



Praca poglądowa/Review paper

Teranostyka rak stercza

Prostate cancer Theranostics

Patrycja Gronostaj¹, Witold Cholewiński

¹ Katedra i Zakład Elektrodziagnostyki, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Rolą teranostyki jest indywidualizacja postępowania diagnostycznego i terapeutycznego. Obecnie, teranostyka znajduje najszersze zastosowanie w monitorowaniu i leczeniu guzów neuroendokrynych i raka stercza. Istotą teranostyki jest dobór odpowiednich preparatów radiofarmaceutycznych, umożliwiających obrazowanie i leczenie jednostki chorobowej. Wśród najczęściej wykorzystywanych w teranostyce radioizotopów, wyróżnić należy lutet-177 i aktyn-225.

Abstract

Theranostics aims to individualize the diagnostic and therapeutic management. Currently, Theranostics is most used in the neuroendocrine tumours and prostate cancer patients' diagnosis and therapy. The main objective of Theranostics is to use radiopharmaceuticals enabling imaging and treatment of the disease. Lutetium-177 and actinium-225 are currently the most often used radiotracers for Theranostics.

Słowa kluczowe: rak stercza, teranostyka, medycyna nuklearna

Keywords: prostate cancer, theranostics, nuclear medicine

Adres do korespondencji

Patrycja Gronostaj

Katedra i Zakład Elektrodziagnostyki,

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu .

e-mail: p.gronostaj@gmail.com

Wstęp

Rak stercza jest jednym z najczęściej wykrywanych nowotworów litych wśród mężczyzn, stanowiąc drugą przyczynę zgonów z przyczyn onkologicznych na świecie [1]. Ryzyko zachorowania na rak stercza wzrasta w szóstej dekadzie życia i osiąga szczyt po 75. roku życia (r.ż.) [2]. Mimo dostępności licznych metod diagnostycznych, zapadalność i śmiertelność w tej grupie chorych pozostają wysokie.

Złotym standardem diagnostyki onkologicznej jest ocena histopatologiczna wycinka wykrytej zmiany (biopsji). W przypadku raka gruczołu krokowego, rozpoznanie histologiczne choroby opiera się o ocenę 10. – 12. próbek uzyskanych w wyniku biopsji igłowej pod kontrolą USG transrektalnego (z ang. *transrectal ultrasound scan*, TRUS) [3]. Biopsję igłową wykonuje się ze względu na podwyższoną wartość swoistego antygenu sterczowego (z ang. *prostate specific antigen*, PSA) i/lub nieprawidłowych wyników wcześniejszego badania przezodbytniczego (z ang. *digital rectal examination*, DRE). PSA to najczęściej stosowany biomarker pozwalający na precyzyjne monitorowanie przebiegu choroby i efektywności leczenia. Metodą z wyboru w obrazowaniu stercza jest badanie multiparametryczne MRI (z ang. *multiparametric magnetic resonance imaging*, mpMRI), które powinno zostać wykonane przed pierwszą biopsją w ramach podstawowej oceny diagnostycznej [4]. Wśród dostępnych technik obrazowych, za użyteczną uznaje się także metodę pozytonowej tomografii emisyjnej/tomografii komputerowej (z ang. *positron emission tomography/computed tomography*, PET-CT). Najczęściej wykorzystywany w badaniu PET-CT radiofarmaceutyk, ¹⁸F-fluorodeoksyglukoza (z ang. *fluorine-¹⁸F-fluorodeoxyglucose*, ¹⁸F-FDG), mimo potencjalnej użyteczności w ocenie zaawansowanego nowotworu złośliwego gruczołu krokowego, uznawany jest za nieprzydatny w ocenie stopnia zaawansowania miejscowego na wczesnym etapie rozwoju choroby. Radiofarmaceutykami z wyboru w ewaluacji guzów złośliwych stercza są: ¹⁸F-fluorocholina (z ang. *fluorine-¹⁸F-fluorocholine*, ¹⁸F-FCH) i preparaty peptydowe, opierające się o znakowanie antygenu błonowego specyficznego dla prostaty izotopem galu-68 (z ang. *prostate-specific membrane antigen*, PSMA, w preparacie ⁶⁸Ga-PSMA-11) [5].

Obecnie, jednym z najczęściej omawianych w literaturze zastosowań technik radioizotopowych w ocenie raka stercza jest teranostyka, czyli indywidualizowane postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne, wykorzystujące preparaty radiofarmaceutyczne. Teranostyka to połączenie dwóch słów: terapia i diagnostyka. Pierwsze wzmianki o teranostyce pojawiły się w literaturze w 1946 roku (r.) i dotyczyły terapii radiojodowej chorób tarczycy. Wykorzystywane w leczeniu radioizotopy (jod-131, ¹³¹I), z uwagi na charakterystykę energetyczną (widmo), umożliwiły zarówno obrazowanie, jak i leczenie choroby [6]. Obecnie, teranostyka jest metodą z wyboru w terapii guzów neuroendokrynych (z ang. *neuroendocrine tumour*, NET). Celem teranostyki jest diagnostyka i leczenie szczególnie tych chorych z rozpoznaniem nowotworem gruczołu krokowego, u których dotychczasowe, szeroko stosowane metody lecznicze nie przynoszą spodziewanych rezultatów terapeutycznych.

Jednym z licznych kierunków rozwoju teranostyki jest leczenie nowotworu złośliwego stercza opornego na kastrację (z ang. *metastatic castrate-resistant prostate cancer*, mCRPC). Zdaniem autorów [7], zastosowanie technik teranostycznych w diagnostyce i leczeniu mCRPC może znacząco poprawić wyleczalność choroby, charakteryzującej się wysoką śmiertelnością. Ograniczeniem stosowania teranostyki są wysokie koszty procedur i nieznaczna liczba wyspecjalizowanych ośrodków (tzw. centrów teranostycznych), umożliwiających właściwe monitorowanie chorych poddanych procedurom indywidualizowanej terapii.

Cel pracy

Celem niniejszej pracy jest charakterystyka zastosowań, użyteczności i perspektyw teranostyki raka stercza w oparciu o analizę dostępnego piśmiennictwa naukowego.

Materiał i metoda

Treść niniejszej pracy powstała w oparciu o piśmiennictwo naukowe odnoszące się do teranostyki raka stercza. Źródła literaturowe wykorzystane w pracy pochodzą z zasobów *National Center of Biotechnology Information* (NCBI; Stany Zjednoczone Ameryki, 8600 Rockville Pike, Bethesda MD, 20894 USA) z lat 2012-2022.

Omówienie

Teranostyka jako indywidualizowany plan diagnostyczno-terapeutyczny, wymaga zastosowania preparatów i technik, dostosowanych do charakterystyki wybranego radiofarmaceutyku i jednostki chorobowej. Istotnym elementem leczenia jest ocena potencjalnej skuteczności preparatu. Ewaluacja ta polega na zastosowaniu wybranego radiofarmaceutyku i wykonanie badania PET-CT celem oszacowania stopnia utylizacji leku w obszarze zainteresowania. Fakt i stopień wychwytu radioznacznika w tkankach określa prawdopodobieństwo akumulacji preparatu terapeutycznego.

⁶⁸Ga-PSMA PET-CT

Obrazowanie ⁶⁸Ga-PSMA PET-CT stanowi jedną z procedur wykorzystywanych w teranostyce raka stercza. Metoda wykorzystuje fakt nadeskresji PSMA na powierzchni komórek nowotworowych, zachodzący w przebiegu choroby [8]. Zjawisko to może być wykryte dzięki zastosowaniu odpowiedniego preparatu peptydowego, którego celem jest przyłączenie cząsteczki radiofarmaceutyku do PSMA (preparat PSMA-11) [9]. Dotychczas, ocena stopnia zaawansowania raka stercza opierała się na tomografii komputerowej (z ang. *computed tomography*, CT) oraz scyntygrafii kości, których celem było wykluczenie obecności przerzutów do układu kostnego. Skuteczniejsze jest badanie PET-CT oparte o ocenę PSMA, wykorzystujące środki składające się z drobnocząsteczkowych ligandów znakowanych izotopami: ⁶⁸Ga lub ¹⁸F, które wiążą się z PSMA i ulegają utylizacji w komórkach stercza. Powyższe ligandy cechuje wysoki klirens osoczowy, która pozwala na uzyskanie obrazów o dużym kontraście w obrębie guza względem tła (widoczny jako wysoki stosunek SUV_{max} guz/tło) [10].

Akwizycja obrazu w badaniu ⁶⁸Ga-PSMA PET-CT wykonywana jest około godzinę po iniekcji radioznacznika. Warunkiem możliwości wykrycia guza jest nagromadzenie radioznacznika w stopniu przekraczającym wychwyty w otaczających go tkankach. *Maurer i wsp.* wykazali, że 91,6% guzów pierwotnych cechuje się wyższym wychwytem znacznika niż prawidłowe tkanki prostaty. Natomiast *Schwenck i wsp.*, przeprowadzając badanie na 20. mężczyznach skierowanych do pierwotnej oceny stanu klinicznego udowodnili, że badanie z użyciem ⁶⁸Ga-PSMA11 PET-CT uwidoczniło więcej zmian w węzłach chłonnych i kościach niż badanie z użyciem ¹¹C-choliny [11]. Czulość i swoistość ⁶⁸Ga-PSMA PET-CT w ocenie przerzutów do węzłów chłonnych wynosiła odpowiednio 77%, 97% (*Perrera i wsp.*), 71%, 95% (*Kim i wsp.*) oraz kości 96,2%, 99,1% (*Lengana i wsp.*). Przeprowadzone badania miały na celu ukazanie najdokładniejszej metody obrazowania w przebiegu raka stercza. Zdaniem autorów metoda ⁶⁸Ga-PSMA PET-CT może mieć znaczący wpływ na poprawę leczenia chorych z mCRPC [12]. Badanie ⁶⁸Ga-PSMA PET-CT jest coraz częściej uznawane za korzystne w celu ukierunkowania leczenia pacjentów ze wznową biochemiczną (z ang. *biochemical recurrence*, BCR) po radykalnej prostatektomii lub radioterapii [10].

• Terapia celowana z wykorzystaniem ¹⁷⁷Lu-PSMA-617

Lutet-177-vipivotide tetraxetan (PLUVICTO™, wcześniej znany jako ¹⁷⁷Lu-PSMA-617) jest radioligandem terapeutycznym, wykorzystywanym w leczeniu raka stercza z ekspresją antygenu PSMA. Na podstawie wyników fazy 3. badania VISION ¹⁷⁷Lu vipivotide tetraxetan został zatwierdzony 23 marca 2022 r. w USA do leczenia dorosłych chorych z mCRPC, którzy wcześniej otrzymali terapię hormonalną, mającą na celu hamowanie szlaku receptora androgenowego i chemioterapię opartą na taksanach [13].

Izotop ¹⁷⁷Lu wykorzystywany w leczeniu charakteryzuje się czasem połowicznego rozpadu wynoszącym 162 godziny. Emituje promieniowanie beta (β) o energii maksymalnej 0,498 MeV oraz gamma (γ) o energiach 0,208 MeV (11%), 0,113 MeV (6,4%) [14]. Według autorów [15] sam proces radioznakowania nie jest skomplikowany i daje stałą, wysoką wydajność, a przygotowany preparat pozostaje stabilny w soli fizjologicznej do 48 godzin. Czas ten pozwala na przeprowadzenie kontroli jakości, transport radiofarmaceutyku z pracowni na oddział oraz stworzenie elastycznego planu terapii w ramach oddziału. Zalecana dawka preparatu wynosi 7,4 GBq (200 mCi) co 6 tygodni. Terapia trwa do czasu otrzymania przez pacjenta pełnej dawki preparatu lub do momentu progresji choroby, lub nieakceptowalnej toksyczności leczenia [13]. Przegląd systematyczny i metaanaliza *Yadav i wsp.* badań, w których udział wzięło 744 chorych, wykazały, że terapia radioligandem

¹⁷⁷Lu-PSMA-617 jest skuteczna - nastąpiło znaczne obniżenie poziomu PSA, a mediana całkowitego przeżycia wyniosła 13,8 miesiąca [7]. Zarówno w badaniu TheraP, jak i w VISION ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 był dobrze tolerowany przez pacjentów, jednak występowały także zdarzenia niepożądane związane z leczeniem. Wśród nich można wymienić: zmęczenie, kserostomię, suchość oczu, niedokrwistość, trombocytopenię, leukopenię oraz biegunkę. W przypadku kserostomii uznano, że jest ona przemijająca. Mimo, że nerki wykazują zwiększoną ekspresję PSMA, nie odnotowano znaczącej nefrotoksyczności związanej z leczeniem [16].

• **Terapia z użyciem ²²⁵Ac-PSMA-617**

Izotop aktynu-225 jest emiterym alfa (α) o okresie połowicznego rozpadu wynoszącym 9,92 dnia. Rozpad ²²⁵Ac zachodzi poprzez kaskadę przemian, emitując przy tym 4 cząstki α . Całkowite energie cząstek α mieszczą się w przedziale 5,8 MeV- 8,4 MeV przy zasięgu tkankowym od 47 μ m do 85 μ m. Wśród kaskady rozpadów obecne są dwa rozpady β o energiach 1,6 MeV i 0,6 MeV oraz niewielkie współemisje γ , które mogą być wykorzystywane do detekcji [17]. Zastosowanie ²²⁵Ac-PSMA-617 wydaje się korzystne ze względu na jego krótki zasięg w tkankach i mniejszy wpływ na szpik czerwony w porównaniu z ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 [18]. W badaniu Kratochwil i wsp. czternastu pacjentów chorych na raka stercza z przerzutami otrzymywało cykl leczenia ²²⁵Ac PSMA-617 co 8 tygodni o aktywności terapeutycznej wynoszącej 100kBq/kg, co okazało się być kompromisem pomiędzy toksycznością leczenia, a odpowiedzią biochemiczną. Kserostomia była czynnikiem ograniczającym dawkę preparatu [7].

• **Terapia izotopem radu-223**

Układ kostny jest najczęstszym miejscem występowania przerzutów u chorych na mCRPC. Progresja choroby powoduje ból kostny, złamania patologiczne i ucisk rdzenia kręgowego, pogarszając jakość życia chorego. Terapia z wykorzystaniem dichlorku radu ²²³Ra (RaCl₂) jest zatwierdzona do leczenia mCRPC z objawowymi przerzutami do kości [19]. RaCl₂ jest ukierunkowanym emiterym cząstek α , który łączy się z obszarami o zwiększonej aktywności osteoblastycznej tkanki kostnej. ²²³Ra emituje wysokoenergetyczne cząstki α o krótkim zasięgu (<100 μ m). Taka wartość zasięgu pozwala na zminimalizowanie toksycznego działania na przylegające tkanki, a głównie szpik kostny [20]. ²²³Ra chemicznie wykazuje podobne właściwości do wapnia i tworzy kompleksy z minerałem kości-hydroksyapatytem w miejscach aktywnej przebudowy kośćca. Dzięki takim właściwościom ²²³Ra wbudowuje się w zmiany przerzutowe [21]. ²²³Ra rozpada się, wywołując dwuniciowe pęknięcia DNA i prowadzi do śmierci komórek nowotworowych. Według autorów [22] jest to sygnał, że terapia ²²³Ra może przynieść więcej korzyści, niż tylko paliatywne leczenie przerzutów do układu kostnego. ²²³Ra podawany jest dożylnie i jest szybko oczyszczany z krwi. Po 15. minutach od iniekcji poziom radioaktywności wynosi mniej niż 20%, a po 24 godzinach wynosi zaledwie 0,5% w stosunku do wartości początkowej. Szkieletowy wychwyty ²²³Ra u chorych z mCRPC wynosi od 40% do 70% podanej dawki w przeciągu 4 godzin od podania preparatu [23].

Podczas terapii ²²³Ra progresja w układzie szkieletowym jest rzadka, natomiast u blisko 50% pacjentów zaobserwowano progresję choroby (przerzuty do tkanek miękkich). Istotna jest ocena zmian litych przed rozpoczęciem terapii ²²³Ra. W tym celu przydatne jest badanie PSMA PET-CT, cechujące się wysoką czułością i swoistością [24].

Dyskusja

Podstawą procesu planowania skutecznej terapii przeciwnowotworowej jest precyzyjna ocena stopnia zaawansowania choroby onkologicznej. Właściwe stopniowanie raka stercza z użyciem technik radioizotopowych jest także niezwykle istotnym elementem planowania teranostyki raka gruczołu krokowego.

Wczesne wykrywanie raka gruczołu krokowego jest niezwykle ważne dla skutecznego leczenia. Dostępnych jest kilka badań wykorzystywanych do rozpoznania raka stercza m.in. badanie PSA, DRE, TRUS, mpMRI [25]. W zaawansowanym stadium rozwoju nowotworu skutecznym badaniem jest PET-CT z użyciem preparatu ¹⁸F-FCH, bądź ⁶⁸Ga-PSMA. Wykonywane jest u chorych z utrzymującą się podwyższoną wartością PSA lub BCR, pozwala na wykrycie progresji choroby do układu szkieletowego, czy przerzutów odległych [26].

Antygen PSMA wykorzystywany jest nie tylko do diagnostyki, ale także do terapii z użyciem izotopów: ^{177}Lu i ^{225}Ac . Obecnie terapia z użyciem ^{177}Lu -PSMA-617 stosowana jest w ostatniej kolejności, po wykorzystaniu innych dostępnych metod. Badania pokazują, że może ona być wykorzystana jako jeden z elementów leczenia skojarzonego w pierwszych etapach leczenia raka stercza. Ograniczeniem terapii jest niezamierzona ekspozycja na promieniowanie tkanek wykazujących ekspresję PSMA, które nie są celem leczenia [27]. Terapia ^{225}Ac -PSMA w porównaniu z ^{177}Lu -PSMA-617 przynosi lepsze efekty w odniesieniu do guza. Natomiast większą dawkę otrzymują ślinianki, których dysfunkcja utrudnia funkcjonowanie pacjenta [19]. Dotychczasowe badania wykazują wysoki potencjał terapii ^{225}Ac -PSMA-617 w leczeniu pacjentów z mCRPC, u których występuje nacieki szpiku kostnego i oporność na inne rodzaje terapii [28].

Terapia ^{223}Ra ukierunkowana jest na leczenie progresji choroby do układu szkieletowego. Zwiększa odsetek przeżyć całkowitych, opóźnia zdarzenia kostne i poprawia jakość życia u pacjentów z silnymi bólami wywołanymi obecnością przerzutów [21].

Wnioski

Badania nad wykorzystaniem teranostyki w mCRPC wciąż trwają, jednak dotychczasowe wyniki dowodzą, że zastosowanie idei teranostycznej w medycynie nuklearnej może przynieść pozytywne efekty u pacjentów, u których rutynowe leczenie okazało się bezskuteczne.

Konflikt interesu/ Conflict of interest

Nie występuje/ None

Etyka/ Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Piśmiennictwo

- [1] Włodek, M. 2020. Prostate cancer – what is the best therapy we should treat our patients with. *Letters in Oncology Science*. 17, 3 (Sep. 2020), 15–22.
- [2] Pikała M, Burzyńska M, Maniecka-Bryła I. Epidemiology of Mortality Due to Prostate Cancer in Poland, 2000–2015. *Int J Environ Res Public Health*. 2019 Aug 12;16(16):2881. doi: 10.3390/ijerph16162881. PMID: 31409038; PMCID: PMC6721133.
- [3] Litwin MS, Tan HJ. The Diagnosis and Treatment of Prostate Cancer: A Review. *JAMA*. 2017 Jun 27;317(24):2532–2542. doi: 10.1001/jama.2017.7248. PMID: 28655021.
- [4] Schlemmer HP, Krause BJ, Schütz V, Bonekamp D, Schwarzenböck SM, Hohenfellner M. Imaging of Prostate Cancer. *Dtsch Arztebl Int*. 2021 Oct 22;118(42):713–719. doi: 10.3238/arztebl.m2021.0309. PMID: 34427180; PMCID: PMC8767150.
- [5] Bjöersdorff M, Puterman C, Oddstig J, Amidi J, Zackrisson S, Kjöllhede H, Bjartell A, Wollmer P, Trägårdh E. Detection of lymph node metastases in patients with prostate cancer: Comparing conventional and digital [^{18}F]-fluorocholine PET-CT using histopathology as a reference. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2022 Nov;42(6):381–388. doi: 10.1111/cpf.12770. Epub 2022 Aug 8. PMID: 35866190.
- [6] Choudhury PS, Gupta M. Differentiated thyroid cancer theranostics: radioiodine and beyond. *Br J Radiol*. 2018 Nov;91(1091):20180136. doi: 10.1259/bjr.20180136. Epub 2018 Oct 11. PMID: 30260232; PMCID: PMC6475953.
- [7] Kaewput C, Vinjamuri S. Update of PSMA Theranostics in Prostate Cancer: Current Applications and Future Trends. *J Clin Med*. 2022 May 12;11(10):2738. doi: PMID: 35628867; PMCID: PMC9144463.
- [8] Mokoala K, Lawal I, Lengana T, Kgatle M, Giesel FL, Vorster M, Sathekge M. PSMA Theranostics: Science and Practice. *Cancers (Basel)*. 2021 Aug 2;13(15):3904. doi: 10.3390/cancers13153904. PMID:

- 34359805; PMID: PMC8345360.
- [9] aurer T, Eiber M, Schwaiger M, Gschwend JE. Current use of PSMA-PET in prostate cancer management. *Nat Rev Urol.* 2016 Apr;13(4):226-35. doi: 10.1038/nrur.2016.26. Epub 2016 Feb 23. PMID: 26902337.
- [10] Mayor N, Sathianathen NJ, Buteau J, Koschel S, Antón Juanilla M, Kapoor J, Azad A, Hofman MS, Murphy DG. Prostate-specific membrane antigen theranostics in advanced prostate cancer: an evolving option. *BJU Int.* 2020 Nov;126(5):525-535. doi: 10.1111/bju.15143. Epub 2020 Aug 12. PMID: 32559353
- [11] Uprimny C. 68Ga-PSMA-11 PET/CT: the rising star of nuclear medicine in prostate cancer imaging? *Wien Med Wochenschr.* 2019 Feb;169(1-2):3-11. doi: 10.1007/s10354-017-0569-z. Epub 2017 Jun 2. PMID: 28577076.
- [12] Esen T, Kılıç M, Seymen H, Acar Ö, Demirkol MO. Can Ga-68 PSMA PET/CT replace conventional imaging modalities for primary lymph node and bone staging of prostate cancer? *Eur Urol Focus.* 2020 Mar 15;6(2):218-220. doi: 10.1016/j.euf.2019.05.005. Epub 2019 May 18. PMID: 31113757.
- [13] Keam SJ. Lutetium Lu 177 Vipivotide Tetraxetan: First Approval. *Mol Diagn Ther.* 2022 Jul;26(4):467-475. doi: 10.1007/s40291-022-00594-2. Epub 2022 May 13. PMID: 35553387; PMID: PMC9099330.
- [14] Abuqbeitah M, Demir M, Uslu-Beşli L, Yeyin N, Sönmezoğlu K. Blood clearance and occupational exposure for 177Lu-DOTATATE compared to 177Lu-PSMA radionuclide therapy. *Radiat Environ Biophys.* 2018 Mar;57(1):55-61. doi: 10.1007/s00411-017-0721-6. Epub 2017 Nov 17. PMID: 29149420.
- [15] Kabasakal L, Toklu T, Yeyin N, Demirci E, Abuqbeitah M, Ocak M, Aygün A, Karayel E, Pehlivanoğlu H, Alan Selçuk N. Lu-177-PSMA-617 Prostate-Specific Membrane Antigen Inhibitor Therapy in Patients with Castration-Resistant Prostate Cancer: Stability, Bio-distribution and Dosimetry. *Mol Imaging Radionucl Ther.* 2017 Jun 1;26(2):62-68. doi: 10.4274/mirt.08760. PMID: 28613198; PMID: PMC5472088.
- [16] Chandran E, Figg WD, Madan R. Lutetium-177-PSMA-617: A Vision of the Future. *Cancer Biol Ther.* 2022 Dec 31;23(1):186-190. doi: 10.1080/15384047.2022.2037985. PMID: 35220877; PMID: PMC8890398.
- [17] Hooijman EL, Chalashkan Y, Ling SW, Kahyargil FF, Segbers M, Bruchertseifer F, Morgenstern A, Seimbille Y, Koolen SLW, Brabander T, de Blois E. Development of [225Ac]Ac-PSMA-I&T for Targeted Alpha Therapy According to GMP Guidelines for Treatment of mCRPC. *Pharmaceutics.* 2021 May 13;13(5):715. doi: 10.3390/pharmaceutics13050715. PMID: 34068206; PMID: PMC8153125.
- [18] Rathke H, Kratochwil C, Hohenberger R, Giesel FL, Bruchertseifer F, Flechsig P, Morgenstern A, Hein M, Plinkert P, Haberkorn U, Bulut OC. Initial clinical experience performing sialendoscopy for salivary gland protection in patients undergoing 225Ac-PSMA-617 RLT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019 Jan;46(1):139-147. doi: 10.1007/s00259-018-4135-8. Epub 2018 Aug 27. PMID: 30151743.
- [19] Poeppel TD, Handkiewicz-Junak D, Andreeff M, Becherer A, Bockisch A, Fricke E, Geworski L, Heinzl A, Krause BJ, Krause T, Mitterhauser M, Sonnenschein W, Bodei L, Delgado-Bolton RC, Gabriel M. EANM guideline for radionuclide therapy with radium-223 of metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018 May;45(5):824-845. doi: 10.1007/s00259-017-3900-4. Epub 2017 Dec 12. PMID: 29234845.
- [20] Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, Chodacki A, Wiechno P, Logue J, Seke M, Widmark A, Johannessen DC, Hoskin P, Bottomley D, James ND, Solberg A, Syndikus I, Kliment J, Wedel S, Boehmer S, Dall'Oglio M, Franzén L, Coleman R, Vogelzang NJ, O'Bryan-Tear CG, Staudacher K, Garcia-Vargas J, Shan M, Bruland ØS, Sartor O; ALSYMPCA Investigators. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2013 Jul 18;369(3):213-23. doi: 10.1056/NEJMoa1213755. PMID: 23863050.
- [21] Nilsson S. Radium-223 Therapy of Bone Metastases in Prostate Cancer. *Semin Nucl Med.* 2016 Nov;46(6):544-556. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2016.07.007. Epub 2016 Sep 15. PMID: 27825434.
- [22] Dandapani SV, Wong J, Twardowski P. Review of Radium-223 and Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer. *Cancer Biother Radiopharm.* 2020 Sep;35(7):490-496. doi: 10.1089/cbr.2019.3493. Epub 2020 Aug 6. PMID: 32762539.
- [23] Miranda J, Viñal D, Pinto Á. Radium 223 for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer. *Arch Esp Urol.* 2019 Jun;72(5):500-507. English, Spanish. PMID: 31223127.
- [24] van der Doelen MJ, Mehra N, Hermsen R, Janssen MJR, Gerritsen WR, van Oort IM. Patient Selection for Radium-223 Therapy in Patients With Bone Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: New

- Recommendations and Future Perspectives. *Clin Genitourin Cancer*. 2019 Apr;17(2):79-87. doi: 10.1016/j.clgc.2018.11.008. Epub 2018 Nov 22. PMID: 30558834.
- [25] Schatten H. Brief Overview of Prostate Cancer Statistics, Grading, Diagnosis and Treatment Strategies. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1095:1-14. doi: 10.1007/978-3-319-95693-0_1. PMID: 30229546.
- [26] Eissa A, Elsherbiny A, Coelho RF, Rassweiler J, Davis JW, Porpiglia F, Patel VR, Prandini N, Micali S, Sighinolfi MC, Puliatti S, Rocco B, Bianchi G. The role of 68Ga-PSMA PET/CT scan in biochemical recurrence after primary treatment for prostate cancer: a systematic review of the literature. *Minerva Urol Nefrol*. 2018 Oct;70(5):462-478. doi: 10.23736/S0393-2249.18.03081-3. Epub 2018 Apr 17. PMID: 29664244.
- [27] Sanli Y, Simsek DH, Sanli O, Subramaniam RM, Kendi AT. 177Lu-PSMA Therapy in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Biomedicines*. 2021 Apr 15;9(4):430. doi: 10.3390/biomedicines9040430. PMID: 33921146; PMCID: PMC8071500.
- [28] Kratochwil C, Bruchertseifer F, Giesel FL, Weis M, Verburg FA, Mottaghy F, Kopka K, Apostolidis C, Haberkorn U, Morgenstern A. 225Ac-PSMA-617 for PSMA-Targeted α -Radiation Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Nucl Med*. 2016 Dec;57(12):1941-1944. doi: 10.2967/jnumed.116.178673. Epub 2016 Jul 7. PMID: 27390158.