmiana może stanowić ognisko zróżnicowanego raka tarczycy, wymaga diagnostyki w badaniu dedykowanym. Obrazy D–F: PSMA-RADS-4, gromadzący radioligand niepowiększony pozaregionalny węzeł chłonny zaotrzewnowy (czerwona strzałka) – najpewniej przerzut raka stercza. Obrazy G–I: PSMA-RADS-5, gromadzący radioligand powiększony regionalny węzeł chłonny zaotrzewnowy (czerwona strzałka) – przerzut raka stercza. Obrazy: (A, D, G) natywne LDCT; (B, E, F) 18F-DCFPyL PET; (C, F, I) 18F-DCFPyL PET/CT; przekrój poprzeczny [15]

wych zmian, przy jednoczesnym wzroście wymiaru lub wzroście wychwytu znacznika nowych zmian o co najmniej 30% i korelacja zmian z obrazem klinicznym z potwierdzeniem rozpoznania w wykonanej biopsji [16].

Nowe znaczniki w PSMA PET/CT

W 2021 roku FDA zaakceptowała stosowanie ^{18}F -DCFPyL do diagnostyki raka prostaty. Kolejne znaczniki poddawane są dokładnym analizom i są to między innymi: Fluorinated-PSMA-1007 (znacznik ten charakteryzuje się niespecyficznym wychwytem w kośćcu (*unspecific bone uptake* – UBU), co w sposób istotny utrudnia interpretację obrazu), ^{89}Zr -PSMA-DFO, $^{98\text{m}}\text{Tc}$ -PSMA, ^{18}F -PSMA-11, ^{68}Ga -PSMA-I3T.

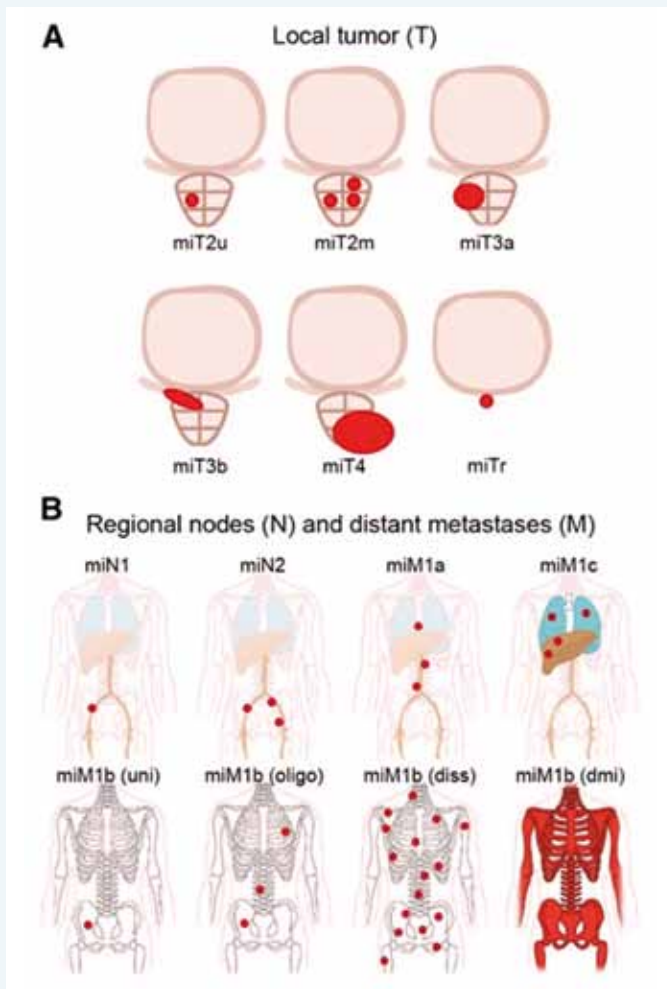
Trudności w interpretacji wyników PSMA PET/CT

Jak wspomniano poprzednio PSMA ulega fizjologicznej ekspresji również w innych narządach i tkankach niż gruczoł krokowy, takich jak nerki, wątroba, śledziona, dwunastnica czy jelito cienkie. Dużą radioak-

tywność obserwuje się w obrębie ślinianek przyusznych, podżuchwowych, gruczołach łzowym. Zależnie od rodzaju ligandu, radioznacznik wydalany jest z moczem albo z żółcią. W związku z ekspresją PSMA na komórkach śródbłonna naczyniowego w obszarze patologicznej angiogenezy znaczniki PSMA gromadzą się także w nowotworach innych niż rak stercza, np. w nowotworach trzustki czy płuca, oraz w zmianach nienowotworowych, np. w naczyniakach wątroby i kości. Inną pozanowotworową lokalizacją wychwytu radioznacznika jest układ nerwowy, a szczególną ostrożność powinna dotyczyć oceny wychwytu w autonomicznych zwojach nerwowych, które mogą imitować patologiczne węzły chłonne. Podobna trudność w interpretacji dotyczy układu kostnego, gdzie przyczyną zwiększonego wychwytu znacznika mogą być stany zapalne, złamania lub zmiany zwyrodnieniowe.

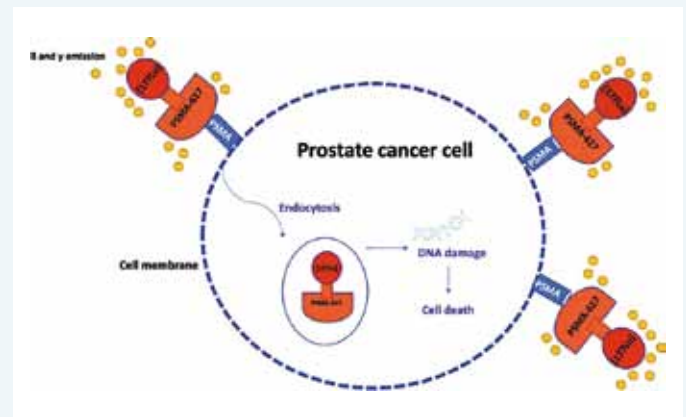
Zastosowanie ligandu PSMA w leczeniu

Ligandy PSMA mogą mieć zastosowanie nie tylko w diagnostyce, ale także w leczeniu. Częstocząsteczkę terapeutyczną otrzymuje się poprzez połączenie ligandu



Ryc. 9. Kategorie miTNM: A – zaawansowanie miejscowe; B – zajęcie węzłów miednicy i przerzuty odległe. Uni – jednoogniskowy (*unifocal*); oligo – nowotwór oligometastatyczny (*oligometastatic*); diss – rozszany (*disseminated*); dmi – rozszane zajęcie szpiku kostnego (*diffuse marrow involvement*) [17]

PSMA z wysokoenergetycznym emitery promieniowania beta i gamma (ryc. 10.). Po przyłączeniu radioznacznika terapeutycznego receptor jest endocytozowany, co zwiększa skuteczność leczenia i ogranicza działania niepożądane w postaci uszkodzenia struktur



Ryc. 10. Mechanizm działania radioznacznika terapeutycznego z lutetem-177 [18]

sąsiadujących. Należy zaznaczyć, że tkanki wykazujące fizjologiczną ekspresję PSMA, np. ślinianki, również gromadzą radioligand, co może skutkować utratą ich funkcji, w tym przypadku ograniczeniem czynności wydzielniczej. Terapia radioligandowa (*radioligand therapy* – RLT) ma obecnie zastosowanie u pacjentów w zaawansowanych stadiach raka gruczołu krokowego. ■

lek. Bartłomiej Salata

Studenckie Koło Naukowe Onkourologii przy Klinice Nowotworów Układu Moczowego, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Piotr Domański

Zakład Immunoterapii Eksperymentalnej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

Bartosz Krawiec, Piotr Bakula

Studenckie Koło Naukowe Onkourologii przy Klinice Nowotworów Układu Moczowego, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

lek. Marta Wojewódzka

Zakład Medycyny Nuklearnej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

dr hab. n. med. Jakub Kucharz

Klinika Nowotworów Układu Moczowego, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

dr hab. n. med. Roman Sosnowski

Klinika Urologii i Onkologii Urologicznej, Warmińsko-Mazurskie Centrum Onkologii, SPZOZ MSWiA, Olsztyn

Piśmiennictwo:

- Didkowska J. i wsp.: Nowotwory złośliwe w Polsce w 2019 roku. Raport roczny.
- Bell KJL, Del Mar C, Wright G, Dickinson J, Glasziou P. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *Int J Cancer* 2015; 37: 1749–1757.
- EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on Prostate Cancer 2022.
- Pomykala KL, Farolfi A, Hadaschik B, Fendler WP, Herrmann K: Molecular Imaging for Primary Staging of Prostate Cancer. *Semin Nucl Med* 2019; 49: 271–279.
- Evans JC, Malhotra M, Cryan JF, O'Driscoll CM: The therapeutic and diagnostic potential of the prostate specific membrane antigen/glutamate carboxypeptidase II (PSMA/GCPII) in cancer and neurological disease. *Br J Pharmacol* 2016 Nov; 173(21): 3041–3079.
- Barinka C, Rojas C, Slusher B, Pomper M: Glutamate carboxypeptidase II in diagnosis and treatment of neurologic disorders and prostate cancer. *Curr Med Chem* 2012; 19(6): 856–870.
- Maurer T, Eiber M, Schwaiger M, Gschwend JE: Current use of PSMA-PET in prostate cancer management. *Nat Rev Urol* 2016 Apr; 13(4): 226–235.
- Hupe MC, Philippi C, Roth D, Kümpers C, Ribbat-Idel J, Becker F, Joerg V, Duensing S, Lubczyk VH, Kirfel J, Sailer V, Kuefer R, Merseburger AS, Perner S, Offermann A: Expression of Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA) on Biopsies Is an Independent Risk Stratifier of Prostate Cancer Patients at Time of Initial Diagnosis. *Front Oncol* 2018 Dec 20; 8: 623.
- Emmett L, Yin C, Crumbaker M, et al.: Rapid modulation of PSMA expression by androgen deprivation: serial 68Ga-PSMA-11 PET in men with hormone-sensitive and castrate-resistant prostate cancer commencing androgen blockade. *J Nucl Med* 2019; 60(7): 950–954.
- Kaitanis C, Andreou C, Hieronymus H, et al.: Prostate-specific membrane antigen cleavage of vitamin B9 stimulates oncogenic signaling through metabotropic glutamate receptors. *J Exp Med* 2018; 215(1): 159–175.

11. Parsi M, Desai MH, Desai D, Singhal S, Khandwala PM, Potdar RR: PSMA: a game changer in the diagnosis and treatment of advanced prostate cancer. *Med Oncol* 2021 Jun 28; 38(8): 89. doi: 10.1007/s12032-021-01537-3. PMID: 34181109.
12. Mansi L, Cuccurullo V, Evangelista L. Is radiocholine PET/CT already clinically useful in patients with prostate cancer? *J Nucl Med*. 2014; 55: 1401–1403
13. Kabasakal L, et al.: Evaluation of PSMA PET/CT imaging using a 68Ga-HBED-CC ligand in patients with prostate cancer and the value of early pelvic imaging. *Nucl Med Commun* rok; 36: 582–587.
14. Maurer T, et al.: Positron emission tomography/ magnetic resonance imaging with 68Gallium-labeled ligand of prostate-specific membrane antigen: promising novel option in prostate cancer imaging? *Int J Urol* rok; 21: 1286–1288.
15. Rowe SP, Pienta KJ, Pomper MG, Gorin MA: PSMA-RADS Version 1.0: A Step Towards Standardizing the Interpretation and Reporting of PSMA-targeted PET Imaging Studies. *Eur Urol* 2018 Apr; 73(4): 485–487.
16. Fanti S, Hadaschik B, Herrmann K: Proposal for Systemic-Therapy Response-Assessment Criteria at the Time of PSMA PET/CT Imaging: The PSMA PET Progression Criteria. *J Nucl Med* 2020 May; 61(5): 678–682.
17. Eiber M, Herrmann K, Calais J, Hadaschik B, Giesel FL, Hartenbach M, Hope T, Reiter R, Maurer T, Weber WA, et al.: Prostate Cancer Molecular Imaging Standardized Evaluation (PROMISE): Proposed MITNM Classification for the Interpretation of PSMA-Ligand PET/CT. *Journal of Nuclear Medicine* 2018; 59: 469–478.
18. Heidegger I, Kesch C, Kretschmer A, Tsaur I, Ceci F, Valerio M, Tilki D, Marra G, Preisser F, Fankhauser CD, et al.: Biomarkers to Personalize Treatment with 177Lu-PSMA-617 in Men with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer – a State of the Art Review. *Ther Adv Med Oncol* 2022; 5: 14.