



Peranan Pencitraan Molekuler Kedokteran Nuklir pada Tata Laksana Kanker Prostat

Megawatti

Departemen Kedokteran Nuklir dan Pencitraan Molekuler, Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran, Bandung, Indonesia

ABSTRAK

Kanker prostat merupakan kanker tersering kedua dan menjadi penyebab kematian kedelapan akibat kanker pada laki-laki di dunia; di Indonesia, kejadian kanker prostat berada pada urutan kelima tersering sebesar 7,4% dari 183.368 kasus baru. Modalitas pencitraan struktural (USG, CT, dan MRI) merupakan pemeriksaan standar klinis sehari-hari, tetapi terbatas untuk *staging* kanker prostat, *restaging* pasien dengan kekambuhan biokimia, serta untuk menilai respons terapi. Teknik pencitraan molekuler kedokteran nuklir dapat digunakan pada *staging* awal, *restaging*, serta menilai respons terapi kanker prostat. Pencitraan kedokteran nuklir dengan *radiotracer* ^{11}C -choline, ^{18}F -fluoromethylcholine, ^{18}F -fluciclovine, ^{68}Ga -PSMA, dan ^{18}F -PSMA berperan signifikan dalam tata laksana kanker prostat.

Kata kunci: Kanker prostat, kedokteran nuklir, pencitraan molekuler

ABSTRACT

Prostate cancer is the second most frequent cancer and the eighth leading cause of cancer death in men in the world. In Indonesia, it is the fifth most common cancer with 7.4% from 183,368 new cases. Structural imaging modalities (USG, CT, and MRI) are standard routine clinical examinations, but they were limited for cancer staging, restaging in patients with biochemical recurrence, and in assessing therapeutic response. Nuclear imaging with ^{11}C -choline, ^{18}F -fluoromethylcholine, ^{18}F -fluciclovine, ^{68}Ga -PSMA, and ^{18}F -PSMA have significant role in the management of prostate cancer. **Megawatti.**

The Role of Nuclear Imaging in the Management of Prostate Cancer

Keywords: Prostate cancer, molecular imaging, nuclear medicine



Cermin Dunia Kedokteran is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

KANKER PROSTAT

Kejadian kanker prostat berada pada urutan kedua tersering pada laki-laki di dunia setelah kanker paru, dengan estimasi sebanyak 1,4 juta kasus baru di seluruh dunia (14,1% kasus kanker pada laki-laki), berdasarkan data Globocan 2020.¹ Kanker prostat berada pada urutan kelima tersering pada laki-laki di Indonesia, yaitu sebesar 7,4% dari 183.368 kasus baru; kanker paru merupakan kanker terbanyak, diikuti kanker kolorektal, kanker hati, kanker nasofaring. Kanker prostat menjadi penyebab kematian kedelapan akibat kanker pada laki-laki di dunia, yaitu sebesar 3,8% dari 9,9 juta kematian akibat kanker.²

Harapan hidup pasien kanker secara umum lebih baik dengan deteksi dini diikuti terapi; demikian juga dengan kanker prostat melalui deteksi dini serta *staging* klinis TNM (tumor, nodal, dan metastasis).³ Modalitas pencitraan

struktural (USG, CT, dan MRI) merupakan pemeriksaan standar klinis; digunakan untuk deteksi tumor, *staging*, menilai respons terapi berdasarkan gambaran struktural tumor, seperti bentuk tumor, ukuran, batas, lokasi perluasan tumor; tetapi memiliki keterbatasan dalam penentuan *staging* kanker prostat, *restaging* pada pasien dengan kekambuhan biokimia, serta untuk menilai respons terapi.⁴

PENCITRAAN MOLEKULER KEDOKTERAN NUKLIR

Modalitas pencitraan fungsional dapat menarget berbagai aspek biologis tumor secara *in vivo*.⁴ Teknik pencitraan molekuler kedokteran nuklir dengan modalitas SPECT (*single photon emission computed tomography*) dan PET (*positron emission tomography*) memiliki peran dalam tata laksana kanker prostat. Modalitas ini memiliki kemampuan deteksi yang sensitif. Pencitraan molekuler

kedokteran nuklir melibatkan berbagai *radiotracer*.⁵ Pada kanker prostat, pencitraan molekuler dengan *radiotracer* dapat digunakan untuk *staging* awal, *restaging*, serta menilai respons terapi. Pencitraan ini memiliki pengaruh signifikan dalam tata laksana kanker prostat.⁶

Menurut *guideline* kanker prostat EAU-ESUR-ESTRO-SIOG, pencitraan dengan *radiotracer* ^{11}C -choline atau ^{18}F -choline dan ^{68}Ga -PSMA atau ^{18}F -PSMA (*prostate-specific membrane antigen*) dapat digunakan untuk N-*staging* dan M-*staging*.³ Pencitraan molekuler tersebut lebih sensitif dalam mendeteksi metastasis kelenjar getah bening dan tulang dibandingkan cara klasik (sidik tulang dan *abdominopelvic* CT).³ Selain itu, modalitas pencitraan PET/CT dapat digunakan untuk menilai respons terapi kanker prostat dengan metastasis. *Computed tomography* (CT) saja

Alamat Korespondensi email: megameigan@gmail.com



tidak dapat memantau lesi tulang sklerotik karena sklerosis tulang dapat terjadi pada terapi yang efektif serta menunjukkan adanya respons penyembuhan tulang.³ PET/CT PSMA atau PET/CT *choline* direkomendasikan jika kadar PSA ≥ 1 ng/mL. Pada kasus kanker prostat dengan BCR (*biochemically recurrent*) pasca-radioterapi eksterna, pemeriksaan tersebut dilakukan untuk mengesampingkan (*rule-out*) adanya metastasis kelenjar getah bening dan metastasis jauh.³ Pada kasus BCR, MRI pelvis mempunyai keterbatasan yang sama dengan CT scan dalam mendeteksi metastasis kelenjar getah bening pelvis yang berkaitan dengan ukuran kelenjar getah bening.⁷

Pada *guideline* protokol pencitraan, ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT yang dibuat oleh EANM (European Association of Nuclear Medicine) dan SNMMI (Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging) tertulis peranan pencitraan, yaitu: a) *Staging* primer pasien kanker prostat risiko tinggi sebelum prosedur pembedahan atau terapi radiasi eksterna; b) Melokalisasi jaringan tumor pada kekambuhan kanker prostat; c) *Staging* sebelum dan saat terapi radioligan-PSMA terutama pada pasien kanker prostat *metastatic castration-resistant*; d) *Targeted biopsy* pada pasien yang sangat dicurigai kanker prostat, tetapi hasil biopsi sebelumnya negatif.⁸ Selain itu, pencitraan molekuler kedokteran nuklir menggunakan *probe gamma* yang dapat digunakan sebagai petunjuk intraoperatif metastasis kelenjar getah bening pada kekambuhan kanker prostat.⁹

Pencitraan molekuler kedokteran nuklir, terutama pencitraan bertarget PSMA dapat membantu memilah pasien yang memerlukan *stereotactic ablative body radiotherapy* (SABR).¹⁰ Peningkatan temuan lesi metastasis kanker prostat dengan pencitraan bertarget PSMA dapat meningkatkan angka keberhasilan *metastasis-directed therapy* (MDT), seperti SABR.¹⁰

Beberapa *radiotracer* pencitraan molekuler kanker prostat menunjukkan efikasi dalam mendeteksi kanker prostat pada berbagai keadaan klinis.¹¹ *Radiotracer* pencitraan molekuler untuk kanker prostat dengan modalitas PET, yaitu ¹¹C-*choline*, ¹⁸F-*fluoromethylcholine*, ¹⁸F-*fluorocyclobutane-1-carboxylic acid fluciclovine* (FACBC), sedangkan PSMA (*prostate-specific membrane antigen*)

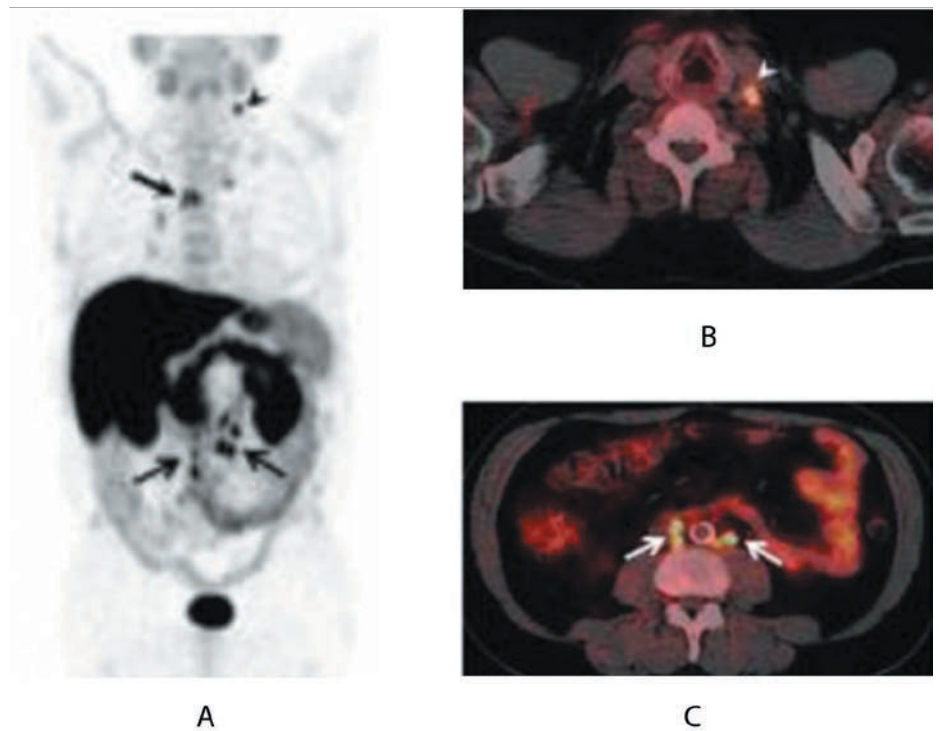
dapat dicitra baik dengan modalitas PET maupun SPECT.³

CHOLINE

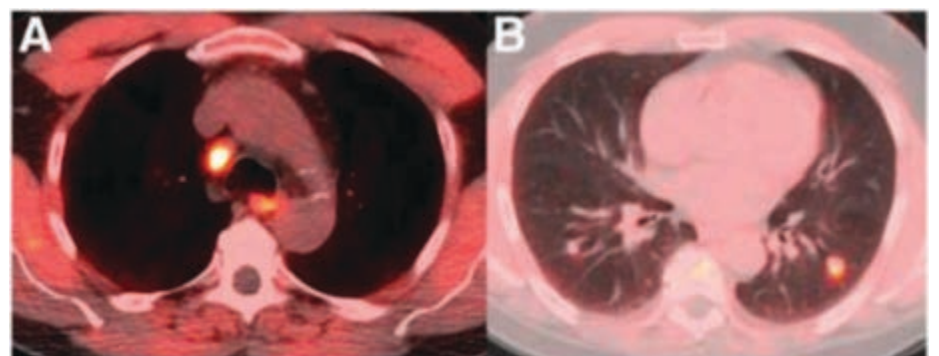
Choline merupakan *marker* lipogenesis sebagai prekursor *phosphatidyl* yang merupakan komponen esensial membran sel fosfolipid. Metabolisme *choline* serta proses internalisasi ke dalam sel dikatalisasi oleh enzim *choline kinase*. Setelah masuk ke dalam sel melalui transporter berafinitas tinggi, terjadi fosforilasi

choline oleh enzim *choline kinase* yang merupakan langkah pertama siklus Kennedy, kemudian dimasukkan ke dalam membran *phosphatidyl*.¹²

Peningkatan kadar *phosphorylcholine* dan peningkatan *turnover phosphor-choline* adalah konsep yang mendasari penggunaan *choline* pada pencitraan; pada kanker prostat terjadi peningkatan biosintesis membran sel yang menginduksi peningkatan



Gambar 1. *Choline* PET/CT bermanfaat untuk *staging* pasien kanker prostat risiko tinggi. (a) Citra MIP (*maximum intensity projection*) menunjukkan penangkapan ¹⁸F-*choline* pada kelenjar getah bening multipel. (b,c) Citra *axial fused* PET/CT menunjukkan penangkapan radioaktivitas pada kelenjar getah bening supraklavikular kiri (b) dan kelenjar getah bening retroperitoneal multipel (c)



Gambar 2. Laki-laki, 60 tahun, mengidap kanker prostat dengan kekambuhan biokimia setelah prostatektomi; kadar PSA 16,4 ng/mL; *doubling time* 6,4 bulan. Ditemukan metastasis di mediastinum (A); tampak nodul paru yang menangkap radioaktivitas pada pemeriksaan ¹⁸F-fluciclovine PET/CT.



penangkapan *radiotracer* ^{11}C -choline ataupun ^{18}F -fluoromethylcholine.¹² (Gambar 1)

Fluciclovine (FACBC)

Fluciclovine dikenal juga sebagai FACBC (*1-amino-3-fluorocyclobutane-1-carboxylic acid*), adalah bentuk anti-amino analog *L-leucine* sintetik. Pada beberapa jenis sel kanker terjadi peningkatan jumlah transporter asam amino.¹³ Asam amino sangat penting bagi metabolisme sel dan bagi pertumbuhan sel, kebutuhan nutrisi sel kanker lebih banyak dibandingkan dengan jaringan normal.¹³ Fluciclovine dapat dilabel dengan radionuklida ^{18}F , penggunaan klinisnya telah disetujui oleh FDA (Food and Drug Administration) pada bulan Mei 2016.¹⁴ Mekanisme penangkapan ^{18}F -fluciclovine, yaitu melalui sistem transpor asam amino *sodium-independent* (Na^+), sehingga ^{18}F -fluciclovine dapat terakumulasi di dalam sel-sel kanker yang memiliki peningkatan jumlah transporter asam amino.¹³

Transporter asam amino yang dapat dilalui oleh ^{18}F -fluciclovine, yaitu transporter asam amino tipe I (*LAT I/large amino acid transporter*) dan sistem transporter *alanine-serine-cysteine* (ASCT2). Penangkapan fluciclovine oleh sel-sel kanker prostat jauh lebih tinggi dibandingkan dengan jaringan normal sekitarnya, sehingga dapat dimanfaatkan untuk kasus kanker prostat (Gambar 2). Fluciclovine tidak dimetabolisme, selain itu fluciclovine masuk dan keluar sel melalui saluran yang sama.¹⁵

PSMA

Sejarah *prostate-specific membrane antigen*

(PSMA) dimulai dengan pembentukan *cell line* kanker prostat LNCaP (*lymph node carcinoma of the prostate*) oleh Horoszewicz, dkk. pada tahun 1983.¹⁶ Horoszewicz, dkk. melanjutkan penelitiannya dan membuat antibodi monoklonal. ProstaScint (^{111}In -capromab pendetide) merupakan *radiotracer* yang terdiri dari Indium-111 dan antibodi monoklonal yang telah digunakan sebagai agen pencitraan kanker prostat pertama yang disetujui FDA.¹⁷ Antibodi monoklonal (mAb) 7E11 dapat mengenali dan berikatan dengan PSMA (*the amino terminus/intra-cellular site*). mAb 7E11-C5 ini adalah antibodi anti-PSMA yang pertama.¹⁸

PSMA merupakan protein transmembran yang juga memiliki aktivitas *folate hydrolase*, terdiri dari 750 asam amino, memiliki berat molekul 100 kDa; didapatkan pada seluruh jaringan prostat termasuk karsinoma prostat. Protein PSMA pada sel epitel prostat terdiri dari 3 bagian struktur unik: 19 asam amino pada bagian internal, 24 asam amino pada bagian transmembran dan 707 asam amino pada bagian eksternal. PSMA terdeteksi pada seluruh kanker prostat dan terdapat peningkatan PSMA sampai dengan 1000 kali pada kanker prostat yang berdiferensiasi buruk, metastatik, serta kanker prostat yang refrakter terhadap hormon.¹⁸ Ligan yang berikatan dengan PSMA ataupun reseptor transferrin akan mengalami internalisasi melalui *clathrin-coated pits*.¹⁸

Dua sifat PSMA yaitu sebagai reseptor protein dan sebagai enzim, menjadi dasar

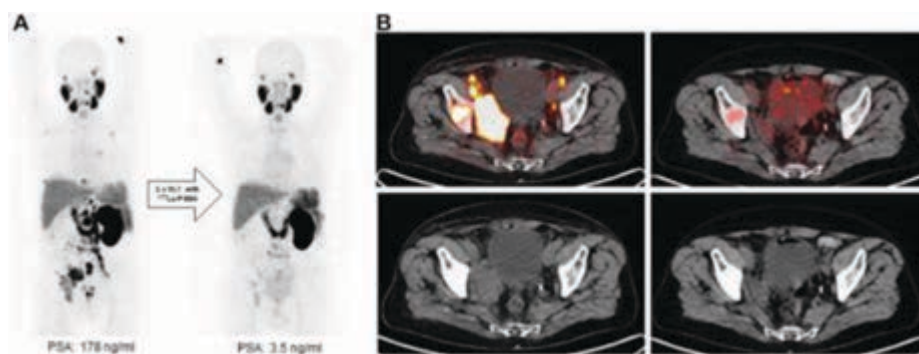
pendekatan dibentuknya molekul yang dapat dilabel radionuklida dan menjadikan PSMA sebagai targetnya. Berdasarkan struktur makromolekuler PSMA, telah dibentuk monoklonal antibodi spesifik serta molekul lebih kecil disebut aptamer, sedangkan berdasarkan aktivitas enzimatik telah dibentuk berbagai *inhibitor* PSMA dengan berat molekul kecil.¹⁸

PSMA merupakan target yang menjanjikan untuk keperluan diagnostik, *restaging*, ataupun terapi. *Inhibitor* PSMA berlabel Lutetium-177 (^{177}Lu) merupakan agen terapi radionuklida bertarget yang menjanjikan bagi pasien kanker prostat metastasis. Pada saat ini telah terdapat bukti bahwa pencitraan bertarget PSMA memiliki sensitivitas yang tinggi serta semakin banyak bukti efektivitas terapi radioligan PSMA untuk kanker prostat metastatik resisten kastrasi (*metastatic castration-resistant prostate cancer*)¹⁰ (Gambar 3).

PERBANDINGAN BEBERAPA RADIOTRACER UNTUK PENCITRAAN MOLEKULER KANKER PROSTAT

Studi prospektif oleh Morigi, dkk. membandingkan ^{68}Ga -PSMA dengan ^{18}F -fluoromethylcholine.¹⁹ Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa ^{68}Ga -PSMA lebih baik daripada ^{18}F -fluoromethylcholine pada pasien BCR. Ashfar-Oromieh, dkk. mengevaluasi 37 pasien dengan kekambuhan biokimia yang telah menjalani pencitraan dengan ^{18}F -fluoromethylcholine dan ^{68}Ga -PSMA PET/CT dengan jarak pencitraan satu bulan.²⁰ Para peneliti menyimpulkan bahwa PSMA memiliki kemampuan deteksi yang lebih besar, SUV max lebih tinggi dan rasio *tumor-to-background* yang lebih tinggi dibandingkan ^{18}F -fluoromethylcholine. Penelitian retrospektif Hoffmann, dkk. menunjukkan bahwa berdasarkan analisis ROC terhadap ^{68}Ga -PSMA didapatkan SUV-max 5.4 merupakan nilai *cut-off* optimal untuk membedakan karsinoma prostat derajat rendah ($\text{GS} \leq 7a$) dengan derajat tinggi ($\text{GS} \geq 7b$) dengan sensitivitas 84%, spesifisitas 100%, *negative predictive value* (NPV) 67%, dan efisiensi 88% ($p < 0.001$).²¹

Schwenck, dkk. melakukan penelitian retrospektif membandingkan ^{68}Ga -PSMA dengan ^{11}C -choline; hasilnya menunjukkan kemampuan deteksi ^{68}Ga -PSMA lebih tinggi. Dari 67 pasien dengan BCR, sebanyak 458



Gambar 3. A. Citra ^{68}Ga -PSMA 11-PET pasien kanker prostat resisten kastrasi, berusia 66 tahun, telah mendapat terapi *docetaxel*, *abiraterone*, dan 6 siklus $^{223}\text{Radium}$. Pada citra MIP tampak lesi multipel di tulang dan kelenjar getah bening. Pasien kemudian diterapi dengan 3 siklus ^{177}Lu -PSMA-617. Dari citra MIP tampak reduksi signifikan terjadi pada lesi positif PSMA yang berkorelasi dengan penurunan kadar PSA sebesar 99%. B. Citra fusi ^{68}Ga -PSMA PET/CT menunjukkan adanya reduksi signifikan pada lesi positif PSMA. Citra *low-dose* CT menunjukkan adanya reduksi volume lesi pada jaringan lunak (terutama pada pelvis kanan).



metastasis kelenjar getah bening terdeteksi; 39% hanya teridentifikasi oleh ^{68}Ga PSMA, 6% hanya teridentifikasi oleh ^{11}C -choline dan mayoritas (55%) teridentifikasi oleh keduanya. Keuntungan menggunakan *radiotracer* berbasis PSMA, yaitu secara klinis dapat mendeteksi lesi pada pasien dengan kadar PSA <1 ng/mL.²²

Witkowska-Patena, dkk. membandingkan langsung antara ^{18}F -PSMA-1007 dan ^{18}F -fluorocholine pada 40 pasien dengan BCR. Disimpulkan bahwa ^{18}F -PSMA-1007 memiliki kemampuan deteksi yang lebih tinggi dibandingkan ^{18}F -fluorocholine pada awal kekambuhan (kadar PSA <2 ng/mL). ^{18}F -PSMA-1007 mendeteksi lebih banyak lesi dibanding ^{18}F -fluorocholine (jumlah lesi 183 vs 63; $p = 0,0006$). Kekurangan penelitian ini adalah dalam hal validasi histopatologi.²³

Sebelum tahun 2016, terdapat 3 penelitian *preliminary* yang membandingkan ^{18}F -fluciclovine dengan C -choline pada pasien dengan kekambuhan biokimia.²⁴⁻²⁶ Nanni, dkk.²⁷ juga membandingkan ^{18}F -fluciclovine dengan ^{11}C -choline. Penelitian tersebut melaporkan kemampuan deteksi *fluciclovine* yang lebih baik dibandingkan *choline*; pada pasien dengan BCR pasca-prostatektomi. ^{18}F -fluciclovine memiliki sensitivitas dan spesifisitas lebih tinggi dibandingkan ^{11}C -choline (37% dan 67% vs 32% dan 40%). Temuan *true-positive* oleh ^{18}F -fluciclovine pada kadar PSA <1 ng/mL lebih baik, yaitu 21%, dibandingkan oleh ^{11}C -choline, yaitu 14%; keterbatasan penelitian tersebut adalah referensi standar yang suboptimal dan penggunaan ^{11}C -choline dosis rendah.²⁷

Schuster, dkk. melakukan perbandingan antara ^{18}F -fluciclovine- dan ^{111}In -capromab *pendetide* (ProstaScint) pada pasien dengan BCR. Penelitian tersebut menunjukkan *fluciclovine* lebih baik dibandingkan

ProstaScint; *fluciclovine* mendeteksi lebih banyak lesi prostat dan ekstraprostat serta terjadi *upstaging* pada 25% pasien. Kekuatan penelitian ini adalah tingginya *true-positive* yang dikonfirmasi secara histopatologis, yaitu sebesar 96% (74/77), 55 berasal dari lesi prostat *bed*, dan 22 lesi ekstraprostat. Keterbatasan utama pencitraan kanker prostat dengan ^{111}In -capromab *pendetide* disebabkan oleh klirens mAbs dari sirkulasi darah lambat serta permeabilitas rendah pada tumor.²⁸

Calais, dkk. melaporkan sepuluh kasus serial yang membandingkan langsung antara ^{68}Ga -PSMA-11 dan ^{18}F -fluciclovine pada pasien kekambuhan kanker prostat; didapatkan hasil bahwa kemampuan deteksi ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT lebih superior dengan ^{18}F -fluciclovine PET/CT; 5/10 pasien (50%) negatif pada ^{18}F -fluciclovine PET/CT, tetapi menunjukkan hasil positif pada ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT, 2/10 pasien (20%) menunjukkan hasil positif pada kedua pemeriksaan tersebut.²⁹ Penelitian prospektif Perntaler, dkk. membandingkan langsung antara ^{18}F -fluciclovine PET/CT dan ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT pada 58 pasien kanker prostat dengan BCR. Hasil penelitian menunjukkan kemampuan deteksi keseluruhan pada ^{18}F -fluciclovine PET/CT sebesar 79,3%, sedangkan pada ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT sebesar 82,8% ($p = 0,64$). Pada kekambuhan lokal, kemampuan deteksi ^{18}F -fluciclovine PET/CT sebesar 37,9%, sedangkan pada ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT sebesar 27,6% ($p = 0,03$). Untuk kekambuhan kelenjar getah bening, kemampuan ^{18}F -fluciclovine PET/CT sebesar 46,6%, sedangkan ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT sebesar 50%, pada kekambuhan kelenjar getah bening ekstrapelvis 41,4% vs 51,7%, pada metastasis tulang 25,9% vs 36,2%. Kelebihan ^{18}F -fluciclovine PET/CT adalah dalam mendeteksi lesi yang anatomis berdekatan dengan kandung kemih; yang merupakan kelemahan ^{68}Ga -PSMA-11 karena akumulasi radioaktivitas pada kandung kemih.³⁰

Kuten, dkk. melakukan penelitian awal (*pilot study*) yang membandingkan langsung ^{68}Ga -PSMA-11 dengan ^{18}F -PSMA-1007 pada 16 pasien *intermediate* dan derajat tinggi yang baru terdiagnosis. Penelitian ini menggunakan pemeriksaan histopatologi serta imunohistokimia sebagai standar referensi. Hasilnya menunjukkan kesesuaian antara kedua *radiotracer* tersebut (kappa ranged 0.871 - 1); keduanya menunjukkan akurasi tinggi dalam mendeteksi lesi intraprostat dominan. Berdasarkan kinerja yang hampir sama, peneliti menyarankan ^{18}F -PSMA-1007 dapat digunakan sebagai pengganti ^{68}Ga -PSMA-11 untuk *staging* kanker prostat dan klinisi dapat menggunakan kedua *radiotracer* tersebut berdasarkan ketersediaan. Ekskresi urin lebih rendah signifikan pada ^{18}F -PSMA-1007 dibandingkan dengan ^{68}Ga -PSMA-11.³¹

SIMPULAN

Pencitraan molekuler kedokteran nuklir memiliki peran dalam *staging* primer, *re-staging*, membantu deteksi awal pada pasien dengan kekambuhan biokimia (BCR), berperan dalam terapi presisi yang membantu lokalisasi lesi sebelum *metastasis-directed therapy* (MDT), serta membantu mengevaluasi respons terapi. *Inhibitor* PSMA merupakan zat inovatif yang dapat dilabel dengan radionuklida untuk kepentingan diagnosis, evaluasi metastasis kelenjar getah bening dan tulang pada pasien BCR dengan kadar PSA rendah, bahkan untuk terapi bertarget pada kanker prostat.

Masing-masing *radiotracer* pencitraan molekuler kanker prostat memiliki karakteristik tersendiri yang perlu diketahui agar dapat memberikan kualitas pelayanan terbaik terutama dalam bidang pencitraan kanker prostat.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer [Internet]. 2020. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf>
2. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. Indonesia [Internet]. 2020. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/360-indonesia-fact-sheets.pdf>
3. EAU-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on prostate cancer [Internet]. 2017. Available from: <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/>.
4. Wallitt KL, Khan SR, Dubash S, Tam HH, Khan S, Barwick TD. Clinical PET imaging in prostate cancer. *Radiographics* 2017;37(5):1512-36.
5. Graham MM. Clinical molecular imaging with radiotracers: Current status. *Medical Principles and Practice* 2012;21(3):197-208.
6. Cuccurullo V, Di Stasio GD, Mansi L. Nuclear medicine in prostate cancer: A new era for radiotracers. *World J Nuclear Med*. 2018;17(2):70.
7. Jadvar H, Ballas LK, Choyke PL, Fanti S, Gulley JL, Herrmann K, et al. Appropriate use criteria for imaging evaluation of biochemical recurrence of prostate cancer after



- definitive primary treatment. *J Nuclear Med.* 2020;61(4):552-62.
8. Fendler WP, Eiber M, Beheshti M, Bomanji J, Ceci F, Cho S, et al. 68 Ga-PSMA PET/CT: Joint EANM and SNMMI procedure guideline for prostate cancer imaging: version 1.0. *Eur J Nuclear Med Mol Imaging.* 2017;44(6):1014-24.
 9. Maurer T, Robu S, Schottelius M, Schwamborn K, Rauscher I, van den Berg NS, et al. 99mTechnetium-based prostate-specific membrane antigen-radioguided surgery in recurrent prostate cancer. *Eur Urol.* 2019;75(4):659-66.
 10. Jones W, Griffiths K, Barata PC, Paller CJ. PSMA theranostics: Review of the current status of PSMA-targeted imaging and radioligand therapy. *Cancer* 2020;12(6):1367.
 11. Ghafoor S, Burger IA, Vargas AH. Multimodality imaging of prostate cancer. *J Nuclear Med.* 2019;60(10):1350-8.
 12. Calabria F, Chiaravalloti A, Cicciò C, Gangemi V, Gullà D, Rocca F, et al. PET/CT with 18F-choline: Physiological whole bio-distribution in male and female subjects and diagnostic pitfalls on 1000 prostate cancer patients: 18F-choline PET/CT bio-distribution and pitfalls. A southern Italian experience. *Nuclear Med Biol.* 2017;51:40-54.
 13. Parent EE, Schuster DM. Update on 18F-fluciclovine PET for prostate cancer imaging. *J Nuclear Med.* 2018;59(5):733-9.
 14. AXUMIN approval letter [Internet]. 2016 May 27. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/208054Orig1s000TOC.cfm.
 15. Gusman M, Aminsharifi JA, Peacock JG, Anderson SB, Clemenshaw MN, Banks KP. Review of 18F-fluciclovine PET for detection of recurrent prostate cancer. *Radiographics.* 2019;39(3):822-41.
 16. Horoszewicz JS, Leong SS, Kawinski E, Karr JP, Rosenthal H, Chu TM, et al. LNCaP model of human prostatic carcinoma. *Cancer Res.* 1983;43(4):1809-18.
 17. PROSTASCINT approval letter [Internet]. 1996 Oct 28. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/1996/capcyt102896lab.pdf
 18. Gourni E, Henriksen G. Metal-based PSMA radioligands. *Molecules* 2017;22(4):523.
 19. 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 Nuclear Med.* 2015;56(8):1185-90.
 20. Afshar-Oromieh A, Zechmann CM, Malcher A, Eder M, Eisenhut M, Linhart HG, et al. Comparison of PET imaging with a 68Ga-labelled PSMA ligand and 18F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nuclear Med Mol Imaging.* 2014;41(1):11-20.
 21. Hoffmann MA, Miederer M, Wieler HJ, Ruf C, Jakobs FM, Schreckenberger M. Diagnostic performance of 68Gallium-PSMA-11 PET/CT to detect significant prostate cancer and comparison with 18FEC PET/CT. *Oncotarget.* 2017;8(67):111073.
 22. 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 Nuclear Med Mol Imaging.* 2017;44(1):92-101.
 23. Witkowska-Patena E, Gizewska A, Dziuk M, Misko J, Budzynska A, Walecka-Mazur A. Head-to-head comparison of 18F-prostate-specific membrane antigen-1007 and 18F-fluorocholine PET/CT in biochemically relapsed prostate cancer. *Clin Nuclear Med.* 2019;44(12):e629-e33.
 24. 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 Radiation Oncol.* 2018;8(1):28-39.
 25. Nanni C, Schiavina R, Boschi S, Ambrosini V, Pettinato C, Brunocilla E, et al. Comparison of 18F-FACBC and 11C-choline PET/CT in patients with radically treated prostate cancer and biochemical relapse: preliminary results. *Eur J Nuclear Med Mol Imaging.* 2013;40(1):11-7.
 26. Nanni C, Schiavina R, Brunocilla E, Boschi S, Borghesi M, Zanoni L, et al. 18F-fluciclovine PET/CT for the detection of prostate cancer relapse: A comparison to 11C-choline PET/CT. *Clin Nuclear Med.* 2015;40(8):386-91.
 27. 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 Genitourinary Cancer.* 2014;12(2):106-10.
 28. 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.* 2014;191(5):1446-53.
 29. Calais J, Fendler WP, Herrmann K, Eiber M, Ceci F. Head-to-head comparison of 68Ga-PSMA-11 PET/CT and 18F-Fluciclovine PET/CT in a case series of 10 patients with prostate cancer recurrence. 2017. *J Nuclear Med.* 2018;59(5):789-94.
 30. Pernthaler B, Kulnik R, Gstettner C, Salamon S, Aigner RM, Kvaternik H. A prospective head-to-head comparison of 18F-fluciclovine with 68Ga-PSMA-11 in biochemical recurrence of prostate cancer in PET/CT. *Clin Nuclear Med.* 2019;44(10):566-73.
 31. Kuten J, Fahoum I, Savin Z, Shamni O, Gitstein G, Hershkovitz D, et al. Head-to-head comparison of 68Ga-PSMA-11 with 18F-PSMA-1007 PET/CT in staging prostate cancer using histopathology and immunohistochemical analysis as a reference standard. *J Nuclear Med.* 2020;61(4):527-32.