



# Biyokimyasal Nükste Prostat Spesifik Membran Antijeni PET/BT

## Prostate-Specific Membrane Antigene PET/CT in Biochemical Recurrence

Umut Elboğa

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

### Öz

Prostat kanseri, erkeklerde en sık görülen solid malignitedir. Biyokimyasal nüks, radikal tedaviden sonra serum prostat spesifik antijen (PSA) değerinin artması olarak tanımlanır, yaygın bir durumdur ve radikal prostatektomi ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %20-30'unda ve radyoterapi ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %60'ında görülür. Hastalar biyokimyasal nüks nedeniyle genellikle prostat yatağında bir kurtarma radyoterapisine (lokal nüks şüphesi) veya hormonal tedavi ile sistemik tedaviye yönlendirilir. Bilgisayarlı tomografi, kemik sintigrafisi ve manyetik rezonans da dahil olmak üzere konvansiyonel görüntüleme, biyokimyasal nüksü olan hastaları yeniden evrelemede düşük doğruluğa sahiptirler. Son on yılda, F-18 kolin ile pozitron emisyon tomografisi (PET) gibi nükleer tıp tekniklerinin konvansiyonel tanıdan daha doğru olduğu ortaya konmuştur. Bununla birlikte, F-18 kolin PET/bilgisayarlı tomografi (BT), radikal tedaviden sonra serum PSA'sı <0,2 ng/mL olan erken biyokimyasal nüks düşünülen hastalarda suboptimal bir duyarlılık gösterdi. Son zamanlarda, prostat spesifik membran antijeni (PSMA) hedefleyen yeni bir molekül geliştirdi. PSMA, normal prostat hücreleri ile karşılaştırıldığında, prostat kanseri hücrelerinde en çok eksprese edilen membran enzimidir. PET/BT görüntüleme için radyofarmasötik olarak kullanılan PSMA ile yapılan çalışmalarda, erken hastalık nüksü tanısı, F-18 kolin PET/BT'ye göre doğruluk oranı açısından anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Literatürde radikal tedaviden sonra biyokimyasal rekürrens tanılı daha büyük hasta popülasyonlarının kullanıldığı çalışmalarda, serum PSA değerleri çok düşük olsa bile, biyokimyasal nüksü olan hastaları yeniden evrelemede Ga-68 PSMA PET/BT'nin mükemmel tanılabilirliği gösterilmiştir. Yukarıda açıklanan nedenlerden ötürü, PSMA hastalığın erken relapslarını saptayabilen PET/BT görüntüleme için geliştirilmiş radyotraserler içinde mükemmel bir molekül hedefidir.

**Anahtar Kelimeler:** PSMA, PET/BT, biyokimyasal nüks, prostat kanseri

### Abstract

Prostate cancer is the most common solid malignancy in men. The biochemical recurrence is defined as an increase in levels of prostate-specific antigen (PSA) after radical therapy. It is a common occurrence and occurs in about 20-30% of patients treated with radical prostatectomy and up to 60% in patients treated primary with external beam radiotherapy. Patients are therefore generally directed to a salvage radiotherapy on the prostate bed (suspicion of local recurrence) or to a systemic treatment with hormonal therapy. Conventional imaging, including computed tomography, bone scintigraphy and magnetic resonance, showed low accuracy values for restaging patients being biochemical recurrence. During the last decade, the nuclear medicine techniques such as positron emission tomography (PET), with F-18 choline, were found to be more accurate than conventional diagnostic tests for restaging patients with prostate cancer with progress in biochemical recurrence. However, the PET/computed tomography (CT) with choline showed a suboptimal sensitivity if performed in patients with early biochemical recurrence, in patients with low serum PSA (<0.2 ng/mL) after radical therapy. Recently, a new molecule has been developed that molecule that targets the prostate-specific membrane antigene (PSMA). The PSMA is a membrane enzyme that is mainly expressed in prostate cancer cells when compared with its expression in healthy prostate tissue. Preliminary studies with PSMA as a radiopharmaceutical for PET-CT imaging showed that its accuracy for the diagnosis of early disease recurrence was significantly higher than F-18 choline. Further studies conducted in larger patient populations with biochemical recurrence after radical therapy, showed excellent diagnostic power of Ga-68 PSMA PET/CT in restaging patients with biochemical recurrence of the disease even if serum PSA values very low. For the reasons explained above, the PSMA could be an excellent molecular target for the development of radiotracers for PET/CT imaging that could detect early relapse of disease.

**Keywords:** PSMA, PET/CT, biochemical recurrence, prostate cancer

### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Umut Elboğa, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

**E-posta:** umutelboga@hotmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-3650-8258

©Telif Hakkı 2018 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

## Giriş

Prostat kanseri, Amerika Birleşik Devletleri'nde 2017 yılı verilerine göre 161.360 yeni olgu ve 26.730 kansere bağlı ölüm beklenen, kolon kanserinden sonra erkeklerde en sık ölüme yol açan kanserdir (1). Biyokimyasal nüks (BKN), radikal prostatektomi yapılan veya küratif amaçlı radyoterapi verilen prostat kanseri hastaları için önemli bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Tekrarlayıcı prostat kanserinin metastaz bölgelerini lokalize etme, hastaları küratif kurtarıcı tedavilere yönlendirmek açısından oldukça önemlidir. Bugün geleneksel görüntüleme yöntemlerinden tüm vücut kemik sintigrafisi (TVKS), abdominopelvik kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) nüksü tespit etmek için kılavuzlarda tavsiye edilir, ancak bu modaliteler tekrarlayan hastalık için oldukça sınırlı duyarlılığa sahiptirler (2).

Prostat spesifik membran antijen (PSMA), prostat kanseri hücresinde 750 amino asitten oluşan glutamat karboksipeptidaz tip 2 hücre membranı glikoproteinidir (3). PSMA, normal prostat hücrelerinde düşük derecede eksprese olurken veya hiç eksprese olmazken, prostat kanserinde yüksek derece eksprese olmaktadır (4). Ekspresyon derecesi kötü differansiye, metastatik ve androjen tedavisine dirençli karsinomlarda daha yüksektir (5,6,7). Hem primer prostat kanseri lezyonunda hem de metastatik lezyonlarda hastalığın her evresinde yüksek derecede radyofarmasötik tutulumu gözlenir. PSMA sistemik dolaşıma karışmaz ve radyofarmasötik bağlandıktan sonra endositoz yoluyla hücre içine alınır. Bu özellikleri nedeniyle PSMA, nükleer tıp uygulamaları bakımından hem prostat kanserinin görüntülenmesi hem de tedavisi için ideal nitelikte bir moleküler hedefdir. PSMA ekspresyonunun prostat kanserinin ilerlemesi durumunda daha artması sebebiyle tekrarlayan, metastatik prostat kanserlerinde geleneksel yöntemler ile saptanamayan küçük lezyonların görüntülenmesi için PSMA ile PET görüntüleme en iyi seçenek olarak son zamanlarda sıkça kullanılmaktadır (7,8,9). Daha önceleri prostat kanserinde PET/BT ile en çok kullanılan ve en iyi sonuçları olan ajan F-18-kolin idi (10,11). Metabolik PET ajanları (F-18 FDG, F-18 kolin gibi) ile karşılaştırıldığında tekrarlayan prostat kanserinin gösterilmesinde Galyum-68 (Ga-68) PSMA kullanıldığında daha yüksek oranda pozitif bulgular elde edilmektedir (12,13). Ga-68 PSMA'nın kullanıma girmesiyle dünya çapında bugüne kadar BKN nedeniyle PET/BT yapılan 3000'den fazla hasta literatüre bildirilmiştir (8,9,14,15,16). Radikal prostatektomi veya küratif amaçlı radyoterapi sonrası BKN kuşkusu bulunan hastalarda PSA düzeyleri, PSA artış

hızı ve PSA'nın ikiye katlanma zamanı ile Ga-68 PSMA PET pozitifliği arasında anlamlı ilişkiler gösterilmiştir (8,9,17,18). Ga-68 PSMA PET/BT, BKN olan hastalarda çok düşük (0,2-0,5 ng/mL) ve düşük (>0,5-1,0 ng/mL) prostat spesifik antijen (PSA) değerlerinde bile hastaya özel daha iyi tedavi planı yapabilmesi için karar vermeyi sağlar (19). Bu derlemede PubMed'den anahtar kelimeler olarak PSMA, PET/BT, BKN, prostat kanseri kelimeleri kullanılarak 69 makale/derleme/metaanaliz taraması yapılmış ve Ga-68 PSMA PET/BT çalışmalarından BKN nedeniyle elde edilen klinik deneyimlerin üroonkoloji alanında prostat kanserli hasta gruplarında nasıl katkılar sağlayabileceği özetlenmeye çalışılmıştır.

## Genel Bilgiler

F-18 kolin PET yaygın olarak tekrarlayan hastalıkların değerlendirilmesinde kullanılmıştır, ancak PSA <1,0 ng/mL düzeylerinde çok düşük duyarlılık ve özgüllüğü nedeniyle Avrupa Üroloji Birliği Kılavuzu'nca kullanımı önerilmemektedir (20). BKN olduğunda klinik görüntüleme sonrası PSA düzeyi yükselmeden optimum tedavi başlanmalıdır. Radikal prostatektomi sonrası PSA<0,5 ng/mL iken kurtarma radyoterapisi en etkin tedavi yöntemidir (21,22). Bir çalışmada F-18 kolin uygulanan BKN'li 125 hastada PET/BT 32 hastada negatif sonuç vermesine karşın kolin negatif bu hastaların 14/32'sinde (%43,8) Ga-68 PSMA PET/BT nüks alanlarını tespit etmiştir (23).

Bununla birlikte, Ga-68 PSMA PET/BT ile ilgili potansiyel sınırlamaları ya da tuzakları bilmek gerekir. Bunlardan ilki tüm prostat kanseri hücreleri PSMA'yı fazla eksprese etmeyebilir, prostat kanserli hastaların %10'dan azında PSMA negatif tümör gözlenebilir (24). Prostat kanserleri heterojen bir hastalık olduğundan PSMA'nın aşırı ekspresyon seviyesi aynı tümörde heterojen olabilir. İkincisi PSMA prostat kanserine spesifik olmayıp neovaskülarizasyon gösteren tümör hücrelerinin epitelyal yüzeyinde de aşırı ekspresyon gösterebilir (24). Akciğer, kolorektal, renal ve bir dizi diğer tümörlerde de PSMA tutulumları literatüre bildirilmiştir (25,26,27,28,29). Paget hastalığı, fibröz displazi, kırık, tiroid nodülü ve pulmoner enfeksiyon/enflamasyon gibi çeşitli benign lezyonlarda da PSMA aşırı ekspresyon gösterebilir (30,31,32,33). Fizyolojik tutulum ayrıca servikotorasik/stellat, çölyak ve sakral ganglionlarda görülebilir, küçük hacimli patolojik lenf düğümleri olarak yanlış yorumlanmaması açısından dikkatli olunmalıdır (34,35).

Doz/güvenlik profiline baktığımızda ise Ga-68 PSMA PET/BT ile ilişkili etkili radyasyon dozu 3 mSv olarak

tahmin edilmektedir. Enjekte edilen 150 MBq aktivite ile yapılan Ga-68 PSMA PET/BT çalışmasında ortalama efektif doz 2,37 mSv'dir. Bu bulgular ışığında Ga-68 PSMA ligandları ile total efektif doz prostat kanserinde diğer kullanılan F-18 kolin ve C-11 asetat gibi PET ajanlarına nazaran daha düşüktür (36). Hasta hazırlığı için gerekli özel talimatlar yoktur (FDG PET kullanıldığında gerekli açıklık durumu gibi). Hastaların çocuklarla ve çekimden sonraki 3 saate kadar hamile kadınlarla yakın temastan kaçınmaları istenir. Yeni teşhis konmuş veya nüks prostat kanserli 88 hasta ile yapılan iki prospektif klinik çalışma ile Ga-68 PSMA PET/BT'nin hastalarca çok iyi tolere edildiği hiçbir klinik yan etki gelişmediği bildirilmiştir (37).

#### **Prostatta/Prostatektomi Yatağında Hastalığın Saptanması**

MRG prostat kanserli hastada tanı esnasında evreleme için prostat bölgesini değerlendirmek ve giderek artan şekilde biyopsiye rehberlik için tercih edilen modalitedir. Radyoterapiden sonra prostat yatağında görülen sinyal yoğunluğu ve boyut değişikliği MRG yorumlamayı zorlaştırmaktadır. Tedavi edilen prostat veya prostat yatağında PSMA tutulumu gösteren odak olması PET görüntülemeye lokal nüks belirtisi olarak kabul edilir. Ancak akılda tutulması gereken durum üretradaki ve mesanedeki fizyolojik birikime bağlı olarak mesaneye hemen bitişik lokal hastalığın maskelenebileceğidir. Bazı merkezler radyotraser enjeksiyonu yapacakları zaman i.v. diüretik kullanmakta, böylece ureter ve mesaneden atılan aktivitenin yoğunluğu azaltılabilmektedir. Fennessy ve ark. Ga-68 PSMA PET/BT yapılan 62 erkekte 30'una radyotraser ile birlikte furosemid enjeksiyonu yapmışlardı. Furosemid yapılmayan hastaların %33'ünde bozulmuş görüntü kalitesi izlenirken furosemid yapılan grupta bu oran yalnızca %3 olarak bildirilmiştir. Araştırmacılar prostat yatağında furosemid yapılanlarda hastalığın varlığını ya da yokluğunu %91 olarak bildirirlerken, furosemid yapılmayan grupta bu oran %63 olarak bildirilmiştir ( $p<0,015$ ) (38). Bu tür sonuçlara göre radyotraser enjeksiyonu ile birlikte IV furosemid uygulanması özellikle idrar yollarına ait semptomları olduğu bilinen prostat kanserli hasta grubunda pratik olarak uygulanabilir.

Görüntüleme öncesinde yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrason (HIFU) ile tedavi alan hastalarda ek zorluklar meydana gelebilir. Prostat yatağında kaviteler oluşabileceği ve bu kavitelerde aktivitenin akümülyasyonuna bağlı hastalık alanı olarak yanlış yorumlanabileceği konusunda dikkatli olunmalıdır. Tedavi edilen prostat veya prostat yatağı için

intraprostatik üretranın ve HIFU'ya sekonder oluşabilecek kavitelerin PET yorumu aynı bölgenin MRG incelemesinden daha fazla ölçüde fayda sağlar. Modalitelertamamlayıcı da olabilir, PET/MRG ile bu konu üzerine yapılan araştırmalardan ilk gelen sonuçlarda umut verici gözükmektedir (39). Ancak prostat yatağındaki hastalığın değerlendirilmesi PET/MRG'ye sınırlı erişilebilme imkanı ve PET/BT'de yapılan teknik değişiklikler ile prostat yatağındaki hastalığın daha iyi lokalize edilebilmesi nedeniyle halihazırda çok fazla deneyimlenememiştir. Seksen prostat kanserli hasta ile yapılan bir çalışmada, BKN ile takipli 64 prostat kanserli hastaya Ga-68 PSMA enjeksiyonu sonrası ilk 8 dk'da erken dinamik görüntüleme alınmış ve hastalığın prostat yatağında tespit edilebilme oranı bu hasta grubunda %20,3'ten %29,7'ye yükselmiştir (40). Benzer başka bir çalışmada BKN nedeni ile Ga-68 PSMA PET/BT görüntüleme yapılan 203 prostat kanserli hastada erken pelvik görüntüleme yarar sağlamış, enjeksiyon sonrası 60. dakikada PET/BT bulguları ile izlenen yanlış pozitif yorumlanabilecek aktivite tutulumların erken pelvik görüntüleme ile anlamlı derecede azaltılabileceği gösterilmiştir (%15,8'e karşılık %4,5;  $p<0,001$ ) (41).

#### **Lenf Nodu Metastazlarının Saptanması**

Nodal hastalıkta Ga-68 PSMA PET/BT'nin yüksek tanılabilirlikle hastalığı tespit ettiği kanıtlanmıştır. Yirmi üçü BKN nedeniyle olmak üzere toplam 35 prostat kanserli hastanın genişletilmiş pelvik lenf nodu disseksiyonu sonrası çıkarılan 213 lenf nodunun histopatolojik değerlendirilmesi yapılmış ve operasyon öncesi yapılan Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemeleri histopatolojik verilere istinaden analiz edilmiştir. Bu analiz neticesinde Ga-68 PSMA PET/BT'nin %94 duyarlılığa, %99 özgüllüğe, %89 pozitif öngörü değerine ve %99,5'lik negatif öngörü değerine sahip olduğu gösterilmiştir (42).

BKN durumunda lenf nodlarında hastalığı değerlendirmek için BT ve MRG yaygın olarak kullanılmıştır. Bu modaliteler için anahtar kriterler lenf nodlarının büyüklüğü, kısa çapının 8 mm'den fazla olması, yuvarlak morfolojide olması gibi özelliklerdir. Patolojik lenf düğümlerinin boyut kriteri ile yapılan kategorizasyonunda küçük hacimli lenf nodlarının atlanması oldukça muhtemeldir. Ga-68 PSMA PET/BT ile yapılan görüntülemeye ise 2-3 mm'ye kadar kısa eksen çapına sahip lenf nodlarında dahi PSMA tutulumunun olması ile hastalığın tespitini sağlamaktadır. BKN durumunda Ga-68 PSMA PET/BT ile yapılan evrelendirmede nodal hastalığın morfolojik

görüntülemelerle yapılan evrelendirmeye göre yukarı evrelere taşındığını gösteren çalışmalar mevcuttur: Rekürren prostat kanseri nedeniyle Ga-68 PSMA PET/BT uygulanan 21 hastada 49 adet PSMA pozitif lenf nodu tespit edilmiştir. Bu lenf nodlarının ortalama kısa eksen çapları 5,8 mm idi (2,4-13,3 mm aralığında). Çalışmaya alınan 14 hastanın (%66,7), PSMA pozitif bulunan 18 lenf nodunda (%37) kısa eksen çapları <8 mm idi (ortalama 5,0 mm, 2,4-7,9 mm aralığında), bu nedenle konvansiyonel görüntüleme yöntemleri ile hiçbiri belirlenememişti (43). Bir başka çalışmada ise BKN nedeni ile Ga-68 PSMA PET/BT görüntüleme yapılan 48 hastanın incelenmesi sonucunda, histopatolojik olarak metastatik olduğu doğrulanan 68 lenf nodundan 53 tanesi (%77,9) PSMA tutulumu gösteriyordu. Morfolojik görüntülemesi yapılan bu hasta grubunda pozitif bulgu yalnızca 18 hastada (%26,9) mevcuttu (44).

Ga-68 PSMA PET/BT küçük volümlü patolojik lenf nodlarında PSMA tutulum kapasitesi ile nodal hastalık dağılımını da farklılaştırmıştır, örneğin; patolojik mezorektal lenf bezlerinin tespit edilebilme oranı oldukça yüksek oranlardadır. Yetmiş altı prostat kanserli hasta ile yapılan bir çalışmada 61 hastaya BKN nedeni ile Ga-68 PSMA PET/BT görüntüleme ile tarama yapıldı. 12 hastada mezorektal lenf nodları PSMA pozitifdi, bu 12 hastadan 7 tanesinde post-prostatektomi sonrası nüks gelişmiş ve kısa eksen çapı 4 mm'ye kadar olan lenf nodlarında PSMA pozitifliği elde edilmiştir (45). Ga-68 PSMA PET/BT ardarda yerleşim göstermeyen ekstrapelvik lenf nodlarını da (sıklıkla çok küçük ebatlardaki supraklavikular lenf nodunu bile) kolaylıkla belirleyebilir (Şekil 1) (46).

#### Metastatik Kemik Hastalığının Saptanması

Prostat kanserli hastalarda metastatik kemik hastalığı ağırlıklı olarak osteoblastik olarak izlendiğinden TVKS'de kemik metastazı odaklarında artmış aktivite birikimi gözlenir. Bu grup hastalarda BT'de sklerotik kemik lezyonlarını ve MRG'de artmış kemik sinyal anormalliklerini birçok benign durumda (kemik adacığı, vs.) benzer şekilde görebileceğimiz için yorumlamak oldukça zordur. Sklerotik kemik lezyonlarının değerlendirilmesinde başka zorluklarda vardır. Lezyonlar tedaviden sonra sklerotik hale gelebilir ve erken evre progresif hastalık döneminde hafif değişiklikler gösterebilir. Metastatik kemik hastalığında diğer görüntüleme yöntemlerine göre daha yüksek tanılabilirlik gösteren Ga-68 PSMA PET/BT olmuştur. Diğer modalitelerle tespit edilemeyen litik metastazların ve kemik iliğindeki metastazların saptanmasında tartışmasız en iyi görüntüleme

modalitesidir. Diğer görüntüleme modalitelerinde metastatik görünüm olmasa da Ga-68 PSMA PET/BT ile tümör ve birçok metastaz odağında PSMA'nın aşırı ekspresyonu izlenmektedir. Sistemik tedavi almayan prostat kanserli 30 hastada 154 kemik metastazı odağının incelendiği bir çalışmada lezyonların %51,9'u osteoblastik, %13,6'sı osteolitik, %14,9'u miks ve %19,5'u kemik iliği lezyonları şeklinde izlenmişti (47).

Yüz onu BKN hastası prostat kanserli toplam 140 hastanın incelendiği bir başka çalışmada PET/BT ve BT'nin tek başlarına iskelet lezyonlarının ne oranda tespit edebildikleri karşılaştırılmıştı. Yüz altmış sekiz kemik lezyonundan 103'ü Ga-68 PSMA PET/BT ve BT'de pozitif iken 65 lezyon yalnızca Ga-68 PSMA PET/BT'de pozitifdi, 10 lezyon ise sadece BT'de pozitifdi (48).

#### Diğer Metastatik Hastalıkların Saptanması

Lenf nodu ve kemik metastazları dışında karaciğer, akciğer ve diğer yumuşak doku metastazları daha az sıklıkla görülür. Bu lezyonların yorumlanması lenf nodu ve kemik metastazlarına göre deneyimle önemli ölçüde farklılık göstermektedir. Nispeten nadir görülmesi nedeniyle bu lezyonların patolojide de senkronize



**Şekil 1.** Biyokimyasal nüks nedeniyle (prostat spesifik antijen: 0,67 ng/dL) Ga-68 prostat spesifik membran antijeni pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi yapılan prostat kanserli hastada pelvis ve retroperitoneal alanların yanı sıra sol supraklavikuler alanda daha küçük hacimli metastatik lenf nodları da saptandı

olarak belirlenmesi zor olabilir (49). Ga-68 PSMA PET/BT nodal hastalık dağılımının anlaşılmasında yarattığı değişiklik gibi diğer az görülen metastazların alışılmadık dağılımlarının tanınmasına da katkı sağlar (50).

#### **Ga-68 PSMA PET/BT Taramaya Hangi Faktörler Katkıda Bulunur?**

Ga-68 PSMA PET/BT taramanın ana belirleyicisi serum PSA düzeyidir. Serum PSA'sı ne kadar yüksekse, Ga-68 PSMA PET/BT tarama hastalık için daha yüksek olasılıkla pozitif olacaktır. Bununla birlikte, Ga-68 PSMA PET/BT çalışmalarının yaklaşık %50'si BKN nedeniyle PSA düzeyi 0,5 ng/mL altında hastalarda pozitiflik göstermektedir (51). Bu bize F-18 kolin PET/BT ile kıyaslandığında aradaki büyük farkı göstermektedir. Ga-68 PSMA PET/BT tarama pozitif iken PSA kinetiğinin (artış hızı ve ikiye katlanma zamanı) etkisine dair çalışmalarda daha az tutarlı sonuçlar karşımıza çıkmaktadır. Küratif amaçla radikal prostatektomi veya primer radyoterapi tedavisi verilmiş 70 prostat kanserli hastanın yer aldığı bir çalışmada Ga-68 PSMA PET/BT taramanın pozitifliği ile PSA kinetiği parametrelerinin ilişkisine dair yapılan çok değişkenli analiz sonucunda PSA'nın ikiye katlanma zamanının tarama pozitifliği ile en yakın ilişkili parametre olduğu bildirilmiştir (52). Bir başka çalışmada BKN nedeniyle Ga-68 PSMA PET/BT yapılan 32 prostat kanserli hasta değerlendirilmiştir. Ga-68 PSMA PET/BT pozitifliği; PSA seviyesi, PSA ikiye katlanma zamanı ve PSA artış hızı ile anlamlı ilişki göstermektedir (53). Diğer bir çalışmada ise PSA ikiye katlanma zamanı ve PSA artış hızı ile Ga-68 PSMA PET/BT pozitifliği arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir (54). Özellikle hormonoterapiler PSMA'nın aşırı ekspresyonuna katkıda bulunmakta ve daha fazla PET/BT tarama pozitifliği ile ilişkili gözükmektedir. Bu konuya ilişkin bir çalışmada 118 prostat kanserli hastaya BKN nedeniyle Ga-68 PSMA PET/BT tarama yapılmış, androjen baskılayıcı tedavi alanlarda almayanlara nazaran Ga-68 PSMA PET/BT'nin hastalığı tespit edebilme oranları Gleason skorundan bağımsız olarak anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ( $p=0,038$ ) (55).

#### **Hastalığın Yönetimindeki Etkisi**

Retrospektif bir çalışmada 57 hastanın 42'sinde BKN nedeniyle Ga-68 PSMA PET/BT tarama yapılmıştı. Bu hastaların %50,8'lik bir kısmında görüntüleme ile radyoterapi planlamasında değişiklik yapılmasına neden olmuştur (56). Daha önce radikal prostatektomi ile tedavi edilen ve kurtarma radyoterapisi yapılması planlanan BKN (PSA değerleri  $\geq 0,05$  ile  $< 1,0$  ng/mL

arasında) nedeniyle Ga-68 PSMA PET/BT yapılan 70 hastanın incelendiği bir başka çalışmada 20 hastada (%28,6) hasta yönetiminde değişikliğe gidilmişti. Bu hastalardan 11'inde pelvik lenf nodlarında PSMA tutulumu izlenirken, 5 hastada prostatik fossada ve pelvik lenf nodlarında, 4 hastada ise prostatik lenf nodları ve/veya pelvik lenf nodlarında PSMA tutulumunun yanı sıra pelvis dışında PSMA tutulumu gösteren lenf nodları mevcuttu (57). Radikal prostatektomi sonrası PSA persistansı veya BKN nedeniyle radyoterapi planlaması yapılan 45 hastanın 19'unda (%42,2) Ga-68 PSMA PET/BT ile tarama sonrası radyoterapi yönetiminde değişiklik izlendi. Bu değişiklikler metastazlara yönelik kurtarma radyoterapisinin genişletilmesi, lokal rekürrens gözlenen hastalarda radyoterapide doz artırımı ve kurtarma radyoterapisinin sistemik tedavi ile değiştirilmesi şeklindeydi (58). Yine BKN nedeniyle Ga-68 PSMA PET/BT yapılan 131 hastanın incelendiği bir başka çalışmada 99 hastada (%76) hasta yönetiminde değişiklik meydana gelmişti. Bu değişiklikler Ga-68 PSMA PET/BT ile tarama sonrası hormonoterapinin bırakılması, hormonal manüplasyonlar, stereotaktik radyoterapi, kurtarma radyoterapisi, kurtarıcı lenf nodu disseksiyonu ve kurtarıcı lokal tedaviler şeklindeydi (59).

Habl ve ark. BKN nedeniyle Ga-68 PSMA PET/BT yapılan 100 prostat kanserli hasta üzerinden yaptıkları çalışmalarında yeniden TNM evrelemesinde %43, radyoterapi planlamasında ise %59 hastada değişikliğe gidildiğini bildirmişlerdir (60). Bir başka çalışmada 4 ayrı merkezden toplanan BKN nedeniyle Ga-68 PSMA PET/BT yapılan prostat kanserli hastaların %62'sinde hasta yönetiminde değişiklik olduğu, ayrıca bu çalışmada birincil hastalık değerlendirmesi yapılan hasta grubu kısmında ise %21 oranında tedavi planı değişikliğine gidildiği bildirilmişti (61). Afaq ve ark. BKN nedeniyle Ga-68 PSMA PET/BT yapılan 100 prostat kanserli hastanın 39'unda tedavi yönetiminde değişiklik bildirmişlerdi. Bu değişiklik radikal prostatektomi ile tedavi edilen 68 hastanın 23'ünde (%33,8), küratif radyoterapi verilen 32 hastanın 16'sında (%50) gözlenmişti (54).

Dört ayrı merkezden radyoterapi ile klinik hedef hacimlerine (CTV) yönelik radyoterapi planlaması yapılan ve Ga-68 PSMA PET/BT ile değerlendirilen 270 hasta ile yapılmış bir başka çalışmada PSMA pozitif lezyonların CTV içinde yer almamasının hasta yönetiminde potansiyel etkisinin önemli olduğu bildirilmişti. Elli iki hastada (%19) belirlenen CTV alanı dışında kalan kemik ve mezorektal lenf nodlarında en az bir adet PSMA pozitifliği gözlenen lezyon sahası olduğu rapor edilmişti (62). Son olarak Calais ve ark. BKN nedeniyle 101 prostat kanserli hastada

Ga-68 PSMA PET/BT ile değerlendirme yaptıklarında tedavi yönetiminin 54 hastada (%53) görüntüleme öncesi planlamaya göre değişiklik gösterdiğini bildirmişlerdi. Bununla birlikte görüntüleme sonrası hasta yönetiminde planlanan değişiklikler 29 hastada uygulanamazken geriye kalan hastalarda başarı ile uygulanmıştı (63).

### Tartışma

Ga-68 PSMA PET/BT'nin BKN durumunda kütatif tedaviler öncesinde yüksek riskli hastaların değerlendirilmesinde kullanılabileceği endikasyonu Avrupa Nükleer Tıp Derneği ile Amerika Nükleer Tıp ve Moleküler Görüntüleme Derneği'nin ortak yayınladıkları görüntüleme prosedürü kılavuzunda da yer almaktadır (64). Ancak prostat kanserine yönelik birçok üroloji ve onkoloji kılavuzlarında BKN durumunda Ga-68 PSMA PET/BT tarama önerisinde bulunulmamaktadır. Bunun en önemli nedenlerinden biri prospektif randomize klinik çalışmalardan elde edilen veri eksikliğidir. Bu derlemede de incelendiği üzere birçok bilimsel çalışma retrospektif olup klinik deneyimlere ilişkin veriler paylaşılmaktadır.

Ga-68 PSMA PET/BT'de PSMA radyotraserinin farklı türlerinden PSMA-HBED yaygın olarak kullanılan ve en çok bildirilen veriye sahip olmasına karşın, diğer türler PSMA I&T ve THP-PSMA'nında klinik kullanımda PSMA-HBED için iyi birer alternatif oldukları düşünülmektedir (65). Üretim sürecinin basitleştirilmesi veya "soğuk kit" şeklinde kullanılabilmesi nedeniyle THP-PSMA gibi ajanların kullanılabilirliği artacak gibi gözükmektedir (66). F-18 ile işaretli PSMA'ya erişimin artmasıyla az miktarda veri olmasına karşın ilk veriler ışığında Ga-68 PSMA'ya nazaran BKN durumunda metastazları daha iyi tespit edebileceğimiz anlaşılmaktadır (67).

BKN nedeniyle Ga-68 PSMA PET/BT yapılan prostat kanseri hastalarında PSA seviyesi 0,5 ng/mL'nin altında olsa bile yaklaşık %50 hastada PSMA pozitif lezyon tespit edilebilmesine rağmen tam olarak hangi seviyede bu görüntülemenin istenmesi konusunda konsensus sağlanamamıştır (68). Ga-68 PSMA PET/BT'nin post fokal tedavi olan HIFU sonrası kalan prostat bezi hacmindeki farklılık nedeniyle hangi PSA seviyelerinde yapılabileceğini belirlemek de oldukça zordur.

Ga-68 PSMA PET/BT ile hasta yönetiminde değişiklikler izlenmekle birlikte hastaların bu durumdan ne kadar fayda sağladıklarına dair geniş çalışmalar mevcut değildir. Son zamanlarda bu amaçla yapılan sonuç tabanlı araştırmalar gözlenmektedir. Örneğin; PSMA pozitif lezyonların rehberliğinde radyoterapi

sonuçlarının değerlendirildiği bir çalışmada, 29 hastaya BKN sonrası Ga-68 PSMA PET/BT yapıldıktan sonra prostat yatağına yoğunluk modülasyonlu radyoterapi veya metastazlara 3D konformal radyoterapi uygulandı. 8,3 ay ortalama takip süresi sonrası PSA düzeyinde (ortalama 1,47'den 0,58 ng/mL'ye) anlamlı düşüş gözlemlendi. Yalnızca 2 hastada radyoterapi sahası dışında progresif hastalık gelişti. Genel olarak bu çalışma neticesinde PSMA rehberliğinde radyoterapinin efektif lokal kontrolü sağlamada ve PSA düzeyi açısından anlamlı tedavi cevabı oluşturmada etkin olduğu gösterilmiştir (69). Bir başka çalışmada 23 prostat kanserli hastada Ga-68 PSMA PET/BT eşliğinde radyoterapi planı sonrası PSA yanıtı değerlendirilmişti. Post-radyoterapi sonrası 23 hastanın 22'sinde PSA azalırken, ortalama PSA düzeyi 2,75'den 1,37 ng/mL'ye düşmüştü (62).

Sonuç olarak prostat kanserinde F-18 kolin PET/BT görüntüleme radikal tedaviler sonrasında BKN'si olan hastada rekürren hastalığın gösterilmesinde PSA <1,0 ng/mL düzeylerinde Ga-68 PSMA PET/BT'ye nazaran düşük duyarlılık ve özgüllüğü nedeniyle tercih edilmemektedir. BKN durumunda çok düşük PSA düzeylerinde (PSA ≤0,05) bile PSMA bazlı PET/BT ve PET/MR görüntüleme ile metastazların çok iyi tespit edilebilmesi bu modalitenin önemi artarak kullanılmaya devam edeceğini düşündürmektedir.

**Finansal Destek:** Yazar tarafından finansal destek alınmadığı bildirilmiştir.

### Kaynaklar

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. CA: a cancer journal for clinicians. 2017;67:7-30.
2. Rouviere O, Vitry T, Lyonnet D. Imaging of prostate cancer local recurrences: why and how? Eur Radiol 2010;20:1254-1266.
3. Mease RC, Foss CA, Pomper MG. PET imaging in prostate cancer: focus on prostate specific membrane antigen. Current Topics in Medicinal Chemistry 2013;13:951-962.
4. Vargas HA, Grimm J, O FD, Sala E, Hricak H. Molecular imaging of prostate cancer: translating molecular biology approaches into the clinical realm. Eur Radiol 2015;25:1294-1302.
5. Eder M, Eisenhut M, Babich J, Haberkorn U. PSMA as a target for radiolabelled small molecules. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2013;40:819-823.
6. Ghosh A, Heston WD. Tumor target prostate specific membrane antigen (PSMA) and its regulation in prostate cancer. J Cell Biochem 2004;91:528-539.
7. Schafer M, Bauder-Wust U, Leotta K, et al. A dimerized ureabased inhibitor of the prostate-specific membrane

- antigen for Ga-68 PET imaging of prostate cancer. *EJNMMI Res* 2012;2:23.
8. Afshar-Oromieh A, Avtzi E, Giesel FL, et al. The diagnostic value of PET/CT imaging with the (68)Ga-labelled PSMA ligand HBED-CC in the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:197-209.
  9. Eiber M, Maurer T, Souvatzoglou M, et al. Evaluation of Hybrid Ga-68 PSMA Ligand PET/CT in 248 patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *J Nucl Med* 2015;56:668-674.
  10. Morigi JJ, Stricker PD, Van Leeuwen PJ, et al. Prospective comparison of 18Ffluoromethylcholine versus 68Ga-PSMA PET/CT in prostate cancer patients who have rising PSA after curative treatment and are being considered for targeted therapy. *J Nucl Med* 2015;56:1185-1190.
  11. Afshar-Oromieh A, Haberkorn U, Eder M, Eisenhut M, Zechmann CM. [68Ga]Gallium labelled PSMA ligand as superior PET tracer for the diagnosis of prostate cancer: comparison with 18F-FECH. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39:1085-1086.
  12. Afshar-Oromieh A, Zechmann CM, Malcher A, Eder M, Eisenhut M, Linhart HG, et al. Comparison of PET imaging with a (68)Ga-labelled PSMA ligand and (18)F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41:11-20.
  13. Yu CY, Desai B, Ji L, Groshen S, Jadvar H. Comparative performance of PET tracers in biochemical recurrence of prostate cancer: a critical analysis of literature. *Am J Nucl Med Mol Imaging* 2014;4:580-601.
  14. Maurer T, Gschwend JE, Rauscher I, et al. Diagnostic efficacy of 68Gallium-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* 2016;195:1436-1443.
  15. Perera M, Papa N, Christidis D, et al. Sensitivity, specificity, and predictors of positive 68Ga-prostate-specific membrane antigen positron emission tomography in advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2016;70:926-937.
  16. Afshar-Oromieh A, Holland-Letz T, Giesel FL, et al. Diagnostic performance of 68GaPSMA-11 (HBED-CC) PET/CT in patients with recurrent prostate cancer: evaluation in 1007 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44:1258-1268.
  17. Ceci F, Uprimny C, Nilica B, et al. (68)Ga-PSMA PET/CT for restaging recurrent prostate cancer: which factors are associated with PET/CT detection rate? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:1284-1294.
  18. Demirkol MO, Acar O, Ucar B, Ramazanoglu SR, Saglican Y, Esen T. Prostate-specific membrane antigen-based imaging in prostate cancer: impact on clinical decision making process. *Prostate* 2015;75:748-757.
  19. Rauscher I, Düwel C, Haller B, et al. Efficacy, predictive factors, and prediction nomograms for Ga-68 labeled prostate-specific membrane antigen-ligand positron-emission tomography/computed tomography in early biochemical recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *European Urology* 2018.
  20. Guidelines for imaging in patients with biochemical failure. <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAUGuidelines-Prostate-Cancer-2016.pdf> accessed 12.3.18.
  21. Pfister D, Bolla M, Briganti A, et al. Early salvage radiotherapy following radical prostatectomy. *Eur Urol* 2014;65:1034-1043.
  22. King CR. The timing of salvage radiotherapy after radical prostatectomy: a systematic review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:104-111.
  23. Bluemel C, Krebs M, Polat B, et al. Herrmann K. Ga-68 PSMA-PET/CT in patients with biochemical prostate cancer recurrence and negative 18F-Choline-PET/CT. *Clin Nucl Med* 2016;41:515-521.
  24. Rauscher I, Maurer T, Fendler WP, et al. Ga-68 PSMA ligand PET/CT in patients with prostate cancer: how we review and report. *Cancer Imaging* 2016;8;16:14.
  25. Schwenck J, Tabatabai G, Skardelly M, et al. In vivo visualization of prostatespecific membrane antigen in glioblastoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:170-171.
  26. Verburg FA, Krohn T, Heinzel A, et al. First evidence of PSMA expression in differentiated thyroid cancer using [Ga-68]PSMA-HBED-CC PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:1622-1623.
  27. Rowe SP, Gorin MA, Hammers HJ, et al. Imaging of metastatic clear cell renal cell carcinoma with PSMA targeted (18) F-DCFPyL PET/CT. *Ann Nucl Med* 2015;29:877-882.
  28. Pyka T, Weirich G, Einspieler I, et al. Ga-68 PSMA HBED PET for differential diagnosis of suspicious lung lesions in patients with prostate cancer. *J Nucl Med* 2016;57:367-371.
  29. Sasikumar A, Joy A, Nanabala R, et al. (68)Ga-PSMA PET/CT imaging in primary hepatocellular carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:795-796.
  30. Gykiere P, Goethals L, Everaert H. Healing sacral fracture masquerading as metastatic bone disease on a 68Ga-PSMA PET/CT. *Clin Nucl Med* 2016;41:e346-347.
  31. Kanthan GL, Drummond J, Schembri GP, et al. Follicular thyroid adenoma showing avid uptake on 68Ga PSMAHBED-CC PET/CT. *Clin Nucl Med* 2016;41:331-332.
  32. Kobe C, Maintz D, Fischer T, et al. Prostate-specific membrane antigen PET/CT in splenic sarcoidosis. *Clin Nucl Med* 2015;40:897-898.
  33. Rischpler C, Maurer T, Schwaiger M, et al. Intense PSMA-expression using (68)Ga-PSMA PET/CT in a paravertebral schwannoma mimicking prostate cancer metastasis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:193-194.
  34. Beheshti M, Rezaee A, Langsteger W. 68Ga-PSMAHBED uptake on cervicothoracic (Stellate) -ganglia, a common pitfall on PET/CT. *Clin Nucl Med* 2017;42:195-196.

35. Rischpler C, Beck TI, Okamoto S, et al. 68Ga-PSMAHBED-CC uptake in cervical, coeliac and sacral ganglia as an important pitfall in prostate cancer PET imaging. *J Nucl Med* 2018;59:1406-1411.
36. Pfob CH, Ziegler S, Graner FP, et al. Biodistribution and radiation dosimetry of (68)Ga-PSMA HBED-CC—a PSMA specific probe for PET imaging of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:1962-1970.
37. Nielsen JB, Zacho HD, Haberkorn U, et al. A comprehensive safety evaluation of 68Ga-labeled ligand prostate-specific membrane antigen 11 PET/CT in prostate cancer: the results of 2 prospective, multicenter trials. *Clin Nucl Med* 2017;42:520-524.
38. Fennessy N, Lee J, Shin J, et al. Frusemide aids diagnostic interpretation of 68Ga-PSMA positron emission tomography/CT in men with prostate cancer. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2017;61:739-744.
39. Freitag MT, Radtke JP, Afshar-Oromieh A, et al. Local recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy is at risk to be missed in 68Ga-PSMA-11-PET or PET/CT and PET/MRI: comparison with mpMRI integrated in simultaneous PET/MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44:776-787.
40. Uprimny C, Kroiss AS, Decristoforo C, et al. Early dynamic imaging in 68Ga-PSMA-11 PET/CT allows discrimination of urinary bladder activity and prostate cancer lesions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44:765-775.
41. Uprimny C, Kroiss AS, Fritz J, et al. Early PET imaging with [68]Ga-PSMA-11 increases the detection rate of local recurrence in prostate cancer patients with biochemical recurrence. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44:1647-1655.
42. Hijazi S, Meller B, Leitsmann C, et al. Pelvic lymph node dissection for nodal oligometastatic prostate cancer detected by 68Ga-PSMA-positron emission tomography/computerized tomography. *Prostate* 2015;75:1934-1940.
43. Giesel FL, Fiedler H, Stefanova M, et al. PSMA PET/CT with Glu-urea-Lys-(Ahx)-[68Ga(HBED-CC)] versus 3D CT volumetric lymph node assessment in recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:1794-1800.
44. Rauscher I, Maurer T, Beer AJ, et al. Value of Ga-68 PSMA HBED-CC PET for the assessment of lymph node metastases in prostate cancer patients with biochemical recurrence: comparison with histopathology after salvage lymphadenectomy. *J Nucl Med* 2016;57:1713-1719.
45. Hijazi S, Meller B, Leitsmann C, et al. See the unseen: mesorectal lymph node metastases in prostate cancer. *Prostate* 2016;76:776-780.
46. Queiroz MA, Viana P, Santos A, et al. Clinical impact of 68Ga-PSMA PET/CT in a patient with biochemical recurrence of prostate cancer. *Clin Nucl Med* 2016;41:e417-419.
47. Janssen JC, Woythall N, Meißner S, et al. [68Ga]PSMAHBED-CC uptake in osteolytic, osteoblastic, and bone marrow metastases of prostate cancer patients. *Mol Imaging Biol* 2017;19:933-943.
48. Sachpekidis C, Bäumer P, Kopka K, et al. 68Ga-PSMA PET/CT in the evaluation of bone metastases in prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:904-912.
49. Pyka TJ, Weirich G, Einspieler I, et al. 68Ga-PSMAHBED-CC PET for differential diagnosis of suggestive lung lesions in patients with prostate cancer. *Nucl Med* 2016;57:367-371.
50. Große Hokamp N, Kobe C, Linzenich E, et al. Solitary PSMA-positive pulmonary metastasis in biochemical relapse of prostate cancer. *Clin Nucl Med* 2017;42: 406-407.
51. Rauscher I, Düwel C, Haller B, et al. Efficacy, predictive factors, and prediction nomograms for 68Ga-labeled prostate-specific membrane antigen-ligand positron emission tomography/computed tomography in early biochemical recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *Eur Urol* 2018;73:656-661.
52. Ceci F, Uprimny C, Nilica B, et al. (68)Ga-PSMA PET/CT for restaging recurrent prostate cancer: which factors are associated with PET/CT detection rate? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:1284-1294.
53. Bluemel C, Krebs M, Polat B, et al. Ga-68 PSMA-PET/CT in patients with biochemical prostate cancer recurrence and negative 18F-choline-PET/CT. *Clin Nucl Med* 2016;41:515-521.
54. Afaq A, Alahmed S, Chen SH, et al. Impact of Ga-68 prostate-specific membrane antigen PET/CT on prostate cancer management. *J Nucl Med* 2018;59:89-92.
55. Einspieler I, Rauscher I, Düwel C, et al. Detection efficacy of hybrid 68Ga-PSMA ligand PET/CT in prostate cancer patients with biochemical recurrence after primary radiation therapy defined by phoenix criteria. *J Nucl Med* 2017;58:1081-1087.
56. Sterzing F, Kratochwil C, Fiedler H, et al. (68)GaPSMA-11 PET/CT: a new technique with high potential for the radiotherapeutic management of prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:34-41.
57. Van Leeuwen PJ, Stricker P, Hruby G, et al. (68) GaPSMA has a high detection rate of prostate cancer recurrence outside the prostatic fossa in patients being considered for salvage radiation treatment. *BJU Int* 2016;117:732-739.
58. Bluemel C, Linke F, Herrmann K, et al. Impact of Ga-68 PSMA PET/CT on salvage radiotherapy planning in patients with prostate cancer and persisting PSA values or biochemical relapse after prostatectomy. *EJNMMI Res* 2016;6:78.
59. Albinini S, Artigas C, Aoun F, et al. Clinical impact of Ga-68 prostate-specific membrane antigen (PSMA) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) in patients with prostate cancer with rising prostatespecific antigen after treatment with curative intent: preliminary analysis of a multidisciplinary approach. *BJU Int* 2017;120:197-203.
60. Habl G, Sauter K, Schiller K, et al. 68Ga-PSMA-PET for radiation treatment planning in prostate cancer recurrences after surgery: Individualized medicine or new standard in salvage treatment. *Prostate* 2017;77:920-927.



61. Roach PJ, Francis R, Emmett L, et al. The impact of Ga-68 PSMA PET/CT on management intent in prostate cancer: results of an Australian prospective multicenter study. *J Nucl Med* 2018;59:82-88.
62. Calais J, Czernin J, Cao M, et al. 68Ga-PSMA-11 PET/ CT mapping of prostate cancer biochemical recurrence after radical prostatectomy in 270 patients with a PSA level of less than 1.0 ng/mL: impact on salvage radiotherapy planning. *J Nucl Med* 2018;59:230-237.
63. Calais J, Fendler WP, Eiber M, et al. Impact of 68GaPSMA-11 PET/CT on the management of prostate cancer patients with biochemical recurrence. *J Nucl Med* 2018;59:434-441.
64. Fendler WP, Eiber M, Beheshti M, et al. 68Ga-PSMA PET/CT: Joint EANM and SNMMI procedure guideline for prostate cancer imaging: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44:1014-1024.
65. Berliner C, Tienken M, Frenzel T, et al. Detection rate of PET/CT in patients with biochemical relapse of prostate cancer using [68Ga]PSMA I&T and comparison with published data of [68Ga]PSMA HBED-CC. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44:670-677.
66. Derlin T, Schmuck S, Juhl C, et al. Imaging characteristics and first experience of [68Ga]THP-PSMA, a novel probe for rapid kit-based Ga-68 labeling and PET imaging: comparative analysis with [68Ga]PSMA I&T. *Mol Imaging Biol* 2018; doi:10.1007/s11307-018-1160-1168.
67. Giesel FL, Knorr K, Spohn F, Will L, Maurer T, Flechsig P, et al. Detection efficacy of [18F]PSMA-1007 PET/CT in 251 Patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *J Nucl Med* 2018. pii: jnumed.118.212233.
68. Afshar-Oromieh A, Holland-Letz T, Giesel FL, et al. Diagnostic performance of 68Ga-PSMA-11 (HBED-CC) PET/CT in patients with recurrent prostate cancer: evaluation in 1007 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44:1258-1268.
69. Henkenberens C, von Klot CA, Ross TL, et al. (68)GaPSMA ligand PET/CT-based radiotherapy in locally recurrent and recurrent oligometastatic prostate cancer: early efficacy after primary therapy. *Strahlenther Onkol* 2016;192:431-439.