

PŮVODNÍ PRÁCE

Porovnání přípravy radiofarmaka ^{68}Ga -PSMA-11 na dvou českých pracovištích

Comparison of the preparation of the radiopharmaceutical ^{68}Ga -PSMA-11 at two Czech worksites

Michal Budinský • Vendula Janků

Došlo 17. února 2023 / Přijato 28. března 2023

Souhrn

Radiofarmakum ^{68}Ga -PSMA-11 patří k nejnovějším pozitronovým radiofarmakům, která jsou dostupná i pro pracoviště nukleární medicíny v České republice. Přípravu radiofarmaka lze realizovat manuálně nebo instrumentálně s využitím syntetizačního modulu. I přes vyšší technologickou náročnost přípravy je úspěšnost syntézy tohoto radiofarmaka oběma způsoby velmi vysoká a hodnocené kvalitativní parametry radiofarmaka jsou manuálním i instrumentálním způsobem přípravy srovnatelné. Také po stránce profesní expozice příprava ^{68}Ga -PSMA-11 nijak významně neovlivňuje výsledky celotělové a prstové dozimetrie.

Klíčová slova: radiofarmacie • gallium-68 • ^{68}Ga -PSMA-11 • instrumentace

Summary

Radiopharmaceutical ^{68}Ga -PSMA-11 is one of the newest positron radiopharmaceuticals available for nuclear medicine departments in the Czech Republic. The radiopharmaceutical preparation can be carried out manually or instrumentally using modules for synthesis. Despite the greater technological difficulty of preparation, the success of synthesis of this radiopharmaceutical by both methods is very high, and the evaluated quality parameters of the radiopharmaceuti-

cal are comparable by both manual and instrumental preparation methods. Also, regarding professional exposure, the preparation of ^{68}Ga -PSMA-11 does not significantly affect the whole-body and finger dosimetry results.

Key words: radiopharmacy • gallium-68 • ^{68}Ga -PSMA-11 • instrumentation

Úvod

Radiofarmaka značená galliem-68 představují pro většinu českých pracovišť nukleární medicíny prakticky neodzkoušenou skupinu radiofarmak. To ovšem neznamená, že se jedná o neznámá a úplně nová radiofarmaka. Do České republiky se tato radiofarmaka dostala poměrně pozdě – až v průběhu roku 2018 – a jejich start byl ovlivněn poměrně náročnou a zdoluhavou předregistrační cestou v dobách minulých, v současné době jejich použití limituje především ekonomická a technologická náročnost jejich přípravy. První z těchto radiofarmak ^{68}Ga -PSMA-11 bylo připravováno v režimu specifického léčebného programu (SpLP) ve FN Plzeň. ^{68}Ga -DOTATOC jako registrovaný přípravek je v České republice k dispozici od poloviny roku 2019 a ^{68}Ga -PSMA-11 v režimu dalšího SpLP je pak k dispozici od roku 2021.

Jako zdroj radionuklidu gallia-68, který je využíván k radionuklidovému značení vhodných peptidů, je k dispozici v současné době pouze jediný registrovaný radionuklidový generátor $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ – generátor GalliaPharm (Eckert & Ziegler Radiopharma GmbH, Berlín, Německo). K syntéze radiofarmaka lze využít cestu radiofarmaceutické výroby, ta je však vzhledem k požadavkům správné výrobní praxe v současné době na českých pracovištích nukleární medicíny nereálná. Druhou dostupnější variantou syntézy je pak příprava radiofarmak značených galliem-68 s využitím kitů pro přípravu radiofarmak. K tomuto účelu jsou v současné době dostupné pouze dva kity pro přípravu radiofarmak – SOMAkit TOC (Advan-

PharmDr. Michal Budinský (✉)

Ústavní lékárna, Masarykův onkologický ústav

Žlutý kopec 7, 656 52 Brno

Ústav aplikované farmacie, Farmaceutická fakulta MU

Palackého třída 1964/1, 602 00 Brno

e-mail: budinsky@mou.cz

V. Janků

Ústavní lékárna, Nemocnice České Budějovice

B. Němcové 585/54, 370 01 České Budějovice

ced Accelerator Applications, Saint Genis Pouilly, Francie) registrovaný kit pro přípravu radiofarmaka ^{68}Ga -DOTATOC k diagnostice neuroendokrinních nádorů a PSMA-11 sterile cold kit configuration A – 25 μg (Advanced Nuclear Medicine Ingredients, Herstal, Belgie), kit dostupný v rámci SpLP určený k syntéze radiofarmaka ^{68}Ga -PSMA-11 k uroonkologické diagnostice. Kromě výše zmiňovaného generátoru a dvou kitů pro přípravu radiofarmak existují jistě i další radionuklidové generátory $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ a kity pro přípravu radiofarmak značených galliem-68, ty jsou však pro český trh neregistrované nebo dostupné pouze v rámci klinického hodnocení. Je pravděpodobné, že v průběhu roku 2023 se na českém trhu objeví již registrovaný kit pro přípravu radiofarmaka ^{68}Ga -PSMA-11, čímž nahradí kit pro přípravu radiofarmaka v režimu SpLP.

Molekulárním cílem radiofarmaka ^{68}Ga -PSMA-11 je prostatický specifický membránový antigen, nejčastěji u karcinomu prostaty^{1–4)}, z off-label indikací to pak mohou být např. gliomy⁵⁾, hepatocelulární karcinom^{6, 7)} a karcinom prsu^{8, 9)}. Obměnou diagnostického radionuklidu gallia-68 za terapeutické radionuklidy typu lutecium-177 a aktinium-223 je pak radiofarmakum použitelné teranosticky^{10–12)}.

Příprava radiofarmaka značeného galliem-68 od eluce radionuklidového generátoru $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ a zisku radionuklidu gallia-68 přes radionuklidové značení peptidu za vhodných reakčních podmínek až po přípravu aplikační dávky pro pacienta může probíhat manuálně a/nebo s využitím radiofarmaceutické instrumentace v podobě syntetizačních modulů a rozplňovacích zařízení. Cílem využití této instrumentace je kromě automatizace provozu a redukce případného pochybení personálu při přípravě radiofarmaka také redukce profesní expozice.

Cílem tohoto sdělení je popsat přípravu a hodnocení jakosti radiofarmaka ^{68}Ga -PSMA-11 z kitu pro přípravu radiofarmaka s využitím pumpy EluGen (Eckert & Ziegler Radiopharma GmbH, Berlín, Německo) k instrumentální eluci radionuklidového generátoru $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ a následnou manuální přípravou radiofarmaka ^{68}Ga -PSMA-11 a kompletně instrumentální způsobu přípravy radiofarmaka ^{68}Ga -PSMA-11 s využitím syntetizačního modulu KitLab (Eckert & Ziegler Radiopharma GmbH, Berlín, Německo). Druhým cílem je pak zhodnocení technologických zkušeností s tímto radiofarmakem, včetně vyhodnocení profesní expozice radiofarmaceutického personálu na pracovištích Ústavní lékárny Masarykova onkologického ústavu (ÚL MOÚ) v Brně a Ústavní lékárny Nemocnice České Budějovice (ÚL ČB). Obě tyto Ústavní lékárny připravují radiofarmaka pro své Oddělení nukleární medicíny.

Pokusná část

Příprava radiofarmaka ^{68}Ga -PSMA-11

Příprava radiofarmaka PSMA-11 značeného galliem-68 probíhá za aseptických podmínek v souladu s požadavky SPC a požadavky správné radiofarmaceutické praxe. Představuje technologické operace v podobě zisku ra-

dionuklidu gallia-68 elucí z radionuklidového generátoru $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ a jeho využití k radionuklidovému značení peptidu PSMA-11 za vhodných reakčních podmínek. Následně je připravené radiofarmakum podrobeno hodnocení jakosti a propuštěno k aplikaci. Po propuštění radiofarmaka k aplikaci je radiofarmakum rozplněno na jednotlivé aplikační dávky ve stíněné injekční stříkačce. Připravená injekční stříkačka s radiofarmakem je opatřena signaturou a předána k aplikaci pacientovi.

Příprava radiofarmaka ^{68}Ga -PSMA-11 s využitím EluGen

V MOÚ je k zisku radionuklidu gallia-68 využívána eluční pumpa EluGen (obr. 1). Další příprava radiofarmaka – radionuklidové značení za vhodných reakčních podmínek pak probíhá výhradně manuálně.

EluGen je velmi jednoduchý systém (pumpa) k automatické eluci radionuklidového generátoru Gallia-pharm. Svojí funkcí umožňuje provést preeluční proplach radionuklidového generátoru $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$, ale i provedení eluce radionuklidového generátoru ke značení peptidů dostupných v podobě kitů pro přípravu radiofarmak. Nahrazuje tak manuální proplach



Obr. 1. Eluční pumpa EluGen

radionuklidového generátoru z injekční stříkačky, a je tak vhodným prvkem radiační ochrany (RO) personálu. Jako stand-alone systém sice nevyžaduje instalaci v laminárním boxu, ale vzhledem k RO personálu a ochranně produktu (sterility radiofarmaka) je instalace v laminárním boxu žádoucí. Systém je ovládán přes dotykový display, jako nástroj pokročilý RO lze využít i možnost dálkového ovládání. V jednoduchém menu systému jsou nastavitelné parametry eluce – objem a rychlost eluce roztokem ultračisté 0,1M kyseliny chlorovodíkové. Tak jako ostatní zařízení pro instrumentální přípravu radiofarmak i EluGen využívá specifický spotřební materiál. Jedná se o C-ELUGEN-HCL-VS1 (Eckert & Ziegler Radiopharma GmbH, Berlín, Německo), který se skládá z hadičky s infuzním trnem k napojení vaku s elučním roztokem ultračisté 0,1M kyseliny chlorovodíkové na jedné straně a ventilu s injekční stříkačkou pro náběr elučního roztoku ultračisté 0,1M kyseliny chlorovodíkové na straně druhé.

Z injekčních lahvíček kitu jsou odstraněny uzávěry, povrch lahvíček je ořten antiseptikem k dezinfekci povrchu. Po oschnutí antiseptika se umístí bezjehlový přepouštěcí adaptér na sterilní injekční lahvičku s octanovým pufrům a zatlačením je propíchnuto její septum. Takto připravená injekční lahvička s bezjehlovým adaptérem je obrácena dnem vzhůru a nasazena na sterilní injekční lahvičku s obsahem peptidu PSMA-11. Zatlačením je propíchnuto její septum. Octanový pufr vteče do lahvičky s peptidem PSMA-11. Jemným kruživým pohybem je obsah důkladně promíchán. Po připojení injekční stříkačky na boční ventil adaptéru je odebrán obsah injekční lahvičky. K prázdné evakuované injekční lahvičce se pomocí sterilní jehly potažené silikonem a membránového filtru připojí výstupní linka radionuklidového generátoru. Generátor $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ je propláchnut manuálně nebo pomocí vhodné pumpy 5 ml sterilního roztoku ultračisté 0,1M kyseliny chlorovodíkové přímo do sterilní evakuované injekční lahvičky. Na konci eluce se odpojí generátor od sterilní injekční lahvičky s obsahem eluátu [^{68}Ga]chloridu gallitého vytažením jehly ze septa a přidá se reakční pufr smíchaný s peptidem PSMA-11. Takto připravená injekční lahvička je inkubována po dobu 5 minut při laboratorní teplotě. U připraveného radiofarmaka je stanovena jeho aktivita v becquerelech. Pomocí pinzety je injekční lahvička přesunuta do komory měřidla aktivity typu Curi-mentor 4 (PTW, Freiburg, Německo) nebo Isomed 2010 (Nuvi Instruments GmbH, Drážďany, Německo), odečte se naměřená hodnota aktivity a je vytištěn identifikační štítek, který je nalepen do protokolu o přípravě radiofarmaka.

Hodnocení jakosti radiofarmaka ^{68}Ga -PSMA-11

U radiofarmaka ^{68}Ga -PSMA-11 je hodnocen vzhled, hodnota pH a efektivita značení. Vzhled radiofarmaka je hodnocen vizuálně, roztok musí být bezbarvý až slabě nažloutlý – prakticky bez viditelných částic. Hodnota pH je hodnocena pomocí indikátorových proužků k měření pH. Na indikátorový proužek je nanesena

injekční stříkačkou kapka vzorku. Požadovaná hodnota pH je v rozsahu 4 až 5. Efektivita značení je hodnocena metodou chromatografie na tenké vrstvě. Stanovuje se množství koloidního gallia-68. Jako stacionární fáze je využíván chromatografický papír se skleněnými vlákny iTLC-SG (Agilent Technologies, Santa Clara, USA) nastříhaný na pruhy o rozměru 1 × 12 cm. Pro stanovení koloidního gallia-68 je používán jako mobilní fáze roztok octanu amonného (77 g/l) ve vodě smísený s methanolem v poměru 1 : 1 v/v. Vyvíjecí komora iTLC je připravena nalitím mobilní fáze do výšky 3–4 mm. Analyzovaný vzorek radiofarmaka ^{68}Ga -PSMA-11 je nanesen na pruh chromatografického papíru pomocí injekční stříkačky 1 cm od okraje, následně je pruh pinzetou vložen do vyvíjecí komory. Po dosažení čela 1 cm od horního okraje je pruh chromatografického papíru pinzetou vyjmut z kolony, osušen a analyzován s využitím iTLC skeneru MiniScanPRO (Eckert & Ziegler Radiopharma GmbH, Berlín, Německo). Maximální množství nečistot je do 5 % koloidního gallia-68.

Příprava radiofarmaka ^{68}Ga -PSMA-11 s využitím KitLab

Na českobudějovickém pracovišti je k zisku radionuklidu gallia-68 i jeho použití k radionuklidovému značení peptidu PSMA-11 využíván syntetizační modul KitLab (obr. 2).

Systém KitLab představuje syntetizační modul, který nabízí automatizované řešení pro přípravu radiofarmak značených galliem-68 z licencovaných sad (kitů pro přípravu radiofarmak). Obdobně jako i jiné syntetizační



Obr. 2. Syntetizační modul KitLab

moduly využívá i KitLab ke svému každodennímu provozu jednorázové kazety – soustavy navzájem propojených hadiček CP-GA-TLX0101 (Eckert & Ziegler Radiopharma GmbH, Berlín, Německo). Nejdůležitější částí modulu je peristaltická pumpa se čtyřmi nezávisle programovatelnými kanály, které se mohou otáčet v obou směrech. Na pumpu, která přenáší tekutiny v průběhu syntézy do/z injekčních lahvíček kitu, je nasazena sterilní jednorázová kazeta. Konce kazety jsou připojeny k příslušným lahvíčkám kitu a ke zdroji radionuklidu – generátoru $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$.

Jednorázové kazety jsou dodávány s RFID kartou pro inicializaci přípravy pomocí zařízení KitLab. Požadovaný program syntézy se načte přiložením příslušné RFID karty ke čtečce. Po stisknutí tlačítka start na syntetizačním modulu se spustí proces syntézy radiofarmaka. Syntéza radiofarmaka pak probíhá automaticky – za vhodných reakčních podmínek je peptid PSMA-11 označen elucí získaným radionuklidem. Po dokončení syntézy zařízení zapisuje údaje o šarži značení na kartu RFID. Podle požadavků pracoviště je možné vytisknout protokol o přípravě radiofarmaka, případně může být tento protokol dále archivován v provozní dokumentaci pracoviště.

Zařízení také nabízí funkci preeluce generátoru $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ v plánovaném datu a čase. Příprava radiofarmaka ^{68}Ga -PSMA-11 s využitím modulu KitLab je z části podobná s manuální přípravou radiofarmaka ^{68}Ga -PSMA-11 s tím rozdílem, že lahvička s obsahem peptidu PSMA-11 smíchaným s reakčním pufem je připojena přímo k jednorázové kazetě. Na další vstupy jednorázové kazety se připojují výstupní linka generátoru $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ (přívod gallia-68), lahvička pro konečný produkt (připravené radiofarmakum) a lahvička pro odběr vzorku k hodnocení jakosti radiofarmaka.

Hodnocení jakosti připraveného radiofarmaka ^{68}Ga -PSMA-11 s využitím KitLab probíhá stejným způsobem jako v případě manuální přípravy radiofarmaka. Hodnocené parametry jakosti jsou stejné.

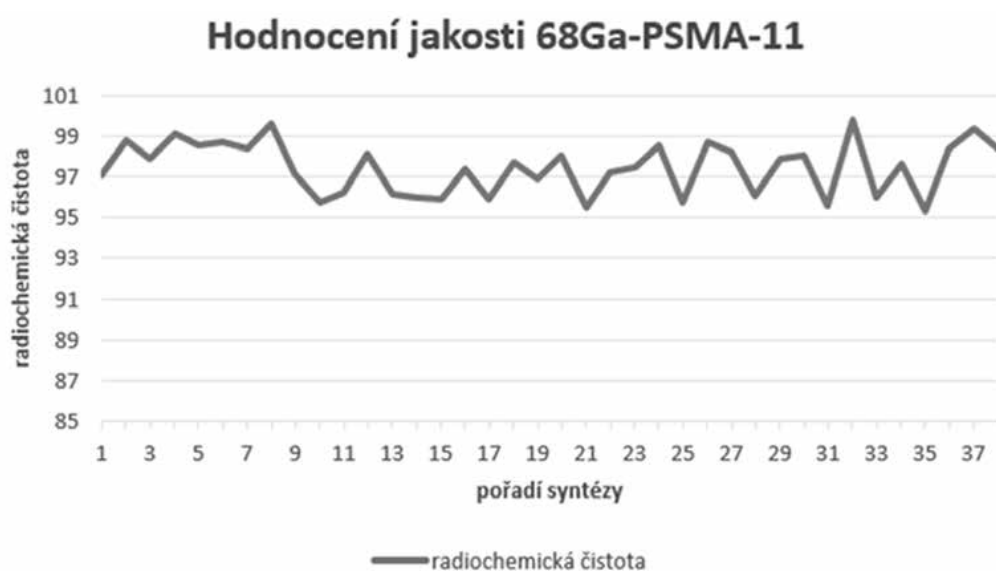
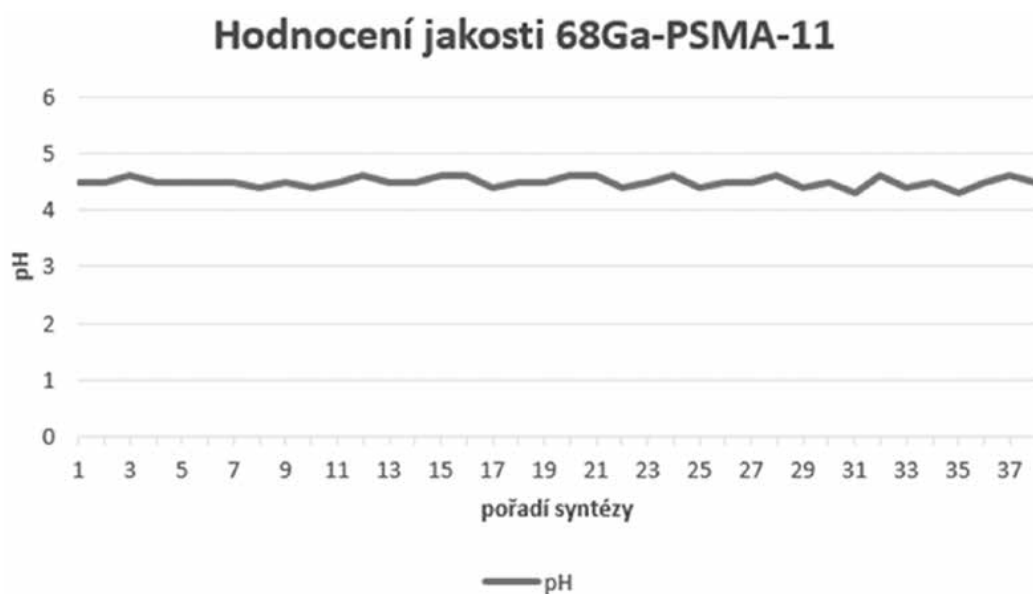
Výsledky

V MOÚ je radiofarmakum ^{68}Ga -PSMA-11 připravováno od března 2021. K zisku radionuklidu gallia-68 z radionuklidového generátoru $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ je využívána pumpa EluGen, příprava radiofarmaka (radionuklidové značení a odběr vzorku pro kontrolu kvality) pak probíhá manuálně, příprava aplikační dávky probíhá instrumentálně pomocí zařízení $\mu\text{DDS-A}$ (Tema Sinergie, Faenza, Itálie). Od března 2021 do listopadu 2022 bylo v ÚL MOÚ provedeno celkem 89 syntéz radiofarmaka ^{68}Ga -PSMA-11 s celkovou úspěšností syntézy 98,88 %. V 88 případech bylo radiofarmakum po provedení hodnocení jakosti propuštěno k aplikaci, v jednom případě bylo radiofarmakum vzhledem k nevyhovující radiochemické čistotě (více než 5 % nečistot) nepropuštěno a následně zlikvidováno v radioaktivním odpadu jako nepoužitelné léčivo. Výsledná radiochemická čistota byla v průměru 98,96 % (medián 99,17 %). Výsledky hodnocení jakosti – radiochemické čistoty a hodnoty pH – jsou zachyceny v následujících dvou grafech (obr. 3, 4).

Po stránce profesní expozice radiofarmaceutických pracovníků MOÚ nedochází při rozšíření spektra PET radiofarmak o ^{68}Ga -PSMA-11 k významným změnám v kolektivních dávkách na prsty ani tělo. V prstové dozimetrii jsou kolektivní roční dávky 104,9 mSv v roce 2021 a 105,9 mSv v roce 2022 (nárůst o 0,95 %), v celotělové dozimetrii jsou kolektivní roční dávky 0,26 mSv v roce 2021 a 0,20 mSv v roce 2022 (pokles o 23 %), což představuje velmi nízké hodnoty profesní expozice, které jsou tak nejen legislativně ale i společensky akceptovatelné. Vzhledem k používání jednoho společného dozimetru pro přípravu všech ostatních radiofarmak (značených fluorem-18 a techneciem-99m), není však možné v kolektivu pracovníků ani v případě jednotlivce určit hodnotu profesní expozice odpovídající přípravě a hodnocení jakosti ^{68}Ga -PSMA-11.



Obr. 3. Radiochemická čistota radiofarmaka ^{68}Ga -PSMA-11 ÚL MOÚ Brno

Obr. 4. Hodnota pH radiofarmaka ^{68}Ga -PSMA-11 ÚL MOÚ BrnoObr. 5. Radiochemická čistota radiofarmaka ^{68}Ga -PSMA-11 ÚL České BudějoviceObr. 6. Hodnota pH radiofarmaka ^{68}Ga -PSMA-11 ÚL České Budějovice

V ÚL ČB je ^{68}Ga -PSMA-11 připravováno od května 2022. Zkušenost tohoto pracoviště je tedy nižší. K zisku radionuklidu gallia-68 a následnému radionuklidovému značení je využíváno instrumentální zařízení KitLab. Příprava aplikační dávky probíhá instrumentálně pomocí zařízení Měřicí stanice pro přípravu dávek radiofarmak typ PT459R2 (Lynax s.r.o., Týnec nad Sázavou, Česká republika). Celkem bylo provedeno 38 syntéz s celkovou úspěšností 100 %. Výsledná radiochemická čistota byla v průměru 97,44 % (medián 97,66 %). Výsledky hodnocení jakosti – radiochemické čistoty a hodnoty pH jsou zachyceny v následujících dvou grafech (obr. 5, 6).

Po stránce profesní expozice radiofarmaceutických pracovníků ÚL ČB došlo v roce 2022 k vzestupu profesní expozice na prsty i na tělo. Z kolektivní dávky na prsty ve výši 82,5 mSv v roce 2021 došlo k nárůstu hodnoty až na 100,9 mSv v roce 2022 (nárůst o 22 %), kolektivní dávky na tělo vzrostly z 0,12 mSv v roce 2021 na 0,49 mSv v roce 2022 (nárůst o 408 %). Tato zvýšená expozice na prsty a na tělo je vysvětlena zácvikem dvou nových radiofarmaceutů (jejich individuální dávky na prsty v roce 2022 byly 24,0 mSv a 14,0 mSv, na tělo 0,29 mSv a 0,15 mSv). Profesní expozice na prsty i na tělo se u ostatních pracovníků v letech 2021 a 2022 výrazně nezměnily. I přes numericky významný nárůst profesní expozice (především v expozici na tělo) jde o hodnoty velmi nízké, provozně vyhovující a dostatečně vzdálené od hodnot legislativních limitů. Opět i zde platí, že vzhledem k používání jednoho společného dozimetru pro přípravu všech ostatních radiofarmak není ani zde možné v kolektivu pracovníků ani u jednotlivce určit hodnotu profesní expozice odpovídající pouze přípravě a hodnocení jakosti ^{68}Ga -PSMA-11.

Diskuze

Syntéza radiofarmaka z kitu pro přípravu radiofarmak může probíhat manuálně, tak jak ji známe u nejběžnějších radiofarmak značených techneciem-99m, ale i s využitím moderních syntetizačních modulů, které umožňují automatizaci provozu, redukci možného pochybení personálu při přípravě radiofarmaka, ale slouží také jako nástroj RO s cílem redukce profesní expozice. Při srovnání dvou rozdílných metod přípravy radiofarmaka ^{68}Ga -PSMA-11 na dvou pracovištích je dosaženo prakticky stejné úspěšnosti syntézy radiofarmaka a lze konstatovat, že po stránce radiofarmaceutické technologie tato instrumentace význam prakticky nemá. Dozimetrické zhodnocení manuální a instrumentální přípravy ^{68}Ga -PSMA-11 je vzhledem k používání společného dozimetru pro ostatní radiofarmaka komplikované. Nárůst v profesní expozici v ÚL ČB je sice v celotělové dozimetrii výrazný, je však nejspíše ovlivněn zácvikem dvou nových radiofarmaceutů. Rozhodně však tento nárůst není kritický. Vzhledem k zácviku nových pracovníků a kratší praxi s galliem-68 byla tato zvýšená expozice očekávána. Může se tak zdát, že in-

strumentace přípravy ^{68}Ga -PSMA-11 s využitím modulu KitLab nepřináší předpokládanou redukci profesní expozice (a tedy optimalizaci RO), ale jev opačný, a to nárůst profesní expozice na prsty i na tělo. Ale z druhého pohledu mohla tato instrumentace zapříčinit odvrácení ještě vyšší profesní expozice na prsty a tělo. Teprve až další praxe ukáže, jak toto zařízení skutečně ovlivňuje profesní expozici.

Závěr

Dostupnost kitu pro přípravu radiofarmak ke značení galliem-68 umožňuje uskutečnit syntézu této skupiny radiofarmak na pracovištích nukleární medicíny bez nutnosti správné výrobní praxe. Dostupnost těchto kitů pro přípravu radiofarmak je však pro český trh prozatím omezená. Také proto jsou zkušenosti s těmito radiofarmaky, ale i technologií umožňující uskutečnit jejich přípravu omezené. Příprava radiofarmaka ^{68}Ga -PSMA-11 z kitu pro přípravu radiofarmak lze uskutečnit různými způsoby – manuálně a instrumentálně. Při obou způsobech práce je dosaženo vysoké úspěšnosti syntézy. Úspěšnost syntézy v MOÚ je 98,88% (88 z 89), v ÚL ČB dosahuje 100 % (38 z 38). Po stránce hodnocení jakosti radiofarmaka je v MOÚ dosahováno vyšší radiochemické čistoty – průměrně 98,96 %. Na českobudějovické nukleární medicíně je radiochemická čistota v průměru 97,44 %. Hodnota pH v MOÚ je v průměru 4,3, v Českých Budějovicích je průměrná hodnota pH 4,5.

Střet zájmů: žádný.

Literatura

1. **García Garzón J. R., de Arcocha Torres M., Delgado-Bolton R., Ceci F., Alvarez Ruiz S., Orcajo Rincón J., Caresia Aróztegui A. P., García Velloso M. J., García Vicente A. M.** ^{68}Ga -PSMA PET/CT in prostate cancer. *Rev. Esp. Med. Nucl. Imagen Mol. (Engl. Ed.)* 2018; 37(2), 130–138. doi: 10.1016/j.rem.2017.07.004
2. **Erdoğan M., Özkan E. E., Öztürk S. A., Yıldız M., Şengül S. S.** The Role of Ga-68 PSMA PET/CT Scan on Differentiating of Oligometastatic and High Risk Prostate Cancer. *Mol. Imaging Radionucl. Ther.* 2020; 29(3), 98–104. doi: 10.4274/mirt.galenos.2020.89421
3. **Esen T., Kiliç M., Seymen H., Acar Ö., Demirkol M. O.** Can Ga-68 PSMA PET/CT replace conventional imaging modalities for primary lymph node and bone staging of prostate cancer? *Eur. Urol. Focus* 2020; 6(2), 2018–2020. doi: 10.1016/j.euf.2019.05.005
4. **Haberkorn U., Eder M., Kopka K., Babich J. W., Eisenhut M.** New Strategies in Prostate Cancer: Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA) Ligands for Diagnosis and Therapy. *Clin. Cancer Res.* 2016; 22(1), 9–15. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0820
5. **Bertagna F., Albano D., Cerudelli E., Gazzilli M., Giubini R., Treglia G.** Potential of Radiolabeled PSMA PET/CT or PET/MRI Diagnostic Procedures in Gliomas/Gliob-

- lastomas. *Current Radiopharmaceuticals* 2020; 13, 94–98. doi: 10.2174/1874471012666191017093721
6. **Kunikowska J., Cieślak B., Gierej B., Patkowski W., Kraj L., Kotulski M., Zieniewicz K., Królicki L.** [68 Ga] Ga-Prostate-Specific Membrane Antigen PET/CT: a novel method for imaging patients with hepatocellular carcinoma. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2021; 48(3), 883–892. doi: 10.1007/s00259-020-05017-0.
7. **Muzaffar S., Ahmed N., Rahman U., Al Kandari F., Usmani S.** 68 Ga-Prostate-Specific Membrane Antigen Uptake as a Surrogate Biomarker of Neovascularity in Hepatocellular Carcinoma. *Indian J. Nucl. Med.* 2021; 36(1), 90–91. doi: 10.4103/ijnm.IJNM_38_20
8. **Bertagna F., Albano D., Cerudelli E., Gazzilli M., Tomasini D., Bonu M., Giubbini R., Treglia G.** Radio-labeled PSMA PET/CT in breast cancer. A systematic review. *Nucl. Med. Rev.* 2020; 23(1), 32–35. doi: 10.5603/NMR.2020.0004
9. **Sathekge M., Modiselle M., Vorster M., Mokgoro N., Nyakale N., Mokaleng B., Ebenhan T.** 68Ga-PSMA imaging of metastatic breast cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2015; 42(9), 1482–1483. doi: 10.1007/s00259-015-3066-x
10. **Kumar A., Ballal S., Yadav M. P., ArunRaj S. T., Haresh K. P., Gupta S., Damle N. A., Garg A., Tripathi M., Bal Ch.** 177Lu-/68Ga-PSMA Theranostics in Recurrent Glioblastoma Multiforme. *Clin. Nucl. Med.* 2020; 45(2), e512–e513. doi: 10.1097/RLU.0000000000003142
11. **Kunikowska J., Charzyńska I., Kuliński R., Pawlak D., Maurin M., Królicki L.** Tumor uptake in glioblastoma multiforme after IV injection of [177Lu] Lu-PSMA-617. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2020; 47(6), 1605–1606. doi: 10.1007/s00259-020-04715-z
12. **Plichta K. A., Graves S. A., Buatti J. M.** Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA) Theranostics for Treatment of Oligometastatic Prostate Cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(12095). doi: 10.3390/ijms222212095