

**8. BILLEDDIAGNOSTIK**Forfattere: Lars Jelstrup Petersen  
og Ole Graumann

Revideret: November 2017

Næste revision: September 2018

Dette kapitel omhandler alene billeddiagnostik udført på specialafdeling (radiologi og/eller nuklearmedicin) og omfatter således ikke undersøgelser som ultralyd udført på urologisk afdeling.

**1. Påvisning af cancer**

Multiparametrisk magnetisk resonans imaging (mpMRI) af prostata udføres på enkelte centre i Danmark og kræver nogen erfaring for at opnå tilstrækkelig billedkvalitet, korrekt evaluering og struktureret rapportering. Som minimum bør udføres højopløselige T2-vægtede sekvenser i det axiale og coronale plan kombineret med mindst to af tre funktionelle sekvenser (diffusionsvægtet MRI, dynamisk kontrastforstærket og H1-spektroskopi). Der er udarbejdet et scoringssystem (PIRADS-gradering (Prostate Imaging Reporting and Data System)) til brug for kortfattet, præcis og struktureret rapportering af fund. Systemet er dog ikke fuldt udviklet og valideret [1, 2].

Hovedparten af studierne vedr. den diagnostiske præcision af mpMRI er udført i populationer med vedvarende forhøjet PSA og negative TRUS-biopsier og på centre med forskningsaktivitet på området. Her har mpMRI særligt vist sig velegnet til påvisning af anteriore tumorer, der sædvanligvis ikke nås ved rutinemæssig TRUS-biopsi. Ved sammenligning med prostatektomi-præparater er det påvist, at sensitiviteten for mpMRI afhænger af tumorvolumen og aggressivitet målt ved Gleason score. Således er der rapporteret sensitiviteter på op til 29%, 54% og 75% for volumina på hhv. <0,5 ml, 0,5- 2 ml, > 2ml og Gleason score ≤6. Ved Gleason score 7 øges disse værdier til hhv. 63%, 88% og 97% og ved Gleason 8 eller mere op til hhv. 80%, 93% og 100%. Et studie er foretaget i en biopsi-naiv population på 223 mænd med gennemsnitsalder 63 år og median PSA på 5,3 ng/ml. Disse mænd fik foretaget mpMRI og ved påvist læsion, MR-vejledt biopsi *før* TRUS-biopsi. Man fandt, at MR-strategien reducerede behovet for biopsi med 51% og samtidig reduceredes påvisningen af lav-risikocancer (i det pågældende arbejde defineret som volumen <0,7 ml and Gleason ≤ 3 + 4) med 89% og påvisningen af intermediær/højrisiko steg med 18% i sammenligning med TRUS-biopsi. I en metaanalyse omfattende 50, metodologisk ret forskellige arbejder, der sammenlignede mpMRI og MR-vejledt biopsi med standard TRUS-biopsi, fandt man, at man med de to metoder påviste lige mange 'klinisk signifikante cancer', men at MR-vejledt biopsi var mere effektiv, idet 1/3 færre mænd behøvede biopsi med i gennemsnit 3,8 indstik imod 12 ved standard TRUS-biopsi [3, 4]. Manglen på en klar definition af 'klinisk signifikant cancer' er en betydelig svaghed i denne analyse. Der

foreligger ikke studier vedr. indflydelse af mpMRI på allokering til behandling, langtidsopfølgning og eller kost-effektivitet.

En række mindre studier har undersøgt den diagnostiske værdi af gallium-68 mærket prostata-membran-specifik antigen (Ga-68 PSMA) PET/CT. I mindre serier har Ga-68 PSMA PET vist diagnostiske karakteristika på niveau med mpMRI og god overensstemmelse med postoperativ patologi. [5-8]. I et prospektivt forsøg har Ga-68 PSMA PET/CT og mpMRI samme diagnostiske karakteristika med prostatektomi-præparat som guld standard [5, 9]. Baseret på læsionsanalyse fandtes sensitivitet, specificitet, positiv prædiktiv værdi (PPV) og negative prædiktiv værdi (NPV) på 44%, 94%, 81% og 76% med mpMRI versus 49%, 95%, 85% og 88% med Ga-68 PSMA PET/CT [9]. Kombineret Ga-68 PSMA PET/MR er PET og mpMRI overlegen i en serie med 66 patienter [10] og er nu rutine på store afdelinger i Tyskland (Matthias Eiber, personlig meddelelse).

## **2. Lokal stadieinddeling (T-stadie)**

Hverken ultralyd eller CT skanning er velegnede til lokal stadieinddeling af prostatacancer (PC).

Multiparametrisk MRI kan være nyttig ved intermediær/høj-risiko PC til vurdering af ekstraprostatisk vækst og invasion i vesiklerne. Den anatomiske, T2-vægtede sekvens er den mest anvendelige til formålet, mens kombination med dynamisk kontrastsekvens er vist at kunne øge sensitiviteten. Begrænsningen består i påvisning af fokal, mikroskopisk invasion, idet nøjagtigheden (accuracy) af mpMRI stiger med invasionsdybden og ligger i omegnen af 60-98%, afhængig af erfaring hos radiologen, den anvendte feltstyrke og anvendelsen af endorektal spole. Endorektal spole anbefales ved anvendelse af 1.5 T skanner, mens det endnu ikke er vist at øge nøjagtigheden ved 3 T. Lokal stadieinddeling ved lav-risiko PC anbefales ikke eftersom sensitiviteten for mpMRI ved mikro-invasion er ringe. Ga-68 PSMA PET/CT har i mindre studier vist sig velegnet til at T-stadieinddele PC [5, 6].

## **3. Spredning til lymfeknuder (N-stadie)**

Hverken MR skanning eller CT skanning er særligt velegnede til påvisning eller afvisning af lymfeknudemetastaser. Målet, der anvendes, er typisk lymfeknudens korteste diameter, der således ikke tager højde for mikroskopisk lymfeknudeinvasion og heller ikke det forhold, at en lymfeknudeforstørrelse kan være reaktivt betinget. Et systematisk review og metaanalyse, hvor 15 mm var median størrelsen for at erklære en lymfeknude for patologisk ved billeddiagnostik viste sensitivitet for både MR og CT < 40% med patologi som facitliste og en positiv prædiktiv værdi for CT på 0.32 [11]. Anvendes f.eks. CT til at udelukke patienter med lymfeknuder >15 mm fra kurativ behandling, vil 2 af 3 sådanne patienter være raske. For patienter, hvor kurativt intenderet strålebehandling for avanceret PC påtænkes, anbefales derfor yderligere diagnostik ved påvisning af lymfeknuder med korteste diameter over 15 mm – eksempelvis ved

finnålsaspiration – inden stillingtagen til endeligt behandlingstilbud til patienten. Der henvises i øvrigt til kapitlet vedr. staging.

På sigt kan mere funktionelt baserede billeddannende metoder måske blive bragt i anvendelse til påvisning af involverede lymfeknuder. I et arbejde, hvor man undersøgte den diagnostiske værdi af MR med anvendelse ultra-små jernpartikler (USPIO, Ferumoxan-10) fandt man, at hovedparten af de metastatiske lymfeknuder var små (83% havde en længste akse <8 mm, 50 % en mindste akse <3 mm) [12, 13]. USPIO-kontraststoffer har endnu ikke opnået godkendelse hos hverken FDA eller EMA og anvendes derfor kun i forskningssammenhæng på enkelte centre, der har opnået særlig tilladelse til anvendelse af stofferne.

Data fra metaanalyser har vist at PET/CT-scanning med  $^{11}\text{C}$ - eller  $^{18}\text{F}$ -cholin har marginalt højere sensitivitet end CT og MRI til at påvise nodal spredning ved staging. Et systematisk review fra 2013 viste sensitivitet på 49% og specificitet på 95% [14]. Et stort dansk studie med 210 patienter viste sensitivitet på 73% og specificitet på 88% [15]. I direkte sammenlignende, små studier har cholin-PET dog sammenlignelige diagnostiske egenskaber som både CT og diffusions-vægtet MRI [16, 17]., hvilket ikke umiddelbart fordrer anbefaling af cholin PET/CT til N-staging i klinisk praksis. Den høje sensitivitet for knoglemetastaser gør, at en kombineret cholin PET/CT kan udgøre en samlet undersøgelse til både N- og M-staging, specielt i højrisikopatienter [18].

Nye PET tracere er i hastig udvikling, fx Ga-68 PSMA PET/CT, en videreudvikling af det FDA godkendte In-111 mærkede ProstaScint. Der forligger nu en række studier med Ga-68 PSMA PET/CT til staging med patologisk undersøgelse som reference. De publicerede data er er nyligt gennemgået [19]. Alle studier fraset et enkelt har vist diagnostisk performance for 68-Ga PSMA PET/CT, der overgår den kendte sensitivitet på <40% for CT/MRI [11]. I et antal studier forligger der komparative data for 68-Ga PSMA PET/CT versus CT/MRI. Disse studier har vist bedret diagnostik ydeevne af 68-Ga PET/CT versus CT/MRI. Disse data er siden understøttet af to helt nye publikationer, der genfinder de overbevisende data med 68-Ga PSMA PET/CT i patienter med høj EAU risiko [20, 21]. I et stort studie fra München med 130 patienter viste Maurer et al. en sensitivitet på 64% og specificitet på 99% [22]. EAU ikke anbefaler PET/CT som standardmetode til N-staging. Given den eksisterende viden så anser DAPROCA 68-Ga PSMA/CT mindst som ligeværdigt med CT/BS som staging hos patienter med høj EAU risiko. Den tiltagende udbredelse af denne metode gør en anbefaling tilgængelig i klinisk praksis. - Et større materiale med god metodologi har vist væsentlig bedre sensitivitet og specificitet for knoglemetastaser for 68-Ga PSMA end vanlig knogleskintigrafi (med eller uden SPECT/CT) ved staging [23]. Er der lavet en 68-Ga PSMA/CT, så kan vanlig knogleskintigrafi derfor udelades.

Optag af 68-Ga PSMA kræver, at tumor udtrykker PSMA. Der er tilfældet i 91-100% i de publicerede serier [24]. Er en skanning negativ for optag i lymfeknuder, knogler eller bløddede, så bør optag i prostatalejet derfor kontrolleres. En anden mulighed er at undersøge PSMA ekspression i den diagnostiske biopsi. Standardudredning med BS/CT anbefales til højrisikopatienter, der er PSMA-negative.[23]

Det er ikke praksis ved PC at identificere sentinel node (SN); den lymfeknude, som først drænerer tumor. Denne type undersøgelse er rutine ved en række andre tumorer, fx penis-, vulva- og brystkræft og malign melanom. En række undersøgelser har dog vist, at dette er teknisk muligt at udføre SN undersøgelse ved PC; det diagnostiske udbytte for påvisning af nodal spredning er høj ved PC [25]. Påvisning af SN udenfor området for planlagt udvidet lymfeknuderesektion har været beskrevet hos mere end 40 % af patienterne [26]. SN undersøgelse opfattes af EAU som eksperimentel.

#### **4. Fjernmetastaser (M-stadie)**

Guidelines fra EAU såvel som fra AUA og NCCN, anbefaler forsat knogleskintigrafi (BS) til påvisning af knoglemetastaser. Patienter med lav risiko for knoglemetastaser kan udelade M-staging. Kriterierne for at udelade M-staging varierer fra guideline til guideline. EAU anbefaler M-staging med BS hos alle patienter med 1) symptomer, 2) patienter med intermediær risiko hvis Gleason 4+3, 3) høj risiko for lokaliseret sygdom samt 4) lokalavanceret sygdom. Guidelines er i nogen grad uenige om kravene til udredning uden, at det synes at have betydning forløbet efter radikal prostatektomi [27].

Knogleskintigrafi er fortsat den anbefalede metode hos EAU. Der er udtalt variation i de rapporterede resultater for sensitivitet for BS, i større studier dog omkring 95% [28]. Specielt specificiteten er ikke optimal. Inkonklusive fund på knogleskintigrafi bør udredes med supplerende billeddiagnostik. BS kan tillige udføres med roterende gammakamera (SPECT) kombineret med lav-dosis CT (SPECT/CT). SPECT/CT er alene en anden måde at optage en knogleskintigrafi på end planar (forfra-bagfra) optagelse. Det laves oftest som tillæg til en allerede udført BS, hvor der er tvivl om naturen af påviste læsioner. Brug af SPECT/CT øger specielt specificiteten ud fra optimeret anatomisk lokalisation af læsionerne fra ca. 75% til over 90% [28]. SPECT/CT tilbydes på langt de fleste nuklearmedicinske afdelinger i Danmark. I få sammenlignende studier er diffusionsvægtet MRI fundet mere sensitivt og specifikt end BS [29, 30]. 18F-fluorid (NaF) PET/CT og cholin (18F eller 11C mærket) PET/CT er generelt mere sensitive og specifikke end BS og ændrer patientbehandlingen i stort omfang [31, 32]. Mange studier er lavet på patienter med PSA progression eller biokemisk recidiv. Hos patienter med nyopdaget prostatakræft med verificerede knoglemetastase på BS (median PSA på >80 ng/ml) viste både cholin PET/CT og NaF PET/CT flere metastaser end vist på BS [33]. Der forligger snart data fra et dansk head-to-head studie med PET/CT versus BS [34]. Nyere metoder har endnu ikke den dokumenterede klinisk prognostiske værdi, som er vist med BS.

Den store udbredelse af BS, gode sensitivitet, gode patient-komplians samt lave omkostninger gør formentlig, at BS fortsat er den anbefalede metode til screening for knoglemetastaser i alle internationale guidelines. I Danmark anbefales således fortsat BS, evt. suppleret ed SPECT/CT, til M-staging. DAPROCA adskiller sig fra EAU ved tillige at anerkende brugen af PET/CT til M-staging ud fra et ønske om kapacitet eller patient compliance. Er Ga-68 PSMA eller cholin PET/CT anvendt til N-staging, så kan en separat M-staging udelades (se N-staging ovenfor).

## **5. Opfølgning efter kurativ intenderet behandling**

Rutinemæssig billeddannelse ved stabile, asymptomatiske patienter anbefales ikke.

## **6. Billeddiagnostik ved PSA recidiv**

Flere forhold skal tages i betragtning ved valg af billeddannende teknik, når en patient diagnosticeres med biokemisk recidiv. Mediantiden for udvikling fra biokemisk til klinisk recidiv er ca. 7-8 år. Kun 1 af 3 patienter med biokemisk recidiv vil udvikle klinisk recidiv. Dette indikerer, at tumorbyrden på tidspunktet for biokemisk recidiv er meget lille og under detektionsgrænsen for de fleste billeddannende teknikker.

Tiden siden kurativ behandling, PSA fordoblingstid, samt oprindelig T-stadie og Gleason har betydning for hyppigheden af recidiv samt for lokaliseringen af dette. For valg af evt. terapi er det vigtigt at differentiere mellem lokalt recidiv eller fjerne metastaser.

### 6.1 Lokalt recidiv

Transrektal UL, selv med TRUS vejledning er uegnet til at vurdere recidiv. Kun 11-14% af patienter med biokemisk recidiv vil have en positiv CT. På det tidspunkt, hvor CT er positiv, er PSA omkring 27 ng/ml [35]. Multiparametrisk MRI, Ga-68 PSMA PET/CT og cholin PET/CT kan anvendes til påvisning af lokalt recidiv, men mpMRI har højst evidens i form af histologisk verifikation [36].

### 6.2 Nodalt recidiv

Cholin PET/CT har vist lovende resultater, men evidensen i form af korrekt reference er en udfordring. Der påvises suspekter læsioner hos mange patienter [37]. Der er få prospektive, metodologiske korrekte forsøg med lymfeknuderresektion som facitliste. Her har en metaanalyse vist en sensitivitet på 59% og specificitet på 92% [38]. Ga-68 68Ga-PSMA PET/CT har i store retrospektive serier [39] [40] såvel som i prospektive studier [41, 42] vist sig at være cholin PET/CT overlegent, inkl. i direkte sammenligning [41]; specielt er de gode diagnostiske egenskaber ved selv meget lave PSA værdier (0,05 – 0,2 ng/ml) interessante. Der forligger flere systematiske reviews [18, 43].

### 6.2 Fjerne metastaser

En række studier har vist, at BS synes uden værdi hos asymptomatiske patienter med biokemisk recidiv med PSA <10 ng/ml, PSADT >6 måneder og PSA hastighed <0,5 ng/ml/måned. Cholin PET er formentlig mere sensitivt end BS ved recidiv [38]. En række studier har vist multiple knoglemetastaser hos patienter med en enkelt læsion på BS [44], samt metastaser hos 15% blandt patienter med negativ BS [45]. 18F-NaF PET, der ligesom BS afbilder osteoblastaktivitet, har generelt sammenlignelig diagnostisk performance som cholin PET, men metoden er mindre specifik og erfaringerne i prostatakræft er begrænsede [31]. NaF PET reflekterer ikke tumor, men er et surrogatmål for knogledestruktion, nøjagtigt som BS. Ga-68 PSMA PET/CT synes tillige mere sensitivt til knoglemetastaser, men der er kun sammenlignende studier ved staging [23], ikke ved recidiv.

### 6.3 Betydning af PSA-værdier

Cholin PET er generelt ikke følsom nok til at detektere recidiv på et tidspunkt, hvor det har behandlingsmæssig konsekvens (PSA under 0,5 – 1 ng/ml). Ved PSA <0,5 ng/ml er detektion rate kun ca. 20% [43]. En række studier har vist, at Ga-68 PSMA har langt højere detektion rate end cholin PET/CT ved lave PSA værdier [18, 22]. I direkte sammenlignende, prospektivt forsøg påvistes suspekterte læsioner hos 50% med Ga-68 PSMA PET/CT versus 13% med cholin PET/CT ved PSA <0,5 ng/ml [41].

## **7. Kontrol af sygdomsaktivitet under livsforlængende terapi**

Måling af sygdom ved prostatalejet, lymfeknuder og viscerale metastaser sker med anatomisk billeddannende teknikker (primært CT og MRI) i henhold til RECIST kriterier. Kriterier for vurdering af PET-skanning under terapi er publicerede (PERCIST) og kan anvendes på solide tumorer. Anvendelse på knoglemetastaser er vanskelig grundet læsionernes størrelse. Knoglemetastaser er generelt ikke målbare med anatomisk billeddannende metoder. Ofte vil man kun kunne måle progression ud fra nytilkomne læsioner på BS (Prostata Cancer Working Group kriterier) [46]. Udvikling af PET sporstoffer og mpMRI til vurdering af knoglemetastaser sker med hastige skridt [47, 48], men der forligger ingen validering af disse nye teknologier mod kliniske relevante fund (fx tid til progression eller overlevelse).

## **REKOMMANDATIONER**

### **Generelt**

- Anvendelse af billeddiagnostik er kun indiceret, hvis resultatet af undersøgelsen påvirker behandling af patienten.

### **Diagnose**

- Hos patienter med vedvarende forhøjet PSA, og hvor tidligere TRUS-biopsi ikke umiddelbart forklarer PSA-niveaue, anbefales mpMRI af prostata til evt. at udløse en målrettet prostatabiopsi.

- mpMRI anbefales udført som anatomiske T2-vægtede sekvenser med høj opløsning kombineret med mindst to af tre funktionelle sekvenser (diffusions-vægtning, kontrastforstærkning eller spektroskopi).
- mpMRI af prostata anbefales udført på en MR-skanner med feltstyrke på 3 Tesla fremfor 1.5 Tesla.
- Ga-68 PSMA/PET kan overvejes, hvor der er kontraindikationer for mpMRI.

### **T-staging**

- CT bør ikke anvendes til lokal stadieinddeling.
- Lokal stadieinddeling med mpMRI kan overvejes forud for radikal prostatektomi til evaluering af evt. ekstraprostatisk vækst.
- Lokal stadieinddeling med mpMRI anbefales ikke til patienter med lavrisiko PC

### **N-staging**

- Imaging af nodal status anbefales til patienter, hvor kurativt intenderet strålebehandling påtænkes, og risiko for nodal spredning er >5% (se kapitlet om stadieinddeling).
- Hos patienter med intermediær EUA risiko anbefales CT eller MR. Ved lymfeknuder med korteste diameter <15 mm er risiko for nodal spredning minimal. Ved lymfeknuder med korteste diameter >15 mm anbefales yderligere udredning for malignitet – eksempelvis med finnålsaspiration.
- Hos patienter med høj EAU risiko anbefales fortsat CT grundet tilgængelighed; samme forbehold angår for lymfeknudestørrelse som for intermediær risiko. DAPROCA finder Ga-68 PSMA PET/CT mindst ligeværdigt med CT; en anbefaling som førstevalg forventes med confirmative diagnostiske studier og generel tilgængelighed.

### **M-staging**

- Udredning af knoglemetastaser anbefales ikke hos patienter med lav-risiko sygdom.
- Udredning anbefales ved overvægt af Gleason grad 4+3 mønster hos patienter med intermediær risiko
- Udredning bør udføres ved højrisiko lokaliseret sygdom eller lokalavanceret sygdom.
- Udredning anbefales tillige hos patienter med knoglesmerter (uanset øvrige risikofaktorer), hvor anden ætiologi ikke er oplagt.
- Knogleskintigrafi anbefales udført som knogleskintigrafi med supplerende SPECT/lav-dosis CT ved inkonklusive fund.
- Ved tvivl om malignitet af fokal læsion på knogleskintigrafi og SPECT/lav-dosis CT anbefales supplerende MR eller CT.
- M-staging med <sup>18</sup>F-NaF PET/CT eller axial MRI kan overvejes
- Selvstændig M-staging med Ga-68 PSMA eller cholin PET/CT anbefales ikke.

- Hvis Ga-68 PSMA PET/CT eller cholin PET/CT er udført som N-staging, så kan denne skanning tillige anvendes til M-staging (således at selvstændig M-staging kan udelades).

#### **Kontrol af den asymptomatiske patient**

- Imaging anbefales ikke i kontrollen af den asymptomatiske patient med stabile PSA-værdier.

#### **Recidiv**

- Billeddannende metoder anbefales ikke i udredning af asymptomatiske patienter med biokemisk recidiv efter kurativt intenderet terapi.
- Ved mistanke om lokalrecidiv kan mpMRI, Ga-68 PSMA PET/CT eller cholin PET/CT kan overvejes.
- Ved mistanke om recidiv i lymfeknuder og/eller fjerne metastaser kan Ga-68 PSMA PET/CT, cholin PET/CT, MRI eller en kombination af CT og knogleskintigrafi overvejes.
- Ga-68 PSMA PET/CT anbefales ved behov for billeddiagnostik ved recidiv ved PSA er <1 ng/ml.

#### **Kontrol under livsforlængende terapi**

- Kontrol af tumor, lymfeknuder og bløddelsmetastaser anbefales udført med anatomisk billeddannende metoder (CT/MR).
- Kontrol af knoglemetastaser anbefales udført med knogleskintigrafi.
- Andre metoder, herunder PET/CT, anbefales ikke som kontrol af sygdomsaktivitet.
- Responsmonitorering af målbare læsioner kan overvejes med RECIST (CT/MR) og PCWG-kriterier (knoglemetastaser).

#### Reference List

1. Westphalen AC, Rosenkrantz AB: Prostate imaging reporting and data system (PI-RADS): reflections on early experience with a standardized interpretation scheme for multiparametric prostate MRI. *AJR Am J Roentgenol* 2014, 202:121-3.
2. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, Choyke P, Verma S, Villeirs G *et al*: ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol* 2012, 22:746-57.
3. Pokorny MR, De Rooij M, Duncan E, Schroder FH, Parkinson R, Barentsz JO *et al*: Prospective Study of Diagnostic Accuracy Comparing Prostate Cancer Detection by Transrectal Ultrasound-Guided Biopsy Versus Magnetic Resonance (MR) Imaging with Subsequent MR-guided Biopsy in Men Without Previous Prostate Biopsies. *European Urology* 2014, 66:22-9.



4. Moore CM, Robertson NL, Arsanious N, Middleton T, Villers A, Klotz L *et al*: Image-Guided Prostate Biopsy Using Magnetic Resonance Imaging-Derived Targets: A Systematic Review. *European Urology* 2013, 63:125-40.
5. Giesel FL, Sterzing F, Schlemmer HP, Holland-Letz T, Mier W, Rius M *et al*: Intra-individual comparison of (68)Ga-PSMA-11-PET/CT and multi-parametric MR for imaging of primary prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016, 43:1400-6.
6. Fendler WP, Schmidt DF, Wenter V, Thierfelder KM, Zach C, Stief C *et al*: 68Ga-PSMA-HBED-CC PET/CT detects location and extent of primary prostate cancer. *J Nucl Med* 2016.
7. Rahbar K, Weckesser M, Huss S, Semjonow A, Breyholz HJ, Schrader AJ *et al*: Correlation of Intraprostatic Tumor Extent with 68Ga-PSMA Distribution in Patients with Prostate Cancer. *J Nucl Med* 2016, 57:563-7.
8. Budaus L, Leyh-Bannurah SR, Salomon G, Michl U, Heinzer H, Huland H *et al*: Initial Experience of (68)Ga-PSMA PET/CT Imaging in High-risk Prostate Cancer Patients Prior to Radical Prostatectomy. *Eur Urol* 2016, 69:393-6.
9. Rhee H, Thomas P, Shepherd B, Gustafson S, Vela I, Russell PJ *et al*: Prostate Specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography May Improve the Diagnostic Accuracy of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging in Localized Prostate Cancer. *J Urol* 2016, 196:1261-7.
10. Eiber M, Weirich G, Holzapfel K, Souvatzoglou M, Haller B, Rauscher I *et al*: Simultaneous Ga-PSMA HBED-CC PET/MRI Improves the Localization of Primary Prostate Cancer. *Eur Urol* 2016.
11. Hovels AM, Heesakkers RA, Adang EM, Jager GJ, Strum S, Hoogeveen YL *et al*: The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clin Radiol* 2008, 63:387-95.
12. Birkhauser FD, Studer UE, Froehlich JM, Triantafyllou M, Bains LJ, Petralia G *et al*: Combined ultrasmall superparamagnetic particles of iron oxide-enhanced and diffusion-weighted magnetic resonance imaging facilitates detection of metastases in normal-sized pelvic lymph nodes of patients with bladder and prostate cancer. *Eur Urol* 2013, 64:953-60.
13. Fortuin AS, Deserno WM, Meijer HJ, Jager GJ, Takahashi S, Debats OA *et al*: Value of PET/CT and MR lymphography in treatment of prostate cancer patients with lymph node metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012, 84:712-8.
14. Evangelista L, Guttilla A, Zattoni F, Muzzio PC, Zattoni F: Utility of choline positron emission tomography/computed tomography for lymph node involvement identification in intermediate- to high-risk prostate cancer: a systematic literature review and meta-analysis. *Eur Urol* 2013, 63:1040-8.
15. Poulsen MH, Bouchelouche K, Hoilund-Carlsen PF, Petersen H, Gerke O, Steffansen SI *et al*: [18F]fluoromethylcholine (FCH) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) for lymph node staging of prostate cancer: a prospective study of 210 patients. *BJU Int* 2012, 110:1666-71.
16. Heck MM, Souvatzoglou M, Retz M, Nawroth R, Kubler H, Maurer T *et al*: Prospective comparison of computed tomography, diffusion-weighted magnetic resonance imaging and [11C]choline positron emission tomography/computed tomography for preoperative lymph node staging in prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014, 41:694-701.
17. Vag T, Heck MM, Beer AJ, Souvatzoglou M, Weirich G, Holzapfel K *et al*: Preoperative lymph node staging in patients with primary prostate cancer: comparison and correlation of quantitative imaging parameters in diffusion-weighted imaging and 11C-choline PET/CT. *Eur Radiol* 2014, 24:1821-6.
18. 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, 70:161-75.

19. Petersen LJ, Nielsen JB, Dettmann K, Fisker RV, Haberkorn U, Stenholt L *et al*: 68Ga-PSMA PET/CT for the detection of bone metastasis in recurrent prostate cancer and a PSA level <2 ng/ml: Two case reports and a literature review. *Mol Clin Oncol* 2017, In press.
20. Gupta M, Choudhury PS, Hazarika D, Rawal S: A Comparative Study of 68Gallium-Prostate Specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography-Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging for Lymph Node Staging in High Risk Prostate Cancer Patients: An Initial Experience. *World journal of nuclear medicine* 2017, 16:186-91.
21. Obek C, Doganca T, Demirci E, Ocak M, Kural AR, Yildirim A *et al*: The accuracy of 68Ga-PSMA PET/CT in primary lymph node staging in high-risk prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017.
22. Maurer T, Gschwend JE, Rauscher I, Souvatzoglou M, Haller B, Weirich G *et al*: Diagnostic Efficacy of (68)Gallium-PSMA Positron Emission Tomography Compared to Conventional Imaging for Lymph Node Staging of 130 Consecutive Patients with Intermediate to High Risk Prostate Cancer. *J Urol* 2016, 195:1436-43.
23. Pyka T, Okamoto S, Dahlbender M, Tauber R, Retz M, Heck M *et al*: Comparison of bone scintigraphy and 68Ga-PSMA PET for skeletal staging in prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016, 43:2114-21.
24. Petersen LJ, Mortensen JC, Bertelsen H, Zacho HD: Prospective evaluation of computer-assisted analysis of skeletal lesions for the staging of prostate cancer. *BMC Med Imaging* 2017, 17:40.
25. Sadeghi R, Tabasi KT, Bazaz SM, Kakhki VR, Massoom AF, Gholami H *et al*: Sentinel node mapping in the prostate cancer. Meta-analysis. *Nuklearmedizin* 2011, 50:107-15.
26. Joniau S, Van den Bergh L, Lerut E, Deroose CM, Haustermans K, Oyen R *et al*: Mapping of pelvic lymph node metastases in prostate cancer. *EurUrol* 2013, 63:450-8.
27. Zacho HD, Barsi T, Mortensen JC, Bertelsen H, Petersen LJ: Validation of contemporary guidelines for bone scintigraphy in prostate cancer staging: A prospective study in patients undergoing radical prostatectomy. *Scand J Urol* 2016, 50:29-32.
28. Palmedo H, Marx C, Ebert A, Kreft B, Ko Y, Turler A *et al*: Whole-body SPECT/CT for bone scintigraphy: diagnostic value and effect on patient management in oncological patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014, 41:59-67.
29. Lecouvet FE, Geukens D, Stainier A, Jamar F, Jamart J, d'Othee BJ *et al*: Magnetic resonance imaging of the axial skeleton for detecting bone metastases in patients with high-risk prostate cancer: diagnostic and cost-effectiveness and comparison with current detection strategies. *J Clin Oncol* 2007, 25:3281-7.
30. Lecouvet FE, El MJ, Collette L, Coche E, Danse E, Jamar F *et al*: Can whole-body magnetic resonance imaging with diffusion-weighted imaging replace Tc 99m bone scanning and computed tomography for single-step detection of metastases in patients with high-risk prostate cancer? *Eur Urol* 2012, 62:68-75.
31. Wondergem M, van der Zant FM, van der Ploeg T, Knol RJ: A literature review of 18F-fluoride PET/CT and 18F-choline or 11C-choline PET/CT for detection of bone metastases in patients with prostate cancer. *Nucl Med Commun* 2013, 34:935-45.
32. Hillner BE, Siegel BA, Hanna L, Duan F, Quinn B, Shields AF: 18F-fluoride PET used for treatment monitoring of systemic cancer therapy: results from the National Oncologic PET Registry. *J Nucl Med* 2015, 56:222-8.
33. Poulsen MH, Petersen H, Hoiland-Carlsen PF, Jakobsen JS, Gerke O, Karstoft J *et al*: Spine metastases in prostate cancer: comparison of technetium-99m-MDP whole-body bone scintigraphy, [(18) F]choline positron emission tomography(PET)/computed tomography (CT) and [(18) F]NaF PET/CT. *BJU Int* 2014, 114:818-23.
34. Fonager RF, Zacho HD, Langkilde NC, Petersen LJ: (18)F-fluoride positron emission tomography/computed tomography and bone scintigraphy for diagnosis of bone metastases in

newly diagnosed, high-risk prostate cancer patients: study protocol for a multicentre, diagnostic test accuracy study. *BMC Cancer* 2016, 16:10.

35. Beresford MJ, Gillatt D, Benson RJ, Ajithkumar T: A Systematic Review of the Role of Imaging before Salvage Radiotherapy for Post-prostatectomy Biochemical Recurrence. *Clin Oncol-Uk* 2010, 22:46-55.
36. Dewes S, Schiller K, Sauter K, Eiber M, Maurer T, Schwaiger M *et al*: Integration of (68)Ga-PSMA-PET imaging in planning of primary definitive radiotherapy in prostate cancer: a retrospective study. *Radiat Oncol* 2016, 11:73.
37. 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: a systematic review and meta-analysis. *Clin Nucl Med* 2013, 38:305-14.
38. von Eyben FE, Kairemo K: Meta-analysis of (11)C-choline and (18)F-choline PET/CT for management of patients with prostate cancer. *Nucl Med Commun* 2014, 35:221-30.
39. 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, 42:197-209.
40. Eiber M, Maurer T, Souvatzoglou M, Beer AJ, Ruffani A, Haller B *et al*: Evaluation of Hybrid (6)(8)Ga-PSMA Ligand PET/CT in 248 Patients with Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy. *J Nucl Med* 2015, 56:668-74.
41. 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* 2015, 56:1185-90.
42. van Leeuwen PJ, Stricker P, Hruby G, Kneebone A, Ting F, Thompson B *et al*: (68) Ga-PSMA has a high detection rate of prostate cancer recurrence outside the prostatic fossa in patients being considered for salvage radiation treatment. *BJU Int* 2016, 117:732-9.
43. Perera M, Papa N, Christidis D, Wetherell D, Hofman MS, Murphy DG *et al*: Sensitivity, Specificity, and Predictors of Positive 68Ga-Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol* 2016, 70:926-37.
44. Fuccio C, Castellucci P, Schiavina R, Santi I, Allegri V, Pettinato V *et al*: Role of 11C-choline PET/CT in the restaging of prostate cancer patients showing a single lesion on bone scintigraphy. *Ann Nucl Med* 2010, 24:485-92.
45. Mitchell CR, Lowe VJ, Rangel LJ, Hung JC, Kwon ED, Karnes RJ: Operational characteristics of (11)c-choline positron emission tomography/computerized tomography for prostate cancer with biochemical recurrence after initial treatment. *J Urol* 2013, 189:1308-13.
46. Morris MJ, Autio KA, Basch EM, Danila DC, Larson S, Scher HI: Monitoring the clinical outcomes in advanced prostate cancer: what imaging modalities and other markers are reliable? *Semin Oncol* 2013, 40:375-92.
47. Lecouvet FE, Talbot JN, Messiou C, Bourguet P, Liu Y, de Souza NM *et al*: Monitoring the response of bone metastases to treatment with Magnetic Resonance Imaging and nuclear medicine techniques: a review and position statement by the European Organisation for Research and Treatment of Cancer imaging group. *Eur J Cancer* 2014, 50:2519-31.
48. Baum RP, Kulkarni HR, Schuchardt C, Singh A, Wirtz M, Wiessalla S *et al*: 177Lu-Labeled Prostate-Specific Membrane Antigen Radioligand Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Safety and Efficacy. *J Nucl Med* 2016, 57:1006-13.