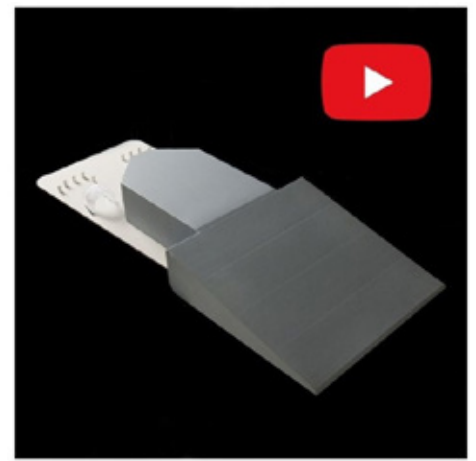




**for-med.nl**  
customized medical accessories



# Bepaling therapierespons op [<sup>177</sup>Lu]PSMA door meting van Tumour Lesion Burden op de [<sup>18</sup>F]FDG PET/CT en de [<sup>68</sup>Ga]PSMA PET/CT bij patiënten met een gemetastaseerd prostaatscarcinoom

P.M. Nooitgedacht, MBB<sup>1</sup>; A.M. van den Berk, MBB<sup>1</sup>; J.P. Esser, MD<sup>1</sup>; C.G.H. Bramer-Moorman, MSc<sup>2</sup>; P. van Horsen, PhD<sup>1</sup>; L.M. Andrews, PhD<sup>3</sup>; P.C.M. Pasker-de Jong, PhD<sup>4</sup>; J.M. van Dodewaard-de Jong, MD, PhD<sup>2</sup>; J.M.H. de Klerk, MD, PhD<sup>1</sup>

Departments of <sup>1</sup>Nuclear Medicine, <sup>2</sup>Oncology <sup>3</sup>Radiopharmacy and <sup>4</sup>Epidemiology, Meander Medical Center, Amersfoort

## Abstract

### Introduction

Prostate cancer is the most common malignancy in men. One therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer is radionuclide therapy with [<sup>177</sup>Lu]PSMA. This study evaluated the prognostic value of Tumour Lesion Burden (TLB) measured via [<sup>18</sup>F]FDG PET/CT and [<sup>68</sup>Ga]PSMA PET/CT by relating it to Prostate Specific Antigen (PSA) response and time to PSA progression.

### Methods

A retrospective quantitative study was conducted. TLB was measured on [<sup>68</sup>Ga]PSMA PET/CT and [<sup>18</sup>F]FDG PET/CT scans made before [<sup>177</sup>Lu]PSMA therapy. PSA values were collected for all included patients. Data were analysed using SPSS with logistic regression analysis, Kaplan-Meier survival analysis, and Cox regression analysis.

### Results

A PSA response (50% decline) was found in 38,7 % of patients. No significant relationship between TLB values measured with [<sup>18</sup>F]FDG PET/CT and [<sup>68</sup>Ga]PSMA PET/CT and PSA response (P=0.6 and P=0.2) was found. A higher

categorical TLB on [<sup>68</sup>Ga]PSMA PET/CT was associated with a longer time to PSA progression (log-rank P=0.01). The categorical TLB measured with [<sup>18</sup>F]FDG PET/CT was not associated with PSA progression (log-rank P=0.65).

### Conclusion

No relationship was found between TLB, measured by both scans, and PSA response. Although no linear relationship was established between TLB and time to PSA progression, the categorical TLB measured with [<sup>68</sup>Ga]PSMA PET/CT showed a relationship with time to PSA progression. The results suggest that TLB measured by [<sup>68</sup>Ga]PSMA PET/CT could be valuable for predicting time to PSA progression, aiding in refining patient selection.

## Inleiding

Prostaatkanker is wereldwijd de meest voorkomende maligniteit bij mannen, met een aanzienlijke impact op de gezondheid en levenskwaliteit van getroffen individuen (1). Jaarlijks krijgen ongeveer 14.000 mannen deze diagnose. Patiënten met hormoonresistent gemetastaseerd prostaatkanker (metastatic castration

resistant prostate cancer (mCRPC)) waarbij tweedelijns hormonale behandeling (ARTA, zoals enzalutamide en abiraterone) en chemotherapie niet meer werkzaam is kunnen in aanmerking komen voor radionuclidetherapie. Een van deze therapieën is de behandeling met lutetium-PSMA.

Lutetium-177 is een radionuclide dat naast gammastraling (te gebruiken voor beeldvorming) ook therapeutische bètastraling uitzendt. Lutetium-177 wordt gelabeld aan Prostaat Specifiek Membraan Antigen (PSMA) ([<sup>177</sup>Lu]PSMA). Die hecht zich specifiek aan receptoren op de prostaatkankercellen. Hierdoor treedt een zeer selectieve inwendige bestraling op (2).

In de VISION studie werd aangetoond dat [<sup>177</sup>Lu]PSMA therapie de progressievrije en algehele overleving verlengt, met een betere kwaliteit van leven (3). In veel onderzoeken wordt gebruik gemaakt van meerdere meetinstrumenten om de therapierespons van [<sup>177</sup>Lu]PSMA therapie te meten. Zo wordt gekeken naar overleving, beeldvormingsresultaten en kwaliteit van leven, maar ook de PSA waarde in het bloed is een methode om de therapierespons te meten. Uit eerder onderzoek bleek dat na de voltooiing van alle behandelcycli bij 43% van de patiënten een daling van 50% of meer in PSA waarde werd waargenomen (4).

Sadaghandi toonde in een systemische review dat iedere PSA daling van meer dan 50% een overlevingswinst aantoonde (5).

[<sup>177</sup>Lu]PSMA therapie laat veelbelovende resultaten zien bij mannen met gevorderde prostaatkanker, toch blijft de voorspelling van de individuele therapierespons een uitdaging (6). In het onderzoek van Emmett et al (7) werd het verband tussen PSMA-expressie en de therapierespons onderzocht. De PSMA-expressie werd gemeten in Standard Uptake Value (SUV-waarde) op de [<sup>68</sup>Ga]PSMA PET/CT scans. Er bleek een sterke relatie te bestaan tussen de maximale PSMA-expressie en de kans op PSA respons, gemeten als 30% daling in PSA waarde na [<sup>177</sup>Lu]PSMA (6). In het Meander Medisch Centrum (Meander) worden momenteel standaard twee verschillende PET/CT scans uitgevoerd voorafgaand aan [<sup>177</sup>Lu]PSMA therapie: een [<sup>68</sup>Ga]PSMA PET/CT en een fluorodeoxyglucose ([<sup>18</sup>F]FDG) PET/CT. Het uitvoeren van deze PET/CT scans heeft als doel te onderzoeken of de beeldvormingsresultaten van deze scans kunnen bijdragen aan een meer nauwkeurige voorspelling van de therapierespons. De achterliggende gedachte hierbij is dat wanneer uitzaaiingen wel FDG opnemen maar geen of nauwelijks PSMA deze patiënten minder of niet goed gaan reageren op de behandelingen. In Australië wordt standaard een [<sup>18</sup>F]FDG PET/CT en een [<sup>68</sup>Ga]PSMA PET/CT vervaardigd (8). Een van de manieren om te onderzoeken hoeveel FDG en PSMA een tumor opneemt is door op beide PET/CT scans het Tumour Lesion Burden (TLB) te bepalen. De TLB is de hoeveelheid activiteit die de primaire tumor en metastasen samen opnemen en wordt uitgedrukt in SUV•cm<sup>3</sup>. Het doel van dit onderzoek is om inzicht te krijgen of het vooraf bepaalde TLB gemeten met een [<sup>18</sup>F]FDG PET/CT en een [<sup>68</sup>Ga]PSMA

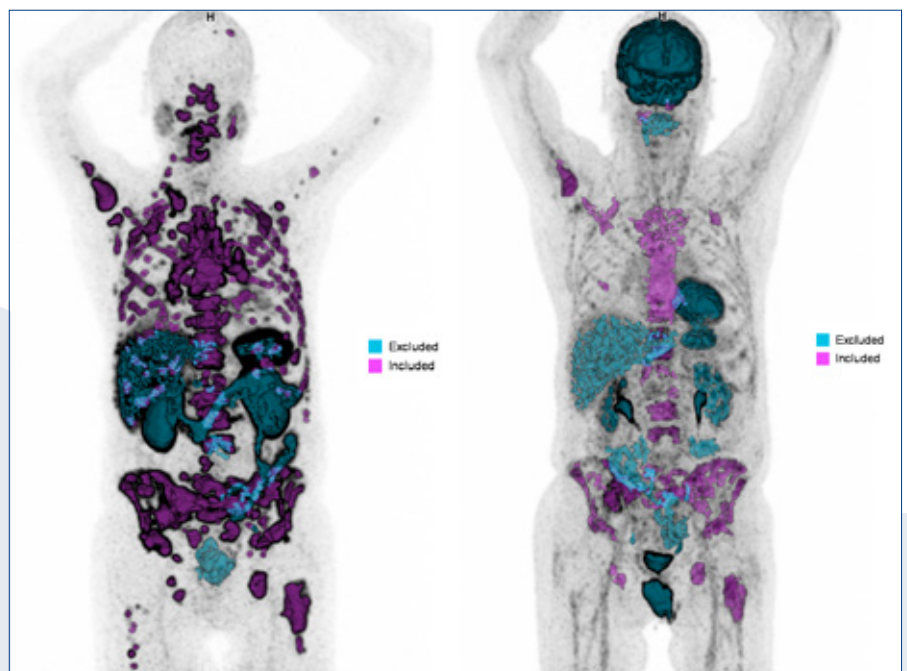
PET/CT een voorspellende waarde heeft op de PSA respons. Op deze manier kan aangetoond worden of meer opname van het radiofarmacon in de metastasen, gemeten als TLB, een betere therapierespons geeft. De meerwaarde van zowel de [<sup>18</sup>F]FDG PET/CT en de [<sup>68</sup>Ga]PSMA PET/CT voorafgaand aan de [<sup>177</sup>Lu]PSMA therapie wordt zo ook duidelijk.

### Methoden

In het Meander is in november 2021 gestart met het geven van [<sup>177</sup>Lu]PSMA therapie. In dit onderzoek werden data verzameld van patiënten met gemetastaseerd castratie-refractair prostaatkarcinoom die tussen november 2021 en februari 2024 minimaal 1 keer [<sup>177</sup>Lu]PSMA therapie hebben ontvangen in het Meander. Alle patiënten hadden een histopathologisch bewezen prostaatkarcinoom. De onderzoekspopulatie bevatte 31 mannelijke patiënten. Voorafgaand aan de therapie is toestemming verkregen voor het gebruik van de gegevens voor

wetenschappelijk onderzoek middels written informed consent.

Bij nieuwe patiënten werden steeds zowel een [<sup>68</sup>Ga]PSMA PET/CT als een [<sup>18</sup>F]FDG PET/CT gemaakt van de patiënt. Er is gebruik gemaakt van twee PET/CT-scanners Biograph mCT 40 slice uit 2013 en 2014. De TLB van beide scans werd berekend met het uitwerkingsprogramma syngo.via van Siemens met behulp van MM oncology met daarbij lesion scout (figuur 1) en de EARL uitwerkingen van de scans. De SUVmax stond op manual met een threshold van 4. De TLB wordt uitgedrukt in SUV•cm<sup>3</sup>. Uit het patiëntendossier werden de PSA waarden verzameld. De PSA waarde is bij iedere patiënt op dag van therapie en vier weken na iedere behandeling gemeten. Een PSA respons werd gedefinieerd als een PSA daling van ten minste 50% ten opzichte van de basislijn volgens de criteria van de Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3 (PCWG3) (9). PSA progressie werd gedefinieerd als een PSA toename boven het laagste



Figuur 1. Voorbeeld van geïncludeerde (roze) en geëxcludeerde (blauw) laesies op een [<sup>68</sup>Ga]PSMA (links) en [<sup>18</sup>F]FDG (rechts) PET scan.

punt na een initiële PSA daling of een PSA toename vanaf de uitgangswaarde in gevallen zonder PSA daling. De uitgangswaarde was de PSA waarde die is gemeten op de dag van toediening van de eerste behandeling. De PSA waarden werden verzameld tot PSA progressie plaatsvond, tot zes maanden na de laatste toediening van therapie of tot het einde van de onderzoeksperiode.

**Data-analyse**

De variabele PSA progressie is beschreven met percentages. De variabele tijd tot PSA progressie is beschreven met een gemiddelde, mediaan, standaarddeviatie en bereik. De relatie tussen de TLB (gemeten met de [<sup>18</sup>F]FDG PET/CT en de [<sup>68</sup>Ga]PSMA PET/CT) en de tijd tot PSA progressie is geïllustreerd met een Kaplan-Meier overlevingscurve. Voorafgaand is de TLB van beide scans in drie gelijke groepen opgedeeld om een Kaplan-Meier curve te kunnen generen. De SUV•cm<sup>3</sup> afkapwaarden voor de [<sup>68</sup>Ga]PSMA PET/CT waren: ≤ 2022,94 (laag), 2022,95 - 5936,95 (middel) en ≥ 5936,94 (hoog). De SUV•cm<sup>3</sup> afkapwaarden voor de [<sup>18</sup>F]FDG PET/CT waren: ≤ 563,79 (laag), 563,80 - 1529,66 (middel) en ≥ 1529,67 (hoog). Door middel van een log-rank test is het verschil tussen de drie groepen getest.

De Cox-regressie analyse is toegepast om de relatie tussen TLB en de tijd tot PSA progressie te toetsen. Deze analyse kan tijd tot aan een uitkomst

meenemen wat een logistische regressie niet kan. Met de Cox-regressie analyse is de TLB als een continue onafhankelijke variabele geanalyseerd, wat met een Kaplan-Meier curve niet mogelijk is. Een p-waarde onder 0,05 werd beschouwd als statistisch significant. Voor de analyse van de verzamelde gegevens is SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versie 29 gebruikt.

**Resultaten**

**Onderzoekspopulatie**

De onderzoekspopulatie bestond uit 31 patiënten met een gemetastaseerd prostaatacarcinoom, met een leeftijdsbereik van 53 tot en met 82 jaar. De gemiddelde leeftijd was 72,2 jaar met een mediaan van 75.

**Beschrijvende statistiek TLB, PSA respons en tijd tot PSA progressie**

De resultaten voor wat betreft TLB van beide scans en de tijd tot PSA progressie staan in tabel 1.

De tijd tot PSA progressie varieert van 0 tot 10 maanden, met een mediaan van 3,0 maanden. PSA respons was gedefinieerd als een daling van minimaal 50%. Bij 19 van de 31 patiënten (61,3%) werd geen PSA respons waargenomen, bij 12 van de 31 patiënten (38,7%) wel.

**Relatie tussen PSA respons en Tumour Lesion Burden**

De logistische regressieanalyse is uitgevoerd om de voorspellende

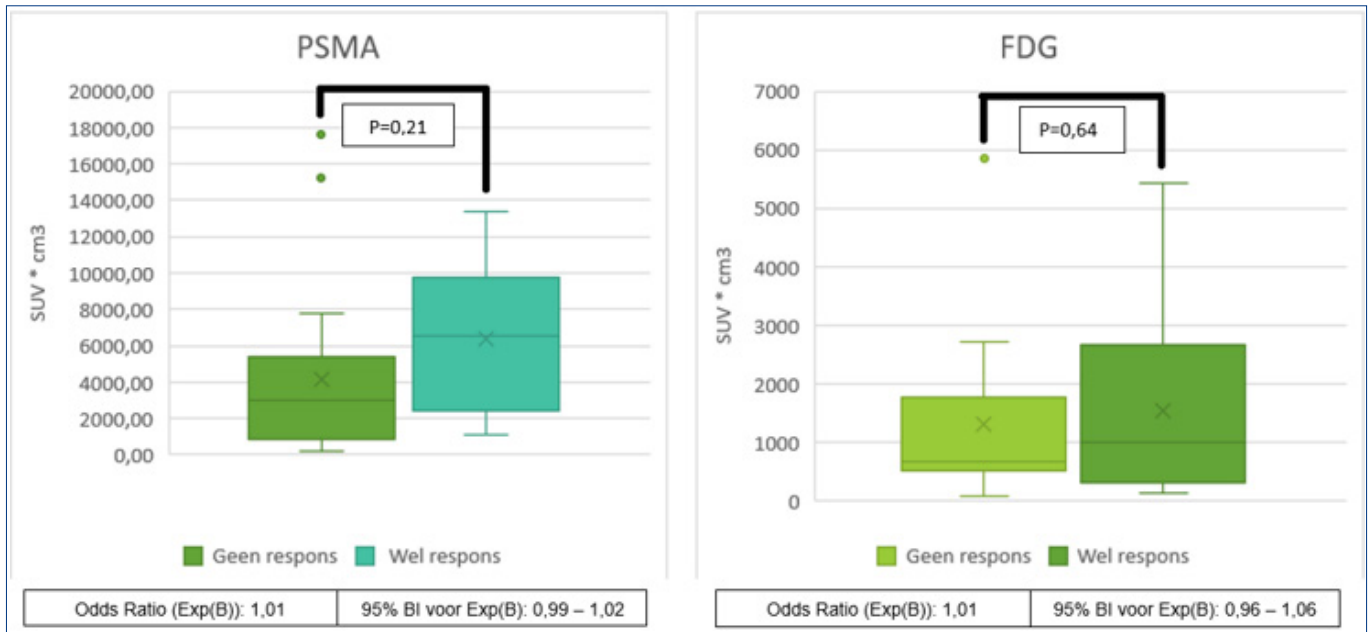
waarde van de TLB gemeten met de [<sup>68</sup>Ga]PSMA PET/CT en de [<sup>18</sup>F]FDG PET/CT op de PSA respons na [<sup>177</sup>Lu]PSMA therapie te onderzoeken. Geen van beide TLB was predictief voor het optreden van een PSA respons (respectievelijk P=0,21 en P=0,64, figuur 2). Het 95% betrouwbaarheidsinterval voor zowel de TLB gemeten met de [<sup>68</sup>Ga]PSMA PET/CT (0,99 - 1,02) als de TLB gemeten met de [<sup>18</sup>F]FDG PET/CT (0,96 - 1,06) komt overeen met een niet overtuigend effect van de TLB op de lutetiumbehandeling.

**Tijd tot PSA progressie PSMA en FDG in categorieën geanalyseerd**

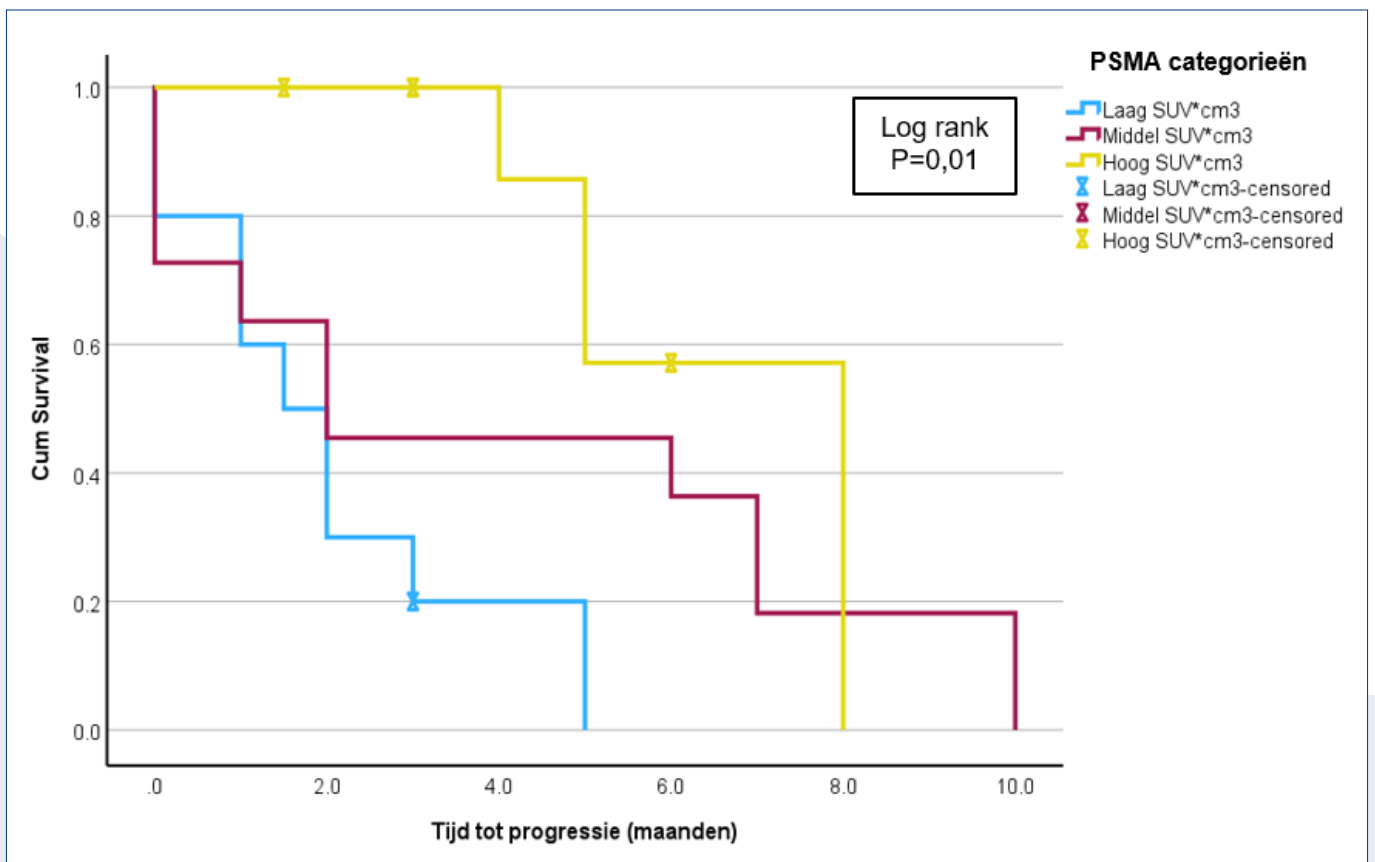
De PSMA Kaplan-Meier overlevingscurve (figuur 3) toont de tijd tot PSA progressie voor patiënten ingedeeld op basis van de TLB gemeten met de [<sup>68</sup>Ga]PSMA PET/CT. In de Kaplan-Meier curve is te zien dat de groep met de hoge SUV•cm<sup>3</sup> de hoogste survival had en de groep met de laagste SUV•cm<sup>3</sup> de laagste survival. De log-rank test gaf een P waarde van 0,01 voor de relatie tussen de TLB gemeten met de [<sup>68</sup>Ga]PSMA PET/CT en tijd tot PSA progressie. Figuur 4 toont een [<sup>68</sup>Ga]PSMA scan van een patiënt voor de behandeling met [<sup>177</sup>Lu]PSMA en na twee behandelingen. Deze patiënt zat in de groep hoog SUV•cm<sup>3</sup> en had een PSA respons en een lange tijd tot PSA progressie. De waarde van zijn PSA daalde van 105 naar 0,91 microgram/l.

Tabel 1. Beschrijvende statistiek van de TLB en tijd tot PSA-progressie.

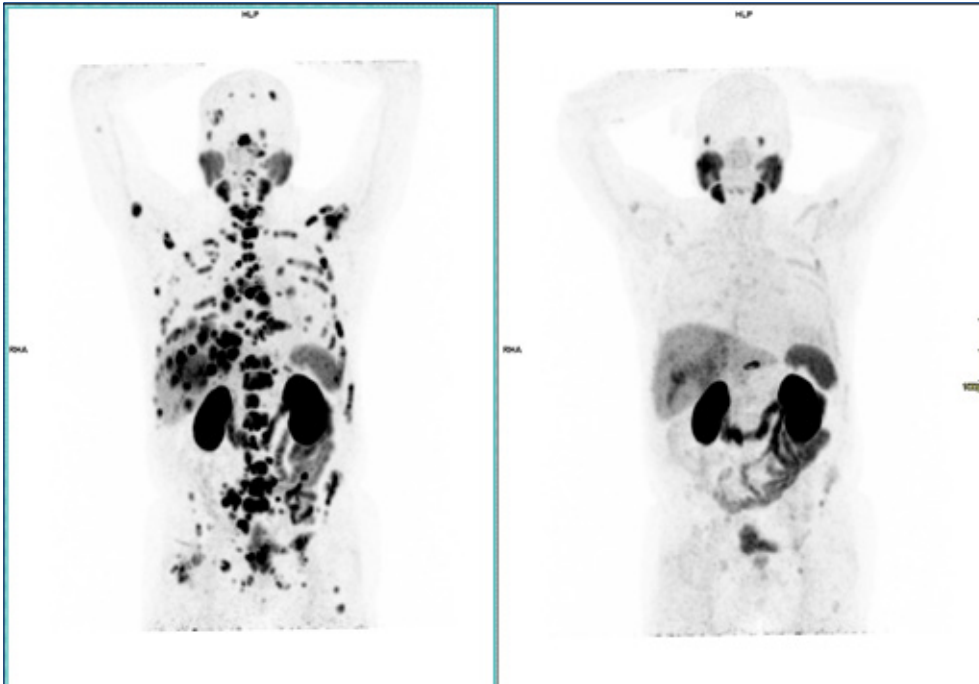
	Aantal	Mediaan	Minimum	Maximum	Gemiddelde	SD
TLB gemeten met de [ <sup>68</sup> Ga]PSMA PET/CT ( SUV•cm <sup>3</sup> )	31	3266,55	194,30	17579,51	5015,50	4673,74
TLB gemeten met de [ <sup>18</sup> F]FDG PET/CT ( SUV•cm <sup>3</sup> )	31	919,47	82,69	5843,82	1392,87	1411,35
Tijd tot PSA- progressie	31	3	0	10	3,71	3,08



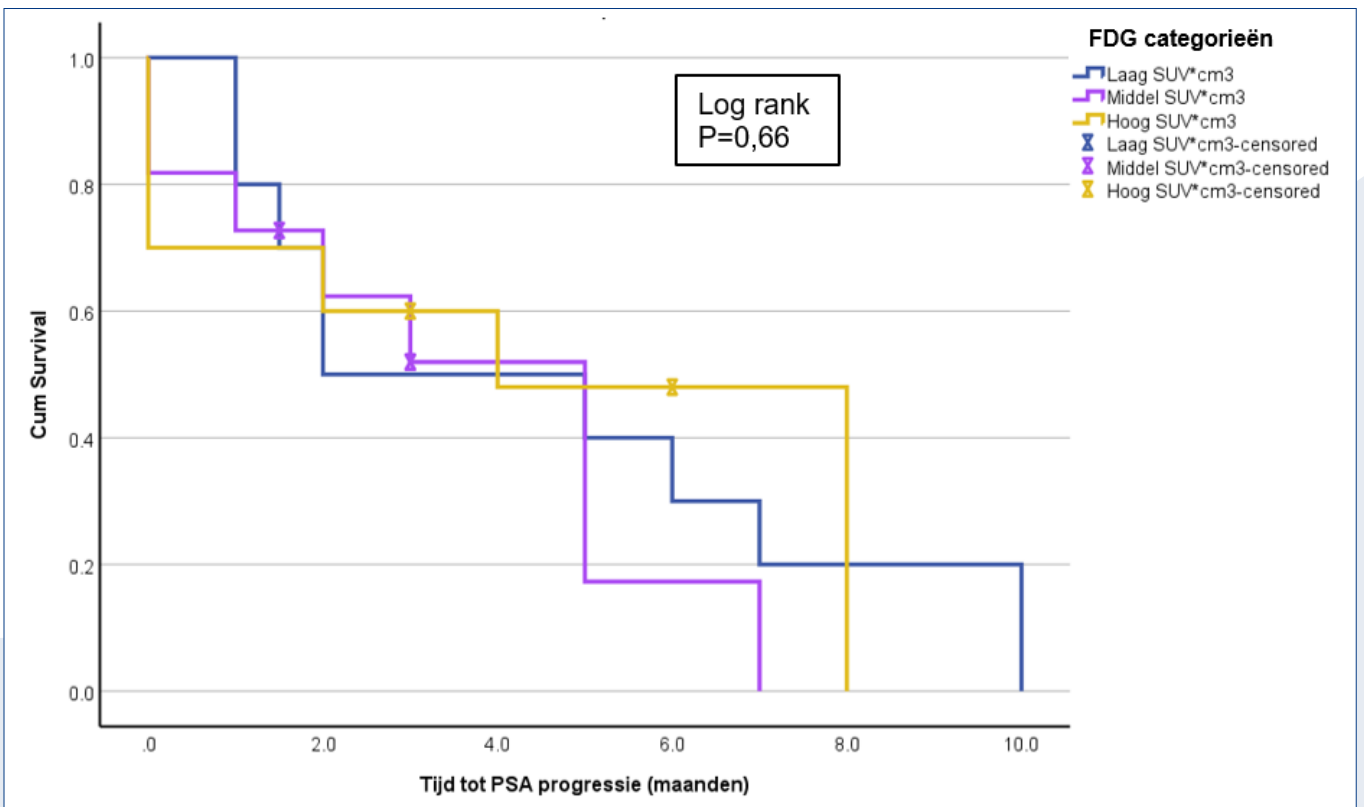
Figuur 2. Vergelijking van Tumor Lesion Burden (TLB) en PSA-respons.



Figuur 3. Kaplan-Meier overlevingscurve met de PSMA TLB ( $\leq 2022,94$  (laag),  $2022,95 - 5936,95$  (middel) en  $\geq 5936,94$  (hoog)) en de tijd tot PSA-progressie.



Figuur 4. Voorbeeld van een [<sup>68</sup>Ga]PSMA PET/CT van een van de patiënten met een hoge TLB gemeten met de PSMA, voor de therapie (links) en na twee Lu-177 toedieningen (rechts).



Figuur 5. Kaplan-Meier overlevingscurve met de FDG TLB ( $\leq 563,79$  (laag),  $563,80 - 1529,66$  (middel) en  $\geq 1529,67$  (hoog)) en de tijd tot PSA-progressie.



De Kaplan-Meier overlevingscurve uit figuur 5 toont de tijd tot PSA progressie voor patiënten ingedeeld op basis van de TLB gemeten met [<sup>18</sup>F]FDG PET/CT (laag, middel en hoog SUV•cm<sup>3</sup>). In de Kaplan-Meier curve is te zien dat de lijnen van de verschillende groepen min of meer over elkaar heen lopen. De log-rank test gaf een P waarde van 0,66 aan dat geen statistisch significante relatie bestaat.

**TLB continu geanalyseerd**

De Cox-regressie analyse toonde geen statistisch significante invloed van de TLB gemeten met de [<sup>68</sup>Ga]PSMA PET/CT op de tijd tot PSA progressie (P=0,12). De hazard ratio (HR) was 0,99, met een 95% betrouwbaarheidsinterval van 0,98 tot 1,00, wat betekent dat elke toename van 100 SUV•cm<sup>3</sup> van de TLB gemeten met [<sup>68</sup>Ga]PSMA PET/CT een 0,99 keer zo hoog risico op PSA progressie met zich meebracht. De Cox-regressie analyse met de TLB gemeten met de [<sup>18</sup>F]FDG PET/CT (tabel 2) toonde evenmin statistisch significante relatie met de tijd tot PSA progressie (P=0,77). De HR was 1,00 met een 95% betrouwbaarheidsinterval van 0,97 tot 1,02.

**Discussie**

In dit onderzoek is onderzocht of er een relatie bestaat tussen de TLB (gemeten met een [<sup>18</sup>F]FDG PET/CT en een [<sup>68</sup>Ga]PSMA PET/CT), en (de tijd tot) PSA progressie.

De relatie tussen de TLB gemeten met de [<sup>68</sup>Ga]PSMA PET/CT in drie categorieën (laag, middel en hoog) en de tijd tot PSA progressie was statistisch significant (log-rank P=0,01). Bij een hogere TLB gemeten met [<sup>68</sup>Ga]PSMA PET/CT werd een langere tijd tot PSA progressie gezien dan bij een middelmatige of lage TLB. De relatie tussen de TLB gemeten met de [<sup>18</sup>F]FDG PET/CT en de tijd tot PSA progressie was niet statistisch significant (log-rank P=0,65).

De Cox-regressie analyse toonde geen statistisch significante relatie tussen de TLB continu gemeten met beide scans en de tijd tot PSA progressie. De logistische regressieanalyse toonde evenmin een relatie tussen [<sup>68</sup>Ga]PSMA PET/CT of [<sup>18</sup>F]FDG PET/CT en de PSA respons (daling >50%).

Het percentage van 38,7% van patiënten met een PSA respons komt overeen met andere onderzoeken. Namelijk 36% in een onderzoek van Emmett et al (7) en 35% in een onderzoek van Gadot et al (10), wat ook te verwachten was bij vergelijkbare selectiecriteria vooraf aan de behandeling. In het onderzoek van Emmett et al werd een relatie aangetoond, niet direct tussen de TLB en de PSA respons, maar wel tussen de PSMA SUVmax en de PSMA SUVmean en de PSA respons. Dit suggereert dat vooral de intensiteit van PSMA-expressie per tumorlocatie, eerder dan de

totale tumorlast, invloed heeft op de effectiviteit van de behandeling. De onderzoekspopulatie bij Emmett et al (14 patiënten) was echter een stuk kleiner dan in dit onderzoek. Wij vonden wel een relatie tussen de TLB gemeten met [<sup>68</sup>Ga]PSMA PET/CT verdeeld in categorieën en de tijd tot PSA progressie. Een hogere PSMA opname leidt dus tot een langer PSA progressievrij interval. De uitkomst van dit onderzoek betwist het nut van een aanvullende [<sup>18</sup>F]FDG PET/CT voorafgaande aan de behandeling. Voor het kunnen voorspellen van de PSA respons en de tijd tot PSA progressie lijkt deze scan in elk geval niet bruikbaar. Een [<sup>18</sup>F]FDG PET/CT kan wel gebruikt worden bij verdenking op discrepantie tussen de [<sup>68</sup>Ga]PSMA PET/CT en de [<sup>18</sup>F]FDG PET/CT (11). Met andere woorden, als veel metastasen wel FDG opnemen maar geen PSMA. Zoals bijvoorbeeld bij levermetastasen waarvan bekend is dat deze minder goed reageren op de behandeling met [<sup>177</sup>Lu]PSMA (11). In dit onderzoek is uitsluitend gekeken naar de PSA waarden als maat voor de effectiviteit van de behandeling. Binnen de oncologie wordt vaak gebruik gemaakt van de combinatie van beeldvorming, klinische respons, overlevingsduur en PSA waarden om progressie of respons vast te stellen. Volgens Colette et al (12) en Smaletz et al (13) is de PSA waarde geen betrouwbare variabele om hormonaal uitbehandeld prostaatkanker te monitoren. Daarnaast suggereren Scher et al

Tabel 2. Uitkomsten univariate Cox-regressie analyse.

	Hazard Ratio (Exp(B))	95% BI voor Exp(B)	P-waarde
TLB gemeten met de [ <sup>68</sup> Ga]PSMA PET/CT (per 100 SUV•cm <sup>3</sup> )	0,99	0,98 - 1,00	0,12
TLB gemeten met de [ <sup>18</sup> F]FDG PET/CT (per 100 SUV•cm <sup>3</sup> )	1,00	0,97 - 1,02	0,77

(14) dat PSA waardeveranderingen geen voorspeller zijn voor de overleving. Desondanks, mede door gebrek aan alternatieve testen, zijn veranderingen in de PSA waarde de basis voor belangrijke therapeutische beslissingen (15).

## Conclusie

De categorische TLB gemeten met de [<sup>68</sup>Ga]PSMA PET/CT is statistisch significant gerelateerd aan de tijd tot PSA progressie. Bij een hogere TLB is een langere tijd tot PSA progressie dan bij een middelmatige en lage TLB. Dit betekent dat patiënten met een hogere PSMA actieve tumorload en/of hogere opname in de metastasen een betere PSA respons tonen. De categorische TLB (laag, middel, hoog) gemeten met de [<sup>18</sup>F]FDG PET/CT is echter niet statistisch significant gerelateerd aan de tijd tot PSA progressie.

De Cox-regressie analyse toonde bij geen van beide scans een statistisch significante relatie tussen de TLB continu gemeten en de tijd tot PSA progressie. Evenmin is er een voorspellende waarde van de [<sup>68</sup>Ga]PSMA PET/CT of de [<sup>18</sup>F]FDG PET/CT op de daling van PSA van meer dan 50%.

Ons onderzoek toont weinig meerwaarde aan voor het routinematig gebruik van een [<sup>18</sup>F]FDG PET/CT naast een [<sup>68</sup>Ga]PSMA PET/CT voorafgaande aan de [<sup>177</sup>Lu]PSMA om de PSA vrije interval te voorspellen. Onderzocht kan worden of er wel een rol is bij gebruik van andere eindpunten zoals beeldvorming, klinische respons en overleving.

## Acknowledgments

We bedanken dr. Moniek van Klink - de Goeij, docent Inholland Haarlem opleiding Medisch Beeldvormende en Radiotherapeutische Technieken (MBRT) voor haar begeleiding van het afstudeerproject. ♦

## Referenties

1. Prostaatkankerstichting. Wat is prostaatkanker [Internet]. [cited 2024 Apr 1]. Available from: <https://prostaatkankerstichting.nl/>
2. Fendler WP, Rahbar K, Herrmann K, Kratochwil C, Eiber M. 177Lu-PSMA radioligand therapy for prostate cancer. *J Nucl Med*. 2017;58:1196-200
3. Sartor O, de Bono J, Chi KN, et al. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2021;385:1091-103
4. Soydal C, Araz M, Urun Y, et al. Prognostic importance of prostatic specific antigen response in patients who received Lutetium-177 prostate-specific membrane antigen treatment for castration resistant prostate cancer. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;65:282-6
5. Sadaghiani MS, Sheikhbahaei S, Werner RA, et al. 177Lu-PSMA radioligand therapy effectiveness in metastatic castration-resistant prostate cancer: An updated systematic review and meta-analysis. *Prostate*. 2022;82:826-35
6. Sandhu S, Guo C, Hofman MS. Radionuclide Therapy in Prostate Cancer: From Standalone to Combination PSMA Theranostics. *J Nucl Med*. 2021;62:1660-8
7. Emmett L, Crumbaker M, Ho B, et al. Results of a Prospective Phase 2 Pilot Trial of 177 Lu-PSMA-617 Therapy for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Including Imaging Predictors of Treatment Response and Patterns of Progression. *Clin Genitourin Cancer*. 2019;17:15-22
8. Seifert R, Telli T, Hadaschik B, et al. Is 18F-FDG PET Needed to Assess 177Lu-PSMA Therapy Eligibility? A VISION-like, Single-Center Analysis. *J Nucl Med*. 2023;64:731-7
9. Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, et al. Trial design and objectives for castration-resistant prostate cancer: Updated recommendations from the prostate cancer clinical trials working group 3. *J Clin Oncol*. 2016;34:1402-18
10. Gadot M, Davidson T, Aharon M, et al. Clinical variables associated with PSA response to lutetium-177-PSMA ([<sup>177</sup>Lu]-PSMA-617) radionuclide treatment in men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Cancers (Basel)*. 2020;12:1078
11. Kratochwil C, Fendler WP, Eiber M, et al. Joint EANM/SNMMI procedure guideline for the use of 177Lu-labeled PSMA-targeted radioligand-therapy (177Lu-PSMA-RLT). *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2023;50:2830-45
12. Collette L, Burzykowski T, Schröder FH. Prostate-specific antigen (PSA) alone is not an appropriate surrogate marker of long-term therapeutic benefit in prostate cancer trials. *Eur J Cancer*. 2006;42:1344-50
13. Smaletz O, Scher HI, Small EJ, et al. Nomogram for Overall Survival of Patients With Progressive Metastatic Prostate Cancer After Castration. *J Clin Oncol*. 2002;20:3972-82
14. Scher HI, Jia X, de Bono JS, et al. Circulating tumour cells as prognostic markers in progressive, castration-resistant prostate cancer: a reanalysis of IMMC38 trial data. *Lancet Oncol*. 2009;10:233-9
15. Verhagen P. Predicting the future in castration-resistant prostate cancer. *Lancet Oncol*. 2009;10:201-2