

دزیمتری اعضای بدن در درمان متاستازهای سرطان پروستات با رادیودارو $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$ با استفاده از شبیه‌سازی به روش مونت کارلو

میلادحیدری هرمزدآبادی*، اصغر حدادی

گروه مهندسی پرتوپزشکی، دانشکده فنی و مهندسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات، تهران-ایران

چکیده

یکی از روش‌های نوین در درمان متاستازهای سرطان پروستات استفاده از رادیودارو $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$ است. PSMA یک پروتئین غشایی است و در سلول‌های سرطانی پروستات بسیار یافت می‌شود و علاوه بر این، در سایر اعضای نیز ممکن است PSMA یافت شود و رادیودارو $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$ در این اعضا نیز جذب شود و دز ناخواسته به این اعضا برسد. به همین منظور و برای جلوگیری از آسیب این اعضا، با انجام دزیمتری، میزان دز جذبی اعضا توسط شبیه‌سازی، محاسبه می‌شود. برای شبیه‌سازی، از روش مونت کارلو و کد FLUKA استفاده می‌شود. همینطور برای شبیه‌سازی بدن انسان از فانتوم ICRP 110، که یک فانتوم دقیق انسانی است، استفاده می‌شود. در این درمان، غدد اشکی ($4.23\text{E}+00\text{Gy/GBq}$)، کلیه‌ها ($5.94\text{E}-01\text{Gy/GBq}$)، غدد بزاقی ($5.67\text{E}-01\text{Gy/GBq}$)، روده‌ها ($2.14\text{E}-01\text{Gy/GBq}$)، کبد ($1.19\text{E}-01\text{Gy/GBq}$) و طحال ($1.01\text{E}-01\text{Gy/GBq}$)، بیشترین دز را نسبت به سایر اعضا، دریافت کرده‌اند. نتایج دزیمتری بدست آمده در این مقاله، در محدوده نتایج دزیمتری مقالات مرجع می‌باشد و می‌تواند صحت اطلاعات بدست آمده را تأیید کند.

کلید واژه‌ها: سرطان پروستات، براکی‌تراپی، شبیه‌سازی، دزیمتری، مونت کارلو

Dosimetry of body organs in the treatment of prostate cancer metastases with radiopharmaceutical $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$ using Monte Carlo simulation

M. Heydari Hormozdabadi*, A. Hadadi

Department of Medical Radiation Engineering, Islamic Azad University, Science and Research Branch, Tehran-Iran

Abstract

One of the modern methods in treatment metastasis of prostate cancer is using radiopharmaceutical $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$. PSMA is a membrane protein and it is found a lot in prostate cancer cells. Furthermore, PSMA maybe found in other organs, and radiopharmaceutical $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$ also absorbed in these organs and unwanted dose reach these organs. For this purpose and prevent damage to organs, by dosimetry, the amount of absorbed dose of organs by simulating is calculated. For simulation, use Monte Carlo method and the FLUKA code. Also to simulate human body use exact human phantom ICRP 110. In this therapy, lacrimal glands ($4.23\text{E}+00\text{Gy/GBq}$), kidneys ($5.94\text{E}-01\text{Gy/GBq}$), salivary glands ($5.67\text{E}-01\text{Gy/GBq}$), intestines ($2.14\text{E}-01\text{Gy/GBq}$), liver ($1.19\text{E}-01\text{Gy/GBq}$) and spleen ($1.01\text{E}-01\text{Gy/GBq}$) absorbed the most amount of dose. The dosimetry results obtained in this article are in the range of dosimetry results of reference articles and can confirm the accuracy of the information obtained.

Keywords: PSMA, $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$, Prostate Cancer, Monte Carlo, FLUKA

Email: Milad.Heydari@srbiau.ac.ir

۱. مقدمه

یکی از شایع‌ترین سرطان‌ها در بین مردان، سرطان پروستات است. روش‌های درمانی مختلفی برای درمان سرطان پروستات وجود دارد که یکی از روش‌های نوین درمانی برای درمان متاستازهای سرطان پروستات، استفاده از رادیونوکلوئید ^{177}Lu که دارای نیمه‌عمر ۶/۷۱۶ روز و رادیودارو $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$ است [۱]. شبیه‌سازی که در این پژوهش انجام شده است، بر روی بیمارانی بوده که سرطان mCRPC داشته‌اند. آنتی‌ژن ویژه غشای پروستات (PSMA) یک آنزیم است که با نام Glutamate carboxypeptidase II (GCPII) نیز شناخته می‌شود. PSMA در سلول‌های سرطانی پروستات بسیار یافت می‌شود، از این هدف برای درمان متاستازهای سرطان پروستات mCRPC می‌توان استفاده کرد [۲]. PSMA علاوه بر سلول‌های سرطانی پروستات، در اعضای دیگر نیز ممکن است یافت شود. از این رو پس از تزریق رادیودارو $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$ ، این دارو در سایر اعضا نیز ممکن است جذب شود و باعث رسیدن دز ناخواسته‌ای به این اعضا شود [۳].

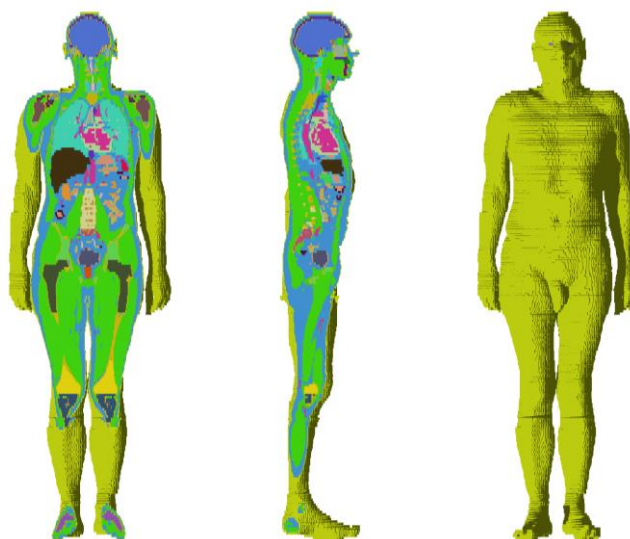
باتوجه به این موضوع و برای محاسبه دز دریافتی اعضای مختلف در این روش درمانی، با استفاده از شبیه‌سازی به روش مونت کارلو، نتایج دزیمتری مربوط به این روش درمانی، محاسبه خواهد شد.

۲. روش کار

در این پژوهش، از کد FLUKA نسخه 4-1.0 که بر پایه زبان برنامه‌نویسی فرترن می‌باشد، برای شبیه‌سازی و محاسبه دز در اعضای غیرهدف استفاده شده است. فانتوم مورد استفاده در این پژوهش، فانتوم ICRP 110 است (شکل ۱) که این فانتوم شامل ۱۳۸ عضو بوده که از ۵۳ ماده مختلف تشکیل شده است (جدول ۱) [۴].

جدول ۱. مشخصات فانتوم ICRP 110 [۴]

Property	Male	Female
Height (m)	1.76	1.63
Mass (kg)	73.0	60.0
Number of tissue voxels	1946375	3886020
Slice thickness (voxel height, mm)	8.0	4.84
Voxel in-plane resolution (mm)	2.137	1.775
Voxel volume (mm ³)	36.54	15.25
Number of columns	254	299
Number of rows	127	137
Number of slices	220 (+2) ^{a)}	346 (+2) ^{a)}



شکل ۱. تصویر فانتوم ICRP 110 از نمای روبرو (راست)، ساجیتال (وسط) و کروئال (چپ)

هنگامی که رادیودارو $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$ به بدن بیمار تزریق می‌شود، این دارو در ابتدا وارد سیستم گردش خون بدن شده و سپس در اعضای دیگر جذب می‌شود. اعضای که به عنوان عضو چشمه در نظر گرفته شده‌اند، شامل: عروق خونی، کلیه‌ها، غدد بزاقی، غدد اشکی، کبد، ریه‌ها، طحال، پانکراس، معده، روده‌ها، عضلات، مثانه، مغز قرمز استخوان، نقاط متاستاز، سایر اعضا، می‌باشند. برای نمونه - برداری از این اعضا، در یک روتین چشمه، از هر کدام از این اعضا، نمونه‌برداری جدا انجام شده است. پس از تزریق رادیودارو، بعد از اینکه وارد سیستم گردش خون بدن بیمار می‌شود، پس از گذشتن یک زمان، در اعضای مختلف جذب می‌شود که به این قسمت، فاز جذب یا uptake رادیودارو گفته می‌شود. پس از اینکه این رادیودارو در هر عضو جذب شد، به مرور زمان و با توجه به نیمه عمر بیولوژیکی هر عضو، از آن عضو دفع می‌شود که به این قسمت، فاز دفع یا clearance گفته می‌شود که این فاز دفع ممکن است برای هر عضو کند یا سریع باشد و یا اینکه برای بعضی از اعضا یک قسمت از فاز دفع سریع و یک قسمت دیگر کند باشد.

برای توضیح این روند، از یک مدل tri-exponential استفاده می‌شود که به صورت زیر است [۵]:

$$Activity = -A_1 \cdot e^{k_1 \cdot t} + A_2 \cdot e^{k_2 \cdot t} + A_3 \cdot e^{k_3 \cdot t} \quad (1)$$

فاز $-A_1 e^{-k_1 t}$ مربوط به بخش جذب اعضا یا قسمت صعودی مربوط به نمودار هر عضو می‌باشد. فاز $A_2 e^{-k_2 t}$ مربوط به بخش دفع سریع رادیودارو از اعضا یا قسمت نزولی سریع مربوط به نمودار هر عضو و فاز $A_3 e^{-k_3 t}$ نیز مربوط به بخش دفع کند رادیودارو از اعضا و یا قسمت نزولی کند مربوط به نمودار هر عضو، می‌باشد.

ضرایب A_1 ، A_2 و A_3 مربوط به دامنه هر فاز می‌باشد که شرط $A_1 = A_2 + A_3$ نیز باید برقرار باشد. ضرایب k_1 ، k_2 و k_3 از طریق فرمول ۲ بدست می‌آیند که به صورت زیر تعریف می‌شود:

$$k = \frac{\ln 2}{t_{\frac{1}{2}}} \quad (2)$$

طبق فرمول فوق، $t_{\frac{1}{2}}$ مربوط به نیمه عمر مؤثر رادیونوکلوئید ^{177}Lu می‌باشد و پارامتر t نیز مربوط به زمان می‌باشد. برای بدست آوردن یک مدل مناسب برای اعضای مختلف و ارزیابی اینکه آیا مدل بدست آمده مناسب می‌باشد، از پارامتری به نام R^2 استفاده می‌کنیم. پارامتر R^2 که ضریب تشخیص نیز نامیده می‌شود، نسبت واریانس را در متغیر وابسته که توسط متغیر مستقل توضیح داده شده است را، بیان می‌کند. این پارامتر بین صفر تا یک است که هر چه به یک نزدیکتر باشد، بهتر است و به صورت زیر بدست می‌آید [۶]:

$$R^2 = 1 - \frac{\sum (y - y_{fit})^2}{\sum (y - y_{mean})^2} \quad (3)$$

طبق فرمول فوق، y مربوط به اطلاعات موجود از $\%IA$ در هر نقطه زمانی می‌باشد، y_{fit} اطلاعات مربوط به $\%IA$ در همان نقطه زمانی در نمودار مربوط به مدل بدست آمده می‌باشد و y_{mean} نیز مربوط به میانگین همه اطلاعات موجود از $\%IA$ می‌باشد. هر چه مقدار این پارامتر به یک نزدیک‌تر باشد، مدل بدست آمده برای هر عضو، تطابق بهتری خواهد داشت.

برای بدست آوردن اطلاعات مربوط به $\%IA$ عضلات، کبد، طحال، پانکراس، ریه‌ها، معده و روده از مقاله Zang و همکاران (۲۰۱۹) استفاده شده است [۷]. با توجه به مقادیر SUV هر عضو و با استفاده از فرمول زیر، مقادیر $\%IA$ این اعضا به صورت زیر بدست می‌آید:

$$\%IA_{Organ} = 100 \times \frac{\text{جرم عضو}}{\text{جرم کل بدن (فانتوم)}} \times SUV_{Organ} \quad (4)$$

برای بدست آوردن اطلاعات مربوط به $\%IA$ خون داخل عروق و سایر اعضا، از مقاله Kabasakal و همکاران (۲۰۱۷) استفاده شده است [۸]. طبق اطلاعات فانتوم و درصد خون موجود در اعضای مختلف، مجموع کل خون داخل فانتوم برابر با $4700/10599$ گرم و مجموع خون داخل عروق، قلب و ریه‌ها برابر با $1032/1$ گرم است. حال با توجه به اطلاعات مربوط به خون فانتوم و طبق فرمول زیر، $\%IA$ برای اعضای فوق به صورت زیر بدست می‌آید:

$$\%IA \text{ در هر نقطه زمانی} \times \frac{\text{جرم خون عضو}}{\text{جرم خون کل بدن (فانتوم)}} = \text{مقدار } \%IA \text{ برای عضو} \quad (5)$$

برای کلیه‌ها، غدد بزاقی و غدد اشکی، و نقاط متاستاز، از مقادیر $\%IA$ مقاله Kulkarni و همکاران (۲۰۱۶) استفاده شده است [۹].

برای بدست آوردن اطلاعات IA ، مثانه، باتوجه به اینکه هنگامی که رادیودارو ^{177}Lu -PSMA-617 به بدن بیمار تزریق شده، بخشی از آن که در مثانه جذب می‌شود، رفتار عجیبی دارد، زیرا بیمار ممکن است مثانه را تخلیه کرده و دوباره مثانه پر شود و یک رفتار منظم که شامل قسمت جذب و پس از آن دفع سریع و کند باشد، نخواهد بود. برای بدست آوردن اطلاعات و یک مدل برای مثانه، از مقاله Giesel و همکاران (۲۰۱۷) استفاده شده است [۱۰]. در این مقاله فعالیت تزریقی بین $200 MBq$ تا $250 MBq$ بوده است که حد وسط آن یعنی $225 MBq$ در نظر گرفته شده است. با فرض اینکه $225 MBq$ رادیودارو به بیمار تزریق شده باشد، IA به صورت زیر بدست آمده است:

$$\%IA_{Bladder} = \frac{A_{each\ time\ point}}{225} \times 100 \quad (6)$$

برای بدست آوردن IA مغز قرمز استخوان، از پارامتری به اسم RMBLR استفاده شده است. RMBLR پارامتری است که نسبت فعالیت مغز قرمز استخوان را به خون را نشان می‌دهد که به صورت زیر تعریف می‌شود [۱۱]:

$$RMBLR = \frac{[A]_{RM}}{[A]_{blood}} \quad (7)$$

در رابطه فوق $[A]_{RM}$ برابر با غلظت جرمی فعالیت در مغز قرمز استخوان و $[A]_{blood}$ برابر با غلظت جرمی فعالیت در خون است. این نسبت برابر با 0.32 در نظر گرفته شده است [۷]. حال رابطه (۷)، به صورت زیر نوشته می‌شود:

$$RMBLR = \frac{\frac{A_{RM}}{M_{RM}}}{\frac{A_{blood}}{M_{blood}}} \quad (8)$$

در رابطه فوق، A_{RM} و M_{RM} به ترتیب فعالیت و جرم مغز قرمز استخوان و A_{blood} و M_{blood} فعالیت و جرم خون می‌باشد. حال فعالیت مغز قرمز استخوان به صورت زیر بدست می‌آید:

$$A_{RM} = RMBLR \cdot \frac{M_{RM}}{M_{blood}} \cdot A_{blood} \quad (9)$$

سپس با استفاده از رابطه (۶)، و با داشتن A_{blood} در نقاط زمانی مختلف از مقاله Kabasakal و همکاران (۲۰۱۷) [۸]، می‌توان مقادیر IA مغز قرمز استخوان را بدست آورد.

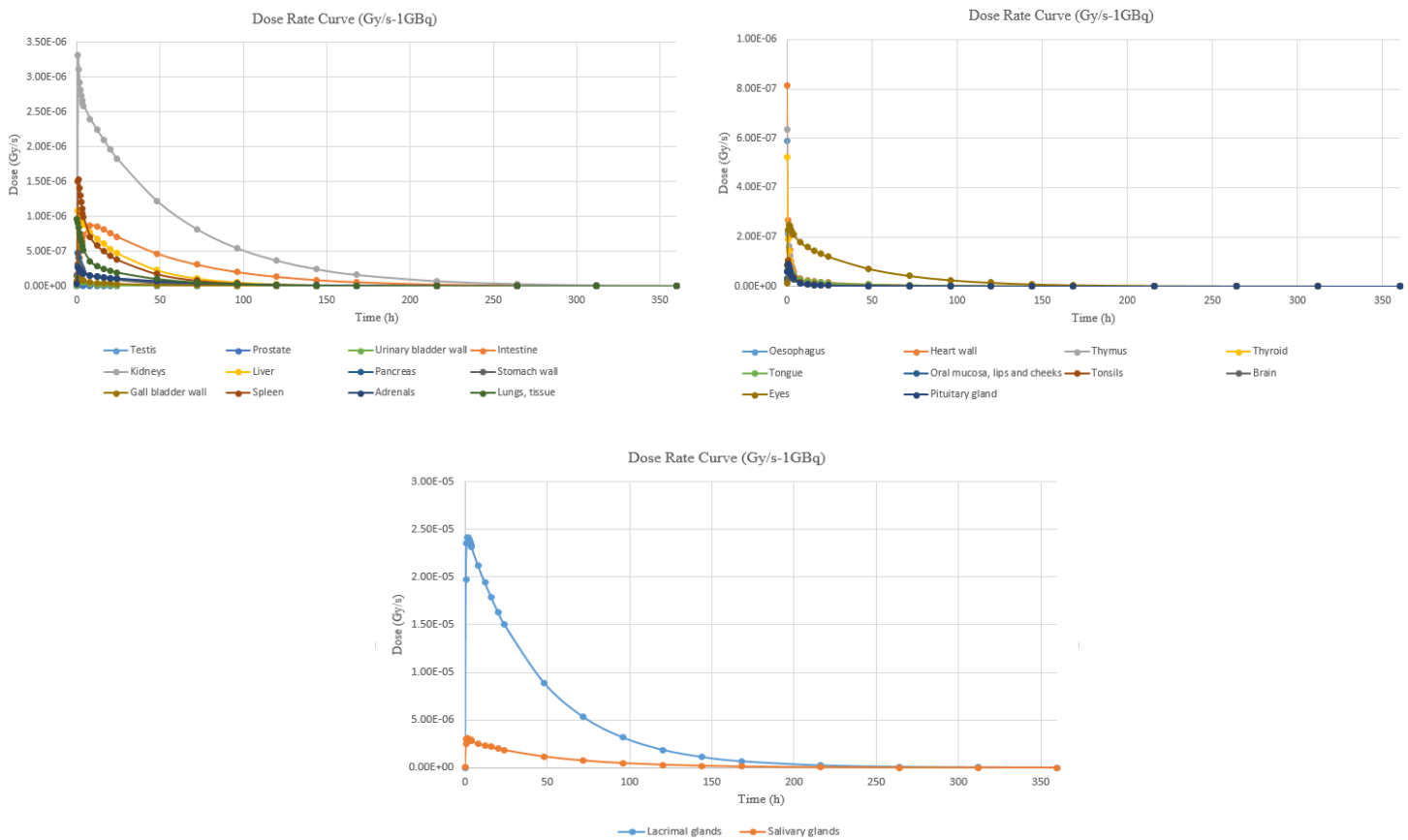
پس از اینکه مدل‌های tri-exponential مناسب برای هر عضو چشمه بدست آمد، طبق رابطه (۱) ضرایب A_1 ، A_2 و A_3 و همینطور $(t_{1/2})_1$ ، $(t_{1/2})_2$ و $(t_{1/2})_3$ باید محاسبه شوند. بعضی از اعضا هر سه فاز جذب، دفع سریع و دفع کند را دارند و بعضی دیگر، فقط فاز دفع سریع و کند، و یا فاز جذب و یکی از دو فاز دفع سریع یا کند را خواهند داشت. باتوجه به این موضوعات، این پارامترها و ضرایب را توسط اکسل و ابزار Solver محاسبه کرده که برای اعضای مختلف در جدول ۲ آمده است.

جدول ۲. پارامترهای مورد نیاز برای شبیه‌سازی اعضای چشمه

اعضا	A_1	A_2	A_3	$(t_{1/2})_1$ (h)	$(t_{1/2})_2$ (h)	$(t_{1/2})_3$ (h)	R^2
عضلات	38	15	23	0.1	11.40	0.59	0.99
عروق خونی	-	5.04	2.85	-	2.212	0.001	0.99
قلب	-	6.93	3.92	-	2.21	0.037	0.99
مغز قرمز استخوان	10.22	5.87	4.34	0.005	0.02	2.21	0.99
کلیه‌ها	5.3	3.8	1.5	0.09	41.25	0.7	0.99
غدد اشکی	0.15	0.15	-	0.22	31.98	-	0.99
غدد بزاقی	1.12	1.004	0.11	0.22	36.75	1.95	0.99
کبد	11.68	7.58	4.10	0.15	22.52	0.48	0.99
طحال	1.22	0.53	0.68	0.15	20.31	1.94	0.99
پانکراس	0.33	0.09	0.24	0.10	33.09	1.23	0.99
ریه‌ها	1.40	0.47	0.93	0.11	25.78	2.30	0.99
معدة	0.33	0.10	0.22	0.24	21.19	0.97	0.99
روده	5.5	5	0.5	2	40	1.2	0.62
مثانه	1.07	1.07	-	0.16	9.90	-	0.99
ضایعات (مناستاز)	0.09	0.001	0.09	0.02	29.89	32.93	0.99
سایر اعضا	-	12.15	6.87	-	2.21	0.03	0.99

۳. نتایج و نتیجه‌گیری

برای بررسی نتایج دزیمتری، زمان‌های مختلفی برای شبیه‌سازی، در نظر گرفته شده که از زمان صفر (که تقریباً چند دقیقه پس از تزریق می‌باشد) تا زمان ۶۷۲ ساعت (معادل با ۲۸ روز، بیش از ۴ برابر نیمه‌عمر فیزیکی ^{177}Lu می‌باشد [۱]) می‌باشد. این نتایج برای اعضای مختلف در هر زمان با توجه به فعالیت رادیودارو $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$ در اعضای چشمه، برای اعضای غیرهدف دسته‌بندی شده‌اند. اعضای غیرهدف، شامل: بیضه‌ها، روده، کلیه‌ها، کبد، پانکراس، دیواره معده، دیواره کیسه صفرا، طحال، غدد فوق کلیوی، بافت ریه، مریف دیواره قلب، غده تیموس، غده تیروئید، غدد بزاقی، زبان، مخاط دهان، لب‌ها و گونه‌ها، لوزه‌ها، مغز، چشم، غده هیپوفیز، غدد اشکی، می‌باشد. نمودارهای مربوط به این نتایج نرخ دز که در تمام حجم بافت می‌باشد، در شکل ۲ آمده است. بدلیل اینکه در بیشتر موارد، بیماران پروستاتکتومی انجام داده‌اند، پروستات در نظر گرفته نمی‌شود.



شکل ۲. نتایج نرخ دز جذبی اعضای غیرهدف به ازای ۱GBq فعالیت تزریقی

حال برای محاسبه دز تجمعی اعضای غیرهدف از برنامه Origin استفاده کرده و منحنی‌های مربوط به هر عضو را رسم کرده و انتگرال زیر منحنی اعضای غیرهدف محاسبه شده است. پس از محاسبه انتگرال زیر این منحنی‌ها که نتیجه آن‌ها برابر با دز تجمعی اعضای غیرهدف می‌باشد در جدول ۴ آمده است.

برای تأیید صحت اطلاعات دزیمتری بدست آمده از شبیه‌سازی این پژوهش، نتایج را با داده‌های موجود در مقالات دیگر که به صورت عملی بدست آمده‌اند، مقایسه کرده که به صورت جدول ۴ است.

همانطور که در جدول ۴ می‌توان مشاهده کرد، نتایج بدست آمده از شبیه‌سازی در این پژوهش، در محدوده نتایج بدست آمده توسط سایر مقالات می‌باشد و اختلاف بین بعضی از نتایج به این دلیل می‌باشد که نتایج دزیمتری روی بیماران، به شدت وابسته به بیمار می‌باشد و حتی در بعضی از مقالات مرجع، اختلاف بین نتایج بیماران مختلف نیز وجود دارد. پس می‌توان نتیجه گرفت تطابق خوبی بین نتایج این تحقیق با مقالات مرجع وجود دارد و صحت نتایج بدست آمده را تأیید می‌کند. پس می‌توان با استفاده از این شبیه‌سازی، در درمان متاستازهای سرطان پروستات با استفاده از رادیودارو $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$ ، دزیمتری همه اعضا در معرض خطر را انجام داد تا از ایمنی

درمان و آسیب ندیدن این اعضا، اطمینان خاطر داشت. همینطور می‌توان برای اعضای دیگر که ممکن است به صورت عملی دزیمتری آن‌ها امکان‌پذیر نباشد، با استفاده از این شبیه‌سازی، دز دریافتی آن‌ها را محاسبه کرد. اهمیت شبیه‌سازی در همین موضوع است که دزیمتری برای همه اعضا به راحتی قابل محاسبه می‌باشد و محدودیت‌های دزیمتری عملی را ندارد.

جدول ۳. مقایسه نتایج با مقالات مرجع

Ref.3 [3] (mSv/MBq)	Ref.7 [7] (mSv/MBq)	Ref.12 [12] (Gy/GBq)	دز تجمعی (Gy/GBq)	اعضا
-	-	1.006 (0.48-2.7)	$4.23 \pm 4.65E-01$	غدد اشکی
0.44	0.3948	0.6 (0.109-1.39)	$0.594 \pm 4.45E-04$	کلیه‌ها
0.23	1.25	Parotid Glands = 0.561 (0.25-1.04) Submandibular Glands = 0.498 (0.22-0.66)	$0.567 \pm 3.02E-03$	غدد بزاقی
Small Intestine = 0.14 Left Colon = 0.07 Right Colon = 0.06 Rectum = 0.06	Small Intestine = 0.2776 ULI Wall = 0.0049 LLI Wall = 0.0021	Small Intestine = 0.072 (0.017-0.342) ULI Wall = 0.043 (0.017- 0.104) LLI Wall = 0.041 (0.017- 0.094)	$0.214 \pm 7.98E-05$	روده
0.22	0.1478	0.116 (0.048-0.256)	$0.119 \pm 6.27E-06$	کبد
0.12	0.1143	0.123 (0.02-0.317)	$0.101 \pm 3.31E-04$	طحال
0.06	0.0164	-	$0.0539 \pm 2.29E-05$	بافت ریه‌ها
0.05	-	-	$0.0351 \pm 1.31E-02$	چشم
0.07	0.0349	0.045 (0.019-0.117)	$0.0332 \pm 1.71E-04$	پانکراس
0.05	0.0031	-	$0.0288 \pm 1.25E-02$	غدد فوق کلیوی
0.06	0.0098	-	$0.0242 \pm 1.37E-04$	دیواره معده
0.07	0.0048	0.048 (0.019-0.147)	$0.0114 \pm 2.66E-03$	دیواره کیسه صفرا
0.06	0.0504	-	$0.00599 \pm 3.94E-05$	دیواره قلب
0.06	-	-	$0.00429 \pm 7.29E-04$	مری
-	-	-	$0.00389 \pm 2.10E-04$	زبان
0.05	0.0008	-	$0.00308 \pm 1.51E-03$	تیموس
0.05	0.0003	-	$0.00237 \pm 1.75E-03$	تیروئید
-	-	-	$0.00213 \pm 2.51E-02$	لوزه‌ها
-	-	-	$0.00206 \pm 1.08E-02$	مخاط دهان، لب‌ها و گونه‌ها
-	-	-	$0.00169 \pm 2.34E-01$	غده هیپوفیز
0.05	0.0001	-	$0.00148 \pm 2.27E-06$	مغز
0.05	0.0003	-	$0.00106 \pm 1.34E-03$	بیضه‌ها

۴. مراجع

1. Fendler, Wolfgang P., et al. "177Lu-PSMA radioligand therapy for prostate cancer." *Journal of Nuclear Medicine* 58.8 (2017).
2. Haberkorn, Uwe. *Nuclear Medicine And Prostate Cancer*. HealthManagement, 2015
3. Khawar, A., et al. Prediction of normal organ absorbed doses for [177Lu] Lu-PSMA-617 using [44Sc] Sc-PSMA-617 pharmacokinetics in patients with metastatic castration resistant prostate carcinoma. *Clinical Nuclear Medicine*, 43(7) (2018).
4. Zankl, M. Adult male and female reference computational phantoms (ICRP Publication 110). *Japanese Journal of Health Physics*, 45(4) (2010).
5. Jackson, P. A., Hofman, M. S., Hicks, R. J., Scalzo, M., & Violet, J. Radiation Dosimetry in 177Lu-PSMA-617 Therapy Using a Single Posttreatment SPECT/CT Scan: A Novel Methodology to Generate Time-and Tissue-Specific Dose Factors. *Journal of Nuclear Medicine*, 61(7) (2020).
6. Brown, A. M. A step-by-step guide to non-linear regression analysis of experimental data using a Microsoft Excel spreadsheet. *Computer methods and programs in biomedicine*, 65(3) (2001).



7. Zang, J., et al. First-in-human study of ^{177}Lu -EB-PSMA-617 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 46(1) (2019).
8. Kabasakal, L., et al. Lu-177-PSMA-617 prostate-specific membrane antigen inhibitor therapy in patients with castration-resistant prostate cancer: stability, bio-distribution and dosimetry. *Molecular imaging and radionuclide therapy*, 26(2) (2017).
9. Kulkarni, H. R., et al. PSMA-based radioligand therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer: the Bad Berka experience since 2013. *J Nucl Med*, 57(Suppl 3) (2016).
10. Giesel, F. L., et al. F-18 labelled PSMA-1007: biodistribution, radiation dosimetry and histopathological validation of tumor lesions in prostate cancer patients. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 44(4) (2017).
11. Hindorf, C., et al. EANM Dosimetry Committee guidelines for bone marrow and whole-body dosimetry. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 37(6) (2010).
12. Scarpa, L., et al. The $^{68}\text{Ga}/^{177}\text{Lu}$ theragnostic concept in PSMA targeting of castration-resistant prostate cancer: correlation of SUV max values and absorbed dose estimates. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 44(5) (2017).