

Možnosti využití ligandů prostatického specifického membránového antigenu (PSMA) v diagnostice a léčbě karcinomu prostaty

Possibilities of using prostate specific membrane antigen (PSMA) ligands in the diagnosis and treatment of prostate cancer

Hana Sedláčková¹, Olga Dolejšová¹, Tomáš Pitra¹, Jiří Ferda², Eva Ferdová², Jan Baxa², Milan Hora¹

¹Urologická klinika, Fakultní nemocnice Plzeň

²Klinika zobrazovacích metod, Fakultní nemocnice Plzeň

Došlo: 13. 9. 2020

Přijato: 3. 11. 2020

Kontaktní adresa:

MUDr. Hana Sedláčková
Urologická klinika, LF UK a FN Plzeň
Edvarda Beneše 13, 305 99 Plzeň
e-mail: sedlackovah@fnplzen.cz

Střet zájmů: Žádný.

Prohlášení o podpoře: Zpracování tohoto sdělení bylo podpořeno programem rozvoje vědních oborů Univerzity Karlovy (Projekt Q39) a MZ ČR – RVO (Fakultní nemocnice Plzeň – FNPI, 00669806).

Hlavní stanovisko: Diagnostika a léčba karcinomu prostaty jsou velmi diskutovanými tématy. Přehledový článek přináší souhrnné informace o nově používaných ligandech prostatického specifického membránového antigenu. Jejich využití v detekci karcinomu prostaty, ale též úlohu v léčbě a zobrazení biochemické recidivy.

Major statement: Diagnostics and treatment of prostate cancer are very discussed topics. The review article provides a summary of newly used prostate specific membrane antigen ligands. Their use in the detection of prostate cancer, but also their role in the treatment and imaging of biochemical relapse.

SOUHRN

Sedláčková H, Dolejšová O, Pitra T, Ferda J, Ferdová E, Baxa J, Hora M. Možnosti využití ligandů prostatického specifického membránového antigenu (PSMA) v diagnostice a léčbě karcinomu prostaty.

S nástupem zobrazovacích metod do praxe, jako je multiparametrická magnetická rezonance prostaty (mpMR) nebo hybridní zobrazovací metody pomocí pozitronové emisní tomografie a počítačové tomografie nebo magnetické rezonance (PET/CT, PET/MR), se osvědčily v diagnostice, ale i v detekci biochemické recidivy karcinomu prostaty. Vzhledem k nízké specifitě, ale i senzitivitě prostatického specifického antigenu (PSA) u biochemické recidivy (BCR) zejména při nízkých hodnotách PSA ≤ 1 $\mu\text{g/l}$,

jsou hledány nové radiotracer, které zlepší diagnostiku a posléze přispějí ke správnému výběru léčby. Ligandy PSMA časně vstoupily do klinické praxe, právě pro jejich výbornou míru detekce. Vzhledem k nadměrné expresi PSMA na buňkách karcinomu prostaty je dále zkoumán ve využití v léčbě, jako například radioaktivitou naváděné operace nebo při radioterapii značené emitemy alfa nebo beta záření.

Dle dostupných systematických přehledů a studií v primárním stagingu karcinomu prostaty za použití PSMA ligandů se senzitivita pohybuje nad 40 % (23–100 %) a specifita nad 85 % (67–100 %), zatímco v detekci biochemické recidivy je senzitivita nad 75 % a specifita okolo 99 %. Použití PSMA ligandu při provedení PET/CT nebo méně často PET/MR má též roli ve změně terapeutického postupu, a to v rámci primárního stagingu zhruba u 21 % pacientů a u pacientů s biochemickým relapsem až u 51 %.

Aktuální slibné výsledky z klinických studií vedly k začlenění hybridního zobrazení pomocí PSMA ligandů do Evropských urologických doporučených postupů.

KLÍČOVÁ SLOVA

Diagnostika, karcinom prostaty, PET/CT, PET/MR, PSMA.

SUMMARY

Sedláčková H, Dolejšová O, Pitra T, Ferda J, Ferdová E, Baxa J, Hora M. Possibilities of using prostate specific membrane antigen (PSMA) ligands in the diagnosis and treatment of prostate cancer.

Multiparametric magnetic resonance imaging of prostate (mpMR) or hybrid imaging using positron emission tomography and computed tomography or magnetic resonance imaging (PET/CT, PET/MR) entered into common practice in diagnostics. They have proven to be successful in diagnostics, but also in detection of biochemical recurrence. Due to the low specificity, but also the sensitivity, especially at low prostate specific antigen (PSA) level in the biochemical relapse (BCR) $PSA \leq 1 \text{ ug/l}$, new radiotracers are sought to improve diagnostics and then to conduce to the correct treatment decision. Given the fact that the overexpression of PSMA on prostate

cancer cells, its further investigated for use in therapy such as radio-guided surgery or radiolabeled with alpha or beta radiation emitters for radiotherapy.

According to the available systematic reviews and clinical trials, the sensitivity and specificity in primary staging of prostate cancer using PSMA ligands is usually above 40% (23–100%) and more than 85% (67–100%), respectively. Whereas in the detection of biochemical relapse the sensitivity is above 75% and the specificity is about 99%. Using PSMA ligands in performing PET/CT or less frequently PET/MRI has the impact on changes in therapeutic procedure, approximately in 21% of patients in primary staging and in patients with biochemical relapse up to 51%.

Current promising results from clinical trials have led to the incorporation of hybrid imaging using PSMA ligands into European urological guidelines.

KEY WORDS

Diagnostics, PET/CT, PET/MRI, prostate cancer, PSMA.

ÚVOD

Karcinom prostaty (KP) je nejčastější maligní nádorové onemocnění u mužů v západních zemích a je druhou nejčastější příčinou úmrtí na nádorové onemocnění (1). Jako u ostatních malignit, přesný staging, ale i restaging je zásadní krok při výběru nejvhodnější terapeutické strategie. Základním cílem stagingu a restagingu je nalézt rozsah a lokalizaci tumoru v prostatě, uzlinové, kostní nebo viscerální metastázy, a tak rozhodnout o nejlepší léčebné metodě (2). Lokalizovaný KP je převážně léčen radikální prostatektomií (RP) nebo radikální radioterapií (rRT), ale až třetina pacientů vykazuje recidivu (3). Vzrůst prostatického specifického antigenu (PSA) je typicky první známkou recidivy a nazývá se recidivou pouze PSA, PSA-only recurrence, protože pacienti s hodnotou $PSA < 10 \text{ ng/ml}$ mají typicky negativní výsledky na počítačové tomografii (CT) a ^{99m}Tc scintigrafii kostí. Hybridní zobrazení pomocí pozitronové emisní tomografie a počítačové

tomografie (PET/CT) založené na cholinu umožnilo detekci místa recidivy při hladinách PSA > 1–2 ng/ml (1). U pacientů se stoupající hodnotou PSA je dle guidelines doporučena salvage radioterapie (SRT). SRT poskytuje nejlepší výsledky při zahájení terapie u pacientů s recidivou PSA 0,2–0,5 ng/ml. V současné době se v diagnostice, stagingu i restagingu užívá ultrasonografie (US), počítačová tomografie (CT), magnetická rezonance (MR) a scintigrafie kostí (4). Ve skutečnosti však tyto modalitativy mají omezenou diagnostickou přesnost, zejména při detekci subcentimetrových uzlinových metastáz a v lokalizaci místa biochemické recidivy. Více studií ukazuje na nedostatečnou míru senzitivity a specifity, a to zejména u nemocných, kde hladina PSA je pod 3 ng/ml (2), proto je často nutné využívat metody, které se odlišují od konvenčních přístupů k zobrazování většiny nádorů, a to ve stagingu, ale i restagingu KP (5, 6). Předoperační hodnocení metastáz do lymfatických uzlin dokonce i pokročilejšími zobrazovacími metodami, jako je hybridní vyšetření PET/CT založené na cholinu, prokázalo omezenou senzitivitu a specifitu, zejména u pacientů s nízkou hodnotou PSA (7). Počínaje rokem 2012 [¹⁸F] a [⁶⁸Ga] značené inhibitory prostatického specifického membránového antigenu (PSMA) v zobrazování karcinomu prostaty pomocí pozitronové emisní tomografie (PET) časně vstoupily do klinického vývoje a prokázaly okamžitou naději pro senzitivitu a specifitu v identifikaci lokálního a vzdáleného onemocnění (8). Bylo prokázáno, že ⁶⁸Ga-PSMA PET vyšetření detekuje metastatické léze s vynikajícím zobrazením a ve vysoké míře. Při biochemické recidivě tato technologie detekuje metastatické postižení i při nízkých hladinách PSA, méně než 0,5 ng/ml (9). Zobrazení pomocí PET/CT a PET/MR založené na ⁶⁸Ga-PSMA začalo být používáno při stagingu a restagingu KP s velmi slibnou diagnostickou přesností (2). ⁶⁸Ga-PSMA PET se v celosvětovém měřítku stále častěji používá k posouzení lokálního a metastatického šíření karcinomu prostaty, obvykle u biochemické recidivy nebo u pokročilých onemocnění. Zejména pak staging high-risk lokalizovaného, pokročilého a metastatického karcinomu prostaty se stává čím dál tím více důležitějším pro správné vedení lokální, ale i systémové terapie (10).

PSMA

Prostatický specifický membránový antigen je transmembránový glykoprotein typu II s intracelulární částí (aminokyseliny 1–18), transmembránovou doménou (aminokyseliny 19–43) a rozsáhlou extracelulární doménou (aminokyseliny 44–750). Gen lidského PSMA byl nalezen v chromozómu 11p11-12, který kóduje expresi PSMA v prostatě (11). PSMA je enzymaticky aktivní pouze ve své dimerní formě, ale jeho funkce pro prostatické buňky je stále neznámá. Dysplastická a neoplastická transformace tkáně prostaty ve výsledku vede k přenosu PSMA z apikální membrány na luminální povrch kanálků.

PSMA má signifikantně zvýšenou expresi v buňkách KP ve srovnání s jinými tkáněmi exprimujícími PSMA, jako jsou ledviny, proximální tenké střevo nebo slinné žlázy. Minimální exprese je také pozorována v mozku. PSMA má důležitou roli v karcinogenezi a progresi KP, v glutamátové neurotransmisii a absorpci kyseliny listové.

Neočekávané místo exprese PSMA je neovaskularizace u všech solidních tumorů, zatímco v normálních cévách exprese PSMA není přítomna. Přesná příčina není známa (12).

PSMA je zvýšeně regulován u KP, u jeho metastatického postižení a u hormonálně refrakterního karcinomu prostaty. Exprese PSMA je inverzně modulována androgenními hladinami (11).

Prostatický specifický membránový antigen je nadměrně exprimován u KP, asi u 90 % všech KP

Tab. 1. Využití PSMA PET/CT (PET/MR) v urologické praxi dle EAU 2020

Tab. 1. Use of PSMA PET/CT (PET/MR) in urological practice according to EAU 2020

Primární staging – před zahájením terapie
Provedení PSMA PET/CT (PET/MR) u intermediate-high risk karcinomu prostaty jen v rámci klinické studie
Biochemická recidiva po radikální prostatektomii
Provedení PSMA PET/CT při hladině PSA > 0,2 ng/ml*
V případě, že PSMA PET/CT není k dispozici a hladina PSA je > 1 ng/ml, provést fluciklovin nebo cholin PET/CT*
*pokud výsledky ovlivní rozhodnutí o léčbě
Biochemická recidiva po radioterapii
Provést PSMA PET/CT, pokud je dostupné, nebo fluciklovin/cholin PET/CT, u pacientů vhodných k další léčbě

a 100–1 000× více ve srovnání s expresí na normálních epiteliálních buňkách prostaty, slinných žláz, tenkého střeva a renálních tubulech. Byl také nalezen u některých nádorů tenkého střeva, močového měchýře, mozku, prsu a ledvin (2).

PSMA LIGANDY A INHIBITORY

Existují tři typy ligandů nebo inhibitorů PSMA, včetně inhibitorů na bázi fosforu, thiolu nebo močoviny. Inhibitory na bázi močoviny mají nejvyšší afinitu a specifitu pro PSMA. PSMA-HBED-CC (PSMA-11) je nejrozšířenějším ligandem, který lze snadno označit izotopem ^{68}Ga za pokojové teploty s dobrou stabilitou a vysokou koncentrací i v malých metastatických ložiscích. Má intenzivní fyziologické vychytávání ve slinných žlázách, játrech, slezině, tenkém střevu a v močovém traktu. ^{68}Ga -PSMA-I, T a PSMA-617 jsou theranostickými ligandy, které mohou být také značeny Indiem 111 pro radiologicky naváděnou operaci a Luteciem 177 pro cílenou terapii. Dále byly představeny 18 F značené inhibitory PSMA, mají lepší zobrazení než ^{68}Ga a snadnou dostupnost, bohužel ale mají delší poločas (110 minut vs. 68 minut) (2).

V roce 2012 Afshar-Oromieh et al. oznámili slibné výsledky s použitím ^{68}Ga -PSMA-11 jako PET/CT radiotraceru u pacientů s karcinomem prostaty a pozdější metaanalýzy potvrdily zjištění a naznačily, že ^{68}Ga -PSMA PET/CT detekuje KP lépe než radioaktivně značený cholin PET/CT (13).

18 F-DCFBC (N-[N-[(S)-1,3-dicarboxypropyl]carbamoyl]-4-18 F-fluorobenzyl-L-cysteine) a ^{68}Ga -PSMA-11 byly prvními radiotracerami pro PET. 18 F značené ligandy využívají průměrně nižší pozitronovou energii, která vede k vyššímu vnitřnímu prostorovému rozlišení. Přestože 18 F-DCFBC vykazoval trvale vysokou aktivitu v krvi a poměrně nízký poměr tumoru oproti pozadí, druhá generace 18 F značeného derivátu močoviny s malou molekulou známou jako 18 F-DCFPyl (2-(3-{1-carboxy-5-[(6-18 F-fluoro-pyridine-3-carbonyl)-amino]penty]-ureido)-pentanedioic acid) překonala tato omezení. Nedávno byl představen 18 F značený ligand, 18 F-PSMA-1007, který využívá velmi ní-

kou clearance močoviny a potenciálně usnadňuje zkvalitnění hodnocení prostatického lůžka. 18 F značené ligandy také nabízejí delší poločas a potenciálně snadnější centralizovanou výrobu a distribuci než sloučeniny označené ^{68}Ga (12).

HODNOCENÍ SNÍMKŮ

Na základě vysoké a specifické cílené hladiny exprese na většině buněk KP, PSMA PET/CT detekuje více než polovinu metastáz do lymfatických uzlin s průměrem $\geq 2,3$ mm a více než 90 % lézí s průměrem $\geq 4,5$ mm v plánování salvage lymfadenektomie. Staging je určen pro celé zorné pole, a to i pro oblasti, které jsou jinak nepřístupné pro operaci nebo biopsii. Na základě těchto jedinečných charakteristik Eiber a kol. navrhli TNM klasifikaci verze 1.0 založenou na molekulárním zobrazení – molecular imaging TNM (miTNM) pro staging KP pro PSMA PET/CT. Tato klasifikace může být též použita pro PSMA PET/MR. miTNM klasifikace slouží ke standardizovanému hodnocení přítomnosti, lokalizaci a rozsahu lokálního KP a jeho pánevního šíření. Dále také ke zjištění přítomnosti, polohy a rozsahu vzdálených metastáz. Výsledky jsou řazeny do kategorií, které popisují hladinu exprese PSMA a schéma postižení kostí, což může odhadnout prognózu pacienta (14).

Je známo, že PSMA exprese založená na imunohistochemii koreluje s diferenciací nádorů a prognózou. Ztráta exprese PSMA v metastázách může naznačovat dediferenciaci a zvyšující se heterogenitu tumoru, což vede k agresivnějším fenotypům. V intraprostatických lézích zobrazených pomocí PET s PSMA-ligandem je prokázáno, že míra vychytávání koreluje s agresivitou nádoru definovanou pomocí Gleason skóre.

Kategorie byly definovány ve vztahu k vychytávání PSMA ligandu v krevním řečišti, játrech a příušní žláze. Výsledky jsou klasifikovány do kategorií 0, 1, 2, 3, pro žádnou, nízkou, střední nebo vysokou úroveň exprese PSMA. Skóre 2 a 3 jsou považovány za typické pro léze KP (tab. 2).

Klasifikace tumoru: miT0 popisuje absenci lokální recidivy jak po radikální prostatektomii, tak po radio-

terapii. Kategorie miT2-4 definují rozsah lokálního KP. Lokalizovaný nádor je definován jako miT2u pro unifokální a miT2m pro multifokální postižení.

Extraprostatické šíření je klasifikováno do tří kategorií v souladu s klinicko-patologickou TNM klasifikací: miT3a jako omezené extraprostatické šíření, miT3b šíření do semenných váčků, miT4 jako infiltrace vnějšího svěrače, konečníku, močového měchýře, levatorových svalů a/nebo pánevní stěny (obr. 1).

Klasifikace LU: Metastázy do pánevních lymfatických uzlin jsou zařazeny do kategorie miN1a pro postižení jedné LU a miN1b pro vícečetné postižení.

Klasifikace metastáz: V souladu s klinicko-patologickou TNM klasifikací jsou vzdálené metastázy rozděleny do tří kategorií: miM1a jako postižení mimopánevních LU, kostní metastázy miM1b a orgánové metastázy miM1c. PSMA-ligand PET/CT se ukázal jako lepší zobrazovací metoda než scintigrafie kostí při popisu rozsahu postižení kostí. Kostní onemocnění je subkategorizováno podle rozsahu postižení na unifokální, oligometastatické, diseminované onemocnění a difuzní postižení kostní dřeně (Obr. 2). Oligometastatické postižení kosti je diagnostikováno v případě tří nebo méně kostních lézí. Postižení kostí může mít významné důsledky pro prognózu a management léčby. Například jedna kostní metastáza -miM1b (uni) může

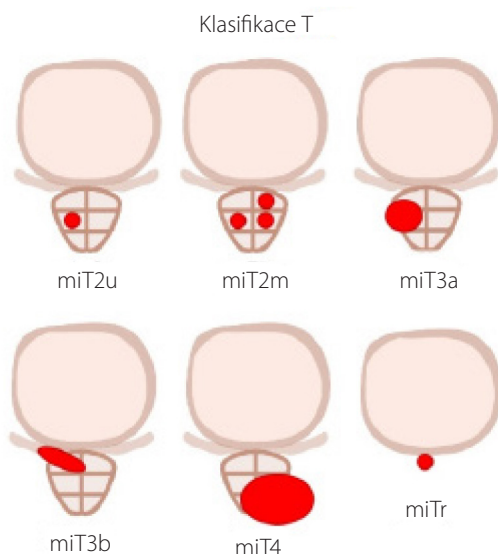
být léčena cílenou radioterapií, zatímco difuzní postižení kostní dřeně signalizuje zvýšené riziko hematotoxicity po radioterapii (14).

Pro zobrazování prostaty pomocí magnetické rezonance je používán systém PI-RADS (Prostate Imaging–Reporting and Data Systém). Jedná se o strukturované schéma k hodnocení lézí podezřelých z karcinomu prostaty na snímcích z mpMR prostaty. Bylo vyvinuto i několik dalších schémat, BI-RADS (Breast Imaging Reporting And Data System) pro zobrazování prsu a pro zobrazování jater LI-RADS (Liver Imaging Reporting and Data Systém). Rowe a kol. inspirováni úspěšnou klinickou implementací těchto variant RADS, vyvinuli systematický přístup k interpre-

Tab. 2. *Molecular Imagine TNM klasifikace; převzato z (14)*

Tab. 2. *Overview of molecular imagine TMN classification*

miTNM klasifikace pro PSMA PET/CT nebo PET/MR	
Tumor (T)	
miT0	Primární tumor nenalezen
miT2	Tumor ohraničený na prostatu
u	Postižení jednoho laloku prostaty
m	Postižení obou laloku prostaty
miT3	Tumor přesahující prostatu
a	Extrakapsulární šíření
b	Invaze do semenných váčků
miT4	Tumor invaduje do okolních struktur kromě semenných váčků:
	hrdlo m., zevní sfinkter, rektum, m. levator, a/nebo pánevní stěna
miTr	Přítomnost lokální rekurence po radikální prostatektomii
Regionální lymfatické uzliny (N)	
miN0	Nejsou přítomny metastázy do lymfatických uzlin
miN1	a Přítomnost jedné metastázy do lymfatických uzlin
	b Přítomnost vícečetných (≥ 2) metastáz do lymfatických uzlin
Vzdálené metastázy (M)	
miM0	Bez vzdálených metastáz
miM1	Přítomnost vzdálených metastáz
a	Metastázy do neregionálních lymfatických uzlin
b	Metastázy do kostí
c	Metastázy do ostatních orgánů



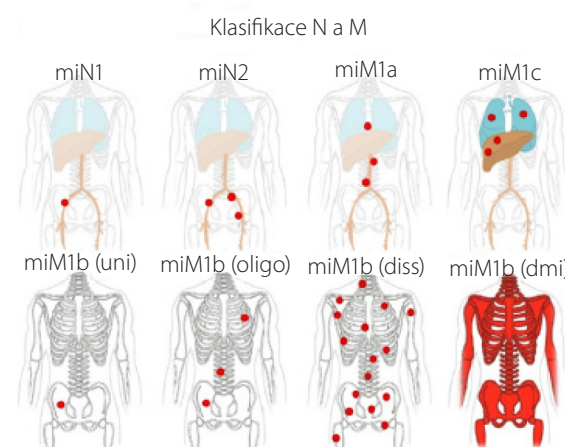
Obr. 1. *Molecular Imagine Tumor klasifikace; převzato z (14)*

Fig. 1. *Molecular Imagine Tumor classification*

taci výsledků PET pomocí PSMA označený jako PSMA-RADS verze 1. 0. V nejjednodušším pojetí je PSMA-RADS uspořádání pro klasifikaci snímků PET značených PSMA a nálezy jsou řazeny do kategorií, které odrážejí pravděpodobnost přítomnosti KP. Systém je optimalizován pro nálezy mimo prostatu a není určen k nahrazení PI-RADS pro kategorizaci nálezů na MR prostaty.

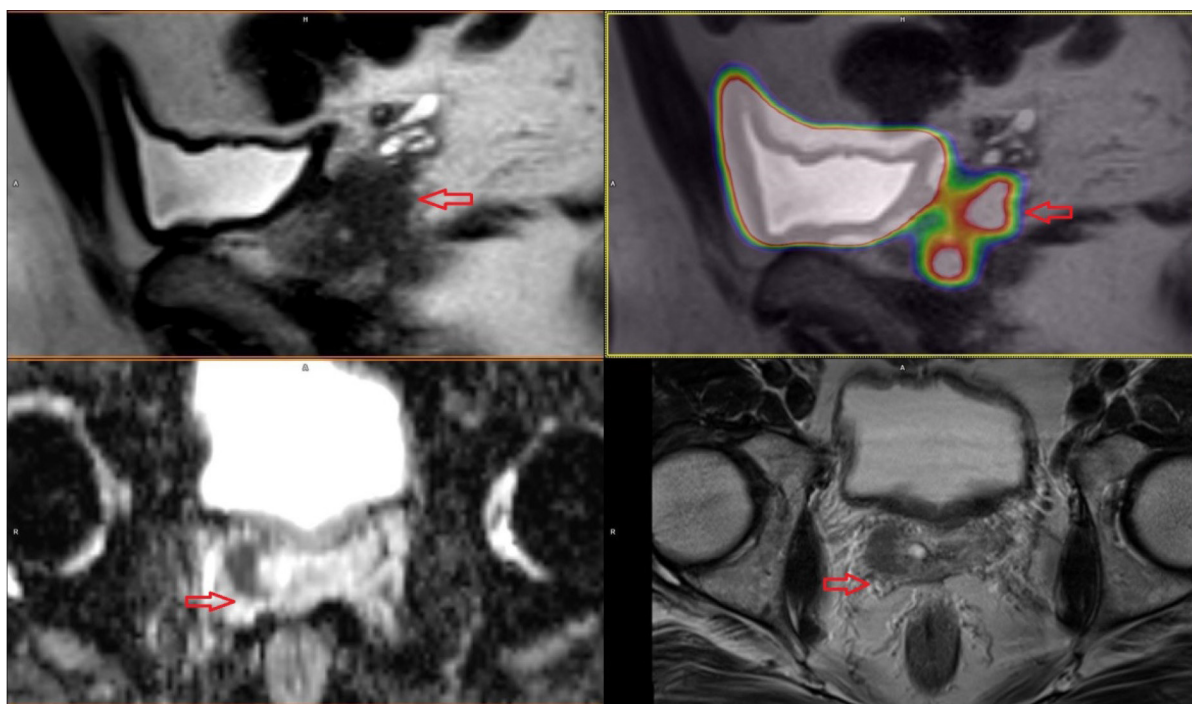
PSMA-RADS verze 1.0 je uspořádána jako pěti-bodová stupnice, přičemž vyšší čísla udávají větší pravděpodobnost KP (tab. 3). Ve spodní části stupnice jsou léze PSMA-RADS-1 a PSMA-RADS-2, určité a téměř jistě benigní pro KP. Naproti tomu PSMA-RADS-4 naznačuje vysokou pravděpodobnost přítomnosti KP a PSMA-RADS-5 léze představuje téměř jistě KP. Nejsložitější z kategorií PSMA-RADS verze 1.0 je PSMA-RADS-3, která je dále rozdělena do čtyř podkategorií, které odrážejí buď nejistotu, zda daná léze je v souladu s KP (PSMA-RADS-3 A, PSMA-RADS-3 B a některé nálezy PSMA-RADS-3D), nebo naznačují přítomnost další malignity (PSMA-RADS-3C a některé nálezy PSMA-RADS-3D). Celková kategorie snímků odpovídá nejvyšší určené hodnotě. Kromě toho, že PSMA-RADS poskytuje jasné výsledky zjištěné

na PET, má další výhody. Spuštění PSMA-RADS je v souladu s kvalitou pohybu v diagnostickém zobrazování, přičemž cílem strukturovaného reportu je snížit interpretační rozptyl. Systematický způsob, jakým je třeba kategorizovat nálezy, umožní snadnější harmonizaci údajů při multicentrických studiích (8).



Obr. 2. Hodnocení metastáz do lymfatických uzlin a vzdálených metastáz; převzato z (14)

Fig. 2. Evaluation of lymph node metastases and distant metastases



Obr. 3. Karcinom prostaty v pravém laloku se šířením do semenného váčku cT3b

Fig. 3. Prostate cancer in right lobe with right seminal vesicle invasion

Reálné zobrazení karcinomu prostaty pomocí ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/MR je znázorněno na obrázcích 3, 4, 5 provedených Klinikou zobrazovacích metod Fakultní nemocnice v Plzni.

VÝSLEDKY PRO BIOCHEMICKÝ RELAPS

V systematickém přehledu autorů Finn E. von Eyben a kol. bylo zařazeno devět studií pro restaging pomocí Ga-PSMA PET/CT u mužů s přetrvávající a rostoucí hladinou PSA po počáteční léčbě (1). Sedm studií provedlo pouze restaging ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT, zatímco dvě studie zahrnuli staging i restaging ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT. U dvou studií byla recidiva PSA po RP, zatímco ostatních sedm studií hlásilo recidivu PSA po RP i RT. Míra detekce byla 50 % pro hodnoty PSA 0,2–0,49 ng/ml, 53 % pro hodnotu PSA 0,5–0,99 ng/ml a dále rostoucí pro zvyšující se hladinu PSA (1).

Přehledový článek Eiber a kol. zmiňuje několik prací. Jedna z největších retrospektivních studií Afshar-Oromieh a kol. zahrnující 319 pacientů

(24 bez předchozí definitivní léčby) zaznamenala míru detekce 88,1 % na pacienta. Eiber a kol. vyšetřili 248 pacientů s biochemickou recidivou (BCR) po radikální prostatektomii a míra detekce byla 89,5 %. Míra detekce pro časnou BCR při hodnotách PSA 0,2–0,5 a 0,5–1 ng/ml byla 57,9 % a 72,7 %. V obou studiích byla detekce nádorů pozitivně spojena s hladinou PSA, nikoliv však s PSA doubling time (12). Několik studií ukázalo zlepšení detekce tumoru s použitím ⁶⁸Ga-PSMA-11 v porovnání s cholinovými deriváty pro PET/CT u pacientů s BCR. Například Afshar-Oromieh a kol. detekovali karcinom u 32 z 37 pacientů s BCR (86,5 %) s použitím ⁶⁸Ga-PSMA-11, zatímco s použitím ¹⁸F-Cholinu jen 26 z 37 pacientů (70,3 %) (15).

Stále vzrůstají důkazy, že prognóza pacienta je zlepšena zahájením salvage terapie dříve, než hladina PSA přesáhne 0,5 ng/ml. U těchto pacientů byla v různých studiích zjištěna míra detekce pro ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT v rozmezí 50,0–57,9 % – vyšší než u jakékoli jiné zobrazovací modalitě. Takže ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT potenciálně umožňuje účinnější salvage terapii (12).

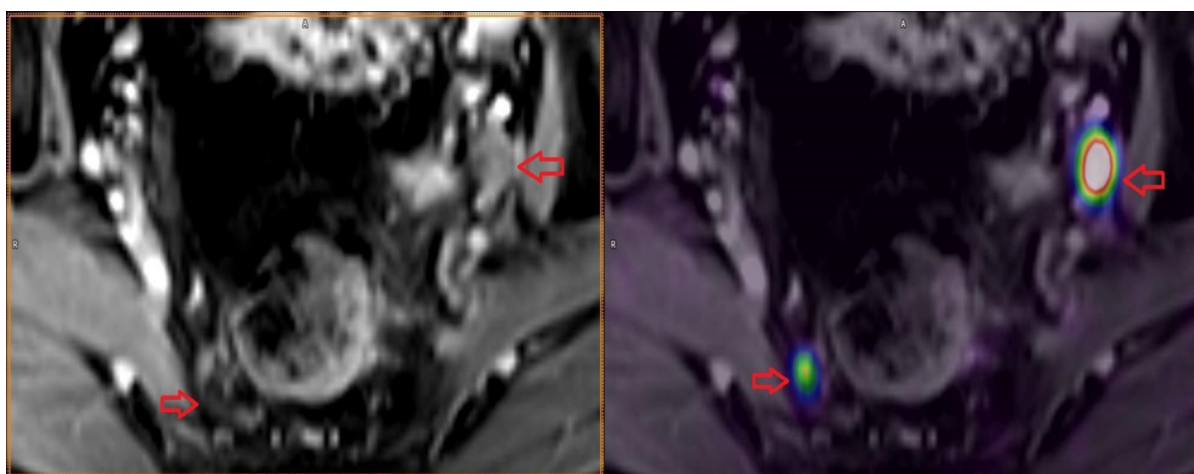
Tab. 3. Přehled klasifikace PSMA-RADS verze 1,0; převzato z (8)

Tab. 3. Overview of classification PSMA-RADS version 1.0

Klasifikace PSMA-RADS verze 1.0	
Definitivně benigní/pravděpodobně benigní	
PSMA-RADS-1	
PSMA-RADS-1a	Léze bez vychytávání radiotraceru, která je definitivně benigní
PSMA-RADS-1b	Léze s vychytáváním radiotraceru, která je definitivně benigní
PSMA-RADS-2	Nízké vychytávání radiotraceru v kostech nebo měkkých tkáních, které jsou atypické pro metastatický KP
Nejasný nález	
PSMA-RADS-3	
PSMA-RADS-3a	Nejasné vychytávání radiotraceru v měkkých tkáních, jako jsou lymfatické uzliny v typické lokalizaci pro KP
PSMA-RADS-3b	Nejasné vychytávání radiotraceru v kostech, které není jasně benigní
PSMA-RADS-3c	Léze, které jsou atypické pro KP, ale mají vysoké vychytávání radiotraceru a mohou reprezentovat jinou malignitu
PSMA-RADS-3d	Léze s vysokým vychytáváním radiotraceru, které jsou suspektní pro KP nebo jinou malignitu
Pravděpodobně maligní/definitivně maligní	
PSMA-RADS-4	Léze s vysokým vychytáváním radiotraceru typické pro KP, ale bez anatomické abnormality
PSMA-RADS-5	Léze s vysokým vychytáváním radiotraceru a s odpovídajícími anatomickými abnormalitami, které svědčí pro KP

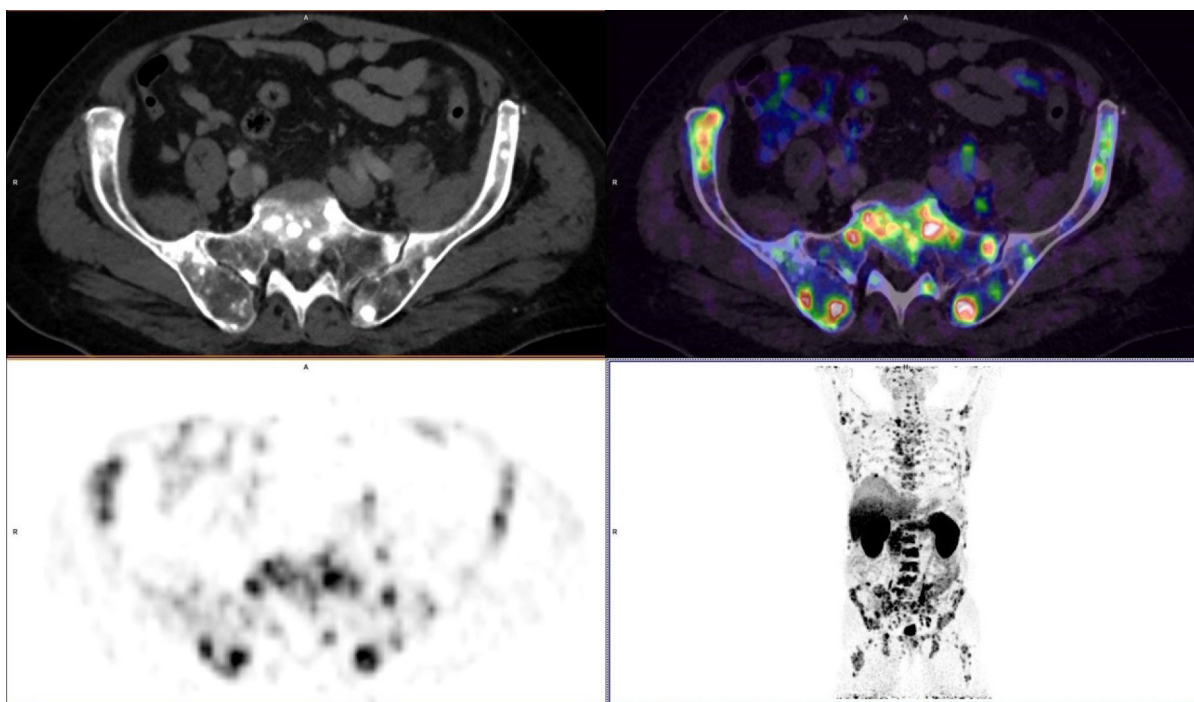
Rauscher a kol. předkládají výsledky rozsáhlé multicentrické studie, která hodnotí schopnost ^{68}Ga -PSMA PET/CT identifikovat recidivující KP u mužů po radikální prostatektomii (RP) s hodnotami PSA mezi 0,2 a 1,0 ng/ml. Věrohodnost studie spočívá ve velikosti a homogenitě populace. Muži byli stratifikováni do skupin na základě hodnoty PSA v době provedení PSMA PET/CT na „velmi nízké“ (0,2–0,5 ng/ml) nebo „nízké“ (> 0,5–1,0 ng/ml). Z 1 697 mužů, kteří podstoupili PSMA PET/CT pro biochemickou recidivu, splnilo kritéria pro zařa-

zení 272 pacientů. PSMA PET/CT bylo pozitivní u 65 % pacientů, avšak míra detekce byla nižší u mužů s „velmi nízkým“ PSA 55 % vs. 74 % u mužů s „nízkým“ PSA. Lokalizace pozitivních lézí byla primárně v pánevních/retroperitoneálních lymfatických uzlinách, lokální recidiva v prostatickém lůžku a v kostech a toto bylo opět pozitivně korelováno s podskupinami PSA. Jediné klinicko-patologické znaky, které byly spojeny s pozitivitou vyšetření byly PSA a současná androgen-deprivační terapie (ADT), pT stadium, iniciační pN stadium, grade



Obr. 4. Metastázy do lymfatických uzlin karcinomu prostaty

Fig. 4. Lymph nodes metastases in prostate cancer



Obr. 5. Vícečetné kostní metastázy u karcinomu prostaty

Fig. 5. Multiple bones metastases in prostate cancer

group a předchozí radioterapie nebyly klinicky významné. Jedinečné pro tuto studii je, že autoři poskytují ucelený a komplexní model předpovědi PSMA PET/CT pozitivitu pomocí výše uvedených klinicko-patologických proměnných (12).

V nedávné metaanalýze Perera a kol. identifikovali srovnatelnou PSA stratifikovanou míru detence pozitivních lézí na snímcích u 42 %, 58 %, 76 % a 95 % mužů s hodnotami PSA 0–0,2, 0,2–1, 1–2 a > 2 ng/ml (16).

Publikovaná studie Afshar-Oromieh a kol. pro posuzování většího souboru pacientů hodnotila 1 007 po sobě jdoucích pacientů po dobu tří let, ale nebyla omezena pouze na pacienty, kteří podstoupili RP primárně. Navzdory větší heterogenitě ve své analýze také zjistili gradaci PSA pro PSMA PET/CT pozitivitu. V podskupině 227 pacientů s PSA v rozmezí 0,2 až 1,0 ng/ml zjistili podobné míry detekce pro „velmi nízké“ (46 %) a „nízké“ kohorty PSA (73 %) (15).

M. Dietlein a kol. srovnali výsledky u selektované skupiny 14 pacientů, kteří byli vyšetřeni 18 F-DCFPyL PET/CT po 68Ga-PSMA-11 PET/CT z důvodu negativních nebo nejednoznačných nálezů. 18 F-DCFPyL PET/CT odhalil další léze u 3 ze 14 pacientů (21,4 %). Tato počáteční data u omezeného počtu pacientů naznačují, že 18 F-DCFPyL nebyl horší než 68Ga-PSMA-11. Ukázalo se, že zobrazování pomocí 18 F-DCFPyL může dokonce projevit zvýšenou citlivost při lokalizaci recidivy po RP i při mírně zvýšené hladině PSA (17).

Recentní review De Visschere a kol. hodnotící detekci zobrazovacích metod u biochemické recidivy karcinomu prostaty pomocí TRUS, CT, scintigrafie kostí, mpMR, wbMR a PET/CT-MR s radiofarmaky 18 F FDG, 11C choline, 18 F-CH, 11C acetate, 18 F FACBC (fluciclovine) and PSMA. Pro hodnotu PSA < 0,5 ng/ml je detekce více jak 31,3 % při užití 11C choline PET-CT a více jak 65 % při užití 68Ga PSMA-11 PET-CT, zatímco při hodnotě PSA < 0,2 ng/ml je detekce u 68Ga PSMA-11 PET-CT 11,3 % až 58,3 %. Nicméně míra detekce závisí na hladině PSA v době provedení zobrazovacího vyšetření. CT a scintigrafie kostí, jako běžně používané zobrazovací metody, nejsou dostatečně citlivé při nízkých hodnotách

PSA. mpMR je vhodné využít v detekci lokální recidivy, nejlepší výsledky však ukazuje spojení s PET, jako hybridní vyšetřovací metoda s užitím PSMA ligandu (18).

A nakonec Perera a kol. provedli nový systematický přehled a metaanalýzu, do které bylo zahrnuto 37 článků s celkem 4 790 pacienty. U pacientů s biochemickou recidivou byla pozitivita na 68Ga-PSMA PET skenech rozdělena dle hodnot PSA. Pro PSA kategorie 0–0,19; 0,2–0,49; 0,5–0,99, 1–1,99; a ≥ 2 ng/ml byla pozitivita v 33 %, 45 %, 59 %, 75 %, a 95 %. Nebyl zaznamenán signifikantní rozdíl mezi $G5 \leq 7$ a ≥ 8 . Avšak vazba 68Ga-PSMA v prostatickém lůžku byla významně vyšší ve skupině pacientů, kteří podstoupili radioterapii oproti těm, kteří podstoupili radikální prostatektomii (52 % vs. 22 %). V detekci metastáz do lymfatických uzlin byla zaznamenána vysoká senzitivita (75 %) i specifita (99 %) (10).

VÝSLEDKY PRO PRIMÁRNÍ STAGING

Zobrazení s ligandem PSMA v kombinaci s PET/MR včetně farmakokinetické analýzy nálezu v prostatě a difúzním zobrazením v rozsahu trupu vede k možnosti detekovat přítomnost tkáně s KP i v nezvětšených lymfatických uzlinách (5). V přehledovém článku kolektivu autorů von Eyben je zmiňováno sedm studií prezentujících iniciální zobrazení pomocí 68Ga-PSMA PET/CT nebo PET/MR před definitivní léčbou. Šest studií použilo k vyšetření pouze 68Ga-PSMA PET/CT, zatímco jedna studie zkoumala obojí jak 68Ga-PSMA PET/CT (35 pacientů), tak 68Ga-PSMA PET/MR (95 pacientů). Pro staging PET/CT nebo PET/MR byla míra detekce 70–80 %, senzitivita byla 61–70 % a specifita 84–97 % (1).

V retrospektivní analýze o 130 pacientech s intermediate až high-risk KP a následnou pánevní lymfadenektomií (pelvic lymph node dissection – pLND) mělo 68Ga-PSMA-11 PET/CT vůči konvenčnímu zobrazování senzitivitu 65,9 % oproti 43,9 %. Navíc 68Ga-PSMA-11 PET mělo vysokou specifitu – vyšší než 95 %. Pro identifikaci

kostních metastáz bylo 68Ga-PSMA-11 PET jednoznačně lepší než scintigrafie kostí v předběžném srovnání (12).

Velký počet studií zkoumal potenciál 68Ga-PSMA-11 pro lokalizaci intraprostatických lézí. 68Ga-PSMA-11 PET bylo přímo srovnáváno s mpMR jako běžnou standardní metodou k detekci lokalizace intraprostatických lézí. Giesel a kol. analyzovali shodu mezi metodami. Téměř úplné shody mezi pozitivními nálezy na jedné modalitě s pozitivní korelací na straně druhé byly hodnoty 89,4 % pro mpMR a 96,8 % pro 68Ga-PSMA-11 PET. Tyto výsledky naznačily potenciální přínos kombinace těchto metod k detekci KP. Použití hybridního zobrazení 68Ga-PSMA-11 PET/MR bylo analyzováno u 53 pacientů s intermediate až high-risk KP. Při analýze celé prostaty byla zjištěna vyšší přesnost pro kombinaci mpMR a 68Ga-PSMA-11 PET. Senzitivita a specifita byla 76 % a 97 % pro hybridní zobrazení pomocí 68Ga-PSMA-11 PET/MR, 58 % a 82 % pro mpMR a 64 % a 94 % pro 68Ga-PSMA-11 PET (12).

Rowe a kol. testovali PSMA ligand vázaný na 18 F (18 F-DCFBC) ve studii o 13 pacientech, kteří podstoupili 18 F-DCFBC PET/CT před radikální prostatektomií, 12 pacientů současně podstoupilo pánevní MR ke srovnání výsledků. Ačkoli senzitivita pro MR byla lepší než pro 18 F-DCFBC PET/CT (92 % proti 46 %), tak 18 F-DCFBC PET/CT mělo vysokou specifitu pro klinicky významné karcinomy s vysokým Gleason skóre (≥ 8) a vysokým objemem karcinomu (96 % proti 89 % pro MR). Dále byla zaznamenána korelace mezi stupněm vychytávání radiotraceru a Gleason skóre v dominantním tumoru, přestože malý počet pacientů přispěl k výraznému intervalu spolehlivosti (19) – na rozdíl od větší skupiny pacientů zobrazených pomocí 68Ga-PSMA-11 (19).

Předběžné údaje pro 18 F-PSMA-1007 ukázaly vysokou přesnost detekce uzlinového postižení u primárního onemocnění. 18 F-PSMA-1007 PET/CT správně detekovalo 18 z 19 metastáz do lymfatických uzlin včetně uzlin o průměru menším než 1 mm, výsledky byly ověřeny histopatologicky (20).

Maurer a kol. provedli u 130 pacientů s intermediate-high risk KP vyšetření pomocí 68Ga-PSMA PET/CT nebo PET/MR před radikální prostatektomií s pánevní

LAE. Senzitivita, specifita a přesnost 68Ga-PSMA PET byly 65,9 %, 98,9 %, a 88,5 % v porovnání s pouze CT nebo MR 43,9 %, 85,4 % a 72,3 % (21).

Další studie u 34 pacientů s intermediate-high risk KP prováděná Herlemann a kol. hodnotila přesnost 68Ga-PSMA PET/CT pro staging do lymfatických uzlin před LAE a dále byla srovnávána s výsledky konvenčních zobrazovacích metod – CT, s následnou histologickou verifikací ukázala, že 68Ga-PSMA PET bylo lepší než CT se senzitivitou 88 % vůči 75 % (7).

Uprimny a kol. hodnotili míru vychytávání 68Ga-PSMA-11 u primárního stagingu karcinomu prostaty vzhledem ke Gleason skóre a hodnotě PSA u 90 pacientů. Došli k závěru, že hodnota GS a hladina PSA korelovala s intenzitou akumulace traceru na 68Ga-PSMA-11 PET/CT. U karcinomů s GS 6, 7a (3+4) i 7b (4+3) bylo signifikantně nižší vychytávání 68Ga-PSMA-11 s hodnotou v medianu SUV_{max} 5,9; 8,3 a 8,2 v porovnání s pacienty s GS > 7 (median SUV_{max} 21,2). Pacienti s hodnotou PSA $\geq 10,0$ ng/ml vykazovali výrazně vyšší vychytávání než ti s hodnotou PSA $< 10,0$ ng/ml (median SUV_{max} versus 17,6 versus 7,7). Z tohoto vyplývá, že provedení 68Ga-PSMA PET/CT by mělo být přednostně provedeno u pacientů s GS > 7 a hladinou PSA $\geq 10,0$ ng/ml v rámci primárního stagingu (22).

ROLE PSMA-PET/MR V BIOPSII PROSTATY

Nástup mpMR do praxe v detekci KP a využití snímků k cílené biopsii prostaty pomocí kognitivní, nyní převážně softwarové fúze MR/TRUS zlepšil záchyt zejména signifikantního KP (23, 24). Ale některá ložiska mohou být minuta i při cílené biopsii a toto jsou pacienti, kteří představují diagnostickou výzvu. V takovéto rozporuplné diagnostice lze využít metody nukleární medicíny – PET/CT a PET/MR. V diagnostice již používaný 18 F-fluorometylcholin (18 F-FCH) je nyní nahrazován novými PET tracery, jako je 68Ga-PSMA (25).

Zettinig a kol. použili PSMA-PET/MR k provedení cílené biopsie u mužů, kteří měli pozitivní nález na PSMA-PET nebo na MRI prostaty a pro-

kázali, že tato technika je specifická k detekci KP. V této studii 4 z 5 mužů měli pozitivní výsledek při cílené biopsii pomocí PSMA-PET/MRI (26).

Storz a kol. prezentovali iniciální studii, kde zjišťovali roli 68Ga-PSMA PET/MR k detekci karcinomu prostaty při cílené biopsii prostaty. KP byl histologicky potvrzen u osmi z celkového počtu 16 pacientů, kteří měli minimálně jednu negativní předešlou biopsii prostaty. Z těchto osmi pacientů mělo šest pozitivní PSMA-PET/MR a dva s nejednoznačným ložiskem dle PSMA-PET/MR. Dle těchto iniciálních výsledků se jeví PSMA-PET/MR jako cenný nástroj k detekci KP s použitím cílené biopsie softwarovou fúzí u pacientů po předchozí negativní biopsii prostaty (27).

DALŠÍ VYUŽITÍ PSMA

Ve druhé linii léčby kastračně rezistentního metastatického karcinomu prostaty (mCRPC) je doporučován Radium-223 (Xofigo™) jako jediný lék specifický pro kostní metastázy s přínosem pro přežití. Pro pacienty s mCRPC a biochemickou recidivou mohou být použity PSMA I a T a PSMA 617 značené beta emitenty jako Lutecium-177 nebo Yttrium-90 (177Lu a 90Yt) nebo alfa emitor jako Bismut-213 (213Bi). Tento přístup je považován za účinný jak pro viscerální, tak pro kostní metastázy. Počáteční zprávy jsou poměrně povzbudivé s poklesem hladiny PSA u 45 % pacientů a další data jsou shromažďována z mnoha center po celém světě. Ledviny a příušní žlázy jsou cílové orgány a dozimetrické studie ukázaly, že léčba 177Lu-PSMA je bezpečná a kumulativní dávka 30 GBq (810 mCi) může být podána bezpečně (2).

Místo označování ligandu PSMA izotopy emitujícími pozitrony, což se využívá pro účely zobrazování, může být též cíleno na izotopy emitující gama záření a vyzařovaná radioaktivita může být detekována během chirurgického zákroku použitím gama sond poskytujících akustickou zpětnou vazbu. Což může být využito v experimentálním prostředí k radioaktivitou naváděné záchranné lymfadenektomii (radio guided salvage LND) (28). Klinické výsledky jako první byly vyhodnoceny Rauscher a kol., kde bylo použito PSMA značené 111In. Byly porovnány výsledky intraoperační radioaktivity

gama sondy s histopatologickými výsledky u 31 mužů s oligometastatickou recidivou v pánevních nebo retroperitoneálních lymfatických uzlinách. Senzitivita, specifita a přesnost byla 92,3 %, 93,5 % a 93,1 %, resp. pozitivní a negativní prediktivní hodnoty byly 88,9 % a 95,6 %. U všech sledovaných mužů došlo k poklesu PSA o > 50 % a 90 % u 76,6 % respektive 53,3 % případů (29). Maurer a kol. provedli podobnou studii u 31 mužů, avšak za využití PSMA značeného 99mTc. Senzitivita byla nižší 83,6 % se specificitou 100 %, přesnost dosáhla 93 %. Po operaci byla pozorována redukce PSA na ≤ 0,2 ng/ml u 20 pacientů (64,5 %) (30).

Zhang a kol. prezentovali nové zajímavé údaje za použití rekombinantních CD8+ T buněk, které byly odebrány pacientovi s KP a modifikovány k cílení PSMA exprimujících buněk, aby odolaly hostitelskému TGF-β. Tyto modifikované imunitní buňky byly použity k inhibici transformovaných PSMA-exprimujících PC-3 buněk, jako modelu lidské buněčné linie odvozené od kostních metastáz KP jak v in vitro, tak v in vivo experimentech. Autoři navrhuji způsob modifikace hostitelské imunitní odpovědi na cílené buňky karcinomu prostaty exprimující specifický ligand buněčného povrchu (v tomto případě PSMA). Toto nové použití PSMA v buněčně řízené imunoterapii otevírá zajímavou a slibnou cestu terapie pro pacienty s aplikací napříč přirozenou historií rakoviny prostaty (31). Zatímco schopnost modifikovat imunitní buňky k cílení buněk exprimujících PSMA přinesla působivé výsledky v preklinických modelech, není zatím jasné, zda se jedná o optimální přístup a ideální cíl v klinickém prostředí. Ověření bude samozřejmě vyžadovat další preklinické modely před tím, než bude technologie připravena k použití v klinických studiích. Tato studie odhaluje další vzrušující cestu pro využití tohoto ligandu (32).

ROLE PSMA PET V TERAPEUTICKÉM POSTUPU

Díky zavedení 68Ga-PSMA PET/CT do praxe došlo ke zlepšení přesnosti stagingu, a tím i významný potenciál změnit management léčby. Roach a kol. vyšetřili 431 pacientů s intermediate-high risk KP po-

mocí 68Ga-PSMA PET/CT a u 21 % došlo ke změně v terapeutickém postupu a u 27 % byl operační výkon rozšířen o pánevní LAE (33).

Metaanalýza Han a kol. poukazuje, že 68Ga-PSMA PET upravilo vedení léčby u 54 % pacientů. Uvádějí, že část pacientů podstupující RT (z 56 % na 61 %), operaci (z 1 % na 7 %), fokální terapii (z 1 % na 2 %) a multimodální léčbu (z 2 % na 6 %) vzrostla, zatímco u pacientů postupující systémovou terapii (z 26 % na 12 %) a u neléčených pacientů (ze 14 % na 11 %) klesla po 68Ga-PSMA PET zobrazení (34).

ZÁVĚR

Použití ligandů PSMA pro vyšetření pomocí PET/CT nebo PET/MR se rychle a široce rozšiřuje a má dopad na management jak v diagnostice, tak v léčbě KP. PSMA ligandy začaly být v klinické praxi užívány s nevídaným tempem, což vede k dramatickému nárůstu v počtu výzkumných publikací. Současné závěry z publikovaných studií tvrdí, že PET vyšetření za použití PSMA

ligandů může mít značný vliv na řízení léčby časné recidivy stejně tak, jako na management primární léčby KP. Vedle toho terapeutický přístup hlavně s 177Lu-PSMA naznačuje, že použití ligandů PSMA je cenné též v léčbě pokročilého onemocnění.

Dle dostupných systematických přehledů a iniciálních studií je dána míra detekce biochemické recidivy KP rozdělené do PSA podkategorií v rozmezí 42–95 % a v rámci primárního stagingu je udávána senzitivita v rozmezí 61–70 % a specifita v rozmezí 84–97 %.

Využití PSMA-PET/MR při cílené re-biopsii prostaty se jeví jako cenný nástroj k ozřejmění ložisek původně negativních na mpMR a též je zjištěno, že míra vychytávání tohoto radiofarmaka přímo-úměrně roste s GS a hodnotou PSA.

Pro rozumné vytvoření nových algoritmů za použití PSMA tracerů a jejich postupné začlenění do doporučených postupů je zapotřebí kooperace multidisciplinárního týmu – radiolog, onkolog-radioterapeut a urolog, aby došlo ke zlepšení péče o pacienty pomocí nejmodernějších metod.

LITERATURA

1. von Eyben FE, Picchio M, von Eyben R, Rhee H, Bauman G. 68Ga-Labeled Prostate-specific Membrane Antigen Ligand Positron Emission Tomography/Computed Tomography for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *European Urology Focus* 2018; 4(5): 686–693.
2. Zaman M, Fatima N, Zaman A, et al. Diagnostic Challenges in Prostate Cancer and 68Ga-PSMA PET Imaging: A Game Changer? *Asian Pac J Cancer Prev [Internet]*. jen 2017 [citován 2. říjen 2019]; 18(10). Dostupné z: <http://doi.org/10.22034/APJCP.2017.18.10.2625>
3. Cary KC, Punnen S, Odisio AY, et al. Nationally representative trends and geographic variation in treatment of localized prostate cancer: the Urologic Diseases in America project. *Prostate Cancer Prostatic, DiS* 2015; 18(2): 149–154.
4. Dolejšova O, Eret V, Sobrova A, et al. Využití multiparametrické magnetické rezonance a srovnání s ostatními moderními zobrazovacími metodami v predoperační diagnostice karcinomu prostaty. *Ces Urol* 2014; 18(4): 300–309.
5. Ferda J, Ferdová E, Tupý R, Baxa J. Hybridní zobrazení PET/MR u karcinomu prostaty. *Čas Lék čes* 2018; 157: 169–174: 6.
6. Ferda J, Vokurka S, Ferdová E, et al. The application of the prostatic specific membrane antigene ligand 68Ga-PSMA-11 in imaging of prostatic tumors using PET/ CT and PET/MRI – initial experience with tolerance of the applied substance and imaging quality. *Ces Radiol* 2018; 72(1): 51–57: 7.
7. Herlemann A, Wenter V, Kretschmer A, et al. 68Ga-PSMA Positron Emission Tomography/Computed Tomography Provides Accurate Staging of Lymph Node Regions Prior to Lymph Node Dissection in Patients with Prostate Cancer. *European Urology* 2016; 70(4): 553–557.

8. 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. *European Urology* 2018; 73(4): 485–487.
9. Rhee H, Thomas P, Shepherd B, et al. Prostate Specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography May Improve the Diagnostic Accuracy of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging in Localized Prostate Cancer. *Journal of Urology* 2016; 196(4): 1261–1267.
10. Perera M, Papa N, Roberts M, et al. Gallium-68 Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer – Updated Diagnostic Utility, Sensitivity, Specificity, and Distribution of Prostate-specific Membrane Antigen-avid Lesions: A Systematic Review and Meta-analysis. *European Urology* 2020; 77(4): 403–417.
11. Ghosh A, Heston WDW. Tumor target prostate specific membrane antigen (PSMA) and its regulation in prostate cancer. *Journal of Cellular Biochemistry* 2004; 91(3): 528–539.
12. Eiber M, Fendler WP, Rowe SP, et al. Prostate-Specific Membrane Antigen Ligands for Imaging and Therapy. *Journal of Nuclear Medicine* 2017; 58(Supplement 2): 67S–76S.
13. Afshar-Oromieh A, Malcher A, Eder M, et al. PET imaging with a [68Ga]gallium-labelled PSMA ligand for the diagnosis of prostate cancer: biodistribution in humans and first evaluation of tumour lesions. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2013; 40(4): 486–495.
14. Eiber M, Herrmann K, Calais J, et al. Prostate Cancer Molecular Imaging Standardized Evaluation (PRO-MISE): Proposed mITNM Classification for the Interpretation of PSMA-Ligand PET/CT. *Journal of Nuclear Medicine* 2018; 59(3): 469–478.
15. Afshar-Oromieh A, Avtzi E, Giesel FL, et al. The diagnostic value of PET/CT imaging with the 68Ga-labelled PSMA ligand HBED-CC in the diagnosis of recurrent prostate cancer. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2015; 42(2): 197–209.
16. 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. *European Urology* 2018; 73(5): 656–661.
17. Dietlein M, Kobe C, Kuhnert G, et al. Comparison of [18 F]DCFPyL and [68Ga]Ga-PSMA-HBED-CC for PSMA-PET Imaging in Patients with Relapsed Prostate Cancer. *Molecular Imaging and Biology* 2015; 17(4): 575–584.
18. De Visschere PJL, Standaert C, Fütterer JJ, et al. A Systematic Review on the Role of Imaging in Early Recurrent Prostate Cancer. *European Urology Oncology* 2019; 2(1): 47–76.
19. Eiber M, Weirich G, Holzapfel K, et al. Simultaneous 68Ga-PSMA HBED-CC PET/MRI Improves the Localization of Primary Prostate Cancer. *European Urology* 2016; 70(5): 829–836.
20. Giesel FL, Hadaschik B, Cardinale J, et al. F-18 labelled PSMA-1007: biodistribution, radiation dosimetry and histopathological validation of tumor lesions in prostate cancer patients. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2017; 44(4): 678–688.
21. 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. *Journal of Urology* 2016; 195(5): 1436–1443.
22. Uprimny C, Kroiss AS, Decristoforo C, et al. 68Ga-PSMA-11 PET/CT in primary staging of prostate cancer: PSA and Gleason score predict the intensity of tracer accumulation in the primary tumour. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2017; 44(6): 941–949.
23. Stejskal J, Jaskova V, Pavlicko A, et al. Diagnostika karcinomu prostaty pomocí fuzní biopsie. *Ces Urol* 2018; 22(2): 87–98.
24. Zalesky M, Stejskal J, Minarik I, et al. Porovnání detekce signifikantního a nesignifikantního karcinomu pomocí systematické a cílené fuzní MRI/TRUS biopsie prostaty. *Ces Urol* 2018; 22(2): 115–121.

25. Kudlackova S, Kral M, Koranda P, Student V. 18-F cholin PET CT v primodiagnostice karcinomu prostaty. *Ces Urol* 2016; 20(1): 57–64.
26. Zettinig O, Shah A, Hennesperger C, et al. Multimodal image-guided prostate fusion biopsy based on automatic deformable registration. *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery* 2015; 10(12): 1997–2007.
27. Storz E, Shah A, Zettinig O, et al. 217 PSMA-PET/MRI-guided transrectal fusion biopsy for the detection of prostate cancer. *European Urology Supplements* 2015; 14: e217.
28. Krimphove M, Theissen L, Cole A, et al. Performance and Impact of Prostate Specific Membrane Antigen-Based Diagnostics in the Management of Men with Biochemical Recurrence of Prostate Cancer and Its Role in Salvage Lymph Node Dissection. *The World Journal of Men's Health* 2020; 38(1): 32–47.
29. Rauscher I, Düwel C, Wirtz M, et al. Value of 111In-prostate-specific membrane antigen (PSMA)-radio-guided surgery for salvage lymphadenectomy in recurrent prostate cancer: correlation with histopathology and clinical follow-up. *BJU International* 2017; 120(1): 40–47.
30. Maurer T, Robu S, Schottelius M, et al. 99mTechnetium-based Prostate-specific Membrane Antigen–radioguided Surgery in Recurrent Prostate Cancer. *European Urology* 2019; 75(4): 659–666.
31. Zhang Q, Helfand BT, Carneiro BA, et al. Efficacy Against Human Prostate Cancer by Prostate-specific Membrane Antigen-specific, Transforming Growth Factor- β Insensitive Genetically Targeted CD8+ T-cells Derived from Patients with Metastatic Castrate-resistant Disease. *European Urology* 2018; 73(5): 648–652.
32. Lamb AD, Bryant RJ, Mills IG, Hamdy FC. First Report of Prostate-specific Membrane Antigen–targeted Immunotherapy in Prostate Cancer: The Future is Bright. *European Urology* 2018; 73(5): 653–655.
33. Roach PJ, Francis R, Emmett L, et al. The Impact of 68Ga-PSMA PET/CT on Management Intent in Prostate Cancer: Results of an Australian Prospective Multicenter Study. *Journal of Nuclear Medicine* 2018; 59(1): 82–88.
34. Han S, Woo S, Kim YJ, Suh CH. Impact of 68Ga-PSMA PET on the Management of Patients with Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *European Urology* 2018; 74(2): 179–190.