

Aus dem Bereich Nuklearmedizin
Klinische Medizin der Medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. M.Sc. Samer Ezziddin

**PET-bildgebendes Ansprechen einer Tandem ^{225}Ac -PSMA-617/ ^{177}Lu -PSMA-617-
Radioligandentherapie bei Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem
Prostatakarzinom**

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2023

vorgelegt von Fabian Hau
geboren am 01.12.1993 in Püttlingen

Tag der Promotion: 02.11.2023

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Michael D. Menger

Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. M.Sc. Samer Ezziddin

Univ.-Prof. Dr. med. Michael Stöckle

Inhaltsverzeichnis

1	ZUSAMMENFASSUNG.....	1
2	EINLEITUNG.....	5
2.1	<i>Epidemiologie und Risikofaktoren des Prostatakarzinoms</i>	5
2.2	<i>Klinik und Histopathologie des Prostatakarzinoms</i>	6
2.3	<i>Molekularbiologische Aspekte des Prostatakarzinoms</i>	7
2.3.1	<i>Prostata-spezifisches Antigen</i>	8
2.3.2	<i>Prostata-spezifisches Membranantigen</i>	8
2.3.3	<i>Metastasierungswege</i>	10
2.4	<i>Diagnostik</i>	11
2.4.1	<i>Basisdiagnostik und Screening-Verfahren</i>	11
2.4.2	<i>Ergänzende Bildgebung</i>	11
2.4.2.1	<i>Transrektale Sonographie</i>	12
2.4.2.2	<i>Magnetresonanztomographie</i>	12
2.4.2.3	<i>Computertomographie</i>	12
2.4.2.4	<i>Positronenemissionstomographie</i>	13
2.5	<i>Tumorstadien und Staging des Prostatakarzinoms</i>	19
2.6	<i>Verschiedene Therapiestrategien des Prostatakarzinoms</i>	19
2.6.1	<i>Nicht metastasiertes Stadium</i>	20
2.6.1.1	<i>Radikale Prostatovesikulektomie</i>	20
2.6.1.2	<i>Externe Bestrahlung und Brachytherapie</i>	20
2.6.1.3	<i>Active Surveillance</i>	20
2.6.2	<i>Metastasiertes Stadium</i>	21
2.6.2.1	<i>Watchful Waiting</i>	21
2.6.2.2	<i>Hormon- und Chemotherapie</i>	21
2.6.2.3	<i>Radioligandentherapie</i>	22
2.7	<i>Ansatz dieser Arbeit</i>	26
3	MATERIAL UND METHODIK	27
3.1	<i>Studiendesign</i>	27
3.2	<i>Patientenkollektiv</i>	29
3.3	<i>²²⁵Ac-PSMA-617/¹⁷⁷Lu-PSMA-617-Radioligandentherapie</i>	31

3.4	<i>⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT Bildgebung</i>	32
3.5	<i>Bildgebendes und biochemisches Ansprechen</i>	32
3.6	<i>Toxizität</i>	34
3.7	<i>Statistische Berechnungen und Überlebensanalysen</i>	35
4	ERGEBNISSE	37
4.1	<i>Bildgebendes Ansprechen</i>	41
4.2	<i>Biochemisches Ansprechen</i>	43
4.3	<i>Konkordanzanalyse</i>	43
4.4	<i>Korrelation mit prätherapeutischen Parametern</i>	46
4.5	<i>Überlebensanalysen und Kaplan-Meier-Kurven</i>	48
4.6	<i>Toxizität</i>	50
5	DISKUSSION	52
5.1	<i>Wirksamkeit der ²²⁵Ac-PSMA-617/¹⁷⁷Lu-PSMA-617-Tandemtherapie</i>	53
5.2	<i>Korrelations-und Konkordanzanalyse von ΔTLP, ΔMTV und ΔPSA</i>	55
5.3	<i>Vergleich beider Ansprechmethoden als Prädiktoren für das Gesamtüberleben</i>	56
5.4	<i>Nebenwirkungsprofil und Therapieeffektivität in Abhängigkeit von der Dosisapplikation</i>	57
5.5	<i>Limitationen der Studie und der Methodik</i>	59
6	AUSBLICK	60
7	SCHLUSSFOLGERUNG	62
8	LITERATURVERZEICHNIS	63
9	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	80

10	ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	83
11	TABELLENVERZEICHNIS	86
12	PUBLIKATION.....	87
13	DANKSAGUNG	88
14	LEBENS LAUF.....	89

1 Zusammenfassung

PET-bildgebendes Ansprechen einer Tandem ^{225}Ac -PSMA-617/ ^{177}Lu -PSMA-617-Radioligandentherapie bei Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom

Hintergrund: Eine beträchtliche Anzahl von Patienten mit Prostatakarzinom entwickelt ein metastasiertes kastrationsresistentes Stadium (mCRPC). Die prostataspezifische Membranantigen-gerichtete Radioligandentherapie (PSMA-RLT) mit dem β -Strahler Lutetium-177 (^{177}Lu) zeigte in verschiedenen retrospektiven Studien vielversprechende Therapieergebnisse. Allerdings sprechen einige Patienten nicht auf diese Therapie an und andere Patienten, mit anfänglich gutem Ansprechen, entwickeln eine Resistenz gegenüber dieser Behandlung. Die Kombination von ^{177}Lu mit dem α -Strahler Actinium-225 (^{225}Ac) als sogenannte „Tandemtherapie“ kann bei diesen Patienten eine mögliche Therapieoption darstellen. In der folgenden Studie wurde bei mCRPC-Patienten und Progress nach einer ^{177}Lu -PSMA-617-Monotherapie das bildgebende und biochemische Ansprechen sowie das Nebenwirkungsprofil nach einem Zyklus einer ^{225}Ac -PSMA-617/ ^{177}Lu -PSMA-617-Tandemtherapie untersucht.

Methodik: In diese retrospektive monozentrische Studie wurden $n = 17$ mCRPC-Patienten eingeschlossen, die mit einem Zyklus von ^{225}Ac -PSMA-617/ ^{177}Lu -PSMA-617 behandelt wurden, nachdem sie unter der ^{177}Lu -PSMA-617-Monotherapie einen Progress zeigten. Ein Progress wurde anhand eines Anstiegs des Serumwertes des prostataspezifischen Antigens (PSA) von $> 25\%$ im Vergleich zum letzten Zyklus der ^{177}Lu -PSMA-617 Therapie und als eine Progression in der Gallium-68 (^{68}Ga)-PSMA-11 PET/CT Bildgebung definiert. Um das bildgebende Ansprechen zu beurteilen, wurden vor und nach Tandemtherapie eine ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT durchgeführt und in dieser das sogenannte *total lesion PSMA* (TLP) und das *molecular tumour volume* (MTV) bestimmt. Das biochemische Ansprechen wurde durch Bestimmung des Serum-PSA unter Verwendung der Kriterien der *Prostate Cancer Working Group 3* (PCWG3) evaluiert. Zusätzlich wurden Überlebensanalysen und Konkordanzanalysen erstellt sowie die Nebenwirkungen der Therapie anhand einer Gradeinteilung unter Verwendung der *Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0* (CTCAE) beurteilt.

Ergebnisse: Anhand der bildgebenden Ansprechmethode zeigten 5/17 (29.4 %) Patienten eine Teilremission mit einer Abnahme des TLP/MTV von mehr als 30 %. 7/17 (41.2 %) Patienten zeigten einen stabilen Krankheitsverlauf und wiesen eine Veränderung von TLP

und MTV zwischen -30 % und 30 % auf. Die restlichen 5/17 (29.4 %) Patienten zeigten einen weiteren Progress, vier mit einem Anstieg von TLP/MTV über 30 % und einer mit stabilem TLP/MTV, jedoch neu aufgetretenen Metastasen. Basierend auf dem biochemischen Ansprechen, zeigten 5/17 (29.4 %) Patienten eine Teilremission mit einem PSA-Abfall von mehr als 50 %. 8/17 (47.1 %) Patienten wiesen einen stabilen Krankheitsverlauf mit einer PSA-Veränderung zwischen -50 % und 25 % auf. Die restlichen 4/17 (23.5 %) Patienten hatten einen weiteren Progress (PSA-Anstieg > 25 %). Ein Vergleich der angewandten Methoden zur Beurteilung des Ansprechens zeigte eine Konkordanz von 100 % (17/17) zwischen TLP und MTV und 70.6 % (12/17) zwischen TLP/MTV und PSA. Patienten, die eine Teilremission aufwiesen, wurden unabhängig voneinander analysiert und hatten ein besseres Gesamtüberleben (*Overall Survival, OS*) als Patienten mit einer stabilen oder progredienten Erkrankung. Der Unterschied im OS für das bildgebende Ansprechen war statistisch signifikant (medianes OS nicht erreicht vs. 8.3 m, $p = 0.044$), nicht aber für das biochemische Ansprechen (medianes OS 18.1 m vs. 9.4 m, $p = 0.468$). Nach einem Zyklus $^{225}\text{Ac-PSMA-617}/^{177}\text{Lu-PSMA-617}$ -Tandemtherapie wurden keine schwerwiegenden akut unerwünschten Ereignisse beobachtet. Es trat eine therapiebedingte Hämatotoxizität bei einem untersuchten Patienten auf (Thrombozytopenie Grad 3). Andere höhergradige Hämatotoxizitäten wurden nicht beobachtet. Eine therapielimitierende Xerostomie trat ebenfalls nicht auf. Lediglich ein Patient wies eine geringgradige Xerostomie (Grad 1) auf, die auf die Tandemtherapie zurückzuführen war.

Schlussfolgerung: Diese Ergebnisse zeigen, dass die Tandemtherapie eine erfolgreiche Behandlungsoption mit gleichzeitig günstigem Nebenwirkungsprofil bei stark vorbehandelten mCRPC-Patienten sein kann, die unter einer $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$ -Monotherapie einen Progress aufwiesen. Auch wenn das bildgebende und biochemische Ansprechen mehrheitlich übereinstimmten, kann das PSMA-PET/CT zusätzlich zum Serum-PSA zu einer genaueren Überwachung der Behandlung nützlich sein. Darüber hinaus scheint das bildgebende Ansprechen der biochemischen Ansprechmethode bei der Prädiktion des Gesamtüberlebens nach der Tandemtherapie überlegen zu sein.

PET-imaging response of tandem ^{225}Ac -PSMA-617/ ^{177}Lu -PSMA-617 radioligand therapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer.

Background: A considerable number of patients with prostate cancer develop a metastatic castration-resistant (mCRPC). Prostate-specific membran antigen (PSMA)-targeted radioligand therapy (RLT) with the β -emitter lutetium-177 (^{177}Lu) has shown encouraging therapy results in various retrospective studies. However, some patients do not respond to this therapy and other patients with initially good response develop resistance to this treatment. The combination of ^{177}Lu with the α -emitter actinium-225 (^{225}Ac) as a so-called “tandem approach” may represent a possible therapy option for these patients. In the following study we investigated the molecular imaging-based and the biochemical response as well as the toxicity profile after one cycle of ^{225}Ac -PSMA-617/ ^{177}Lu -PSMA-617 tandem therapy in patients with mCRPC who had progressed on ^{177}Lu -PSMA-617 monotherapy.

Methods: In this retrospective monocenter study $n = 17$ mCRPC patients were included, treated with one cycle of ^{225}Ac -PSMA-617/ ^{177}Lu -PSMA-617 after having progressed on ^{177}Lu -PSMA-617 monotherapy. A progression was defined as serum increase in prostate-specific antigen (PSA) of $> 25\%$ in comparison to the last cycle of ^{177}Lu -PSMA-617 therapy and as a progression in ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT. Molecular imaging-based response was assessed by calculating the total lesion PSMA (TLP) and the molecular tumour volume (MTV) obtained from a Gallium-68 (^{68}Ga)-PSMA-11 PET/CT prior and after tandem therapy. Biochemical response was evaluated by serum PSA using the Prostate cancer Working Group 3 criteria (PCWG3). In addition, survival analyses and concordance analyses were performed and the side effects of the therapy were analyzed using the Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0 (CTCAE).

Results: Based on molecular imaging response, 5/17 (29.4 %) patients revealed a partial remission with a decrease of TLP /MTV of more than 30 %. 7/17 (41.2 %) patients were classified as stable and showed a change of TLP and MTV between -30 % and +30 %. The remaining 5 (29.4 %) patients showed further progression, four with an increase of TLP/MTV over 30 % and one with stable TLP/MTV but with the appearance of new metastases. Based on biochemical response 5/17 (29.4 %) patients showed partial remission with a decrease of PSA of more than 50 %. 8/17 (47.1 %) patients exhibited a stable disease with PSA change between -50 % and +25 %. The remaining 4/17 (23.5 %) patients had further progression (PSA increase $> 25\%$). A comparison of the response assessment methods used showed a concordance of 100 % (17/17) between TLP and MTV and 70.6 % (12/17) between TLP/MTV and PSA. Patients showing partial remission were independently analyzed and

had a better overall survival (OS) than patients with either stable or progressive disease. The difference in OS was statistically significant for the molecular imaging response assessment (median OS not reached vs. 8.3 m, $p = 0.044$), but not for the biochemical response assessment (median OS 18.1 m vs. 9.4 m, $p = 0.468$). After one cycle of ^{225}Ac -PSMA-617/ ^{177}Lu -PSMA-617 tandem therapy, no serious acute adverse events were observed. Only one treatment-related hematotoxicity occurred in one patient (grade 3 thrombocytopenia). No other high grade hematotoxicities were observed. Therapy-limiting xerostomia also did not occur. Only one patient had a mild xerostomia (grade 1) related to the tandem therapy.

Conclusion: These results show that tandem therapy can be a successful treatment option with a favorable toxicity profile in heavily pretreated mCRPC patients having progressed on ^{177}Lu -PSMA-617 monotherapy. Even if molecular imaging response and biochemical response were in majority concordant, PSMA-PET/CT may be useful in addition to serum PSA to monitor the treatment adequately. Moreover, molecular imaging response appears to be superior to PSA change in predicting the survival outcome after tandem therapy.

2 Einleitung

2.1 *Epidemiologie und Risikofaktoren des Prostatakarzinoms*

Das Prostatakarzinom zählt derzeit mit fast 1.3 Millionen Neuerkrankungen in 2018 zur zweithäufigsten Tumorerkrankung des Mannes und stellt die fünfthäufigste Krebstodesursache bei Männern weltweit dar [25]. Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom haben in der Regel eine hohe Chance auf Heilung, wohingegen Patienten mit fortgeschrittenen Tumorstadien vergleichsweise eine deutlich schlechtere Prognose aufweisen [133].

Laut der *European Association of Urology* gibt es drei wesentliche Faktoren für das Entstehen eines Prostatakarzinoms. Hierzu zählen das höhere Lebensalter, eine genetische und familiäre Prädisposition sowie die ethnische Zugehörigkeit und der Lebensort [73].

So haben hellhäutige Personen über 50 Jahren und Dunkelhäutige über 40 Jahren ein höheres Risiko eine Diagnose eines Prostatakarzinoms zu erhalten [149]. Weiterhin lassen verschiedene Metaanalysen darauf schließen, dass eine genetische Prädisposition ebenfalls eine Rolle spielt. So ist das relative Risiko für die Indexperson bei erstgradig Verwandten, welche eine positive Anamnese bezüglich eines Prostatakarzinoms haben, laut Studien um mehr als das Doppelte erhöht [88,216].

Betrachtet man die Inzidenzraten, so lassen sich teilweise deutliche Unterschiede sowohl zwischen einzelnen Ländern als auch teilweise innerhalb eines Landes feststellen. Gründe hierfür sind neben genetischen Ursachen und Umweltfaktoren auch die Verbreitung von Screeningverfahren und der unterschiedliche Zugang zur Gesundheitsversorgung [43,160]. Weltweit betrachtet findet man hohe Inzidenzen vor allem in Australien, Neuseeland, Nord- und Westeuropa sowie in den USA. So entwickeln zum Beispiel Asiaten, welche in die USA immigrieren, mit der Zeit ein höheres Risiko an einem Prostatakarzinom zu erkranken, so dass der Lebensort in Kombination mit Umweltfaktoren eine wichtige Rolle zu spielen scheint [25,203]. *Abbildung 1* gibt eine Übersicht über die unterschiedlichen Inzidenzen des Prostatakarzinoms weltweit.

Weiterhin scheinen Afroamerikaner eine mehr als doppelt so hohe Mortalität im Vergleich zu Hellhäutigen zu haben [45]. So zeigt dieses Patientenkollektiv signifikant höhere PSA-Werte, häufiger lokal fortgeschrittene Karzinome sowie gehäuft auch Variationen in speziellen Tumorsuppressorgenen und Protoonkogenen [1,92,153]. Dies lässt vermuten, dass solche Patientengruppen mit einem erhöhten Risiko für diese Erkrankung eventuell von einem frühzeitigen Screening profitieren würden und die ethnische Zugehörigkeit in Zusammenspiel mit der damit verbundenen Genetik und dem sozioökonomischen Status eine Rolle bei der Entwicklung des Prostatakarzinoms spielen [95].

In zahlreichen Studien wurden weitere Risikofaktoren erfasst, welche mit dem Auftreten des Karzinoms unterschiedlich korrelieren und in der Literatur teilweise kontrovers diskutiert werden. Hierzu zählen unter anderem Adipositas, erhöhte *Insulin-Growth-Factor* (IGF)-Konzentrationen im Serum, vermehrter Tabak- und Alkoholkonsum, Geschlechtskrankheiten, eine erfolgte Vasektomie und lokal entzündliche Prozesse, wie zum Beispiel eine Prostatitis. Daneben soll es bestimmte Ernährungsgewohnheiten und Lebensmittel geben, welche positive und negative Einflüsse auf die Entwicklung eines Prostatakarzinoms haben [44,149].

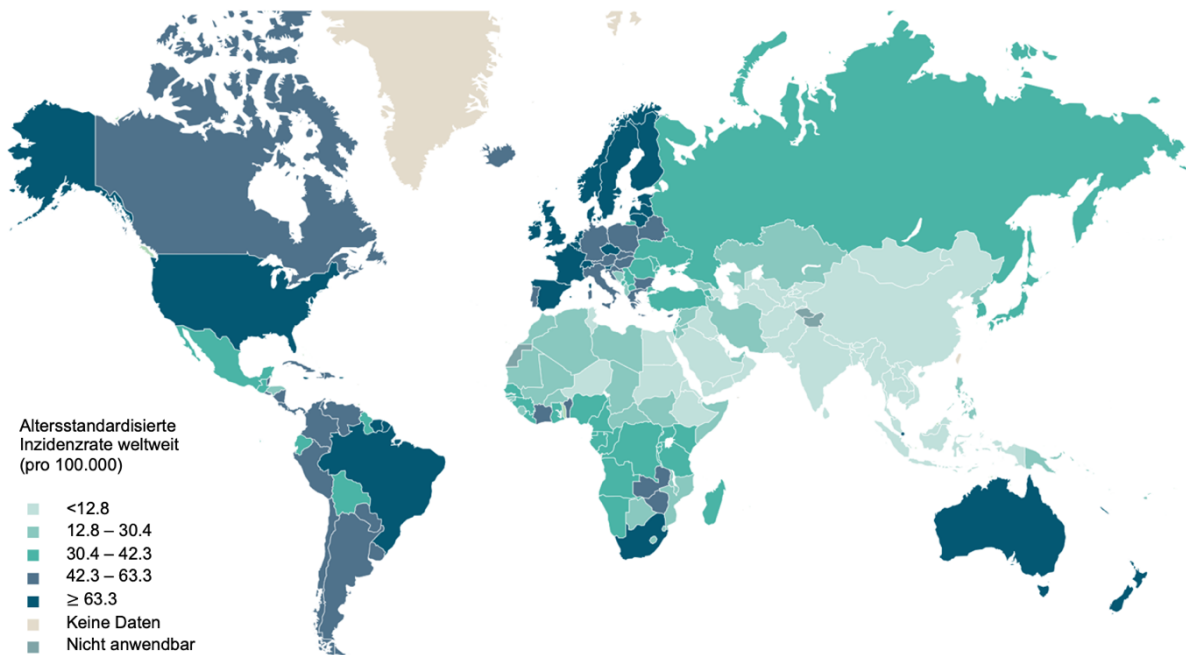


Abbildung 1: Geographische Verteilung der altersstandardisierten Inzidenzraten des Prostatakarzinoms weltweit. Modifiziert nach Rebbello et al. und Bray et al. [25,161].

2.2 Klinik und Histopathologie des Prostatakarzinoms

Das Prostatakarzinom verläuft im Frühstadium in vielen Fällen asymptomatisch. Patienten zeigen häufig erst bei einem Tumorprogress eine klinische Symptomatik. Im fortgeschrittenen Stadium ähnelt diese oft einer benignen Prostatahyperplasie und wird als sogenannte *lower urinary tract symptoms* (LUTS) zusammengefasst [123,148]. Zum Symptomkomplex zählen unter anderem Blasenentleerungsstörungen, Nykturie und häufiger Harndrang [130]. Auch kann der Patient unspezifische Symptome wie Knochenschmerzen, Anämie oder Fatigue aufweisen, was unter Umständen für ein fortgeschrittenes Stadium oder eine Metastasierung sprechen kann [213].

Prostatakarzinomzellen sind häufig adenomatösen Ursprungs und entwickeln sich im Gegensatz zur Hyperplasie vor allem in der peripheren Zone der Prostata [163]. Daneben gibt es auch andere Tumorentitäten der Prostata wie zum Beispiel Plattenepithelkarzinome, neuroendokrine Tumore oder Urothelkarzinome, welche jedoch deutlich seltener vorkommen. Im Gegensatz zum Kolonkarzinom geht man davon aus, dass es keine Adenom-Karzinom-Sequenz gibt [83,163]. Als Vorstufe kann eine prostatiche intraepitheliale Neoplasie, die durch eine intakte Basalmembran gekennzeichnet ist, auftreten. Von dieser Neoplasie kommt es mit der Zeit zu einem intraprostatitischem kapselüberschreitendem Wachstum mit früher Metastasierung. Die Tumorzellen bilden dabei vor allem das prostataspezifische Antigen (PSA) und die saure Phosphatase, die zur klinischen Diagnostik genutzt werden können [108,163].

2.3 Molekularbiologische Aspekte des Prostatakarzinoms

Die molekularbiologischen Eigenschaften des Prostatakarzinoms sind hochkomplex und viele Details der Tumorentstehung und des Wachstums werden bis heute in zahlreichen Studien untersucht. Wie bei vielen Malignomen geht man davon aus, dass es mit der Zeit durch Anhäufung von Punktmutationen in Tumorsuppressor- und Protoonkogenen sowie chromosomalen Rearrangements in der Zelle zum Tumorwachstum kommt [15,48]. So finden sich bei einigen Patienten unter anderem Mutationen in dem BRCA1- und BRCA2-Gen (*BR*east *C*Ancer) wodurch zuletzt neue medikamentöse zielgerichtete Therapien entwickelt werden konnten [61,155]. Auch epigenetische Faktoren, wie DNA-Methylierungen, spielen zunehmend eine Rolle in der onkologischen Forschung und tragen zur Karzinogenese bei [111]. So konnte 2005 ein Fusionsgen, ähnlich dem BCR-ABL bei der chronisch myeloischen Leukämie, nachgewiesen werden, welches sich in 40-60 % der sporadischen Prostatakarzinome findet und zunehmend an Bedeutung in der pathohistologischen Diagnostik gewinnt [189].

Daneben scheinen Botenstoffe als Signaltransduktoren eine wichtige Rolle bei der Karzinogenese zu spielen. Prostatakarzinomzellen besitzen einen Androgenrezeptor, welcher unter anderem die Proliferation der Zelle anregt. Neben Androgenen sollen auch andere Steroidhormone, wie zum Beispiel Östrogene, zur Karzinogenese beitragen [22].

Therapeutisch macht man sich die Blockade des Androgenrezeptors im fortgeschrittenen Tumorstadium zu Nutze [58]. Man beobachtet jedoch vermehrt, dass ein gewisser Anteil der Patienten nicht mehr auf die Therapie anspricht. Dies hängt damit zusammen, dass einige Zellen mit Hilfe verschiedener Mechanismen, wie zum Beispiel Punktmutationen im Androgenrezeptor, der Blockade entgehen und somit eine weitere Entdifferenzierung und ein

Wachstum des Epithels ermöglichen [101]. Als weiterer wichtiger therapeutischer Ansatz für Patienten mit einem Prostatakarzinom hat sich in den letzten Jahren das prostataspezifische Membranantigen (PSMA) etabliert, auf dessen Funktion und Aufbau im Verlauf dieser Arbeit genauer eingegangen wird [201].

2.3.1 Prostataspezifisches Antigen

1979 gelang es *Wang et al.* das prostataspezifische Antigen (PSA) in gesundem und entartetem Prostatagewebe nachzuweisen [157]. Fast zehn Jahre später postulierten *Stamey et al.*, dass das prostataspezifische Antigen (PSA) als möglicher Serummarker für die Detektion von Prostatakarzinomen sowie als Zeichen für das Therapieansprechen oder eines Rezidivs benutzt werden könnte [183]. Die saure Phosphatase verlor aufgrund mangelnder Sensitivität zunehmend ihren Stellenwert und das PSA etablierte sich in den Folgejahren als wichtiger Tumormarker [74,180].

Das prostataspezifische Antigen, auch Semenogelase genannt, ist eine dem Kallikrein ähnliche Serinprotease mit einer Molekülmasse von ca. 33 kDA, welches von den sekretorischen Zellen des Prostataepithels gebildet wird [46,142]. PSA spaltet das Protein Semenogelin und verflüssigt so das Ejakulat. Es ist ein organspezifischer Marker mit einer Halbwertszeit von ca. zwei bis drei Tagen, dessen Bildung unter dem Einfluss von Androgenen zu stehen scheint [53]. Die PSA-Konzentration kann durch verschiedene Faktoren beeinflusst werden. So können beispielsweise Untersuchungen wie transrektaler Ultraschall, Prostatabiopsien oder digital-rektale Untersuchung (DRU) zu einer Erhöhung führen [144]. Auch eine Prostatitis, ein akuter Harnverhalt oder eine benigne Prostatahyperplasie können höhere Serumwerte bewirken, so dass Veränderungen immer im klinischen Kontext betrachtet werden müssen und nicht automatisch für ein Prostatakarzinom sprechen [142].

2.3.2 Prostataspezifisches Membranantigen

Das prostataspezifische Membranantigen (PSMA), auch bekannt als Carboxypeptidase 2, ist ein Typ II Transmembranprotein mit einer molaren Masse von ca. 100 kDA. Nachgewiesen wurde es 1983 mit Hilfe einer sogenannten *Lymph Node Carcinoma of the Prostate* (LnCaP) Zelllinie [76]. Seine Expression findet sich in den gängigen histologischen Formen von Prostatagewebe und es weist eine Homologie zum Transferrinrezeptor auf [87,192]. Dabei verbindet der transmembrane Teil des Proteins den kurzen N-Terminus im Zytosol mit dem größeren glykolisierten extrazellulären C-Terminus [28]. Eine Übersicht über den Aufbau des PSMA findet sich in *Abbildung 2*.

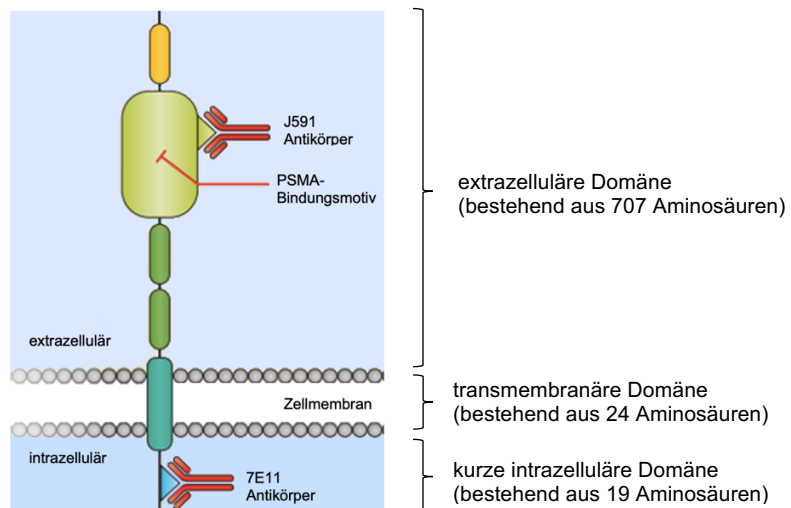


Abbildung 2: Struktureller Aufbau des prostatespezifischen Membranantigens (PSMA) und seine entsprechenden Bindungsstellen für Antikörper und PSMA-Liganden. Modifiziert nach Maurer et al. [120].

Das Gen für das PSMA ist auf dem kurzen Arm des Chromosom 11 lokalisiert und liegt in gesundem Prostatagewebe bevorzugt in einer gespleißten Form als PSM' vor, welche sich hauptsächlich im Zytoplasma befindet [89,143]. Im Gegensatz zur prostatespezifischen Phosphatase (PAP) und dem PSA wird das PSMA nicht in das Lumen sezerniert und verbleibt in den prostatistischen Zellen [76]. Das PSMA weist eine enzymatische Aktivität im Sinne einer Folathydrolase auf und besitzt eine hohe Spezifität für benignes und malignes Prostatagewebe [124]. Im Jejunum spielt es wahrscheinlich eine entscheidende Rolle bei der Absorption von Folsäure. Im Gehirn wirkt es als sogenannte N-Acetyl-L-aspartyl-L-glutamatpeptidase I (NAALADase I) und ist hier an der Synthese von Glutamat als wichtiger Neurotransmitter und der Pathogenese neurodegenerativer Erkrankungen beteiligt [31,68]. Das PSMA besitzt, vergleichbar mit einigen anderen transmembranären Glykoproteinen, die Eigenschaft, dass es nach Bindung eines spezifischen Liganden zu einer Clathrin vermittelten Internalisierung kommt. Anschließend wird der Rezeptor-Ligand-Komplex in endosomale Kompartimente aufgenommen und es erfolgt unter anderem der Transport zu Lysosomen oder zurück an die Zelloberfläche [114,121].

Wie bereits erwähnt, findet sich das PSMA in allen histologischen Formen des Prostatagewebes, wobei die Expression mit steigender Malignität zunimmt [23]. Weiterhin wird es auch auf der Neovaskulatur von soliden Tumoren, interessanterweise aber nicht in der Neovaskulatur von normalem Gewebe exprimiert [62]. Des Weiteren scheint es so, dass das PSMA unter Androgenmangel verstärkt auf der Zelloberfläche exprimiert wird [206].

Diese oben genannten Charakteristika bieten einen interessanten Ansatzpunkt, das PSMA in der Diagnostik und der Therapie als Zielstruktur zu nutzen [35].

2.3.3 Metastasierungswege

Das Prostatakarzinom metastasiert häufig hämatogen und lymphogen. Eine typische Lokalisation hämatogener Metastasen sind knöcherne Strukturen (in 84.4 % der Fälle), wie zum Beispiel die Wirbelsäule [27,59]. Lymphogene Metastasen finden sich unter anderem in pelvinen, paraaortalen, retroperitonealen und mediastinalen Lymphknoten [75]. Aber auch andere Regionen, wie zum Beispiel die Lunge (in 9.1 % der Fälle), die Leber (in 10.2 % der Fälle) oder das Gehirn (in 3.1 % der Fälle) sind betroffen. *Abbildung 3* zeigt eine Übersicht über typische Metastasierungsorte des Prostatakarzinoms.

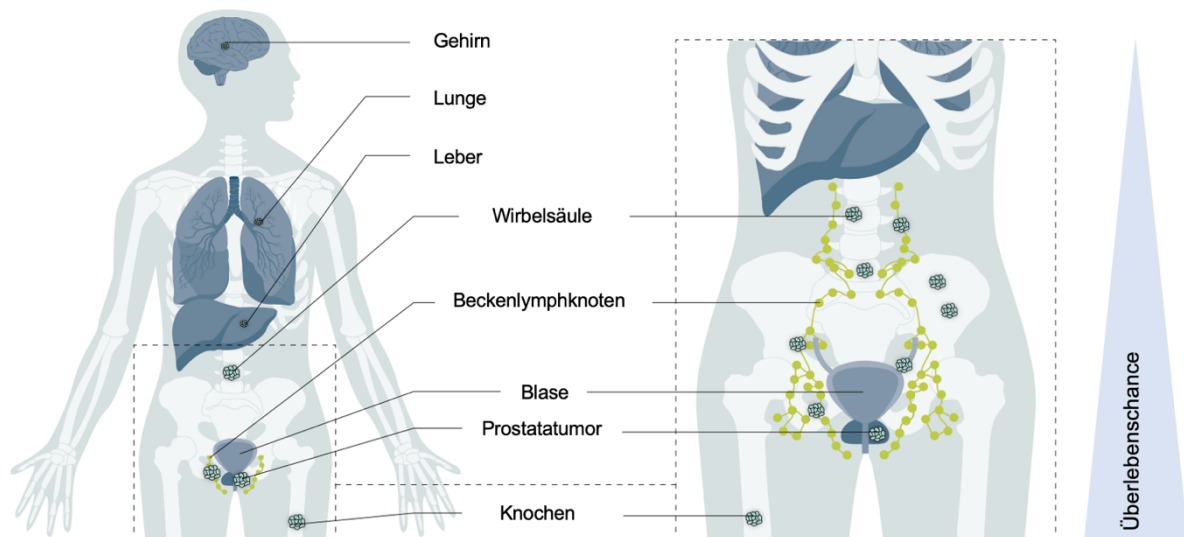


Abbildung 3: Typische Lokalisationen der Metastasen bei Prostatakarzinompatienten. Hierbei sinkt die Chance des Überlebens mit der Entfernung der Metastase vom Primarius sowie bei Beteiligung der viszerale Organe. Modifiziert nach Rebello et al. [161].

2.4 Diagnostik

2.4.1 Basisdiagnostik und Screening-Verfahren

Neben gezielter Anamnese und körperlicher Untersuchung zählen vor allem die digital-rektale Untersuchung (DRU) und die Bestimmung des PSA-Wertes zur Früherkennung des Prostatakarzinoms [69]. Die DRU sollte dabei aufgrund mangelnder Sensitivität und Spezifität nicht als alleinige Untersuchungsmaßnahme durchgeführt werden. So beträgt nach einer Metaanalyse von *Mistry et al.* die Sensitivität und Spezifität für die PSA-Bestimmung 72.1 % und 93.2 % und für die DRU 53.2 % und 83.6 % [128]. Bei Kombination beider Untersuchungsmethoden erhöht sich die diagnostische Genauigkeit entsprechend [32]. Die Bestimmung des Serum-PSA als Früherkennungsmaßnahme spielt daher auch aufgrund des langen asymptomatischen Verlaufs des Karzinoms eine besondere, aber nicht unumstrittene Rolle [33]. Zwar können durch das PSA-Screening maligne Befunde frühzeitig entdeckt und somit potentiell kurativ behandelt werden, dies kann jedoch mit einem erhöhten Risiko für eine Überdiagnostik sowie den damit verbundenen Nebenwirkungen therapeutischer Maßnahmen von Karzinomen einhergehen, die vielleicht zeitlebens die Lebensqualität oder Lebensdauer des Patienten nicht negativ beeinflusst hätten [51]. So zeigte eine Metaanalyse von *Ilic et al.* aus dem Jahre 2013 keine Reduktion der prostataspezifischen Mortalität oder des Gesamtüberlebens durch das PSA-Screening [84]. Weiterhin kann der Serum-PSA-Wert, wie bereits erwähnt, aufgrund verschiedener organischer Veränderungen oder unterschiedlich verwendeter Messverfahren erhöht sein, was bei dem Entschluss zur invasiven Diagnostik vom behandelnden Arzt mitberücksichtigt werden sollte [63]. Schlussendlich sollte der Patient bei Interesse an einem PSA-Screening über Vor- und Nachteile informiert werden, damit er sich zusammen mit dem behandelnden Arzt für oder gegen eine Früherkennung entscheiden kann [186].

2.4.2 Ergänzende Bildgebung

Die bildgebende Diagnostik spielt in der Früherkennung keine wesentliche Rolle, sondern dient im weiteren Verlauf eher dem Informationsgewinn und Staging bei Verdacht auf Vorliegen eines Prostatakarzinoms [69].

2.4.2.1 Transrektale Sonographie

Die transrektale Ultraschalluntersuchung (TRUS) wird heute häufig in Kombination mit einer Biopsie durchgeführt [129]. Weiterhin kann sie zum Beispiel Informationen über Tumordurchmesser und kapselüberschreitendes Wachstum liefern [182]. Als Screeningmaßnahme hat sich die TRUS aufgrund der Untersucherabhängigkeit und ihrer geringen Sensitivität bisher nicht durchgesetzt. Außerdem präsentiert sich Tumorgewebe in frühen Stadien häufig isoechogen, wodurch eine Einschätzung der Dignität erschwert wird [39,187]. Daneben kann die Ultraschalluntersuchung auch mittels Kontrastmittel als elastographisches Verfahren oder computergestützt durchgeführt werden. Diese Untersuchungen können einen Informationsgewinn darstellen, spielen jedoch in der Primärdiagnostik eine untergeordnete Rolle [69,211].

2.4.2.2 Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie (MRT) nutzt zur Bildgebung die unterschiedliche Ausrichtung von Wasserstoffkernen innerhalb eines magnetischen Felds und kommt somit ohne ionisierende Strahlung aus [202]. In der Diagnostik des Prostatakarzinoms kann sie als ergänzendes Mittel bei unklaren PSA-Erhöhungen oder Ultraschallbefunden mit Negativbiopsie als multiparametrisches Verfahren eingesetzt werden [8]. Darüber hinaus kann sie zum Staging vor operativen Eingriffen und zur Risikostratifizierung eingesetzt werden [69]. So können bei erhöhtem PSA-Wert und Verdacht auf ein Prostatakarzinom gezielte Areale punktiert oder rebiopsiert werden [122]. Studien geben Hinweise darauf, dass durch die MRT-gesteuerte Biopsie die diagnostische Sicherheit erhöht werden kann, so dass die MR-Bildgebung in der Diagnostik des Prostatakarzinoms in Zukunft eine immer wichtigere Rolle einnehmen könnte [132].

2.4.2.3 Computertomographie

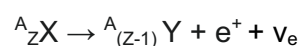
Die Computertomographie (CT) ist ein Schnittbildverfahren bei dem mittels Röntgenstrahlen transversale Schichten von einem zu untersuchenden Objekt erstellt werden. Dadurch ist im Gegensatz zu einem konventionellen Röntgenbild eine überlagerungsfreie Darstellung verschiedener Gewebe und Organe möglich [162]. Ihr kommt als alleinige Untersuchungsmethode bei der Diagnostik und dem Staging des Prostatakarzinoms im Vergleich zu der MRT eine geringere Bedeutung zu. Vielmehr kann sie als Hybridverfahren in Verbindung mit der Positronenemissionstomographie (PET) bei der

Ausbreitungsdiagnostik bei *high-risk* Tumoren oder dem Verdacht auf ein Tumorrezidiv eingesetzt werden [69].

2.4.2.4 Positronenemissionstomographie

Die Positronenemissionstomographie (PET) gewinnt als diagnostisches und therapeutisches Tool immer mehr an Bedeutung und hat das Potential das Therapieergebnis von Prostatakarzinompatienten zu verbessern [24]. Im folgenden Kapitel wird ein Überblick über technisch physikalische Grundlagen sowie klinische Einsatzmöglichkeiten dieses Verfahrens gegeben.

Die biophysikalische Grundlage der PET ist die Injektion sogenannter Tracer, welche dem Patienten intravenös verabreicht werden. Ein Tracer besteht aus einem Molekül, welches spezifisch über eine molekulare Zielstruktur an der Zelloberfläche bindet oder von dieser metabolisiert wird und einem Radionuklid, welches die Detektion des Moleküls im Zielgewebe erlaubt [47]. Im Falle der PET reichert sich das Radionuklid nach Injektion mittels obengenannten Tracer-Prinzips im Zielgewebe an. Anschließend kommt es zu einem sogenannten β^+ -Zerfall, bei dem Positronen emittiert werden. Im Kern wandelt sich dabei, unter Aussendung von einem Positron und einem Elektron-Neutrino, ein Proton in ein Neutron um [8]. Eine schematische Darstellung des β^+ -Zerfalls zeigt nachstehende Formel, wobei X das Mutternuklid und Y das entsprechende Tochternuklid nach Zerfall darstellt. A stellt die Massenzahl und Z die Kernladungszahl des jeweiligen Nuklids dar, e^+ und ν_e beschreiben das emittierte Positron und das Elektron-Neutrino.



Die emittierten Positronen treffen im Gewebe auf Elektronen und es kommt zur sogenannten Paarvernichtung (Annihilation) [47]. Bei dieser Annihilation entstehen zwei γ -Quanten mit einer Energie von 511 KeV, welche sich mit Lichtgeschwindigkeit diametral (180°) voneinander entfernen [47]. Diese Gammastrahlung wird durch ringförmig angeordnete Detektoren koinzident registriert, wodurch der Ort der Paarvernichtung sich im Idealfall auf einer Verbindungslinie zwischen zwei Detektoren befindet. Diese Linie wird auch als *line of response* (LOR) bezeichnet [47]. Aus vielen einzelnen Zerfallsereignissen während der Untersuchung erfolgt eine tomografische Rekonstruktion des Bildes, welche eine funktionelle dreidimensionale Messung der Aktivitätsverteilung im Patienten darstellt. Diese Rekonstruktion erfolgt in der Regel unter Anwendung eines iterativen Verfahrens, wie zum Beispiel dem *ordered-subset expectation maximization* (OSEM)-Algorithmus [8,115]. Bei entsprechender Schwächungskorrektur der PET-Daten auf Basis der CT ist eine absolute

Quantifizierung möglich, bei der man für jedes Volumenelement, das sogenannte Voxel, eine lokale Aktivitätskonzentration ($\text{Bq} \times \text{ml}^{-1}$) im Patienten darstellen kann [47]. Eine schematische Darstellung des Grundprinzips gibt *Abbildung 4*.

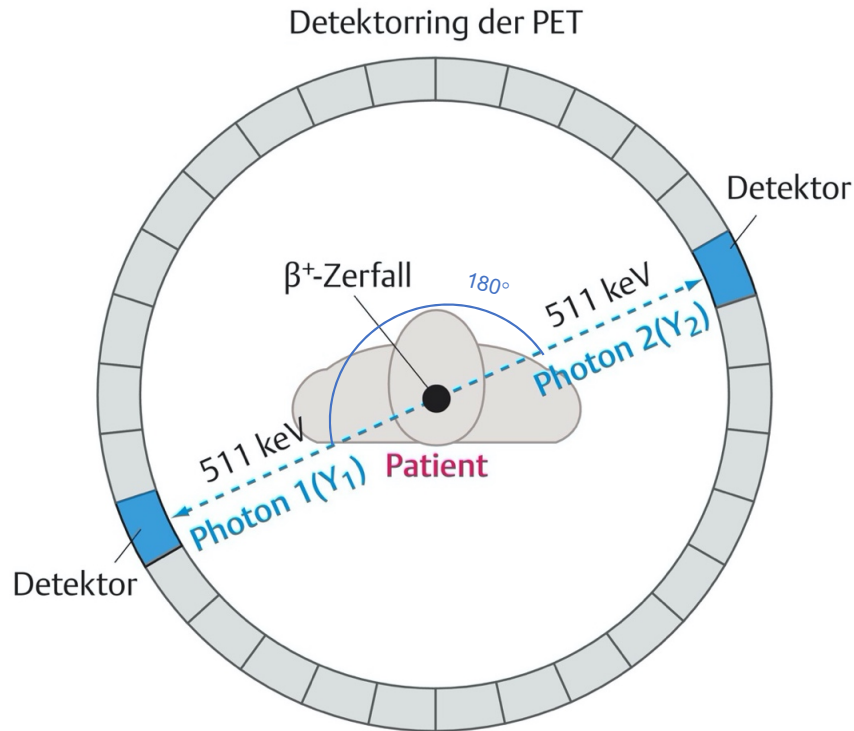


Abbildung 4: Schematische Darstellung des Grundprinzips eines PET-Scanners. Modifiziert nach Reiser et al. [162].

Der Kernzerfall der Mutternuklide in einzelne radioaktive Tochternuklide folgt dabei dem nachstehendem Zerfallsgesetz.

$$A(t) = A_0 \exp(-\lambda t)$$

Die Aktivität $A(t)$, also die Anzahl der Kernzerfälle pro Sekunde zu der Zeit t , wird dabei in Becquerel (Bq) angegeben, λ beschreibt dabei eine nuklidspezifische Konstante und A_0 die Anfangsaktivität zum Zeitpunkt $t = 0$ s. Die Zeitspanne, nach welcher im Mittel die Hälfte der ursprünglichen Atomkerne noch vorhanden sind, bezeichnet man als Halbwertszeit ($T_{1/2}$). Sie ist für jedes Radionuklid individuell und berechnet sich nach der unten beschriebenen Formel wobei λ wieder die nuklidspezifische Konstante darstellt [8].

$$T_{1/2} = \ln(2) / \lambda$$

Tabelle 1 zeigt verschiedene Positronenemitter, sowie deren physikalische Eigenschaften.

Positronen-emitter	Halbwertszeit [min]	Zerfalls-produkt	Mittlere Energie des Positrons [MeV]	Mittlere lineare Reichweite [mm]
¹¹ C	20.4	¹¹ B	0.386	1.2
¹³ N	9.9	¹³ C	0.492	1.8
¹⁵ O	2.1	¹⁵ N	0.735	3.0
¹⁸ F	110	¹⁸ O	0.250	0.6
⁶⁸ Ga	68	⁶⁸ Zn	0.836	3.5
⁸² Rb	1.3	⁸² Kr	1.535	7.1

Tabelle 1: *Physikalische Eigenschaften einiger relevanter PET-Radionuklide. Modifiziert nach Ruhlmann et al. und Attenberger et al. [8,168].*

Ein in der Diagnostik des Prostatakarzinoms häufig eingesetztes Radionuklid ist das Gallium-68 (⁶⁸Ga) [112]. ⁶⁸Ga ist ein Zerfallsprodukt seines Mutternuklids Germanium-68 (⁶⁸Ge) und kann aus einem ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga-Radionuklidgenerator gewonnen werden. Dadurch ist eine flexible und kosteneffiziente Vor-Ort-Produktion von ⁶⁸Ga-markierten Radiotracer im klinischen Alltag möglich [8,138].

In den letzten Jahren kamen vor allem vermehrt harnstoffbasierte ⁶⁸Ga-PSMA-spezifische Radiotracer zum Einsatz [8]. In Studien zeigten diese im Gegensatz zu cholin-basierten Tracern auch bei niedrigen PSA-Werten eine höhere Sensitivität bei der Detektion von Tumorfokalesion sowie bessere Tumor-zu-Hintergrund-Verhältnisse [5,134].

Hierbei wird im klinischen Alltag aufgrund von vielversprechenden Detektionsraten und einem guten Kontrastverhältnis das in *Abbildung 5* dargestellte Glu-NH-CO-NH-Lys-(Ahx)-⁶⁸Ga-HBED-CC-PSMA (auch als ⁶⁸Ga-PSMA-11 bezeichnet) eingesetzt [52].

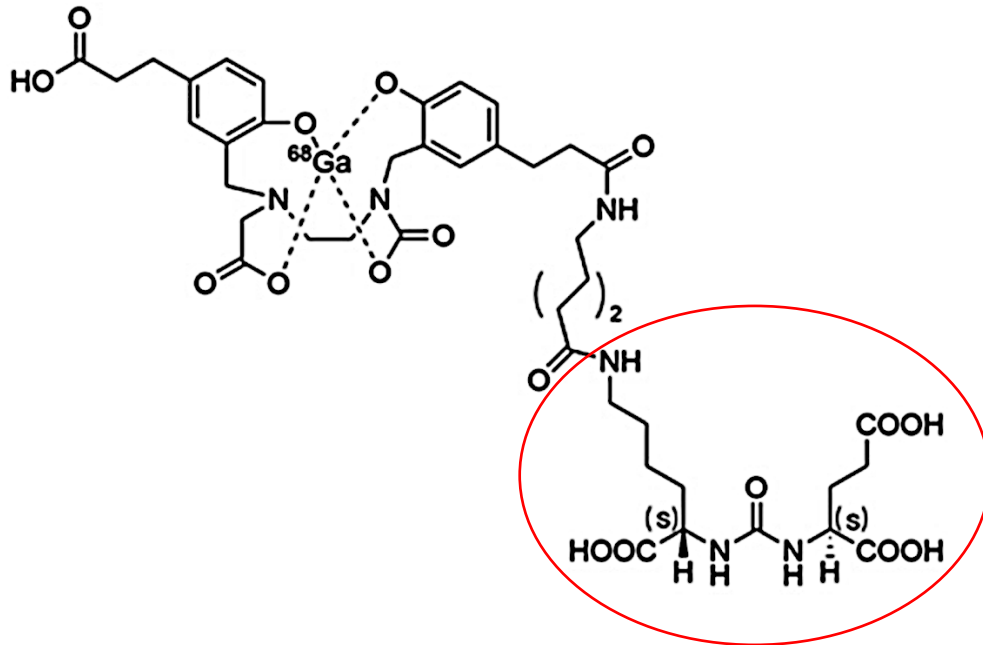


Abbildung 5: Chemische Struktur des in der Diagnostik des Prostatakarzinoms häufig eingesetzten Radiotracers ^{68}Ga -PSMA-11. Modifiziert nach Carlucci et al. [29]. Der rote Kreis kennzeichnet das PSMA-Bindungsmotiv.

Da die PET jedoch hauptsächlich funktionelle Prozesse bei gleichzeitig geringer Auflösung abbildet, verbindet man diese Untersuchung heute meist mit einer CT, seltener mit einer MRT. Somit kann eine ausreichend gute anatomische Zuordnung erreicht werden [190]. Durch Kombination und Überlagerung beider Systeme ist ein softwaregestütztes Fusionsbild des Patienten in einer Sitzung möglich (vgl. *Abbildung 6*) [191]. Dieses Hybrid-System wurde erstmals von *Beyer et al.* vorgestellt und hat bis heute eine wichtige Bedeutung in der Diagnostik und Therapieplanung maligner Erkrankungen [16].

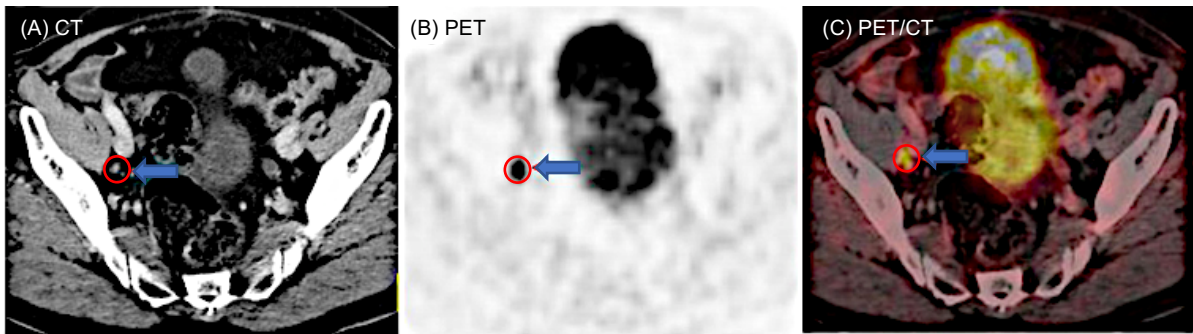


Abbildung 6: ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT eines Patienten nach radikaler Prostatektomie mit intensiver PSMA-Anreicherung in einem Lymphknoten rechts der C. iliaca externa als Zeichen eines Rezidivs (markiert mit blauem Pfeil); (A) CT-Aufnahme des Beckens mit Lymphknotenmetastase; (B) korrespondierende Stelle im PET; (C) Darstellung der Lymphknotenmetastase in der PET/CT-Bildgebung. Modifiziert nach Rauscher et al. [159].

Im Rahmen der Primärdiagnostik des Prostatakarzinoms wird seitens der deutschen Leitlinie noch keine Empfehlung für die Durchführung einer PSMA-PET/CT ausgesprochen [69]. Ihre Einsatzgebiete sind unter anderem die Rezidivdiagnostik, das Staging im Rahmen von klinischen Studien sowie die Planung einer Radioligandentherapie von Prostatakarzinompatienten [79,134,184]. Vor allem bei einem biochemischen Rezidiv, das durch einen Wiederanstieg des PSA-Wertes nach erfolgter Therapie gekennzeichnet ist, kann eine Bildgebung mittels PSMA-PET/CT laut aktuellen Studien bereits bei niedrigen PSA-Werten Tumorkläsionen oder suspekten Lymphknoten mit hoher Sensitivität detektieren [5].

Als semiquantitativen Parameter für eine Traceranreicherung innerhalb einer *region of interest* (ROI) beziehungsweise dreidimensional innerhalb einer *volume of interest* (VOI), hat sich der sogenannte *standardized uptake value* (SUV) etabliert [3,145]. Dieser errechnet sich wie folgt:

$$\text{SUV} = \frac{\text{Aktivitätskonzentration [Bq} \times \text{g}^{-1}] * \text{Körpergewicht [g]}}{\text{applizierte Aktivität [Bq]}}$$

Zur Quantifizierung kann man unterschiedliche SUV-Parameter heranziehen. Diese werden in *Tabelle 2* genauer erläutert.

Methode	Erläuterung
SUV _{max}	SUV des maximalen Voxels innerhalb der ROI
SUV _{mean}	Mittelwert der SUVs aller Voxel innerhalb der ROI
SUV _{peak}	Durchschnitt aller SUVs in einer festgelegten ROI um den maximalen Voxel

Table 2: Erläuterung häufig verwendeter SUV-Parameter in der PET/CT-Beurteilung. Modifiziert nach Adams et al. [3].

Die unterschiedlichen SUV-Werte haben dabei verschiedene Charakteristika. Die Messung des SUV_{max} ist einfach und beobachterunabhängig. Somit ist er einer der in der klinischen Praxis am häufigsten verwendeten Parameter. Er repräsentiert jedoch nicht die Gesamttumorlast, da nur der intensivste Voxel berücksichtigt wird [85]. Der SUV_{max} ist anfällig gegenüber Bildrauschen und wird durch verschiedene Patientencharakteristika und Bildgebungsparameter beeinflusst [85]. Der SUV_{mean} berücksichtigt Informationen verschiedener Voxel und ist daher weniger empfindlich gegenüber Bildrauschen. Er kann je nach Untersucher variieren, je nach ROI - Lage oder ROI - Konfiguration [3,14]. Der SUV_{peak} stellt ein Hybridverfahren dar, da er den Durchschnittswert in einer 1cm³ Umgebung des Voxels mit der höchsten Aktivität berücksichtigt. Somit hat er eine vergleichsweise hohe Reproduzierbarkeit und ist unempfindlicher gegenüber Bildrauschen. Einheitliche Messverfahren sind jedoch noch nicht etabliert [3,196].

Aufgrund der fehlenden Standardisierung einiger SUV-Parameter und der schlechten Widerspiegelung der Gesamttumorlast und des Tumorumfanges, haben in der Vergangenheit andere Parameter an Bedeutung gewonnen, um das therapeutische Ansprechen zu bestimmen [17,85]. So haben Schmuck et al. 2017 erstmals für das Prostatakarzinom in Anlehnung an das metabolisch aktive Tumorgewebe (MTV) und der total lesion Glycolysis (TLG) des ¹⁸F-Fluorodesoxyglucose (¹⁸F-FDG) PET/CT das molecular tumour volume (MTV) und das total lesion PSMA (TLP) vorgestellt, auf welche später genauer eingegangen wird [178].

Als TLG und MTV in der ¹⁸F-FDG PET/CT Bildgebung werden sie bereits bei Lymphomen oder anderen glukosemetabolen Tumoren, wie zum Beispiel dem Adenokarzinom des Ösophagus oder dem Bronchialkarzinom, genutzt, um das Ansprechen zu evaluieren [90,127,195].

2.5 Tumorstadien und Staging des Prostatakarzinoms

Ausgangspunkt für ein Staging des Prostatakarzinoms sind oftmals auffällige Befunde in Screeninguntersuchungen. Hierzu gehören unter anderem ein kontrollierter PSA-Wert ≥ 4 ng/ml unter Berücksichtigung der Einflussfaktoren und der altersspezifischen Grenzwerte, ein suspekter Tastbefund in der DRU sowie ein auffälliger PSA-Anstieg [69]. Die Indikation zu der transrektal gesteuerten Prostatabiopsie unter Ultraschallkontrolle (TRUS), bei der normalerweise zehn bis zwölf Stanzzyylinder entnommen werden, sollte nur gestellt werden, wenn sich hieraus eine therapeutische Konsequenz für den Patienten ergibt [176].

Bei initial hohen PSA-Werten (≥ 10 ng/ml), Verdacht auf ein fortgeschrittenes Tumorleiden, beziehungsweise schlechter Entdifferenzierung im histologischen Präparat kann eine Ausbreitungsdiagnostik erfolgen. Neben einem MRT, PET und einem CT des Beckens, können hier zusätzlich eine Abdomensonographie und Samenblasenbiopsie sowie eine Ganzkörperskelettszintigraphie zum Nachweis ossärer Metastasen durchgeführt werden [176].

Die Stadieneinteilung erfolgt anhand der allgemein gültigen „*Union for international cancer control*“ (UICC)-Stadien, welche die TNM-Klassifikation berücksichtigt [204]. Neben individuellen Charakteristika des Patienten, wie zum Beispiel dem PSA-Wert und der Tumorgraduierung nach Gleason, die den Grad der Entdifferenzierung anhand der Drüsenmorphologie im histologischen Präparat abschätzt, kann so eine geeignete Risikostratifizierung in *low-risk*, *intermediate-risk* und *high-risk* Tumore erfolgen [73,126].

2.6 Verschiedene Therapiestrategien des Prostatakarzinoms

Je nach Risikoprofil und Tumorstadium gibt es verschiedene Behandlungsoptionen, die im Folgenden erläutert werden. Dabei sollte der behandelnde Arzt sich, wenn möglich, gemeinsam mit dem Patienten unter Berücksichtigung des Nebenwirkungsprofils, der Lebenserwartung und der Einschränkung der Lebensqualität für eine Therapieoption entscheiden [176]. Ein kurativer Ansatz beschränkt sich im klinischen Alltag häufig auf das organbegrenzte Stadium [69].

2.6.1 Nicht metastasiertes Stadium

2.6.1.1 Radikale Prostatovesikulektomie

Die radikale Prostatovesikulektomie kann bei Patienten mit low risk, intermediate risk und high risk Tumoren im lokal begrenzten bzw. fortgeschrittenen Stadium durchgeführt werden. Ziel ist eine Eradikation in kurativer Intention bei gleichzeitigem Erhalt der Kontinenz und, wenn möglich, der Potenz [136]. Dabei sollte die Lebenserwartung des Patienten tumorunabhängig mehr als 10 Jahre betragen und stets eine R0-Resektion angestrebt werden, wobei das Alter allein nicht zum Ausschluss von der Therapie führen sollte [50,136,185]. Auch bei einem Rezidiv zum Beispiel nach primärer Strahlentherapie ist bei niedrigen Komorbiditäten eine sogenannte Salvage-Prostatektomie möglich [37]. Eine zusätzliche kombinierte pelvine Lymphadenektomie unter Berücksichtigung der Nebenwirkungen kann vor allem bei Patienten mit mittlerem bis hohem Risiko für eine Lymphknotenbeteiligung erwogen werden [36].

2.6.1.2 Externe Bestrahlung und Brachytherapie

Die perkutane Strahlentherapie kann ähnlich der radikalen Prostatektomie als primäre Standardtherapieoption des lokal begrenzten Prostatakarzinoms eingesetzt werden [116]. Dabei soll eine fraktionierte Dosis von 74-80 Gray (Gy) appliziert werden, wobei auch zunehmend hypofraktionierte Therapieansätze in klinischen Studien evaluiert werden [69,102]. Eine pelvine Bestrahlung sollte je nach Risiko erwogen werden [135]. Mögliche Nebenwirkungen können unter anderem Proktitiden sowie Impotenz und Inkontinenz sein [72].

Ein alternatives Verfahren ist die Brachytherapie, welche je nach Aggressivität und TNM-Stadium entweder als *low-dose rate* (LDR) oder *high-dose rate* (HDR) Therapie durchgeführt werden kann [215]. Bei dieser Therapieform werden radioaktive Stoffe („Seeds“) zum Beispiel ultraschallgesteuert direkt in die Prostata oder deren Nähe gebracht [179]. So kann bei geringerer Strahlenbelastung der Nachbarorgane eine hohe Strahlendosis am Zielort erreicht werden [141,217].

2.6.1.3 Active Surveillance

Die „Active Surveillance“ (aktive Überwachung) beinhaltet regelmäßige DRU's in festgelegten Intervallen sowie Kontrollbiopsien und PSA-Bestimmungen [212]. Wenn anhand dieser Untersuchungen ein Tumorprogress festgestellt wird, kann eine radikale Therapie

eingeleitet werden [146]. Die aktive Überwachung kann nicht bei allen Tumoren eingesetzt werden. Es gibt Kriterien, deren Erfüllung Voraussetzung für den Einschluss des Patienten in dieses Therapiekonzept ist [147].

2.6.2 Metastasiertes Stadium

2.6.2.1 Watchful Waiting

Das „*Watchful Waiting*“ ist eine palliative Therapiestrategie, bei der aufgrund von Komorbiditäten, schlechtem Allgemeinzustand und einer Lebenserwartung von weniger als zehn Jahren ein kurativer Ansatz nicht berücksichtigt wird und stattdessen Symptomkontrolle und Lebensqualität im Vordergrund stehen [200]. Dieses Konzept basiert auf der Annahme, dass ab einem bestimmten Lebensalter und aufgrund des langsamen Wachstums des Prostatakarzinoms mehr Menschen mit dem Karzinom, anstatt durch das Karzinom versterben [4]. Vor allem bei lokalisierten, gut differenzierten Befunden, kann ein solches Therapiekonzept sinnvoll sein, da nicht jeder maligne Tumor ab einem gewissen Alter zeitlebens symptomatisch geworden wäre und auf diese Weise Nebenwirkungen durch chirurgische oder strahlentherapeutische Verfahren entfallen [11]. Die Nachteile hierbei können zum einen die psychische Belastung für den Patienten sein, zum anderen das Gefühl des Patienten, dass eine schnelle Progression zu spät erkannt oder falsch eingeschätzt wird [207].

2.6.2.2 Hormon- und Chemotherapie

Im fernmetastasierten Stadium wird standardmäßig eine medikamentöse Therapie angewandt. Dabei basiert die Hormontherapie auf der Blockade des androgenabhängigen Wachstums der Prostatakarzinomzelle [170]. Durch den Entfall des Proliferationsstimulus kann so die Krankheitsprogression verlangsamt werden [81].

Die chirurgische Kastration stellt dabei ein wirksames und komplikationsarmes Verfahren dar, welches aber aufgrund moderner medikamentöser antiandrogener Therapien immer seltener eingesetzt wird [82].

Die Gruppe der *Luteinisierenden-Hormon-Releasing-Hormon-Analoga* (LHRH-Agonisten bzw. Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH-Agonisten)) definieren momentan die Standardtherapie der Androgendeprivation [37]. Die pulsatile Ausschüttung des LHRH-Hormons stimuliert über die Freisetzung des Luteinisierenden Hormons (LH) die Testesteronsynthese in den Leydig-Zellen des Hodens [67]. Bei dauerhafter Einnahme medikamentöser Analoga kommt es zu einer verminderten LH-Ausschüttung und zum

sistieren der Testosteronproduktion. Da es zu Beginn der Therapie jedoch zunächst zu einem Anstieg der Testosteronproduktion kommt, auch als sogenanntes Flare-Phänomen bezeichnet, empfiehlt man die Therapie anfangs mit einem Antiandrogen (zum Beispiel Flutamid, Bicalutamid) zu kombinieren [110].

Bei einer Vielzahl von Patienten kann durch die oben beschriebene Therapie ein Kastrationsniveau erreicht werden. Daneben stellen GnRH-Antagonisten eine Alternative dar. Diese haben den Vorteil, dass das *Flare*-Phänomen entfällt und es zu einer raschen Abnahme des Testosteronspiegels kommt [152]. Nachteilig können, abhängig vom Präparat, seltene allergische Reaktionen an der Injektionsstelle sein [30].

Trotz dieser zahlreichen Präparate sind bis zu 20 % der Prostatakarzinome von Beginn an hormonresistent oder entwickeln nach jahrelanger Therapie ein kastrationsrefraktäres Krankheitsstadium [100]. Befindet sich der Testosteronspiegel unter hormoneller oder chirurgischer Therapie im Kastrationsbereich, während der Patient bildgebend, klinisch oder biochemisch einen Progress zeigt, spricht man von einem sogenannten kastrationsresistenten Stadium [119]. Waren die Therapiemöglichkeiten in diesem Stadium früher noch sehr limitiert, so kam es in den letzten Jahren auch für diese Patientenkollektive zu einer Verbesserung der Behandlungsmöglichkeiten [40]. Taxanbasierte Chemotherapeutika (Docetaxel, Cabazitaxel) und sogenannte sekundäre Hormontherapien (Abiraterone, Enzalutamid) wiesen in Studien einen Überlebensvorteil auf [198]. Weiterhin kann in fortgeschrittenen Stadien der Einsatz supportiver analgetischer und osteoprotektiver Präparate sinnvoll sein [188]. Wie bereits erwähnt, können auch Mutationen in DNA-Reparaturgenen, vor allem in Genen, die für BRCA 1 und 2 codieren, eine wichtige Rolle spielen [113]. Hier kommen sogenannte Poly(Adenosin-Diphosphat-Ribose)-Polymerase (PARP)-Inhibitoren zum Einsatz (zum Beispiel Olaparib oder Rucaparib), welche PARP-Enzyme, die an der Zellzyklusregulation und der DNA-Reparatur beteiligt sind, hemmen und in Studien vielversprechende Ergebnisse zeigten [2,20].

2.6.2.3 Radioligandentherapie

Ein gewisser Teil der Patienten, wie oben bereits erwähnt, spricht auf diese beschriebenen Therapien nicht mehr an oder ist aufgrund von Unverträglichkeit und Komorbiditäten nicht für sie geeignet [173]. Ein weiteres Problem ist die mögliche Entwicklung von Kreuzresistenzen zwischen verschiedenen Therapeutika [19]. So konnte zum Beispiel gezeigt werden, dass nach Einsatz von Enzalutamid das Ansprechen auf Abiraterone geringer ist [94]. Begründet wird dies unter anderem durch Punktmutationen und alternative Splicevarianten im codierenden Gen für den Androgenrezeptor [7,9]. Somit war dieses Patientenkollektiv in den letzten Jahren dadurch charakterisiert, dass es häufig nur symptomatisch therapiert werden

konnte und ein Überleben von wenigen Monaten zeigte. Kommt es zu einem Progress in ein metastasiertes kastrationsresistentes Stadium, zeigen mehr als 80 % solcher Patienten Knochenmetastasen [100].

Um das Therapieergebnis dieses Kollektivs zu verbessern, wurden nuklearmedizinische Therapeutika entwickelt, welche weniger von androgenassoziierten Resistenzmechanismen beeinflusst werden und ein verlängertes Überleben bei gleichzeitig besserer Symptomkontrolle zeigten [19].

Ein Beispiel hierfür ist das Radiopharmazeutikum Radium-223-dichlorid. Radium-223 (^{223}Ra) ist ein physikalischer α -Strahler, der nach intravenöser Injektion in osteoblastischen Metastasen des Prostatakarzinom akkumuliert. Dabei besitzt das Pharmakon Ähnlichkeiten zu Kalzium und reichert sich in Gebieten mit hohem Knochenstoffwechsel an [140]. Der α -Strahler ist charakterisiert durch eine geringe Reichweite und einen hohen linearen Energietransfer (LET), welcher zu Doppelstrangbrüchen in der DNA von Tumorzellen führt. So kommt es zu einem hohen zytotoxischen Effekt in der Zielzelle bei gleichzeitiger Schonung des umliegenden Gewebes und der blutbildenden Zellen [10,26]. Dabei wirkt ^{223}Ra durch seinen Mechanismus nur in Knochenmetastasen und nicht zum Beispiel in viszerale Metastasen. Somit ist der Einsatz von ^{223}Ra Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom und symptomatischen Knochenmetastasen ohne viszerale Tumorherde vorbehalten [34].

Da 10-20 % der Patienten mit einem Prostatakarzinom ein kastrationsresistentes metastasiertes Stadium entwickeln und ein bedeutsamer Anteil davon auch Lymphknoten und viszerale Metastasen aufweisen, ist ein therapeutischer Tracer, der nicht nur zur Behandlung von Knochenmetastasen geeignet ist, für diese Patientengruppe von besonderer Bedeutung [100,150]. Eine geeignete Zielstruktur ist hierbei das PSMA, welches als Zielstruktur in über 90 % der Prostatakarzinome exprimiert wird und dessen Expression mit steigender Malignität zunimmt [193,205,206]. Der Aufbau und die Funktionen von PSMA im Prostatakarzinom wurden bereits zuvor erläutert. In den letzten Jahren hat hier vor allem die RLT mit radioaktiv markierten PSMA-Liganden, wie zum Beispiel ^{177}Lu -PSMA-617, in mehreren retrospektiven und prospektiven Studien beachtliche Ergebnisse bei gleichzeitig guter Verträglichkeit gezeigt [13,78,99,171].

^{177}Lu wird dabei zusammen mit dem PSMA-Liganden und dem PSMA als Komplex internalisiert und emittiert unter β -Zerfall Elektronen. Diese haben eine 0.5 maximale MeV mit einer maximalen Reichweite von < 2 mm freigesetzt [93]. Weiterhin entstehen während des Zerfallsprozesses auch γ -Quanten, die szintigraphisch gemessen werden können und so eine Dosimetrie ermöglichen [42,165]. Aufgrund der hohen Expression von PSMA in Prostatakarzinomzellen, der niedrigen Reichweite und energiereichen Strahlung von ^{177}Lu

kommt es zu einem hohen therapeutischen Effekt in Target-Zellen. Die Schädigung von Risikoorganen wie zum Beispiel dem Knochenmark und der Niere ist dabei minimal [208].

So konnte unter anderem in einer prospektiven Phase III Studie von *Sartor et al.* bei Patienten mit mCPRC nach einer Therapie mit ^{177}Lu -PSMA-617 ein verlängertes Überleben bei gleichzeitig vertretbarem Toxizitätsprofil im Vergleich zu dem untersuchten Kontrollkollektiv festgestellt werden [171]. Nichtsdestotrotz kommt es nach einer Metaanalyse von *Yadav et al.* bei bis zu 37 % der mCRPC-Patienten, die mit ^{177}Lu -PSMA-617 therapiert werden, zu einem fehlenden biochemischen Ansprechen im Sinne eines PSA-Anstiegs [209].

Für Patienten, die auf eine ^{177}Lu -PSMA-617 nicht angesprochen haben oder eine diffuse metastasierende Knochenmarksinfiltration aufweisen, kann die Radionuklidtherapie mit einem α -Strahler, wie z.B. ^{225}Ac eine alternative Therapieoption darstellen [104,158]. Im Gegensatz zu der Therapie mit dem β -Strahler ^{177}Lu kann eine Behandlung mit ^{225}Ac aufgrund seiner unterschiedlichen physikalischen Charakteristika, wie zum Beispiel der geringeren Reichweite im Gewebe und dem höheren linearen Energietransfer, Vorteile bieten [117]. ^{225}Ac führt im Zellkern der Tumorzelle zu Doppelstrangbrüchen in der DNA, die für den Zellapparat deutlich schwerer zu reparieren sind als die Einzelstrangbrüche der ^{177}Lu -basierten Therapie [169]. Es kommt im Vergleich zur β -Strahlung zu lokal gebündelten Ionisationsprozessen, welche Resistenzmechanismen überwinden oder Resistenzen vorbeugen können [64,103]. *Abbildung 7* verdeutlicht nochmals die Unterschiede zwischen α - und β -Strahlung.

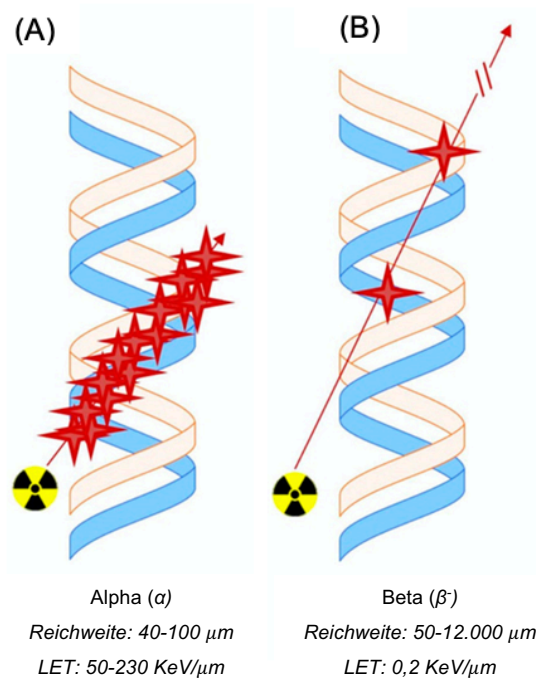


Abbildung 7: Schematische Darstellung der verschiedenen Ionisationsprozesse und physikalischen Charakteristika der therapeutischen Strahlung: (A) α -Strahlung, (B) β -Strahlung. Modifiziert nach Ruigrok et al. [169].

In den ersten größeren Studien, die eine RLT mit ^{225}Ac -PSMA-617 untersuchten, wurden aussichtsreiche Ergebnisse veröffentlicht [106]. So beschrieben *Kratochwil et al.* bei 40 Patienten Ansprechraten (im Sinne eine PSA-Abfalls von über 50 %) in 63 % des Kollektivs, bei denen zuvor alle zugelassenen Therapieoptionen ausgeschöpft wurden. Als applizierte Aktivität wurden 100 kBq/kg Körpergewicht in Abständen von acht Wochen vorgeschlagen [107]. Eine häufige Nebenwirkung der ^{225}Ac -Therapie ist die Xerostomie, die im Vergleich zu einer Therapie mit ^{177}Lu -PSMA-617 vermehrt und verstärkt auftreten kann und die Lebensqualität des Patienten deutlich einschränkt. Sie führt bei einer beträchtlichen Anzahl der Patienten zu einem Abbruch der Therapie mit ^{225}Ac -PSMA-617 [57,107].

Aus diesem Grund entwickelte man in der Klinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikum des Saarlandes einen sogenannten Tandem-Therapieansatz, das heißt eine kombinierte ^{225}Ac -PSMA-617/ ^{177}Lu -PSMA-617 RLT mit jeweils angepassten Aktivitäten, um dadurch bei entsprechender Dosisanpassung des α -Emitters eine Reduktion der Toxizität (vor allem der Xerostomie) bei gleichzeitig hoher Effektivität der Therapie zu erreichen [96].

2.7 Ansatz dieser Arbeit

Wie in vorangegangenen Kapiteln bereits beschrieben, entwickelt ein nicht unerheblicher Anteil der Prostatakarzinompatienten ein metastasiertes kastrationsresistentes Stadium. Die Behandlungsmöglichkeiten für diese Patienten haben sich in den letzten Jahren stetig verbessert. Dennoch verläuft die Erkrankung in diesem Stadium häufig immer noch tödlich, so dass die Entwicklung neuer Therapieansätze notwendig ist. Zuletzt hat die PSMA-Radioligandentherapie insbesondere mit ^{177}Lu in größeren Studien vielversprechende Ergebnisse gezeigt. Einige Patienten sprechen jedoch nicht auf die Therapie mit β^- -Emittern an, so dass für dieses Kollektiv nur noch sehr begrenzte Therapiemöglichkeiten bestehen. Eine PSMA-Radioligandentherapie mit einem α -Strahler, wie zum Beispiel ^{225}Ac , kann bei diesen Patienten aufgrund der zuvor beschriebenen physikalischen Eigenschaften (höherer linearer Energietransfer bei kürzerer Reichweite) einen therapeutischen Ansatz darstellen. Jedoch führt eine Therapie mit ^{225}Ac -PSMA-617 häufig zu Schäden der Speicheldrüsen und die damit einhergehende Mundtrockenheit kann die Lebensqualität der Patienten beeinträchtigen und zu vorzeitigen Therapieabbrüchen führen. Die Kombination von α - und β^- -Strahlern in jeweils angepasster Dosis (als sogenannter Tandemansatz) könnte im Vergleich zu einer Monotherapie mit einem α -Strahler Nebenwirkungen verringern und gleichzeitig die therapeutische Wirksamkeit gegenüber einer Monotherapie mit β^- Strahlern erhöhen. Allerdings gibt es hierzu aktuell noch wenig Daten. Insbesondere das Monitoring der Patienten mittels PSMA-gerichteter Bildgebung unter diesem Therapieansatz im Vergleich zu der etablierten Überwachung mittels des Serum-PSA-Wertes ist noch wenig untersucht.

In der vorliegenden Arbeit wird das biochemische und bildgebende Ansprechen nach einem Zyklus einer ^{225}Ac -PSMA-617/ ^{177}Lu -PSMA-617-Tandemtherapie bei Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, die zuvor einen Progress nach einer Monotherapie mit ^{177}Lu -PSMA-617 aufwiesen, untersucht. Zudem werden das Nebenwirkungsprofil und Überlebensanalysen erhoben. Darüber hinaus werden das bildgebende sowie das biochemische Ansprechen als mögliche Prädiktoren für das Gesamtüberleben evaluiert.

3 Material und Methodik

3.1 Studiendesign

In der folgenden monozentrischen Studie wurde retrospektiv sowohl das bildgebende als auch das biochemische Ansprechen von Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom nach Therapie mit einem Zyklus ^{225}Ac -PSMA-617/ ^{177}Lu -PSMA-617 untersucht. Alle eingeschlossenen Patienten erhielten zuvor verschiedene leitliniengerechte Therapien sowie mindestens zwei Zyklen einer ^{177}Lu -PSMA-617-Monotherapie und zeigten anschließend einen bildgebenden und biochemischen Progress. Ein Fließdiagramm des Studiendesigns ist in *Abbildung 8* schematisch dargestellt.

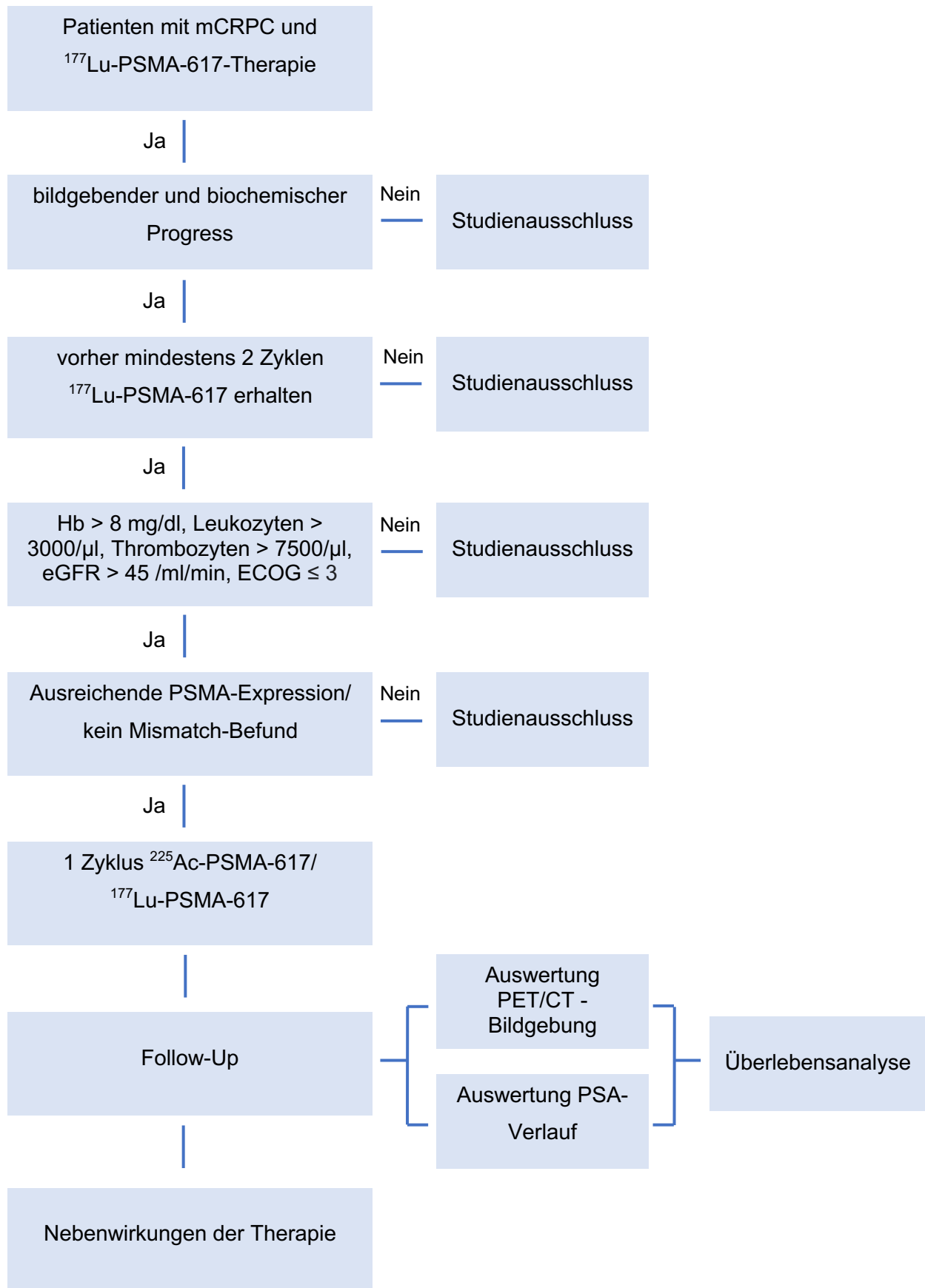


Abbildung 8: Fließdiagramm des Studiendesigns.

3.2 *Patientenkollektiv*

17 Patienten, die den oben genannten Kriterien entsprachen, wurden in diese retrospektive Studienanalyse eingeschlossen. Die Herstellung der Stoffe für die Bildgebung sowie die Therapie wurden auf Grundlage des deutschen Arzneimittelgesetzes nach § 13 (2b) hergestellt.

Patienten wurden vor der Therapie über mögliche Risiken und Nebenwirkungen aufgeklärt und gaben über die Veröffentlichung wissenschaftlicher Daten ihr schriftliches Einverständnis. Darüber hinaus wurde die Studie von der ansässigen Ethikkommission genehmigt (Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes; Beschlussnummer 140/17).

Patienten (n = 6), die einen Progress nach einer ^{177}Lu -PSMA-617-Therapie zeigten, jedoch einen „*Mismatch*-Befund“ im Sinne eines intensiven Glukosestoffwechsel im ^{18}F FDG-PET/CT bei gleichzeitig geringer beziehungsweise fehlender PSMA-Expression aufwiesen, wurden von der Therapie mit ^{225}Ac -PSMA-617/ ^{177}Lu -PSMA-617 ausgeschlossen. Zusätzlich erhielten Patienten mit entsprechenden Blutbildveränderungen (Hämoglobin < 8 mg/dL, Thrombozyten < 75.000/ μL , Leukozyten < 3000/ μL), einer Niereninsuffizienz (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) < 45 ml/min) sowie einem schlechtem Allgemeinzustand (*Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) *Performance Status* ≥ 3) keine ^{225}Ac -PSMA-617/ ^{177}Lu -PSMA-617-Tandemtherapie.

Im Mittel erhielten die Patienten zuvor fünf \pm zwei Zyklen (Spannweite: zwei-neun Zyklen) ^{177}Lu -PSMA-617 mit einer mittleren kumulativen Aktivität von 35 ± 13 GBq (Spannweite: 14-66 GBq). Im Schnitt betrug der prozentuale Anstieg des PSA-Wertes von dem letzten Zyklus mit ^{177}Lu -PSMA-617 bis zu der Therapie mit ^{225}Ac -PSMA-617/ ^{177}Lu -PSMA-617 278 ± 547 % (Spannweite: 26-2338 %). Die ^{225}Ac -PSMA-617/ ^{177}Lu -PSMA-617-Tandemtherapie wurde im Mittel 40 ± 25 Wochen (Spannweite: 11-111 Wochen) nach Beginn der Monotherapie mit ^{177}Lu -PSMA-617 eingeleitet.

Tabelle 3 zeigt zusammengefasst die verschiedenen Patientencharakteristika sowie Metastasen, die zu Beginn der Tandemtherapie vorlagen.

Merkmale	
Alter (Jahre)	69.4 ± 8.3 (57.0-89.0)
ECOG-Status	
0	5 (29.4 %)
1	11 (64.7 %)
2	1 (5.9 %)
Vorherige Behandlungen	
Prostatektomie	12 (70.6 %)
Bestrahlung	12 (70.6 %)
ADT	17 (100 %)
Enzalutamid oder Abirateron	17 (100 %)
Enzalutamid	13 (76.5 %)
Abirateron	15 (88.2 %)
Enzalutamid und Abirateron	11 (64.7 %)
Chemotherapie	13 (76.5 %)
Docetaxel	13 (76.5 %)
Cabazitaxel	7 (41.2 %)
Docetaxel und Cabazitaxel	7 (41.2 %)
²²³ Ra-Therapie	5 (29.4 %)
¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 RLT	17 (100 %)
Zyklen	5 ± 2 (2-9)
Kumulative ¹⁷⁷ Lu-Aktivität (GBq)	35.3 ± 13.3 (13.7-66.1)
Lokalisation der Metastasen	
Knochen	17 (100 %)
Lymphknoten	5 (29.4 %)
Leber	2 (11.8 %)
Andere	1 (5.9 %)

Tabelle 3: Charakteristika der eingeschlossenen Patienten. Angaben als n (%) oder Mittelwert ± Standardabweichung (Spannweite) dargestellt.

3.3 ²²⁵Ac-PSMA-617/¹⁷⁷Lu-PSMA-617-Radioligandentherapie

Die nachfolgende Beschreibung der Herstellung der Radiopharmaka basiert auf dem zuvor beschriebenen Protokoll von *Khreish et al.* und *Kratochwil et al.* und erfolgte modifiziert von Chemiker/innen der Klinik für Nuklearmedizin der Universitätsklinik des Saarlandes [96,104]. PSMA-617 wurde von dem Unternehmen ABX advanced biochemical compounds GmbH (Radeberg, Deutschland) bezogen. Die Radionuklide ²²⁵Ac sowie ¹⁷⁷Lu wurden von der Firma ITG Isotope Technologies GmbH (Garching, Deutschland) geliefert. Alle Chemikalien und Materialien wurden ohne weitere Aufreinigung verwendet.

Für die Radiosynthese von ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 wurden 150 µg (0.14 µmol) PSMA-617 in 1.0 ml 1.0 M Natriumacetatpuffer (pH 4.5) und 50 µl Ascorbinsäure (100 mg/ml) gelöst und zum angelieferten ¹⁷⁷Lu-Aktivitätsvial (6 GBq ¹⁷⁷Lutetiumchlorid in 0.4 M HCl) gegeben. Die Lösung wurde anschließend für 15 min bei 95°C inkubiert und danach ein Aliquot für die Qualitätskontrolle entnommen. Hierbei konnten radiochemische Ausbeuten und Reinheiten von $\geq 99 \% \pm 1 \%$ erreicht werden.

Für die Radiosynthese von ²²⁵Ac-PSMA-617 wurden 300 µg (0.28 µmol) PSMA-617 in 1.0 ml 0.5 M Ammoniumacetatpuffer (pH 5.4) und 50 µl Ascorbinsäure (100 mg/ml) gelöst und zum angelieferten ²²⁵Ac-Aktivitätsvial (10 MBq ²²⁵Actiniumchlorid in 0.4 M HCl) gegeben. Die Lösung wurde anschließend für 15 min bei 95°C inkubiert und danach ein Aliquot für die Qualitätskontrolle entnommen. Hierbei konnten radiochemische Ausbeuten und Reinheiten von $\geq 98 \% \pm 2 \%$ erreicht werden.

Die Qualitätskontrolle der einzelnen Substanzen erfolgte jeweils mit einer „instant thin-layer chromatography (iTLC)“, einer „high performance liquid chromatography (HPLC)“ und der Endotoxinbestimmung mittels eines „Limulus-Amöbozyten-Lysat (LAL)-Tests“.

Sowohl ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 als auch ²²⁵Ac-PSMA-617 wurden gemäß der deutschen Strahlenschutzverordnung während eines stationären Aufenthalts verabreicht. Jeder Patient erhielt 30 Minuten vor bis 120 Minuten nach der Injektion des Radioliganden eine Infusion mit 1000 ml 0.9 % NaCl und eine Kühlung der Speicheldrüsen mittels Eispacks.

Die verabreichte Aktivität von ²²⁵Ac-PSMA-617 und ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 betrug im Mittel 4 ± 2 MBq (Spannweite: 1.8-6.9 MBq), entsprechend 44 ± 18 kBq/kg Körpergewicht (Spannweite: 19-74 kBq/kg Körpergewicht) bzw. 6 ± 1 GBq (Spannweite: 3.8-8.2 GBq). Die Mengen der applizierten Aktivität von ²²⁵Ac und ¹⁷⁷Lu erfolgte individuell im Hinblick auf die Gesamttumorlast, die Lokalisation der Metastasen und den Allgemeinzustand des Patienten einschließlich ECOG-Leistungsstatus, der Organfunktion und dem Grad der bestehenden Xerostomie vor Therapie. So erhielten Patienten mit hoher Tumorlast oder Patienten, die zuvor noch nie auf eine ¹⁷⁷Lu-PSMA-617-Monotherapie angesprochen haben, höhere ²²⁵Ac-Aktivitäten mit einer höheren ²²⁵Ac/¹⁷⁷Lu-Ratio (bis zu einer maximalen Ratio von 1 MBq

^{225}Ac zu 1 GBq ^{177}Lu). Patienten mit niedrigerer Tumorlast oder schlechtem Allgemeinzustand erhielten geringere ^{225}Ac Aktivitäten bzw. ein niedrigeres $^{225}\text{Ac}/^{177}\text{Lu}$ -Verhältnis.

3.4 ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT Bildgebung

Im Mittel wurde bei jedem Patienten fünf \pm acht Tage (Spannweite: 1-35 Tage) vor und 53 ± 32 Tage (Spannweite: 21-119 Tage) nach der Tandemtherapie eine Bildgebung mittels ^{68}Ga -PSMA-11 veranlasst. Die Bereitstellung des ^{68}Ga erfolgte mittels eines $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ -Generators durch die Eckert & Ziegler Strahlen- und Medizintechnik AG (Berlin, Deutschland). Die Synthese wurde mit dem *miniAllinOne* Synthesemodul unter Verwendung von Einmalkassetten und dem „ *^{68}Ga -peptide reagent kit with Cationic prepurification*“ Reagenzienkit der Firma Trasis (Ans, Belgien) durchgeführt. PSMA-11 (*PSMA HBED precursor*) wurde ebenfalls von der Firma Trasis bezogen.

Insgesamt wurde eine mittlere Aktivität von 124 ± 17 MBq (Spannweite: 83-155 MBq) ^{68}Ga -PSMA-11 appliziert, gefolgt von einer 500 ml 0.9 %iger NaCl-Infusion. Die Dauer der Applikation des Tracers bis zur Bildakquisition betrug etwa 60 Minuten, entsprechend den Standardverfahren für die Bildgebung des Prostatakarzinoms [54].

Die PET/CT-Scans wurden mit einem Biograph 40 mCT PET/CT (Siemens Medical Solutions, Knoxville, Tennessee, USA) durchgeführt. Zur anatomischen Korrelation und Schwächungskorrektur wurde zunächst ein Niedrigdosis-CT (*low-dose CT*) mit einer Röhrenspannung von 120 kV und einem modulierten Röhrenstrom (*CARE Dose 4D*) mit einem maximalen Röhrenstrom-Zeit-Produkt von 30 mAs durchgeführt.

Anschließend erfolgte die PET-Akquisition vom Scheitel bis zur Mitte des Femurs mit einer Akquisitionszeit von drei Minuten pro Bettposition mit einem sog. *extended field-of-view* (EFOV) von 21.4 cm. Die Rekonstruktion der PET-Bilder erfolgte als iterative 3D-Rekonstruktion mithilfe des 3D-OSEM-Algorithmus mit drei Iterationen, 24 *Subsets* sowie 5 mm Gauss-Filterung. Dabei wurden Zerfalls-, Streu- und Schwächungskorrekturen sowie eine Korrektur der zufälligen Koinzidenzen angewendet.

3.5 Bildgebendes und biochemisches Ansprechen

Das bildgebende Ansprechen nach einem Zyklus einer Tandemtherapie wurde mit Hilfe der beiden zuvor bereits erwähnten Parameter TLP und MTV bestimmt. Hierzu wurden die PET/CT Daten vor und nach Therapie mittels eines kommerziell erhältlichen Softwareprogramms Syngo.Via (Enterprise VB 30, Siemens, Erlangen, Deutschland) und eines integrierten halbautomatischen Tumorsegmentierungsalgorithmus ausgewertet. Dabei

wurden in Anlehnung an *Ferdinandus et al.* Voxel, welche den SUV-Schwellenwert von 3.0 überschritten, als tumorsuspekt betrachtet und markiert [55]. Organe, die physiologisch PSMA exprimieren, wie zum Beispiel das Duodenum, die Speicheldrüsen oder die Nieren, wurden nicht berücksichtigt und aus den Berechnungen ausgeschlossen. Für die Berechnung von Lebermetastasen wurde ein Schwellenwert von $1.5 \times \text{SUV}_{\text{mean}}$ der gesunden Leber angewendet, der im Vergleich zum visuellen Befund am geeignetsten erschien und an mehreren mCRPC-Patienten mit Lebermetastasen zuvor getestet wurde. Eine entsprechende Auswertung einer PET/CT Untersuchung mit Hilfe des oben beschriebenen Tumorsegmentierungsalgorithmus ist beispielhaft in *Abbildung 9* dargestellt.

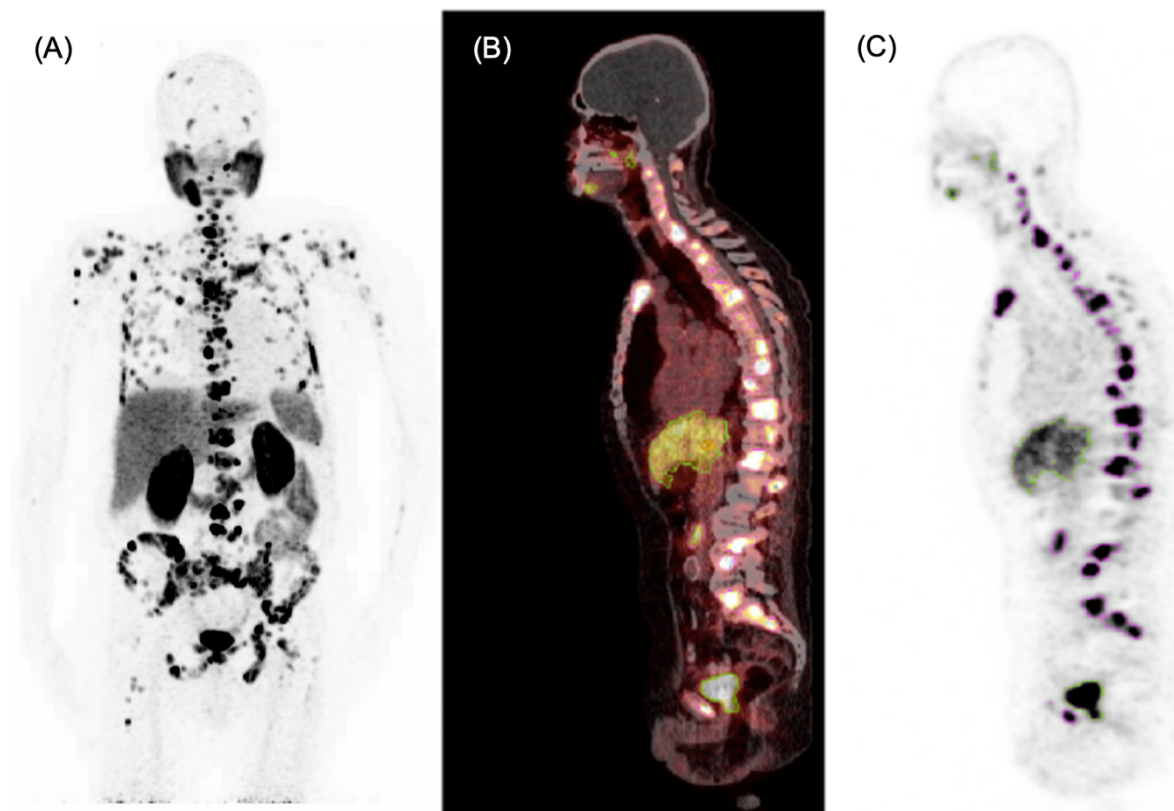


Abbildung 9: Repräsentatives Beispiel einer halbautomatischen Tumorsegmentierung einer ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT Untersuchung mit Syngo.Via. (A) Maximumintensitätsprojektion, (B) Sagittale Schnittebene, (C) halbautomatische Tumorsegmentierung mit integriertem volume of interest (VOI). Violett markierte VOI stellen tumorsuspekte Läsionen dar, grün markierte VOI stellen physiologische Traceranreicherungen dar.

Das MTV wurde durch Addition der Volumina einzelner Metastasen ermittelt. Das TLP errechnete sich als Summe der Produkte von Volumen und *Traceruptake* (SUV_{mean}) der einzelnen Metastasen. Entsprechende Formeln zur Berechnung des TLP und MTV lauten wie folgt:

$$MTV = \sum V_i$$

$$TLP = \sum V_i \times SUV_{mean_i}$$

Um die PSMA-Expression und damit die TLP- und MTV-Werte nicht medikamentös zu beeinflussen, wurden medikamentöse Behandlungen, wie zum Beispiel die Therapie mit Enzalutamid und ADT, unverändert weitergegeben [6,164].

Das bildgebende Therapieansprechen wurde in Anlehnung an andere Studien anhand der relativen Veränderungen des TLP und MTV mit Hilfe modifizierter *Positron Emission Response Criteria in Solid Tumors* (PERCIST)-Kriterien (Version 1.0) bewertet [66,181,199]. So wurde eine Teilremission als eine Abnahme des TLP oder MTV von > 30 % definiert. Ein stabiles Krankheitsstadium lag bei einer Veränderung zwischen +30 % und -30 % vor. Zeigte der Patient bildgebend eine Zunahme im TLP und MTV von > 30 % oder neue Metastasen, wurde er als progredient definiert.

Das biochemische Ansprechen wurde mittels Serum-PSA bestimmt, wobei die Entnahme jeweils zusammen mit der Bildgebung am selben Tag stattfand. Hierzu wurden die Kriterien der *Prostate Cancer Working Group 3* (PCWG3) angewandt und ein progredienter Krankheitsverlauf als ein PSA-Anstieg von > 25 % definiert [175]. Eine Teilremission wurde als ein PSA-Abfall von > 50 % und ein stabiler Krankheitsverlauf als eine Veränderung zwischen - 50 und + 25 % definiert.

3.6 Toxizität

Zur Evaluation des Nebenwirkungsprofils wurden vor und nach einem Zyklus einer ^{225}Ac -PSMA-617/ ^{177}Lu -PSMA-617-Tandemtherapie laborchemische Untersuchungen, einschließlich der Bestimmung des PSA-Serum-Wertes, des Kreatinins, der eGFR, des Hämoglobins, der Leukozyten und der Thrombozyten durchgeführt. Die Xerostomie wurde mittels eines institutseigenen Patientenfragebogens ausgewertet. Die Toxizität wurde anhand einer Gradeinteilung unter Verwendung der *Common Terminology Criteria for*

Adverse Events Version 5.0 (CTCAE) bestimmt und der Schweregrad vor und nach Therapie miteinander verglichen [139].

3.7 Statistische Berechnungen und Überlebensanalysen

Die relativen Änderungen des TLP-, MTV- und PSA-Wertes nach einem Zyklus ²²⁵Ac-PSMA-617/¹⁷⁷Lu-PSMA-617-Tandemtherapie wurden zunächst anhand folgender Formeln berechnet:

$$\Delta\text{TLP} (\%) = \left[\frac{\text{TLP}_{\text{nach Therapie}}}{\text{TLP}_{\text{vor Therapie}}} - 1 \right] \times 100 \%$$

$$\Delta\text{MTV} (\%) = \left[\frac{\text{MTV}_{\text{nach Therapie}}}{\text{MTV}_{\text{vor Therapie}}} - 1 \right] \times 100 \%$$

$$\Delta\text{PSA} (\%) = \left[\frac{\text{PSA}_{\text{nach Therapie}}}{\text{PSA}_{\text{vor Therapie}}} - 1 \right] \times 100 \%$$

ΔTLP , ΔMTV und ΔPSA wurden mit prätherapeutischen und therapeutischen Parametern, Patientenmerkmalen, sowie Parametern der Bildgebung korreliert. Nach der Testung auf Normalverteilung der Daten wurde eine Spearman-Korrelation unter Angabe von r - und p -Werten unter Verwendung von Prism 8 (GraphPad Software, San Diego, USA) berechnet. Dabei wurde ein p -Wert von < 0.05 als statistisch signifikant angesehen. Ein r -Wert ≥ 0.8 entsprach einer starken Korrelation.

Weiterhin wurden Überlebenszeitanalysen mit der Kaplan-Meier-Methode erstellt. Zur Berechnung der Überlebensanalysen und Darstellung der Kaplan-Meier-Kurven wurde die Software SPSS Version 23 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) verwendet.

Dabei wurde das Gesamtüberleben (*overall survival*, OS) als der Zeitraum vom Beginn der ²²⁵Ac-PSMA-617/¹⁷⁷Lu-PSMA-617-Tandemtherapie bis zum Auftreten eines der folgenden Ereignisse definiert:

- (1) Tod (Ursache nicht relevant)
- (2) Beginn einer anderen Behandlung wie z. B. einer Chemo- oder Strahlentherapie
- (3) letzter Studienbesuch

Der Stichtag für die Nachbeobachtung war der 30. Oktober 2020.

Es erfolgte eine Einteilung der Patienten anhand des bildgebenden und laborchemischen Ansprechens in der molekularen Bildgebung und der laborchemischen Untersuchung in zwei Gruppen:

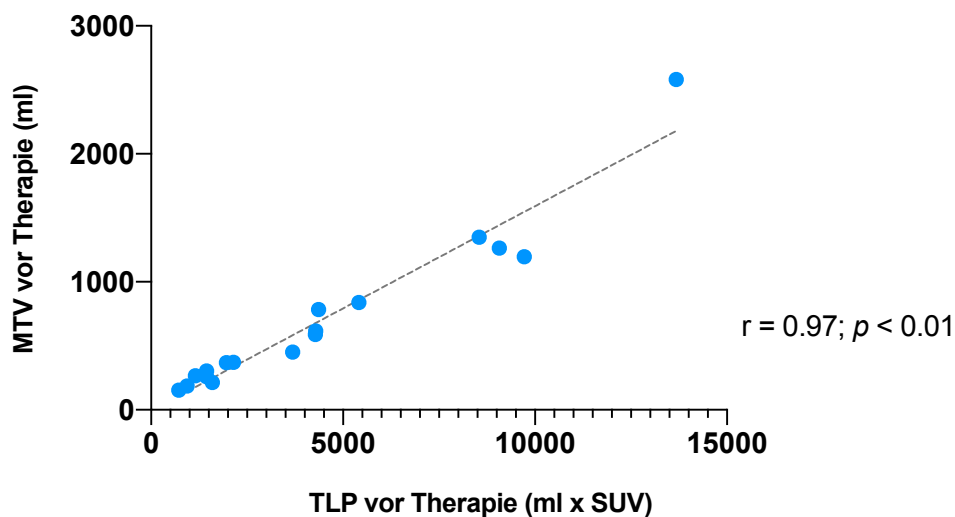
- (a) Patienten mit partieller Remission
- (b) Patienten mit stabilem oder progredientem Krankheitsverlauf

Für den Unterschied zwischen bildgebendem und biochemischem Ansprechen als mögliche Prädiktoren für das Gesamtleben erfolgte eine Berechnung des p -Wertes, wobei auch hier das Signifikanzniveau 0.05 betrug. Neben Überlebenszeiten wurde auch das PSA-basierte, *progression-free survival (PFS)* analysiert.

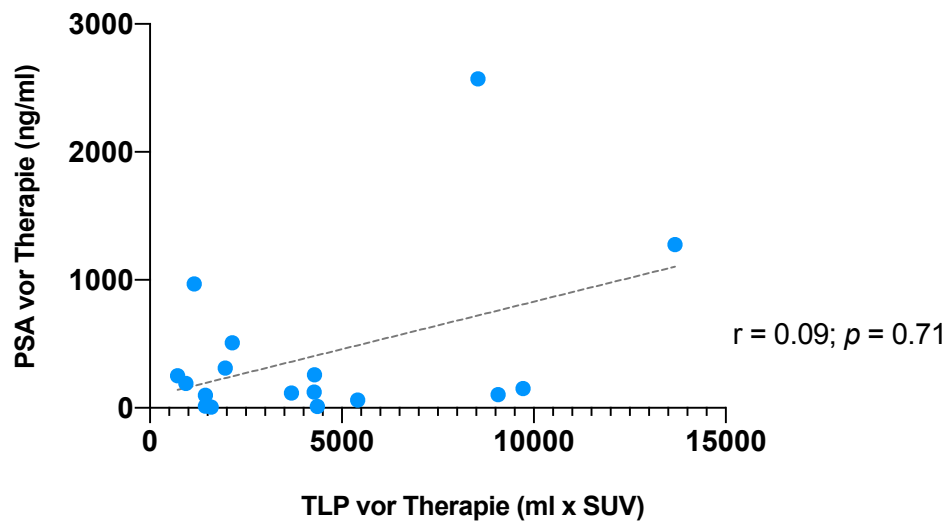
4 Ergebnisse

Von insgesamt 17 Patienten wurde das *total lesion PSMA* (TLP) und das *molecular tumor volume* (MTV) als Wert für die Gesamttumorlast und das Gesamttumorvolumen sowie der PSA-Serum-Wert vor und nach einem Zyklus mit $^{225}\text{Ac-PSMA-617}/^{177}\text{Lu-PSMA-617}$ bestimmt. Im Median betrug TLP, MTV und PSA vor Therapie 3685 ml \times SUV (Spannweite: 723-13679 ml \times SUV), 453 ml (Spannweite: 153-2581 ml) und 152 ng/ml (Spannweite: 5.9-2570 ng/ml). Nach Therapie kam es zu einer Abnahme in allen drei Ansprechparametern. So betrug das TLP, MTV und der Serum-PSA-Wert nach Therapie im Median 2289 ml \times SUV (Spannweite: 72-35819 ml \times SUV), 421 ml (Spannweite: 14-4542 ml) und 135 ng/ml (Spannweite: 6.1-1251 ng/ml). Dabei wiesen die Ausgangswerte von TLP und MTV eine hohe Korrelation auf, welche statistisch signifikant war ($r = 0.97$; $p < 0.01$), wohingegen MTV und PSA ($r = 0.22$; $p = 0.40$) beziehungsweise TLP und PSA ($r = 0.09$; $p = 0.71$) nicht miteinander korrelierten (siehe *Abbildung 10*). *Abbildung 11* veranschaulicht den Verlauf biochemischer und bildgebender Ansprechparameter vor und nach Therapie. *Tabelle 4* gibt eine detaillierte Übersicht aller TLP, MTV und PSA-Werte jedes einzelnen Patienten vor und nach Therapie.

(A)



(B)



(C)

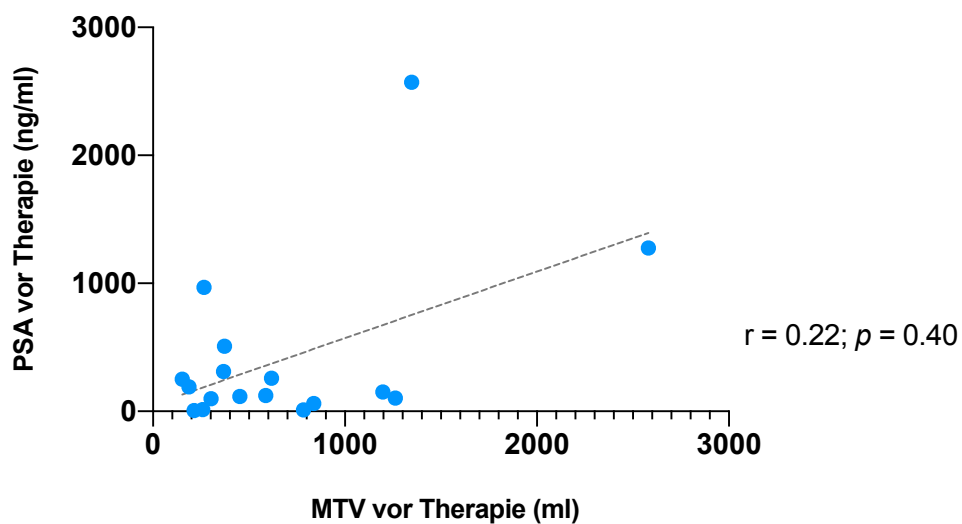


Abbildung 10: Korrelationsanalyse der TLP, MTV und PSA-Werte vor Therapie. Dabei zeigen MTV und TLP (A) eine hohe Korrelation, welche statistisch signifikant ist, wohingegen TLP und PSA (B) bzw. MTV und PSA (C) keine Korrelation aufweisen.

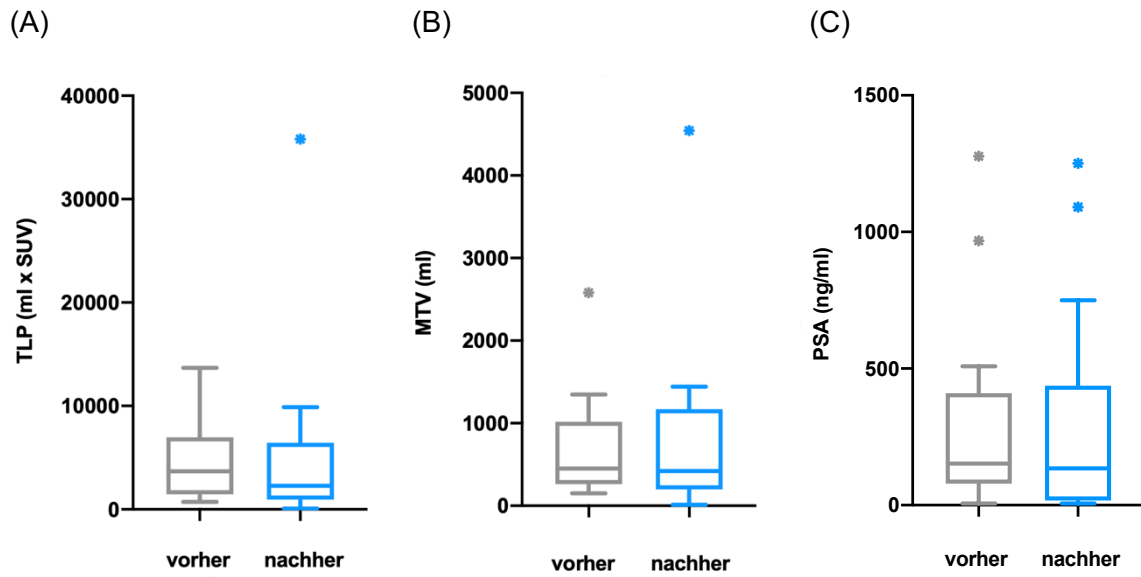


Abbildung 11: Mediane Ansprechparameter vor und nach einem Zyklus ^{225}Ac -PSMA-617/ ^{177}Lu -PSMA-617. Graue Boxplots spiegeln die Parameter vor Therapie, blaue Boxplots nach Therapie wider; *markiert Ausreißer.

Ergebnisse

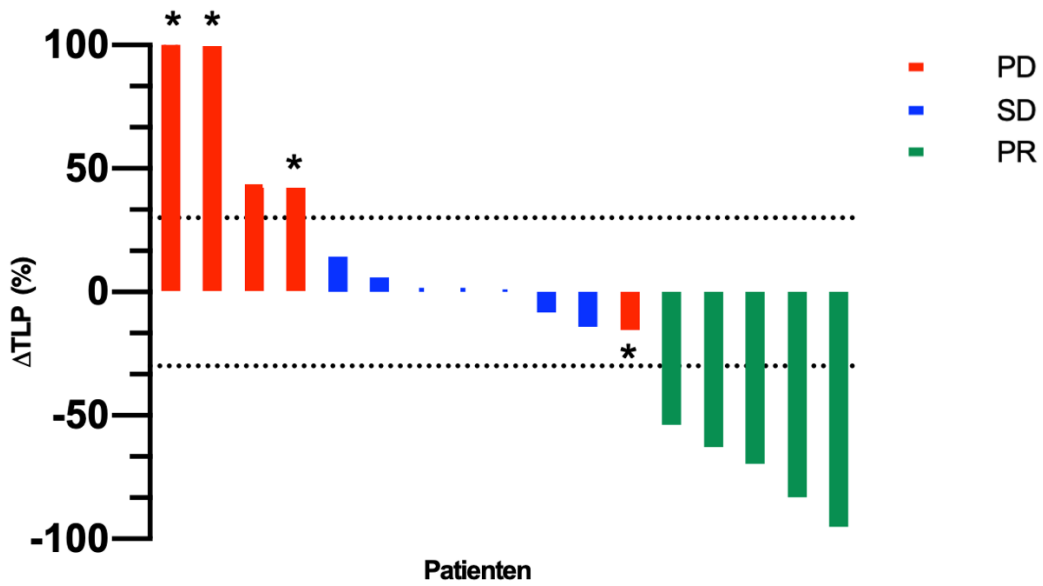
	TLP vor Therapie (ml × SUV)	TLP nach Therapie (ml × SUV)	MTV vor Therapie (ml)	MTV nach Therapie (ml)	PSA vor Therapie (ng/ml)	PSA nach Therapie (ng/ml)
1	934	1874	187	342	191	344
2	13679	5113	2581	1184	1277	367
3	5412	7750	838	1159	60	77
4	9717	9888	1197	1413	152	129
5	4290	4363	617	672	258	379
6	4365	2026	784	421	10.1	6.8
7	9070	35819	1263	4542	103	750
8	4282	726	588	171	123	7.0
9	1448	72	303	13	98	26
10	723	664	153	130	251	290
11	8547	9059	1348	1442	2570	1251
12	2142	2446	372	477	508	496
13	3685	3123	452	513	115	101
14	1447	1242	259	228	13.0	9.0
15	1959	596	368	119	311	135
16	1153	1166	265	293	968	1091
17	1594	2289	214	335	5.9	6.1

Tabelle 4: Individuelle TLP-, MTV- und PSA-Werte vor und nach der Tandemtherapie (Werte über 15 wurden gerundet).

4.1 Bildgebendes Ansprechen

Aufgrund der hohen Korrelation zwischen TLP und MTV wiesen alle Patienten bezüglich dieser beiden Parameter ähnliche Ansprechraten auf. 29.4 % (5/17) der Patienten zeigten bildgebend eine Teilremission mit einer Abnahme von TLP/MTV von > 30 % bzw. dem Auftreten neuer Metastasen. 47.1 % (8/17) der Patienten zeigten eine Veränderung von TLP und MTV in einem Bereich zwischen -30 % und +30 %. Einer dieser Patienten (5.9 %) entwickelte jedoch neue Metastasen und wurde somit als progredient eingestuft. Somit wurde bei 41.2 % (7/17) der Patienten ein stabiler Krankheitsverlauf festgestellt. Die verbliebenen vier Patienten (23.5 %) zeigten eine Progredienz der Erkrankung mit einem Anstieg von TLP/MTV von > 30 %, wovon drei dieser Patienten neue Metastasen entwickelten. Die Veränderungen von TLP und MTV sind als Wasserfalldiagramme in *Abbildung 12* dargestellt.

(A)



(B)

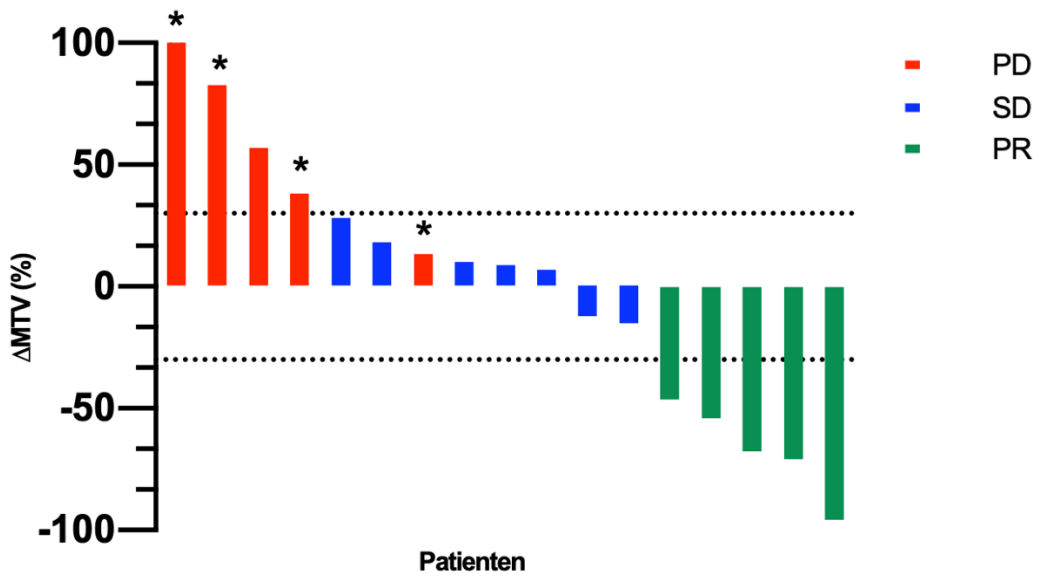


Abbildung 12: Relative Veränderung der TLP (A) und MTV-Werte (B) nach einem Zyklus $^{225}\text{Ac-PSMA-617}/^{177}\text{Lu-PSMA-617}$ bei $n = 17$ Patienten. Rot = progressive disease (PD), Blau = stable disease (SD), Grün = partial remission (PR). *Patienten, welche nach Therapie neue Metastasen aufwiesen.

4.2 Biochemisches Ansprechen

29.4 % der Patienten (5/17) zeigten nach Therapie einen Abfall von > 50 % im PSA-Serumwert und somit eine Teilremission. 47.1 % (8/17) wiesen mit PSA-Werten zwischen -50 % und +25 % einen stabilen Krankheitsverlauf auf. Die verbliebenen 23.5 % zeigten biochemisch mit einem PSA-Anstieg > 25 % nach Therapie ein Fortschreiten der Erkrankung. *Abbildung 13* fasst die relative Veränderung für jeden einzelnen Patienten im PSA-Wert nach Therapie nochmals zusammen.

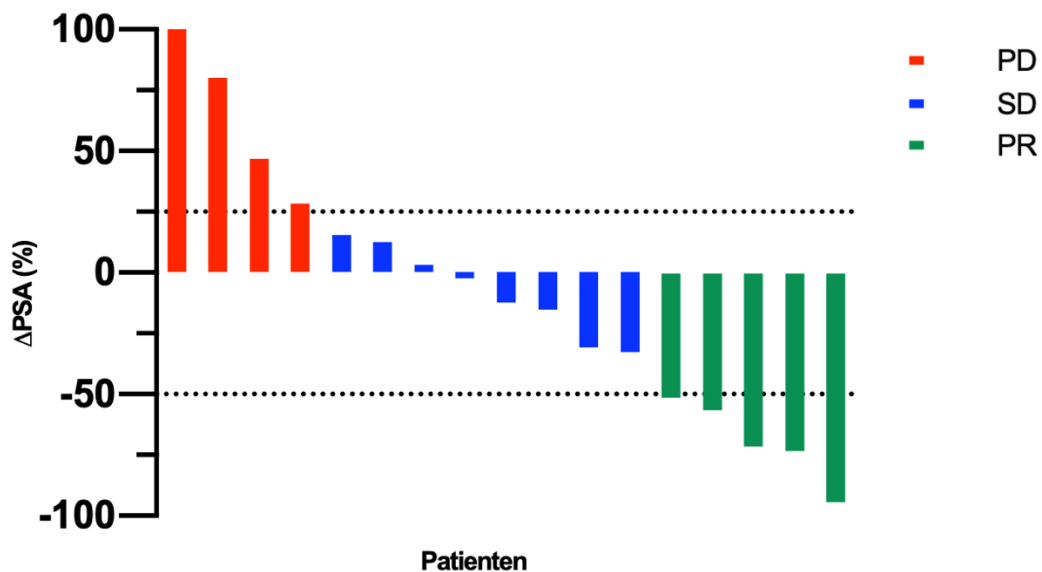


Abbildung 13: Relative Veränderung des PSA-Wertes nach einem Zyklus ^{225}Ac -PSMA-617/ ^{177}Lu -PSMA-617 bei $n = 17$ Patienten. Rot = progressive disease (PD), Blau = stable disease (SD), Grün = partial remission (PR).

4.3 Konkordanzanalyse

Sowohl für die bildgebenden Ansprechparameter als auch für die biochemischen Ansprechparameter wurde eine Konkordanzanalyse erstellt. So zeigten TLP und MTV eine Übereinstimmung von 100 % (17/17). Die Konkordanz zwischen TLP/MTV und PSA betrug hingegen 70.6 % (12/17). Von den fünf Patienten, welche diskordant in beiden Ansprechmethoden waren, wiesen zwei bildgebend einen stabilen Krankheitsverlauf auf. Einer dieser beiden Patienten zeigte jedoch biochemisch eine Teilremission und der andere einen Progress. Von den verbliebenen drei Patienten zeigte ein Patient eine Teilremission in der molekularen Bildgebung und biochemisch einen stabilen Krankheitsverlauf. Zwei

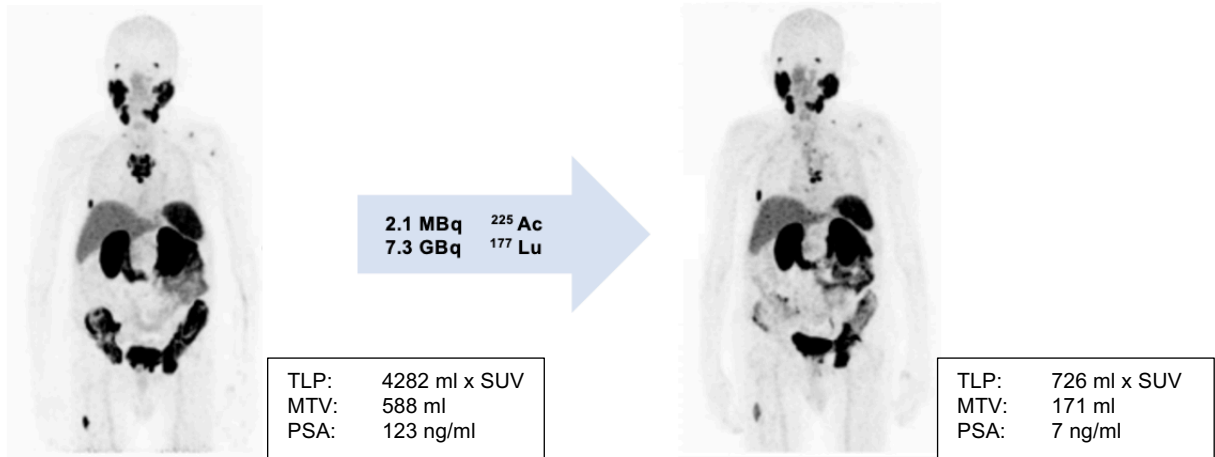
Patienten zeigten einen Progress in der molekularen Bildgebung, aber biochemisch eine stabile Erkrankung. Eine detaillierte Konkordanzanalyse des Patientenkollektivs ist in *Tabelle 5* dargestellt.

Abbildung 14 zeigt konkordante Beispiele, wohingegen *Abbildung 15* ein diskordantes Beispiel darstellt.

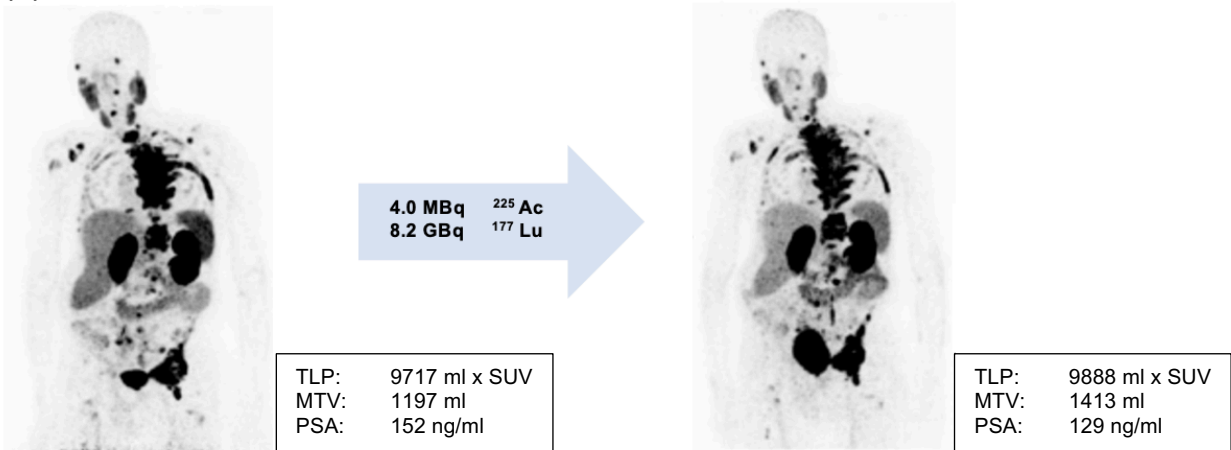
Patienten nummer	Δ TLP (%)	Δ MTV (%)	Δ PSA (%)	TLP-basiertes Ansprechen	MTV-basiertes Ansprechen	PSA-basiertes Ansprechen
1	100.7*	82.7*	80.1	PD	PD	PD
2	-62.6	-54.1	-71.3	PR	PR	PR
3	43.2*	38.3*	28.3	PD	PD	PD
4	1.8	18.1	-15.1	SD	SD	SD
5	1.7	8.9	46.9	SD	SD	PD
6	-53.6	-46.2	-32.7	PR	PR	SD
7	294.9*	259.8*	628.2	PD	PD	PD
8	-83.0	-70.9	-94.3	PR	PR	PR
9	-95.1	-95.5	-73.5	PR	PR	PR
10	-8.1	-15.0	15.5	SD	SD	SD
11	6.0	7.0	-51.3	SD	SD	PR
12	14.2	28.3	-2.4	SD	SD	SD
13	-15.3*	13.3*	-12.2	PD	PD	SD
14	-14.1	-12.0	-30.8	SD	SD	SD
15	-69.6	-67.6	-56.6	PR	PR	PR
16	1.1	10.3	12.7	SD	SD	SD
17	43.6	56.8	3.2	PD	PD	SD

Tabelle 5: Relative Veränderungen von TLP, MTV und PSA und das daraus resultierende Ansprechen auf die Therapie (PD = progressive disease, progredienter Krankheitsverlauf, PR = partial remission, Teilremission, SD = stable disease, stabiler Krankheitsverlauf). *kennzeichnet das Auftreten neuer Metastasen bei Patienten anhand des ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT nach Therapie. Diskordante Patienten sind kursiv und fett dargestellt.

(A)



(B)



(C)

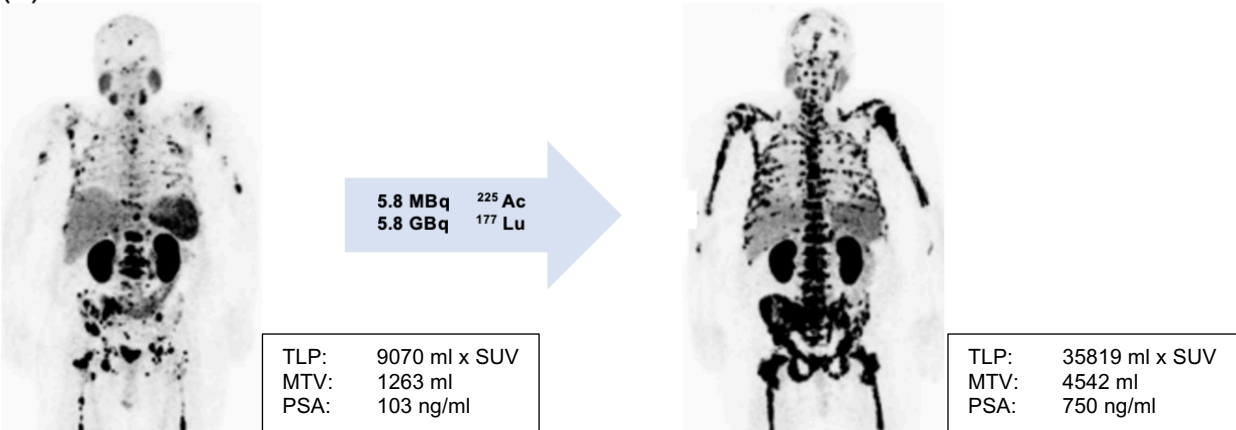


Abbildung 14: Beispiele für die Konkordanz zwischen dem bildgebenden Ansprechen (TLP, MTV) und dem biochemischen Ansprechen (PSA). (A) Patient Nr. 8 zeigt eine Teilremission (TLP -83 %, MTV -71 %, PSA -94 %). (B) Patient Nr. 4 zeigt einen stabilen Krankheitsverlauf (TLP +2 %, MTV +18 %, PSA -15 %). (C) Patient Nr. 7 zeigt einen progredienten Krankheitsverlauf (TLP +295 %, MTV +260 %, PSA +628 %)

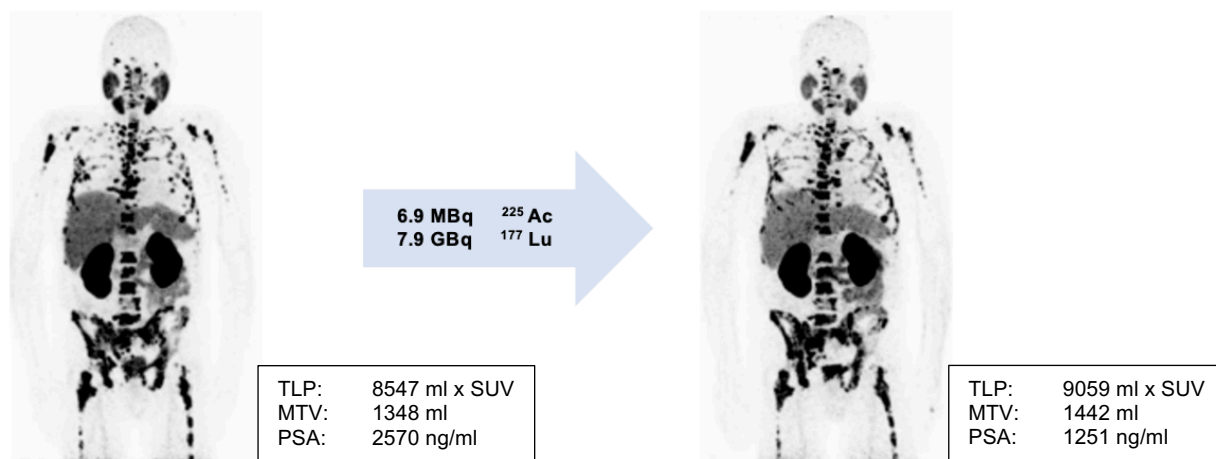


Abbildung 15: Beispiel für die Diskonkordanz zwischen der bildgebenden Ansprechmethode (TLP, MTV) und der biochemischen Ansprechmethode (PSA). Patient Nr. 11 zeigt anhand bildgebender Parameter eine stabile Erkrankung (TLP +6 %, MTV +7 %) und anhand des biochemischen Parameters eine Teilremission (PSA -51 %).

4.4 Korrelation mit prätherapeutischen Parametern

Es erfolgte die Berechnung einzelner Korrelationen zwischen unterschiedlichen prätherapeutischen Parametern und ΔTLP , ΔMTV und ΔPSA . Es sollte evaluiert werden, ob beispielsweise ein Zusammenhang zwischen der Gesamttumorlast oder dem PSA-Wert vor Therapie und dem Ansprechen auf einen Zyklus ^{225}Ac -PSMA-617/ ^{177}Lu -PSMA-617 besteht. Für keinen der untersuchten Parameter wurde ein signifikanter Zusammenhang gefunden. Die einzelnen Korrelationen mit den dazugehörigen r - und p -Werten sind in *Tabelle 6* dargestellt.

Ergebnisse

	Δ TLP		Δ MTV		Δ PSA	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
PSA vor Tandemtherapie	-0.05	0.86	-0.15	0.56	-0.08	0.75
PSA-Anstieg gegenüber dem vorherigen Zyklus vor der Tandemtherapie	0.08	0.75	-0.04	0.89	-0.25	0.32
SUV _{max} der stärksten Läsion vor Tandemtherapie	0.12	0.65	0.21	0.42	0.10	0.69
SUV _{peak} der stärksten Läsion vor Tandemtherapie	0.13	0.62	0.20	0.44	0.11	0.67
TLP-Tumorlast vor der Tandemtherapie	0.08	0.77	0.06	0.81	-0.17	0.51
MTV-Tumorlast vor der Tandemtherapie	0.02	0.95	-0.01	0.96	-0.20	0.43
Verabreichte ²²⁵ Ac-Aktivität	0.12	0.65	0.11	0.67	-0.21	0.41
Verabreichte ¹⁷⁷ Lu-Aktivität	-0.09	0.72	-0.14	0.58	-0.22	0.40
Angewandtes ²²⁵ Ac/ ¹⁷⁷ Lu-Aktivitätsverhältnis	0.18	0.49	0.20	0.45	-0.05	0.86
Kumulative ¹⁷⁷ Lu-Aktivität vor der Tandemtherapie	-0.10	0.71	-0.21	0.43	-0.12	0.66
Zeit von der Erstdiagnose bis zur Tandemtherapie	0.03	0.90	0.19	0.47	0.26	0.31
Zeit von der Erstdiagnose bis zur Kastrationsresistenz	0.00	0.10	0.13	0.61	0.20	0.44
Progressionsfreies Überleben (PFS) nach Chemotherapie (13/17 Patienten)	-0.26	0.40	-0.31	0.30	-0.16	0.61
Zeit vom Beginn der ¹⁷⁷ Lu-PSMA-RLT bis zu der Tandemtherapie	-0.43	0.09	-0.44	0.08	-0.24	0.36

Tabelle 6: Korrelationen zwischen prätherapeutischen Parametern und Δ TLP, Δ MTV und Δ PSA.

4.5 Überlebensanalysen und Kaplan-Meier-Kurven

Ab dem Zeitpunkt des Beginns der ^{225}Ac -PSMA-617/ ^{177}Lu -PSMA-617-Tandemtherapie betrug die Nachbeobachtungszeit im Median 20 Monate. Das mediane Gesamtüberleben (OS) betrug 10.1 Monate (95 % KI: 7.8-12.4 Monate).

Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS), basierend auf dem PSA-Verlauf, lag bei 3.7 Monaten (95 % KI: 3.0-4.4 Monate).

Alle Patienten zeigten einen Krankheitsprogress, wovon zehn Patienten innerhalb des Nachbeobachtungszeitraums starben. Alle Todesfälle standen dabei in Zusammenhang mit der metastasierten Prostatakarzinomerkrankung.

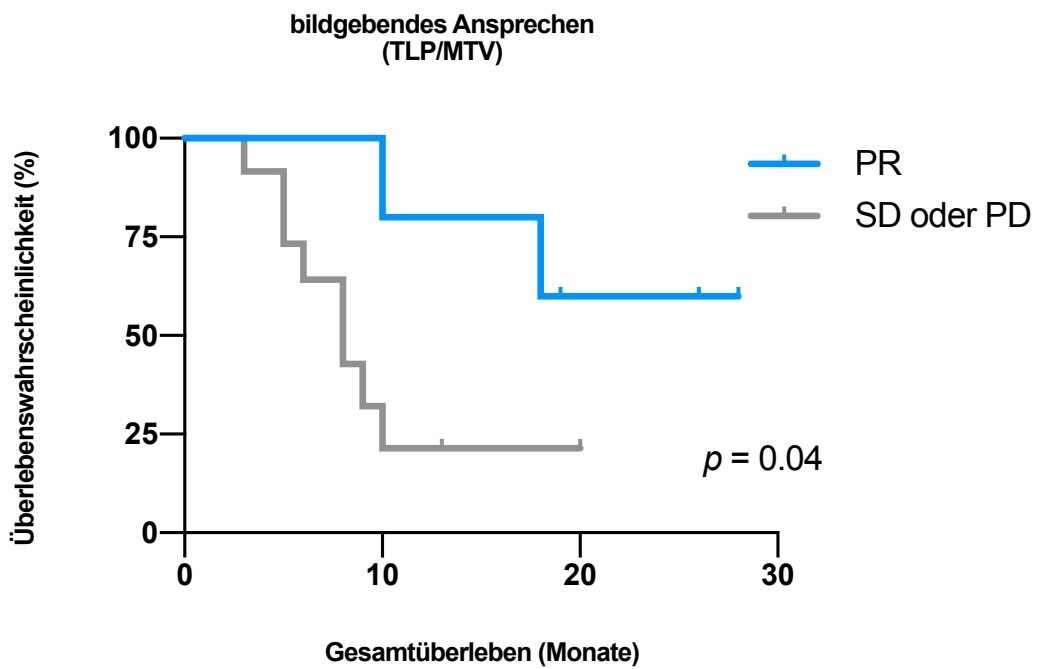
Bei Patienten, die nach einem Zyklus ^{225}Ac -PSMA-617/ ^{177}Lu -PSMA-617 bildgebend eine Teilremission aufwiesen, wurde das mediane Gesamtüberleben (*overall survival*, OS) nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 20 Monaten nicht erreicht. Patienten, welche hingegen anhand des PSA-Wertes eine Teilremission zeigten, wiesen ein medianes OS von 18.1 Monaten (95 % KI: 1.1-35.1 Monaten) auf.

Das mediane OS der Patienten, welche nach Therapie bildgebend einen Progress oder einen stabilen Krankheitsverlauf aufwiesen, betrug 8.3 Monate (95 % KI: 4.8-11.7 Monate). Im Gegensatz dazu wiesen Patienten, welche anhand des PSA-Verlaufs als progredient oder stabil eingestuft wurden, im Median ein OS von 9.4 Monaten (95 % KI: 7.3-11.4 Monate) auf. Der Unterschied im medianen OS zwischen Patienten mit bildgebender Teilremission und denen mit bildgebendem Progress oder stabilem Krankheitsverlauf wies dabei eine statistische Signifikanz auf ($p = 0.04$; Log-Rank-Test).

Im Gegensatz dazu zeigte sich statistisch kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten, welche anhand des PSA-Wertes nach Therapie eine Teilremission zeigten und denjenigen, welche laborchemisch als progredient oder stabil eingeordnet wurden ($p = 0.47$).

Entsprechende Kaplan-Meier-Kurven sind in *Abbildung 16* dargestellt.

(A)



(B)

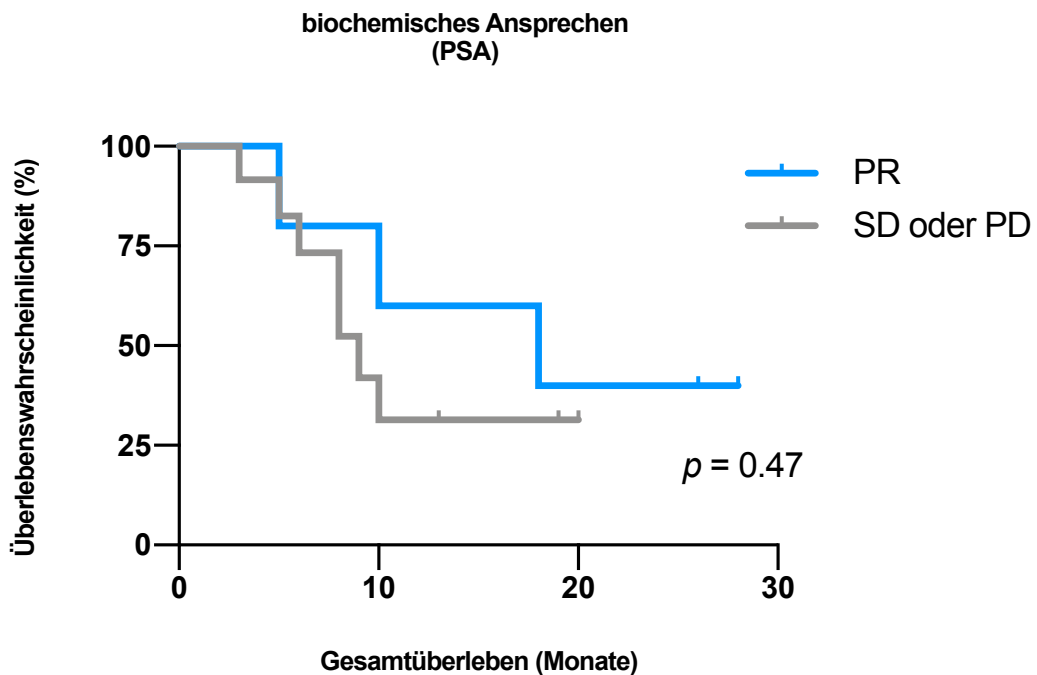


Abbildung 16: Überlebensanalyse mit entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven unterteilt in (A) bildgebendes Ansprechen und (B) biochemisches Ansprechen (PD = progressive disease, progredienter Krankheitsverlauf; PR = partial remission, Teilremission; SD = stable disease, stabiler Krankheitsverlauf).

4.6 Toxizität

Nach einem Zyklus ^{225}Ac -PSMA-617/ ^{177}Lu -PSMA-617-Tandemtherapie traten bei allen 17 Patienten keine schwerwiegenden akut unerwünschten Ereignisse auf. Eine relevante Veränderung der eGFR im Sinne einer therapieassoziierten Nephrotoxizität wurde nicht beobachtet.

Es trat eine therapiebedingte Hämatotoxizität bei einem Patienten auf (Grad 3 Thrombozytopenie). Andere höhergradige Hämatotoxizitäten wurden nicht beobachtet.

Eine therapielimitierende Xerostomie trat ebenfalls nicht auf. Lediglich ein Patient wies eine geringgradige Xerostomie (Grad 1) auf, die auf die Tandemtherapie zurückzuführen war. Bei vier Patienten, bei denen bereits vor der Tandemtherapie eine leichte Xerostomie bekannt war, wurde nach Therapie anamnestisch keine wesentliche Veränderung festgestellt. *Abbildung 17* veranschaulicht nochmals die Gradeinteilung in einem Kreisdiagramm anhand der *Common Terminology Criteria of Adverse Events* (CTCAE) Version 5.0 [139].

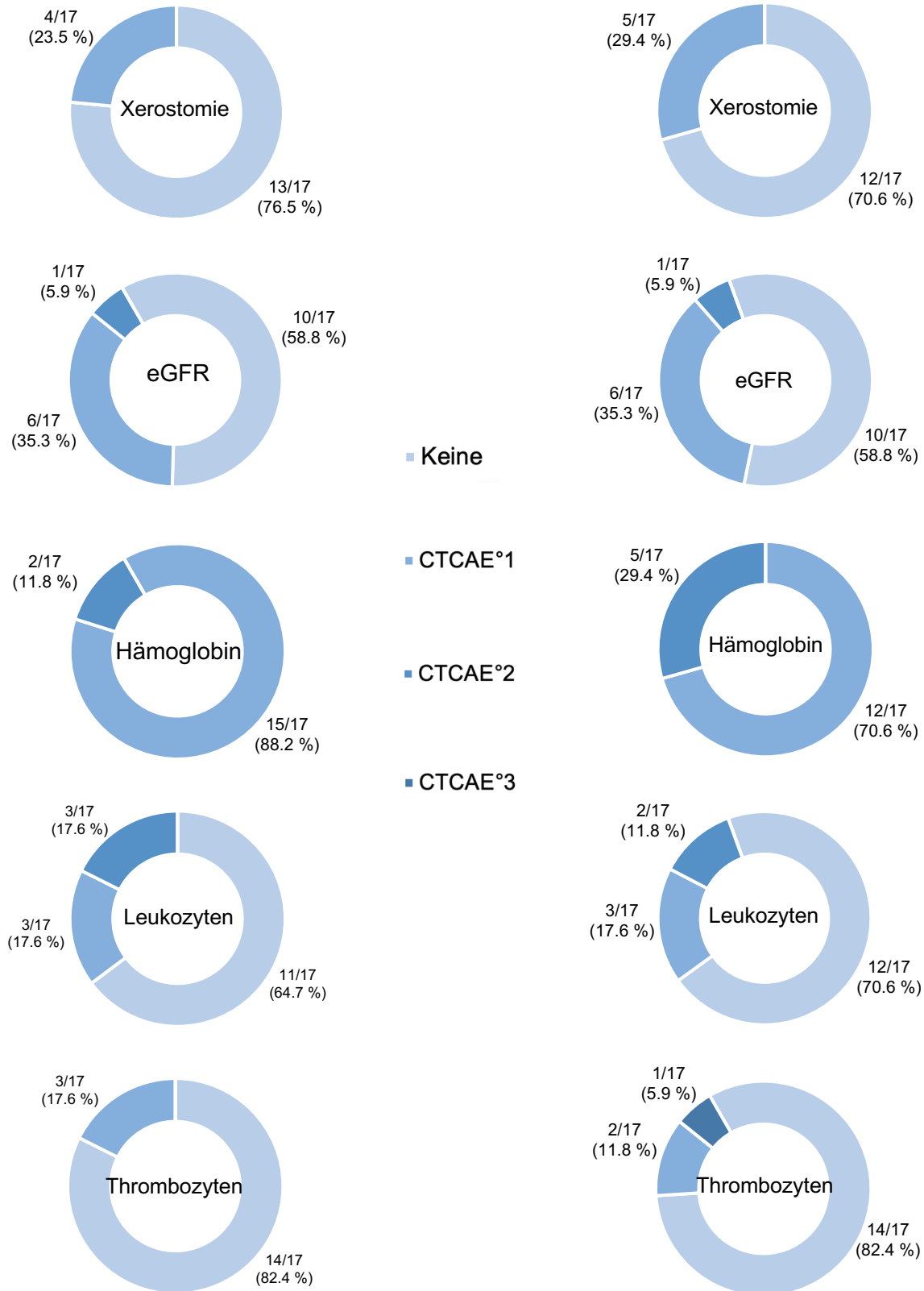


Abbildung 17: Graphische Darstellung der einzelnen CTCAE-Grade mittels Kreisdiagramm vor (linke Seite) und nach (rechte Seite) Therapie mit einem Zyklus $^{225}\text{Ac-PSMA-617}/^{177}\text{Lu-PSMA-617}$.

5 Diskussion

Das metastasierte kastrationsresistente Prostatakarzinom ist, wie zuvor bereits erwähnt, eine Erkrankung, die trotz einer Vielzahl neuer Behandlungsansätze noch immer in palliativer Intention therapiert wird und oft tödlich verläuft [49]. Die ^{177}Lu -PSMA-617-Radioligandentherapie zeigte zuletzt sowohl in verschiedenen retrospektiven und prospektiven als auch in Phase II und III Studien beachtliche Ergebnisse [13,78,80,97,156,171].

Da jedoch einige Patienten initial oder im Verlauf nicht auf die Therapie mit β -Emittern ansprechen, sind die verbleibenden therapeutischen Möglichkeiten für dieses Kollektiv gering [105,209]. Die PSMA-Radioligandentherapie mit dem α -Strahler ^{225}Ac kann bei diesen Patienten aufgrund seiner geringeren Reichweite bei gleichzeitig höherem linearem Energietransfer nützlich sein und zeigte zuletzt in verschiedenen Studien bemerkenswerte Ergebnisse [56,173,194,214]. Diese unterschiedlichen physikalischen Eigenschaften haben jedoch auch Auswirkungen auf gesunde Organstrukturen, wie zum Beispiel die Speicheldrüsen, in denen PSMA physiologisch exprimiert wird. Die daraus resultierende Mundtrockenheit ist eine wichtige Nebenwirkung der PSMA-Radioligandentherapie mit ^{225}Ac und kann die Lebensqualität erheblich beeinträchtigen [107,118].

Die ^{225}Ac -PSMA-617/ ^{177}Lu -PSMA-617-Tandemtherapie bestehend aus einem α - und β -Strahler in jeweils angepasster Dosis könnte im Vergleich zu einer alleinigen Therapie mit ^{225}Ac -PSMA-617 die Nebenwirkungen reduzieren und das Ansprechen, verglichen mit einer ^{177}Lu -PSMA-617 Monotherapie, verbessern [96,166]. Neben der bereits etablierten biochemischen Beurteilung des Ansprechens mit Hilfe der Bestimmung des PSA-Serumwertes hat zuletzt auch das Monitoring mittels molekularer Bildgebung bei mCRPC Patienten unter PSMA-Radioligandentherapie an Bedeutung gewonnen [98,109].

In der vorliegenden Arbeit wurde das bildgebende und biochemische Ansprechen, sowie das Nebenwirkungsprofil eines Zyklus einer ^{225}Ac -PSMA-617/ ^{177}Lu -PSMA-617-Tandemtherapie bei Patienten mit mCRPC, die einen Progress nach einer Monotherapie mit ^{177}Lu -PSMA-617 aufwiesen, untersucht. Beide Methoden zur Beurteilung des Ansprechens wurden als mögliche Prädiktoren für das Gesamtüberleben evaluiert.

5.1 Wirksamkeit der $^{225}\text{Ac-PSMA-617}/^{177}\text{Lu-PSMA-617-Tandemtherapie}$

Die in dieser Arbeit untersuchten Patienten mit mCRPC wiesen trotz verschiedener vorheriger Therapien und mindestens zwei Zyklen einer $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$ -Radioligandentherapie einen Krankheitsprogress auf. In diesem vielfach vorbehandelten Patientenkollektiv zeigten 29.4 % (5/17) der Patienten nach einem Zyklus einer $^{225}\text{Ac-PSMA-617}/^{177}\text{Lu-PSMA-617-Tandemtherapie}$ sowohl anhand der bildgebenden als auch anhand der etablierten biochemischen Ansprechmethode eine Teilremission. Weiterhin kam es bildgebend bei 41.2 % (7/17) und biochemisch bei 47.1 % (8/17) der Patienten zu keinem weiteren Progress und einem stabilen Krankheitsverlauf.

Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass die Tandemtherapie mit $^{225}\text{Ac-PSMA-617}/^{177}\text{Lu-PSMA-617}$ eine effektive Behandlungsoption für Patienten im metastasierten kastrationsresistenten Stadium eines Prostatakarzinoms darstellt. Die $^{225}\text{Ac-PSMA-617}/^{177}\text{Lu-PSMA-617-Tandemtherapie}$ kann vor allem in Erwägung gezogen werden, wenn Patienten zuvor auf eine Monotherapie mit $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$ einen Progress zeigten.

Ein Grund hierfür kann in den unterschiedlichen physikalischen Charakteristika der α -Emission im Vergleich zu der β -Emission gesehen werden. Die emittierten α -Teilchen von ^{225}Ac haben einen höheren LET, welcher zu Clustern von irreparablen Doppelstrang-DNA-Brüchen führt. Im Gegensatz hierzu erzeugt die β -Bestrahlung von ^{177}Lu hauptsächlich leichter zu reparierende Einzelstrangbrüche und führt zu einer Zytotoxizität, welche stärker dosisabhängig ist [41]. Des Weiteren können α -Partikel aufgrund ihrer geringen Reichweite ein zellspezifisches Target für kleine Tumorläsionen darstellen [86].

Vergleicht man die oben genannten Ergebnisse mit den Resultaten einer Studie von *Khreish et al.*, so ist die biochemische Ansprechrate im Sinne einer Teilremission nach einer medianen Beobachtungszeit von zwei Monaten in dem hier untersuchten Kollektiv mit 29.4 % gegenüber 50 % etwas geringer [96]. In der Studie von *Khreish et al.* wurden Patienten jedoch bereits nach einem Zyklus $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$ eingeschlossen und wiesen dabei nach Therapie lediglich ein inadäquates Ansprechen, definiert als einen PSA-Anstieg oder PSA-Abfall von weniger als 50 %, auf [96]. In der hier vorliegenden Studie mussten die Patienten nach zwei Zyklen $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$ neben einem biochemischen PSA-Progress zusätzlich auch noch einen bildgebenden Progress im $^{68}\text{Ga-PSMA-11}$ PET zeigen. Insgesamt waren die hier untersuchten Patienten also länger mit ^{177}Lu vorbehandelt und zeigten darauf sowohl einen bildgebenden als auch einen biochemischen Progress. Diese Einschlusskriterien sind eine mögliche Erklärung für die unterschiedlichen Ansprechraten.

Feuerecker et al. untersuchten in einem Kollektiv von insgesamt 26 Patienten das biochemische Ansprechen nach einer Monotherapie mit $^{225}\text{Ac-PSMA-617}$. Die Patienten

zeigten ebenfalls ein fehlendes Ansprechen auf ^{177}Lu -PSMA-617 und erhielten zuvor verschiedene weitere leitliniengerechte Therapien. Hier zeigten 65 % des Kollektivs einen PSA-Abfall von mehr als 50 % im Sinne einer biochemischen Teilremission. Gründe für die entsprechend bessere Ansprechrate könnten hier die höhere applizierte Aktivität von ^{225}Ac -PSMA-617 sein (im Median 9 MBq vs. 4 MBq in der hier vorliegenden Studie) [57]. Weiterhin erhielten die Patienten im Median in der Studie von *Feuerecker et al.* zwei Zyklen ^{225}Ac -PSMA-617, wodurch sie mehrmals mit dem α -Emitter therapiert wurden. Dies könnten Gründe für das bessere Ansprechen sein, was sich auch in der höheren Nebenwirkungsrate, insbesondere der Xerostomie, widerspiegelt [57].

Yadav et al. untersuchten ebenfalls das biochemische und bildgebende Ansprechen nach einer Monotherapie mit ^{225}Ac -PSMA-617, wobei das Kollektiv von insgesamt 28 Patienten in zwei Gruppen eingeteilt wurde. Eine Gruppe zeigte zuvor ein fehlendes Ansprechen beziehungsweise einen Progress auf eine Monotherapie mit ^{177}Lu -PSMA-617, die andere Gruppe waren ^{177}Lu -PSMA-617-naive Patienten [210]. Von dem mit ^{177}Lu -PSMA-617 vorbehandelten Kollektiv zeigten 26.6 % (4/15) eine biochemische und 30.8 % (4/13) eine bildgebende Teilremission. In dem ^{177}Lu -PSMA-617-naiven Kollektiv waren die Ansprechraten entsprechend höher. Die Ergebnisse der mit ^{177}Lu -PSMA-617 vorbehandelten Patienten stehen im Einklang mit den Ansprechraten des hier vorgestellten Tandemansatzes, wenngleich die applizierte Aktivität und die Anzahl der Behandlungszyklen mit ^{225}Ac -PSMA-617 deutlich höher waren [210].

Es gilt nochmals zu betonen, dass in der hier vorliegenden Studie neben der vorherigen Therapie mit ^{177}Lu alle Patienten vor dem Tandemzyklus bereits mit mindestens einem Taxanpräparat (falls keine Kontraindikation bestand) und Androgenrezeptor-Signalinhibitoren der nächsten Generation (Enzalutamid und/oder Abirateron) vorbehandelt wurden, so dass dem Patientenkollektiv infolge dessen nur noch begrenzte Therapiemöglichkeiten zur Verfügung standen. Zusätzlich wiesen manche Patienten zum Teil ausgeprägte viszerale Metastasen auf. Bekanntlich haben viszerale Metastasen, insbesondere Lebermetastasen einen prognostisch ungünstigen Einfluss auf das Therapieergebnis der Patienten mit mCRPC [60]. So zeigten *Satapathy et al.* in einer kürzlich veröffentlichten Metaanalyse, dass Patienten insbesondere bei Vorhandensein von Lebermetastasen nach einer Monotherapie mit ^{177}Lu ein deutlich schlechteres biochemisches Ansprechen und OS haben im Vergleich zu denjenigen, bei denen keine hepatische Metastasierung vorlag [172]. Die hier vorgestellten Daten zeigen, dass auch Patienten mit prognostisch ungünstigen Lebermetastasen von einer Therapie mit ^{225}Ac -PSMA-617/ ^{177}Lu -PSMA-617 profitieren könnten.

In einer kürzlich veröffentlichten Studie untersuchten *Rosar et al.* den initialen Einsatz einer ^{225}Ac -PSMA-617 augmentierten ^{177}Lu -PSMA-617-Radioligandentherapie in Patienten mit hochgradig fortgeschrittenem mCRPC und schlechter Prognose. Dabei wurde das Therapieansprechen nach zwei Zyklen einer ^{225}Ac -PSMA-617 augmentierten ^{177}Lu -PSMA-617-Radioligandentherapie in ^{177}Lu -naiven Patienten evaluiert [166]. Das Kollektiv charakterisierte sich durch das Vorhandensein von viszerale Metastasen, einer hohen Gesamttumorlast vor Therapie sowie einer kurzen PSA-Verdopplungszeit. Trotz diesen prognostisch ungünstigen Charakteristika des Kollektivs zeigte sich eine bildgebende und biochemische Teilremission in 66.6 % beziehungsweise 53.3 % der Patienten [166]. Diese vielversprechenden Daten könnten unter Berücksichtigung der kleinen Kohorte ebenfalls darauf hinweisen, dass auch Patienten mit prognostisch ungünstigen Faktoren, wie zum Beispiel dem Vorliegen von viszerale Metastasen, schon früh im Therapieverlauf von einer kombinierten Therapie mit ^{225}Ac -PSMA-617 und ^{177}Lu -PSMA-617 profitieren könnten [166].

5.2 Korrelations- und Konkordanzanalyse von ΔTLP , ΔMTV und ΔPSA

Die beiden Parameter für die Gesamttumorlast, ΔTLP und ΔMTV , zeigten eine signifikant hohe Korrelation. Beide Parameter verhielten sich hinsichtlich der Bewertung des bildgebenden Ansprechens zu 100 % konkordant. Ähnliche Ergebnisse wurden auch von *Hartrampf et al.* berichtet, die beide Parameter bei 21 Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom untersuchten [71].

Im Gegensatz dazu zeigten sich keine Korrelationen zwischen den prätherapeutischen Werten von TLP und PSA beziehungsweise MTV und PSA, so dass die Parameter für das bildgebende Ansprechen und der PSA-Serum-Wert als mögliche unabhängige Ausgangswerte für das Therapieansprechen betrachtet werden können. Eine Konkordanzanalyse zeigte eine Übereinstimmung von 70.6 % zwischen dem bildgebenden und biochemischen Ansprechen. Eine ähnliche Konkordanz wurde auch von *Schmidkonz et al.* mit 87 % und *Michalski et al.* mit 70 % berichtet [125,177]. Auch *Rosar et al.* untersuchten bei 66 Patienten das bildgebende und biochemische Ansprechen nach zwei Zyklen einer ^{177}Lu -PSMA-617-Radioligandentherapie. Hier zeigte sich eine Konkordanzrate zwischen bildgebenden und biochemischen Ansprechraten von 74.3 % [167]. Basierend auf diesen Studien und den hier vorliegenden Daten liegt in 13 % bis 30 % der Fälle eine diskordante Bewertung von ΔTLP , ΔMTV und ΔPSA vor, so dass die Bestimmung von ΔTLP und ΔMTV zusätzlich zum PSA-Verlauf sinnvoll sein könnte, um das Therapieansprechen zu evaluieren.

Zusätzlich wurden mehrere prätherapeutische Parameter mit ΔTLP , ΔMTV und ΔPSA korreliert. Es wurde jedoch bei keinem der untersuchten Parameter (vergleiche Tabelle 6,

Seite 47) eine signifikante Korrelation festgestellt. Aufgrund der dort genannten Parameter sollte also unter Berücksichtigung des kleinen Kollektivs kein Patient von der Tandemtherapie ausgeschlossen werden.

5.3 Vergleich beider Ansprechmethoden als Prädiktoren für das Gesamtüberleben

Das mediane OS war in der hier vorgestellten Arbeit mit 10.1 Monaten etwas länger als in einer vergleichbaren Studie von *Feuerecker et al.*. So berichteten diese bei 26 Patienten mit einem Progress nach einer ^{177}Lu -Monotherapie über ein OS von 7.7 Monaten nach einer ^{225}Ac -Monotherapie [57]. Der geringe Unterschied im OS kann auf die unterschiedlichen Patientencharakteristika zurückzuführen sein. So lag der prozentuale Anteil der Patienten mit viszeralen Metastasen bei *Feuerecker et al.* deutlich höher als in der hier vorgestellten Studie (42 % vs. 17.7 %) [57]. Es gilt jedoch zu betonen, dass sowohl die hier veröffentlichten Überlebensdaten des Tandemansatzes als auch die in der Studie von *Feuerecker et al.* trotz des bereits fortgeschrittenen Krankheitsstadiums der mCRPC Patienten und ihrer multiplen Vortherapien beachtenswert erscheinen.

Da sich nach Therapie eine Diskonkordanz von 29.4 % zwischen bildgebendem und biochemischem Ansprechen feststellen ließ, wurde eine zusätzliche Analyse durchgeführt, um zu evaluieren, welche der beiden Ansprechmethoden ein besseres Abschätzen des Überlebens und somit des Therapieerfolgs ermöglicht.

In dem hier vorgestellten Kollektiv zeigten sowohl Patienten mit bildgebendem als auch biochemischem Ansprechen jeweils ein längeres OS als Patienten mit stabilem oder progredientem Krankheitsverlauf. Dabei war der Unterschied des OS bezüglich des bildgebenden Ansprechens im Gegensatz zum biochemischen Ansprechen statistisch signifikant (medianes OS von 20 Monaten nicht erreicht vs. 8.3 Monate, $p = 0.044$ beziehungsweise medianes OS 18.1 Monate vs. 9.4 Monate, $p = 0.468$). Die bildgebende Ansprechmethode scheint also der biochemischen Ansprechmethode hinsichtlich der Prädiktion des Gesamtüberlebens überlegen zu sein.

Diese Ergebnisse stehen auch im Einklang mit einer Studie von *Rosar et al.*, die den initialen Einsatz einer ^{225}Ac -PSMA-617-augmentierten ^{177}Lu -PSMA-617-Radioligandentherapie bei 15 Patienten mit hochgradig fortgeschrittenem mCRPC und schlechter Prognose untersuchten. Auf Grundlage dieser Studie und den hier vorgestellten Daten kann das bildgebende Ansprechen als unabhängiger Prädiktor für das Gesamtüberleben nach einer Tandemtherapie angesehen werden [166].

Trotz der kleinen Kollektive können die Daten ein Hinweis darauf sein, dass ein Therapiemonitoring mittels ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT bei Patienten mit mCRPC nützlich sein kann. Auch in einer zweiten Studie zeigten *Rosar et al.* bei 66 Patienten unter ^{177}Lu -

Monotherapie, dass die Beurteilung des Therapieansprechens mittels TLP unabhängig das Gesamtüberleben voraussagt und dabei dem PSA-Wert überlegen zu sein scheint [167]. Ähnliche Ergebnisse wurden auch von *Prasad et al.* veröffentlicht, die das bildgebende und biochemische Therapiemonitoring bei 38 Patienten unter ^{177}Lu -PSMA-617-Monotherapie miteinander verglichen [154]. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte sein, dass PSA-Werte dadurch beeinflusst werden, dass eine Erhöhung im Serum nach der Therapie auf einer Freisetzung von PSA aus Tumorzellen basiert, die auf die Behandlung ansprechen. Dies kann PSA innerhalb des Therapiemonitorings zu einem unzuverlässigen Biomarker machen, so dass die Bildgebung zur Beurteilung des Ansprechens, insbesondere im Falle einer Diskrepanz zwischen klinischer und laborchemischer Bewertung, zusätzlich herangezogen werden kann und eine Anwendung im klinischen Alltag berücksichtigt werden sollte [154].

5.4 Nebenwirkungsprofil und Therapieeffektivität in Abhängigkeit von der Dosisapplikation

Ein Zyklus einer ^{225}Ac -PSMA-617/ ^{177}Lu -PSMA-617-Tandemtherapie wurde von dem stark vorbehandelten Patientenkollektiv mit fortgeschrittenem mCRPC gut vertragen und erwies sich als sicher. Es traten keine Todesfälle in Zusammenhang mit der ^{225}Ac -PSMA-617/ ^{177}Lu -PSMA-617-Tandemtherapie auf und kein Patient beendete die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen vorzeitig. Es ließen sich weiterhin keine akuten schwerwiegenden Nebenwirkungen, insbesondere keine akute Hämatotoxizität nach der Therapie feststellen. Lediglich bei einem Patienten, der eine Tandemtherapie erhalten hat, trat eine höhergradige Thrombozytopenie (Grad 3) nach Therapie auf. Da dieser Patient bereits ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium mit diffuser Knochenmetastasierung aufwies, scheint ein Progress der Erkrankung als Ursache für die Thrombozytopenie wahrscheinlicher als der Tandemzyklus. Eine weitere höhergradige Hämatotoxizität ließ sich nicht feststellen. Bei Patienten, welche mit ^{177}Lu -PSMA behandelt wurden, lag die Häufigkeit höhergradiger Anämien, Thrombozytopenien und Leukopenien je nach betrachteter Studie bei 10-13 %, 4-13 % und 3 %, obwohl die Patienten teilweise ein weniger fortgeschrittenes Krankheitsstadium aufwiesen [156,197]. Die niedrige Hämatotoxizitätsrate könnte auf die geringe Reichweite des α -Emitters zurückgeführt werden [103]. So können beim Zerfall des β^- -Emitters ^{177}Lu , durch die höhere Reichweite der entstehenden Elektronen auch benachbarte Zellen geschädigt werden, die das Zielantigen nicht exprimieren, wodurch eine Bestrahlung von gesundem Gewebe, besonders im Knochenmark, nicht ausgeschlossen werden kann [86,166].

Eine weitere Nebenwirkung der PSMA-Radioligandentherapie ist das Auftreten von Mundtrockenheit und Nierenschädigungen durch die physiologische Expression von PSMA

in den betreffenden Organen [131]. In dieser Kohorte trat lediglich eine leichte Xerostomie, sowie keine höhergradige Nephrotoxizität nach Therapie auf. Die hier beschriebene geringe Toxizitätsrate, vor allem in Bezug auf die Xerostomierate, könnte mit der niedrigeren applizierten Aktivität von ^{225}Ac zusammenhängen. Im Mittel wurden 44 kBq/kgKG verabreicht. So wurden zum Beispiel in der Studie *Kratochwil et al.* 100 kBq/kgKG appliziert. Dies war gleichzeitig mit einer höheren Xerostomierate verbunden, so dass ein Teil der Patienten die Therapie abbrechen musste [107]. Auch in der Studie von *Feuerecker et al.* trat bei dem untersuchten Kollektiv mindestens eine geringgradige Xerostomie auf (Grad 1/2), so dass 23 % der Patienten die Therapie vorzeitig beendeten [57]. Da eine permanente Mundtrockenheit zu einer deutlichen Beeinträchtigung der Lebensqualität führen kann, sollte das Auftreten einer Xerostomie reduziert werden. Durch die Kombination von ^{177}Lu und ^{225}Ac mit entsprechend niedrigerer Dosierung des α -Emitters könnte eine Verminderung der Xerostomierate bei erhaltenem Therapieeffekt erreicht und gleichzeitig eine eventuelle β -Resistenz nach Progress auf eine ^{177}Lu -PSMA-617-Therapie überwunden werden. Eine entsprechende Resistenz in fortgeschrittenen Tumorstadien des Prostatakarzinom stellt den behandelnden Arzt häufig vor Herausforderungen. Deshalb werden in Studien zunehmend auch verschiedene Therapeutika miteinander kombiniert. So zeigte eine kombinierte Therapie von ^{225}Ac und einem Immuncheckpointinhibitor im Mausmodell bereits vielversprechende Ergebnisse [38]. In der hier vorgestellten Arbeit wurde bei 4/9 Patienten, die nach der Tandemtherapie nochmals mit ^{177}Lu -PSMA-617 behandelt wurden ein erneutes Therapieansprechen festgestellt. Somit könnten α -Strahler, selbst in niedriger Dosis in der Lage sein, die β -Resistenz zu überwinden. Letztendlich bleibt diese Hypothese jedoch unbewiesen, sie kann aber ein Ansatz für weitere umfangreichere Forschungen auf dem Gebiet der Radionuklidtherapie sein.

5.5 Limitationen der Studie und der Methodik

Die dargestellten Ergebnisse in dieser Arbeit sollten vor dem Hintergrund einiger Limitationen betrachtet werden. Zum einen besteht eine generell eingeschränkte Aussagekraft der Daten aufgrund der retrospektiven Erhebung und der begrenzten Anzahl von Patienten.

Des Weiteren wurde kein fester Zeitabstand gewählt, in dem die Bildgebung vor und nach Therapie mittels ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT erfolgte. Dies kann einen Einfluss auf TLP, MTV und PSA-Werte haben. Die Mehrheit des Patientenkollektivs erhielt eine Bildgebung und PSA-Kontrolle vier bis acht Wochen nach der Tandemtherapie. Bei einigen Patienten konnte dieses Zeitfenster nicht eingehalten werden. Dies hatte zum einen organisatorische Gründe, zum anderen mussten Termine auch aufgrund eines schlechten Allgemeinzustandes des Patienten verschoben werden.

Eine weitere Einschränkung besteht darin, dass kein festes Aktivitätsprotokoll angewandt wurde. So wurden die ^{225}Ac und ^{177}Lu -Aktivitäten individuell auf Grundlage von Tumor- und Patientencharakteristika ausgewählt und die applizierte Aktivität u.a. anhand der vorherigen Therapien, dem Allgemeinzustand, der Verfügbarkeit der Radionuklide und der Gesamttumorlast des Patienten gewählt.

Weiterhin gibt es einige wenige Studien zur Beurteilung des bildgebenden Therapieansprechens, die sich in der Methodik der Berechnung von TLP und MTV teilweise unterscheiden [65,109,178]. Obwohl der prozentuale Schwellenwert (41 % oder 50 %) von der EANM für die TLG im ^{18}F FDG-PET/CT empfohlen wird, ist diese Methode bekanntermaßen nur für nicht-heterogene Aufnahmeverteilungen geeignet. Um das Läsionsvolumen bei heterogener PSMA-Expression, wie sie bei disseminierter und konfluierender Erkrankung nach vielen Therapien häufig zu beobachten ist, nicht zu unterschätzen, wurde, wie bereits zuvor erwähnt, die von *Ferdinandus et al.* publizierte Methode mit einem festen SUV-Schwellenwert von 3.0 angewendet [18,55]. Für die Berechnung von Lebermetastasen wurde ein Schwellenwert von $1.5 \times \text{SUV}_{\text{mean}}$ der gesunden Leber angewandt, der im Vergleich zu den visuellen Befunden angemessen erschien.

6 Ausblick

Die hier vorgestellten Daten bezüglich der Effektivität und Sicherheit, sowie des Therapiemonitoring von Patienten mit mCRPC unter einer ^{225}Ac -PSMA-617/ ^{177}Lu -PSMA-617-Tandemtherapie bilden die Grundlage für weitere prospektive Studien.

Aufgrund der vielversprechenden Ergebnisse wäre es denkbar, die Tandemtherapie nicht nur nach Progress unter ^{177}Lu -Monotherapie oder bei Patienten mit initial hoher Tumorlast und sehr schlechter Prognose (zum Beispiel viszerale Metastasen) anzuwenden, sondern bereits früher in den Behandlungsverlauf von Prostatakarzinompatienten zu implementieren. So zeigten *Sathekge et al.* in einer Studie mit chemotherapie-naiven Patienten beachtliche Ansprechraten nach einer ^{225}Ac -PSMA-617 Monotherapie. Die PSMA-RLT könnte somit als Alternative zur herkömmlichen Chemotherapie dienen, insbesondere wenn diese aufgrund des körperlichen Allgemeinzustandes nicht für den Patienten geeignet wäre [166,173].

Weiterhin sollten sich prospektive Studien zukünftig mit dem optimalen Dosisverhältnis der beiden Radionuklide ^{225}Ac und ^{177}Lu beschäftigen, um folglich das Ansprechen zu verbessern ohne die Lebensqualität zu beeinträchtigen. Eine wichtige dosisabhängige Nebenwirkung des α -Strahlers ^{225}Ac und Grund für einen Therapieabbruch bleibt weiterhin die Xerostomie. Obwohl bereits verschiedene präventive Maßnahmen untersucht wurden, wie die Mundtrockenheit unter PSMA-RLT vermindert werden kann (zum Beispiel externe Kühlung, Injektionen von Steroiden, Botulinum oder Lokalanästhetika), konnte keine Methode das Auftreten der Nebenwirkung gänzlich vermeiden [174]. Zuletzt wurden PSMA-ähnliche Strukturen (PSMA-Kongenere) wie Mononatriumglutamat oder sogenanntes „kaltes“ PSMA („cold“ PSMA) untersucht, bei denen durch kompetitive Hemmung die Anreicherung im gesunden Gewebe verringert werden sollte. Dieser Ansatz könnte in Zukunft eine wichtige Rolle in der PSMA basierten RLT spielen [70,91,174].

Zudem wurden kürzlich auch andere Radionuklide, als Alternative zu ^{225}Ac und ^{177}Lu untersucht. So zeigte sich zum Beispiel in einer präklinischen Studie von *Müller et al.* der β -Strahler Terbium-161 (^{161}Tb) in der Behandlung von Prostatakarzinomzellen im Vergleich zu ^{177}Lu sowohl in vitro und in vivo überlegen. Ein Grund hierfür könnten laut den Autoren unter anderem die zusätzlich im Zerfallsprozess emittierten Auger- und Konversions-Elektronen sein [137]. Im Einklang dazu konnte *Hindié et al.* eine erhöhte Strahlendosis durch ^{161}Tb im Vergleich zu ^{177}Lu in einer Monte-Carlo-Simulation ermitteln [77]. In Zukunft sollten diese Ergebnisse in klinischen Studien bestätigt werden und könnten so im Bereich der PSMA-RLT Prostatakarzinompatienten neue therapeutische Möglichkeiten eröffnen.

Auch kombinierte therapeutische Ansätze, wie zum Beispiel die Ergänzung der PSMA gerichteten Radionuklidtherapie durch sogenannte PARP-Inhibitoren, oder, wie bereits oben

erwähnt, durch Immuncheckpointinhibitoren, sollten zukünftig in weiteren Studien evaluiert werden.

Darüber hinaus ist der Einsatz einer Radionuklidtherapie mit α -Strahlern auch im Bereich von anderen Tumoren denkbar. So gibt es bereits eine prospektive Studie von *Balall et al.*, die ^{225}Ac -DOTATATE in neuroendokrinen Tumoren untersuchten, welche zuvor refraktär waren oder ein fehlendes Ansprechen auf eine Therapie mit ^{177}Lu zeigten. Dabei wies die Therapie bei neuroendokrinen gastropankreatischen Tumoren hohe Ansprechraten, ein günstiges Nebenwirkungsprofil und eine verbesserte Lebensqualität der Patienten auf [12].

Neben der Therapieeffektivität und Sicherheit der ^{225}Ac -PSMA-617/ ^{177}Lu -PSMA-617-Tandemtherapie, konnte in der hier vorgestellten Arbeit auch gezeigt werden, dass bei Patienten in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium des Prostatakarzinoms, die sich einer Radionuklidtherapie unterziehen, die Bestimmung von bildgebenden Parametern zusätzlich zu der PSA-Messung für eine adäquate Überwachung des Therapieansprechens nützlich sein kann. TLP und MTV könnten neben dem PSA-Verlauf ein unabhängiger Parameter zur Beurteilung des Therapieansprechens sein. Ob eine vollständige Integration in den klinischen Alltag als etablierte Methode zum Monitoring von Prostatakarzinompatienten unter PSMA-RLT aufgrund der zeitintensiven Untersuchung zum Standard wird, bleibt abzuwarten. Es wurden jedoch erste Studien bei anderen malignen Tumoren veröffentlicht, bei denen eine solche Auswertung mit Hilfe einer computergestützten künstlichen Intelligenz erfolgte [21,151]. Diese zeigten vielversprechende Ergebnisse und könnten in Zukunft eine schnelle und genaue Tumorsegmentierung auch bei fortgeschrittenem metastasierten Prostatakarzinom ermöglichen.

7 Schlussfolgerung

Die hier vorgestellten Ergebnisse zeigen, dass die Tandemtherapie eine erfolgreiche Behandlungsoption mit gleichzeitig günstigem Nebenwirkungsprofil bei stark vorbehandelten mCRPC-Patienten darstellt, die unter einer ^{177}Lu -PSMA-617-Monotherapie einen Progress aufwiesen. Dieser Therapieeffekt konnte sowohl molekularbildgebend als auch biochemisch unabhängig voneinander gezeigt werden. Auch wenn das bildgebende und biochemische Ansprechen größtenteils konkordant waren, ließ sich in 29.4 % der Fälle eine Diskonkordanz feststellen, so dass die PSMA-PET/CT zusätzlich zum Serum-PSA für ein adäquates Therapiemonitoring nützlich sein kann. Weiterhin scheint das bildgebende Ansprechen der biochemischen Ansprechmethode hinsichtlich der Prädiktion des Gesamtüberlebens nach der Tandemtherapie überlegen zu sein. Größere, idealerweise prospektive Studien sollten zukünftig folgen, um die hier vorgestellten Ergebnisse zu bestätigen.

8 Literaturverzeichnis

1. Abdalla I, Ray P, Ray V, Vaida F, Vijayakumar S (1998) Comparison of serum prostate-specific antigen levels and PSA density in African-American, white, and Hispanic men without prostate cancer. *Urology*. 51:300–305
2. Abida W, Patnaik A, Campbell D, Shapiro J, Bryce AH, McDermott R, Sautois B, Vogelzang NJ, Bambury RM, Voog E, Zhang J, Piulats JM, Ryan CJ, Merseburger AS, Daugaard G, Heidenreich A, Fizazi K, Higano CS, Krieger LE, Sternberg CN, Watkins SP, Despain D, Simmons AD, Loehr A, Dowson M, Golsorkhi T, Chowdhury S (2020) Rucaparib in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Harboring a BRCA1 or BRCA2 Gene Alteration. *J Clin Oncol*. 38:3763–3772
3. Adams MC, Turkington TG, Wilson JM, Wong TZ (2010) A Systematic Review of the Factors Affecting Accuracy of SUV Measurements. *AJR Am J Roentgenol*. 195:310–320
4. Adolfsson J (1995) Deferred treatment for clinically localized prostate cancer. *Eur J Surg Oncol*. 21:333–336
5. Afshar-Oromieh A, Zechmann CM, Malcher A, Eder M, Eisenhut M, Linhart HG, Holland-Letz T, Hadaschik BA, Giesel FL, Debus J, Haberkorn U (2014) Comparison of PET imaging with a ⁶⁸Ga-labelled PSMA ligand and ¹⁸F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 41:11–20
6. Aggarwal R, Wei X, Kim W, Small EJ, Ryan CJ, Carroll P, Cooperberg M, Evans MJ, Hope T (2018) Heterogeneous Flare in Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography Tracer Uptake with Initiation of Androgen Pathway Blockade in Metastatic Prostate Cancer. *Eur Urol Oncol*. 1:78–82
7. Antonarakis ES, Lu C, Wang H, Luber B, Nakazawa M, Roeser JC, Chen Y, Mohammad TA, Chen Y, Fedor HL, Lotan TL, Zheng Q, De Marzo AM, Isaacs JT, Isaacs WB, Nadal R, Paller CJ, Denmeade SR, Carducci MA, Eisenberger MA, Luo J (2014) AR-V7 and Resistance to Enzalutamide and Abiraterone in Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 371:1028–1038
8. Attenberger U, Ritter M, Wenz F (2016) MR- und PET-Bildgebung der Prostata: Diagnostik und Therapieplanung. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg
9. Azad AA, Volik SV, Wyatt AW, Haegert A, Bihan SL, Bell RH, Anderson SA, McConeghy B, Shukin R, Bazov J, Youngren J, Paris P, Thomas G, Small EJ, Wang Y, Gleave ME, Collins CC, Chi KN (2015) Androgen Receptor Gene Aberrations in Circulating Cell-Free DNA: Biomarkers of Therapeutic Resistance in Castration-Resistant Prostate Cancer. *Clin Cancer Res*. 21:2315–2324
10. Baidoo KE, Yong K, Brechbiel MW (2013) Molecular Pathways: Targeted α -Particle Radiation Therapy. *Clin Cancer Res*. 19:530–537
11. Bailey DE, Wallace M, Mishel MH (2007) Watching, waiting and uncertainty in prostate cancer. *J Clin Nurs*. 16:734–741
12. Ballal S, Yadav MP, Bal C, Sahoo RK, Tripathi M (2020) Broadening horizons with ²²⁵Ac-DOTATATE targeted alpha therapy for gastroenteropancreatic

- neuroendocrine tumour patients stable or refractory to ^{177}Lu -DOTATATE PRRT: first clinical experience on the efficacy and safety. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 47:934–946
13. Barber TW, Singh A, Kulkarni HR, Niepsch K, Billah B, Baum RP (2019) Clinical Outcomes of ^{177}Lu -PSMA Radioligand Therapy in Earlier and Later Phases of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Grouped by Previous Taxane Chemotherapy. *J Nucl Med*. 60:955–962
 14. Benz MR, Evilevitch V, Allen-Auerbach MS, Eilber FC, Phelps ME, Czernin J, Weber WA (2008) Treatment Monitoring by ^{18}F -FDG PET/CT in Patients with Sarcomas: Interobserver Variability of Quantitative Parameters in Treatment-Induced Changes in Histopathologically Responding and Nonresponding Tumors. *J Nucl Med*. 49:1038–1046
 15. Berger MF, Lawrence MS, Demichelis F, Drier Y, Cibulskis K, Sivachenko AY, Sboner A, Esgueva R, Pflueger D, Sougnez C, Onofrio R, Carter SL, Park K, Habegger L, Ambrogio L, Fennell T, Parkin M, Saksena G, Voet D, Ramos AH, Pugh TJ, Wilkinson J, Fisher S, Winckler W, Mahan S, Ardlie K, Baldwin J, Simons JW, Kitabayashi N, MacDonald TY, Kantoff PW, Chin L, Gabriel SB, Gerstein MB, Golub TR, Meyerson M, Tewari A, Lander ES, Getz G, Rubin MA, Garraway LA (2011) The genomic complexity of primary human prostate cancer. *Nature*. 470:214–220
 16. Beyer T, Townsend DW, Brun T, Kinahan PE, Charron M, Roddy R, Jerin J, Young J, Byars L, Nutt R (2000) A Combined PET/CT Scanner for Clinical Oncology. *J Nucl Med*. 41:1369–1379
 17. Boellaard R (2009) Standards for PET Image Acquisition and Quantitative Data Analysis. *J Nucl Med*. 50:11-20
 18. Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJG, Giammarile F, Tatsch K, Eschner W, Verzijlbergen FJ, Barrington SF, Pike LC, Weber WA, Stroobants S, Delbeke D, Donohoe KJ, Holbrook S, Graham MM, Testanera G, Hoekstra OS, Zijlstra J, Visser E, Hoekstra CJ, Pruim J, Willemsen A, Arends B, Kotzerke J, Bockisch A, Beyer T, Chiti A, Krause BJ, European Association of Nuclear Medicine (EANM) (2015) FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 42:328–354
 19. Bögemann M, Herrmann K, Radtke JP, Rahbar K (2020) Radionuklidtherapie mit PSMA-Liganden bei fortgeschrittenem Prostatakarzinom. *Urologe*. 59:680–686
 20. Bono J de, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, Chi KN, Sartor O, Agarwal N, Olmos D, Thiery-Vuillemin A, Twardowski P, Mehra N, Goessl C, Kang J, Burgents J, Wu W, Kohlmann A, Adelman CA, Hussain M (2020) Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 382:2091-2102
 21. Borrelli P, Ly J, Kaboteh R, Ulén J, Enqvist O, Trägårdh E, Edenbrandt L (2021) AI-based detection of lung lesions in [^{18}F]FDG PET-CT from lung cancer patients. *EJNMMI Phys*. 8:32
 22. Bosland MC (2000) Chapter 2: The Role of Steroid Hormones in Prostate Carcinogenesis. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2000:39–66
 23. Bostwick DG, Pacelli A, Blute M, Roche P, Murphy GP (1998) Prostate specific

- membrane antigen expression in prostatic intraepithelial neoplasia and adenocarcinoma: a study of 184 cases. *Cancer*. 82:2256–2261
24. Bouchelouche K, Turkbey B, Choyke PL (2016) PSMA PET and radionuclide therapy in prostate cancer. *Semin Nucl Med*. 46:522–535
 25. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A (2018) Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 68:394–424
 26. Bruland ØS, Nilsson S, Fisher DR, Larsen RH (2006) High-Linear Energy Transfer Irradiation Targeted to Skeletal Metastases by the α -Emitter ^{223}Ra : Adjuvant or Alternative to Conventional Modalities? *Clin Cancer Res*. 12:6250–6257
 27. Bubendorf L, Schöpfer A, Wagner U, Sauter G, Moch H, Willi N, Gasser TC, Mihatsch MJ (2000) Metastatic patterns of prostate cancer: An autopsy study of 1,589 patients. *Hum Pathol*. 31:578–583
 28. Bühler P, Wolf P, Elsässer-Beile U. (2009) Targeting the prostate-specific membrane antigen for prostate cancer therapy. *Immunotherapy*. 1:471-481.
 29. Carlucci G, Ippisch R, Slavik R, Mishoe A, Blecha J, Zhu S (2021) ^{68}Ga -PSMA-11 NDA Approval: A Novel and Successful Academic Partnership. *J Nucl Med*. 62:149–155
 30. Carter NJ, Keam SJ (2014) Degarelix: A Review of Its Use in Patients with Prostate Cancer. *Drugs*. 74:699–712
 31. Carter RE, Feldman AR, Coyle JT (1996) Prostate-specific membrane antigen is a hydrolase with substrate and pharmacologic characteristics of a neuropeptidase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 93:749–753
 32. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KM, Coplen DE, Yuan JJ, Petros JA, Andriole GL (1991) Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med*. 324:1156–1161
 33. Catalona WJ (2018) Prostate Cancer Screening. *Med Clin North Am*. 102:199–214
 34. Cha T-L, Wu TT-L, Vogelzang NJ, Huang C-Y, Huang S-P, Lin C-C, Ou Y-C, Pang S-T, Shen DH-Y, Wu W-J, Chang WY-H (2017) Optimal usage of radium-223 in metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Formos Med Assoc*. 116:825–836
 35. Chang SS (2004) Overview of Prostate-Specific Membrane Antigen. *Rev Urol*. 6:13–18
 36. Cheung DC, Fleshner N, Sengupta S, Woon D (2020) A narrative review of pelvic lymph node dissection in prostate cancer. *Transl Androl Urol*. 9:3049–3055
 37. Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Cumberbatch MG, De Santis M, Fanti S, Fossati N, Gandaglia G, Gillessen S, Grivas N, Grummet J, Henry AM, der Kwast TH van, Lam TB, Lardas M, Liew M, Mason MD, Moris L, Oprea-Lager DE, der Poel HG van, Rouvière O, Schoots IG, Tilki D, Wiegel T, Willemsse P-PM, Mottet N (2021) EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on

- Prostate Cancer. Part II-2020 Update: Treatment of Relapsing and Metastatic Prostate Cancer. *Eur Urol.* 79:263–282
38. Czernin J, Current K, Mona CE, Nyiranshuti L, Hikmat F, Radu CG, Lückerath K (2021) Immune-Checkpoint Blockade Enhances ²²⁵Ac-PSMA617 Efficacy in a Mouse Model of Prostate Cancer. *J Nucl Med.* 62:228–231
 39. Dähnert WF, Hamper UM, Eggleston JC, Walsh PC, Sanders RC (1986) Prostatic evaluation by transrectal sonography with histopathologic correlation: the echopenic appearance of early carcinoma. *Radiology.* 158:97–102
 40. DE Nunzio C, Presicce F, Giacinti S, Bassanelli M, Tubaro A (2018) Castration-resistance prostate cancer: what is in the pipeline? *Minerva Urol Nefrol.* 70:22–41
 41. Dekempeneer Y, Keyaerts M, Krasniqi A, Puttemans J, Muyldermans S, Lahoutte T, D'huyvetter M, Devoogdt N (2016) Targeted alpha therapy using short-lived alpha-particles and the promise of nanobodies as targeting vehicle. *Expert Opin Biol Ther.* 16:1035–1047
 42. Delker A, Fendler WP, Kratochwil C, Brunegraf A, Gosewisch A, Gildehaus FJ, Tritschler S, Stief CG, Kopka K, Haberkorn U, Bartenstein P, Böning G (2016) Dosimetry for ¹⁷⁷Lu-DKFZ-PSMA-617: a new radiopharmaceutical for the treatment of metastatic prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 43:42–51
 43. Delongchamps NB, Singh A, Haas GP (2007) Epidemiology of Prostate Cancer in Africa: Another Step in the Understanding of the Disease? *Curr Probl Cancer.* 31:226–236
 44. Dennis LK, Lynch CF, Torner JC (2002) Epidemiologic association between prostatitis and prostate cancer. *Urology.* 60:78–83
 45. DeSantis C, Naishadham D, Jemal A (2013) Cancer statistics for African Americans, 2013. *CA Cancer J Clin.* 63:151–166
 46. Diamandis EP, Yu H (1995) New biological functions of prostate-specific antigen? *J Clin Endocrinol Metab.* 80:1515–1517
 47. Dietlein M, Kopka K, Schmidt M (2017) *Nuklearmedizin: Basiswissen und klinische Anwendung.* 8. Auflage. Schattauer-Verlag
 48. Dong JT, Isaacs WB, Isaacs JT (1997) Molecular advances in prostate cancer. *Curr Opin Oncol.* 9:101–107
 49. Dong L, Zieren RC, Xue W, de Reijke TM, Pienta KJ (2019) Metastatic prostate cancer remains incurable, why? *Asian J Urol.* 6:26–41
 50. Droz J-P, Aapro M, Balducci L, Boyle H, Van den Broeck T, Cathcart P, Dickinson L, Efsthathiou E, Emberton M, Fitzpatrick JM, Heidenreich A, Hughes S, Joniau S, Kattan M, Mottet N, Oudard S, Payne H, Saad F, Sugihara T (2014) Management of prostate cancer in older patients: updated recommendations of a working group of the International Society of Geriatric Oncology. *Lancet Oncol.* 15:404–414
 51. Dunn MW (2017) Prostate Cancer Screening. *Semin Oncol Nurs.* 33:156–164
 52. Eder M, Schäfer M, Bauder-Wüst U, Hull W-E, Wängler C, Mier W, Haberkorn U, Eisenhut M (2012) ⁶⁸Ga-Complex Lipophilicity and the Targeting Property of a

- Urea-Based PSMA Inhibitor for PET Imaging. *Bioconjugate Chem.* 23:688–697
53. El-Shirbiny AM (1994) Prostatic specific antigen. *Adv Clin Chem.* 31:99–133
 54. Fendler WP, Eiber M, Beheshti M, Bomanji J, Ceci F, Cho S, Giesel F, Haberkorn U, Hope TA, Kopka K, Krause BJ, Mottaghy FM, Schöder H, Sunderland J, Wan S, Wester H-J, Fanti S, Herrmann K (2017) ^{68}Ga -PSMA PET/CT: Joint EANM and SNMMI procedure guideline for prostate cancer imaging: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 44:1014–1024
 55. Ferdinandus J, Violet J, Sandhu S, Hicks RJ, Ravi Kumar AS, Irvani A, Kong G, Akhurst T, Thang SP, Murphy DG, Williams S, Hofman MS (2020) Prognostic biomarkers in men with metastatic castration-resistant prostate cancer receiving [^{177}Lu]-PSMA-617. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 47:2322–2327
 56. Ferrier MG, Radchenko V (2019) An Appendix of Radionuclides Used in Targeted Alpha Therapy. *J Med Imaging Radiat Sci.* 50:58–65
 57. Feuerecker B, Tauber R, Knorr K, Heck M, Beheshti A, Seidl C, Bruchertseifer F, Pickhard A, Gafita A, Kratochwil C, Retz M, Gschwend JE, Weber WA, D'Alessandria C, Morgenstern A, Eiber M (2021) Activity and Adverse Events of Actinium-225-PSMA-617 in Advanced Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer After Failure of Lutetium-177-PSMA. *Eur Urol.* 79:343–350
 58. Gamat M, McNeel DG (2017) Androgen deprivation and immunotherapy for the treatment of prostate cancer. *Endocr Relat Cancer.* 24:297–310
 59. Gandaglia G, Abdollah F, Schiffmann J, Trudeau V, Shariat SF, Kim SP, Perrotte P, Montorsi F, Briganti A, Trinh Q-D, Karakiewicz PI, Sun M (2014) Distribution of metastatic sites in patients with prostate cancer: A population-based analysis. *Prostate.* 74:210–216
 60. Gandaglia G, Karakiewicz PI, Briganti A, Passoni NM, Schiffmann J, Trudeau V, Graefen M, Montorsi F, Sun M (2015) Impact of the Site of Metastases on Survival in Patients with Metastatic Prostate Cancer. *Eur Urol.* 68:325–334
 61. Gandhi J, Afridi A, Vatsia S, Joshi G, Joshi G, Kaplan SA, Smith NL, Khan SA (2018) The molecular biology of prostate cancer: current understanding and clinical implications. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 21:22–36
 62. Ghosh A, Heston WDW (2004) Tumor target prostate specific membrane antigen (PSMA) and its regulation in prostate cancer. *J Cell Biochem.* 91:528–539
 63. Gjertson CK, Albertsen PC (2011) Use and Assessment of PSA in Prostate Cancer. *Med Clin North Am.* 95:191–200
 64. Graf F, Fahrner J, Maus S, Morgenstern A, Bruchertseifer F, Venkatachalam S, Fottner C, Weber MM, Huelsenbeck J, Schreckenberger M, Kaina B, Miederer M (2014) DNA Double Strand Breaks as Predictor of Efficacy of the Alpha-Particle Emitter Ac-225 and the Electron Emitter Lu-177 for Somatostatin Receptor Targeted Radiotherapy. *PLoS One.* 9:88239
 65. Grubmüller B, Senn D, Kramer G, Baltzer P, D'Andrea D, Grubmüller KH, Mitterhauser M, Eidherr H, Haug AR, Wadsak W, Pfaff S, Shariat SF, Hacker M, Hartenbach M (2019) Response assessment using ^{68}Ga -PSMA ligand PET in patients undergoing ^{177}Lu -PSMA radioligand therapy for metastatic castration-

- resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 46:1063–1072
66. Grubmüller B, Rasul S, Baltzer P, Fajkovic H, D'Andrea D, Berndl F, Maj-Hes A, Grubmüller KH, Mitterhauser M, Wadsak W, Pfaff S, Shariat SF, Hacker M, Kramer G, Hartenbach M (2020) Response assessment using [⁶⁸Ga]Ga-PSMA ligand PET in patients undergoing systemic therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Prostate*. 80:74–82
 67. Hall JE, Guyton AC (2011) *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. 12th ed. Saunders/Elsevier, Philadelphia
 68. Halsted CH, Ling E, Luthi-Carter R, Villanueva JA, Gardner JM, Coyle JT (1998) Folylpoly-γ-glutamate Carboxypeptidase from Pig Jejunum. *J Biol Chem*. 273:20417–20424
 69. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Prostatakarzinom, Langversion 6.2, 2021, AWMF Registernummer: 043/022OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/> (abgerufen am 31.01.2023)
 70. Harsini S, Sapruff H, Alden T, Mohammadi B, Wilson D, Bénard F (2021) The Effects of Monosodium Glutamate on PSMA Radiotracer Uptake in Men with Recurrent Prostate Cancer: A Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Intraindividual Imaging Study. *J Nucl Med*. 62:81–87
 71. Hartrampf PE, Heinrich M, Seitz AK, Brumberg J, Sokolakis I, Kalogirou C, Schirbel A, Kübler H, Buck AK, Lapa C, Krebs M (2020) Metabolic Tumour Volume from PSMA PET/CT Scans of Prostate Cancer Patients during Chemotherapy—Do Different Software Solutions Deliver Comparable Results? *J Clin Med*. 9:1390
 72. Hautmann R, Gschwend JE (2014) *Urologie*. 5. Auflage. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg
 73. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, Mason M, Matveev V, Wiegel T, Zattoni F, Mottet N (2014) EAU Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent—Update 2013. *Eur Urol*. 65:124–137
 74. Hernández J, Thompson IM (2004) Prostate-specific antigen: A review of the validation of the most commonly used cancer biomarker. *Cancer*. 101:894–904
 75. Hess KR, Varadhachary GR, Taylor SH, Wei W, Raber MN, Lenzi R, Abbruzzese JL (2006) Metastatic patterns in adenocarcinoma. *Cancer*. 106:1624–1633
 76. Heston WDW (1996) Bedeutung des prostataspezifischen Membranantigens (PSMA) Eine Neurocarboxypeptidase und Membran-Folat-Hydrolase*. *Urologe A*. 35:400–407
 77. Hindié E, Zanotti-Fregonara P, Quinto MA, Morgat C, Champion C (2016) Dose Deposits from ⁹⁰Y, ¹⁷⁷Lu, ¹¹¹In, and ¹⁶¹Tb in Micrometastases of Various Sizes: Implications for Radiopharmaceutical Therapy. *J Nucl Med*. 57:759–764
 78. Hofman MS, Violet J, Hicks RJ, Ferdinandus J, Thang SP, Akhurst T, Iravani A, Kong G, Ravi Kumar A, Murphy DG, Eu P, Jackson P, Scalzo M, Williams SG, Sandhu S (2018) [¹⁷⁷Lu]-PSMA-617 radionuclide treatment in patients with

- metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPSMA trial): a single-centre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 19:825–833
79. Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ, Tang C, Vela I, Thomas P, Rutherford N, Martin JM, Frydenberg M, Shakher R, Wong L-M, Taubman K, Ting Lee S, Hsiao E, Roach P, Nottage M, Kirkwood I, Hayne D, Link E, Marusic P, Matera A, Herschtal A, Iravani A, Hicks RJ, Williams S, Murphy DG (2020) Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet.* 395:1208–1216
 80. Hofman MS, Emmett L, Sandhu S, Iravani A, Joshua AM, Goh JC, Pattison DA, Tan TH, Kirkwood ID, Ng S, Francis RJ, Gedye C, Rutherford NK, Weickhardt A, Scott AM, Lee S-T, Kwan EM, Azad AA, Ramdave S, Redfern AD, Macdonald W, Guminski A, Hsiao E, Chua W, Lin P, Zhang AY, McJannett MM, Stockler MR, Violet JA, Williams SG, Martin AJ, Davis ID, TheraP Trial Investigators and the Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group (2021) [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet.* 397:797–804
 81. Huggins C (1944) The Treatment of Cancer of the Prostate. *Can Med Assoc J.* 50:301–307
 82. Huggins C, Hodges CV (1972). Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *CA Cancer J Clin.* 22:232-40
 83. Humphrey PA (2012) Histological variants of prostatic carcinoma and their significance. *Histopathology.* 60:59–74
 84. Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, Dahm P (2013) Screening for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013:CD004720
 85. Im H-J, Bradshaw T, Solaiyappan M, Cho SY (2018) Current Methods to Define Metabolic Tumor Volume in Positron Emission Tomography: Which One is Better? *Nucl Med Mol Imaging.* 52:5–15
 86. Imam SK (2001) Advancements in cancer therapy with alpha-emitters: a review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 51:271–278
 87. Israeli RS, Powell CT, Fair WR, Heston WD (1993) Molecular cloning of a complementary DNA encoding a prostate-specific membrane antigen. *Cancer Res.* 53:227–230
 88. Johns LE, Houlston RS (2003) A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk. *BJU Int.* 91:789–794
 89. Jones W, Griffiths K, Barata PC, Paller CJ (2020) PSMA Theranostics: Review of the Current Status of PSMA-Targeted Imaging and Radioligand Therapy. *Cancers (Basel).* 12:1367
 90. Kaira K, Higuchi T, Naruse I, Arisaka Y, Tokue A, Altan B, Suda S, Mogi A, Shimizu K, Sunaga N, Hisada T, Kitano S, Obinata H, Yokobori T, Mori K, Nishiyama M, Tsushima Y, Asao T (2018) Metabolic activity by ¹⁸F-FDG-PET/CT is predictive of early response after nivolumab in previously treated NSCLC. *Eur J*

- Nucl Med Mol Imaging. 45:56–66
91. Kalidindi TM, Lee S-G, Jou K, Chakraborty G, Skafida M, Tagawa ST, Bander NH, Schoder H, Bodei L, Pandit-Taskar N, Lewis JS, Larson SM, Osborne JR, Pillarsetty NVK (2021) A simple strategy to reduce the salivary gland and kidney uptake of PSMA-targeting small molecule radiopharmaceuticals. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 48:2642–2651
 92. Karakas C, Wang C, Deng F, Huang H, Wang D, Lee P (2017) Molecular mechanisms involving prostate cancer racial disparity. *Am J Clin Exp Urol*. 5:34–48
 93. Kassis AI (2008) Therapeutic Radionuclides: Biophysical and Radiobiologic Principles. *Semin Nucl Med*. 38:358–366
 94. Khalaf DJ, Annala M, Taavitsainen S, Finch DL, Oja C, Vergidis J, Zulfiqar M, Sunderland K, Azad AA, Kollmannsberger CK, Eigl BJ, Noonan K, Wadhwa D, Attwell A, Keith B, Ellard SL, Le L, Gleave ME, Wyatt AW, Chi KN (2019) Optimal sequencing of enzalutamide and abiraterone acetate plus prednisone in metastatic castration-resistant prostate cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 2, crossover trial. *Lancet Oncol*. 20:1730–1739
 95. Kheirandish P, Chinegwundoh F (2011) Ethnic differences in prostate cancer. *Br J Cancer*. 105:481–485
 96. Khreish F, Ebert N, Ries M, Maus S, Rosar F, Bohnenberger H, Stemler T, Saar M, Bartholomä M, Ezziddin S (2020) ^{225}Ac -PSMA-617/ ^{177}Lu -PSMA-617 tandem therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: pilot experience. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 47:721–728
 97. Khreish F, Ghazal Z, Marlowe RJ, Rosar F, Sabet A, Maus S, Linxweiler J, Bartholomä M, Ezziddin S (2021) ^{177}Lu -PSMA-617 radioligand therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: Initial 254-patient results from a prospective registry (REALITY Study). *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 49:1075–1085
 98. Khreish F, Wiessner M, Rosar F, Ghazal Z, Sabet A, Maus S, Linxweiler J, Bartholomä M, Ezziddin S (2021) Response Assessment and Prediction of Progression-Free Survival by ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT Based on Tumor-to-Liver Ratio (TLR) in Patients with mCRPC Undergoing ^{177}Lu -PSMA-617 Radioligand Therapy. *Biomolecules*. 11:1099
 99. Khreish F, Ghazal Z, Marlowe RJ, Rosar F, Sabet A, Maus S, Linxweiler J, Bartholomä M, Ezziddin S (2022) ^{177}Lu -PSMA-617 radioligand therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: Initial 254-patient results from a prospective registry (REALITY Study). *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 49:1075–1085
 100. Kirby M, Hirst C, Crawford ED (2011) Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. *Int J Clin Pract*. 65:1180–1192
 101. Koivisto P, Kolmer M, Kallioniemi O-P (1998) Androgen Receptor Gene and Hormonal Therapy Failure of Prostate Cancer. *Am J Pathol*. 152:1-9
 102. Koontz BF, Bossi A, Cozzarini C, Wiegel T, D'Amico A (2015) A Systematic Review of Hypofractionation for Primary Management of Prostate Cancer. *Eur*

Urol. 68:683–691

103. Kratochwil C, Giesel FL, Bruchertseifer F, Mier W, Apostolidis C, Boll R, Murphy K, Haberkorn U, Morgenstern A (2014) ^{213}Bi -DOTATOC receptor-targeted alpha-radionuclide therapy induces remission in neuroendocrine tumours refractory to beta radiation: a first-in-human experience. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 41:2106–2119
104. Kratochwil C, Bruchertseifer F, Giesel FL, Weis M, Verburg FA, Mottaghy F, Kopka K, Apostolidis C, Haberkorn U, Morgenstern A (2016) ^{225}Ac -PSMA-617 for PSMA-Targeted α -Radiation Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Nucl Med*. 57:1941–1944
105. Kratochwil C, Giesel FL, Stefanova M, Benešová M, Bronzel M, Afshar-Oromieh A, Mier W, Eder M, Kopka K, Haberkorn U (2016) PSMA-Targeted Radionuclide Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer with ^{177}Lu -Labeled PSMA-617. *J Nucl Med*. 57:1170–1176
106. Kratochwil C, Bruchertseifer F, Rathke H, Bronzel M, Apostolidis C, Weichert W, Haberkorn U, Giesel FL, Morgenstern A (2017) Targeted α -Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer with ^{225}Ac -PSMA-617: Dosimetry Estimate and Empiric Dose Finding. *J Nucl Med*. 58:1624–1631
107. Kratochwil C, Bruchertseifer F, Rathke H, Hohenfellner M, Giesel FL, Haberkorn U, Morgenstern A (2018) Targeted α -Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer with ^{225}Ac -PSMA-617: Swimmer-Plot Analysis Suggests Efficacy Regarding Duration of Tumor Control. *J Nucl Med*. 59:795–802
108. Kristiansen G (2013) Diagnostische Histopathologie des Prostatakarzinoms. *Urologe*. 52:933–941
109. Kurth J, Kretzschmar J, Aladwan H, Heuschkel M, Gummesson A, Bergner C, Kundt G, Hakenberg OW, Krause BJ, Schwarzenböck SM (2021) Evaluation of [^{68}Ga]Ga-PSMA PET/CT for therapy response assessment of [^{177}Lu]Lu-PSMA radioligand therapy in metastasized castration refractory prostate cancer and correlation with survival. *Nucl Med Commun*. 42:1217–1226
110. Labrie F, Bélanger A, Luu-The V, Labrie C, Simard J, Cusan L, Gomez J, Candas B (2005) Gonadotropin-releasing hormone agonists in the treatment of prostate cancer. *Endocr Rev*. 26:361–379
111. Lee W-H, Campbell PA, Nelson WG (1994) Cytidine methylation of regulatory sequences near the a-class glutathione S-transferase gene accompanies human prostatic carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 91:11733-11737
112. Lenzo NP, Meyrick D, Turner JH (2018) Review of Gallium-68 PSMA PET/CT Imaging in the Management of Prostate Cancer. *Diagnostics (Basel)*. 8:16
113. Leongamornlert D, Saunders E, Dadaev T, Tymrakiewicz M, Goh C, Jugurnauth-Little S, Kozarewa I, Fenwick K, Assiotis I, Barrowdale D, Govindasami K, Guy M, Sawyer E, Wilkinson R, Antoniou AC, Eeles R, Kote-Jarai Z (2014) Frequent germline deleterious mutations in DNA repair genes in familial prostate cancer cases are associated with advanced disease. *Br J Cancer*. 110:1663–1672
114. Liu H, Rajasekaran AK, Moy P, Xia Y, Kim S, Navarro V, Rahmati R, Bander NH (1998) Constitutive and antibody-induced internalization of prostate-specific

- membrane antigen. *Cancer Res.* 58:4055–4060
115. Liu X, Comtat C, Michel C, Kinahan P, Defrise M, Townsend D (2001) Comparison of 3-D reconstruction with 3D-OSEM and with FORE+OSEM for PET. *IEEE Trans Med Imaging.* 20:804–814
 116. Lumen N, Ost P, Van Praet C, De Meerleer G, Villeirs G, Fonteyne V (2013) Developments in External Beam Radiotherapy for Prostate Cancer. *Urology.* 82:5–10
 117. Lunger L, Tauber R, Feuerecker B, Gschwend JE, Eiber M, Heck MM (2021) Narrative review: prostate-specific membrane antigen-radioligand therapy in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Transl Androl Urol.* 10:3963–3971
 118. Ma SJ, Rivers CI, Serra LM, Singh AK (2019) Long-term outcomes of interventions for radiation-induced xerostomia: A review. *World J Clin Oncol.* 10:1–13
 119. Maluf FC, Smaletz O, Herchenhorn D (2012) Castration-resistant prostate cancer: systemic therapy in 2012. *Clinics (Sao Paulo).* 67:389–394
 120. Maurer T, Eiber M, Schwaiger M, Gschwend JE (2016) Current use of PSMA-PET in prostate cancer management. *Nat Rev Urol.* 13:226–235
 121. Mellman I (1996) Endocytosis and molecular sorting. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 12:575–625
 122. Mendhiratta N, Taneja SS, Rosenkrantz AB (2016) The role of MRI in prostate cancer diagnosis and management. *Future Oncol.* 12:2431-2443.
 123. Merriel SWD, Funston G, Hamilton W (2018) Prostate Cancer in Primary Care. *Adv Ther.* 35:1285–1294
 124. Mhawech-Fauceglia P, Zhang S, Terracciano L, Sauter G, Chadhuri A, Herrmann FR, Penetrante R (2007) Prostate-specific membrane antigen (PSMA) protein expression in normal and neoplastic tissues and its sensitivity and specificity in prostate adenocarcinoma: an immunohistochemical study using multiple tumour tissue microarray technique. *Histopathology.* 50:472–483
 125. Michalski K, Mix M, Meyer PT, Ruf J (2019) Determination of whole-body tumour burden on [⁶⁸Ga]PSMA-11 PET/CT for response assessment of [¹⁷⁷Lu]PSMA-617 radioligand therapy: a retrospective analysis of serum PSA level and imaging derived parameters before and after two cycles of therapy. *Nuklearmedizin.* 58:443–450
 126. Michel MS, Thüroff J, Janetschek G, Wirth MP, Herausgeber (2016) *Die Urologie.* Springer-Verlag, Berlin Heidelberg
 127. Mikhaeel NG, Smith D, Dunn JT, Phillips M, Møller H, Fields PA, Wrench D, Barrington SF (2016) Combination of baseline metabolic tumour volume and early response on PET/CT improves progression-free survival prediction in DLBCL. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 43:1209–1219
 128. Mistry K, Cable G (2003) Meta-Analysis of Prostate-Specific Antigen and Digital Rectal Examination as Screening Tests for Prostate Carcinoma. *J Am Board Fam Pract.* 16:95–101

129. Mitterberger M, Horninger W, Aigner F, Pinggera GM, Steppan I, Rehder P, Frauscher F (2010) Ultrasound of the prostate. *Cancer Imaging*. 10:40–48
130. Mobley D, Feibus A, Baum N (2015) Benign prostatic hyperplasia and urinary symptoms: Evaluation and treatment. *Postgrad Med*. 127:301–307
131. Mokoala K, Lawal I, Lengana T, Kgatle M, Giesel FL, Vorster M, Sathekge M (2021) PSMA Theranostics: Science and Practice. *Cancers (Basel)*. 13:3904
132. Moore CM, Robertson NL, Arsanious N, Middleton T, Villers A, Klotz L, Taneja SS, Emberton M (2013) Image-Guided Prostate Biopsy Using Magnetic Resonance Imaging–Derived Targets: A Systematic Review. *Eur Urol*. 63:125–140
133. Moretti K, Coombe R (2017) Comorbidity assessment in localized prostate cancer: a systematic review protocol. *JBI Database System Rev Implement Rep*. 15:942–947
134. Morigi JJ, Stricker PD, Leeuwen PJ van, Tang R, Ho B, Nguyen Q, Hruba G, Fogarty G, Jagavkar R, Kneebone A, Hickey A, Fanti S, Tarlinton L, Emmett L (2015) Prospective Comparison of ^{18}F -Fluoromethylcholine Versus ^{68}Ga -PSMA PET/CT in Prostate Cancer Patients Who Have Rising PSA After Curative Treatment and Are Being Considered for Targeted Therapy. *J Nucl Med*. 56:1185–1190
135. Morikawa LK, Roach M (2011) Pelvic Nodal Radiotherapy in Patients With Unfavorable Intermediate and High-Risk Prostate Cancer: Evidence, Rationale, and Future Directions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 80:6–16
136. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Cumberbatch MG, De Santis M, Fanti S, Fossati N, Gandaglia G, Gillessen S, Grivas N, Grummet J, Henry AM, van der Kwast TH, Lam TB, Lardas M, Liew M, Mason MD, Moris L, Oprea-Lager DE, van der Poel HG, Rouvière O, Schoots IG, Tilki D, Wiegel T, Willemse P-PM, Cornford P (2021) EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer—2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol*. 79:243–262
137. Müller C, Umbricht CA, Gracheva N, Tschan VJ, Pellegrini G, Bernhardt P, Zeevaart JR, Köster U, Schibli R, van der Meulen NP (2019) Terbium-161 for PSMA-targeted radionuclide therapy of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 46:1919–1930
138. Nanabala R, Anees MK, Sasikumar A, Joy A, Pillai MRA (2016) Preparation of [^{68}Ga]PSMA-11 for PET-CT imaging using a manual synthesis module and organic matrix based $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generator. *Nucl Med Biol*. 43:463–469
139. National Cancer Institute (2017) Common Terminology Criteria for Adverse Events(CTCAE).
https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf (abgerufen am 03.02.2023)
140. Nilsson S (2016) Radium-223 Therapy of Bone Metastases in Prostate Cancer. *Semin Nucl Med*. 46:544–556
141. Nori D, Moni J (1997) Current issues in techniques of prostate brachytherapy.

- Semin Surg Oncol. 13:444–453
142. Oesterling JE (1991) Prostate specific antigen: a critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. *J Urol.* 145:907–923
 143. O’Keefe DS, Su SL, Bacich DJ, Horiguchi Y, Luo Y, Powell CT, Zandvliet D, Russell PJ, Molloy PL, Nowak NJ, Shows TB, Mullins C, Vonder Haar RA, Fair WR, Heston WD (1998) Mapping, genomic organization and promoter analysis of the human prostate-specific membrane antigen gene. *Biochim Biophys Acta.* 1443:113–127
 144. Ornstein DK, Pruthi RS (2000) Prostate-specific antigen. *Expert Opin Pharmacother.* 1:1399–1411
 145. Pak K, Kim S-J (2017) What Do We Measure in Oncology PET? *Nucl Med Mol Imaging.* 51:212–216
 146. Parker C (2004) Active surveillance of early prostate cancer: rationale, initial results and future developments. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 7:184–187
 147. Parker C (2004) Active surveillance: towards a new paradigm in the management of early prostate cancer. *Lancet Oncol.* 5:101–106
 148. Patil N, Gaitonde K (2016) Clinical Perspective of Prostate Cancer. *Top Magn Reson Imaging.* 25:103–108
 149. Perdana NR, Mochtar CA, Umbas R (2016) The Risk Factors of Prostate Cancer and Its Prevention: A Literature Review. *Acta Med Indones.* 48:228-238
 150. Pezaro C, Omlin A, Lorente D, Rodrigues DN, Ferraldeschi R, Bianchini D, Mukherji D, Riisnaes R, Altavilla A, Crespo M, Tunariu N, de Bono J, Attard G (2014) Visceral disease in castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol.* 65:270–273
 151. Pfaehler E, Mesotten L, Kramer G, Thomeer M, Vanhove K, de Jong J, Adriaensens P, Hoekstra OS, Boellaard R (2021) Repeatability of two semi-automatic artificial intelligence approaches for tumor segmentation in PET. *EJNMMI Res.* 11:4
 152. Poppel HV, Klotz L (2012) Gonadotropin-releasing hormone: An update review of the antagonists versus agonists. *Int J Urol.* 19:594–601
 153. Powell IJ, Heilbrun LK, Sakr W, Grignon D, Montie J, Novallo M, Smith D, Pontes JE (1997) The predictive value of race as a clinical prognostic factor among patients with clinically localized prostate cancer: A multivariate analysis of positive surgical margins. *Urology.* 49:726–731
 154. Prasad V, Huang K, Prasad S, Makowski MR, Czech N, Brenner W (2021) In Comparison to PSA, Interim Ga-68-PSMA PET/CT Response Evaluation Based on Modified RECIST 1.1 After 2nd Cycle Is Better Predictor of Overall Survival of Prostate Cancer Patients Treated With ¹⁷⁷Lu-PSMA. *Front Oncol.* 11:578093
 155. Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF, De Sarkar N, Abida W, Beltran H, Garofalo A, Gulati R, Carreira S, Eeles R, Elemento O, Rubin MA, Robinson D, Lonigro R, Hussain M, Chinnaiyan A, Vinson J, Filipenko J, Garraway L, Taplin M-E, AIDubayan S, Han GC, Beightol M, Morrissey C, Nghiem B, Cheng HH,

- Montgomery B, Walsh T, Casadei S, Berger M, Zhang L, Zehir A, Vijai J, Scher HI, Sawyers C, Schultz N, Kantoff PW, Solit D, Robson M, Van Allen EM, Offit K, de Bono J, Nelson PS (2016) Inherited DNA-Repair Gene Mutations in Men with Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 375:443–453
156. Rahbar K, Ahmadzadehfar H, Kratochwil C, Haberkorn U, Schäfers M, Essler M, Baum RP, Kulkarni HR, Schmidt M, Drzezga A, Bartenstein P, Pfestroff A, Luster M, Lützen U, Marx M, Prasad V, Brenner W, Heinzel A, Mottaghy FM, Ruf J, Meyer PT, Heuschkel M, Eveslage M, Bögemann M, Fendler WP, Krause BJ (2017) German Multicenter Study Investigating ^{177}Lu -PSMA-617 Radioligand Therapy in Advanced Prostate Cancer Patients. *J Nucl Med.* 58:85–90
157. Rao AR, Motiwala HG, Karim OMA (2008) The discovery of prostate-specific antigen. *BJU Int.* 101:5–10
158. Rathke H, Giesel FL, Flechsig P, Kopka K, Mier W, Hohenfellner M, Haberkorn U, Kratochwil C (2018) Repeated ^{177}Lu -Labeled PSMA-617 Radioligand Therapy Using Treatment Activities of Up to 9.3 GBq. *J Nucl Med.* 59:459–465
159. Rauscher I, Maurer T, Fendler WP, Sommer WH, Schwaiger M, Eiber M (2016) ^{68}Ga -PSMA ligand PET/CT in patients with prostate cancer: How we review and report. *Cancer Imaging.* 16:14
160. Rawla P (2019) Epidemiology of Prostate Cancer. *World J Oncol.* 10:63–89
161. Rebello RJ, Oing C, Knudsen KE, Loeb S, Johnson DC, Reiter RE, Gillissen S, Van der Kwast T, Bristow RG (2021) Prostate cancer. *Nat Rev Dis Primers.* 7:9
162. Reiser M, Kuhn F-P, Debus J (2017) *Duale Reihe Radiologie.* 4. Auflage. Georg Thieme-Verlag, Stuttgart
163. Riede U-N, Werner M (2017) *Allgemeine und Spezielle Pathologie.* 2. Auflage. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg
164. Rosar F, Dewes S, Ries M, Schaefer A, Khreish F, Maus S, Bohnenberger H, Linxweiler J, Bartholomä M, Ohlmann C, Ezziddin S (2020) New insights in the paradigm of upregulation of tumoral PSMA expression by androgen receptor blockade: Enzalutamide induces PSMA upregulation in castration-resistant prostate cancer even in patients having previously progressed on enzalutamide. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 47:687–694
165. Rosar F, Schön N, Bohnenberger H, Bartholomä M, Stemler T, Maus S, Khreish F, Ezziddin S, Schaefer-Schuler A (2021) Comparison of different methods for post-therapeutic dosimetry in ^{177}Lu Lu-PSMA-617 radioligand therapy. *EJNMMI Phys.* 8:40
166. Rosar F, Krause J, Bartholomä M, Maus S, Stemler T, Hierlmeier I, Linxweiler J, Ezziddin S, Khreish F (2021) Efficacy and Safety of ^{225}Ac Ac-PSMA-617 Augmented ^{177}Lu Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy in Patients with Highly Advanced mCRPC with Poor Prognosis. *Pharmaceutics.* 13:722
167. Rosar F, Wenner F, Khreish F, Dewes S, Wagenpfeil G, Hoffmann MA, Schreckenberger M, Bartholomä M, Ezziddin S (2021) Early molecular imaging response assessment based on determination of total viable tumor burden in ^{68}Ga Ga-PSMA-11 PET/CT independently predicts overall survival in ^{177}Lu Lu-PSMA-617 radioligand therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 49:1584-1594

168. Ruhlmann J, Oehr P, Biersack H-J (2013) PET in der Onkologie: Grundlagen und klinische Anwendung. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg
169. Ruigrok EAM, van Weerden WM, Nonnekens J, de Jong M (2019) The Future of PSMA-Targeted Radionuclide Therapy: An Overview of Recent Preclinical Research. *Pharmaceutics*. 11:560
170. Saad F, Fizazi K (2015) Androgen Deprivation Therapy and Secondary Hormone Therapy in the Management of Hormone-sensitive and Castration-resistant Prostate Cancer. *Urology*. 86:852–861
171. Sartor O, de Bono J, Chi KN, Fizazi K, Herrmann K, Rahbar K, Tagawa ST, Nordquist LT, Vaishampayan N, El-Haddad G, Park CH, Beer TM, Armour A, Pérez-Contreras WJ, DeSilvio M, Kpamegan E, Gericke G, Messmann RA, Morris MJ, Krause BJ (2021) Lutetium-177–PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 385:1091–1103
172. Satapathy S, Mittal BR, Sood A (2020) Visceral Metastases as Predictors of Response and Survival Outcomes in Patients of Castration-Resistant Prostate Cancer Treated With ¹⁷⁷Lu-Labeled Prostate-Specific Membrane Antigen Radioligand Therapy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Nucl Med*. 45:935–942
173. Sathekge M, Bruchertseifer F, Knoesen O, Reyneke F, Lawal I, Lengana T, Davis C, Mahapane J, Corbett C, Vorster M, Morgenstern A (2019) ²²⁵Ac-PSMA-617 in chemotherapy-naïve patients with advanced prostate cancer: a pilot study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 46:129–138
174. Sathekge MM, Bruchertseifer F, Vorster M, Morgenstern A, Lawal IO (2021) Global experience with PSMA-based alpha therapy in prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 49:30–46
175. Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, Higano C, Basch E, Fizazi K, Antonarakis ES, Beer TM, Carducci MA, Chi KN, Corn PG, de Bono JS, Dreicer R, George DJ, Heath EI, Hussain M, Kelly WmK, Liu G, Logothetis C, Nanus D, Stein MN, Rathkopf DE, Slovin SF, Ryan CJ, Sartor O, Small EJ, Smith MR, Sternberg CN, Taplin M-E, Wilding G, Nelson PS, Schwartz LH, Halabi S, Kantoff PW, Armstrong AJ (2016) Trial Design and Objectives for Castration-Resistant Prostate Cancer: Updated Recommendations From the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. *J Clin Oncol*. 34:1402–1418
176. Schmelz H-U, Sparwasser C, Weidner W, Herausgeber (2014) Facharztwissen Urologie. 3. Auflage. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg
177. Schmidkonz C, Cordes M, Schmidt D, Bäuerle T, Goetz TI, Beck M, Prante O, Cavallaro A, Uder M, Wullich B, Goebell P, Kuwert T, Ritt P (2018) ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT-derived metabolic parameters for determination of whole-body tumor burden and treatment response in prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 45:1862–1872
178. Schmuck S, Klot CA von, Henkenberens C, Sohns JM, Christiansen H, Wester H-J, Ross TL, Bengel FM, Derlin T (2017) Initial Experience with Volumetric ⁶⁸Ga-PSMA I&T PET/CT for Assessment of Whole-Body Tumor Burden as a Quantitative Imaging Biomarker in Patients with Prostate Cancer. *J Nucl Med*. 58:1962–1968

179. Schwarz R (2003) Kurative Radiotherapie des lokalisierten Prostatakarzinoms: Behandlungsverfahren und Ergebnisse. *Urologe A*. 42:1212–1220
180. Seamonds B, Yang N, Anderson K, Whitaker B, Shaw LM, Bollinger JR (1986) Evaluation of prostate-specific antigen and prostatic acid phosphatase as prostate cancer markers. *Urology*. 28:472–479
181. Seitz AK, Rauscher I, Haller B, Krönke M, Luther S, Heck MM, Horn T, Gschwend JE, Schwaiger M, Eiber M, Maurer T (2018) Preliminary results on response assessment using ^{68}Ga -HBED-CC-PSMA PET/CT in patients with metastatic prostate cancer undergoing docetaxel chemotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 45:602–612
182. Smith JA (1996) Transrectal ultrasonography for the detection and staging of carcinoma of the prostate. *J Clin Ultrasound*. 24:455–461
183. Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E (1987) Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med*. 317:909–916
184. Sterzing F, Kratochwil C, Fiedler H, Katayama S, Habl G, Kopka K, Afshar-Oromieh A, Debus J, Haberkorn U, Giesel FL (2016) ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT: a new technique with high potential for the radiotherapeutic management of prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 43:34–41
185. Swindle P, Eastham JA, Ohori M, Kattan MW, Wheeler T, Maru N, Slawin K, Scardino PT (2008) Do margins matter? The prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol*. 179:47-51
186. Tabayoyong W, Abouassaly R (2015) Prostate Cancer Screening and the Associated Controversy. *Surg Clin North Am*. 95:1023–1039
187. Tamsel S, Killi R, Hekimgil M, Altay B, Soydan S, Demirpolat G (2008) Transrectal ultrasound in detecting prostate cancer compared with serum total prostate-specific antigen levels. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 52:24–28
188. Thompson JC, Wood J, Feuer D (2007) Prostate cancer: palliative care and pain relief. *Br Med Bull*. 83:341–354
189. Tomlins SA, Rhodes DR, Perner S, Dhanasekaran SM, Mehra R, Sun X-W, Varambally S, Cao X, Tchinda J, Kuefer R, Lee C, Montie JE, Shah RB, Pienta KJ, Rubin MA, Chinnaiyan AM (2005) Recurrent Fusion of TMPRSS2 and ETS Transcription Factor Genes in Prostate Cancer. *Science*. 310:644–648
190. Townsend DW, Beyer T (2002) A combined PET/CT scanner: the path to true image fusion. *Br J Radiol*. 75:24–30
191. Townsend DW, Carney JPJ, Yap JT, Hall NC (2004) PET/CT Today and Tomorrow. *J Nucl Med*. 45:4-14
192. Troyer JK, Beckett ML, Wright GL (1995) Detection and characterization of the prostate-specific membrane antigen (PSMA) in tissue extracts and body fluids. *Int J Cancer*. 62:552–558
193. Tsourlakis MC, Klein F, Kluth M, Quaas A, Graefen M, Haese A, Simon R, Sauter

- G, Schlomm T, Minner S (2015) PSMA expression is highly homogenous in primary prostate cancer. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 23:449–455
194. van der Doelen MJ, Mehra N, van Oort IM, Looijen-Salamon MG, Janssen MJR, Custers JAE, Slootbeek PHJ, Kroeze LI, Bruchertseifer F, Morgenstern A, Haberkorn U, Kratochwil C, Nagarajah J, Gerritsen WR (2021) Clinical outcomes and molecular profiling of advanced metastatic castration-resistant prostate cancer patients treated with ²²⁵Ac-PSMA-617 targeted alpha-radiation therapy. *Urol Oncol.* 39:7-16
195. van Rossum PSN, Fried DV, Zhang L, Hofstetter WL, Ho L, Meijer GJ, Carter BW, Court LE, Lin SH (2017) The value of ¹⁸F-FDG PET before and after induction chemotherapy for the early prediction of a poor pathologic response to subsequent preoperative chemoradiotherapy in oesophageal adenocarcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 44:71–80
196. Vanderhoek M, Perlman SB, Jeraj R (2012) Impact of the Definition of Peak Standardized Uptake Value on Quantification of Treatment Response. *J Nucl Med.* 53:4–11
197. Violet J, Sandhu S, Irvani A, Ferdinandus J, Thang S-P, Kong G, Kumar AR, Akhurst T, Pattison D, Beaulieu A, Mooi J, Tran B, Guo C, Kalff V, Murphy DG, Jackson P, Eu P, Scalzo M, Williams S, Hicks RJ, Hofman MS (2020) Long-Term Follow-up and Outcomes of Retreatment in an Expanded 50-Patient Single-Center Phase II Prospective Trial of ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 Theranostics in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Nucl Med.* 61:857–865
198. von Amsberg G, Merseburger AS (2020) Therapie des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms. *Urologe A.* 59:673–679
199. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA (2009) From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET Response Criteria in Solid Tumors. *J Nucl Med.* 50:122-150
200. Wallace M, Bailey D, O'Rourke M, Galbraith M (2004) The watchful waiting management option for older men with prostate cancer: state of the science. *Oncol Nurs Forum.* 31:1057–1066
201. Wang F, Li Z, Feng X, Yang D, Lin M (2021) Advances in PSMA-targeted therapy for prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 25:11–26
202. Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B (2013) *Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung.* 7. Auflage. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg
203. Whittemore AS, Kolonel LN, Wu AH, John EM, Gallagher RP, Howe GR, Burch JD, Hankin J, Dreon DM, West DW (1995) Prostate cancer in relation to diet, physical activity, and body size in blacks, whites, and Asians in the United States and Canada. *J Natl Cancer Inst.* 87:652–661
204. Wittekind C (2020) *TNM - Klassifikation maligner Tumoren.* 8. Auflage, Wiley-VCH- Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim
205. Wright GL, Haley C, Beckett ML, Schellhammer PF (1995) Expression of prostate-specific membrane antigen in normal, benign, and malignant prostate tissues. *Urol Oncol.* 1:18–28

206. Wright GL, Mayer Grob B, Haley C, Grossman K, Newhall K, Petrylak D, Troyer J, Konchuba A, Schellhammer PF, Moriarty R (1996) Upregulation of prostate-specific membrane antigen after androgen-deprivation therapy. *Urology*. 48:326–334
207. Xu J, Neale AV, Dailey RK, Eggly S, Schwartz KL (2012) Patient Perspective on Watchful Waiting/Active Surveillance for Localized Prostate Cancer. *J Am Board Fam Med*. 25:763–770
208. Yadav MP, Ballal S, Tripathi M, Damle NA, Sahoo RK, Seth A, Bal C (2017) ¹⁷⁷Lu-DKFZ-PSMA-617 therapy in metastatic castration resistant prostate cancer: safety, efficacy, and quality of life assessment. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 44:81–91
209. Yadav MP, Ballal S, Sahoo RK, Dwivedi SN, Bal C (2019) Radioligand Therapy With ¹⁷⁷Lu-PSMA for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AJR Am J Roentgenol*. 213:275–285
210. Yadav MP, Ballal S, Sahoo RK, Tripathi M, Seth A, Bal C (2020) Efficacy and safety of ²²⁵Ac-PSMA-617 targeted alpha therapy in metastatic castration-resistant Prostate Cancer patients. *Theranostics*. 10:9364–9377
211. Yang JC, Tang J, Li J, Luo Y, Li Y, Shi H (2008) Contrast-enhanced gray-scale transrectal ultrasound-guided prostate biopsy in men with elevated serum prostate-specific antigen levels. *Acad Radiol*. 15:1291–1297
212. Yaxley J, Yaxley J, Gardiner R, Yaxley W (2013) Prostate cancer - active surveillance as a management option. *Aust Fam Physician*. 42:74–76
213. Yennurajalingam S, Atkinson B, Masterson J, Hui D, Urbauer D, Tu S-M, Bruera E (2012) The Impact of an Outpatient Palliative Care Consultation on Symptom Burden in Advanced Prostate Cancer Patients. *J Palliat Med*. 15:20–24
214. Zacherl MJ, Gildehaus FJ, Mittlmeier L, Böning G, Gosewisch A, Wenter V, Unterrainer M, Schmidt-Hegemann N, Belka C, Kretschmer A, Casuscelli J, Stief CG, Unterrainer M, Bartenstein P, Todica A, Ilhan H (2021) First Clinical Results for PSMA-Targeted α -Therapy Using ²²⁵Ac-PSMA-I&T in Advanced-mCRPC Patients. *J Nucl Med*. 62:669–674
215. Zaorsky NG, Davis BJ, Nguyen PL, Showalter TN, Hoskin PJ, Yoshioka Y, Morton GC, Horwitz EM (2017) Evolution of brachytherapy for prostate cancer. *Nat Rev Urol*. 14:415–439
216. Zeegers MPA, Jellema A, Ostrer H (2003) Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma. *Cancer*. 97:1894–1903
217. Zietman AL (2002) Localized prostate cancer: brachytherapy. *Curr Treat Options Oncol*. 3:429–436

9 Abkürzungsverzeichnis

Ac.....	Actinium
ADT.....	<i>androgen deprivation therapy</i>
B.....	Bor
Bq.....	Becquerel
BRCA.....	<i>BReast CAncer</i>
BSC.....	<i>best supportive care</i>
C.....	Kohlenstoff
CT.....	Computertomographie
CTCAE.....	<i>Common Terminology Criteria of Adverse Events</i>
DNA.....	Desoxyribonukleinsäure (engl. <i>desoxyribonucleic acid</i>)
DRU.....	Digital-rektale Untersuchung
ECOG.....	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EFOV.....	<i>extended field-of-view</i>
eGFR.....	<i>estimated glomerular filtration rate</i>
engl.....	englisch
F.....	Fluor
FDG.....	Fluordesoxyglucose
Fr.....	Francium
Ga.....	Gallium
GBq.....	Gigabecquerel
Ge.....	Germanium
GnRH.....	Gonadotropin-Releasing-Hormon
Gy.....	Gray
HDR.....	<i>high-dose rate</i>
HE.....	Hounsfield-Einheiten
IGF.....	<i>insulin-growth-factor</i>
kBq/kgKG.....	Kilobecquerel pro Kilogramm Körpergewicht
kDA.....	Kilodalton
keV.....	Kiloelektronenvolt
kg.....	Kilogramm
KI.....	Konfidenzintervall
Kr.....	Krypton
kV.....	Kilovolt
LDR.....	<i>low-dose rate</i>
LET.....	Linearer Energietransfer

Abkürzungsverzeichnis

LH	Luteinisierendes Hormon
LHRH	Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon
LnCaP	<i>lymph node carcinoma of the prostate</i>
LOR	<i>line of response</i>
Lu	Lutetium
LUTS	<i>lower urinary tract symptoms</i>
M	Molare Masse
mAs	Miliamperesekunde
MBq	Megabecquerel
mCRPC	Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom
mCT	<i>molecular CT</i>
MeV	Megaelektronenvolt
MIP	<i>maximum intensity projection</i>
ml	Milliliter
MRT	Magnetresonanztomographie
MTV	<i>molecular tumor volume</i>
N	Stickstoff
NAALADase I	N-Acetyl-L-aspartyl-L-glutamatpeptidase I
NaCl	Natriumchlorid
ng	Nanogramm
nmol	Nanomol
O	Sauerstoff
OS	<i>overall survival</i> , Gesamtüberleben
OSEM	<i>ordered-subset expectation maximization</i>
PAP	Prostata-spezifische Phosphatase
PARP	Poly-Adenosin-Diphosphat-Ribose-Polymerase
PD	<i>progressive disease</i> , progredienter Krankheitsverlauf
PCWG3	Prostate Cancer Working Group 3
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	<i>progression free survival</i> , Progressionsfreies Überleben
PR	<i>partial remission</i> , Teilremission
PSMA	Prostata-spezifisches Membranantigen
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
Ra	Radium
Rb	Rubidium
RLT	Radioligandentherapie
ROI	<i>region of interest</i>

Abkürzungsverzeichnis

SD	<i>stable disease</i> , stabiler Krankheitsverlauf
SUV	<i>standardized uptake value</i>
SUV _{max}	<i>maximal standardized uptake value</i>
SUV _{mean}	<i>mean standardized uptake value</i>
SUV _{peak}	<i>peak standardized uptake value</i>
Tb	Terbium
TLG	<i>total lesion glycolysis</i>
TLP	<i>total lesion PSMA</i>
TRUS	Transrektale Ultraschalluntersuchung
TV	<i>tumor volume</i>
UICC	<i>Union of International Cancer Control</i>
VOI	<i>volume of interest</i>
Zn	Zink
μL	Mikroliter
μg	Mikrogramm

10 Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1:** Geographische Verteilung der altersstandardisierten Inzidenzraten des Prostatakarzinoms weltweit. Modifiziert nach Rebbello et al. und Bray et al. [25,161].....6
- Abbildung 2:** Struktureller Aufbau des prostataspezifischen Membranantigens (PSMA) und seine entsprechenden Bindungsstellen für Antikörper und PSMA-Liganden. Modifiziert nach Maurer et al. [120].....9
- Abbildung 3:** Typische Lokalisationen der Metastasen bei Prostatakarzinompatienten. Hierbei sinkt die Chance des Überlebens mit der Entfernung der Metastase vom Primarius sowie bei Beteiligung der viszeralen Organe. Modifiziert nach Rebbello et al. [161].....10
- Abbildung 4:** Schematische Darstellung des Grundprinzips eines PET-Scanners. Modifiziert nach Reiser et al. [162].....14
- Abbildung 5:** Chemische Struktur des in der Diagnostik des Prostatakarzinoms häufig eingesetzten Radiotracers ^{68}Ga -PSMA-11. Modifiziert nach Carlucci et al. [29]. Der rote Kreis kennzeichnet das PSMA-Bindungsmotiv.....16
- Abbildung 6:** ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT eines Patienten nach radikaler Prostatektomie mit intensiver PSMA-Anreicherung in einem Lymphknoten rechts der C. iliaca externa als Zeichen eines Rezidivs (markiert mit blauem Pfeil); (A) CT-Aufnahme des Beckens mit Lymphknotenmetastase; (B) korrespondierende Stelle im PET; (C) Darstellung der Lymphknotenmetastase in der PET/CT-Bildgebung. Modifiziert nach Rauscher et al. [159].....17
- Abbildung 7:** Schematische Darstellung der verschiedenen Ionisationsprozesse und physikalischen Charakteristika der therapeutischen Strahlung: (A) α -Strahlung, (B) β -Strahlung. Modifiziert nach Ruigrok et al. [169].....25
- Abbildung 8:** Fließdiagramm des Studiendesigns.....28
- Abbildung 9:** Repräsentatives Beispiel einer halbautomatischen Tumorsegmentierung einer ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT Untersuchung mit Syngo.Via. (A) Maximumintensitätsprojektion, (B) Sagittale Schnittebene, (C) halbautomatische Tumorsegmentierung mit integriertem volume

of interest (VOI). Violett markierte VOI stellen tumorsuspekte Läsionen dar, grün markierte VOI stellen physiologische Traceranreicherungen dar.....33

Abbildung 10: Korrelationsanalyse der TLP, MTV und PSA-Werte vor Therapie. Dabei zeigen MTV und TLP (A) eine hohe Korrelation, welche statistisch signifikant ist, wohingegen TLP und PSA (B) bzw. MTV und PSA (C) keine Korrelation aufweisen.....38

Abbildung 11: Mediane Ansprechparameter vor und nach einem Zyklus ²²⁵Ac-PSMA-617/¹⁷⁷Lu-PSMA-617. Graue Boxplots spiegeln die Parameter vor Therapie, blaue Boxplots nach Therapie wider; *markiert Ausreißer.....39

Abbildung 12: Relative Veränderung der TLP (A) und MTV-Werte (B) nach einem Zyklus ²²⁵Ac-PSMA-617/¹⁷⁷Lu-PSMA-617 bei n = 17 Patienten. Rot = *progressive disease (PD)*, Blau = *stable disease (SD)*, Grün = *partial remission (PR)*. *Patienten, welche nach Therapie neue Metastasen aufwiesen.....42

Abbildung 13: Relative Veränderung des PSA-Wertes nach einem Zyklus ²²⁵Ac-PSMA-617/¹⁷⁷Lu-PSMA-617 bei n = 17 Patienten. Rot = *progressive disease (PD)*, Blau = *stable disease (SD)*, Grün = *partial remission (PR)*.....43

Abbildung 14: Beispiele für die Konkordanz zwischen dem bildgebenden Ansprechen (TLP, MTV) und dem biochemischen Ansprechen (PSA). (A) Patient Nr. 8 zeigt eine Teilremission (TLP -83 %, MTV -71 %, PSA -94 %). (B) Patient Nr. 4 zeigt einen stabilen Krankheitsverlauf (TLP +2 %, MTV +18 %, PSA -15 %). (C) Patient Nr. 7 zeigt einen progredienten Krankheitsverlauf (TLP +295 %, MTV +260 %, PSA +628 %)......45

Abbildung 15: Beispiel für die Diskordanz zwischen der bildgebenden Ansprechmethode (TLP, MTV) und der biochemischen Ansprechmethode (PSA). Patient Nr. 11 zeigt anhand bildgebender Parameter eine stabile Erkrankung (TLP +6 %, MTV +7 %) und anhand des biochemischen Parameters eine Teilremission (PSA -51 %)......46

Abbildung 16: Überlebensanalyse mit entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven unterteilt in (A) bildgebendes Ansprechen und (B) biochemisches Ansprechen (PD = *progressive disease*, progredienter Krankheitsverlauf; PR = *partial remission*, Teilremission; SD = *stable disease*, stabiler Krankheitsverlauf)......49

Abbildung 17: Graphische Darstellung der einzelnen CTCAE-Grade mittels Kreisdiagramm vor (linke Seite) und nach (rechte Seite) Therapie mit einem Zyklus $^{225}\text{Ac-PSMA-617}/^{177}\text{Lu-PSMA-617}$51

11 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Physikalische Eigenschaften einiger relevanter PET-Radionuklide. Modifiziert nach Ruhlmann et al. und Attenberger et al. [8,168].....	15
Tabelle 2: Erläuterung häufig verwendeter SUV-Parameter in der PET/CT-Beurteilung. Modifiziert nach Adams et al. [3].....	18
Tabelle 3: Charakteristika der eingeschlossenen Patienten. Angaben als n (%) oder Mittelwert \pm Standardabweichung (Spannweite) dargestellt.....	30
Tabelle 4: Individuelle TLP-, MTV- und PSA-Werte vor und nach der Tandemtherapie (Werte über 15 wurden gerundet).....	40
Tabelle 5: Relative Veränderungen von TLP, MTV und PSA und das daraus resultierende Ansprechen auf die Therapie (PD = <i>progressive disease</i> , progredienter Krankheitsverlauf, PR = <i>partial remission</i> , Teilremission, SD = <i>stable disease</i> , stabiler Krankheitsverlauf). *kennzeichnet das Auftreten neuer Metastasen bei Patienten anhand des ⁶⁸ Ga-PSMA-11 PET/CT nach Therapie. Diskonkordante Patienten sind kursiv und fett dargestellt.....	44
Tabelle 6: Korrelationen zwischen prätherapeutischen Parametern und Δ TLP, Δ MTV und Δ PSA.....	47

12 Publikation

Wissenschaftlicher Originalartikel

Florian Rosar, Fabian Hau, Mark Bartholomä, Stephan Maus, Tobias Stemler, Johannes Linxweiler, Samer Ezziddin, Fadi Khreish (2021) Molecular imaging and biochemical response assessment after a single cycle of [²²⁵Ac]Ac-PSMA-617/[¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 tandem therapy in mCRPC patients who have progressed on [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 monotherapy. *Theranostics*. 11:4050-4060. Impact factor (IF₂₀₂₁) 11.556.

13 Danksagung

Zunächst möchte ich mich ganz herzlich bei meinem Doktorvater Herrn Univ.-Prof. Dr. med. M.Sc. Samer Ezziddin, dem Ärztlichen Direktor der Klinik für Nuklearmedizin der Universität des Saarlandes, bedanken. Er ermöglichte mir, die Daten in seinem Institut auszuwerten und eine Dissertation zu diesem interessanten Thema anzufertigen.

Für die außergewöhnlich freundliche und geduldige Betreuung dieser Arbeit, sowie für die vielen professionellen und für mich wertvollen Anregungen danke ich auch besonders meinem Betreuer Herrn Dr. med. B.Sc. Florian Rosar.

Darüber hinaus gilt mein Dank Priv.-Doz. Dr. med. Fadi Khreish und den Mitarbeitern des Instituts für Nuklearmedizin, die für mich eine wichtige Unterstützung bei der statistischen Auswertung und der Zusammenstellung des Kollektivs waren.

Außerdem möchte ich Herrn Dipl.-Ing. Chem. Stephan Maus und Herrn Dipl.Chem. Tobias Stemler sowie allen anderen Personen danken, die mich bei der Korrektur und Überarbeitung dieser Dissertationsschrift unterstützt haben.

Ein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern, Großeltern und insbesondere meiner Verlobten. Für die Art und Weise, wie Ihr mich immer unterstützt und an mich glaubt, nicht nur bei dieser Dissertation, sondern in allen Bereichen meines Lebens, bin ich euch ewig dankbar.

14 Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.