



# Prostat Kanserinde Ürolog için Bilgiler; Ga-68-Prostat Spesifik Membran Antijen Pozitron Emisyon Tomografisi/ Bilgisayarlı Tomografi Sintigrafisi

## Information about Prostate Cancer for Urologist; Ga-68 Prostate Specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography/Computed Tomography Scintigraphy

Dr. Levent Kabasakal

*Istanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

### Öz

Bir glutamat karboksipeptidaz II enzimi olan prostat spesifik membran antijen (PSMA), bu enzimin inhibisyonu için geliştirilen küçük molekülü peptidlerin radyo işaretlenmesi sonucunda son yıllarda heyecan verici bir radyofarmasötiğe dönüşmüştür. Ga-68-PSMA pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (BT) sintigrafisi ile yapılan çalışmalar bu ajanın prostat kanserinin kendisinde ve lenf, kemik ve organ metastazlarında yoğun olarak tutulum gösterdiğini ortaya çıkarmıştır. Özellikle biyokimyasal nüksü olan hastalarda %80'lere varan oranlarda, prostat spesifik antijen düzeyi ile ilişkili olarak pozitiflik oranı yakalamıştır. Sensitivitesinin hem BT ve manyetik rezonans görüntüleme hem de F18-kolinden daha iyi olduğu gözükmemektedir. Evreleme endikasyonu için de çok başarılı olabileceğine dair bulgular mevcuttur. Lu-177-PSMA ise prostat kanserine spesifik olarak kastrasyona dirençli hastalarda yeri olabileceği gözükmemektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Prostat kanseri, pozitron emisyon tomografisi/ bilgisayarlı tomografi, prostat spesifik membran antijen, Ga-68-prostat spesifik membran antijen, Lu-177-prostat spesifik membran antijen, biyokimyasal nüks

### Giriş

Bir fizikçi, felsefeci ve bilim tarihçisi olan Khun (1) (1922-1996), "Bilimsel Devrimlerin Yapısı" adlı kitabında ilk kez "paradigma" kavramını kullanmıştır. 1962 yılında yayınlanan kitap bilim çevrelerinde büyük yankı uyandırmıştır ve halen de tartışılmaktadır. Khun'a (1) göre bilimsel gelişmeler süreklilik oluşturmaz ve önceki bilgilerin birbiri üzerine toplanmasıyla gerçekleşmez. Tam aksine sürekli kesintiye uğrar ve zıplamalar şeklinde oluşur. Yeni gelişen duruma da "paradigma sapması" (paradigm shift) adını verir. Günümüze baktığımızda Khun'un (1) açıkladığı bu durum prostat spesifik membran antijen (PSMA) pozitron emisyon tomografisi (PET)/bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülemesiyle prostat kanserinde (PK) ortaya

### Summary

Recently, prostate-specific membrane antigen (PSMA), a glutamate carboxypeptidase II enzyme, has transformed into an excited radiopharmaceutical agent as a result of radiolabeling of small peptides that are developed for the inhibition of this enzyme. Studies performed with Ga-68 PSMA positron emission tomography/computed tomography (CT) scintigraphy revealed an intensive involvement of this agent in prostate cancer itself and in the metastasis of lymph nodes, bones and organs. Positive rates associated with prostate-specific antigen levels were detected in the ratio of approximately 80% especially in patients with biochemical relapse. The sensitivity was found to be better than both CT and magnetic resonance imaging, and F18 choline as well. There are also findings that might be considered as successful for the staging of indication. Lu-177 PSMA might be effective in patients resistant to castration as being specific to prostate cancer.

**Keywords:** Prostate cancer, positron emission tomography/computed tomography, prostate-specific membrane antigen, Ga-68 prostate specific membrane antigen, Lu-77 prostate specific membrane antigen, biochemical relapse

çıkması gözükmemektedir ve PK'da gerçekten de olağanüstü bir devrimsel özellik gösterip bir paradigma değişikliğine yol açmıştır. PK'nın daha iyi evrelemesinin yapılması, daha iyi ve doğru yeniden evrelemesinin yapılması ve tedavi cevabının daha iyi değerlendirilebiliyor olması, hastaların gerçek klinik durumlarının anlaşılması kullanılan tedavilerin sonuçlarını da etkileyeceğini ve daha rafine hale getireceğini şimdiden öngörmek yanlış olmayacaktır.

### Prostat Spesifik Membran Antijen

PSMA esasında glutamat karboksipeptidaz II denilen ve görevi tam olarak tanımlanmayan çinko bağımlı bir enzimdir (2). Bu enzim bir nöropeptid olan N-asetilspartilglutamati, N-asetilspartat

ve glutamata hidrolize eder ve en çok beyinde bulunur. Bir nörotransmitter olarak beyindeki glutamat miktarının bazı nöropsikiyatrik hastalıklarda çok arttığı bulunmuş ve 90'lı yılların başında bu tür hastalıkları tedavi etmek amacıyla, beyindeki glutamat miktarını azaltmak için bu enzimi inhibe etmeye yönelik çeşitli inhibitör ilaçlar geliştirilmek istenmiş, ancak hiçbiri klinik sonuç elde edememiştir. Daha sonra bu enzimin tükürük bezleri, ince barsak, böbrek, karaciğer, prostat gibi diğer organlarda da bulunduğu ama en çok PK'da bulunduğu ve miktarının kanser gradı ve saldırganlığıyla arttığı hastalığın lenf ve kemik metastazlarında ise en çok olduğu saptanmış ve PSMA adı verilmiştir (3). Daha da önemlisi enzim herhangi bir şekilde bir inhibitör ile karşılaştığında inhibitör ile beraber hücre içerisine girdiği ve orada kaldığı bulunmuştur ki, bu nedenle nükleer tıp hekimlerinin ve radyofarmasistlerin ilgi odağı olmuştur.

### Prostat Spesifik Membran Antijen Radyofarmasötikleri

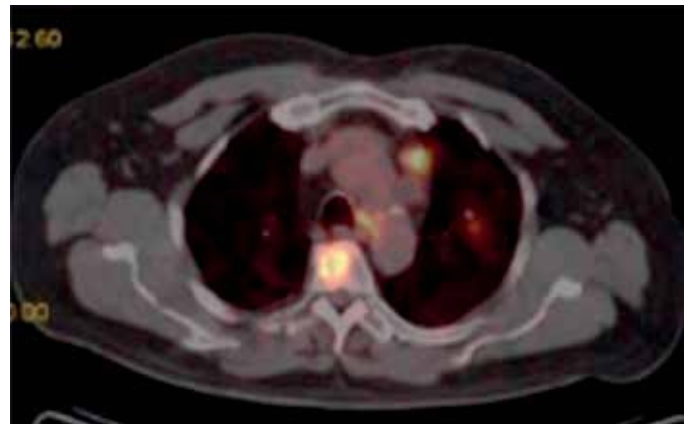
Radyofarmasötikler bir radyoaktif madde ve bir taşıyıcı molekül olmak üzere iki bileşenden oluşur. Başlangıçta PSMA'ya karşı geliştirilmiş monoklonal antikolar, In-111 ve Tc-99m ile işaretlenmiş ve 1990'lı yıllarda Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) Gıda ve İlaç İdaresi onayı alarak kullanıma girmiştir. Ancak bir makro-molekül olan monoklonal antikolar, yeteri kadar tümör hücresi içerisine internalize olamadığı için ve görüntüleme teknolojisinin PET/BT sintigrafisi kadar iyi olmadığı için yeterli sensitiviteye ulaşmamış ve çok da geniş bir uygulama alanı bulamamıştır (2). Daha sonra, küçük molekül PSMA inhibitörleri radyofarmasistler tarafından fark edilince F-18, I-123, I-124 ve I-131 gibi radyoaktif maddeler ile işaretlenmiştir

**Tablo 1. Ga-68-prostat spesifik membran antijen pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi sintigrafisinde pozitiflik oranları ve prostat spesifik antijen düzeyleri**

	PSA seviyesi	Avg PSA	n	Pozitiflik oranı
Kabasakal et al. (7)	0-5	1,532	50	%58
	0,2-5	2,00	38	%88
Verburg et al. (14)	(2->2000)	4	155	%80
	<1	N/A	27	%44
	1-2	N/A	19	%79
Afshar-Oromieh et al. (11)	>2 (2-2000)	N/A	109	%89
	0,01-41395	161	311	%82,8
	<0,2	N/A	17	%47,1
Eiber et al. (12)	0,2-5	N/A	146	%76,02
	0,2-59,4	4,78*	248	%89,5
	0,2-0,5	N/A	19	%57,9
	0,5-1	N/A	33	%72,7
	1-2	N/A	72	%93
Ceci et al. (13)	2-59,4	N/A	124	%96,8
	0,2-32,2	3,5±5,3	70	%74,2
	0,2-2	0,81	36	%55

PSA: Prostat spesifik antijen

(2). Son olarak üre temelli PSMA inhibitörü olan Glu-NH-CO-NH-Lys (Ahx) peptidi HBED-CC bağlaç molekülü kullanılarak bir jeneratör ürünü olan Ga-68 ile işaretlenmiştir (4,5). Aynı molekül DOTA bağlaç molekülü kullanılarak Lu-177 ile de işaretlenerek tedavi radyofarmasötigi olarak kullanıma girmiştir.



Şekil 1. Ga-68-prostat spesifik membran antijen pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi sintigrafisi radikal prostatektomi olan ve prostat spesifik antijen (PSA) değeri yükselen (PSA: 0,9 ng/mL) kemik ve lenf nodu metastazları

## Ga-68-Prostat Spesifik Membran Antijen Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi Sintigrafisi

İlk insan çalışmaları Ga-68-PSMA'nın normal olarak, biyolojik dağılımıyla da benzer şekilde, lakrimal bezlerde, tükürük bezlerinin tamamında ve böbreklerde çok yoğun tutulum gösterdiğini ortaya koymuştur (Şekil 1) (6,7). Bu organlara ilave olarak, daha düşük yoğunlukta jejunumda, karaciğerde ve daha da düşük yoğunlukta, dalak ve tükürük bezinde tutulum göstermektedir. Prostat glandının kendisinde düşük yoğunlukta ve düzensiz tutulumu vardır. Primer tümörün kendisinde genel sağkalım arttıkça tutulum yoğunluğu artmaktadır. En yoğun metastatik lenf bezlerinde ve kemik metastazlarında tutulum olmaktadır. Ga-68-PSMA'nın biyolojik dağılım şekli PK'nın metastazlarının saptanmasında diğer anatomik ve metabolik görüntüleme yöntemlerine göre çok önemli bir üstünlük sağlamıştır. Afshar-Oromieh ve ark. (8) 38 nüks şüphesi olan PK'lı hastada birebir F-18 kolin ile Ga-68-PET/BT sintigrafilerini karşılaştırmış ve Ga-68-PSMA'nın pozitivite oranını (%86,5) F-18-koline (%70,3) göre çok daha yüksek bulmuşlardır. Bu oran düşük prostat spesifik antijen (PSA) düzeylerinde çok daha belirgindir ve lezyonların SUVmaks değerlerini de çok daha yüksek bulmuşlardır.

Ga-68-PET/BT sintigrafisinin tüm vücudu aynı anda görüntülemesi ve tüm doku ve organlarda benzer sensitivitede görüntülemesi nedeniyle şaşırtıcı sonuçlar da ortaya çıkmıştır. Örneğin, PK metastazlarının dağılımının incelendiğinde 315 hasta içerisinde supraklaviküler lenf nodu metastazının sıklığının %17 gibi çok yüksek bir oranda olduğu bulunmuştur (9). Bu nedenle Wirchow nodüllerinin ayırıcı tanısında PK'nın de yer alması gerektiği gözükmektedir. Ayrıca, gen PK'nın metastazlarının dağılımına bakıldığında, hastalık çok ileri dönemde olsa bile hastaların %37'sinin sadece lenf nodu metastazı olduğu eşlik

eden kemik metastazı olmadığı, %30'unda ise çok yaygın kemik metastazı olmasına rağmen lenf nodu metastazı gözükmediği ortaya çıkmıştır. Bu bulgu, PK'nın biyolojik davranışının 3 temel özellik gösterdiğini düşündürmektedir ki önemli klinik sonuçları vardır. Birinci grup sadece kemik metastazı yaptığı, ikinci grup ise sadece lenf nodu metastazı yaptığı ve son olarak üçüncü grup tümörün hem lenf nodu hem de kemik metastazı yaptığını düşündürmektedir.

## Prostat Kanseri Evrelemesi

Ga-68-PSMA PET/BT sintigrafisi PK lenf nodu metastazlarının bulunmasında, anatomi temelli BT veya manyetik rezonans görüntülemesine (MRG) göre çok daha iyi olduğu anlaşılmaktadır. Giesel ve ark. (10) nüks PK olan hastalarda Ga-68-PSMA PET/BT sintigrafisini 3D volümetrik BT ile karşılaştırmıştır. PSMA PET/BT sintigrafisi 7 hastada 31 lenf nodu bulmuştur ve bulunan lenf nodlarının en küçüğünü 2,4 mm olduğu ortaya çıkmıştır. Yapılan analizde pozitif bulunan lenf nodlarının sadece %36'sı, anatomik görüntüleme yöntemleri için sınır olan 8 mm'den büyük bulunmuştur. Afshar-Oromieh ve ark. (11) 42 hastada Ga-68-PSMA PET/BT sintigrafisi sonuçlarını radikal prostatektomi sonrası histopatoloji sonuçlarıyla karşılaştırmıştır. Bu verilere göre lenf nodunda patolojik radyofarmasötik tutulumunu %100 spesifik olarak bulmuşlardır. Radikal prostatektomi öncesi, Ga-68-PSMA görüntülemesini, lenf nodları için %76,6 sensitif ve %100 spesifik olarak bulmuşlardır. Bu sonuçlar, evreleme için Ga-68-PSMA PET/BT sintigrafisinin önemli bir klinik katkısının olabileceğini düşündürmektedir. Ancak bu alanda daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

## Prostat Kanseri Yeniden Evrelemesi

Özellikle biyokimyasal nüksü olan hastalarda nüks yerinin belirlenebilmesi, bir tedavi planı oluşturabilmek açısından önemli klinik sonuçları olmaktadır. Ga-68-PSMA PET/BT sintigrafisinin bu alanda olağanüstü bir başarısı olduğu gözükmektedir ve muhtemelen uluslararası kılavuzlarda da yerini alacağı gözükmektedir (Tablo 1). Afshar-Oromieh ve ark. (11) PK nüksü olan 318 hastada Ga-68-PSMA PET/BT sintigrafisinin değerini incelemişlerdir. Tüm hasta grubunda pozitiflik oranını %82,2 gibi oldukça yüksek bulmuşlardır. PSA değeri <0,2 ng/mL olan hastalarda %47,1, PSA değeri 0,2-2,0 ng/mL olan hastalarda ise %64,3 bulmuşlardır. Yaptıkları analizde pozitiflik oranının PSA düzeyi ve androjen deprivasyon tedavisi ile ilişkili olarak arttığını bulmuşlardır. Eiber ve ark. (12) radikal prostatektomi sonrası nüks olan 258 hastada çok daha yüksek pozitiflik oranlarını bildirmişlerdir. PSA değeri <0,5 olan hastalarda pozitiflik oranını %57,9 bulmuşlar ve oranın PSA düzeyiyle ve PSA hızı ile ilişkili, ancak PSA ikilenme zamanı (PSAdt) ile ilişkisiz olduğunu bulmuşlardır. Ceci ve ark. (13) ve Verburg ve ark. (14) Ga-68-PSMA PET/BT sintigrafisinin biyokimyasal nüksü olan hastalarda pozitiflik oranına etki eden faktörleri incelemişlerdir. Ceci ve ark. (13) nüks hastalığı olan 70 hastada pozitiflik oranını %70 olarak bulmuşlardır. Yaptıkları ROC analizinde PSAdt için 6,5 ay ve PSA düzeyi için pozitiflik oranını 0,83 ng/mL eşik değer olarak bulmuşlardır. Buna göre PSA düzeyi düşük ve PSAdt süresi uzun olan hastalarda pozitifliğin düşük olasılık olduğu sonucuna varmışlardır. Verburg ve ark. (14) PSA düzeyi <1 ng/mL olan hastalarda pozitiflik oranını %44 olarak bulmuşlar ve bu oranının



Şekil 2. Dört kür Lu-177-prostat spesifik membran antijen tedavisi alan kastrasyona dirençli prostat kanseri olan hastanın tedavi öncesi ve sonrası yapılan Ga-68-prostat spesifik membran antijen pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi sintigrafileri, tedavi öncesi (Nisan 2015) prostat spesifik antijen (PSA): 143 ng/mL, tedavi sonrası (Kasım 2015) PSA: 1,43 ng/mL

PSA düzeyi ve PSA'dt ile ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır. Üstelik, bu iki parametrenin M1 hastalığın tanısı için bağımsız unsurlar olduğu sonucuna varmışlardır. Bizim PSA değeri 5 ng/mL'den düşük nüks şüphesi olan PK'lı hastalarda yaptığımız çalışmada da benzer sonuçlar ortaya çıkmıştır (15). Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre sensitivite %76,5, spesifisite %91,7, pozitif öngörüm oranı %96,3, negatif öngörüm oranı %57,9 bulunmuştur.

### **Kastrasyona Dirençli Prostat Kanseri Hastalarda Lu-177-PSMA Tedavisi ve Sr-89, Sm-153-Etidronat ve Ra-223'den Farkı**

Eğer hedef dokuya görüntüleme amacıyla yüksek oranda bir radyofarmasötüğü gönderebiliyorsanız, aynı radyofarmasötüğü Lu-177 gibi uzun yarı ömrü ve yüksek beta enerjisi olan radyoaktif bir maddeyle işaretleyip tedavi de edebilirsiniz ki buna "teranostik" denilir. Bu yaklaşımla Ga-68 yerine PSMA inhibitörleri Lu-177 ile işaretlenmiş ve kastrasyona dirençli ileri evre PK'larda kullanılmaya başlamıştır (16). Yapılan dozimetrik çalışmalar Lu-177-PSMA'nın özellikle kemik iliği toksisitesi oluşturmadan güvenle kullanılabileceğini ortaya koymuştur (17). Bizim de 57 hastadaki deneyimimiz bu yöndedir (yayınlanmamış veri). Hastaların büyük kısmında PSA ve klinik cevap alınmış sadece küçük bir hasta grubunda görülen ağız kuruluğu dışında önemli bir yan etki oluşturmamıştır. Şekil 2'de kemoterapi sonrası yaygın lenf nodu metastazı gelişen hastanın PSA düzeyi 143 ng/mL iken yapılmış Ga-68-PSMA PET/BT sintigrafisi ve 4 kür 200 mCi Lu-177-PSMA tedavisi sonrası PSA düzeyi 1,43 ng/mL iken yapılan Ga-68-PSMA sintigrafisi görülmektedir. Üstelik özellikle ağrı palyasyonu açısından çok etkili olduğu gözükmektedir. Son yıllarda Ra-223 hem yaşam süresini uzatması hem de kemik metastazlarına bağlı komplikasyonları azaltarak yaşam kalitesini artırması nedeniyle hem ABD hem de AB'de kullanıma girmiştir. Tarihsel olarak Sr-89 ve Sm-153-etidronat da aynı amaçlarla kullanılmıştır. Ancak bu 3 radyofarmasötik de metabolik yöntemleri kullanarak hedef dokuya gitmekte, PK hücrelerinin kendisine değil yanına yerleşmektedir. Ra-223 kemikte kalsiyum gibi, Sm-153-etidronat ve Sr-89 ise fosfat gibi kemik dokusuna yerleşmektedir. Oysa Lu-177-PSMA PK hücresine yapışmakta ve hücre içerisine girmektedir yani PK için spesifiktir. Bu nedenle sadece kemik metastazlarına değil, lenf ve organ metastazlarına da etkilidir. Bu üstün özelliği nedeniyle klinik sonuçlarının daha iyi olabileceği öngörülebilir. Ancak, halen bir majistral ilaç olarak kullanılan Lu-177-PSMA'nın randomize klinik çalışmalarının sonuçlarını beklemek gerekir.

### **Sonuç**

Şu ana kadar elde edilen bilimsel verilere göre Ga-68-PSMA PET/BT sintigrafisi biyokimyasal nüksü olan hastalarda yüksek doğruluk oranına ve sensitiviteye sahip olduğu gözükmektedir. Bu grup hastalarda, nüksün lokalizasyonu, bir tedavi planı oluşturmak açısından olağanüstü önemlidir ve Ga-68-PSMA PET/BT sintigrafisi bu açıdan önemli klinik katkı yapmaktadır. Sensitivitesi BT, MRG gibi diğer anatomik görüntüleme yöntemlerine ve F-18-kolin F-18-NAF gibi diğer metabolik görüntüleme yöntemlerine göre karşılaştırılmayacak oranda yüksek gözükmektedir. Evreleme endikasyonu ile özellikle yüksek risk PK hastalarında potansiyel olarak değerli gözükmektedir. Lu-177-PSMA tedavisi ise en azından bir gurup hasta için umut vaad etmektedir.

### **Yazarlık Katkıları**

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

### **Kaynaklar**

1. Thomas Khun. Çev: Nilüfer Kuyaş. Bilimsel Devrimlerin Yapısı. Kırmızı Yayınları. 2010.
2. Bařınka C, Rojas C, Slusher B, Pomper M. Glutamate carboxypeptidase II in diagnosis and treatment of neurologic disorders and prostate cancer. *Curr Med Chem* 2012;19:856-870.
3. Wright GL Jr, Haley C, Beckett ML, Schellhammer PF. Expression of prostate-specific membrane antigen in normal, benign, and malignant prostate tissues. *Urol Oncol* 1995;1:18-28.
4. Eder M, Schäfer M, Bauder-Wüst U, et al. 68Ga-complex lipophilicity and the targeting property of a urea-based PSMA inhibitor for PET imaging. *Biconjug Chem* 2012;23:688-697.
5. Eder M, Schäfer M, Bauder-Wüst U, et al. Preclinical evaluation of a bispecific low-molecular heterodimer targeting both PSMA and GRPR for improved PET imaging and therapy of prostate cancer. *Prostate* 2014;74:659-668.
6. Afshar-Oromieh A, Malcher A, Eder M, 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;40:486-495.
7. Kabasakal L, Demirci E, Ocak M, et al. Evaluation of PSMA PET/CT imaging using a 68Ga-HBED-CC ligand in patients with prostate cancer and the value of early pelvic imaging. *Nucl Med Commun* 2015;36:582-587.
8. Afshar-Oromieh A, Zechmann CM, Malcher A, et al. Comparison of PET imaging with a (68)Ga-labelled PSMA ligand and (18)F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41:11-20.
9. Nematyazar J, Sahin OE, Razavi B, et al. Cervical lymph node metastases is not an uncommon finding in Ga-68-DKFZ-PSMA-11 PET/CT imaging in patients with prostate cancer. In *EUR J Mol Imaging (abs)*, 2015. 42. S35-S35.
10. Giesel FL, Fiedler H, Stefanova M, et al. PSMA PET/CT with Glu-urea-Lys-(Ahx)-[68Ga (HBED-CC)] versus 3D CT volumetric lymph node assessment in recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:1794-1800.
11. Afshar-Oromieh A, Avtzi E, Giesel FL, 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.
12. Eiber M, Maurer T, Souvatzoglou M, et al. Evaluation of Hybrid 68Ga-PSMA Ligand PET/CT in 248 Patients with Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy. *J Nucl Med* 2015;56:668-674.
13. Ceci F, Uprimny C, Nilica B, et al. (68)Ga-PSMA PET/CT for restaging recurrent prostate cancer: which factors are associated with PET/CT detection rate? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:1284-1294.
14. Verburg FA, Pfister D, Heidenreich A, et al. Extent of disease in recurrent prostate cancer determined by [(68)Ga]PSMA-HBED-CC PET/CT in relation to PSA levels, PSA doubling time and Gleason score. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:397-403.
15. Demirci E, Nematyazar J, Akyel R, et al. Diagnostic value of (68) Ga-PSMA PET/CT in biochemical recurrence of prostate carcinoma with low PSA levels. *Eur J Nucl Med Mol Imaging (abs)*, 2015. 42. S224-S224.
16. Kratochwil C, Giesel FL, Eder M, et al. [177Lu]Lutetium-labelled PSMA ligand-induced remission in a patient with metastatic prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:987-988.
17. Kabasakal L, AbuQbeith M, Aygün A, et al. Pre-therapeutic dosimetry of normal organs and tissues of (177)Lu-PSMA-617 prostate-specific membrane antigen (PSMA) inhibitor in patients with castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:1976-1983.