

Prostata-spezifisches Membranantigen (PSMA)

Verbesserte Diagnostik beim Prostatakarzinom: PSMA-PET

Dr. med. Benedikt Kranzbühler^a, PD Dr. med. Irene A. Burger^b, PD Dr. med. Daniel M. Schmid^a, Prof. Dr. med. Tullio Sulser^a, Prof. Dr. med. Philipp A. Kaufmann^b, PD Dr. med. Dr. rer. nat. Daniel Eberli^a

UniversitätsSpital Zürich, Universität Zürich; ^aKlinik für Urologie, ^bKlinik für Nuklearmedizin

Das Prostatakarzinom

In der Schweiz ist das Prostatakarzinom die bei Männern häufigste Tumorerkrankung und die zweithäufigste tumorbedingte Todesursache nach dem Bronchialkarzinom [1]. Eine vergleichbare Inzidenz wird auch in Westeuropa und den USA beobachtet [2]. Zur stadiengerechten Behandlung des Prostatakarzinoms sind eine präzise Diagnostik und ein korrektes Staging von grosser Bedeutung. Nur so können Patienten der entsprechenden Risikogruppe korrekt zugewiesen werden.

Zur Primärdiagnostik wird in der Regel eine ultraschallgesteuerte, transrektale oder transperineale Prostatabiopsie durchgeführt. Diese ultraschallgesteuerten Biopsien können zur präziseren Lokalisation von Tumorherden mit einer vorgängig durchgeführten Bildgebung wie einer Magnetresonanztomographie (MRT) fusioniert werden, um gezielt aggressive Herde aufzusuchen.

Bei Verdacht auf das Vorliegen einer bereits bei Diagnose fortgeschrittenen Erkrankung oder zum Re-Staging nach durchgeführter lokaler Primärtherapie (radikaler Prostatektomie, Radiotherapie oder fokaler Therapie) erfolgt zusätzlich eine Ganzkörperbildgebung zur Suche nach Metastasen. Bei einem erneuten Ansteigen des prostata-spezifischen Antigens (PSA) nach Primärtherapie, im Rahmen eines biochemischen Rezidivs, empfehlen die europäischen Richtlinien der Gesellschaft für Urologie abhängig von der Höhe des PSA-Wertes die Durchführung einer ¹⁸F-Cholin-Positronenemissionstomographie kombiniert mit einer Computertomographie (¹⁸F-Cholin-PET/CT) oder einer Knochenszintigraphie [3, 4].

Allerdings sind die Sensitivität und Spezifität dieser Modalitäten begrenzt und erlauben nicht immer eine klare Aussage über die effektive Metastasenlast [5]. Dies hat die Suche nach möglichst spezifischen Prostatakarzinommarkern, die zur Diagnostik eingesetzt werden können, in den letzten Jahren vorangetrieben.

Ein vielversprechender neuer Marker ist das prostata-spezifische Membranantigen (PSMA), das vermehrt an der Oberfläche der Prostatatumorzelle exprimiert wird.

Zurzeit wird die Rolle des PSMA sowohl in der Bildgebung als auch in Bezug auf die Therapie des rezidivierenden bzw. metastasierten Prostatakarzinoms in verschiedenen klinischen Studien untersucht.

Prostata-spezifisches Membranantigen

Das PSMA wurde 1993 erstmalig beschrieben und geklont [6]. Es handelt sich um ein Protein mit einer helikalen Transmembranstruktur [7]. Da es initial von verschiedenen Laboratorien und in unterschiedlichen Geweben unabhängig voneinander beschrieben wurde, ist dieses Glykoprotein auch unter anderen Bezeichnungen wie Folathydrolase I oder NAALADase I (N-Acetyl-L-Aspartyl-L-Glutamatpeptidase) bekannt. Der Versuch, eine einheitliche Nomenklatur mittels Bezeichnung als Glutamatcarboxypeptidase II zu etablieren, hat sich nicht flächendeckend durchgesetzt [8].

Das PSMA wird in benignem Prostatagewebe vor allem zytoplasmatisch exprimiert und liegt dann in einer verkürzten Form vor, die als PSM' bezeichnet wird. Die Funktion des zytoplasmatisch gelegenen PSM' ist nicht bekannt [9]. Ausserhalb der Prostata wurde die physiologische, aber niedrige Expression von PSMA in verschiedenen Gewebearten nachgewiesen [10], so zum Beispiel in der Niere (proximale Nierentubuli), im Zentralnervensystem (Astrozyten und Schwannzellen) und Dünndarm (jejunaler Bürstensaum) [11]. Allerdings besteht diesbezüglich kein Konsensus, da einige der extraprostatatischen Manifestationen in Folgepublikationen nicht bestätigt wurden [12, 13].

Trotz der Expression von PSMA in verschiedenen Geweben ist seine Funktion nur im Dünndarm und im Zentralnervensystem genauer bestimmt. Im Dünndarm ist das PSMA als Folathydrolase I bekannt und für die Absorption von Folsäure im Bereich des jejunalen Bürstensaumes verantwortlich [14]. Im Zentralnervensystem ist das PSMA unter der Bezeichnung NAALADase bekannt. Dort hydrolysiert die NAALADase N-Acetyl-Aspartyl-Glutamat (NAAG) zu Glutamat und N-Acetyl-Aspartat. NAAG ist einer der häufigsten Neurotrans-



Benedikt Kranzbühler

mitter im menschlichen Nervensystem und bindet als Agonist am metabotropen Glutamatrezeptor 3 (mGluR3). Die genaue Funktion des PSMA ist sowohl im benignen als auch im neoplastisch veränderten Prostatagewebe bis dato noch unbekannt.

Expression im Rahmen maligner Neoplasien

Neben der physiologisch geringen Expression in verschiedenen Gewebetypen und der starken Expression auf der Prostatakarzinomzelle konnte das PSMA auch in weiteren Tumorentitäten nachgewiesen werden. Dort wird das PSMA jedoch im Gegensatz zum Prostatakarzinom nur auf dem Endothel der intratumoralen Gefässe exprimiert und kann deshalb aktuell nicht zur Bildgebung genutzt werden [12, 15–18]. Innerhalb der Prostata zeigt sich eine graduell zunehmende Expression, beginnend von der gutartigen Prostatahyperplasie bis zu einem Adenokarzinom der Prostata [19, 20]. Eine hohe PSMA-Expression wurde ausserdem mit einem höheren Gleason-Score und einem höheren PSA-Wert bei Diagnose assoziiert [21].

PSMA als diagnostischer Marker

Das PSMA ist kein unabhängiger Prädiktor für die Tumorprogression, die Metastasierungsneigung oder die Mortalität des Prostatakarzinoms [21, 22]. Dennoch scheint die PSMA-Expression generell mit einer gesteigerten Tumoraggressivität einherzugehen. Mit zunehmender neoplastischer Transformation kommt es zu einer vermehrten PSMA-Expression an der Zelloberfläche und das Verhältnis PSMA/PSM' nimmt gleichermaßen zu [23].

In vitro wurde zusätzlich eine vermehrte PSMA-Expression nach Androgendeprivationstherapie (ADT) beobachtet [24]. Der gleiche Effekt zeigt sich auch nach Behandlung mit Abirateron (Zytiga®) und Enzalutamid (Xtandi™) [25, 26]. Dies sind zwei neuere Zweitlinientherapeutika, die zur Behandlung des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms eingesetzt werden und die Androgenspiegel maximal senken.

Im Gegensatz zum PSA hat das PSMA den Vorteil, dass es nicht frei sezerniert wird. In Kombination mit der homogenen Expression im Prostatakarzinomgewebe ist das PSMA eine sehr interessante Zielstruktur sowohl zur Bildgebung als auch zur Therapie des metastasierten Prostatakarzinoms. Da sich die PSMA-Expression im Krankheitsverlauf ändern kann und wiederholte Biopsien von Metastasen nicht standardmässig durchgeführt werden, müssen Alternativen gefunden werden, um den PSMA-Status eines Patienten zu bestimmen und zu nutzen. Neben der Bildgebung wird im Moment viel Anstrengung in die Erforschung der sogenannten «liquid biopsy» investiert, welche die Bestimmung ver-

schiedener Marker aus kleinen Blutproben beschreibt. Diese könnte im Rahmen der personalisierten Medizin in Zukunft an Bedeutung gewinnen. Erstmals wurde nun die Möglichkeit der PSMA-Bestimmung in zirkulierenden Tumorzellen beschrieben [27]. Zu beachten ist allerdings auch, dass bis zu 10% der Tumore keine Überexpression von PSMA zeigen [7].

PSMA in der Bildgebung

In der Bildgebung werden grundsätzlich drei verschiedenen Kategorien von Liganden unterschieden, die an das PSMA binden können: Antikörper, Aptamere und niedermolekulare Verbindungen.

Der Indium(¹¹¹In)-gebundene Antikörper 7E11 (Prosta-Scint®) ist bis heute der einzige von der *Food and Drug Administration* (FDA) zur Bildgebung zugelassene anti-PSMA-Antikörper. Da 7E11 (Capromab) jedoch nur am intrazellulären Epitop des PSMA bindet, können keine vitalen Tumorzellen detektiert werden. Die eher ungünstige Pharmakodynamik hat die Entwicklung von neueren, extrazellulär bindenden Antikörpern gefördert (J591), die aktuell sowohl in der Bildgebung als auch zur Therapie des metastasierten Prostatakarzinoms untersucht werden [28–30]. In Bezug auf die Bildgebung ist der Nachteil aller Antikörper jedoch die lange Auswaschphase aus physiologisch angereichertem Gewebe, die mehrere Tage dauert [31].

Niedermolekulare PSMA-Inhibitoren sind synthetisch hergestellte Verbindungen, die an der Substratbindungsstelle des PSMA andocken können. Die Bindung an verschiedene Radioisotope wie ¹²³I, ^{99m}Tc, ¹¹¹In, ¹⁷⁷Lu, ¹⁸F und ⁶⁸Ga wurde beschrieben. Am besten untersucht ist ⁶⁸Ga-Glu-NH-CO-NH-Lys-(Ahx)-HBED-CC (⁶⁸Ga-PSMA-11), das zur Bildgebung mittels PET/CT oder PET/MRT genutzt wird. ⁶⁸Ga-PSMA-11 wird schnell aus physiologisch angereichertem Gewebe (Leber, Milz, Dünndarm und Gefässen) ausgewaschen und zeigt nach Bindung mit darauffolgender Internalisation in die Tumorzelle eine hohe Expression selbst in kleinen Metastasen [32]. Daten zum primären Prostatakarzinom-Staging mittels ⁶⁸Ga-PSMA-PET sind vielversprechend, jedoch bis jetzt nur begrenzt verfügbar [7]. Im Rahmen eines biochemischen Progresses ist die möglichst frühzeitige und präzise Lokalisation des Rezidivs entscheidend, da eine Salvage-Radiotherapie bei PSA-Werten unter 0,5 ng/ml am effektivsten wirkt [33]. In einer grossen retrospektiven Studie konnten Detektionsraten des ⁶⁸Ga-PSMA-PET/CT von 50% bei einem PSA zwischen 0,21–0,5 ng/ml und von 85,9% bei einem PSA zwischen 2,1–5,0 ng/ml gezeigt werden [34]. Die Detektionsrate widerspiegelt jedoch keinen höheren Gleason-Score, wie in histopathologischen Studien beschrieben wurde. Die Kombination aus einem ⁶⁸Ga-PSMA-PET mit einem

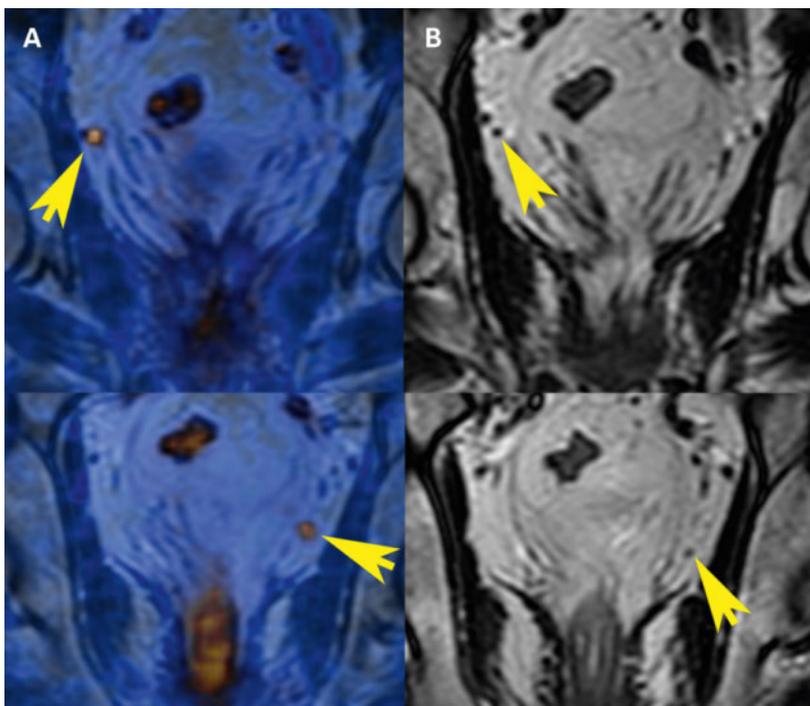


Abbildung 1: PSMA-PET/MRT eines 66-jährigen Mannes, bei dem vor 4 Jahren eine radikale Prostatektomie durchgeführt wurde: Initial pT3a, pN0 (0/47), cM0 GS 4+5. Aktuell ist der PSA-Wert wieder leicht steigend (0,17 ng/ml). Die ^{18}F -Cholin-PET/CT war negativ. (A) Im ^{68}Ga -PSMA-PET/MRT konnten kleine Lymphknoten (Pfeil) mit starker fokaler PSMA-Anreicherung obturatorisch beidseits nachgewiesen werden. (B) In den T2-gewichteten MRT-Bildern hatten diese Lymphknoten einen maximalen Durchmesser von 3×4 mm. Im Tumorboard wird eine stereotaktische Bestrahlung der Lymphknoten diskutiert.

MRT ist noch wenig untersucht und könnte die Detektionsraten in Zukunft weiter verbessern. Als Alternative zu Ga-PSMA wurden PSMA-Liganden entwickelt, die mit ^{18}F anstatt mit ^{68}Ga gelabelt werden. Dies bietet den Vorteil einer deutlich höheren Verfügbarkeit von ^{18}F , da es zwar ein teures Zyklotron braucht, dort aber in viel grösserer Menge hergestellt werden kann als ^{68}Ga im entsprechenden Generator [5]. Ausserdem ist ^{18}F -PSMA aufgrund der Halbwertszeit von etwa 110 Minuten über grössere Strecken lieferbar als das ^{68}Ga (Halbwertszeit 67 Minuten). Aus diesen Überlegungen und weil ^{68}Ga -PSMA im Gegensatz zu den ^{18}F -Produkten nicht wegen teurer Patentrechte prohibitiv teuer ist, wurde auf der Nuklearmedizin am UniversitätsSpital Zürich entschieden, ^{68}Ga -PSMA anzubieten.

Verfügbarkeit in der Schweiz

Seit April 2016 gibt es in der Schweiz eine provisorische Zulassung für das ^{68}Ga -PSMA. In Zürich konnte die Produktion aufgenommen werden, und bis Ende August wurden bereits 78 Patienten untersucht (28 mittels PET/CT und 50 mittels PET/MRT). Von diesen Patienten wurden 58 aufgrund eines biochemischen Rezidives untersucht (PSA-Werte von 0,08–40,2 ng/ml), dies mit einer Detektionsrate von 80%. Sogar bei tiefen PSA-

Werten von 0,2–0,5 ng/ml konnte im PET/MRT eine Detektionsrate von 70% erreicht werden. Diese Daten beruhen noch nicht auf einer Studie, sondern entsprechen nur unseren ersten Fallzahlen, die laufend erhoben und ausgewertet werden (Abb. 1). Die weitere Verbreitung und Verfügbarkeit an anderen Kantons- oder Universitätsspitalern ist in Planung und wird wahrscheinlich 2017 realisiert werden können.

Erste klinische Erfahrungen im Alltag

Die ersten Untersuchungen mittels ^{68}Ga -PSMA-PET/CT oder -PET/MRT in der Schweiz konnten die guten internationalen Resultate bestätigen. Die neuen Bildgebungsmodalitäten scheinen ihre Stärke vor allem bei der Suche nach Resttumorgewebe nach einer radikalen Therapieoption oder zum Ausschluss einer fulminanten Metastasierung vor einer geplanten lokalen Therapie auszuspielen zu können. Es ist jedoch wichtig zu verstehen, dass mit zunehmend sensitiveren Bildgebungsmöglichkeiten auch neue Herausforderungen an die behandelnden Ärzte entstehen. So kann der gleiche Patient, der früher mittels konventioneller Szintigraphie metastasenfrem war, neu eine ^{68}Ga -PSMA-PET-positive Metastase (M1) zeigen. Alle aktuellen Guidelines basieren jedoch auf Studien mit konventioneller Diagnostik. Dies stellt nun vor allem für die Entscheidungsträger an den interdisziplinären Tumorboards eine neue Herausforderung dar. Laufende und geplante Studien müssen hier schnellst möglich Klarheit schaffen.

Blick in die Zukunft

In Zukunft gilt es, die Sensitivität und Spezifität der verschiedenen PSMA-Liganden in Kombination mit den unterschiedlichen Bildgebungsmodalitäten (CT, MRT) genauer zu bestimmen, um die Rolle des PSMA in der Bildgebung des Prostatakarzinoms zu definieren. Zusätzlich zur Bildgebung kann das PSMA auch als therapeutische Zielstruktur genutzt werden. Die Kombination mit unterschiedlichen Radioisotopen ermöglicht einerseits die Diagnose und andererseits die Radionuklidtherapie mit der gleichen Substanz. Zudem werden PSMA-Antikörper mit Chemotherapeutika gekoppelt und als sogenannte «antibody-drug-conjugates» zur direkten Behandlung von Metastasen bereits in klinischen Studien untersucht. Erste Resultate hierzu zeigen vielversprechende Ergebnisse [35, 36].

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie als Anhang des Online-Artikels unter www.medicalforum.ch.

Korrespondenz:
PD Dr. med. Dr. rer. nat.
Daniel Eberli
Klinik für Urologie
UniversitätsSpital Zürich
Universität Zürich
Frauenklinikstrasse 10
CH-8091 Zürich
[daniel.eberli\[at\]usz.ch](mailto:daniel.eberli[at]usz.ch)

Literatur

- 1 Arndt V, Feller A, Hauri D, Heusser R, Junker C, Kuehni C, et al. Schweizerischer Krebsbericht 2015 – Stand und Entwicklungen. 2016.
- 2 Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(2):87–108.
- 3 Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol.* 2014;65(2):467–79.
- 4 Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. *Eur Urol.* 2014;65(1):124–37.
- 5 Evangelista L, Briganti A, Fanti S, Joniau S, Reske S, Schiavina R, et al. New Clinical Indications for (18)F/(11)C-choline, New Tracers for Positron Emission Tomography and a Promising Hybrid Device for Prostate Cancer Staging: A Systematic Review of the Literature. *Eur Urol.* 2016;70(1):161–75.
- 6 Israeli RS, Powell CT, Fair WR, Heston WD. Molecular cloning of a complementary DNA encoding a prostate-specific membrane antigen. *Cancer Res.* 1993;53(2):227–30.
- 7 Maurer T, Eiber M, Schwaiger M, Gschwend JE. Current use of PSMA-PET in prostate cancer management. *Nat Rev Urol.* 2016;13(4):226–35.
- 8 Barinka C, Rojas C, Slusher B, Pomper M. Glutamate carboxy-peptidase II in diagnosis and treatment of neurologic disorders and prostate cancer. *Curr Med Chem.* 2012;19(6):856–70.
- 9 Chang SS, Gaudin PB, Reuter VE, Heston WD. Prostate-specific membrane antigen: present and future applications. *Urology.* 2000;55(5):622–9.
- 10 Kinoshita Y, Kuratsukuri K, Landas S, Imaida K, Rovito PM Jr, Wang CY, et al. Expression of prostate-specific membrane antigen in normal and malignant human tissues. *World J Surg.* 2006;30(4):628–36.
- 11 Tsourlakis MC, Klein F, Kluth M, Quaas A, Graefen M, Haese A, et al. PSMA expression is highly homogenous in primary prostate cancer. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2015;23(6):449–55.
- 12 Mahwech-Fauceglia P, Zhang S, Terracciano L, Sauter G, Chadhuri A, Herrmann FR, et al. Prostate-specific membrane antigen (PSMA) protein expression in normal and neoplastic tissues and its sensitivity and specificity in prostate adenocarcinoma: an immunohistochemical study using multiple tumour tissue microarray technique. *Histopathology.* 2007;50(4):472–83.
- 13 Minner S, Wittmer C, Graefen M, Salomon G, Steuber T, Haese A, et al. High level PSMA expression is associated with early PSA recurrence in surgically treated prostate cancer. *Prostate.* 2011;71(3):281–8.
- 14 Zhao R, Matherly LH, Goldman ID. Membrane transporters and folate homeostasis: intestinal absorption and transport into systemic compartments and tissues. *Expert Rev Mol Med.* 2009;11:e4.
- 15 Haffner MC, Kronberger IE, Ross JS, Sheehan CE, Zitt M, Muhlmann G, et al. Prostate-specific membrane antigen expression in the neovasculature of gastric and colorectal cancers. *Hum Pathol.* 2009;40(12):1754–61.
- 16 Baccala A, Sercia L, Li J, Heston W, Zhou M. Expression of prostate-specific membrane antigen in tumor-associated neovasculature of renal neoplasms. *Urology.* 2007;70(2):385–90.
- 17 Samplaski MK, Heston W, Elson P, Magi-Galluzzi C, Hansel DE. Folate hydrolase (prostate-specific membrane [corrected] antigen) 1 expression in bladder cancer subtypes and associated tumor neovasculature. *Mod Pathol.* 2011;24(11):1521–9.
- 18 Wernicke AG, Varma S, Greenwood EA, Christos PJ, Chao KS, Liu H, et al. Prostate-specific membrane antigen expression in tumor-associated vasculature of breast cancers. *APMIS.* 2014;122(6):482–9.
- 19 Marchal C, Redondo M, Padilla M, Caballero J, Rodrigo I, Garcia J, et al. Expression of prostate specific membrane antigen (PSMA) in prostatic adenocarcinoma and prostatic intraepithelial neoplasia. *Histol Histopathol.* 2004;19(3):715–8.
- 20 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.* 1998;82(11):2256–61.
- 21 Kasperzyk JL, Finn SP, Flavin R, Fiorentino M, Lis R, Hendrickson WK, et al. Prostate-specific membrane antigen protein expression in tumor tissue and risk of lethal prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013;22(12):2354–63.
- 22 Ristau BT, O'Keefe DS, Bacich DJ. The prostate-specific membrane antigen: lessons and current clinical implications from 20 years of research. *Urol Oncol.* 2014;32(3):272–9.
- 23 Su SL, Huang IP, Fair WR, Powell CT, Heston WD. Alternatively spliced variants of prostate-specific membrane antigen RNA: ratio of expression as a potential measurement of progression. *Cancer Res.* 1995;55(7):1441–3.
- 24 Meller B, Bremmer F, Sahlmann CO, Hijazi S, Bouter C, Trojan L, et al. Alterations in androgen deprivation enhanced prostate-specific membrane antigen (PSMA) expression in prostate cancer cells as a target for diagnostics and therapy. *EJNMMI Res.* 2015;5(1):66.
- 25 Evans MJ, Smith-Jones PM, Wongvipat J, Navarro V, Kim S, Bander NH, et al. Noninvasive measurement of androgen receptor signaling with a positron-emitting radiopharmaceutical that targets prostate-specific membrane antigen. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(23):9578–82.
- 26 Murga JD, Moorji SM, Han AQ, Magargal WW, DiPippo VA, Olson WC. Synergistic co-targeting of prostate-specific membrane antigen and androgen receptor in prostate cancer. *Prostate.* 2015;75(3):242–54.
- 27 Gorges TM, Riethdorf S, von Ahnen O, Nastaly P, Rock K, Boede M, et al. Heterogeneous PSMA expression on circulating tumor cells – a potential basis for stratification and monitoring of PSMA-directed therapies in prostate cancer. *Oncotarget.* 2016.
- 28 Pandit-Taskar N, O'Donoghue JA, Morris MJ, Wills EA, Schwartz LH, Gonen M, et al. Antibody mass escalation study in patients with castration-resistant prostate cancer using 111In-J591: lesion detectability and dosimetric projections for 90Y radioimmunotherapy. *J Nucl Med.* 2008;49(7):1066–74.
- 29 Pandit-Taskar N, O'Donoghue JA, Durack JC, Lyashchenko SK, Cheal SM, Beylgeril V, et al. A Phase I/II Study for Analytic Validation of 89Zr-J591 ImmunoPET as a Molecular Imaging Agent for Metastatic Prostate Cancer. *Clin Cancer Res.* 2015;21(23):5277–85.
- 30 Tagawa ST, Akhtar NH, Nikolopoulou A, Kaur G, Robinson B, Kahn R, et al. Bone marrow recovery and subsequent chemo-therapy following radiolabeled anti-prostate-specific membrane antigen monoclonal antibody j591 in men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Front Oncol.* 2013;3:214.
- 31 Foss CA, Mease RC, Cho SY, Kim HJ, Pomper MG. GCPII imaging and cancer. *Curr Med Chem.* 2012;19(9):1346–59.
- 32 Afshar-Oromieh A, Malcher A, Eder M, Eisenhut M, Linhart HG, Hadaschik BA, 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. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013;40(4):486–95.
- 33 Pfister D, Bolla M, Briganti A, Carroll P, Cozzarini C, Joniau S, et al. Early salvage radiotherapy following radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2014;65(6):1034–43.

- 34 Afshar-Oromieh A, Avtzi E, Giesel FL, Holland-Letz T, Linhart HG, Eder M, et al. The diagnostic value of PET/CT imaging with the (68)Ga-labelled PSMA ligand HBED-CC in the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42(2):197–209.
- 35 Kratochwil C, Bruchertseifer F, Giesel FL, Weis M, Verburg FA, Mottaghy F, et al. 225Ac-PSMA-617 for PSMA targeting alpha--radiation therapy of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Nucl Med*. 2016.
- 36 Tagawa ST, Milowsky MI, Morris M, Vallabhajosula S, Christos P, Akhtar NH, et al. Phase II Study of Lutetium-177-Labeled Anti-Prostate-Specific Membrane Antigen Monoclonal Antibody J591 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Clinical Cancer Research*. 2013;19(18):5182–91.