



Praca poglądowa/Review paper

Zastosowanie różnych znaczników PET-CT w leczeniu i diagnostyce wznowy raka prostaty w oparciu o doniesienia zjazdowe z konferencji onkologicznej ASTRO 59 i przegląd literatury.

Wojciech Burchardt¹, Ewa Burchardt¹

¹Zakład Brachyterapii, Wielkopolskie Centrum Onkologii, Poznań, Polska

Streszczenie

Rak prostaty jest drugim co do częstości nowotworem u mężczyzn w Polsce i na świecie. Wskaźniki zachorowalności ciągle rosną, dlatego dane szacunkowe mówią, że w najbliższych latach będzie to najczęściej występujący nowotwór u mężczyzn w Polsce i prawdopodobnie wyprzedzi obecnie najczęściej występującego raka płuca. Wznowa raka prostaty po leczeniu radykalnym może nawet dotyczyć ponad 50% u chorych w grupie wysokiego ryzyka i najczęściej manifestuje w postaci wzrostu stężenia antygenu sterczowego PSA (z ang. Prostate Specific Antigen). Badanie PET-CT z zastosowaniem najpopularniejszego znacznika fluoru-18-dezoksy-glukozy (¹⁸F-FDG) ma słabą czułość w badaniu raka gruczołowego prostaty, dlatego jest rzadko stosowany w tym rozpoznaniu. Obecnie najczęściej stosowanym znacznikiem w diagnostyce raka prostaty w Polsce jest ¹¹C – cholina, ale jej czułość przy stężeniu PSA poniżej 1 ng/ml nie jest dostatecznie wysoka. Pacjenci coraz częściej są poddawani badaniu PET-CT ze znakowanym galem 68 (⁶⁸Ga) inhibitorem sterczowego antygenu błonowego (PSMA z ang. prostate specific membrane antygen) lub z 18-F- fluorocyclobutane-1-carboxylic acid fluciclovine (FACBC z ang. fluxiclovine), które dają możliwość zlokalizowania wznowy raka prostaty w bardzo wczesnym stadium, gdy wartość PSA jest bardzo niska (poniżej 1 ng/ml). Ponadto czułość i specyficzność badania PET-CT z zastosowaniem znacznika ⁶⁸Ga-PSMA jest bardzo wysoka mimo prowadzonego leczenia antyandrogenowego, jest jednym z najbardziej obiecujących znaczników w badaniu PET.

Adres do korespondencji

Wojciech Burchardt

Zakład Brachyterapii,

Wielkopolskie Centrum Onkologii, ul. Garbary 15, 61-866 Poznań, Polska

Telefon. +48 61 88 50 918

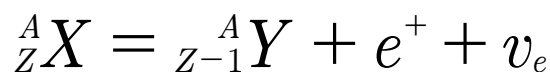
e-mail: wojciech.burchardt@wco.pl

Wstęp

Rak prostaty jest drugim co do częstości nowotworem u mężczyzn w Polsce i na świecie (1,2). Wskaźniki zachorowalności ciągle rosną, dlatego dane szacunkowe mówią, że w najbliższych latach będzie to najczęściej występujący nowotwór u mężczyzn w Polsce i prawdopodobnie wyprzedzi obecnie najczęściej występującego raka płuca (2). Leczenie raka prostaty jest bardzo złożone i jest w dużym stopniu zależne od stopnia zaawansowania choroby. Ustalenie stopnia zaawansowania jest podstawowym celem diagnostyki przed leczeniem i pozwala na kwalifikację do jednej z 6 grup ryzyka nawrotu według wytycznych amerykańskiej sieci leczenia raka (z ang. NCCN). Ponadto w przypadku wykrycia przerzutów do węzłów chłonnych miednicy wyróżniamy zaawansowanie regionalne, a zdiagnozowanie ognisk odległych przyporządkowuje chorego do grupy chorych rozsianych (3). Leczenie radykalne jest proponowane coraz większej liczbie chorych. Jest to możliwe ze względu na szeroki dostęp do badania stężenia antygeny sterczowego PSA (z ang. Prostate Specific Antigen) i wykrywanie raka prostaty we wczesnych stadiach. Obecnie leczenie radykalne dotyczy osób nie tylko z chorobą miejscową, ale także z zaważaniem regionalnym, a nawet osób z przerzutami odległymi w szczególności w stadium oligometastatycznym (4,5). Wznowa raka prostaty po leczeniu radykalnym może nawet dotyczyć ponad 50% u chorych w grupie wysokiego ryzyka i najczęściej jej pierwszym objawem jest wzrost stężenia PSA. Wzrosty PSA, które mogą mieć charakter łagodny (nawet 20-50% po leczeniu radioterapią) charakteryzują się spadkiem stężenia PSA do wartości z przed wzrostu tzw. skok PSA (z ang. PSA Bounce) (6). Jednakże u części chorych wartość PSA nie spada i gdy osiąga 2 ng/ml po radioterapii lub 0,2-0,4 ng/ml po prostatektomii jest to objaw wznowy biochemicznej. Pojęcie wznowy biochemicznej powstało, dlatego że po leczeniu raka prostaty stężenie PSA mówi o rozwoju lub wznowie choroby, ale przez wiele lat nie posiadaliśmy dostatecznie dobrych metod obrazowania aby poznać przyczynę wzrostu. Wzrosty PSA mogły trwać latami zanim w badaniach obrazowych zostanie stwierdzone widoczne ognisko choroby. Postęp w dziedzinie radiologii i medycynie nuklearnej spowodował szerszy dostęp do badania PET-CT, które w diagnostyce i leczeniu raka prostaty ma coraz większe znaczenie. Badanie PET-CT z zastosowaniem najpopularniejszego znacznika fluororo-18-dezoksy-glukozy (^{18}F -FDG) ma słabą czułość w badaniu raka gruczołowego prostaty, dlatego jest rzadko stosowany w tym rozpoznaniu. Obecnie najczęściej stosowanym znacznikiem w Polsce w diagnostyce raka prostaty jest cholina z węglem 11 (^{11}C). Jednakże coraz częściej stosuje się znakowany galium 68 (^{68}Ga) inhibitor sterczowego antygen błonowego (PSMA z ang. prostate specific membrane antygen) lub aminokwas flucyklowina czyli ^{18}F - fluorocyclobutane-1-carboxylic acid fluciclovine (FACBC z ang. fluxiclovine), które dają możliwość zlokalizowania wznowy w bardzo wczesnym stadium, gdy wartość PSA jest bardzo niskie (Tabela 1). Badanie z zastosowanie PSMA lub FACBC dają możliwość zastosowanie leczenia miejscowego na podstawie obrazu PET z zastosowaniem radioterapii czy zabiegu chirurgicznego.

Badanie PET

Badanie PET-CT polega na obrazowaniu procesów metabolicznych. Izotopy promieniotwórcze są produkowane są w cyklotronach lub generatorach, a następnie są łączone z cząsteczkami, które biorą udział w badanym szlaku metabolicznym. W trakcie badania pacjent otrzymuje znacznik najczęściej poprzez kontakt dożylny, promieniujący izotop ulega rozpadowi beta plus. (Równanie 1)



Równanie 1. Rozpad beta plus A_ZX izotop promieniotwórczy, ${}^A_{Z-1}Y$ pierwiastek powstały po rozpadzie, e^+ - pozyton, ν_e - neutrino elektronowe

Pozyton, który powstał po rozpadzie po przebyciu kilku milimetrów ulega zderzeniu z elektronem występującym w tkankach i wówczas występuje zjawisko anihilacji. W trakcie tego zjawiska wyemitowane zostają dwa fotony o energii 511 keV pod kątem 180 stopni. Powstałe fotony są rejestrowane przez dwa

detektory po przeciwnych stronach, które są ułożone w pierścień wokół badanego pacjenta i dzięki temu można dokładnie określić miejsce anihilacji. Jakość obrazu jest pochodną ilości detektorów i algorytmów rekonstrukcyjnych, które mogą znacznie zwiększyć rozdzielczość badania (7). Powstały obraz jest połączony albo wykonany z jednocześnie badaniem obrazowym tomografii komputerowej (CT) i wówczas jest to PET-CT lub z tomografii rezonansu magnetycznego (MR) wówczas jest to PET-MR.

Tabela 1.

Czasy półrozpadów izotopów połączonych z molekułami, które są stosowane w diagnostyce raka prostaty

Izotop	Okres półrozpadu
Węgiel 11 (¹¹ C)	20,3 min
Gal 68 (⁶⁸ Ga)	67,7 min
Fluor 18 (¹⁸ F)	109,8 min

Cholina

Cholina jest substancją powszechnie występującą w organizmie. Metabolizm choliny jest zwiększony w komórkach raka prostaty, szczególnie w przerzutach raka prostaty (8). Zwiększenie metabolizmu choliny w komórkach raka zależy od transportu choliny i jej wbudowywania się w błonę komórkową, a także jej degradacji w komórce (9). Część badań nad metabolizmem choliny w raku prostaty wykazała zwiększoną aktywność transporterów choliny w komórkach a także zwiększoną ilość transportu choliny w porównaniu do zdrowych tkanek (10). Jednakże dane z badań *in vitro* nie potwierdzają jednoznacznie teorii o zwiększonym metabolizmie choliny poprzez jej zwiększone zużycie jako substratu do syntezy fosfatydylocholiny w budowie błony komórkowej (11). Mimo to Evangelista i wsp. w meta-analizie ocenił czułość badania choliny znakowanej ¹¹C lub ¹⁸F na 85,6% (95% CI: 82,9%–88,1%) i specyficzność na 92,6% (95% CI: 90,1%–94,6%) dla wszystkich lokalizacji (12). W analizie Fani et al. który badał tylko badanie z choliną ¹¹C wykazano mniejszą czułość dla wykrycia wznowy miejscowej (61%) w porównaniu do wieloparametrycznego MR (mpMR), ale wykazano lepszą czułość PET-CT niż mpMR w wykrywaniu przerzutów do węzłów chłonnych i taką samą czułość w diagnostyce przerzutów do kości (13). Pozytywne wyniki badania PET-CT z choliną u chorych ze wznową biochemiczną i wartością PSA < 1,0 wynoszą od 7 do 44 %, dla PSA 1,0 do 2,0 ng/ml 25 do 67 % i > 2,0 ng /ml 54 do 89 % (14–17).

PSMA

PSMA jest glikoproteiną błony komórkowej, która jest hydrolazą folianową i występuje w wielu tkankach, także w komórkach nowotworowych innych niż rak prostaty. W raku prostaty przed transformacją nowotworową PSMA występuje głównie w cytoplazmie i w górnych warstwach nabłonka prostaty wyściełającego przewody wyprowadzające gruczołów. Funkcja PSMA w cytoplazmie nie jest do końca znana, ale nie jest wówczas hydrolazą. W momencie transformacji nowotworowej ekspresja PSMA ulega zmianie poprzez ekspresję do światła gruczołów oraz znaczną nadekspresję około 100 do 1000 razy w porównaniu do tkanki nabłonka zdrowej prostaty, jelita cienkiego, kanalików nerkowych czy gruczołów ślinowych (18,19). Ponadto zwiększona ekspresja występuje w bardziej zaawansowanych guzach i w guzach opornych na kastrację, co pozwala na stosowanie tego badania nawet u chorych poddanych leczeniu antyandrogenowemu (kastracji). Białko PSMA wydaje się mieć ponadto funkcje transportowe, ponieważ przemieszcza ligandy np. przeciwciała J591 dla części zewnętrznej receptora. Przeciwciała 7E11 przeciwko części cytoplazmatycznej PSMA zostało zatwierdzone w latach dziewięćdziesiątych przez amerykańską federację leków (FDA) jako ProstaScint®, (Jazz Pharmaceuticals, USA) w diagnostyce raka prostaty. Jednakże przeciwciała ze względu

na długi okres półtrwania dają dużą ilość zakłóceń w obrazowaniu nie dostarczają dostatecznej jakości obrazowania. W badaniach nad nowymi znacznikami skupiono się na inhibitorach PSMA, a w szczególności małych cząsteczkach o krótkim okresie półtrwania. Eder i wsp. w 2012 roku opisali najczęściej używany inhibitor PSMA w badaniach PET znakowany Ga 68 PSMA-HBED-CC znany także jako Ga-68 PSMA-11, który wyznakowuje nawet małe przerzuty i jest wchłaniany do komórek(20). Trwają równoległe badania nad zastosowaniem inhibitorów PSMA znakowanych ¹⁸F. Ponadto toczą się badania z zastosowaniem terapeutycznym inhibitorów PSMA z innymi izotopami promieniotwórczymi. Jednakże część raków prostaty (szacuje się, że ok <10 %) nie wykazuje wychwytu PSMA. Krótki okres półtrwania ⁶⁸Ga-PSMA pozawala na bardzo małe obciążenie pacjenta promieniowaniem w porównaniu do ¹⁸F czy ¹¹C, ale też może utrudniać dystrybucje znacznika. W meta-analizie Perera i wsp., obejmującej 16 badań i 1309 pacjentów wykazano czułość badania z PSMA na poziomie ok. 86 % (zakres 37-98), a specyficzność 86 % (3-100%). Ponadto badanie z PSMA wykazało wzrastającą czułość już od najniższych wartości PSA od 0-0,2, od 0,2 do 1, i od 1-2 oraz > 2 ng/ml odpowiednio 42 %, 58%, 76% i 95 % (20).

FACBC

Flucyklowina jest syntetycznym aminokwasem i analogiem L-leucyny. Aminokwas ten jest dobrze wychwytywany przez komórki raka prostaty i zwojaki poprzez specjalny alanionowo –serynowo –cysteinowy transporter 2 (ASCT2 i transporter LAT -2 (21). Chemiczna nazwa tego znacznika to anti – 1 – ammino-3-FACBC i jest znany pod nazwą handlowa Axiom®. Transporter ASCT2 jest kluczowy w metabolizmie komórek raka prostaty, ponieważ transportuje glutaminę. Glutamina jest kluczowa w odżywianiu nowotworów i jest uznawana także za szlak sygnałowy dla nowotworu. Flucyklowina jest także przenoszona przez ten transporter do komórki, ale nie podlega dalszemu metabolizmowi, co powoduje jej akumulację w komórkach raka prostaty, ale także w tkankach o dużym metabolizmie białek jak wątroba i trzustka (21). W meta-analizie przeprowadzonej przez Ren i wsp. zawierającej 6 badań obejmujących 251 chorych ze wznową biochemiczną raka prostaty wykazano czułość na poziomie 87 % (80-92%) i specyficzność 66% (56-75%) dla tego znacznika u pacjentów ze wznową biochemiczną raka prostaty (22). We wspomnianej meta-analizie nie włączono badania Schustera i wsp. i Odewole i wsp.(23,24). Badania te wykazują lepszą specyficzność szczególnie dla zmian poza prostatą. W ostatnim czasie opublikowano wyniki badania LOCATE z udziałem 213 pacjentów, którzy także nie zostali ujęci we wspomnianej meta-analizie. U chorych po leczeniu raka prostaty z PSA > 1 ng/ml wykonano PET- CT z flucyklowiną. U 126 pacjentów zmieniono postępowanie ze względu na wynik badania PET. U 88 ze 125 pacjentów zmiana była spowodowana wynikiem PET. Czułość badań PET-CT z FACBC u pacjentów ze wznową biochemiczną z wartością PSA < 1,0 ng/ml waha się od 21-41 % przy wartości od 1,0 do 2,0 ng/ml od 46 do 78% i > 2, 0 ng/ml 55-86% (23–26) respectively. Metastatic involvement outside the pelvis was detected in 26.2% of scans (155 of 591).

Porównanie znaczników stosowanych w diagnostyce wznowy raka prostaty

W badaniu prospektywnym opisanym przez Morigi i wsp. porównano znacznik ⁶⁸Ga-PSMA ze znacznikiem ¹⁸F-methylocholina. Wyniki tego badania wykazały, że stosowanie znacznika z PSMA było bardziej dokładne w porównaniu do choliny (27)current imaging techniques have a low detection rate at the prostate-specific antigen (PSA. W badaniach retrospektywnych przeprowadzonych przez Nanni i wsp. z zastosowaniem FACBC lub choliny u chorych ze wznową biochemiczną wykazano zysk z zastosowania FACBC, a ostatecznie uzyskano podobne wnioski w badani randomizowanym (26,28)89 were included in the analysis. All had biochemical relapse after radical prostatectomy (at least 3 months previously

Pacjenci z rosnącym PSA po leczeniu radykalnym są wyzwaniem diagnostycznym dla lekarza, który dąży do znalezienia przyczyny wzrostu. Przed erą wprowadzenia nowych znaczników PET i mpMR, nie posiadaliśmy odpowiednich narzędzi aby móc znaleźć miejsce wznowy. Obecnie dzięki nowym znacznikom mpMR można wykryć ogniska raka prostaty nawet przy wartości PSA <1 ng/ml. Wykazano, że włączenie radioterapii u chorych po prostatektomi przy wartości PSA >2 ng/ml istotnie obniża wyleczalność w porównaniu do osób u których radioterapię zastosowano jako leczenie ratunkowe przy wartości PSA <2ng/ml. Dzięki badaniu PET-CT z nowymi znacznikami będziemy mogli wyznaczyć obszary, które powinny otrzymać wyższą dawkę już

przy niższych wartościach PSA. Badanie PET-CT z nowymi znacznikami ma wysoką czułość w porównaniu do badania scyntygrafii kości, która wykrywa zmiany w kościach dopiero przy medianie PSA ok. 40 ng/ml (29).

Obecnie przy zastosowaniu badania PET PSMA możemy zaobserwować ogniska nowotworu u ponad połowy chorych (51%) już przy wartościach PSA < 1,0 ng/ml, a przy wartościach PSA 1-2,0 ng/ml czułość rośnie do 74%, powyżej > 2,0 ng/ml czułość sięga 90% (30). Badanie metaboliczne z tak wysoką czułością i specyficznością pozwalają na wprowadzenie bardzo spersonalizowanego leczenia dla chorego w postaci radioterapii z uwzględnieniem danych z badania PET. Dodatkowo lekarz otrzymuje wiele nowych informacji na temat naturalnej historii raka prostaty, które będzie można wykorzystać w przyszłości w celu projektowania nowych badań naukowych. Taka olbrzymia ilość bardzo praktycznej wiedzy będzie się przekładać na wyniki leczenia chorych ze wznową raka prostaty. Dodatkowo spowoduje także przesunięcie zaawansowania tzw. stage migration. Zjawisko „stage migration” spowoduje, że osoby, które w przeszłości nie byłyby uznane za rozsiane obecnie będą zdiagnozowane, a ich wyniki leczenia będą lepsze niż chorych przerzutowych zdiagnozowanych starszymi metodami. Ponadto badanie PET-CT z PSMA można wykonać nawet u chorych w trakcie kastracji androgenowej co pozwoli na lepsze dopasowanie leczenia w grupie wysokiego ryzyka wznowy po radioterapii. W tej grupie jest duże ryzyko przerzutów odległych i przerzutów do węzłów chłonnych. Z przedstawionych znaczników PET we wznowie raka prostaty, najbardziej interesującym i posiadającym już dużą czułość nawet przy niskich wartościach PSA jest znacznik PSMA.

Wnioski:

Badania PET-CT z zastosowaniem choliny, fluorkwintynu i PSMA w diagnostyce i leczeniu wznowy raka prostaty mają coraz większe znaczenie. Powszechne stosowanie PET-CT z PSMA wydaje się najbardziej przydatne, ponieważ zmienia postępowanie we wznowie raka prostaty przy najniższych wartościach PSA.

Praca zrealizowana z grantu naukowego WCO 28/2017/170

Bibliografia:

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2017 Jan [cited 2019 May 11];67(1):7–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28055103>
- [2] Wojciechowska U, Didkowska J. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej - Curie. [Internet]. 2015 [cited 2018 May 26]. Available from: <http://onkologia.org.pl/raporty/>
- [3] Lee RJ, Armstrong AJ, Victor AD, Davis BJ, Dorff T, Eastham JA, et al. NCCN Guidelines Prostate Cancer Version 4.2018. 2018.
- [4] Burchardt W, Burchardt E. Praca pogładowa / Review paper Zastosowanie brachyterapii HDR u chorych z rakiem jelita grubego w leczeniu choroby oligometastatycznej w wątrobie – przegląd technik i wskazań. Use of HDR brachytherapy in patients with colorectal cancer in the. *Zesz Nauk WCO, Lett Oncol Sci*. 2018;15(3):107–16.
- [5] Napieralska A, Miszczyk L, Tukiendorf A, Stąpór-Fudzińska M. The Results of Treatment of Prostate Cancer Bone Metastases after CyberKnife Radiosurgery. *Ortop Traumatol Rehabil* [Internet]. 2014 Jul 3 [cited 2019 May 11];16(3):339–49. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25058109>
- [6] Burchardt W, Skowronek J. Time to PSA rise differentiates the PSA bounce after HDR and LDR brachytherapy of prostate cancer. *J Contemp Brachytherapy*. 2018;10(1):1–9.
- [7] O’Doherty J, McGowan DR, Abreu C, Barrington S. Effect of Bayesian-penalized likelihood reconstruction on $[^{13}\text{N}]\text{-NH}_3$ rest perfusion quantification. *J Nucl Cardiol* [Internet]. 2017 Feb 19 [cited 2019 May 11];24(1):282–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27435278>
- [8] Ackerstaff E, Pflug BR, Nelson JB, Bhujwala ZM. Detection of increased choline compounds with proton nuclear magnetic resonance spectroscopy subsequent to malignant transformation of human prostatic epithelial cells. *Cancer Res* [Internet]. 2001 May 1 [cited 2019 May 11];61(9):3599–603. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11325827>
- [9] Janardhan S, Srivani P, Sastry GN. Choline kinase: an important target for cancer. *Curr Med Chem*

- [Internet]. 2006;13(10):1169–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16719778>
- [10] Müller SA, Holzapfel K, Seidl C, Treiber U, Krause BJ, Senekowitsch-Schmidtke R. Characterization of choline uptake in prostate cancer cells following bicalutamide and docetaxel treatment. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2009 Sep 8 [cited 2019 May 11];36(9):1434–42. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00259-009-1117-x>
- [11] Lima AR, Bastos M de L, Carvalho M, Guedes de Pinho P. Biomarker Discovery in Human Prostate Cancer: an Update in Metabolomics Studies. *Transl Oncol* [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2019 May 11];9(4):357–70. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1936523316300511>
- [12] Evangelista L, Zattoni F, Guttilla A, Saladini G, Zattoni F, Colletti PM, et al. Choline PET or PET/CT and Biochemical Relapse of Prostate Cancer. *Clin Nucl Med* [Internet]. 2013 May [cited 2019 May 11];38(5):305–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23486334>
- [13] Fanti S, Minozzi S, Castellucci P, Balduzzi S, Herrmann K, Krause BJ, et al. PET/CT with 11C-choline for evaluation of prostate cancer patients with biochemical recurrence: meta-analysis and critical review of available data. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2016 Jan 9 [cited 2019 May 11];43(1):55–69. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00259-015-3202-7>
- [14] Mitchell CR, Lowe VJ, Rangel LJ, Hung JC, Kwon ED, Karnes RJ. Operational Characteristics of 11C-Choline Positron Emission Tomography/Computerized Tomography for Prostate Cancer with Biochemical Recurrence After Initial Treatment. *J Urol* [Internet]. 2013 Apr 1 [cited 2019 May 11];189(4):1308–13. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022534712053578>
- [15] Schwenck J, Rempp H, Reischl G, Kruck S, Stenzl A, Nikolaou K, et al. Comparison of 68Ga-labelled PSMA-11 and 11C-choline in the detection of prostate cancer metastases by PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2017 Jan 24 [cited 2019 May 11];44(1):92–101. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00259-016-3490-6>
- [16] Richter JA, Rodríguez M, Rioja J, Peñuelas I, Martí-Climent J, Garrastachu P, et al. Dual Tracer 11C-Choline and FDG-PET in the Diagnosis of Biochemical Prostate Cancer Relapse After Radical Treatment. *Mol Imaging Biol* [Internet]. 2010 Apr 19 [cited 2019 May 11];12(2):210–7. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11307-009-0243-y>
- [17] Castellucci P, Fuccio C, Nanni C, Santi I, Rizzello A, Lodi F, et al. Influence of trigger PSA and PSA kinetics on 11C-Choline PET/CT detection rate in patients with biochemical relapse after radical prostatectomy. *J Nucl Med* [Internet]. 2009 Sep 1 [cited 2019 May 11];50(9):1394–400. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19690023>
- [18] Silver DA, Pellicer I, Fair WR, Heston WD, Cordon-Cardo C. Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues. *Clin Cancer Res* [Internet]. 1997 Jan [cited 2019 May 11];3(1):81–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9815541>
- [19] Bostwick DG, Pacelli A, Blute M, Roche P, Murphy GP. Prostate specific membrane antigen expression in prostatic intraepithelial neoplasia and adenocarcinoma: a study of 184 cases. *Cancer* [Internet]. 1998 Jun 1 [cited 2019 May 11];82(11):2256–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9610707>
- [20] Eder M, Schäfer M, Bauder-Wüst U, Hull WE, Wängler C, Mier W, et al. 68Ga-complex lipophilicity and the targeting property of a urea-based PSMA inhibitor for PET imaging. *Bioconjug Chem* [Internet]. 2012 Apr 18 [cited 2019 May 11];23(4):688–97. Available from: <http://pubs.acs.org/doi/10.1021/bc200279b>
- [21] Savir-Baruch B, Zanoni L, Schuster DM. Imaging of Prostate Cancer Using Fluciclovine [Internet]. Vol. 45, *Urologic Clinics of North America*. Elsevier; 2018 [cited 2019 May 11]. p. 489–502. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1556859816301341>
- [22] Ren J, Yuan L, Wen G, Yang J. The value of anti-1-amino-3-18F-fluorocyclobutane-1-carboxylic acid PET/CT in the diagnosis of recurrent prostate carcinoma: a meta-analysis. *Acta radiol* [Internet]. 2016 Apr 22 [cited 2019 May 11];57(4):487–93. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0284185115581541>
- [23] Odewole OA, Tade FI, Nieh PT, Savir-Baruch B, Jani AB, Master VA, et al. Recurrent prostate cancer detection with anti-3-[18F]FACBC PET/CT: comparison with CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2016 Sep 18 [cited 2019 May 11];43(10):1773–83. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00259-016-3383-8>

- [24] Schuster DM, Nieh PT, Jani AB, Amzat R, Bowman FD, Halkar RK, et al. Anti-3-[18F]FACBC Positron Emission Tomography-Computerized Tomography and 111In-Capromab Pendetide Single Photon Emission Computerized Tomography-Computerized Tomography for Recurrent Prostate Carcinoma: Results of a Prospective Clinical Trial. *J Urol* [Internet]. 2014 May 1 [cited 2019 May 11];191(5):1446–53. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022534713056826>
- [25] Bach-Gansmo T, Nanni C, Nieh PT, Zanoni L, Bogsrud TV, Sletten H, et al. Multisite Experience of the Safety, Detection Rate and Diagnostic Performance of Fluciclovine (18F) Positron Emission Tomography/Computerized Tomography Imaging in the Staging of Biochemically Recurrent Prostate Cancer. *J Urol* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2019 May 11];197(3):676–83. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002253471631518X>
- [26] Nanni C, Zanoni L, Pultrone C, Schiavina R, Brunocilla E, Lodi F, et al. 18F-FACBC (anti-1-amino-3-18F-fluorocyclobutane-1-carboxylic acid) versus 11C-choline PET/CT in prostate cancer relapse: results of a prospective trial. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2016 Aug 10 [cited 2019 May 11];43(9):1601–10. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00259-016-3329-1>
- [27] Morigi JJ, Stricker PD, van Leeuwen PJ, Tang R, Ho B, Nguyen Q, et al. Prospective Comparison of 18F-Fluoromethylcholine 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* [Internet]. 2015 Aug 1 [cited 2019 May 11];56(8):1185–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26112024>
- [28] Nanni C, Schiavina R, Brunocilla E, Borghesi M, Ambrosini V, Zanoni L, et al. 18F-FACBC Compared With 11C-Choline PET/CT in Patients With Biochemical Relapse After Radical Prostatectomy: A Prospective Study in 28 Patients. *Clin Genitourin Cancer* [Internet]. 2014 Apr 1 [cited 2019 May 11];12(2):106–10. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S155876731300205X>
- [29] Taneja SS. Imaging in the diagnosis and management of prostate cancer. *Rev Urol* [Internet]. 2004 [cited 2019 May 11];6(3):101–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16985590>
- [30] Evans JD, Jethwa KR, Ost P, Williams S, Kwon ED, Lowe VJ, et al. Prostate cancer-specific PET radiotracers: A review on the clinical utility in recurrent disease. *Pract Radiat Oncol* [Internet]. 2018 Jan [cited 2019 May 11];8(1):28–39. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29037965>