

**Aus der Klinik und Poliklinik für
Nuklearmedizin Klinik der
Ludwig-Maximilians-Universität München
Vorstand: Prof. Dr. med. P. Bartenstein**

**Nebenwirkungen und Ansprechen nach einer Radioliganden-
therapie mit ^{177}Lu -DKFZ-PSMA-617**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Svenja Reinhardt
aus München



2020

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: PD Dr. med. Andrei Todica

Mitberichterstatter: Prof. Dr. A. Herlemann
Prof. Dr. P. Bastian

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Harun Ilhan

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard HICKEL

Tag der mündlichen Prüfung: 22.10.2020

Meiner Familie

I. Inhaltsverzeichnis

I. Inhaltsverzeichnis	5
II. Abkürzungsverzeichnis.....	8
III. Abbildungsverzeichnis.....	10
IV. Tabellenverzeichnis.....	11
1. Einleitung.....	12
1.1. Relevanz des Prostatakarzinoms	12
1.2. Das Prostata-spezifische Membran Antigen.....	15
1.3. Entwicklung der PSMA-Theranostik	18
1.4. Erste gegen PSMA gerichtete Radioligandentherapien.....	20
1.5. ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 Radioligandentherapie	21
1.6. Fragestellung dieser Arbeit.....	23
2. Material und Methoden.....	24
2.1. Ablauf der ¹⁷⁷ Lu-PSMA-Radioligandentherapie	24
2.1.1. Indikationsstellung.....	24
2.1.2. Einschlusskriterien für die ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 Radioligandentherapie... 24	
2.1.3. Ablauf zweier Therapiezyklen.....	25
2.1.4. Verabreichung der Therapiesubstanz ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617	27
2.2. Überwachung von Nebenwirkungen.....	28
2.3. Objektivierung von Lebensqualität und Schmerzen.....	29
2.4. RECIST 1.1 Kriterien	31
2.5. Radioaktive Markierung von PSMA-617 mit ¹⁷⁷ Lutetium zur Radioligandentherapie.....	33
2.6. Dosimetrie	33
3. Ergebnisse	35

3.1. Patientenkollektiv.....	35
3.2. Vortherapien	37
3.3. Unerwünschte Ereignisse im Rahmen der Radioligandentherapie	38
3.3.1. Therapieassoziierte Toxizitäten	38
3.3.2. Symptomatische unerwünschte Ereignisse	42
3.3.3. Dosimetrie	43
3.4 Verbesserung der Lebensqualität.....	44
3.5. Schmerzreduktion.....	45
3.6. Biochemisches Ansprechen	46
3.7. Ansprechen in der Bildgebung.....	49
4. Diskussion.....	54
4.1. Patientenkollektiv.....	55
4.2. Vortherapien	55
4.3. Therapiesicherheit	57
4.3.1. Hämatotoxizität.....	58
4.3.2. Nephrotoxizität.....	62
4.4. Patientenberichtete Nebenwirkungen.....	63
4.5. Dosimetrie	66
4.6. Verbesserung der Lebensqualität und Schmerzreduktion	68
4.7. Biochemisches Ansprechen	70
4.8. Ansprechen in der Bildgebung.....	72
4.9. Verlängerung des Überlebens	74
4.10. Ausblick	75
5. Schluss.....	78
6. Zusammenfassung.....	79
IV. Literaturverzeichnis.....	84

V. Anhang	97
Für die Studie verwendeter Schmerzfragebogen	97
Für die Studie verwendeter Fragebogen zur Lebensqualität	98
VI. Danksagung.....	99
VII. Lebenslauf	Fehler! Textmarke nicht definiert.
VIII. Eidesstattliche Versicherung.....	100

II. Abkürzungsverzeichnis

µl	Mikroliter
¹⁸ F	Fluor
⁶⁸ Ga	Gallium
⁹⁰ Y	Yttrium
¹¹¹ In	Indium
¹³¹ I	Iod
¹⁷⁷ Lu	Lutetium
²¹³ Bi	Bismut
²²³ Ra	Radium
²²⁵ Ac	Actinium
ALT	Alanin-Aminotransferase
AP	Alkalische Phosphatase
AST	Aspartat-Aminotransferase
Bq	Becquerel
CR	<i>Complete Response</i>
CT	Computertomographie
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
DKFZ	Deutsches Krebsforschungszentrum
DOTA	1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1,4,7,10-tetraessigsäure
DOTATATE	[DOTA ⁰ ,Tyr ³]-Octreotate
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
FACT-G/P	<i>Functional Assessment Of Cancer Therapy - General Population</i>
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
2-PMPA	<i>2-(Phosphonomethyl)pentane-1,5-dioic acid</i>
Gy	Gray
h	Stunde(n)
HBED	<i>N,N'-Di(2-hydroxybenzyl)ethylenediamine-N,N'-diacetic acid mono-hydrochloride</i>
HCl	Salzsäure
HDR	<i>High Dose Rate</i>
INR	<i>International Normalized Ratio</i>
KPS	<i>Karnofsky Performance Status Scale</i>
LDH	Laktatdehydrogenase
M	Mol
MAG3	Mercaptoacetyltriglycin
MDRD	<i>Modification of Diet in Renal Disease</i>

MeV	Megaelektronenvolt
mg/dl	Milligramm pro Deziliter
mm	Millimeter
mRNA	<i>messenger</i> -Ribonukleinsäure
MRT	Magnetresonanztomographie
NaCl	Natriumchlorid
NCBI	<i>National Center for Biotechnology Information</i>
ng/ml	Nanogramm pro Milliliter
PD	<i>Progressive Disease</i>
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PR	<i>Partial Response</i>
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PSMA	Prostata-spezifisches Membranantigen
QoL	<i>Quality of life</i>
RANK-L-Inhibitor	<i>Receptor Activator of NF-κB Ligand</i> -Inhibitor
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>
RLT	Radioligandentherapie
RNA	Ribonukleinsäure
SD	<i>Stable Disease</i>
SPECT	<i>Single Photon Emission Computed Tomography</i>
TER	tubuläre Extraktionsrate
TNM	Tumor-Nodus-Metastasen-Klassifikation
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
U/L	<i>Units/Liter</i>

III. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Gewebespezifische mRNA-Expression der menschlichen Folatehydrolase I [39].....	17
Abbildung 2: Schematischer Aufbau und Internalisierung des Radiopharmakons ¹⁷⁷ Lu-DKFZ-PSMA-617	22
Abbildung 3: Therapieschema.....	26
Abbildung 4: Vorgehen nach Applikation der Therapiesubstanz ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617	27
Abbildung 5: Bestes Ansprechen bezüglich QoL	44
Abbildung 6: Bestes Ansprechen bezüglich Schmerzen	46
Abbildung 7: Bestes PSA-Ansprechen.....	47
Abbildung 8: Therapieansprechen der PSMA-RLT in der Bildgebung bei Patient 9.....	51
Abbildung 9: Therapieansprechen der PSMA-RLT der cerebralen Metastase bei Patient 12.....	53
Abbildung 10: In dieser Studie verwendeter Schmerzfragebogen.....	97
Abbildung 11: Für diese Studie verwendeter QoL Fragebogen	98

IV. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Physikalische Eigenschaften der Radionuklide ¹³¹ I, ⁹⁰ Y und ¹⁷⁷ Lu ..	21
Tabelle 2: Beschreibung der unerwünschten Ereignisse nach den CTCAE-Kriterien (v4.0) [71].....	29
Tabelle 3: Messbare maligne Läsionen in der CT nach RECIST 1.1 [74]	31
Tabelle 4: Nicht-messbare maligne Läsionen in der CT nach RECIST 1.1 [74]	32
Tabelle 5: CT-morphologisches Ansprechen nach RECIST 1.1 [74].....	33
Tabelle 6: Anzahl der Zyklen nach applizierter Aktivität	35
Tabelle 7: Patientencharakteristika bei Therapiebeginn.....	36
Tabelle 8: Vortherapien.....	37
Tabelle 9: Therapieassoziierte Toxizitäten.....	40
Tabelle 10: Anzahl unerwünschter Ereignisse	41
Tabelle 11: Symptomatische unerwünschte Ereignisse	42
Tabelle 12: Therapieansprechen von Lebensqualität und Schmerz.....	45
Tabelle 13: PSA-Ansprechen nach jedem Zyklus	48
Tabelle 14: Ansprechen von AP und LDH.....	49
Tabelle 15: Therapieansprechen in der Bildgebung.....	50

1. Einleitung

1.1. Relevanz des Prostatakarzinoms

Laut den Daten des statistischen Bundesamtes für 2015 ist das Prostatakarzinom in Deutschland die häufigste maligne Tumorerkrankung des Mannes. Gleichzeitig ist es die zweithäufigste zum Tode führende Krebsart der Männer [1]. Bis 2012 war noch das Kolorektale Karzinom die zweithäufigste Todesursache, gefolgt vom Prostatakarzinom [2]. Im Jahr 2014 sind jedoch 13.580 Männer an einem Kolorektalen Karzinom und 13.704 an einem Prostatakarzinom verstorben [3].

Die Risikofaktoren für die Entstehung eines Prostatakarzinoms sind bislang noch weitestgehend ungeklärt [2, 3]. Die bisher einzigen statistisch belegbaren Risikofaktoren sind Alter, schwarzafrikanische Abstammung und familiäre Disposition [3-5]. Seit 2011 ist die Inzidenz des Prostatakarzinomes rückläufig, was auf die nachlassende und umstrittene Früherkennung durch Testung des Prostata-spezifischen Antigens (PSA) zurückgeführt wird [3, 5]. Unabhängig davon ist das PSA jedoch ein sehr wichtiger Tumormarker zur Verlaufskontrolle des Prostatakarzinoms, da durch PSA-Bestimmung biochemische Frührezidive diagnostiziert und behandelt werden können [6].

Die Vorteile der Früherkennung durch serologische Bestimmung des PSA stehen der Gefahr einer Überdiagnose und einer Übertherapie der Patienten gegenüber [7]. Als Überdiagnose wird in diesem Zusammenhang die Diagnose eines Prostatakarzinoms bezeichnet, das die Lebenserwartung des Patienten nicht reduziert [8]. Studien mit großer Fallzahl und Übersichtsarbeiten konnten bisher keine statistisch signifikante Mortalitätsreduktion des Prostatakarzinoms durch systematisches PSA-Screening nachweisen [7, 9, 10]. Es zeigte sich jedoch die signifikante Zunahme niedrig-maligner Prostatakarzinome in der Screeninggruppe [10]. Das Prostatakarzinom ist ein meist langsam progredientes Karzinom des älteren Mannes. Bis zu 80% der obduzierten 70-jährigen Männer konnte ein latentes bisher nicht erkanntes Prostatakarzinom diagnostiziert werden [11]. Das Lebenszeitrisiko für die Erkrankung an einem symptomatischen Prostatakarzinom beträgt in Deutschland derzeit 11,9% [3], das Risiko daran zu versterben

liegt bei etwa 3% [12]. Es wird daher befürchtet, dass durch systematisches Screening vermehrt asymptomatische Karzinome diagnostiziert und therapiert werden. Die Übertherapie birgt Risiken wie Inkontinenz und sexuelle Dysfunktion, die von den betroffenen Patienten als stigmatisierend und die Lebensqualität reduzierend empfunden wird.

Das lokal begrenzte Prostatakarzinom (entsprechend Tumor-Nodus-Metastasen (TNM)-Klassifikation T1-2 N0 M0) kann bei Patienten mit einer Lebenserwartung von über zehn Jahren kurativ mit einer radikalen Prostatektomie oder einer perkutanen Strahlentherapie behandelt werden [13]. Zur Dosisescalation ist die Kombination der perkutanen Strahlentherapie mit einer *High-Dose-Rate* (HDR)-Brachytherapie möglich [14].

Das lokal fortgeschrittene Prostatakarzinom (entsprechend TNM-Klassifikation T3-4 N0 M0) kann primär mit einer radikalen Prostatektomie und gegebenenfalls Lymphadenektomie oder einer perkutanen Strahlentherapie in Kombination mit einer mindestens 2-jährigen hormonablativen Therapie behandelt werden. Bei histopathologisch positivem Tumornachweis der Schnittränder wird eine adjuvante Strahlentherapie empfohlen. Bei Lymphknotenmetastasierung kann eine adjuvante Strahlentherapie mit anschließender 2-jähriger hormonablativer Behandlung erfolgen oder bei Zustand nach radikaler Prostatektomie eine adjuvante hormonablative Behandlung angeboten werden [15].

Die Nachsorge des Prostatakarzinoms erfolgt anhand des Tumormarkers PSA. Nach erfolgreicher radikaler Prostatektomie sollte der Wert auf $< 0,2$ ng/ml und nach erfolgreicher perkutaner Strahlentherapie auf < 2 ng/ml sinken [16].

Biochemische Rezidive nach einer radikalen Prostatektomie können mit einer *Salvagestrahlentherapie* (*Salvage* englisch für „Rettung“) oder auch *Salvage-Operation* behandelt werden; für biochemische Rezidive nach einer primären Radiatio besteht die Möglichkeit einer Salvageprostatektomie. Inkontinenz und erektile Dysfunktionen treten nach einer Salvageprostatektomie deutlich häufiger auf als nach einer primären radikalen Prostatektomie [17].

Für die Therapie des metastasierten, hormonsensitiven Prostatakarzinoms stehen verschiedene Kombinationstherapien zur Verfügung. Die Entscheidung für das jeweilige Therapieregime muss individuell mit dem Patienten in Hinblick auf potentielle Nebenwirkungen und bestehende Vorerkrankungen getroffen werden. Leitliniengemäß wird die Kombination einer Androgendeprivation entweder mit 6 Zyklen Docetaxel oder dem Androgensyntheseinhibitor Abirateron und Prednison empfohlen [18]. Bisher wurde eine Chemotherapie mit Docetaxel nur für das kastrationsresistente Stadium empfohlen, durch neuere Studienergebnisse wurde diese Empfehlung jedoch in der neuen Leitlinie von 2018 erweitert [19].

Das kastrationsresistente Prostatakarzinom wird definiert als eine objektivierbar progrediente Erkrankung trotz antiandrogener Therapie und nachweislich supprimierten Serumtestosteron. Dieser objektivierbare Progress im Sinne eines kastrationsresistenten Stadiums kann sowohl biochemisch als auch bildmorphologisch diagnostiziert werden. Ein biochemischer Progress wurde definiert als zwei aufeinanderfolgende PSA-Anstiege mit je zwei Wochen Abstand. Bei Zustand nach radikaler Prostatektomie bedeutet das einen in zwei Messungen bestätigten PSA-Anstieg auf $> 0,2$ ng/ml [20]. Die *Radiation Therapy Oncology Group* und die *American Society for Radiation Oncology Phoenix Consensus Conference* definierten einen biochemischen Progress nach einer Strahlentherapie als jeglichen PSA-Anstieg um ≥ 2 ng/ml oberhalb des PSA-Nadirs unabhängig von der Höhe des Nadirs [20, 21]. Für einen bildmorphologischen Progress müssen mindestens zwei neue Knochenmetastasen im Knochenszintigramm oder eine Weichgewebismetastase entsprechend der *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* (RECIST) Kriterien aufgetreten sein [21].

Das metastasierte kastrationsresistente Prostatakarzinom kann nur palliativ behandelt werden. Die Behandlung erfolgt interdisziplinär und symptomorientiert. Symptomatischen Patienten kann als Erstlinientherapie eine Behandlung mit dem Androgensyntheseinhibitor Abirateron in Kombination mit Prednison, dem Androgenrezeptorinhibitor Enzalutamid oder eine Chemotherapie angeboten werden. Bei ossärer Metastasierung ist eine Therapie mit Radium-223 möglich [22]. Nach vorangegangener Chemotherapie mit Docetaxel stehen als

Zweitlinientherapie Abirateron, Cabazitaxel, Enzalutamid, Glukokortikoide und Radium-223 zur Verfügung [23]. Nach Therapieversagen der genannten Behandlungsoptionen und interdisziplinärer Indikationsstellung ist ein individueller Heilversuch nach § 13.2b AMG [24] mit der gegen das Prostata-spezifische Membran Antigen (PSMA) Lutetium-177-PSMA-Radioligandentherapie möglich [20, 24]. Nach einer Verordnung des Europäischen Parlaments von 2004 können Patienten auch mit einem nicht zugelassenen Arzneimittel behandelt werden, wenn ihre „Krankheit lebensbedrohend ist, und die mit einem zugelassenen Arzneimittel nicht zufrieden stellend behandelt werden können“ [25]. Bei der PSMA-Radioligandentherapie handelt es sich um eine Endoradiotherapie, die sich gezielt gegen Prostatakarzinomgewebe richtet. Durch Bindung des Radiopharmakons an das Prostata-spezifische Membranantigen und anschließender Internalisierung werden Prostatakarzinomzellen intrazellulär bestrahlt.

1.2. Das Prostata-spezifische Membran Antigen

Das Prostata-spezifische Membran Antigen (PSMA) ist ein membranständiges Glykoprotein Typ II mit intra- und extrazellulärer Domäne [26]. Es wurde zunächst unter dem Namen Glutamatcarboxypeptidase II im zentralen Nervensystem von Ratten beschrieben [26-28]. Im Jejunum wird das büstensaumständige Enzym als Folathydrolase 1 bezeichnet [29].

Neben seiner enzymatischen Aktivität als Glutamatcarboxypeptidase fungiert PSMA als internalisierender Rezeptor [30]. Liu et al. zeigten in vitro, dass die Bindung von anti-PSMA-Antikörpern die Internalisierungsrate von PSMA erhöht [30]. Zusätzlich erhöht PSMA mit seiner Folathydrolaseaktivität die Folsäureaufnahme von Prostatakarzinomzelllinien in vitro etwa um das Zweifache und verschafft ihnen so einen Proliferationsvorteil [31]. Es konnte gezeigt werden, dass PSMA durch seine enzymatische Aktivität zudem proangiogenetisch wirkt [32].

Maligne entartetes Prostatagewebe zeigt eine höhere Expression des Proteins als benignes Gewebe [33, 34], wobei mit zunehmender Dedifferenzierung die Expression steigt [35, 36] und mit dem histopathologischen *Gleason-Score*

korreliert [29]. Zellen der benignen Prostatahyperplasie zeigte eine geringere PSMA-Expression als gesundes Prostatagewebe [34].

Eine PSMA-Expression zeigt sich in gewissem Ausmaß auch im Epithelgewebe anderer Organe. Zu diesen Organen gehören die Harnblase, die Nieren, die Hoden, die Ovarien, die Eileiter, die Brustdrüsen, die Nebennieren, die Leber, der Ösophagus, der Magen, der Dünndarm, der Dickdarm, das Gehirn [37] sowie die Speicheldrüsen [38]. Abbildung 1 zeigt das Genexpressionsmuster der mRNA des Prostata-spezifischen Membranantigens beziehungsweise der Folatehydro-lase 1 in verschiedenen menschlichen Organen.

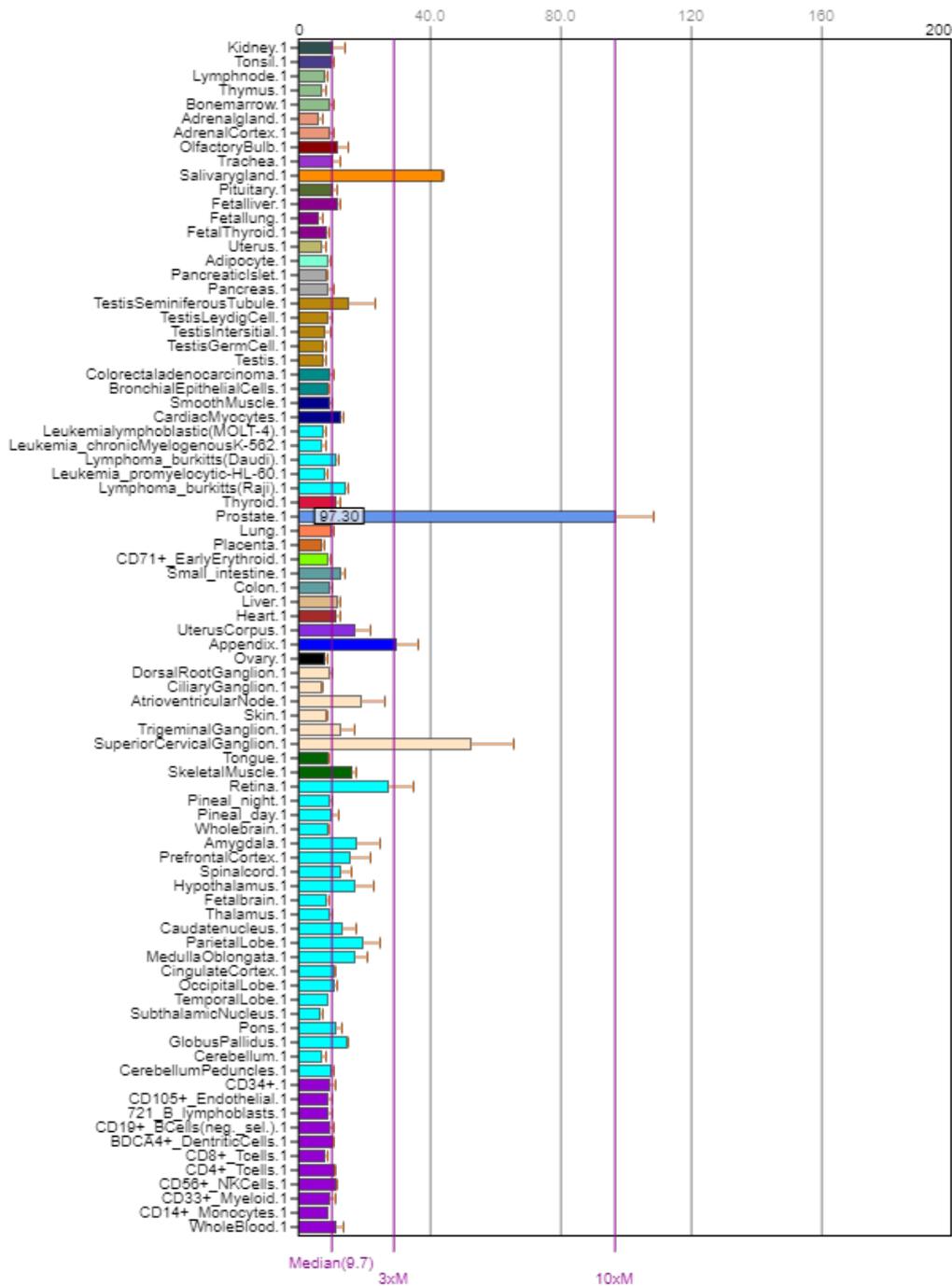


Abbildung 1: Gewebespezifische mRNA-Expression der menschlichen Folathydrolyase I [39]

Die Abbildung zeigt die gewebespezifische mRNA-Expression von PSMA, auch bezeichnet als Glutamatcarboxypeptidase II oder Folathydrolyase I. Es handelt sich um das NCBI Gen 2346 und Probeset 215363_x_at [39]. Neben der namensgebenden starken mRNA-Expression des PSMA-Gens in Prostatagewebe zeigen die Speicheldrüsen, das Ganglion cervicale superius, die Appendix veriformis und cerebrale Strukturen im Vergleich zum restlichen untersuchten Gewebe eine deutlich höhere Genexpression.

Bisher konnten durch Inhibition des zerebralen PSMA Therapieerfolge bei Behandlung von Multipler Sklerose, traumatischer Hirnschädigung, Schlaganfall, amyotropher Lateralsklerose, Schizophrenie und neuropathischer Schmerzen erzielt werden [29]. Auch die Neovaskularisierung anderer, nicht-prostatistischer solider Tumorentitäten können PSMA im Endothel exprimieren [26, 40, 41]. Dazu gehören insbesondere Nierenzellkarzinome [42], Kolonkarzinome, Bronchialkarzinome [40], Glioblastome, Mammakarzinome und Harnblasenkarzinome [41]. Dies ermöglicht gegebenenfalls weitere PSMA-basierte bildgebende und therapeutische Ansätze auch anderer Tumorentitäten. Endothelzellen weisen im Gegensatz zu Tumorzellen eine niedrigere Mutationsrate mit daraus resultierender geringerer Therapieresistenzentwicklung auf [40]. Daher scheinen PSMA exprimierende Endothelzellen solider Tumoren eine geeignete Zielstruktur für die nuklearmedizinischen Theranostik zu sein.

1.3. Entwicklung der PSMA-Theranostik

Leitliniengemäß wird ab einem *Gleason-Score* ≥ 8 oder einer TNM-Kategorie cT3/4 vor Therapieentscheidung eine Schnittbildgebung der Beckenregion empfohlen. Bei „Patienten mit einem histologisch gesicherten Prostatakarzinom und einem PSA-Wert von > 10 ng/ml oder einem *Gleason-Score* ≥ 8 oder einer T-Kategorie cT3/4 oder Knochenschmerzen“ wird die Durchführung einer Skelettszintigraphie empfohlen [43]. Die PSMA-PET/CT wird zum *Primärstaging* bisher nur im Rahmen klinischer Studien und zur Rezidivdiagnostik nur bei unmittelbar daraus ableitbaren therapeutischen Konsequenzen empfohlen [43].

Die PET/CT (Positronen-Emissions-Tomographie / Computertomographie) kombiniert die funktionelle nuklearmedizinische mit der radiologischen Bildgebung. Für die PET wird ein sogenannter Positronenstrahler, wie zum Beispiel $^{68}\text{Gallium}$, verwendet. Das Radionuklid zerfällt in ein Positron (β^+), das nach wenigen Millimetern Reichweite im Gewebe auf ein Elektron im Körper trifft. Bei Aufeinandertreffen werden das Positron und das Elektron vernichtet wobei zwei γ -Strahlen in genau entgegengesetzter Richtung ausgesendet werden. Diese γ -Strahlung wird daher als Vernichtungsstrahlung oder Annihilationsstrahlung bezeichnet. Nach Verlassen des Körpers wird die Strahlung von einem Detektorring erfasst und

räumlich zugeordnet. In Kombination mit der unmittelbar anschließend stattfindenden Computertomographie und gegebenenfalls zusätzlicher Verwendung intravenösen Kontrastmittels kann die morphologische Aussagekraft erhöht werden.

Die unzureichende Sensitivität und Spezifität konventioneller CT und MRT gestalten die Diagnostik eines biochemischen Rezidivs und von Rezidiven des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms schwierig [44]. Insbesondere die Detektion kleiner Lymphknotenmetastasen und extraprostatischer Krankheitsausdehnung sind dabei schwer zu beurteilen [45]. Die geringe Sensitivität der Schnittbildgebung wird überwiegend der schlechten Detektion von Mikrometastasen in nicht vergrößerten Lymphknoten zugeschrieben [46]. Die fälschliche Detektion reaktiv vergrößerter Lymphknoten [47] reduziert die Spezifität. In der Nuklearmedizin beschreibt der Begriff der Theranostik eine Verbindung zwischen funktioneller Bildgebung und Therapie mit offenen Radionukliden. Bei der PSMA-Theranostik können unterschiedliche, PSMA bindende Liganden als Radionuklide sowohl zur Bildgebung als auch Therapie des Prostatakarzinoms verwendet werden.

Zunächst wurde ein gegen PSMA gerichteter mit ^{111}In Indium markierter Antikörper ^{111}In Indium-Capromab Pendetide mit dem Handelsnamen ProstaScint® zur Bildgebung entwickelt. Dieser bindet als Zielstruktur die intrazelluläre Domäne des PSMA. Aufgrund schlechter Zellpermeabilität war eine Bindung nur an nekrotische Zellen möglich, sodass die hohen Erwartungen an die funktionelle Bildgebung zunächst nicht erfüllt werden konnten [44]. Der weiterentwickelte monoklonale Antikörper J591 war gegen die extrazelluläre Domäne des PSMA gerichtet und konnte an lebende, PSMA exprimierende Zellen binden. Abhängig von dem verwendeten Radionuklid war der monoklonale Antikörper J591 theranostisch, das heißt sowohl für bildgebende als auch für therapeutische Zwecke, einsetzbar. Zur Bildgebung erfolgte die Konjugation von J591 mit $^{111}(\text{In})$ Indium beziehungsweise $^{68}(\text{Ga})$ Gallium; zur Radioligandentherapie erfolgte die Konjugation mit $^{90}(\text{Y})$ Yttrium beziehungsweise $^{177}(\text{Lu})$ Lutetium [44, 45].

Maurer et al. verglichen die ^{68}Ga -PSMA-PET/CT mit der konventionellen Bildgebung (CT und MRT) in Hinblick auf Lymphknotenmetastasierung bei Patienten mit mittlerem und hohem Risiko. Für die ^{68}Ga -PSMA-PET/CT konnte eine höhere Sensitivität (65,9% versus 43,9%) und Spezifität (98,9% versus 85,4%) im Vergleich zu konventioneller radiologischer Bildgebung ermittelt werden [48]. Eine hohe PSMA-Expression in der PSMA-PET/CT ist die obligate Voraussetzung für die anschließende Durchführung einer PSMA-Radioligandentherapie (PSMA-RLT) [45].

Interessanterweise kann nach einer antihormonellen Behandlung eine verstärkte PSMA-Expression von Prostatakarzinomzellen nachgewiesen werden [49-52]. Das metastasierte kastrationsresistente Prostatakarzinom zeigt daher oft eine stärkere PSMA-Expression als das hormonsensible Prostatakarzinom [49, 53, 54]. Daher scheint die PSMA-RLT für Patienten mit metastasierter Erkrankung und insbesondere bei einem Rezidiv nach hormonablativer Behandlung nach Ausschöpfen anderer Therapieoptionen sehr vielversprechend [49]. Durch Internalisierung des Radioliganden nach PSMA-Bindung [30, 44] ist eine gezielte, hoch dosierte Endoradiotherapie mit vergleichsweise wenig Nebenwirkungen auf gesundes Gewebe möglich [55, 56]. Dies ist insbesondere von Vorteil, da das Prostatakarzinom eher strahlensensitiv als chemosensitiv ist [57, 58].

1.4. Erste gegen PSMA gerichtete Radioligandentherapien

Zunächst wurden Ende der 1990-er Jahre Therapieversuche mit ^{90}Y -Capromab Pendetide unternommen. Die Studie wurde aufgrund ausgeprägter unerwarteter Hämatotoxizität bei gleichzeitig nur geringem Therapieansprechen abgebrochen [59]. Daraufhin wurden weitere Therapieversuche mit den vielversprechend scheinenden monoklonalen anti-PSMA-Antikörpern durchgeführt [57, 60-62]. PSMA-Antikörper wiesen jedoch eine lange Plasma-Halbwertszeit, größtenbedingte geringe Tumorpenetration und eine langsame Ausscheidung auf [44, 55]. Tagawa et al. beobachteten bei allen Patienten eine vorübergehende Hämatotoxizität unter der Behandlung mit dem ^{177}Lu -gebundenen monoklonalen Antikörper J591. In 46,8% der Fälle kam es zu einer Thrombozytopenie Grad 4 nach CTCAE-Kriterien ohne signifikantes Blutungsereignis. Weitere schwerwiegende

Nebenwirkungen traten nicht auf [60]. Die Myelotoxizität stellte auch unter Verwendung des reinen β -Strahlers ^{90}Y den dosislimitierenden Faktor dar [29]. Die auf das Knochenmark einwirkende Strahlendosis war unter Verwendung von ^{90}Y -J951 bis zu dreifach höher im Vergleich zu ^{177}Lu -J951 [61]. Als Ursache für die höhere Knochenmarkstoxizität wurde eine in-vivo auftretende Instabilität des ^{90}Y -J591 mit resultierend frei vorliegendem ^{90}Y vermutet [61]. Tabelle 1 stellt die am häufigsten therapeutisch eingesetzten Radionuklide ^{131}I (Iod), ^{90}Y und ^{177}Lu gegenüber. ^{90}Y weist dabei im Vergleich die größte maximale und mittlere β -Energie und die größte maximale wie mittlere Reichweite im Gewebe auf. ^{177}Lu hat die geringste β -Energie und Reichweite der drei Radionuklide und eine geringere γ -Energie als ^{131}I .

Nuklid	Halbwertszeit [Tage]	Maximale β -Energie [MeV]	Mittlere β -Energie [MeV]	Maximale Reichweite im Gewebe [mm]	Mittlere Reichweite im Gewebe [mm]	γ -Energie [MeV]
Iod-131 (^{131}I)	8	0,81	0,18	2,4	0,9	0,284; 0,364; 0,637
Yttrium-90 (^{90}Y)	2,7	2,281	0,94	11	3,6	kein γ -Zerfall
Lutetium-177 (^{177}Lu)	6,7	0,497	0,149	2	0,5	0,113; 0,208

Tabelle 1: Physikalische Eigenschaften der Radionuklide ^{131}I , ^{90}Y und ^{177}Lu

Die Tabelle stellt die häufigsten therapeutisch genutzten Radionuklide Iod-131, Yttrium-90 und Lutetium-177 bezüglich Halbwertszeit, maximaler und mittlerer β -Energie, maximaler und mittlerer Reichweite im Gewebe und γ -Energie gegenüber. Adaptiert nach Schicha [63] und der S1-Leitlinie zur Therapie somatostatinrezeptorexprimierender Tumoren [64].

Aufgrund langer Halbwertszeiten, schlechter Tumorpenetration und signifikanter hämatologischer Nebenwirkungen in Studien haben sich PSMA-Antikörper klinisch nicht durchgesetzt [44, 65].

1.5. ^{177}Lu -PSMA-617 Radioligandentherapie

Die Heidelberger Arbeitsgruppe um Benesova und Haberkorn untersuchten den PSMA-Inhibitor PSMA-617. Durch Konjugation des chelatisierenden Komplexbildners 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1,4,7,10-tetraessigsäure (DOTA) mit PSMA-Liganden und Kopplung an unterschiedliche Radionuklide können diese für die Bildgebung und Therapie verwendet werden [56]. Für die PET/CT hat sich

dabei der Positronenstrahler ^{68}Ga und für die Radioligandentherapie der kombinierte β - und γ -Strahler ^{177}Lu durchgesetzt [44]. Im Vergleich zu ^{131}I -markierten Liganden erhoffte man sich durch den Einsatz von ^{177}Lu eine geringere Hämatoxizität auf Grund des geringeren Anteils an γ -Strahlung erhofft [56]. Zugleich weist ^{177}Lu eine niedrigere β -Energie, niedrigere Gewebereichweite und kürzere Halbwertszeit als ^{131}I auf (siehe Tabelle 1, Kapitel 1.4.). Durch die vergleichsweise geringere γ -Strahlung und kürzere Halbwertszeit von ^{177}Lu sind die auf den Patienten einwirkenden Nebenwirkungen Strahlung insgesamt geringer und der stationäre Aufenthalt kürzer [56, 58].

Abbildung 2 zeigt den schematischen Aufbau des in dieser Studie verwendeten Radiopharmakons ^{177}Lu -DKFZ-PSMA-617.

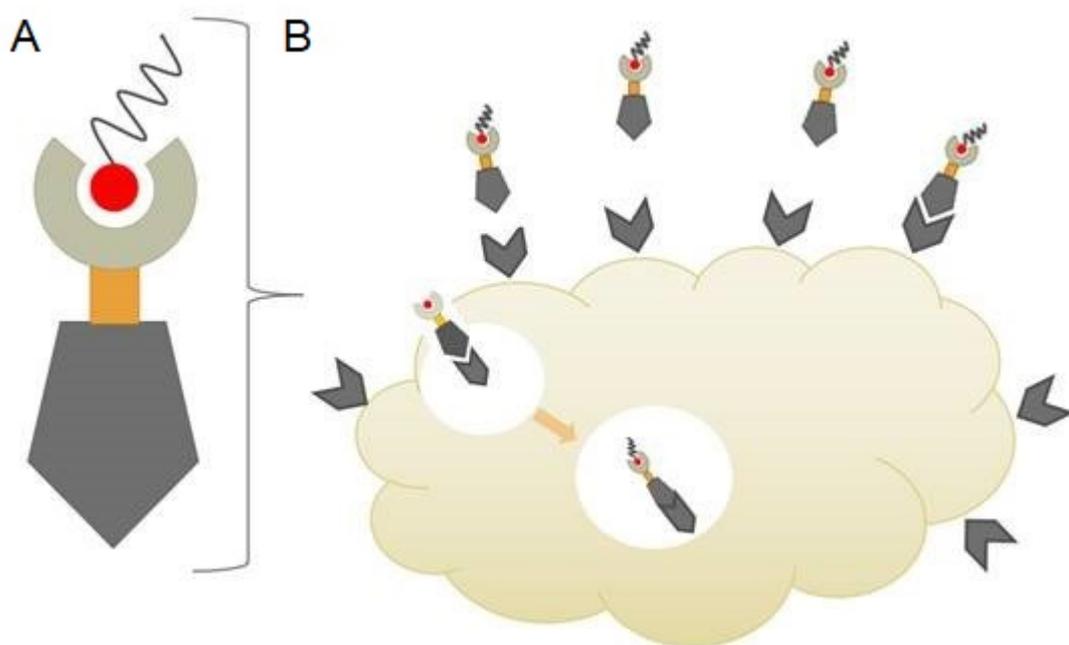


Abbildung 2: Schematischer Aufbau und Internalisierung des Radiopharmakons ^{177}Lu -DKFZ-PSMA-617

Modifiziert nach [66] und [67]

- A) Aufbau des Radioliganden: ^{177}Lu -DKFZ-PSMA-617 besteht aus dem β - und γ -Strahlung emittierenden (Pfeil) Radionuklid ^{177}Lu (rot), das mittels des Chelators DOTA (hellgrau) und des Linkers (orange) an den PSMA-Liganden (dunkelgrau) gekoppelt wurde.
- B) Bindung des Liganden an die extrazelluläre PSMA-Domäne mit anschließender Internalisierung des PSMA-Ligandenkomplexes und Endoradiotherapie der Tumorzelle.

1.6. Fragestellung dieser Arbeit

Bei Patienten mit metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom stellen die oben erwähnten Therapieoptionen palliative Therapiemöglichkeiten ohne kurativen Ansatz dar. Diese Therapieoptionen werden im Rahmen der multimodalen Therapie des Prostatakarzinoms meist bei allen Patienten ausgeschöpft. Die Radioligandentherapie stellt eine neu entwickelte, Therapie dar und ermöglicht eine intrazelluläre Applikation radioaktiver Strahlung durch spezifische Bindung und Internalisierung von PSMA [56].

Ziel dieser Dissertation ist die Untersuchung der Nebenwirkungen und des Therapieansprechens nach einer ^{177}Lu -PSMA-617 Radioligandentherapie bei Patienten mit metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinomen.

2. Material und Methoden

2.1. Ablauf der ¹⁷⁷Lu-PSMA-Radioligandentherapie

2.1.1. Indikationsstellung

Die Indikationsstellung erfolgt durch die behandelnden Nuklearmediziner und Urologen. Nach der Anamnese und körperlichen Untersuchung finden eine Blutentnahme, eine ⁶⁸Ga-11-PSMA PET/CT und eine ^{99m}Technetium-Mercaptoacetyltriglycin (MAG3)-Nierenzintigraphie statt.

Laborchemisch werden die Leberenzyme, das Kreatinin, die Elektrolyte, das Blutbild, die Blutgerinnung, das PSA, die Lactatdehydrogenase (LDH), die alkalische Phosphatase (AP) und das Thyreoidea-stimulierende Hormon (TSH) bestimmt. In der ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT wird das PSMA-Speicherverhalten der Tumoraläsionen analysiert. Die maximale PSMA-Anreicherung der Läsionen muss die mittlere Speicherung der Speicheldrüsen übersteigen. Die MAG3-Nierenzintigraphie dient der präzisen Beurteilung der *Gesamtclearance* und der Diagnose obstruktiver Abflussstörungen. Die Nierenfunktion, die Nierenperfusion und das Ausscheidungsverhalten können seitengetreunt ermittelt und beurteilt werden [68]. Dadurch ist die Indikationsstellung zur prätherapeutischen Anlage eines Doppel-J-Katheters bei obstruktiven Abflussverhältnissen möglich, wodurch sich gegebenenfalls hohe Nierendosen im Rahmen der Therapie durch Akkumulation des nicht im Tumor aufgenommenen Radiopharmakons im Nierenbeckenkelchsystem vermeiden lassen können.

Absolute Kontraindikationen für die ¹⁷⁷Lu-PSMA-RLT sind eine hochgradige Einschränkung der Knochenmarksfunktion oder der Nierenfunktion sowie eine Einklemmung von Rückenmark oder peripheren Nerven durch Tumorgewebe.

2.1.2. Einschlusskriterien für die ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 Radioligandentherapie

Entsprechend der Konsensusempfehlung der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin [69] müssen Patienten vor einer PSMA-RLT folgende Kriterien erfüllen:

1. Histopathologisch gesichertes Prostatakarzinom,
2. nicht-resektable Metastasen,

3. progrediente Erkrankung unter leitliniengerechter Therapie (zum Beispiel Abirateron, Enzalutamid, Docetaxel und Cabazitaxel)
4. nachgewiesene PSMA-Expression der Tumorzellen
5. Leukozytenzahl > 3000 / μ l und Thrombozytenzahl > 75000 / μ l,
6. normale oder nur gering eingeschränkte Nierenfunktion
7. AST und ALT < 5-fach über die obere Norm erhöht und
8. Keine myelosuppressive Therapie innerhalb der letzten sechs Wochen vor Beginn der RLT [69].

Nach ausführlicher Aufklärung über die möglichen Nebenwirkungen und den Therapieablauf gaben alle Patienten ihr schriftliches Einverständnis zur Durchführung der RLT. Die Datenerhebung für die Studie erfolgte retrospektiv anhand anonymisierter Patientendaten. Aufgrund der retrospektiven Auswertung vollständig anonymisierter Daten wurde durch die zuständige Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München eine Unbedenklichkeitsbescheinigung ausgestellt.

2.1.3. Ablauf zweier Therapiezyklen

Die RLT findet im Rahmen eines viertägigen stationären Aufenthaltes auf einer nuklearmedizinischen Therapiestation statt. Täglich werden die Leberenzyme, das Kreatinin, die Elektrolyte, das Differentialblutbild und die Gerinnungsparameter bestimmt. Die akkumulierte Strahlendosis des Nierenparenchyms und der Speicheldrüsen wurde bei 15 Patienten anhand täglich durchgeführter planarer Szintigraphien und SPECT/CT-Untersuchungen berechnet. Mittels der dreidimensionalen SPECT-Aufnahmen lässt sich so die Strahlendosis in gesunden Organen und Tumorgewebe berechnen.

Vier Wochen nach der RLT erfolgt die ambulante Wiedervorstellung des Patienten zur Kontrolle oben genannter Blutwerte und zur anamnestischen Beurteilung des Therapieverlaufes. Im Anschluss findet eine erneute MAG3-Nierenzintigraphie zum Ausschluss neu aufgetretener Nierenfunktionsstörungen und früher therapieassoziiierter Nebenwirkungen statt.

Der zweite Therapiezyklus erfolgt acht Wochen nach dem ersten Zyklus beziehungsweise vier Wochen nach der Zwischenkontrolle. Die Konsensusempfehlung der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin zur ^{177}Lu -PSMA RLT rät, dass zwischen zwei Therapiezyklen möglichst acht Wochen liegen sollen. Durch den so gewählten Zeitraum sollen etwaige hämatologische Toxizitäten erkannt und gleichzeitig ein PSA-Anstieg bei zu langer Therapiepause vor dem nächsten Zyklus verhindert werden [69].

Vier Wochen nach dem zweiten Zyklus erhält der Patient einen erneuten ambulanten Termin zur Besprechung und Blutentnahme. Acht Wochen nach dem zweiten Zyklus findet das abschließende *Staging* mittels erneuter ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT statt. Es wird der subjektive Therapieerfolg durch den Patienten bezüglich Schmerzsymptomatik und Lebensqualität erfragt. Zur Objektivierung des Therapieansprechens und zum Ausschluss therapieassoziierter Toxizitäten erfolgen eine Blutentnahme, eine MAG3-Nierenzintigraphie und eine PSMA PET/CT. Das objektivierbare Therapieansprechen in der PSMA-PET/CT wurde anhand der RECIST 1.1 Kriterien (siehe 2.4) evaluiert. Bei gutem Therapieansprechen können weitere Zyklen der PSMA-RLT nach dem gleichen Schema durchgeführt werden. Einen grafischen Überblick des Ablaufs zweier Therapiezyklen gibt die Abbildung 3.

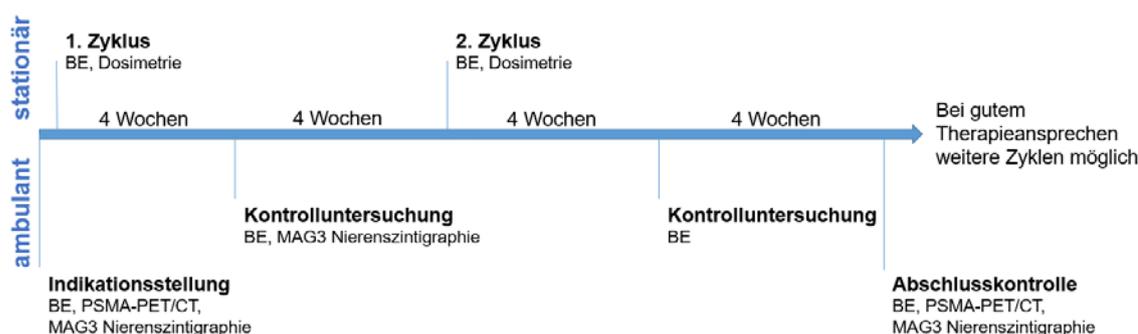


Abbildung 3: Therapieschema

Beispielhafter zeitlicher Ablauf zweier aufeinander folgenden Therapiezyklen mit Kontrolluntersuchungen. Nach Indikationsstellung erfolgt stationär der 1. Zyklus. Die Kontrolluntersuchungen finden jeweils vier und acht Wochen nach Therapie statt (BE = Blutentnahme). Das *Abschlussstaging* erfolgt im Rahmen der Kontrolluntersuchungen acht Wochen nach dem 2. Zyklus.

2.1.4. Verabreichung der Therapiesubstanz $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$

Die Applikation der Therapiesubstanz erfolgt am ersten Tag eines viertägigen stationären Aufenthaltes. Aus strahlenschutzrechtlichen Gründen ist ein stationärer Aufenthalt in einer nuklearmedizinischen Therapiestation von mindestens 48 Stunden nach Injektion der Therapiesubstanz erforderlich. $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$ wird über einen Zeitraum von circa 20 Minuten kontinuierlich über eine Spritzenpumpe langsam intravenös verabreicht. Die Patienten erhalten zusätzlich täglich bis zur Entlassung 50 mg Prednisolon intravenös und 1L 0,9% NaCl intravenös oder eine äquivalente Flüssigkeitsmenge peroral. Präventiv werden 4 mg Odansetron als Antiemese sublingual verabreicht. Um den Blutfluss und damit die Radioligandenaufnahme der Glandula Parotis und den submandibulären Speicheldrüsen zu reduzieren, wird diese Region mittels Kühlkompressen lokal für einen Zeitraum von 10 min vor Beginn der RLT bis zu sechs Stunden nach Applikation gekühlt.

Abbildung 4 zeigt das Vorgehen während des stationären Aufenthaltes nach Applikation der Therapiesubstanz. Zur post-therapeutischen Berechnung der Organ dosis (siehe 2.6.) wurden bei 15 Patienten planare Szintigraphien und SPECT-Aufnahmen an allen 4 Tagen des stationären Aufenthaltes durchgeführt.



Abbildung 4: Vorgehen nach Applikation der Therapiesubstanz $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$

Kontrolluntersuchungen und zeitlicher Ablauf des stationären Aufenthaltes während eines Therapiezyklus. Eine, 24, 48 und 72h nach Applikation der Therapiesubstanz $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$ werden planare szintigraphische und SPECT-Aufnahmen zur Ermittlung der Dosimetrie angefertigt. Zusätzlich wurde Blut zur Aktivitätsbestimmung des Radiopharmakons abgenommen.

Die Patienten werden täglich nach ihrem Befinden und dem subjektiven Auftreten von Nebenwirkungen befragt und körperlich untersucht.

2.2. Überwachung von Nebenwirkungen

Zur Erfassung akut am Therapietag und subakut im stationären Verlauf aufgetretener therapieassoziierter Nebenwirkungen erfolgen tägliche Blutentnahmen zur Messung der Elektrolyte, des Blutbildes, der Leberenzyme und des Kreatinins sowie eine körperliche Untersuchung. Die glomeruläre Filtrationsrate wurde anhand der *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) berechnet, da diese anderen Formeln bei eingeschränkter Nierenfunktion überlegen ist [70].

Kontrolltermine jeweils vier und acht Wochen nach jedem Therapiezyklus dienen der Erfassung verzögert eingetretener latenter Toxizitäten. Es wurde die Blutuntersuchung der oben genannten Parameter wiederholt und eine MAG3-Nierenfunktionsszintigraphie durchgeführt.

Zur objektiven Beurteilung eingetretener therapieassoziierter Toxizitäten wurde die zum Zeitpunkt der Datenerhebung aktuellste Version 4.0 der *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) des *National Cancer Institute* verwendet [71]. Die CTCAE-Kriterien unterteilen unerwünschte Ereignisse in fünf Gruppen. Grad 1 entspricht leichten Nebenwirkungen, die dem Patienten unter Umständen nicht selbst auffallen. Grad 2 umfasst moderate Nebenwirkungen, die den Patienten in seinem Alltag nicht einschränken. Demgegenüber stehen die schweren Nebenwirkungen ab Grad 3, wobei viertgradige unerwünschte Ereignisse eine unmittelbare Lebensbedrohung darstellen. Wenn vorausgehende Nebenwirkungen für den Tod des Patienten verantwortlich sind, handelt es sich um Grad 5 unerwünschter Ereignisse [71]. Bei Laborwerten werden die jeweiligen Grenzen der einzelnen Grade angegeben, bei Symptomen die Ausprägungsschwere.

	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5
Beschreibung des unerwünschten Ereignisses	Asymptomatisch bis gering symptomatisch	Moderat	Schwerwiegend, aber nicht lebensbedrohlich	Lebensbedrohlich	Tödlich
Intervention	Überwachung	Minimale, nicht-invasive Intervention	Stationäre Aufnahme oder Verlängerung des Aufenthaltes	Dringliche Intervention	

Tabelle 2: Beschreibung der unerwünschten Ereignisse nach den CTCAE-Kriterien (v4.0) [71]

Es sind die Beschreibungen unerwünschter Ereignisse nach Gradeinteilung der CTCAE-Kriterien 4.0 aufgelistet. Die entsprechende Maßnahme ist den jeweiligen Schweregraden zugeordnet.

Die CTCAE-Kriterien enthalten keine Graduierung für die in der MAG3-Nierenzintigraphie ermittelten tubuläre Extraktionsrate (TER). Unerwünschte Ereignisse betreffend die TER wurden daher folgendermaßen definiert: Grad 1, 67-100% der unteren Normgrenze; Grad 2, 33-66% der unteren Normgrenze; Grad 3, 0-32% der unteren Normgrenze. Für die Klassifizierung aller anderen Toxizitäten wurden die CTCAE-Kriterien angewendet.

2.3. Objektivierung von Lebensqualität und Schmerzen

Zur Einschätzung des Therapieerfolges auf die Lebensqualität der Patienten füllten alle Patienten einen modifizierten FACT-GP (*Functional Assessment Of Cancer Therapy - General Population*) Fragebogen aus [72]. Durch den Fragebogen wurden die Aspekte der Lebensqualität (*Quality of Life, QoL*) objektiviert und dadurch analysierbar. Es wurden die Ergebnisse der Fragebögen vor Beginn der RLT und nach zwei beziehungsweise vier Therapiezyklen ausgewertet.

Es werden vier Fragen zum Schmerzempfinden mittels numerischer Schmerzskala gestellt. Völlige Schmerzfreiheit entspricht hierbei 0 Punkten, der stärkste vorstellbare Schmerz 10 Punkten. Maximal können für das Schmerzempfinden 40 Punkte vergeben werden. Je höher die erreichte Punktzahl, desto stärker ist der empfundene Schmerz. Entsprechend dem *Wisconsin Brief Pain Questionnaire* werden die vier Kategorien stärkste Schmerzen, geringste Schmerzen, durchschnittliche Schmerzen und momentane Schmerzintensität

abgefragt [73]. Die Patienten markieren auf dem Fragebogen ihre stärksten Schmerzen der letzten 24 Stunden, ihre geringsten Schmerzen der letzten 24 Stunden, ihre durchschnittlichen Schmerzen und die aktuelle Schmerzintensität. Der Fragebogen ist als Abbildung 10 im Anhang enthalten. Aus der erreichten Punktzahl der vier Fragen zum Schmerzempfinden wurde die Summe gebildet und die prozentuale Änderung nach einem, zwei und vier Zyklen berechnet. Als Verschlechterung wurde eine Schmerzzunahme um mindestens 30% oder eine Steigerung der Schmerzmedikation gewertet. Als Verbesserung wurde eine Schmerzabnahme um mindestens 30% oder eine Deeskalation der Schmerztherapie definiert. Dazwischen liegende Werte wurden als konstant bezeichnet. *Complete Response* (CR) wurde als vollkommene Schmerzfreiheit definiert.

An den Schmerzfragebogen schließen sich 17 Fragen zur Lebensqualität des Patienten an. Abgefragt werden dabei körperliches Wohlbefinden, Funktionsfähigkeit im Alltag und vegetative Symptomatik. Die maximal erreichbare Gesamtpunktzahl beträgt 54. Im Gegensatz zu dem oben genannten Schmerzfragebogen bedeutet hier eine hohe Punktzahl einen guten Zustand des Patienten. Der verwendete Fragebogen ist als Abbildung 11 im Anhang dargestellt.

Die sechs Fragen zum körperlichen Wohlbefinden beziehen sich auf die empfundene Lebensenergie, Übelkeit, familiäre Bedürfnisse, Nebenwirkungen unter der laufenden Therapie und das allgemeine Krankheitsgefühl.

Die sechs Fragen der Funktionsfähigkeit beziehen sich auf die Arbeitsfähigkeit, Schlafqualität und Lebensfreude der Patienten. Es wird als letzte Frage des Abschnittes explizit gefragt, ob der Patient mit seiner derzeitigen Lebensqualität zufrieden ist.

Unter Weiteres werden fünf Fragen des Vegetativums zu Gewichtsverlust, Appetit, Verdauungsproblemen und Miktionsproblemen zusammengefasst.

Es wurde aus allen drei Teilbereichen der Lebensqualität die Summe gebildet und die prozentuale Änderung von der *Baseline* nach zwei und vier Zyklen in Prozent ermittelt. Eine Zunahme der Punktzahl um mindestens 30% wurde als

Verbesserung gewertet, eine Abnahme um mindestens 30% als Verschlechterung. Die Werte dazwischen wurden als konstante Lebensqualität gewertet.

2.4. RECIST 1.1 Kriterien

Das objektive Therapieansprechen wurde anhand der morphologischen Tumorgroße evaluiert. Die *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* in der Version 1.1 (RECIST 1.1) dienen der Objektivierung eines Tumorprogresses oder des therapeutischen Ansprechens anhand morphologischer Gesichtspunkte [74]. Die RECIST-Kriterien wurden auf die CT der *Baseline* PSMA-PET/CT bei Indikationsstellung sowie die Folgeuntersuchungen nach zwei und vier Therapiezyklen angewendet.

Maligne Läsionen werden nach RECIST in messbar und nicht messbar unterteilt. Tumorkläsionen gelten als messbar, wenn sie CT-morphologisch mindestens einen Längsdurchmesser von 10 mm aufweisen. Maligne vergrößerte Lymphknoten gelten ab einem Kurzachsendurchmesser von mindestens 15 mm als messbar. Osteolytische oder gemischt osteolytisch-osteoblastische Läsionen sind messbar, wenn der weichgewebige Anteil der ossären Metastase ≥ 10 mm Längsdurchmesser aufweist.

Läsion	Messbare Tumorkläsionen	Messbare maligne Lymphknoten	Messbare osteolytische Metastasen
Größe	≥ 10 mm Längsdurchmesser	≥ 15 mm Kurzachsendurchmesser	≥ 10 mm Längsdurchmesser der Weichteilkomponente

Tabelle 3: Messbare maligne Läsionen in der CT nach RECIST 1.1 [74]

Gegenüberstellung der messbaren Läsionen. Tumorkläsionen und maligne Lymphknoten gelten als messbar, wenn sie oben genannte Voraussetzungen erfüllen. Es handelt sich nur um Kriterien zur Anwendung auf die CT.

Als nicht-messbar gelten Tumorkläsionen kleiner als 10 mm, Lymphknoten zwischen 10 und 15 mm Größe und tatsächlich nicht zu vermessende Pathologien wie Aszites. Rein osteoblastische Knochenmetastasen sind nicht messbar.

Läsion	Nicht-messbare Tumorkläsionen	Nicht-messbare maligne Lymphknoten	Osteoblastische Knochenmetastasen
Größe	< 10 mm Längsdurchmesser	10 - 15 mm Kurzachsendurchmesser	-

Tabelle 4: Nicht-messbare maligne Läsionen in der CT nach RECIST 1.1 [74]

Es sind die nicht-messbaren malignen Läsionen gegenübergestellt. Es handelt sich um die nur auf die CT anwendbaren Kriterien.

Zuvor bereits lokal behandelte Tumorkläsionen sind messbar, wenn ein eindeutiger Größenprogress vorliegt. Als Nicht-Zielläsionen gelten Lymphknoten mit einer Größe zwischen 10 und 15 mm, da diese nicht messbar sind. Ihre Größe trägt nicht zur Gesamtsumme bei. Es wird stattdessen ihre An- oder Abwesenheit bewertet [74].

Wenn in der *Baseline* CT mehr als eine nach oben genannten Kriterien messbare Läsion besteht, können maximal 5 Läsionen insgesamt und maximal 2 Läsionen pro Organ als Zielläsionen festgelegt werden. Als Zielläsionen werden die größten messbaren Läsionen ausgewählt. Die Größe der ausgewählten Zielläsionen in Millimeter wird addiert. Dabei geht der Längsdurchmesser der Zieltumorkläsionen und der Kurzachsendurchmesser der ausgewählten Lymphknoten in die Rechnung ein [74].

Zur Objektivierung des Therapieansprechens werden die Summe der Zielläsionengröße zu Beginn und nach der Therapie verglichen. *Complete Response* (CR) setzt das Verschwinden aller Zielläsionen und Nicht-Zielläsionen voraus; Lymphknoten dürfen im Kurzachsendurchmesser maximal 10 mm messen. Ein teilweises Therapieansprechen (*Partial Response*, PR) bedeutet posttherapeutisch eine Reduktion der errechneten Summe um mindestens 30% zum Ausgangswert. Der Krankheitsprogress (*Progressive Disease*, PD) wird definiert als eine posttherapeutische Summenzunahme um mindestens 20%. Wenn weder die Kriterien für *Partial Response* noch für *Progressive Disease* erfüllt sind, wird der Zustand als *Stable Disease* bezeichnet [74].

Ansprechen	Complete Response CR	Partial Response PR	Stable Disease SD	Progressive Disease PD
Zielläsionen	Keine mehr vorhanden	Abnahme der errechneten Summe um $\geq 30\%$ zur <i>Baseline</i>	Erfüllt weder PR noch PD in Bezug auf die kleinste je gemessene Summe	Zunahme der kleinsten je errechneten Summe um $\geq 20\%$, Mindestzunahme 5 mm; alternativ Auftreten mindestens einer neuen Läsion
Nicht-Zielläsionen	Keine mehr vorhanden			Neuauftreten oder "eindeutiger Progress"

Tabelle 5: CT-morphologisches Ansprechen nach RECIST 1.1 [74]

Kriterien zur Einteilung des Therapieansprechens nach RECIST-Kriterien. Für eine *Complete Response* CR dürfen weder Nicht-Zielläsionen noch Zielläsionen vorhanden sein, Lymphknoten müssen < 10 mm sein. Für eine PR muss die errechnete Summe der Zielläsionen um mindestens 30% kleiner als der Ausgangswert sein. Eine PD liegt vor bei Zunahme um mindestens 5 mm und mindestens 20% im Vergleich zur kleinsten je errechneten Summe (nicht zwingend *Baseline*) der Zielläsionen oder bei Neuauftreten einer Zielläsion. Bei Neuauftreten mindestens einer Nicht-Zielläsion handelt es sich ebenfalls um eine PD. Die Definition eines eindeutigen Progresses ist zu komplex zur tabellarischen Darstellung und der Fall ist in dieser Studie nicht eingetreten. Eine SD erfüllt weder Kriterien der PR noch PD [74].

2.5. Radioaktive Markierung von PSMA-617 mit ^{177}Lu Lutetium zur Radioligandentherapie

Der verwendete Vorläufer beziehungsweise *Precursor* DOTA-PSMA-617 wurde von der Firma ABX GmbH (Radeberg, Deutschland) bezogen. DOTA-PSMA-617 wurde in 1,5 ml Acetatpuffer unter einem pH = 4,8 aufgelöst, der zusätzlich 10 mg/ml Dihydrobenzoesäure enthielt. Die so entstandene Lösung wurde einem noch keinen *Carrier*-tragenden $^{177}\text{LuCl}_3$ in 0,04 M HCl aus der Herstellung der ITG GmbH (Garching, Deutschland) zugefügt. Anschließend wurden die Substanzen für 30 min zwischen 90 und 100°C erhitzt. Die Menge des *Precursors* betrug 20 $\mu\text{g}/\text{GBq } ^{177}\text{Lu}$. In dem abschließenden PBS-gepufferten Ansatz wurde ein radiochemischer Gehalt von ^{177}Lu -PSMA-617 über 95% und eine radiochemische Reinheit über 99% gemessen.

2.6. Dosimetrie

Als Dosimetrie wird die Bestimmung der Aktivitätsakkumulation über die Zeit bezeichnet. Die Dosimetrie dient der Überwachung der absorbierten Strahlendosis kritischer Organe in Abhängigkeit von Therapieeffekten und applizierter Dosis. Dosimetrische Daten ermöglichen die Ermittlung einer optimal hohen

therapeutischen Dosis bei gleichzeitig möglichst wenig Nebenwirkungen [75]. Als kombinierter β - und γ -Strahler eignet sich das Radionuklid ^{177}Lu neben der Therapie mit der energiereichen β -Strahlung auch zur szintigraphischen Messung mittels einer γ -Kamera und somit zur Berechnung der Tumordosimetrie mittels SPECT/CT [76]. Als Besonderheit dieser Studie wurde zu jedem Therapiezyklus sowohl eine Ganzkörperdosis als auch Organdosen berechnet.

Es wurden 1, 24, 48 und 72 Stunden nach Applikation der Therapiesubstanz szintigraphische Ganzkörper- und SPECT-Aufnahmen des Abdomens und des Kopfes angefertigt und Blutproben entnommen. Anhand der vier SPECT-Aufnahmen wurden Zeit-Aktivitäts-Kurven für Nieren, Tumorläsionen, Leber, Milz und Speicheldrüsen ermittelt. Die Knochenmarksdosis wurde anhand planarer szintigraphischer Aufnahmen und der Bestimmung der Blutaktivität ermittelt [75, 77].

3. Ergebnisse

3.1. Patientenkollektiv

Es wurden retrospektiv die Daten von 15 Patienten mit einem kastrationsresistenten, metastasierten Prostatakarzinom ausgewertet, die im Zeitraum von September 2014 bis September 2016 eine PSMA-RLT erhalten haben.

Alle Patienten wurden mit mindestens zwei Therapiezyklen behandelt. Insgesamt wurden 39 Zyklen appliziert. Bei fünf Patienten betrug die Aktivität der ersten beiden Therapiezyklen 3,7 GBq. Die weiteren elf Patienten erhielten eine Aktivität von 6,0 GBq pro Zyklus.

Applizierte Aktivität	1. Zyklus	2. Zyklus	3. Zyklus	4. Zyklus	Σ
3,7 GBq	5	5	0	0	10
6,0 GBq	10	10	5	4	29

Tabelle 6: Anzahl der Zyklen nach applizierter Aktivität

Anzahl der durchgeführten Therapien unterteilt in Zyklen beider Aktivitätsgruppen. Insgesamt wurden 39 Therapiezyklen bei 15 Patienten appliziert.

Die Altersspanne des untersuchten Patientenkollektivs reichte von 54 bis 91 Jahre bei Beginn der RLT. Die durchschnittliche Größe betrug 176,5 cm und das durchschnittliche Gewicht 81,6 kg. Die initialen Tumorstadien nach TNM-Klassifikation reichten von 2b bis 4; die *Gleason-Scores* reichten von 7 bis 10. Die PSA-Werte vor Therapiebeginn variierten stark mit Werten unterhalb der Nachweisgrenze bis zu 10661 ng/ml. Tabelle 7 fasst die Patientencharakteristika zu Beginn der Studie zusammen.

	Median	Spanne	Anzahl
Alter [Jahre]	75	54 - 91	
Gleason Score	9	7a - 10	
<i>Gleason 7</i>			1 (7%)
<i>Gleason 8</i>			1 (7%)
<i>Gleason 9</i>			10 (67%)
<i>Gleason 10</i>			2 (13%)
<i>Gleason unbekannt</i>			1 (7%)
TNM Stadien bei Erstdiagnose			
T2			3 (20%)
T3			7 (47%)
T4			3 (20%)
T Stadium unbekannt			1 (7%)
N0			3 (20%)
N1			8 (53%)
N Stadium unbekannt			4 (27%)
M0			5 (33%)
M1			1 (7%)
M-Stadium unbekannt			9 (60%)
R0			2 (13%)
R1			10 (67%)
R-Stadium unbekannt			3 (20%)
Tumormarker vor Beginn der RLT			
PSA [ng/ml]	388	<0,03 - 10661	
Alkalische Phosphatase [U/L]	140	49 - 471	
Lactatdehydrogenase [U/L]	287	167 - 1220	

Tabelle 7: Patientencharakteristika bei Therapiebeginn

Übersicht über die Patientencharakteristika vor Beginn der RLT. Der *Gleason Score* und die TNM-Klassifikation wurde bei allen Patienten postoperativ oder bioptisch ermittelt. Die Tumormarker wurden vor Beginn der RLT bei der ambulanten Indikationsstellung ermittelt (siehe 2.1.1)

3.2. Vortherapien

Alle 15 Patienten sind mit mindestens zwei unterschiedlichen Therapieansätzen vorbehandelt worden. Tabelle 8 zeigt die erfolgten Vortherapien vor Beginn der RLT.

Vortherapien	Anzahl der Patienten [n = 15]
Prostatektomie	14 (93%)
Radiatio Lymphabfluss / Prostataloge	8 (53%)
Radiatio Lokalrezidiv	2 (13%)
Radiatio Knochenmetastasen	5 (33%)
Chemotherapie	10 (67%)
Hormonablative Therapie	15 (100%)
Bisphosphonate / Denosumab	9 (60%)
Radionuklidtherapie mit Radium-223	5 (33%)

Tabelle 8: Vortherapien

Überblick der erfolgten Vortherapien aller 15 Patienten. Angegeben sind die absolute Anzahl und der relative Anteil (%).

14 Patienten wurden in kurativer Intention prostatektomiert, eine adjuvante Bestrahlung der Prostataloge oder des Lymphabflussgebietes erhielten acht Patienten. Bei zwei Patienten wurde ein Lokalrezidiv strahlentherapeutisch behandelt. Fünf Patienten erhielten eine perkutane Radiatio von Knochenmetastasen, bei einem Patienten handelte es sich um eine palliative Indikation bei akuter Frakturgefährdung. Ein Patient erhielt eine Cyberknife-Bestrahlung cerebraler Metastasen.

Alle Patienten waren hormonablativ vorbehandelt. Im Median ging dem Beginn der RLT eine antihormonelle Therapie mit drei verschiedenen Substanzen (Spanne 1 bis 5) voraus. Jede vor der RLT begonnene hormonablative Therapie wurde mindestens bis zur Abschlusskontrolle des zweiten Zyklus ambulant vom behandelnden Urologen fortgeführt.

Vor Beginn der RLT erhielten zehn der Patienten eine Chemotherapie mit Docetaxel. Bei Rezidiven oder progredientem Verlauf unter Docetaxel erhielten fünf Patienten eine Zweitlinien-Chemotherapie mit Cabazitaxel; zwei davon in Kombination mit Estramustin. Fünf Patienten waren nicht in einem ausreichend

guten Gesundheitszustand für eine chemotherapeutische Behandlung vor der RLT („unfit for chemotherapy“).

Neun Patienten mit ossären Metastasen erhielten Bisphosphonate oder den RANK-L-Inhibitor Denosumab. Fünf Patienten mit ossären Metastasen wurden vor Beginn der ¹⁷⁷Lu-PSMA-RLT mit dem α -Strahler Radium-223 behandelt. Von ihnen erhielten vier der Patienten die maximale Anzahl von sechs Zyklen Radium-223.

3.3. Unerwünschte Ereignisse im Rahmen der Radioligandentherapie

Nebenwirkungen oder therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse wurden anhand der CTCAE-Kriterien klassifiziert [71]. Bei dieser Auswertung kam es im akuten Therapieverlauf zu keinen unerwünschten Ereignissen Grad 4 oder 5. Im posttherapeutischen Verlauf kam es bei zwei Patienten zu Grad 4 Nebenwirkungen, die im Folgenden aufgeführt werden.

3.3.1. Therapieassoziierte Toxizitäten

Tabelle 9 zeigt die subakut während des stationären Aufenthaltes und latent mit mindestens vier Wochen Verzögerung eingetretenen unerwünschten Ereignisse. Bereits bei Therapiebeginn und im Verlauf weiterhin erhöhte Werte wurden nicht berücksichtigt.

Eine leichtgradige Hyperkaliämie trat bei einem Patienten subakut im stationären, bei sechs Patienten im ambulanten Verlauf auf. Insgesamt hatten drei dieser Patienten zeitgleich eine Erhöhung des Kreatinins beziehungsweise Einschränkung der GFR. Sechs Patienten zeigten poststationär leichtgradig erhöhte Kreatinin-Werte bei gleichzeitig leicht eingeschränkter GFR. Bei vier Patienten wurde im Rahmen der Nierenzintigraphie eine Grad 1 oder Grad 2 Erniedrigung der TER ermittelt. Bei drei dieser Patienten lagen zeitgleich ein erhöhtes Kreatinin beziehungsweise eine eingeschränkte GFR oder eine Hyperkaliämie vor.

In der gesamten Nachverfolgungsdauer trat einmalig eine Grad 1 Bilirubin-Erhö-
hung während des stationären Aufenthaltes eines Patienten auf. Bei fünf

Patienten traten subakut leichtgradig erhöhte Werte der Aspartat-Aminotransferase auf, bei vier Patienten im ambulanten Verlauf. Keiner dieser Patienten hatte zeitgleich eine Erhöhung der γ -Glutamyltransferase. Bei insgesamt vier Patienten kam es zu einem Anstieg der γ -Glutamyltransferase, bei einem von ihnen handelte es sich um eine Grad 3 Erhöhung nach dem zweiten Zyklus.

Es wurde bei einem Patienten eine subakute und bei vier Patienten eine latente Erhöhung der alkalischen Phosphatase (AP) gemessen. Zwei Patienten hatten eine drittgradige Toxizität, allerdings waren bei beiden die Werte AP bereits bei Indikationsstellung erstgradig erhöht. Alle Patienten mit erhöhter AP litten auch unter einer ossären Metastasierung. Es liegt nahe, dass die Erhöhung der knochenspezifischen Subgruppe der AP geschuldet ist, die auch als Tumormarker für ossäre Metastasierung eingesetzt wird [78]. In Kapitel 3.4. wird das Ansprechen der AP erläutert.

Bei zwei Patienten wurde während ihres stationären Aufenthaltes eine leicht- beziehungsweise schwergradige Erhöhung der α -Amylase gemessen. Der Patient mit der leichtgradigen Einschränkung zeigte zeitgleich eine leichtgradige Erhöhung der Lipase. Ein weiterer Patient hatte eine drittgradige Toxizität der Lipase ohne Anstieg der α -Amylase.

Es wurde eine Leukopenie bei einem Patienten im stationären und acht Patienten im ambulanten Verlauf festgestellt. Einer der Patienten hatte eine Neutropenie, allerdings verneinte er Fieber oder andere infektassoziierte Symptome.

Die Anämie wurde entsprechend der CTCAE-Kriterien ausschließlich über die Hämoglobinkonzentration definiert. Sieben Patienten entwickelten subakut eine Anämie, zwei davon schwergradig. Zwei Patienten entwickelten im ambulanten Therapieverlauf eine Anämie, einer von ihnen mit schwerer Ausprägung.

Von insgesamt sechs Thrombozytopenien war eine schwergradig. Dieser Patient litt zeitgleich unter einer schwergradigen Anämie.

Unerwünschtes Ereignis	Subakut		Latent	
	Alle Grade	Grad 3 + 4	Alle Grade	Grad 3 + 4
Hyperkaliämie	1 (7%)	0	6 (40%)	0
Kreatinin	0	0	5 (33%)	0
GFR	1 (7%)	0	6 (40%)	0
TER	-	-	4 (27%)	0
Bilirubin erhöht	1 (7%)	0	0	0
Aspartat-Aminotransferase erhöht	5 (33%)	0	4 (27%)	0
γ-Glutamyltransferase erhöht	1 (7%)	0	3 (20%)	1 (7%)
Alkalische Phosphatase erhöht	1 (7%)	0	4 (27%)	2 (13%)
Amylase erhöht	2 (13%)	1 (7%)	0	0
Lipase erhöht	2 (13%)	1 (7%)	0	0
Leukozyten erniedrigt	1 (7%)	0	8 (53%)	1 (7%)
Neutrophilenzahl erniedrigt	0	0	1 (7%)	0
Hämoglobin erniedrigt	7 (47%)	2 (13%)	2 (13%)	1 (7%)
Thrombozyten erniedrigt	1 (7%)	0	5 (33%)	1 (7%)

Tabelle 9: Therapieassoziierte Toxizitäten

Subakute Ereignisse ereigneten sich posttherapeutisch während des stationären Aufenthaltes. Latente Ereignisse beziehen sich auf unerwünschte Ereignisse im ambulanten posttherapeutischen Verlauf. Ebenfalls ermittelte INR und TSH sind hier nicht aufgeführt, da es zu keinen Toxizitäten kam. Toxizitäten der TER sind in den CTCAE-Kriterien nicht aufgeführt, sodass ein Abfall > 30% als Grad 1 und ein Abfall \leq 66% als Grad 2 definiert wurde. Erniedrigungen der TER > 66% wurden als Grad 3 definiert; diese traten während der Beobachtungsdauer nicht auf.

Mit Ausnahme der TER wurden alle Toxizitäten nach CTCAE-Kriterien bewertet. Da die MAG3-Nierenzintigraphie bereits acht Wochen nach dem Therapiezyklus durchgeführt wird, liegen keine subakuten Werte für die TER vor. Ein Patient zeigte bereits vor Beginn der Therapie eine obstruktive Abflussstörung. Nach zwei Therapiezyklen trat bei einem weiteren Patienten eine urodynamisch relevante Abflussstörung auf; diese blieb auch nach dem dritten Zyklus unverändert. Vier Patienten zeigten in der Nierenzintigraphie im Vergleich zur Ausgangsuntersuchung eine leichte Reduktion ihrer Nierenfunktion.

In beiden Therapiegruppen, die entweder mit 3,7 oder 6,0 GBq behandelt wurden, traten Nebenwirkungen in einem ähnlichen Verhältnis auf. Tabelle 10 vergleicht die beiden Gruppen hinsichtlich des Auftretens von unerwünschten

Ereignissen. Zwei Patienten erhielten nach zwei Zyklen in die höhere Standard-Therapiedosis mit 6,0 GBq.

	3,7 GBq	6,0 GBq
Gesamtanzahl unerwünschter Ereignisse	20	48
Applizierte Zyklen	10	29
Anzahl Patienten	5	12
Durchschnittliche Anzahl unerwünschter Ereignisse pro Patient	4	4

Tabelle 10: Anzahl unerwünschter Ereignisse

Die Gesamtzahl unerwünschter Ereignisse bezieht sich auf Toxizitätsdifferenzen zum Ausgangswert (siehe oben). Es wurden alle erst- bis drittgradige Änderungen der Toxizitäten summiert.

Es traten keine schweren Nebenwirkungen mit einem CTCAE Grad 3 oder 4 im Rahmen der ambulanten Nachsorge nach drei und vier Zyklen sowie des stationären Aufenthalts während des 4. Zyklus auf. Insgesamt traten 13 drittgradige und zwei viertgradige Toxizitäten auf.

Bei Patient 12 aus der 6,0 GBq Therapiegruppe kam es im Rahmen des stationären Aufenthalts im dritten Therapiezyklus zu einer drittgradigen Anämie. Patient 8 aus der 6,0 GBq Therapiegruppe erhielt während des stationären Aufenthalts des zweiten Zyklus eine Transfusion von zwei Erythrozytenkonzentraten bei einer drittgradigen Anämie. Im ambulanten Verlauf entwickelte er eine Leukozytopenie und eine drittgradige Erhöhung der γ -Glutamyltransferase.

Patient 14 entwickelte eine drittgradige Erhöhung der α -Amylase im akuten Verlauf seines ersten Zyklus. In der Abschlusskontrolle nach dem zweiten Zyklus zeigten sich eine drittgradige Anämie, eine drittgradige Erhöhung der Alkalischen Phosphatase und eine viertgradige Thrombozytopenie. Der Patient verstarb wenige Tage später an seiner fortgeschrittenen Erkrankung.

Patient 5 zeigte im ambulanten Verlauf des ersten und im stationären Verlauf des zweiten Zyklus eine drittgradige Toxizität der γ -Glutamyltransferase. In der ambulanten Nachsorge des zweiten Zyklus wurden eine drittgradige Toxizität der alkalischen Phosphatase und Lipase sowie eine viertgradige Toxizität der γ -Glutamyltransferase gemessen. Der Patient gab außerdem neu aufgetretene epigastrische Schmerzen an. Die PSMA-PET/CT zeigte einen Progress der

bekannten Lebermetastasen mit Infiltration hepatischer Venen und intrahepatischer Cholestase. Der Patient verstarb sechs Wochen darauf an einem akuten Leberversagen durch den Tumorprogress.

3.3.2. Symptomatische unerwünschte Ereignisse

Jeweils vier und acht Wochen nach der Radioligandentherapie wurden die Patienten ambulant nachgesorgt. Anamnestisch wurde erhoben, ob die Patienten unter neu aufgetretenem Fieber, Abgeschlagenheit, Mundtrockenheit, trockenen Augen, Übelkeit, Geschmacksveränderungen litten. Diese Ereignisse wurden ebenfalls anhand der CTCAE-Kriterien 4.0 klassifiziert. Es traten keine Grad 4 oder 5 unerwünschten Ereignisse auf. Kein Patient berichtete Fieber oder Augentrockenheit. Tabelle 11 zeigt die Anzahl der Patienten, die unter den genannten Nebenwirkungen litten.

Unerwünschtes Ereignis	Alle Grade	Grad 3
Fatigue	6 (40%)	1 (7%)
Xerostomie	8 (53%)	0
Übelkeit / Erbrechen	6 (40%)	1 (7%)
Geschmacksveränderungen	4 (27%)	0
Diarrhö	2 (13%)	0

Tabelle 11: Symptomatische unerwünschte Ereignisse

Anzahl an Patienten, die im Therapieverlauf mindestens ein unerwünschtes Ereignis berichteten. Es zeigten sich keine viertgradigen Ereignisse.

Insgesamt drei Patienten bezeichneten sich als komplett beschwerdefrei während und nach der Therapie. Die häufigste Nebenwirkung war leichtgradige Mundtrockenheit mit acht betroffenen Patienten. Vier von ihnen berichteten nach dem ersten Therapiezyklus leichte Mundtrockenheit. Vier Patienten gaben leichte Geschmacksveränderungen an, wobei drei zeitgleich unter Mundtrockenheit litten.

Fünf Patienten berichteten leichte Abgeschlagenheit. Drei von ihnen litten nach dem ersten Zyklus unter leichter Abgeschlagenheit, bei zwei Patienten war diese nur vorübergehend bis zur nächsten Kontrolluntersuchung. Ein Patient litt nach vier Therapiezyklen unter so starker Fatigue, dass der er kaum mehr ambulante Termine wahrnehmen konnte.

Sechs Patienten litten unter leichter Übelkeit. Bei einer Zwischenkontrolle wurde eine drittgradige Übelkeit eines Patienten der 3,7 GBq Therapiegruppe nach dem zweiten Zyklus festgestellt, die gut auf eine antiemetische Medikation ansprach. In der Bildgebung der Abschlusskontrolle zeigte sich ein Tumorprogress seiner hepatischen Metastasierung mit intrahepatischer Cholestase.

3.3.3. Dosimetrie

Zur Abschätzung der auf die Organe einwirkenden Dosis waren von allen 15 Patienten dosimetrische Daten für 30 Therapiezyklen verfügbar. Die Strahlendosis wurde mittels planarer Szintigraphien und serieller quantitativer SPECT-Aufnahmen und Messung der radioaktiven Konzentration im Blut ermittelt. Zur Ermittlung der auf die Speicheldrüsen einwirkenden Strahlendosis wurden zusätzliche quantitative SPECT-Aufnahmen des Schädels bei zehn Patienten 1, 24, 48 und 72 h nach Applikation von 6,0 GBq ^{177}Lu -PSMA-617 akquiriert. Die mittels SPECT ermittelte Strahlendosis der Speicheldrüsen war dabei niedriger als nach Bestimmung mittels planarer Szintigraphie [75]. Die höchste Strahlendosis aller gesunden Organe wurde in den Speicheldrüsen ($1,0 \pm 0,6$ Gy/GBq) und Nieren (rechts / links $0,6 \pm 0,2$ und $0,5 \pm 0,3$ Gy/GBq) gemessen. Die mittlere Strahlendosis der Tumorkläsionen betrug $6,1 \pm 4,9$ Gy/GBq. Auf Leber, Milz und Knochenmark wirkte eine Dosis von maximal 0,1 Gy/GBq ein. Die maximale kumulative Nierendosis betrug 10,3 Gy, entsprechend 45% der Nieren-Schwellendosis von 23 Gy [79]. Die kritische Strahlendosis von 23 Gy der Nieren wurde bei keinem Patienten erreicht [75].

Die maximale kumulative Strahlendosis der Speicheldrüsen lag bei 16,5 Gy, entsprechend 33 - 63% der berichteten kritischen Dosisspanne von 26 - 50 Gy [80, 81]. Die nachfolgenden Patienten erhielten eine Therapie mit 6 GBq pro applizierten Zyklus anstatt der vorherigen 3,7 GBq. Zur Fortführung der Therapie über mehr als zwei Zyklen wurde eine maximale kumulative Dosis bis zu 37 GBq empfohlen [69].

3.4 Verbesserung der Lebensqualität

Mittels eines modifizierten FACT-GP Fragebogens wurde zu Beginn der Therapie und jeweils acht Wochen nach dem zweiten und vierten Zyklus die Lebensqualität erhoben.

Nach dem zweiten Therapiezyklus zeigten 11 von insgesamt 15 Patienten einen stabilen Verlauf bezüglich der subjektiven Lebensqualität. Ein Patient berichtete eine Verbesserung, drei litten unter einer Verschlechterung. Von vier Patienten nach dem vierten Zyklus hatten drei eine konstante Lebensqualität, ein Patient berichtete eine Verbesserung (für Tabelle siehe 3.5).

Abbildung 8 zeigt die größte je gemessene Verbesserung der Lebensqualität.

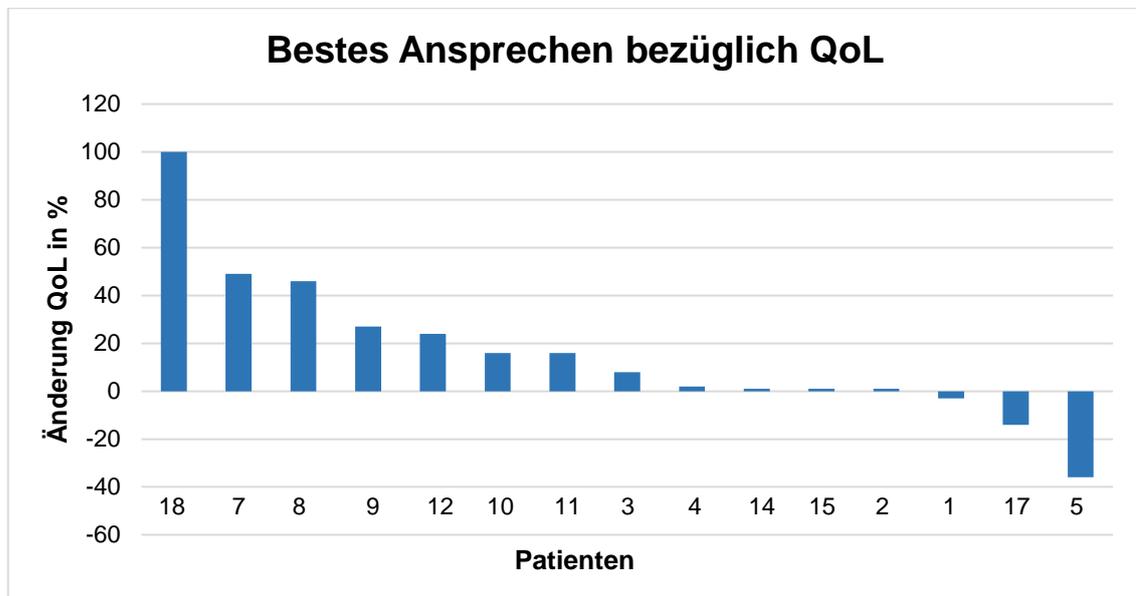


Abbildung 5: Bestes Ansprechen bezüglich QoL

Dargestellt ist das beste Ansprechen der Lebensqualität über den ganzen Therapieverlauf hinweg. Die Angabe erfolgt als Änderung in Prozent in Bezug auf den Ausgangswert. Die X-Achse gibt die Patientennummer an. Eine Zunahme der Lebensqualität entspricht positiven Werten, eine Verschlechterung negativen Werten.

In einem Feld für handschriftliche Anmerkungen haben Patient 4 und 12 (siehe 3.5.) eine Zunahme ihrer Lebensqualität gesondert betont. Beide berichteten über gesteigerten Appetit und eine Gewichtszunahme. Patient 12 fühlte sich subjektiv zunehmend selbstständig und konnte intensiver am Familienalltag teilnehmen und wieder Autofahren.

3.5. Schmerzreduktion

Vier Patienten hatten im gesamten Beobachtungszeitraum keine Schmerzen und sind deswegen nicht in der Auswertung aufgeführt. Ein Patient machte zu seinen Schmerzen vor Therapiebeginn keine Angaben, weswegen er aus der Auswertung ausgeschlossen wurde. Tabelle 14 (siehe unten) zeigt das Therapieansprechen der Schmerzen nach dem ersten, zweiten und vierten Zyklus.

Nach dem ersten Therapiezyklus war ein Patient vollkommen schmerzfrei, sechs Patienten zeigten ein partielles Ansprechen. Zwei Patienten berichteten einen stabilen Verlauf, einer eine Zunahme der Schmerzen.

Nach zwei Zyklen waren drei Patienten schmerzfrei, vier hatten zumindest eine teilweise Schmerzreduktion. Die drei restlichen Patienten gaben zunehmende Schmerzen an.

	QoL gesamt	Schmerz
Nach 1 Zyklus		n = 10
CR	-	1 (10%)
Verbesserung	-	6 (60%)
Konstant	-	2 (20%)
Verschlechterung	-	1 (10%)
Nach 2 Zyklen	n = 15	n = 10
CR	0	3 (30%)
Verbesserung	1 (7%)	4 (40%)
Konstant	11 (73%)	0
Verschlechterung	3 (20%)	3 (30%)
Nach 4 Zyklen	n = 4	n = 4
CR	0	1 (25%)
Verbesserung	1 (25%)	1 (25%)
Konstant	3 (75%)	1 (25%)
Verschlechterung	0	1 (25%)

Tabelle 12: Therapieansprechen von Lebensqualität und Schmerz

Darstellung der posttherapeutischen Änderung der Lebensqualität und Schmerzreduktion. Es sind die absoluten Zahlen und (%) angegeben. Vier Patienten waren stets schmerzfrei, und einer machte keine Angaben zu seinem Schmerzempfinden. Daraus ergibt sich die niedrigere Gesamtanzahl von n = 10.

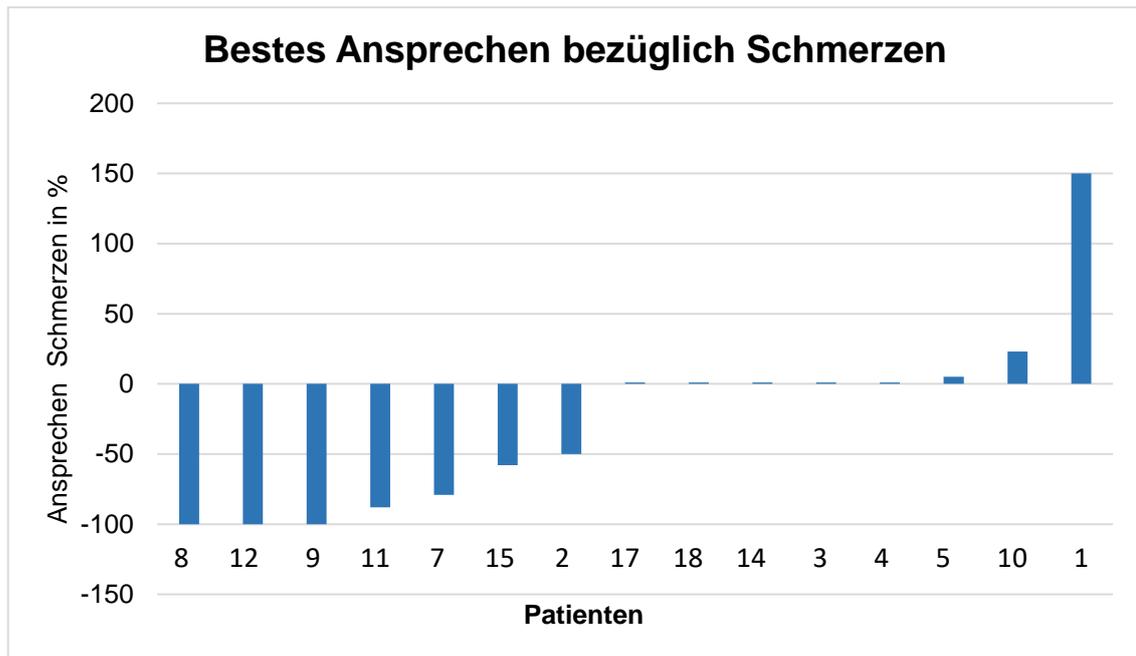


Abbildung 6: Bestes Ansprechen bezüglich Schmerzen

Gezeigt ist das beste Ansprechen der Schmerzen in Prozent nach zwei und nach vier Zyklen. Vier Patienten hatten zu keinem Zeitpunkt Schmerzen, zu einem Patienten gibt es keine Angaben. Das beste Ansprechen bezieht sich auf den niedrigsten je erreichten Wert nach Therapiebeginn. Die X-Achse zeigt die Patientennummer.

Abbildung 9 zeigt die prozentual größte Verbesserung der Schmerzen im gesamten Therapiezeitraum. Von zehn Patienten berichteten sieben über eine Verbesserung ihrer Schmerzsymptomatik. Drei von ihnen wurden im Therapieverlauf schmerzfrei. Drei Patienten litten durchweg an stärkeren Schmerzen als zu Therapiebeginn.

3.6. Biochemisches Ansprechen

Das biochemische Therapieansprechen wurde mittels der laborchemischen Parameter Prostata-spezifisches Antigen (PSA), Alkalische Phosphatase (AP) und Laktatdehydrogenase (LDH) beurteilt. Das PSA wurde als Maß für die Tumorlast, die AP als Maß der Osteoblastenaktivität der Knochenmetastasen und die LDH als allgemeiner Zellzerfallsmarker gewählt. Die ermittelten Werte wurden unterteilt in *Partial Response* (PR), *Stable Disease* (SD) und *Progressive Disease* (PD). Eine Abnahme um mindestens 30% im Vergleich zum Ausgangswert bedeutete eine PR, eine Zunahme um mindestens 30% eine PD; die dazwischenliegenden Werte galten als SD.

Als bestes PSA-Ansprechen wurde der niedrigste je erreichte PSA-Wert im Therapieverlauf bezeichnet. Bei drei Patienten kam es im Therapieverlauf zu keinem PSA-Abfall. Ein Patient hatte prätherapeutisch kein nachweisbares PSA, sodass für ihn kein bestes Ansprechen ermittelt werden konnte. Die restlichen elf Patienten zeigten ein maximales PSA-Ansprechen zwischen drei und 100%.

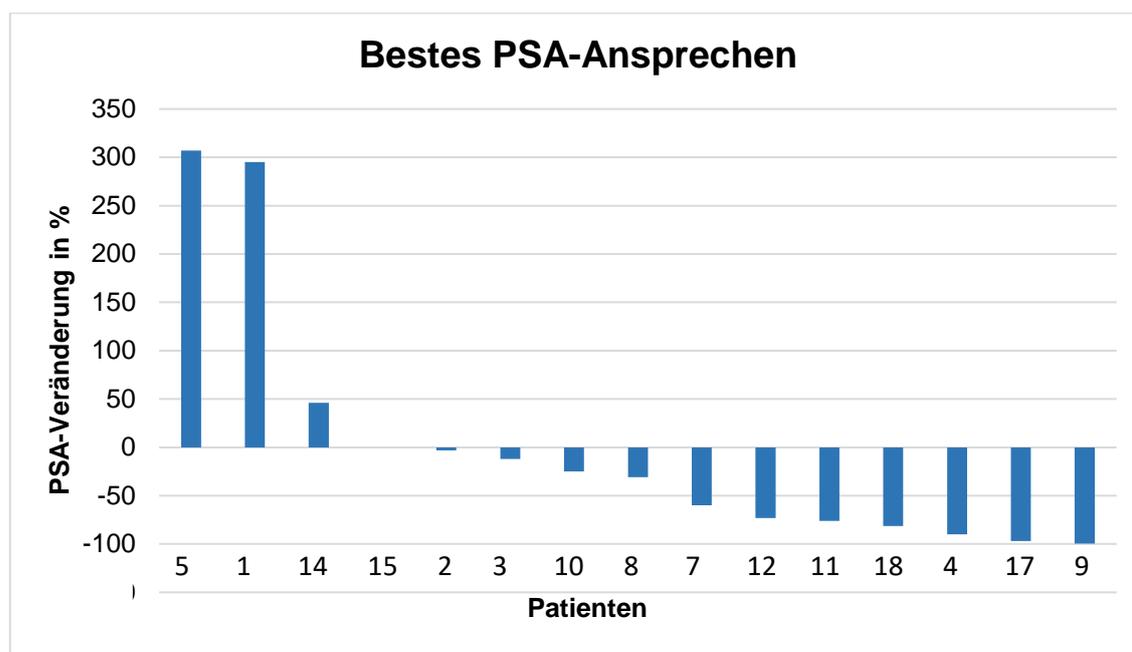


Abbildung 7: Bestes PSA-Ansprechen

Die Abbildung zeigt das beste je gemessene PSA-Ansprechen im Therapieverlauf. Es ist die PSA-Veränderung in % angegeben. Die X-Achse gibt die Patientenummer an. Patient 15 hatte weder zu Therapiebeginn noch im Therapieverlauf je ein messbares PSA, sodass sich kein bestes Ansprechen ermitteln ließ.

Für das PSA-Ansprechen nach dem ersten und zweiten Zyklus ist die Anzahl der Patienten der Patienten mit PR, SD und PD identisch. Sieben Patienten zeigten nach dem ersten Zyklus ein Therapieansprechen, nur ein Patient zeigte einen PSA Progress nach dem zweiten Zyklus. Bei bildmorphologisch nachweisbarem Progress erhielt dieser Patient keine weiteren Therapiezyklen. Zwei Patienten mit PR nach dem ersten Zyklus zeigten eine SD nach dem zweiten Zyklus und umgekehrt. Die restlichen zehn Patienten reagierten jeweils mit dem gleichen Ansprechen auf die applizierten Zyklen.

Nach dem ersten und zweiten Zyklus trat bei je sieben Patienten eine Reduktion des PSA um mindestens 30% ein. Sechs Patienten wiesen nach dem ersten und

zweiten Therapiezyklus je einen PSA-Abfall um mindestens 50% auf. Ein Patient zeigte nach dem ersten Zyklus eine PSA-Abnahme um 94%, in den folgenden drei Zyklen um 100%. Das bildmorphologische Ansprechen im Verlauf der vier Zyklen PSMA-RLT für diesen Patienten ist in Abbildung 6 dargestellt (siehe 3.7). Von den vier Patienten mit jeweils vier Therapiezyklen hatten zwei nach dem letzten Zyklus eine PR. Tabelle 12 gibt einen Überblick über das PSA-Ansprechen der Patienten nach Zyklen und Ansprechen geordnet.

	PSA-Ansprechen
Nach einem Zyklus	n = 15
PR	7 (47%)
SD	5 (33%)
PD	3 (20%)
Nach zwei Zyklen	n = 15
PR	7 (47%)
SD	5 (33%)
PD	3 (20%)
Nach drei Zyklen	n = 5
PR	3 (60%)
SD	1 (20%)
PD	1 (20%)
Nach vier Zyklen	n = 4
PR	2 (50%)
SD	1 (25%)
PD	1 (25%)

Tabelle 13: PSA-Ansprechen nach jedem Zyklus

Abgebildet ist das PSA-Ansprechen nach jedem Zyklus geordnet nach *Partial Remission* (PR), *Stable Disease* (SD) und *Progressive Disease* (PD). Die Patientenzahl n ist zyklusabhängig angegeben. Patientenanzahl und Prozent (%) des jeweiligen Therapieansprechens sind für PR, SD und PD aufgelistet.

Das Ansprechen von AP und LDH erscheinen nach dem ersten Zyklus sehr ähnlich. Im Gegensatz zum PSA-Ansprechen überwiegt hier die SD mit 60% beziehungsweise 57% der Patienten. Nach zwei Zyklen liegt für die AP eine SD bei 53% vor und 43% zeigten eine PD. Nach zwei Zyklen haben 43% bezüglich der LDH eine SD und 33% eine PD. Tabelle 13 zeigt die ermittelten Werte für das Ansprechen der AP und LDH auf.

	AP-Ansprechen	LDH-Ansprechen
Nach einem Zyklus	n = 15	n = 14*
PR	2 (13%)	2 (14%)
SD	9 (60%)	8 (57%)
PD	4 (27%)	4 (29%)
Nach zwei Zyklen	n = 15	n = 14*
PR	2 (13%)	2 (14%)
SD	8 (53%)	6 (43%)
PD	5 (33%)	6 (43%)
Nach drei Zyklen	n = 5	n = 5
PR	1 (20%)	1 (20%)
SD	3 (60%)	2 (40%)
PD	1 (20%)	2 (40%)
Nach vier Zyklen	n = 4	n = 4
PR	1 (25%)	1 (25%)
SD	2 (50%)	1 (25%)
PD	1 (25%)	2 (50%)

Tabelle 14: Ansprechen von AP und LDH

Gegeben ist die absolute Anzahl der Patienten und (%), die dem jeweiligen Ansprechen *Partial Remission* (PR), *Stable Disease* (SD), *Progressive Disease* (PD) und der Zyklen zugeordnet sind.

*Bei einem Patienten konnte die LDH weder bei der Eingangsuntersuchung noch nach einem und zwei Zyklen aufgrund einer Probenhämolyse ermittelt werden.

3.7. Ansprechen in der Bildgebung

Das CT-morphologische Therapieansprechen nach zwei und vier Zyklen PSMA-RLT wurde anhand der oben genannten RECIST 1.1 Kriterien (siehe 2.4.) beurteilt. Nach zwei Zyklen zeigten von 15 Patienten vier ein partielles Ansprechen, sechs einen stabilen Verlauf und fünf einen Krankheitsprogress. Drei von vier Patienten erhielten nach dem vierten Therapiezyklus eine PSMA-PET/CT bei der Abschlusskontrolle. Der vierte Patient verstarb noch vor seinem Kontrolltermin. Zwei Patienten hatten nach vier Zyklen ein partielles Ansprechen, einer einen stabilen Verlauf.

Ansprechen in der Bildgebung	Nach 2 Zyklen PSMA-RLT	Nach 4 Zyklen PSMA-RLT
PR	4 (27%)	2 (67%)
SD	6 (40%)	1 (33%)
PD	5 (33%)	-

Tabelle 15: Therapieansprechen in der Bildgebung

Ansprechen in der Bildgebung nach RECIST 1.1 Kriterien unterteilt in *Partial Remission* (PR), *Stable Disease* (SD) und *Progressive Disease* (PD) nach zwei und vier Zyklen PSMA-RLT. Nach zwei Zyklen erhielten alle 15 Patienten eine PSMA-PET/CT, nach vier Zyklen erhielten drei von vier therapierten Patienten eine abschließende PSMA-PET/CT. Der vierte Patient verstarb vor seinem Nachsorgetermin.

Abbildung 6 zeigt das Therapieansprechen des Patienten Nr. 9. Nach RECIST 1.1. Kriterien handelte es sich sowohl nach zwei und vier RLT-Zyklen um ein partielles Ansprechen.

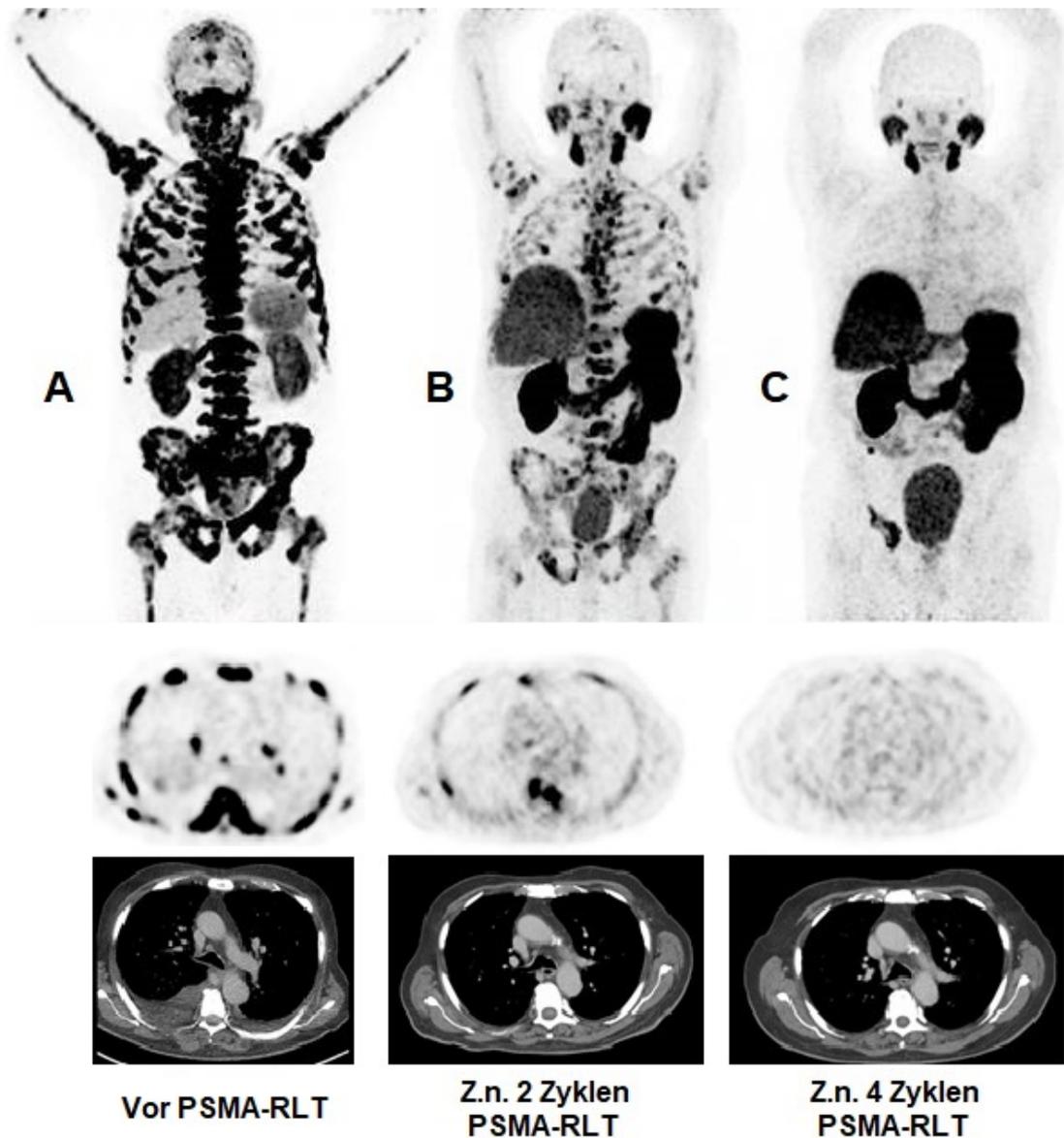


Abbildung 8: Therapieansprechen der PSMA-RLT in der Bildgebung bei Patient 9

Therapieverlauf eines 76-jährigen Patienten. Bei Diagnosestellung lag ein pT4 Stadium und ein *Gleason-Score* von 10 vor. Eine Prostatektomie oder Radiatio wurden auf Grund einer initialen Metastasierung nicht durchgeführt. Unter antihormoneller Therapie, nach sechs Zyklen Docetaxel und nach zwei Zyklen Cabazitaxel trat ein Krankheitsprogress mit ossärer, cerebraler und pulmonaler Metastasierung auf.

Oben: Darstellung der Maximum Intensity Projection (MIP) vor PSMA-RLT, nach zwei und nach vier Zyklen RLT. Die Überexpression des PSMA wird schwarz dargestellt. Es ist ein deutlicher Rückgang der PSMA-Expression von Tumoraläsionen nach zwei und insbesondere nach vier Zyklen PSMA-RLT erkennbar. Überexprimierende verbleibende Tumoraläsionen sind unter anderem im rechten Schambeinast erkennbar. Die PSMA-Expression der Speicheldrüsen, der Tränendrüsen, der Leber, der Nieren und des Duodenums ist physiologisch. Durch renale Ausscheidung des Radiopharmakons kommt es zur physiologischen Akkumulation in der Harnblase.

Mitte: Axiale Schnittführung der ^{68}Ga -PSMA-11 PET auf Höhe des Aortenbogens. Die CT-Komponente in gleicher Schnittebene zur räumlichen Korrelation der PSMA-Liganden-Anreicherung ist unten abgebildet. Vor der PSMA-RLT sind deutliche PSMA-Liganden-

Anreicherungen des gesamten abgebildeten Thoraxskelettes und hilärer Lymphknoten zu erkennen. Nach zwei Zyklen PSMA-RLT ist die PSMA-Liganden-Anreicherung der Metastasen deutlich regredient; nach vier Zyklen lässt sich keine PSMA-Liganden-Anreicherung der genannten Metastasen mehr nachweisen.

Unten: Axiale Schnittführung der CT-Komponente der ⁶⁸Ga-PSMA-PET/CT in Weichteilfensterung auf Höhe des Aortenbogens. Vor Therapiebeginn sind pathologisch vergrößerte hiläre Lymphknoten und beidseitige Pleuraergüsse erkennbar. Nach zwei und vier Zyklen PSMA-RLT sind die Lymphknoten größenregredient und die Pleuraergüsse lassen sich nicht mehr abgrenzen.

Abbildung 7 zeigt das Ansprechen der linkstemporalen Gehirnmetastase des Patienten 12 auf die PSMA-RLT. Die Metastase erwies sich auch nach Bestrahlung mit Cyberknife als therapierefraktär. Im Verlauf von vier Therapiezyklen Radioligandentherapie zeigte sie ein partielles Ansprechen nach RECIST 1.1 Kriterien. Der Patient berichtete eine deutliche subjektive Verbesserung seines Gesundheitszustandes und seiner Alltagsfähigkeit.

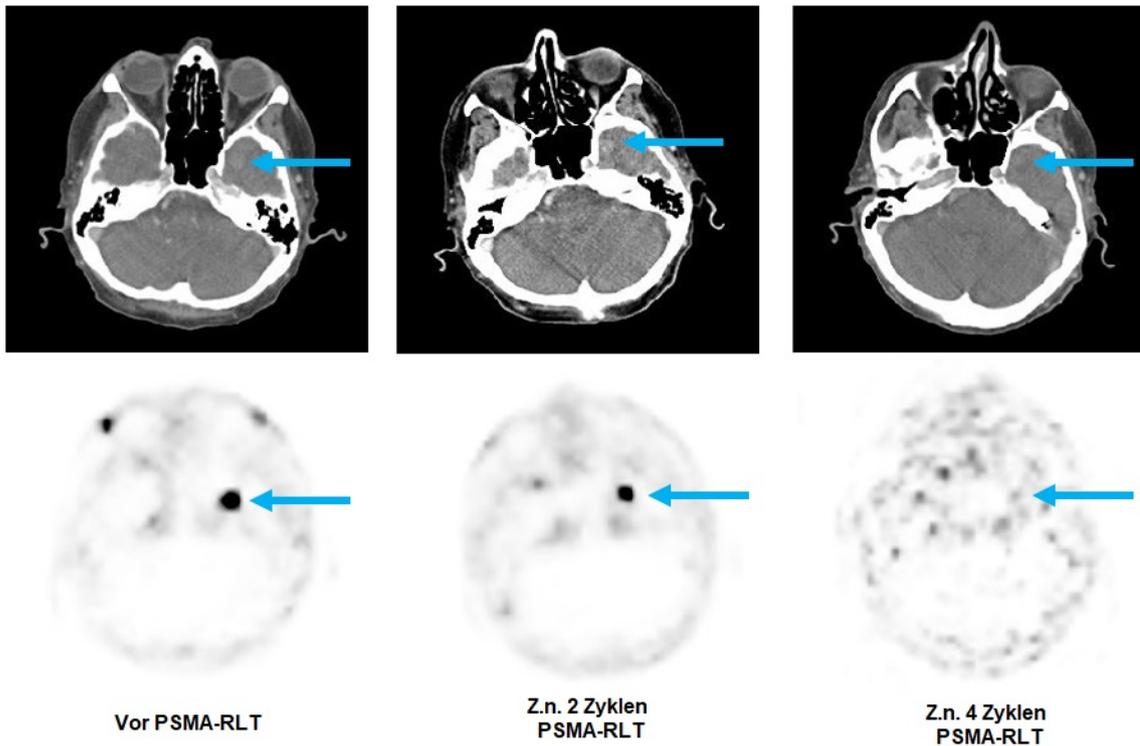


Abbildung 9: Therapieansprechen der PSMA-RLT der cerebralen Metastase bei Patient 12

75-jähriger Patient. Bei Diagnosestellung lag ein pT4 Stadium und ein *Gleason-Score* von 9 vor. Unter antihormoneller Therapie und sechs Zyklen Docetaxel trat ein Krankheitsprogress mit ossärer, pulmonaler und cerebraler Metastasierung auf. Eine Cyberknife-Behandlung der linkstemporalen cerebralen Metastase verlief frustan.

Oben: Axiale Schnittführung der CT-Komponente der ^{68}Ga -PSMA-PET/CT in Weichteilfensterung auf Höhe der Schädelbasis. Die vorbekannte Metastase ist vor der RLT und nach zwei Zyklen als Hyperdensität links temporal zu erkennen. Nach vier Zyklen PSMA-RLT lässt sich noch eine Hypodensität links temporal abgrenzen.

Unten: Axiale Schnittführung der ^{68}Ga -PSMA-PET auf Höhe der Schädelbasis. Vor Beginn und nach zwei Zyklen PSMA-RLT zeigt sich eine deutliche PSMA-Liganden-Mehranreicherung (schwarz) links temporal, die sich in Korrelation mit der CT der vorbekannten cerebralen Metastase zuordnen lässt. Nach vier Zyklen ist keine Mehranreicherung links temporal nachweisbar.

4. Diskussion

Die ^{177}Lu -PSMA-617 Radioligandentherapie stellt nach Ausschöpfen der bisherigen, etablierten Therapieverfahren eine vielversprechende Therapiealternative mit überschaubarem und gut behandelbarem Nebenwirkungsprofil bei gleichzeitig gutem Ansprechen dar [44, 82-84]. Bei etwa 15% der Patienten mit einem Prostatakarzinom liegt bei Erstdiagnose ein invasives oder bereits metastasiertes Krankheitsstadium vor [85]. Das metastasierte Prostatakarzinom soll nach aktuellen Leitlinien hormonablativ behandelt werden [21]. Unter hormonablativer Behandlung kommt es meist innerhalb von 12 bis 36 Monaten zu einem Krankheitsprogress in das kastrationsresistente Stadium [41, 58, 86-88]. Bei Patienten mit progredientem symptomatischem kastrationsresistenten Prostatakarzinom konnten für Enzalutamid, Abirateron und Cabazitaxel [89] und Radium-223 lebensverlängernde Effekte nachgewiesen werden [90].

Das auf der Zelloberfläche exprimierte PSMA dient als Zielstruktur der PSMA-RLT. Durch Bindung des Radiopharmakons an PSMA und anschließender Internalisierung des so entstandenen Komplexes wird eine intrazelluläre Bestrahlung PSMA-exprimierender Zellen ermöglicht. Da Prostatakarzinomzellen PSMA überexprimieren können diese gezielter als mit bisherigen Therapieformen behandelt werden. Bereits 1996 wurde eine PSMA-Hochregulation der Prostatakarzinomzellen nach antihormoneller Therapie nachgewiesen [49]. Perner et al. konnten diese Hochregulation der PSMA-Expression nach vorangegangener antihormoneller Behandlung jedoch nicht nachweisen [91]. Sie begründeten dies mit dem Fehlen eines standardisierten Verfahrens zur Messung der PSMA-Expression. Neuere Untersuchungen mit Zelllinien unterschiedlicher Ausprägung der Kastrationsresistenz zeigten jedoch eine PSMA-Hochregulation um das bis zu 10-fache unter antihormoneller Therapie [52, 92]. Da PSMA nach Ligandenbindung internalisiert wird, ist eine Endoradiotherapie unter Schonung umliegender Gewebes möglich. Patienten im kastrationsresistenten Stadium mit Krankheitsprogress unter antihormoneller Therapie und konsekutiv deutlich erhöhter PSMA-Expression können daher von einer PSMA-RLT besonders profitieren.

4.1. Patientenkollektiv

Das hier untersuchte Patientenkollektiv umfasste 15 Patienten und war damit vergleichsweise klein. Seit Einführung der ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 RLT wurden Studien mit Patientenzahlen von 10, 24, 28, 30, 31 und 82 Patienten veröffentlicht [44, 93-97]. Sechs der hier untersuchten Patienten wurden auch in die Deutsche Multi-Center-Studie mit insgesamt 145 Patienten eingeschlossen [98]. Trotz kleiner Fallzahl leistet die vorliegende Studie jedoch weiterhin einen wichtigen Beitrag zur Untersuchung und Etablierung der PSMA-RLT. Im Gegensatz zu größeren Studien beinhaltet sie eine vollwertige Dosimetrie, Untersuchungen zur Lebensqualität der Patienten und Daten zum Therapieansprechen in der Bildgebung.

Die applizierte Aktivität der hier untersuchten Patientenkohorte betrug 3,7 GBq beziehungsweise 6,0 GBq. Yadav et al. personalisierten die applizierte Dosis von 1110 – 5550 MBq in Abhängigkeit von Krankheitsausdehnung, hämatologischen Parametern sowie Nieren- und Leberfunktion [93]. Bei der deutschen Multi-Center-Studie wurde eine Spanne der applizierten Aktivitäten von 2 – 8 GBq berichtet [98], wobei nur 10% der applizierten Zyklen eine Dosis von 6,5 GBq überschritten. Laut der Konsensusempfehlung der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin bestehend aus Experten zwölf deutscher Kliniken wird eine Dosis von 6,0 GBq als sicher erachtet [69].

Das mediane Alter der untersuchten Kohorte lag bei 75 Jahren. Die Patienten anderer Studien befanden sich in einem vergleichbaren Alter. Der mediane Gleason Score lag bei 9, die Werte der TNM-Klassifikation reichten von 2b bis 4. Das mittlere und mediane PSA war 408 ng/ml beziehungsweise 388 ng/ml. Die Patientengruppe von Ahmadzadeh et al. hatte ein höheres medianes PSA [94, 95], Yadav et al. und die Multi-Center-Studie hingegen berichteten ein niedrigeres medianes PSA bei Start der Therapie [93, 98].

4.2. Vortherapien

Die PSMA-RLT erfolgte als individueller Heilversuch nach § 13 Absatz 2b Arzneimittelgesetz [24]. Alle Patienten litten unter einem metastasierten progredienten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom. Die Patienten wurden zuvor

gemäß der Zweitlinientherapie der zu Studienbeginn aktuellen S3 Leitlinie von Oktober 2014 für das symptomatische metastasierte und kastrationsresistente Prostatakarzinom bei reduziertem Allgemeinzustand behandelt. Die Leitlinie 6.48. empfiehlt dabei „Abirateron, Enzalutamid, [eine] Radionuklidtherapie mit Radium-223 bei ossärer Metastasierung, [eine] Chemotherapie, wenn der reduzierte Allgemeinzustand vor allem auf das metastasierte Prostatakarzinom zurückzuführen ist, Steroide [...], Bisphosphonate / Denosumab bei ossärer Metastasierung“ [99].

Von der hier untersuchten Patientenkohorte erhielten 67% eine Chemotherapie mit Docetaxel, 50% davon im weiteren Krankheitsverlauf mit Cabazitaxel. Alle Patienten waren hormonablativ vorbehandelt mit im Median drei verschiedenen Substanzen. Bereits begonnene antihormonelle Therapien wurden auch während des Zeitraums der RLT fortgeführt. In der deutschen Multi-Center-Studie erhielten vor Beginn der PSMA-RLT von insgesamt 145 Patienten 54% eine Chemotherapie, 64% Abirateron, 52% Enzalutamid und 17% Radium-223 [98]. Im Vergleich zu anderen Studien hatte das Patientenkollektiv dieser Arbeit somit insgesamt häufiger sowohl eine Chemotherapie als auch eine hormonablative Behandlung erhalten. Fünf der Patienten waren vor der RLT in einem so schlechten Allgemeinzustand, dass die Durchführung einer Chemotherapie als kontraindiziert galt. Es liegt daher nahe, dass das untersuchte Patientenkollektiv durch ihr fortgeschrittenes Krankheitsstadium und ausgedehnte Vortherapien wie Erst- und Zweitlinienchemotherapie eine schlechtere Ausgangslage für die RLT hatte. Die in diese Studie eingeschlossene Kohorte scheint daher vor der RLT in einem schlechterem Allgemeinzustand gewesen zu sein als Patientenkohorten anderer Studien. Verglichen mit anderen Studien zeigte das relativ kleine Patientenkollektiv häufiger hämatologische und nephrologische Nebenwirkungen. Diese lassen sich womöglich auf die ausgedehnteren Vortherapien und das weiter fortgeschrittene Krankheitsstadium zurückführen. Die Vergleichbarkeit der unterschiedlichen Studien wird durch die individuell ausgelegten Einschlusskriterien und daraus resultierender Heterogenität der Patientenkohorten deutlich erschwert.

4.3. Therapiesicherheit

Zur Objektivierung eingetretener Nebenwirkungen wurden auch in anderen klinischen Studien der PSMA-RLT die CTCAE-Kriterien angewandt [93-95, 98]. Bei keinem der im Rahmen dieser Studie behandelten Patienten kam es zu akuten höhergradigen Nebenwirkungen noch während des stationären Aufenthalts. Die eingetretenen höhergradigen Ereignisse betrafen vier Patienten. Dabei handelte es sich um 13 Grad 3 und zwei Grad 4 Ereignisse. In keiner der oben genannten Studien wurden unerwünschte Ereignisse während des Klinikaufenthaltes berichtet. Es traten sowohl laborchemisch objektivierte als auch patientenberichtete Nebenwirkungen im posttherapeutischen Verlauf auf. Baum et al. berichteten für die RLT mit ^{177}Lu -PSMA-I&T keine klinisch signifikanten Nebenwirkungen für einen *follow-up* Zeitraum von 28 Monaten [100].

Das könnte möglicherweise auch an dem gewählten Patientenkollektiv liegen. Alle Patienten waren antihormonell vorbehandelt, allerdings haben im Vergleich zum Patientenkollektiv dieser Arbeit (67%) nur 45% der Patienten von Baum et al. eine Chemotherapie erhalten. Darüber hinaus hat im Gegensatz zu dem hier untersuchten Kollektiv (fünf Patienten, entsprechend 33%) hat nur ein Patient (1,8%) eine Therapie mit Ra-223 erhalten [100].

Aufschluss über die differierende Tumorlast der Patientenkohorten gibt möglicherweise die Verteilung der Metastasen. Sieben der im Rahmen dieser Studie therapierten Patienten (47%) hatten extraossäre und extranodale Metastasen. Bei oben genannter Studie zur RLT mit ^{177}Lu -PSMA-I&T hatten 32% eine extranodale und extraossäre Metastasierung [100]. In anderen Studien waren es 42% [96] beziehungsweise 33% [97].

Zudem wird möglicherweise das Risiko für hämatologische Nebenwirkungen im Rahmen der PSMA-RLT durch die Vortherapien mitbestimmt. Die Chemotherapeutika Docetaxel und Cabazitaxel und auch eine vorangegangene Radionuklid-Therapie mit Ra-223 wirken myelosuppressiv bis myelotoxisch. Ein vermehrtes Auftreten hämatologischer Nebenwirkungen nach diesen Vortherapien scheint daher naheliegend.

4.3.1. Hämatotoxizität

Im Gegensatz zur PSMA-RLT gibt es für die bereits länger etablierten RLT neuroendokriner Tumoren detailliertere Untersuchungen. Zur Beurteilung der Hämatotoxizität untersuchten Forrer et al. die bei einer [^{177}Lu -DOTA⁰,Tyr³]-Octreotate (^{177}Lu -DOTATATE)-Peptidradiorezeptorthherapie die auf das Knochenmark einwirkende Strahlendosis. Dabei war die gemessene Konzentration im Blut und im Knochenmarksaspirat identisch [101]. Eine Bindung des Radiopharmakons an Knochenmarksstammzellen konnte nicht nachgewiesen werden, jedoch bestehen deutliche interindividuelle Unterschiede in der absorbierten Strahlendosis. Bezüglich der Entwicklung eines posttherapeutischen myelodysplastischen Syndroms konnten aus der Studie keine Schlüsse gezogen werden [101]. Daher ist die klinische Beobachtung hämatologischer Toxizitäten in Kombination mit der Auswertung dosimetrischer Daten während der noch neuen PSMA-RLT von besonderer Relevanz.

Yadav et al. legten zur Vermeidung von Hämatotoxizitäten explizite Ausschlusskriterien für die PSMA-RLT fest. Dazu gehörten unter anderem eine vorbestehende Anämie mit einem Hämoglobin < 10 g/dl und eine Niereninsuffizienz mit einem Kreatinin $> 1,3$ mg/dl und einer GFR < 60 ml/min/1,73m² [93].

Dies waren keine Ausschlusskriterien für die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführte Studie. Ein Patient wurde bei rasch progredienter Erkrankung mit hohem Therapiedruck mit einem Hämoglobin-Wert von 8,3 mg/dl therapiert. Fünf Patienten wurden mit einem Hämoglobin-Wert von < 11 mg/dl therapiert. Zwei Patienten hatten nach MDRD Formel berechnet eine GFR < 60 ml/min/1,73 m². Ein Patient hatte als Ausgangswert ein Serumkreatinin von 1,4 mg/l. In der Arbeitsgruppe von Kratochwil et al. wurden Patienten mit diffuser Knochenmarksinfiltration auf Grund des höheren Hämatotoxizitätsrisikos ausgeschlossen [44]. Zwei der hier behandelten Patienten litten unter einer bei Therapiebeginn bekannten nachgewiesenen Knochenmarksinfiltration. Das Ansprechen in der Bildgebung ist für beide in Kapitel 3.7 in den Abbildungen 6 und 7 gezeigt. Beide entwickelten eine leichtgradige Anämie, einer davon mit jeweils vorübergehender nach den ersten beiden Zyklen Besserung. Er zeigte ebenfalls vorübergehend eine leichte

Leukozytopenie. Der andere Patient entwickelte im Verlauf aus einer leichtgradigen eine drittgradige Leukozytopenie nach dem zweiten Therapiezyklus.

Rahbar et al. berichten, dass transfusionspflichtige Patienten mit Knochenmetastasen von der RLT profitierten. Von prätherapeutisch zehn transfusionspflichtigen Patienten erhielten nach einem Zyklus RLT nur noch zwei Patienten Erythrozytenkonzentrate [97]. Die PSMA-RLT scheint daher für Patienten mit Knochenmarksinfiltration eine sinnvolle Therapieoption zu sein. Es ist anzunehmen, dass prätherapeutisch verdrängtes hämatopoetisches Knochenmark posttherapeutisch reexpandiert. Ein Patient der hier therapierten Kohorte erhielt während seines stationären Aufenthaltes des zweiten Zyklus zwei Erythrozytenkonzentrate und entwickelte darunter ein stabiles Hämoglobin von 8,5 mg/dl.

Insgesamt litten neun (60%) Patienten während des Therapieverlaufs unter einer Anämie, drei davon entwickelten eine drittgradige Anämie. Alle anämischen Patienten hatten eine potenziell myelotoxische Vortherapie in Form einer Chemotherapie oder Ra-223-Therapie erhalten. Vier Patienten hatten eine Radionuklid-Therapie mit Ra-223, sechs Patienten hatten eine Chemotherapie erhalten. Ein Patient hatte beides erhalten und litt nach vier Zyklen unter einer leichtgradigen Panzytopenie. Einer der schwergradig anämischen Patienten litt unter einer bekannten Knochenmarksinfiltration und war vor Beginn der RLT chemotherapeutisch vorbehandelt worden. Die beiden schwergradig betroffenen Patienten hatten als Vortherapien eine Chemotherapie beziehungsweise Ra-223 erhalten. In einer Fall-Kontroll-Studie mit insgesamt 49 Patienten wurde das Auftreten hämatologischer Nebenwirkungen unter PSMA-RLT nach vorheriger Ra-223-Therapie untersucht [102]. Auffallend war ein vermehrtes Auftreten zweitgradiger Anämien bei ausgedehnt vortherapierten Patienten. Leukozytopenien und Thrombozytopenien traten nicht statistisch signifikant öfter nach Vortherapie mit Ra-223 auf [102].

Neun (60%) Patienten entwickelten eine Leukozytopenie, einer davon eine schwergradige. Sieben dieser Patienten waren vor der PSMA-RLT mit einer Chemotherapie und einer mit Ra-223 vorbehandelt worden. Zwei der Patienten litten

unter einer nachgewiesenen Knochenmarksinfiltration, einer von ihnen litt nach zwei Zyklen unter einer schwergradigen Leukopenie bei gleichzeitiger Panzytopenie.

Sechs (40%) Patienten entwickelten eine Thrombozytopenie, die bei fünf Patienten leichtgradig war. Alle Patienten waren potentiell myelotoxisch vorbehandelt. Vier waren vor der RLT mit einer Chemotherapie und zwei mit Ra-223 behandelt worden. Zwei Patienten litten unter einer nachgewiesenen Knochenmarksinfiltration. Bei einem Patienten wurde zwei Tage vor seinem Tod auf der Palliativstation eine schwergradige Thrombozytopenie im Rahmen einer Panzytopenie festgestellt.

In der großen randomisierten Phase-3 Studie ALSYMPCA [103] mit 901 Patienten wurde die Hämatotoxizität und Wirksamkeit von Radium-223 untersucht. Ein signifikant häufigeres Vorkommen von Anämien im Gegensatz zur Placebogruppe wurde ab der 44. posttherapeutischen Woche festgestellt. Thrombozytopenien traten in beiden Gruppen auf, jedoch mit niedrigeren Werten in der Therapiegruppe. Die mediane Neutrophilenzahl nahm über die Verfolgungsdauer ebenfalls ab. Die ermittelte Hämatotoxizität war dabei bei allen therapierten Patienten ähnlich, unabhängig davon, ob sie zuvor mit Chemotherapie oder Enzalutamid oder Abirateron oder Chemotherapie in Kombination mit Abirateron oder Enzalutamid behandelt wurden [103]. In die Patientenkohorte der vorliegenden Arbeit wurde ein Patient eingeschlossen, der nach fünf Zyklen Docetaxel und zwei Zyklen Radium-223 und antihormoneller Therapie eine Krankheitsprogression aufwies. Vor Therapiebeginn bestand eine leichtgradige Anämie, die sich jedoch unter der PSMA-RLT nicht weiter verschlechterte. Es ist daher anzunehmen, dass der Grad der Knochenmarksinfiltration neben dem Patientenalter und den knochenmarksschädigenden Vortherapien einen entscheidenden Faktor bei der Entstehung von Hämatotoxizitäten spielt.

Die mit 145 Patienten deutlich größere Deutsche Multi-Center-Studie ermittelte das Auftreten von Anämien in 34%, Leukozytopenien in 40% und Thrombozytopenien in 31% der Fälle [98]. Die Ergebnisse der Multi-Center-Studie weisen

aufgrund der deutlich größeren Fallzahl im Vergleich zur vorliegenden Arbeit eine höhere Wertbarkeit auf. Zudem sind die im Rahmen dieser Arbeit therapierten Patienten im Vergleich fortgeschrittener erkrankt, ausgedehnter vorbehandelt und insgesamt häufiger von Nebenwirkungen betroffen.

Hämatotoxizitäten aller drei hämatopoetischen Reihen der Grade 3-4 traten in 12% der Fälle auf [98]. Diese Ergebnisse für Grad 3-4 Hämatotoxizitäten sind vergleichbar mit der ^{177}Lu -DOTATATE-Therapie metastasierter, neuroendokriner Tumoren. Für ^{177}Lu , das auch für die PSMA-RLT verwendet wurde, wurden nach der DOTATATE-Therapie Grad 3-4 Hämatotoxizitäten mit beispielsweise 11% und 12,5% angegeben [104, 105]. Für ^{90}Y wurden ein Auftreten bei 12,8% der Patienten dargestellt [106]. Hierbei ist zu bedenken, dass im Vergleich zu Prostatakarzinompatienten ein deutlich geringerer Anteil an Patienten mit neuroendokrinen Tumoren Knochenmetastasen und Knochenmarksinfiltration aufweist. In der zitierten Studie mit 1109 Patienten litten 19% unter einer ossären Metastasierung [106], wohingegen es bei dem hier therapierten Patientenkollektiv 100% waren.

Die ALSYMPCA-Studie zu Radium-223 ermittelte ein Auftreten von Anämien insgesamt mit 31% (Grad 3-4 13%), Thrombozytopenien insgesamt mit 12% (Grad 3-4 6%), Leukozytopenien insgesamt mit 4% (Grad 3-4 1%) und Panzytopenien mit je 2%. In 6% der Fälle musste die Behandlung aufgrund einer Anämie, in 3% aufgrund einer Thrombozytopenie und in 1% aufgrund einer Neutropenie abgebrochen werden [103]. Die Daten für Anämien sind mit den Zahlen der Multi-Center-Studie vergleichbar. Bei Patienten mit bereits prätherapeutisch eingeschränkter Knochenmarksreserve traten signifikant häufiger Hämatotoxizitäten auf [107]. Da dies auch auf nahezu alle Patienten dieser Arbeit zutrifft, erklärt dies womöglich das häufigere Auftreten von Thrombozytopenien und Leukozytopenien im Vergleich zu Radium-223.

Tonyali et al. untersuchten unter anderem die Hämatotoxizitäten für Abirateron, Enzalutamid, Cabazitaxel und Docetaxel. Anämien traten in 23%, 0%, 97% und 5% auf; Thrombozytopenien in 4%, 0%, 47% und 1% und Neutropenien in 1%,

0%, 94% und 32% [108]. Die PSMA-RLT erscheint damit deutlich weniger hämatotoxisch als eine Chemotherapie mit Cabazitaxel, die aktuell als Zweitlinientherapie bei symptomatischen Patienten mit metastasierter Erkrankung empfohlen wird. Zumindest für Docetaxel scheint die Hämatotoxizität auch altersabhängig zu sein, da sie signifikant häufiger bei älteren Patienten auftritt [109].

Unter der Verwendung des Radioliganden ^{177}Lu -PSMA-I&T wurde über das klinisch signifikante Auftreten von erniedrigten Erythrozyten- und Leukozytenzahlen berichtet [100]. In einer anderen Studie mit Verwendung des gleichen Radioliganden kam es bei 32% der Patienten zu einer leichtgradigen Anämie, bei 5% zu einer leichtgradigen Neutropenie und bei 25% zu einer leichtgradigen Thrombopenie [110]. Die Zahlen sind wohl vergleichbar mit denen der oben genannten großen deutschen Multicenter-Studie, auch wenn es sich um eine geringere Fallzahl und einen anderen Radioliganden handelte.

4.3.2. Nephrotoxizität

Es trat keine schwerwiegende Einschränkung der Nierenfunktion auf. Vier Patienten zeigten im Therapieverlauf eine leichtgradige Verschlechterung der tubulären Extraktionsrate (TER). Fünf (30%) Patienten zeigten eine leichtgradige Einschränkung der GFR, sechs (40%) Patienten hatten ein leicht erhöhtes Serumkreatinin. Andere Autoren kamen zu ähnlichen Ergebnissen [95] und bezeichneten die Veränderungen der Nierenfunktionsparameter als nicht signifikant [97]. Yordanova et al. untersuchten 55 Patienten mit mindestens drei Therapiezyklen und mindestens 2 Monaten Nachbeobachtungsdauer. Dabei trat keine dritt- oder viertgradige Nephrotoxizität im gesamten Nachverfolgungszeitraum auf. Insgesamt trat bei über 83% der Patienten keine Verschlechterung der Nierenfunktion auf [111]. Da es aber bisher noch keine Studien mit einer Nachverfolgungsdauer über mehrere Monate nach dem letzten Zyklus gibt, können noch keine Aussagen über eine zeitlich verzögert eintretende Nephrotoxizität getroffen werden [112]. Über die Nephrotoxizität nach Therapie neuroendokriner Tumoren mit ^{177}Lu -DOTATATE gibt es genauere Daten mit Nachbeobachtungszeiten über mehrere Jahre. Verschiedene Studien zeigen, dass das Ausmaß der Nephrotoxizität gering ist und nur selten höhergradige Nierenfunktionseinschränkungen

auftreten [113-116]. Als Risikofaktoren für das Auftreten einer Nierenschädigung nach RLT sind eine vorbestehende Nierenfunktionseinschränkung, Alter, arterieller Hypertonus und Diabetes mellitus identifiziert worden [113, 117]. Es wird angenommen, dass sich ^{177}Lu -DOTATATE und ^{177}Lu -PSMA-617 bezüglich der Nephrotoxizität ähnlich verhalten. Zudem ist die Dosis eines Zyklus ^{177}Lu -PSMA-617 mit 6 GBq niedriger als die eines Zyklus ^{177}Lu -DOTATATE mit 7,4 GBq [113].

Experimentelle Versuche am Mausmodell zeigten, dass die Verabreichung des PSMA-Inhibitors *2-(Phosphonomethyl)pentane-1,5-dioic-acid* (2-PMPA) die Radionuklidaufnahme in das Nierenparenchym größtenteils verhindern konnte [56]. Es wurde gezeigt, dass 2-PMPA die auf die Nieren einwirkende Strahlendosis im Rahmen einer PSMA-RLT reduzieren kann [118]. Da bisher keine Nephrotoxizität im Rahmen der klinischen Routine berichtet wurde, hat 2-PMPA noch keine feste Anwendung in der PSMA-617 RLT gefunden, jedoch könnten gegebenenfalls Patienten mit einer bereits prätherapeutisch eingeschränkten Nierenfunktion davon profitieren [96].

4.4. Patientenberichtete Nebenwirkungen

Als patientenberichtete unerwünschte Ereignisse wurden Fatigue, Mundtrockenheit, Übelkeit beziehungsweise Erbrechen und Geschmacksveränderungen erfasst. Die Zuordnung zwischen Grad 1 und 2 anhand der Schilderungen der Patienten und der Beschreibung der CTCAE-Kriterien gestaltete sich gelegentlich als etwas schwierig. Da es sich bei beiden Kategorien jedoch um leichtgradige Nebenwirkungen handelt, wurden diese bei der Auswertung zusammengefasst. Die Zuordnung höhergradiger, unerwünschter Ereignisse erschien dagegen eindeutiger. Die häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren leichte Mundtrockenheit (53%), Fatigue (40%) und Übelkeit (40%).

Die Multi-Center-Studie berichtet über Mundtrockenheit bei elf Patienten (8%) [98], Yadav et al. beobachteten bei keinem Patienten Mundtrockenheit [93]. Kratochwil et al. berichten Xerostomie bei 7%, zwei Patienten benötigten nach dem dritten Zyklus eine Speichelsubstitution in Spray- oder Gelform [44]. Mit 8,7% der Patienten ist auch bei Ahmadzadeh der Anteil der Patienten mit

Xerostomie deutlich niedriger als in dieser Arbeit ermittelt. Die Mundtrockenheit war so gering ausgeprägt, dass die Patienten erst auf Nachfrage davon berichteten [95]. Hier hingegen waren es acht (53%) Patienten, wobei drei Patienten eine Verschlechterung von erst- zu zweitgradiger Mundtrockenheit berichten. Möglicherweise liegt die Häufung von Mundtrockenheit daran, dass bei jedem Kontrolltermin explizit nach Mund- und Augentrockenheit gefragt und zusätzlich ein Fragebogen zu diesem Thema ausgeteilt wurde. Kein Patient empfand die Mundtrockenheit als Einschränkung seiner Lebensqualität. Die von vier Patienten berichteten Geschmacksveränderungen stehen hierbei wohl am ehesten im Zusammenhang mit der Mundtrockenheit. Bei Ahmadzadehfar berichteten zwei (8,3%) Patienten über Hypogeusie [95]. Mehrere Zentren verwendeten ebenfalls Kühlkompressen zur Reduktion des Blutflusses der Speicheldrüsen [95-97]. Die beiden Studien mit dem Radioliganden ^{177}Lu -PSMA-I&T berichten vorübergehende leichtgradige Mundtrockenheit bei zwei Patienten von 56 [100] und 37% [110].

Baum et al. evaluieren den zukünftigen Einsatz von Botulinumtoxin zum Schutz der Speicheldrüsen. Sie zeigten an einem Patienten 45 Tage nach Botulinumtoxininjektion in der ^{68}Ga -PSMA-PET/CT eine Reduktion des ^{68}Ga -PSMA-*Uptakes* um 64% [119]. Über die Wirksamkeit von Botulinumtoxin im Rahmen einer PSMA-RLT gibt es bisher noch keine Daten.

Fünf (33%) Patienten litten unter moderater Abgeschlagenheit, einer (7%) unter einem schweren Fatigue-Syndrom. Ahmadzadehfar et al. bezeichnen Fatigue in ihrer Studie als die häufigste Nebenwirkung, kommen jedoch auf maximal 17,4% innerhalb von zwei Zyklen [95]. Baum et al. berichteten keine Fatigue oder sonstige patientenberichtete Nebenwirkungen [100]. Heck et al. berichteten jedoch unter Verwendung des gleichen Radioliganden bei 25% der Patienten eine Fatigue [110]. Es ist fraglich, inwieweit die Abgeschlagenheit als Symptom der fortgeschrittenen Krebserkrankung, einer zeitgleich bestehenden Anämie oder als direkte Nebenwirkung der RLT zu werten ist.

Drei (12,5%) der Patienten von Ahmadzadehfar et al. litten unter Übelkeit und Erbrechen [95], in der deutschlandweiten Multi-Center-Studie waren es neun von 145 Patienten (6%). In der Kohorte dieser Arbeit litten fünf (33%) Patienten unter leichter und ein (7%) Patient unter schwerer Übelkeit mit galligem Erbrechen. Dieser Patient litt unter einem Progress seiner hepatischen Metastasierung mit laut CTCAE-Kriterien drittgradiger Gallengangsstenose und daraus resultierender intrahepatischer Cholestase. Das Erbrechen ist in diesem Fall daher eher als Folge des Krankheitsprogresses unter laufender Therapie zu werten und weniger als eine direkte Nebenwirkung des Radiopharmakons.

Insgesamt traten in der hier untersuchten Patientenkohorte mehr patientenberichtete Nebenwirkungen auf als in den anderen oben genannten Studien. Da die Patienten nach dem letzten Therapiezyklus nur für acht Wochen nachverfolgt werden, bleibt unklar, ob die dokumentierten Nebenwirkungen reversibel waren. Prinzipiell sind alle mit einer PSMA-RLT behandelten Patienten leitliniengemäß austherapiert, allerdings sind die Patienten trotzdem in teilweise deutlich unterschiedlichen Allgemeinzuständen und haben eine unterschiedlich starke Ausdehnung ihrer Metastasierung. Das PSA als Hinweis auf die Tumorlast war bei dem Kollektiv dieser Untersuchung vergleichsweise hoch (siehe 4.1) und die Patienten waren häufiger chemotherapeutisch vortheraPIert (siehe 4.2). Es ist dennoch schwierig zu beurteilen, worin genau sich die Patienten der einzelnen Studien voneinander unterscheiden. Durch die Nebenwirkungen der Therapie wurde jedoch der Großteil der Patienten in ihrem Alltag nicht oder nur geringfügig beeinträchtigt bei einem gleichzeitigen Zugewinn an Lebensqualität (siehe 4.6). Die häufigsten Nebenwirkungen waren Übelkeit, Fatigue und Mundtrockenheit. Übelkeit und Fatigue sind auch häufig berichtete Nebenwirkungen unter Enzalutamid [120]. Alle Patienten führten ihre antihormonelle Therapie während der PSMA-RLT fort. Daher ist ein Einfluss der antihormonellen Therapie auf die Nebenwirkungen Übelkeit und Fatigue nicht auszuschließen. Insgesamt kann die ¹⁷⁷Lu-PSMA-RLT in Hinblick auf ihre Nebenwirkungen als verträglich eingestuft werden.

4.5. Dosimetrie

Zu Therapiebeginn im September 2014 lagen nur wenige dosimetrische Daten zur RLT der Prostatakarzinome vor, sodass zur Orientierung dosimetrische Daten der ^{177}Lu -DOTATATE-Peptidradiorezeptortherapie neuroendokriner Tumoren verwendet wurden. Das Verhältnis absorbiertes Strahlung von Tumor zu Niere erwies sich für ^{177}Lu -PSMA-617 als vergleichbar mit den etablierten Therapien neuroendokriner Tumoren [75, 121]. Da die Nebenwirkungen der RLT davon abhängen, wie viel Strahlung auf das gesunde Gewebe einwirkt, ist eine dosimetrische Überwachung der Patienten wichtig. Im Gegensatz zu anderen Studien umfasst diese Untersuchung eine vollwertige Dosimetrie der Patienten. Von den gesunden Organen wirkte die höchste Strahlendosis auf die Nieren (rechts / links $0,6 \pm 0,2$ und $0,5 \pm 0,3$ Gy/GBq) und die Speicheldrüsen ($1,0 \pm 0,6$ Gy/GBq) ein.

Die maximale kumulative Nierendosis lag deutlich unter der allgemein anerkannten kritischen Dosis von 23 Gy [79]. Dieser Schwellenwert wurde 1964 im Rahmen der abdominalen extrakorporalen Strahlentherapie ermittelt. Luxton et al. untersuchten das Auftreten einer Niereninsuffizienz nach abdominaler Radiatio bei Seminompatienten. Sie erachteten eine Dosis von 2300 r [sic] (entsprechend 23 Gy) als Gesamtdosis für beide Nieren im Verlauf von 5 Wochen appliziert als akzeptabel [122]. Dabei stellt sich jedoch die Frage der Übertragbarkeit von Schwellenwerten der externen Radiatio auf Schwellenwerte der internen RLT. Bei der RLT wirken niedrigere Dosisraten kontinuierlich auf das Gewebe ein. Zudem unterliegt die einwirkende Strahlendosis der Stoffwechselkinetik und Durchblutung der jeweiligen Organe und der Strahlenemission von Nachbarorganen [77].

Für eine Therapie mit ^{177}Lu -DOTATATE stellten die Nieren in 98,5% der Fälle bei Anwendung einer Nierenschwellendosis von 23 Gy die dosislimitierenden Organe dar [123]. Die in dieser Arbeit ermittelte maximale kumulative Nierendosis lag mit 10,3 Gy deutlich unter den Ergebnissen der DOTATATE-Therapie, die bereits seit einigen Jahren als sicher erachtet wird.

Die kritische Dosis der Speicheldrüsen liegt zwischen 10 und 60 Gy [69, 79-81]. Mit drei Therapiezyklen zu je 6,0 GBq ^{177}Lu -PSMA-617 liegt die kumulative Dosis für die Speicheldrüsen dennoch im unteren Drittel dieser Spanne [69]. Andere Zentren kamen zu ähnlichen Ergebnissen der Dosimetrie [44, 121, 124]. Neben den Speicheldrüsen stellten sich womöglich auch Tränendrüsen als dosislimitierende Organe dar [125]. Kein Patient berichtete über trockene Augen im Therapieverlauf, was auf eine Affektion der Tränendrüsen hätte hindeuten können.

Dosimetrische Daten der bereits etablierten ^{177}Lu -DOTATATE-Therapie geben eine auf das Knochenmark einwirkende Dosis mit 67 ± 7 mGy/GBq an [104]. Für die ^{177}Lu -PSMA-RLT wurde mit $12,1 \pm 5,2$ mGy/GBq [75] eine deutlich niedrigere Dosis ermittelt. Bei $44,0 \pm 18,8$ mGy pro Zyklus [75] bedeutet das eine maximale Dosis von 120 mGy für vier Therapiezyklen. Diese Dosis liegt deutlich unter der allgemein angenommenen Dosisgrenze des Knochenmarks von 2 Gy [101]. Diese Grenze wurde anhand von Radioiodtherapien mit ^{131}I bei Schilddrüsenkarzinomen ermittelt und wird mittlerweile aufgrund Limitierungen der Arbeit angezweifelt [101, 104]. Die Autoren [126] stellten 1962 eine Häufung von Komplikationen bei einer Knochenmarksdosis von über 2 Gy fest [104]. Allerdings waren darunter auch knochenmarksunabhängige Komplikationen wie beispielsweise eine Strahlenpneumonitis erfasst. Zusätzlich litten alle der betroffenen Patienten unter einer bekannten ossären Metastasierung, was die lokale Strahlenwirkung auf das Knochenmark erhöht hat [104]. Dorn et al. erachten eine Knochenmarksdosis von 3 Gy als sicher, wobei allerdings alle mit diesem Grenzwert therapierten Patienten unter einer vorübergehenden Knochenmarksdepression litten [127]. Außerdem ist zu bedenken, dass in dieser Studie nur 32% der behandelten Patienten unter einer ossären Metastasierung litten [127]. Auf das Kollektiv dieser Arbeit ist diese ermittelte sichere Dosisgrenze von 3 Gy für das Knochenmark nicht anwendbar, da alle Patienten unter einer ossären Metastasierung und damit auch unter einer anzunehmenden Knochenmarksaffektion litten. Zudem wirkt durch die räumliche Nähe zu den ^{177}Lu -PSMA speichernden Knochenläsionen Strahlung auf das Knochenmark ein. Die Verteilung des blutbildenden Knochenmarks ist interindividuell verschieden und bildgebend nicht erfassbar [77]. Daher

wird die Knochenmarksdosis aufwendig anhand der Kombination vier verschiedener Parameter errechnet. Das ist das Speicherverhalten des hämatopoetischen Knochenmarks, die einwirkende Dosis aufgrund von Knochenmetastasen, die von am stärksten anreichernden Organen und Läsionen ausgehende Dosis und die Aktivität des restlichen Körpers [77]. Die Vergleichbarkeit der errechneten Dosiswerte mit anderen Studien ist jedoch dadurch sicherlich eingeschränkt, da bisher keine einheitlichen Dosimetriestandards existieren. Die Erarbeitung zentrenübergreifender einheitlicher Dosimetriestandards wären der erste Schritt zu individualisierten Aktivitäten für jeden Patienten [77].

Mit einer errechneten Knochenmarksdosis von 0,012 Gy/GBq pro Therapiezyklus blieb die Dosis auch nach vier Zyklen mit maximal 0,3 Gy deutlich unter der etablierten Dosis von 2 Gy im als sicher anerkannten Bereich.

Auch von den anderen oben genannten Studien wurde die ¹⁷⁷Lu-PSMA-617-RLT im Hinblick auf die Dosimetrie als sicher bewertet [44]. Für den Liganden ¹⁷⁷Lu-PSMA-I&T wurden ähnliche Ergebnisse in der Dosimetrie ermittelt [100, 128]. Baum et al. therapierten auch zwei Patienten mit je fünf Zyklen RLT und berichteten über keine Nebenwirkungen bei diesen beiden Patienten [100].

4.6. Verbesserung der Lebensqualität und Schmerzreduktion

Zur objektiven Erfassung der Lebensqualität wurde ein modifizierter FACT-GP Fragebogen verwendet (siehe 2.3 und Anhang). Damit wurden für die *General Population* (GP) und das Prostatakarzinom krankheitsspezifische Aspekte der Lebensqualität abgefragt [72]. Die Erhebung der Daten gestaltete sich teils schwierig. Einige Patienten füllten die Fragebögen sehr gewissenhaft und mit Anmerkungen im Freitextfeld aus. Andere mussten gebeten werden, die Fragebögen vollständig auszufüllen. Eine Verfälschung der Ergebnisse ist daher nicht auszuschließen. Die Erhebung des KPS oder ECOG Status in anderen Studien erfolgt durch den Untersucher und erfordert nur wenig Compliance des Patienten. In beide Bewertungssysteme geht aus der Sicht des Untersuchers ein, wie gut sich der Patient selbst im täglichen Leben versorgen kann. Wie zufrieden der Patient jedoch mit seiner derzeitigen Lebenssituation ist, wird nicht

berücksichtigt. Im hier verwendeten modifizierten FACT-GP wird explizit gefragt, wie zufrieden der Patient mit seiner momentanen Lebensqualität ist, was ein großer Vorteil in der Verlaufsbeurteilung onkologischer Patienten ist. Die vollwertige Untersuchung der Lebensqualität aller Patienten im Rahmen der RLT ist ein Vorteil gegenüber anderen Studien.

Bei neun (60%) Patienten trat im Therapieverlauf eine Verbesserung der Lebensqualität ein. Drei (20%) Patienten beschrieben ihren Zustand als unverändert und drei (20%) Patienten gaben eine Verschlechterung ihrer Lebensqualität an. Andere Studien [93, 97, 100] verwendeten für Messung der Lebensqualität den *Karnofsky Performance Score* KPS oder den *Eastern Cooperative Oncology Group ECOG Score*. Beide beziehen sich darauf, wie selbstständig und mobil der Patient im Alltag ist [129]. Es wurden überwiegend stabile und leichte Verbesserungen von KPS und ECOG, beziehungsweise nicht signifikante Änderungen ermittelt [93, 97, 100]. In einer Studie mit dem Radioliganden ¹⁷⁷Lu-PSMA-I&T zeigten 75% der Patienten einen stabilen oder verbesserten ECOG Score und über die Hälfte gab eine Verbesserung der Schmerzen an [110].

Zur Objektivierung der Schmerzen wurde die Numerische Ratingskala verwendet (siehe 2.3.). Andere Studien verwendeten die Visuelle Analogskala, aber die Ergebnisse bezüglich Schmerzreduktion sind gut vergleichbar. Auf einer Schemazeichnung markierten die Patienten die Lokalisation ihrer Schmerzen. Es handelte sich bei allen Patienten um muskuloskelettale Schmerzen, die sich ihrer ossären Metastasierung zuordnen ließen. Von zehn Patienten mit Schmerzsymptomatik berichteten sieben (70%) eine Verbesserung. Drei von ihnen wurden im Therapieverlauf vollkommen schmerzfrei. Drei (30%) Patienten litten an progredienten Schmerzen seit Therapiebeginn. In anderen Studien zeigte sich überwiegend eine stabile Schmerzsymptomatik [44], aber auch signifikante Verbesserung der Schmerzintensität [93]. In der großen Multi-Center-Studie war Schmerzreduktion kein Untersuchungsparameter, sodass nur Zahlen kleinerer Studien zum Vergleich vorliegen.

Unter ¹⁷⁷Lu-PSMA-I&T-RLT berichten Heck et al. von einer Schmerzreduktion bei 42% und eine Schmerzfreiheit bei 14% der Patienten [110]. Baum et al. berichten eine klinisch signifikante Schmerzreduktion ihrer Kohorte [100].

Damit zeigt die untersuchte Patientenkohorte eine bessere Schmerzreduktion als die Vergleichsstudien. Bezüglich des Ansprechens in der Bildgebung, PSA-Ansprechen und Schmerzreduktion ließ sich keine Korrelation herleiten.

4.7. Biochemisches Ansprechen

Das biochemische Ansprechen von LDH und AP war sehr ähnlich. Nach einem Zyklus zeigt sich überwiegend eine SD in 57% beziehungsweise 60% der Patienten von 15 und 14 gemessenen Werten. Nach zwei Therapiezyklen war noch bei 53% die AP und bei 43% die LDH stabil. Auch andere Autoren konnten bei gutem Therapieansprechen insgesamt eine abnehmende Tendenz der AP feststellen, die jedoch nicht statistisch signifikant war [96, 97]. Für die Therapie mit Abirateron ist eine steigende AP mit fehlendem PSA-Ansprechen bereits statistisch als Vorhersagewert für ein schlechteres Gesamtüberleben nachgewiesen worden [130]. Eine hohe LDH wurde neben anderen Werten als negativer Prädiktor für das Therapieansprechen der PMSA-RLT ermittelt [131].

In erster Linie wurde das biochemische Ansprechen über das PSA beurteilt. AP und LDH spielten eine untergeordnete Rolle und dienten insbesondere bei ossärer oder sehr ausgeprägter Metastasierung als Verlaufsparemeter. Eine Korrelation von PSA-Ansprechen und Ansprechen in der Bildgebung ließ sich nicht ableiten. Das kann möglicherweise auch an der zu kleinen Patientenkohorte gelegen haben.

Für das PSA-Ansprechen nach dem ersten und zweiten Zyklus ist die Anzahl der Patienten mit PR, SD und PD identisch. Nach den ersten beiden Therapiezyklen zeigten jeweils sieben (47%) Patienten eine Reduktion ihres PSA um mindestens 30%, sechs (40%) Patienten hatten einen PSA-Abfall um mindestens 50%. Zwei der vier Patienten mit vier Zyklen RLT zeigten in der Kontrolluntersuchung nach dem vierten Zyklus ein partielles PSA-Ansprechen. In der Multi-Center-Studie zeigten 45% der Patienten im gesamten Nachverfolgungszeitraum einen PSA-

Abfall um mindestens 50% [98]. Das entspricht den in dieser Arbeit erhobenen Daten zum PSA-Ansprechen. Als negative Risikofaktoren für einen PSA-Abfall um mehr als 50% wurde eine regelmäßige Schmerzmedikation ermittelt [131].

Auch ein verzögert einsetzendes Therapieansprechen nach nicht erfolgreichem ersten Zyklus wurde berichtet. Rahbar et al. berichteten ein verspätetes Ansprechen bei 29% der initialen *non-Responder* bei Durchführung weiterer Therapiezyklen [132].

Die PSA Konzentration der einzelnen Tumorzelle ist beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom geringer als in gesundem Gewebe. Durch die deutlich größere Tumormasse und höhere Zellzahl kann es dennoch zu einem PSA-Anstieg kommen [49]. Allerdings korreliert die Höhe von Biomarkern wie PSA nicht zwangsläufig mit der Schwere der Erkrankung oder dem Zustand des Patienten in einem metastasierten kastrationsresistenten Stadium [133, 134]. Ein Patient mit Lokalrezidiv und nodalen, ossären und pulmonalen Metastasen bei einem *Gleason-Score* von 10 hatte weder zu Therapiebeginn noch im Verlauf von zwei Therapiezyklen ein messbares PSA. In der Bildgebung zeigte er nach zwei Zyklen PSMA-RLT eine PD und beim LDH-Ansprechen eine SD. Die fehlende PSA-Produktion legt nahe, dass sein Prostatakarzinom dedifferenziert und daher trotz deutlicher PSMA-Überexpression therapieresistent war.

45% der Patienten der Multi-Center-Studie zeigten einen PSA-Abfall um mindestens 50% [98]. In einer Metaanalyse der ¹⁷⁷Lu-PSMA-RLT mit insgesamt 669 Patienten zeigten 43% einen PSA-Abfall um mindestens 50% [84]. Alle in die Studien eingeschlossenen Patienten waren therapierefraktär und progredient unter den vorausgegangenen Therapien, zeigten jedoch in 45% ein objektivierbares Therapieansprechen. Poon et al. untersuchten das Gesamtüberleben und *progression free survival* für Patienten unter Enzalutamidtherapie bei Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom. Enzalutamid als Dritt- und Viertlinientherapie wurde definiert bei Patienten, die zuvor mindestens zwei Zyklen Docetaxel, Abirateron, Cabazitaxel und / oder Radium-223 erhalten hatten [135]. Diese Teilgruppe entspricht der hier untersuchten Patientenkohorte.

Patienten, die Enzalutamid als Dritt- beziehungsweise Viertlinientherapie erhielten, zeigten ein PSA-Ansprechen von 35,1% beziehungsweise 19,2% [135].

Ein PSA-Ansprechen nach Versagen einer Chemotherapie mit Docetaxel wurden für Abirateron bei 51% der Patienten berichtet [136, 137]. Suzman et al. konnten keinen statistisch signifikanten Unterschied des PSA-Ansprechens von entweder Enzalutamid oder Docetaxel nach Versagen von Abirateron nachweisen. Ein PSA-Abfall um mindestens 50% trat für Enzalutamid in 34% und für Docetaxel in 40% der Patientenfälle ein [138]. Für Cabazitaxel mit Abirateron nach Therapieversagen von Docetaxel mit Abirateron wurde ein PSA-Ansprechen von 46% berichtet [139]. Badrising et al. untersuchten das Ansprechen auf Enzalutamid als Drittlinientherapie nach Therapieversagen von Docetaxel mit Abirateron und berichteten ein PSA-Ansprechen von 23% [120]. Für Radium-223 bei Patienten mit wurde ein PSA-Ansprechen von $\geq 30\%$ bei 25% [140] beziehungsweise 21% berichtet [141]. In der Metaanalyse von von Eyben zeigten 21% der Patienten einen PSA-Abfall um 50% unter Drittlinientherapie mit Cabazitaxel und Enzalutamid [84]. Verglichen mit oben genannten Therapiemöglichkeiten des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms stellt die PSMA-RLT mit einem PSA-Ansprechen um $\geq 50\%$ bei 45% [98] beziehungsweise 43% [84] der Patienten eine gute Therapiealternative dar. Das PSA-Ansprechen auf die PSMA-RLT ist statistisch signifikant besser als auf die Drittlinientherapie mit Cabazitaxel und Enzalutamid [84].

Alle mit einer PSMA-RLT behandelten Patienten hatten oben genannte Therapieoptionen bereits ausgeschöpft und zeigten darunter einen Krankheitsprogress. Dennoch führt die PSMA-RLT zu einem PSA-Ansprechen, das sogar statistisch signifikant besser als die bereits etablierten Therapiemethoden ist. Möglicherweise könnte bei früherem Therapiebeginn ein noch besseres Ansprechen der Patienten erzielt werden.

4.8. Ansprechen in der Bildgebung

Das Therapieansprechen in der Bildgebung wurde an Hand der CT-Komponente der PMSA-PET/CT nach den RECIST 1.1. Kriterien beurteilt (siehe 2.4.). Nach

zwei Zyklen PSMA-RLT hatten vier Patienten (27%) eine PR, sechs (40%) eine SD und fünf (33%) PD. Drei Patienten erhielten nach dem vierten Therapiezyklus eine PSMA-PET/CT. Von ihnen hatten zwei Patienten eine PR, einer eine SD. In der Multi-Center-Studie war für 47 Patienten ein Ansprechen in der Bildgebung verfügbar. Davon hatten 45% eine PR und 28% eine SD [98]. Baum et al. zeigten bei 20% der Patienten eine PR, 52% SD und 28% PD nach RECIST 1.1 Kriterien [100]. Diese Studienergebnisse bezüglich der Bildgebung sind denen im Rahmen dieser Arbeit ermittelten am ähnlichsten, auch wenn es sich um einen anderen Radioliganden handelt. Ahmadzadehfar et al. zeigten anhand 20 Patienten einen signifikanten Zusammenhang zwischen Ansprechen in der PSMA-PET/CT und dem PSA-Ansprechen. Die PSMA-PET erwies sich dabei jedoch als präziser als die CT [95].

Durch die RECIST Kriterien lassen sich Größenveränderungen der Metastasen möglichst genau und objektiv beurteilen. Bei Patienten mit rein ossären Metastasen kann keine RECIST-Auswertung erfolgen, da osteoblastische Knochenmetastasen als nicht messbar definiert sind. Gemischt osteolytisch-osteoblastische Läsionen gelten bei einem weichgewebigen Anteil von > 10 mm als messbare Läsionen [74].

Für eine kleine Kohorte von 14 Patienten unter Cabazitaxel und Abirateron nach Versagen von Docetaxel und Abirateron konnte eine Partial Response von 21% ermittelt werden [139]. Bei ähnlicher Kohortengröße ließen sich im Rahmen dieser Arbeit bessere Ergebnisse bezüglich Ansprechen in der Bildgebung ermitteln.

Yadav et al. wendeten zur Beurteilung des Ansprechens in der ⁶⁸Ga-PSMA-HBED-CC-PET/CT die PERCIST-Kriterien an [93]. Das Ansprechen solider Tumoren wird laut PERCIST-Kriterien [142] funktionell anhand der Änderung der Tracerspeicherung einer Läsion beurteilt. Es werden lokale Radioaktivitätsanreicherungen gesunder und maligner Organe als *Standardized Uptake Value* (SUV) ermittelt. Als gesundes Referenzgewebe für die FDG-PET/CT wird eine 3 cm im Durchmesser große Region der Leber empfohlen. Als zu vermessende Tumorkläsion wird die Läsion mit dem intensivsten Speicherverhalten, also dem höchsten

SUV gewählt. In der Folgeuntersuchung wird das Speicherverhalten der beiden Referenzregionen der Leber und das Speicherverhalten der Tumorläsionen verglichen. Die nötige Abnahme der Speicherintensität zur Definition eines Ansprechens wird krankheitsabhängig festgelegt [142]. Von sechs Patienten, die nach PERCIST-Kriterien untersucht wurden, zeigten zwei (33%) eine Complete Response nach der RLT, das heißt die Tumorläsionen zeigten kein Speicherverhalten mehr. Drei Patienten (50%) hatten eine PR, einer (17%) eine SD. Es trat nach PERCIST-Kriterien kein Krankheitsprogress in dieser Patientengruppe auf [93].

Die PERCIST-Kriterien wurden für die Anwendung anhand der ^{18}F -FDG-PET/CT evaluiert [142]. Yadav et al. wendeten 2016 die Kriterien allerdings auf die ^{68}Ga -PSMA-PET/CT an [93]. 2018 definierten Gupta et al. für die ^{68}Ga -PSMA-11-PET/CT eine PR durch einen Abfall $\geq 30\%$ des SUVmax, eine PD durch eine Zunahme des SUVmax um $\geq 30\%$ und eine SD für Werte dazwischen. Es wird eine Ermittlung des PSMA-Uptakes im Vergleich zum *Background* beschrieben, jedoch nicht erwähnt, welches Vergleichsorgan gewählt wurde [143]. Für die FDG-PET/CT wird die Leber empfohlen [142]. Allerdings zeigt die Leber in der PSMA-PET/CT physiologisch einen relativen hohen *Uptake*, sodass sie sich eher weniger als Referenzorgan für die PSMA-PET/CT eignet. Insgesamt ist die Anwendung der PERCIST-Kriterien für die PET/CT wichtig, da die biologische Relevanz von Tumorläsionen dargestellt wird. Manche Läsionen bilden sich morphologisch nicht oder nur wenig zurück, zeigen jedoch eine deutliche Abnahme oder ein Fehlen des Speicherverhaltens in der PSMA PET. So kann neben den morphologischen RECIST-Kriterien zusätzliche objektivierbare funktionelle Aussagekraft durch die PET/CT gewonnen werden. Die PERCIST-Kriterien kamen in dieser Untersuchung nicht zur Anwendung, da zum damaligen Zeitpunkt der Auswertung die PERCIST-Kriterien nur für die Anwendung auf die FDG-PET/CT validiert waren.

4.9. Verlängerung des Überlebens

Im Gegensatz zu anderen Autoren [93, 96, 100] wurden in dieser Untersuchung das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben nicht bestimmt. Das

mediane Gesamtüberleben nach ^{177}Lu -PSMA-617-RLT wurde als vergleichbar mit einer Docetaxeltherapie bezeichnet [93]. Das mediane Gesamtüberleben wurde mit 16 Monaten und das progressionsfreie Überleben mit 12 Monaten ermittelt [93]. Im Vergleich mit einer *Best Supportive Care* Kontrollgruppe wurde ein längeres Gesamtüberleben von 29,4 Wochen gegenüber 19,7 Wochen ermittelt [96]. Zur validen Beurteilung der Lebensverlängerung bei Patienten unter PSMA-RLT sind jedoch prospektive Studien mit größerer Fallzahl notwendig.

Die oben genannten Daten zum medianen Gesamtüberleben von Patienten mit einem metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom unter PSMA-RLT weichen stark voneinander ab. Für die bisher etablierten Therapiemethoden für das metastasierte kastrationsresistente Prostatakarzinom liegen deutlich mehr Daten zum Gesamtüberleben vor. Für Patienten unter einer Therapie mit Radium-223 wird das mediane Gesamtüberleben mit etwa 11 Monaten angegeben [103, 141]. Für Enzalutamid nach Docetaxel mit Abirateron wurde ein Überleben von 8,3 Monaten [144] beziehungsweise 40,1 Wochen ermittelt [120].

In einer großen Metaanalyse von 12 Studien von von Eyben et al. [84] wurde die ^{177}Lu -PSMA-RLT der Drittlinientherapie gegenübergestellt. Es erhielten 669 Patienten eine PSMA-RLT und 1338 Patienten die Drittlinientherapie mit Enzalutamid und Cabazitaxel. Das PSA-Ansprechen der PSMA-RLT war statistisch signifikant besser als in der Kontrollgruppe. Das Gesamtüberleben der PSMA-RLT Kohorte war länger als das der Kontrollgruppe, jedoch nicht statistisch signifikant [84].

4.10. Ausblick

Größer angelegte prospektive Studien zum Zusammenhang zwischen PSA-Ansprechen, Ansprechen in der Bildgebung und Überlebensverlängerungen wären für die Etablierung der PSMA-RLT wichtig. Leitliniengemäß austherapierte Patienten zeigten ein erneutes Ansprechen auf diese Therapie. Das legt nahe, dass ein frühzeitiger Beginn der PSMA-RLT noch bessere Ergebnisse für die Patienten erzielen könnte. Außerdem könnte die Rate an Nebenwirkungen reduziert

werden, indem die Patienten nicht erst eine PSMA-RLT erhalten, wenn sie bereits in einem zu schlechten Gesundheitszustand für eine Chemotherapie sind.

Neben dem hier verwendeten ^{177}Lu werden für die PSMA-RLT neue Radionuklide getestet, um das Therapieansprechen und Nebenwirkungsprofil bestmöglich zu optimieren. Bis zu 30% der Patienten sprachen in den verschiedenen Studien nicht auf eine ^{177}Lu -PSMA RLT an [83, 145]. Derzeit sind verschiedene Studien in Planung und Durchführung, die eine radioaktive Markierung der Liganden mittels α -Strahlern evaluieren. Durch die kürzere Reichweite des α -Strahlers ^{225}Ac Actinium sollte bei diffuser Knochenmarksinfiltration gesundes, insbesondere hämatopoetisches, Gewebe besser geschützt werden [145]. Zudem soll durch die hohe Energie von Alpha-Teilchen und die im Vergleich zum β -Strahler ^{177}Lu höhere Rate an induzierten Doppelstrangbrüchen im Tumorgewebe das Therapieansprechen erhöht werden [146]. Allerdings erwies sich eine Xerostomie sich in mehreren Studien als eine häufige Nebenwirkung der ^{225}Ac Actinium PSMA-RLT, die teils zum vorzeitigen Therapieabbruch führte [145-147]. An der nuklearmedizinischen Klinik der LMU München wurde zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Arbeit ein Patient mit einem Zyklus der ^{225}Ac -PSMA-RLT behandelt. Er zeigte nach ^{177}Lu -PSMA-RLT einen bildmorphologischen Progress. Aufgrund seines guten Gesundheitszustandes wurde eine RLT mit dem α -Strahler ^{225}Ac begonnen. Im Rahmen des stationären Aufenthaltes traten keine schwerwiegenden Nebenwirkungen auf. Detaillierte Auswertungen von verzögert einsetzenden Nebenwirkungen und Therapieansprechen sind jedoch bis zum aktuellen Zeitpunkt ausstehend.

Mit der gleichen zugrundeliegenden Idee wurde von Sathekge et al. ein Patient mit dem α -Strahler ^{213}Bi Bismut therapiert. Er zeigte sowohl in der Bildgebung als auch biochemisch ein Ansprechen [148]. Im Vergleich zu ^{225}Ac erwies sich in einer Studie mit drei Patienten mit dosimetrischer Untersuchung ^{213}Bi jedoch unterlegen [149].

Lutje et al. verwendeten die ^{68}Ga -PSMA-PET/CT auch für die Diagnostik des Speicheldrüsenkarzinoms, Schilddrüsenkarzinoms und deren Metastasen. Ob

die PSMA-RLT für diese Erkrankungen in Frage kommt ist, bleibt jedoch offen [150, 151]. Wernicke et al. wiesen eine PSMA-Expression von Endothelzellen neovaskularisierter gynäkologischer Tumoren nach [152]. Haffner et al. wiesen eine endotheliale PSMA-Expression in Magen- und Kolorektalen Karzinomen nach [153]. Eine gegen PSMA-gerichtete Therapie dieser Tumorentitäten scheint daher prinzipiell denkbar. Da die vermehrte PSMA-Expression der genannten Tumorentitäten allerdings auf dem Endothel der Neovaskularisation nachgewiesen wurde, ist noch unklar, ob diese sich für eine PSMA-RLT eignen [83].

Derzeit (Stand Mai 2019) läuft die Rekrutierungsphase der prospektiven, randomisierten, internationalen VISION-Studie der ^{177}Lu -PSMA-RLT [154]. Die PSMA-RLT soll dabei mit einer Kontrollgruppe der *Best Supportive Care* verglichen werden. Als Fallzahl werden 750 Patienten angegeben. Während eines sechs- bis zehnmonatigen Zeitraumes sollen Überleben, Therapieansprechen und unerwünschte Ereignisse im Therapieverlauf analysiert werden [154]. Erste Ergebnisse dieser vielversprechenden großen prospektiven Studie sind ab Mitte 2020 zu erwarten.

5. Schluss

Die ^{177}Lu -PSMA-617-Radioligandentherapie ist eine sichere und vielversprechende Therapiemöglichkeit für Patienten mit einem metastasiertem, kastrationsresistenten Prostatakarzinom. Trotz Therapierefraktärität unter bisherigen Therapieregimen zeigten progrediente Patienten auf die ^{177}Lu -PSMA-617-RLT ein objektivierbares Ansprechen und eine subjektive Besserung ihres Gesundheitszustandes bei tolerablen Nebenwirkungen.

6. Zusammenfassung

Das Prostatakarzinom ist das häufigste Malignom und zugleich die zweithäufigste Krebstodesursache des Mannes. Als Risikofaktoren sind bisher lediglich Alter, schwarzafrikanische Abstammung und familiäre Disposition statistisch belegt. Die Früherkennung des Prostatakarzinoms ist durch Bestimmung des Prostata-spezifischen Antigens (PSA) möglich. Aufgrund der Gefahr einer Überdiagnose und der resultierenden Übertherapie ist die Früherkennung jedoch umstritten. Das Prostatakarzinom ist meist ein langsam progredientes Karzinom des älteren Mannes. Es besteht die Befürchtung, dass so asymptomatische Patienten übertherapiert werden und unter möglichen Nebenwirkungen wie Inkontinenz und sexueller Dysfunktion leiden. Da das PSA ein organspezifischer Biomarker ist, ist es jedoch gut zur Beurteilung des Therapieverlaufs geeignet.

Therapeutisch kann Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom eine radikale Prostatektomie oder eine perkutane Strahlentherapie angeboten werden. Bei lokal fortgeschrittenem Karzinom wird eine Therapieeskalation mit operativer Lymphadenektomie oder perkutaner Radiatio mit einer zweijährigen Hormonablation empfohlen. Zur Therapie des metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms wird eine Androgendeprivation in Kombination mit einer Chemotherapie oder einem Androgensyntheseinhibitor und Prednison empfohlen. Die Empfehlung einer Chemotherapie auch im hormonsensitiven Krankheitsstadium ist eine Neuerung der Leitlinie 2018.

Das kastrationsresistente Prostatakarzinom ist ein objektiver Krankheitsprogress unter antihormoneller Therapie bei laborchemisch supprimiertem Serumtestosteron. Das metastasierte kastrationsresistente Prostatakarzinom wird palliativ mit dem Androgensyntheseinhibitor Abirateron in Kombination mit Glukokortikoiden, dem Androgenrezeptorinhibitor Enzalutamid oder einer Chemotherapie behandelt; bei ossärer Metastasierung ist eine Therapie mit Radium-223 möglich. Bei Therapieversagen kann ein individueller Heilversuch nach § 13.2b AMG mit einer gegen das Prostata-spezifische Membran Antigen (PSMA) gerichteten ¹⁷⁷Lutetium-PSMA-Radioligandentherapie erwogen werden.

Das Prostataspezifische Membran Antigen ist ein membranständiges Enzym mit Folathydrolaseaktivität. PSMA wird nicht wie suggeriert ausschließlich auf Prostatagewebe exprimiert, sondern kann auch in geringerem Ausmaß unter anderem im Epithel der Harnblase, der Nieren, des Dünndarmes und der Speicheldrüsen nachgewiesen werden. Maligne entartetes Prostatagewebe zeigt eine besonders hohe Expression des PSMA und eine zunehmende Expression mit zunehmender Dedifferenzierung, sodass es sich gut als Zielstruktur der nuklearmedizinischen Theranostik eignet. Die Theranostik ist die Verbindung funktioneller Bildgebung und Therapie mit offenen Radionukliden. Im Fall des Prostatakarzinomes können so PSMA bindende Liganden sowohl zur Bildgebung als auch zur Therapie eingesetzt werden. Nach Bindung des Liganden an die extrazelluläre Domäne des PSMA kommt es zur Internalisierung des PSMA und des Radiopharmakons. Eine gezielt gegen PSMA gerichtete Endoradiotherapie soll unter Schonung gesunden Gewebes möglichst nebenwirkungsarm lokal Metastasen bestrahlen. Zunächst wurden PSMA-Antikörper entwickelt, die sich aufgrund langer Halbwertszeiten, schlechter Tumorpenetration und signifikanter hämatologischer Nebenwirkungen jedoch klinisch nicht durchsetzten. Bei den daraufhin entwickelten PSMA-Liganden setzten sich der Positronenstrahler $^{68}\text{Gallium}$ zur Bildgebung und der kombinierte β - und γ -Strahler $^{177}\text{Lutetium}$ zur Radioligandentherapie (RLT) durch.

Nach einer antihormonellen Therapie konnte eine verstärkte PSMA-Expression nachgewiesen werden, sodass das kastrationsresistente Prostatakarzinom eine höhere PSMA-Expression als das hormonsensitive Prostatakarzinom zeigt. Die PSMA-Radioligandentherapie stellt daher eine vielversprechende neue Therapieoption für das metastasierte, kastrationsresistente Prostatakarzinom dar. Im metastasierten, kastrationsresistenten Krankheitsstadium sind meist bei allen Patienten die verfügbaren Therapieoptionen ausgeschöpft. Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung der Nebenwirkungen und des Therapieansprechens nach einer $^{177}\text{Lutetium}$ -PSMA-617-Radioligandentherapie bei Patienten mit einem metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom. Nach interdisziplinärer Indikationsstellung erfolgen eine Blutentnahme, eine PSMA-PET/CT und eine

MAG3-Nierenzintigraphie. Grundvoraussetzung für die PSMA-RLT ist eine PSMA-Speicherung der Tumorläsionen, die die Speicherung der Speicheldrüsen übersteigt. Als weitere Voraussetzungen wurden ein gesichertes Prostatakarzinom mit nicht nicht-resektablen Metastasen, Krankheitsprogress unter leitliniengerechter Therapie, allenfalls eine geringe Leuko- und Thrombopenie, allenfalls gering eingeschränkte Nierenfunktion, eine maximal fünffache Leberenzymerrhöhung und keine myelosuppressive Therapie innerhalb der letzten sechs Wochen festgelegt.

Die RLT erfolgt im Rahmen eines viertägigen stationären Aufenthaltes. Vier und acht Wochen nach dem ersten Zyklus finden Kontrolluntersuchungen statt. Nach acht Wochen erfolgt der zweite Zyklus, gefolgt von weiteren Kontrolluntersuchungen alle vier Wochen. Im *Abschlussstaging* acht Wochen nach dem zweiten Therapiezyklus wird das Therapieansprechen beurteilt. Bei gutem Therapieansprechen sind weitere Zyklen möglich. Die Therapiesicherheit wird durch Erhebung dosimetrischer Daten beurteilt. Dazu wird die auf die Organe einwirkende Strahlendosis während des stationären Aufenthaltes mittels täglich stattfindender SPECT-Aufnahmen errechnet. Aufgetretene therapieassoziierte Toxizitäten werden anhand der CTCAE-Kriterien nach Grad 1 bis 4 unterteilt. Die Veränderung der Lebensqualität und des Schmerzempfindens wird anhand von Fragebögen erfasst. Das Therapieansprechen wird anhand objektiver Kriterien wie PSA-Reduktion und CT-morphologisches Ansprechen nach RECIST-Kriterien beurteilt.

Im Zeitraum von September 2014 bis September 2016 wurden 15 Patienten retrospektiv nach einer PSMA-RLT nachverfolgt. Das mediane Alter betrug 75 Jahre, der mediane *Gleason-Score* 9 Punkte. Alle Patienten waren antihormonell vorbehandelt, 14 (93%) waren prostatektomiert und zehn (67%) waren chemotherapiert worden. Fünf (33%) Patienten waren in einem zu schlechten Allgemeinzustand für eine leitliniengemäße Chemotherapie.

Es traten keine tödlichen Nebenwirkungen oder Komplikationen im stationären oder ambulanten Verlauf auf. Insgesamt vier Patienten litten unter dritt- bis viertgradigen laborchemischen Nebenwirkungen im Sinne von Blutbildveränder-

ungen, Leberwerterhöhungen und Pankreasenzym erhöhungen. Zwei Patienten berichteten starke Übelkeit und Fatigue. Es traten während des gesamten Untersuchungszeitraumes keine höhergradigen Funktionsstörungen von Nieren oder Speicheldrüsen auf.

Zur Beurteilung der Therapiesicherheit wurden dosimetrische Daten aller 15 Patienten ermittelt. Die höchste Strahlendosis aller gesunden Organe wirkte auf Speicheldrüsen und Nieren ein. Die kritische Nierenschwelle von 23 Gy wurde während der dosimetrischen Erhebungen mit einer maximalen kumulativen Nierendosis von 10,3 Gy deutlich unterschritten. Auch die Strahlendosis der Speicheldrüsen blieb mit 16,5 Gy deutlich unter der als strahlentoxisch erachteten Dosisspanne von 26 - 50 Gy.

Nach dem ersten und zweiten Therapiezyklus berichteten sieben (70%) von insgesamt zehn symptomatischen Patienten eine Schmerzreduktion. Nach zwei Zyklen waren drei (20%) Patienten schmerzfrei. Elf (73%) der Patienten berichteten nach zwei Zyklen eine stabile Lebensqualität, einer (7%) berichtete eine deutliche Verbesserung.

Das biochemische Ansprechen wurde in erster Linie über das PSA-Ansprechen definiert. Als Ansprechen wurde eine Abnahme um mindestens 30%, als Progress eine Zunahme um 30% definiert. Nach einem und zwei Therapiezyklen zeigten sieben (47%) ein PSA-Ansprechen, fünf (33%) einen stabilen Verlauf und drei (20%) einen Progress.

Das Ansprechen in der Bildgebung wurde CT-morphologisch nach RECIST 1.1 Kriterien evaluiert. Nach zwei Zyklen RLT hatten von 15 Patienten vier (27%) ein partielles Ansprechen, sechs (40%) einen stabilen Verlauf und fünf (33%) einen Krankheitsprogress. Nach vier Zyklen zeigten von drei Patienten zwei (67%) ein partielles Ansprechen, ein (33%) Patient einen stabilen Krankheitsverlauf.

Im Vergleich zu anderen Studiengruppen erwies sich die hier untersuchte Patientenkohorte als relativ klein. Größere Studien und Übersichtsarbeiten bestätigten die erhobenen Untersuchungsergebnisse und vergleichbare Effektivität PSMA-RLT im Vergleich zu etablierten, leitliniengerechten Dritt- und

Viertlinientherapien. Insgesamt traten bei der hier untersuchten Kohorte mehr Nebenwirkungen als in anderen Studienzentren auf. Allerdings war dieses Patientenkollektiv deutlich aggressiver vorbehandelt und bei Therapiebeginn in einem schlechteren Allgemeinzustand. Die oben genannten aufgetretenen Nebenwirkungen ließen sich therapeutisch gut beherrschen und schränkten die Patienten nicht zusätzlich zu ihrer malignen Grunderkrankung ein.

Die ^{177}Lu -PSMA-Radioligandentherapie stellt eine sichere und erfolgversprechende Therapieoption für Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom nach leitliniengemäßer Ausschöpfung aller Therapieregimen dar. Für eine bessere Beurteilung von Langzeitnebenwirkungen, Ansprechen und Überleben sind jedoch weitere Untersuchungen mit größeren Patientenkohorten und längerer Nachverfolgungsdauer wichtig. Für Patienten mit fehlendem Ansprechen nach einer ^{177}Lu -PSMA-RLT stehen weitere Radioliganden wie unter anderem der α -Strahler ^{225}Ac zur Verfügung. Für diese Radioliganden liegen bisher nur begrenzte Informationen zu Ansprechen und Nebenwirkungen vor und sind daher Gegenstand derzeitiger Studien. Derzeit läuft die Rekrutierungsphase der internationalen, prospektiven, randomisierten VISION-Studie zum Vergleich der ^{177}Lu -PSMA-Radioligandentherapie mit *Best Supportive Care*. Erste Ergebnisse sind ab Mitte 2021 zu erwarten.

IV. Literaturverzeichnis

1. (Destatis), S.B., *Sterbefälle 2015 männlich nach der ICD-10 2015*. www.destatis.de (Thematische Recherche: Zahlen & Fakten - Gesellschaft & Staat - Gesundheit - Todesursachen - Dokumentart: Tabelle), 2018.
2. (Hrsg), R.K.-I.H.u.d.G.d.e.K.i.D.e.V., *Krebs in Deutschland 2011/2012*. Berlin, 2015. **10. Ausgabe**.
3. (Hrsg), R.K.-I.H.u.d.G.d.e.K.i.D.e.V., *Krebs in Deutschland 2013/2014*. Berlin, 2017. **11. Ausgabe**.
4. Leitzmann, M.F. and S. Rohrmann, *Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates*. Clin Epidemiol, 2012. **4**: p. 1-11.
5. Attard, G., et al., *Prostate cancer*. Lancet, 2016. **387**(10013): p. 70-82.
6. De Angelis G, R.H., Mikolajczyk SD, Shamel LB, Semjonow A. , *Twenty years of PSA: from prostate antigen to tumor marker*. Rev Urol., 2007. **9**(113-23).
7. Fenton, J.J., et al., *U.S. Preventive Services Task Force Evidence Syntheses, formerly Systematic Evidence Reviews, in Prostate-Specific Antigen-Based Screening for Prostate Cancer: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force*. 2018, Agency for Healthcare Research and Quality (US): Rockville (MD).
8. Leitlinienprogramm, Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), *Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms*. AWMF-Register-Nummer 043/022OL, 2018 AWMF. **Langversion 5.0**(4. Aktualisierung): p. 38.
9. Ilic, D., et al., *Screening for prostate cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2013(1): p. Cd004720.
10. Martin, R.M., et al., *Effect of a Low-Intensity PSA-Based Screening Intervention on Prostate Cancer Mortality: The CAP Randomized Clinical Trial*. Jama, 2018. **319**(9): p. 883-895.
11. Börgermann, C., et al., *Früherkennung von Prostatakarzinomen*. Vol. 49. 2010. 1351-1355.
12. Bott, S.R., et al., *Prostate cancer management: (1) an update on localised disease*. Postgrad Med J, 2003. **79**(936): p. 575-80.
13. Leitlinienprogramm, Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), *Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des*

- Prostatakarzinoms*. AWMF-Register-Nummer 043/022OL, 2018 AWMF. **Langversion 5.0**(4. Aktualisierung): p. 105.
14. Leitlinienprogramm, Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), *Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms*. AWMF-Register-Nummer 043/022OL, 2018 AWMF. **Langversion 5.0**(4. Aktualisierung): p. 123.
 15. Leitlinienprogramm, Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), *Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms*. AWMF-Register-Nummer 043/022OL, 2018 AWMF. **Langversion 5.0**(4. Aktualisierung): p. 133-142.
 16. Leitlinienprogramm, Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), *Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms*. AWMF-Register-Nummer 043/022OL, 2018 AWMF. **Langversion 5.0**(4. Aktualisierung): p. 173.
 17. Leitlinienprogramm, Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), *Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms*. AWMF-Register-Nummer 043/022OL, 2018 AWMF. **Langversion 5.0**(4. Aktualisierung): p. 178-179.
 18. Leitlinienprogramm, Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), *Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms*. AWMF-Register-Nummer 043/022OL, 2018 AWMF. **Langversion 5.0**(4. Aktualisierung): p. 187-195.
 19. Leitlinienprogramm, Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), *Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms*. AWMF-Register-Nummer 043/022OL, 2018 AWMF. **Langversion 5.0**(4. Aktualisierung): p. 190.
 20. Leitlinienprogramm, Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), *Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms*. AWMF-Register-Nummer 043/022OL, 2018 AWMF. **Langversion 5.0**(4. Aktualisierung): p. 167-168.
 21. Cornford, P., et al., *EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer*. Eur Urol, 2017. **71**(4): p. 630-642.
 22. Leitlinienprogramm, Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), *Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des*

- Prostatakarzinoms*. AWMF-Register-Nummer 043/022OL, 2018 AWMF. **Langversion 5.0**(4. Aktualisierung): p. 196-210.
23. Leitlinienprogramm, Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), *Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms*. AWMF-Register-Nummer 043/022OL, 2018 AWMF. **Langversion 5.0**(4. Aktualisierung): p. 210-216.
 24. AMG, *Arzneimittelgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394)*, das zuletzt durch Artikel 1 des Gesetzes vom 18. Juli 2017 (BGBl. I S. 2757) geändert worden ist. Ausfertigungsdatum: 24.08.1976.
 25. Europäisches Parlament, R.d.E.U., *Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur (Text von Bedeutung für den EWR); Artikel 83, Absatz 2*. 1998-2019.
 26. Ghosh, A. and W.D. Heston, *Tumor target prostate specific membrane antigen (PSMA) and its regulation in prostate cancer*. J Cell Biochem, 2004. **91**(3): p. 528-39.
 27. Slusher, B.S., C. Rojas, and J.T. Coyle, *Chapter 367 - Glutamate Carboxypeptidase II*, in *Handbook of Proteolytic Enzymes (Third Edition)*, N.D. Rawlings and G. Salvesen, Editors. 2013, Academic Press. p. 1620-1627.
 28. Carter, R.E., A.R. Feldman, and J.T. Coyle, *Prostate-specific membrane antigen is a hydrolase with substrate and pharmacologic characteristics of a neuropeptidase*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 1996. **93**(2): p. 749-753.
 29. Ristau, B.T., D.S. O'Keefe, and D.J. Bacich, *The prostate-specific membrane antigen: Lessons and current clinical implications from 20 years of research*. Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations, 2014. **32**(3): p. 272-279.
 30. Liu, H., et al., *Constitutive and antibody-induced internalization of prostate-specific membrane antigen*. Cancer Res, 1998. **58**(18): p. 4055-60.
 31. Yao, V., et al., *Expression of prostate-specific membrane antigen (PSMA), increases cell folate uptake and proliferation and suggests a novel role for PSMA in the uptake of the non-polyglutamated folate, folic acid*. The Prostate, 2010. **70**(3): p. 305-316.
 32. Conway, R.E., et al., *Prostate-specific membrane antigen (PSMA)-mediated laminin proteolysis generates a pro-angiogenic peptide*. Angiogenesis, 2016. **19**(4): p. 487-500.

33. Sweat, S.D., et al., *Prostate-specific membrane antigen expression is greatest in prostate adenocarcinoma and lymph node metastases*. Urology, 1998. **52**(4): p. 637-640.
34. Wright, G.L., et al., *Expression of prostate-specific membrane antigen in normal, benign, and malignant prostate tissues*. Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations, 1995. **1**(1): p. 18-28.
35. Bostwick, D.G., et al., *Prostate specific membrane antigen expression in prostatic intraepithelial neoplasia and adenocarcinoma: a study of 184 cases*. Cancer, 1998. **82**(11): p. 2256-61.
36. Ross, J.S., et al., *Correlation of primary tumor prostate-specific membrane antigen expression with disease recurrence in prostate cancer*. Clin Cancer Res, 2003. **9**(17): p. 6357-62.
37. Kinoshita, Y., et al., *Expression of Prostate-Specific Membrane Antigen in Normal and Malignant Human Tissues*. World Journal of Surgery, 2006. **30**(4): p. 628-636.
38. Trover, J.K., M.L. Beckett, and G.L. Wright, *Detection and characterization of the prostate-specific membrane antigen (PSMA) in tissue extracts and body fluids*. International Journal of Cancer, 1995. **62**(5): p. 552-558.
39. Institute, T.S.R. BioGPS. <http://ds.biogps.org/?dataset=GSE1133&gene=2346> letzter Aufruf 18.01.2019 GeneAtlas U133A, gcrma; Probeset 215363_x_at].
40. O'Keefe, D.S., et al., *Mapping, genomic organization and promoter analysis of the human prostate-specific membrane antigen gene*. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Gene Structure and Expression, 1998. **1443**(1): p. 113-127.
41. Evans, J.C., et al., *The therapeutic and diagnostic potential of the prostate specific membrane antigen/glutamate carboxypeptidase II (PSMA/GCPII) in cancer and neurological disease*. Br J Pharmacol, 2016. **173**(21): p. 3041-3079.
42. Ahn, T., et al., *A Review of Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA) Positron Emission Tomography (PET) in Renal Cell Carcinoma (RCC)*. Mol Imaging Biol, 2019.
43. Leitlinienprogramm, Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), *Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms*. AWMF-Register-Nummer 043/022OL, 2018 AWMF. **Langversion 5.0**(4. Aktualisierung).
44. Afshar-Oromieh, A., et al., *The Rise of PSMA Ligands for Diagnosis and Therapy of Prostate Cancer*. J Nucl Med, 2016. **57**(Suppl 3): p. 79s-89s.
45. Kulkarni, H.R., et al., *Theranostics of prostate cancer: from molecular imaging to precision molecular radiotherapy targeting the prostate specific membrane antigen*. Br J Radiol, 2018: p. 20180308.

46. Wang, L., et al., *Combined endorectal and phased-array MRI in the prediction of pelvic lymph node metastasis in prostate cancer*. AJR Am J Roentgenol, 2006. **186**(3): p. 743-8.
47. Borley, N., et al., *Laparoscopic pelvic lymph node dissection allows significantly more accurate staging in "high-risk" prostate cancer compared to MRI or CT*. Scand J Urol Nephrol, 2003. **37**(5): p. 382-6.
48. Maurer, T., et al., *Diagnostic Efficacy of (68)Gallium-PSMA Positron Emission Tomography Compared to Conventional Imaging for Lymph Node Staging of 130 Consecutive Patients with Intermediate to High Risk Prostate Cancer*. J Urol, 2016. **195**(5): p. 1436-1443.
49. Wright, G.L., Jr., et al., *Upregulation of prostate-specific membrane antigen after androgen-deprivation therapy*. Urology, 1996. **48**(2): p. 326-34.
50. Evans, M.J., et al., *Noninvasive measurement of androgen receptor signaling with a positron-emitting radiopharmaceutical that targets prostate-specific membrane antigen*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2011. **108**(23): p. 9578-9582.
51. Bakht, M.K., et al., *Influence of Androgen Deprivation Therapy on the Uptake of PSMA-Targeted Agents: Emerging Opportunities and Challenges*. Nucl Med Mol Imaging, 2017. **51**(3): p. 202-211.
52. Meller, B., et al., *Alterations in androgen deprivation enhanced prostate-specific membrane antigen (PSMA) expression in prostate cancer cells as a target for diagnostics and therapy*. EJNMMI Res, 2015. **5**(1): p. 66.
53. Chang, S.S. and W.D.W. Heston, *The clinical role of prostate-specific membrane antigen (PSMA)*. Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations, 2002. **7**(1): p. 7-12.
54. Kawakami, M. and J. Nakayama, *Enhanced expression of prostate-specific membrane antigen gene in prostate cancer as revealed by in situ hybridization*. Cancer Res, 1997. **57**(12): p. 2321-4.
55. Zechmann, C.M., et al., *Radiation dosimetry and first therapy results with a (124)I/ (131)I-labeled small molecule (MIP-1095) targeting PSMA for prostate cancer therapy*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2014. **41**(7): p. 1280-92.
56. Benesova, M., et al., *Preclinical Evaluation of a Tailor-Made DOTA-Conjugated PSMA Inhibitor with Optimized Linker Moiety for Imaging and Endoradiotherapy of Prostate Cancer*. J Nucl Med, 2015. **56**(6): p. 914-20.
57. Vallabhajosula, S., et al., *Radioimmunotherapy of prostate cancer using 90Y- and 177Lu-labeled J591 monoclonal antibodies: effect of multiple treatments on myelotoxicity*. Clin Cancer Res, 2005. **11**(19 Pt 2): p. 7195s-7200s.

58. Kratochwil, C., et al., *Current Status of Prostate-Specific Membrane Antigen Targeting in Nuclear Medicine: Clinical Translation of Chelator Containing Prostate-Specific Membrane Antigen Ligands Into Diagnostics and Therapy for Prostate Cancer*. *Semin Nucl Med*, 2016. **46**(5): p. 405-18.
59. Kahn, D., et al., *A Phase II Study of [90Y] Yttrium-Capromab Pendetide in the Treatment of Men with Prostate Cancer Recurrence Following Radical Prostatectomy*. *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals*, 1999. **14**(2): p. 99-111.
60. Tagawa, S.T., et al., *Phase II Study of Lutetium-177–Labeled Anti-Prostate-Specific Membrane Antigen Monoclonal Antibody J591 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer*. *Clinical Cancer Research*, 2013. **19**(18): p. 5182.
61. Vallabhajosula, S., et al., *Prediction of myelotoxicity based on bone marrow radiation-absorbed dose: radioimmunotherapy studies using 90Y- and 177Lu-labeled J591 antibodies specific for prostate-specific membrane antigen*. *J Nucl Med*, 2005. **46**(5): p. 850-8.
62. Vallabhajosula, S., et al., *Radioimmunotherapy of Metastatic Prostate Cancer with (1)(7)(7)Lu-DOTAhuJ591 Anti Prostate Specific Membrane Antigen Specific Monoclonal Antibody*. *Curr Radiopharm*, 2016. **9**(1): p. 44-53.
63. Schicha, H. and O. Schober, *Nuklearmedizin : Basiswissen und klinische Anwendung ; mit 66 Tabellen*. 2013: Schattauer.
64. *DGN-Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie): Peptid-Rezeptor-Radionuklid-Therapie (PRRT) somatostatinrezeptorexprimierender Tumore*. AWMF-Register-Nummer 031-045, 2013 AWMF: p. 3.
65. Lütje, S., et al., *PSMA ligands in prostate cancer – Probe optimization and theranostic applications*. *Methods*, 2017. **130**: p. 42-50.
66. Bergsma, H., et al., *Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) for GEP-NETs*. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2012. **26**(6): p. 867-81.
67. *Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität München*. <http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Klinik-und-Poliklinik-fuer-Nuklearmedizin/de/therapiestation/Therapie-von-boesartigen-Prostataerkrankungen/PSMA/index.html>, (zuletzt aufgerufen am 29.09.2019).
68. Zajic, T. and E. Moser, *Verfahrensanweisung zur dynamischen Nierenfunktionsszintigraphie*. *Nuklearmedizin Archive*, 2004. **43**(5): p. 177-180.
69. Fendler, W.P., et al., *[177Lu-PSMA-617 therapy, dosimetry and follow-up in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer]*. *Nuklearmedizin*, 2016. **55**(3): p. 123-8.

70. Galle, J., *Glomeruläre Filtrationsrate: Fallstricke der Berechnung*. Dtsch Arztebl International, 2016. **113**(4): p. 33-34.
71. Health, U.D.o. and H. Services, *Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 4.0*. National Institutes of Health, National Cancer Institute, 2009. **4**(03).
72. Esper, P., et al., *Measuring quality of life in men with prostate cancer using the functional assessment of cancer therapy-prostate instrument*. Urology, 1997. **50**(6): p. 920-8.
73. Daut, R.L., C.S. Cleeland, and R.C. Flanery, *Development of the Wisconsin Brief Pain Questionnaire to assess pain in cancer and other diseases*. Pain, 1983. **17**(2): p. 197-210.
74. Eisenhauer, E.A., et al., *New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)*. Eur J Cancer, 2009. **45**(2): p. 228-47.
75. Delker, A., et al., *Dosimetry for (177)Lu-DKFZ-PSMA-617: a new radiopharmaceutical for the treatment of metastatic prostate cancer*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2016. **43**(1): p. 42-51.
76. de Jong, M., et al., *Combination radionuclide therapy using 177Lu- and 90Y-labeled somatostatin analogs*. J Nucl Med, 2005. **46 Suppl 1**: p. 13s-7s.
77. Gosewisch, A., et al., *Dosimetrie bei der Radionuklidtherapie mit Lu-177*. Nuklearmediziner, 2018. **41**(01): p. 69-80.
78. Heidenreich, A., et al., *Radium-223 in asymptomatic patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases treated in an international early access program*. BMC Cancer, 2019. **19**(1): p. 12.
79. Emami, B., et al., *Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1991. **21**(1): p. 109-22.
80. Gensheimer, M.F., et al., *Submandibular gland-sparing radiation therapy for locally advanced oropharyngeal squamous cell carcinoma: patterns of failure and xerostomia outcomes*. Radiat Oncol, 2014. **9**: p. 255.
81. Hey, J., et al., *Parotid gland-recovery after radiotherapy in the head and neck region--36 months follow-up of a prospective clinical study*. Radiat Oncol, 2011. **6**: p. 125.
82. Barrio, M., et al., *Prostate specific membrane antigen (PSMA) ligands for diagnosis and therapy of prostate cancer*. Expert Rev Mol Diagn, 2016. **16**(11): p. 1177-1188.
83. Emmett, L., et al., *Lutetium 177 PSMA radionuclide therapy for men with prostate cancer: a review of the current literature and discussion of practical aspects of therapy*. J Med Radiat Sci, 2017. **64**(1): p. 52-60.

84. von Eyben, F.E., et al., *Third-line treatment and (177)Lu-PSMA radioligand therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2018. **45**(3): p. 496-508.
85. Harris, W.P., et al., *Androgen deprivation therapy: progress in understanding mechanisms of resistance and optimizing androgen depletion*. Nature clinical practice. Urology, 2009. **6**(2): p. 76-85.
86. Lamont, K.R. and D.J. Tindall, *Minireview: Alternative Activation Pathways for the Androgen Receptor in Prostate Cancer*. Molecular Endocrinology, 2011. **25**(6): p. 897-907.
87. Shafi, A.A., A.E. Yen, and N.L. Weigel, *Androgen receptors in hormone-dependent and castration-resistant prostate cancer*. Pharmacol Ther, 2013. **140**(3): p. 223-38.
88. Marques, R.B., et al., *Bypass Mechanisms of the Androgen Receptor Pathway in Therapy-Resistant Prostate Cancer Cell Models*. PLoS ONE, 2010. **5**(10): p. e13500.
89. de Bono, J.S., et al., *Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial*. The Lancet, 2010. **376**(9747): p. 1147-1154.
90. Leitlinienprogramm, Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), *Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms*. AWMF-Register-Nummer 043/022OL, 2016 AWMF. **Langversion 4.0**(3. Aktualisierung): p. 48-51.
91. Perner, S., et al., *Prostate-specific membrane antigen expression as a predictor of prostate cancer progression*. Human Pathology, 2007. **38**(5): p. 696-701.
92. Kranzbuhler, B., et al., *Pharmacological upregulation of prostate-specific membrane antigen (PSMA) expression in prostate cancer cells*. Prostate, 2018. **78**(10): p. 758-765.
93. Yadav, M.P., et al., *177Lu-DKFZ-PSMA-617 therapy in metastatic castration resistant prostate cancer: safety, efficacy, and quality of life assessment*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2016.
94. Ahmadzadehfar, H., et al., *Early side effects and first results of radioligand therapy with (177)Lu-DKFZ-617 PSMA of castrate-resistant metastatic prostate cancer: a two-centre study*. EJNMMI Res, 2015. **5**(1): p. 114.
95. Ahmadzadehfar, H., et al., *Therapeutic response and side effects of repeated radioligand therapy with 177Lu-PSMA-DKFZ-617 of castrate-resistant metastatic prostate cancer*. Oncotarget, 2016. **7**(11): p. 12477-88.

96. Rahbar, K., et al., *Radioligand Therapy With 177Lu-PSMA-617 as A Novel Therapeutic Option in Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer*. Clin Nucl Med, 2016. **41**(7): p. 522-8.
97. Rahbar, K., et al., *Response and Tolerability of a Single Dose of 177Lu-PSMA-617 in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Multicenter Retrospective Analysis*. J Nucl Med, 2016. **57**(9): p. 1334-8.
98. Rahbar, K., et al., *German multicenter study investigating 177Lu-PSMA-617 radioligand therapy in advanced prostate cancer patients*. J Nucl Med, 2016.
99. Leitlinienprogramm, Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), *Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms*. AWMF-Register-Nummer 043/022OL, 2014 AWMF. **Kurzversion 3.1**(2. Aktualisierung): p. 50.
100. Baum, R.P., et al., *Lutetium-177 PSMA Radioligand Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Safety and Efficacy*. J Nucl Med, 2016.
101. Forrer, F., et al., *Bone marrow dosimetry in peptide receptor radionuclide therapy with [177Lu-DOTA(0),Tyr(3)]octreotate*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2009. **36**(7): p. 1138-46.
102. Ahmadzadehfar, H., et al., *Radioligand therapy of metastatic prostate cancer using (177)Lu-PSMA-617 after radiation exposure to (223)Radium chloride*. Oncotarget, 2017. **8**(33): p. 55567-55574.
103. Jacene, H., et al., *Hematologic Toxicity From Radium-223 Therapy for Bone Metastases in Castration-Resistant Prostate Cancer: Risk Factors and Practical Considerations*. Clin Genitourin Cancer, 2018. **16**(4): p. e919-e926.
104. Bergsma, H., et al., *Subacute haematotoxicity after PRRT with (177)Lu-DOTA-octreotate: prognostic factors, incidence and course*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2016. **43**(3): p. 453-63.
105. Delpassand, E.S., et al., *Peptide receptor radionuclide therapy with 177Lu-DOTATATE for patients with somatostatin receptor-expressing neuroendocrine tumors: the first US phase 2 experience*. Pancreas, 2014. **43**(4): p. 518-25.
106. Imhof, A., et al., *Response, survival, and long-term toxicity after therapy with the radiolabeled somatostatin analogue [90Y-DOTA]-TOC in metastasized neuroendocrine cancers*. J Clin Oncol, 2011. **29**(17): p. 2416-23.
107. Leisser, A., et al., *Analysis of hematological parameters as prognostic markers for toxicity and survival of (223)Radium treatment*. Oncotarget, 2018. **9**(22): p. 16197-16204.

108. Tonyali, S., H.B. Haberal, and E. Sogutdelen, *Toxicity, Adverse Events, and Quality of Life Associated with the Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer*. *Curr Urol*, 2017. **10**(4): p. 169-173.
109. Crombag, M.B.S., et al., *Age-Associated Hematological Toxicity in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Treated with Docetaxel in Clinical Practice*. *Drugs Aging*, 2019.
110. Heck, M.M., et al., *Systemic Radioligand Therapy with (177)Lu Labeled Prostate Specific Membrane Antigen Ligand for Imaging and Therapy in Patients with Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer*. *J Urol*, 2016. **196**(2): p. 382-91.
111. Yordanova, A., et al., *The impact of repeated cycles of radioligand therapy using [(177)Lu]Lu-PSMA-617 on renal function in patients with hormone refractory metastatic prostate cancer*. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2017. **44**(9): p. 1473-1479.
112. Heck, M.M., et al., *[PSMA-targeted radioligand therapy in prostate cancer]*. *Urologe A*, 2017. **56**(1): p. 32-39.
113. Bergsma, H., et al., *Nephrotoxicity after PRRT with (177)Lu-DOTA-octreotate*. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2016. **43**: p. 1802-1811.
114. Bodei, L., et al., *Long-term evaluation of renal toxicity after peptide receptor radionuclide therapy with 90Y-DOTATOC and 177Lu-DOTATATE: the role of associated risk factors*. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2008. **35**(10): p. 1847-56.
115. Kunikowska, J., et al., *Long-term results and tolerability of tandem peptide receptor radionuclide therapy with (90)Y/(177)Lu-DOTATATE in neuroendocrine tumors with respect to the primary location: a 10-year study*. *Ann Nucl Med*, 2017. **31**(5): p. 347-356.
116. Ballal, S., et al., *Concomitant 177Lu-DOTATATE and Capecitabine Therapy in Patients With Advanced Neuroendocrine Tumors: A Long-term-Outcome, Toxicity, Survival, and Quality-of-Life Study*. *Clin Nucl Med*, 2017. **42**(11): p. e457-e466.
117. Gupta, S.K., S. Singla, and C. Bal, *Renal and hematological toxicity in patients of neuroendocrine tumors after peptide receptor radionuclide therapy with 177Lu-DOTATATE*. *Cancer Biother Radiopharm*, 2012. **27**(9): p. 593-9.
118. Kratochwil, C., et al., *PMPA for nephroprotection in PSMA-targeted radionuclide therapy of prostate cancer*. *J Nucl Med*, 2015. **56**(2): p. 293-8.
119. Baum, R.P., et al., *Injection of Botulinum Toxin for Preventing Salivary Gland Toxicity after PSMA Radioligand Therapy: an Empirical Proof of a Promising Concept*. *Nucl Med Mol Imaging*, 2018. **52**(1): p. 80-81.

120. Badrising, S.K., et al., *Enzalutamide as a Fourth- or Fifth-Line Treatment Option for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer*. *Oncology*, 2016. **91**(5): p. 267-273.
121. Kabasakal, L., et al., *Pre-therapeutic dosimetry of normal organs and tissues of (177)Lu-PSMA-617 prostate-specific membrane antigen (PSMA) inhibitor in patients with castration-resistant prostate cancer*. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2015. **42**(13): p. 1976-83.
122. Luxton, R.W. and P.B. Kunkler, *RADIATION NEPHRITIS*. *Acta Radiol Ther Phys Biol*, 1964. **2**: p. 169-78.
123. Sandstrom, M., et al., *Individualized dosimetry of kidney and bone marrow in patients undergoing 177Lu-DOTA-octreotate treatment*. *J Nucl Med*, 2013. **54**(1): p. 33-41.
124. Yadav, M.P., et al., *Post-therapeutic dosimetry of 177Lu-DKFZ-PSMA-617 in the treatment of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer*. *Nucl Med Commun*, 2017. **38**(1): p. 91-98.
125. Hohberg, M., et al., *Lacrimal Glands May Represent Organs at Risk for Radionuclide Therapy of Prostate Cancer with [177Lu]DKFZ-PSMA-617*. *Molecular Imaging and Biology*, 2016. **18**(3): p. 437-445.
126. Benua, R.S., et al., *The relation of radioiodine dosimetry to results and complications in the treatment of metastatic thyroid cancer*. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*, 1962. **87**: p. 171-82.
127. Dorn, R., et al., *Dosimetry-guided radioactive iodine treatment in patients with metastatic differentiated thyroid cancer: largest safe dose using a risk-adapted approach*. *J Nucl Med*, 2003. **44**(3): p. 451-6.
128. Okamoto, S., et al., *Radiation Dosimetry for 177Lu-PSMA I&T in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Absorbed Dose in Normal Organs and Tumor Lesions*. *J Nucl Med*, 2017. **58**(3): p. 445-450.
129. Péus, D., N. Newcomb, and S. Hofer, *Appraisal of the Karnofsky Performance Status and proposal of a simple algorithmic system for its evaluation*. *BMC Medical Informatics and Decision Making*, 2013. **13**: p. 72-72.
130. Mikah, P., et al., *Dynamic changes of alkaline phosphatase are strongly associated with PSA-decline and predict best clinical benefit earlier than PSA-changes under therapy with abiraterone acetate in bone metastatic castration resistant prostate cancer*. *BMC Cancer*, 2016. **16**: p. 214.
131. Ferdinandus, J., et al., *Predictors of Response to Radioligand Therapy of Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer with 177Lu-PSMA-617*. *J Nucl Med*, 2017. **58**(2): p. 312-319.
132. Rahbar, K., et al., *Delayed response after repeated (177)Lu-PSMA-617 radioligand therapy in patients with metastatic castration resistant prostate cancer*. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2018. **45**(2): p. 243-246.

133. Verbel, D.A., et al., *Quantifying the amount of variation in survival explained by prostate-specific antigen*. Clin Cancer Res, 2002. **8**(8): p. 2576-9.
134. Morris, M.J., et al., *Monitoring the clinical outcomes in advanced prostate cancer: what imaging modalities and other markers are reliable?* Semin Oncol, 2013. **40**(3): p. 375-92.
135. Poon, D.M.C., et al., *Survival Outcomes, Prostate-specific Antigen Response, and Tolerance in First and Later Lines of Enzalutamide Treatment for Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: A Real-World Experience in Hong Kong*. Clin Genitourin Cancer, 2018. **16**(5): p. 402-412.e1.
136. Reid, A.H., et al., *Significant and sustained antitumor activity in post-docetaxel, castration-resistant prostate cancer with the CYP17 inhibitor abiraterone acetate*. J Clin Oncol, 2010. **28**(9): p. 1489-95.
137. Vogiatzi, P. and P.P. Claudio, *Efficacy of abiraterone acetate in post-docetaxel castration-resistant prostate cancer*. Expert Rev Anticancer Ther, 2010. **10**(7): p. 1027-30.
138. Suzman, D.L., et al., *Clinical activity of enzalutamide versus docetaxel in men with castration-resistant prostate cancer progressing after abiraterone*. Prostate, 2014. **74**(13): p. 1278-85.
139. Massard, C., et al., *Phase I/II trial of cabazitaxel plus abiraterone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) progressing after docetaxel and abiraterone*. Ann Oncol, 2017. **28**(1): p. 90-95.
140. Prelaj, A., et al., *Radium-223 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: Efficacy and safety in clinical practice*. Oncol Lett, 2019. **17**(2): p. 1467-1476.
141. Parimi, S., et al., *A population-based study of the use of radium 223 in metastatic castration-resistant prostate cancer: Factors associated with treatment completion*. Can Urol Assoc J, 2017. **11**(10): p. 350-355.
142. Wahl, R.L., et al., *From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors*. J Nucl Med, 2009. **50** Suppl 1: p. 122S-50S.
143. Gupta, M., et al., *Evaluation of RECIST, PERCIST, EORTC, and MDA Criteria for Assessing Treatment Response with Ga68-PSMA PET-CT in Metastatic Prostate Cancer Patient with Biochemical Progression: a Comparative Study*. 2018. **52**(6): p. 420-429.
144. Petrelli, F., et al., *Enzalutamide after docetaxel and abiraterone acetate treatment in prostate cancer: a pooled analysis of 10 case series*. Clin Genitourin Cancer, 2015. **13**(3): p. 193-8.

145. Kratochwil, C., et al., *225Ac-PSMA-617 for PSMA-Targeted alpha-Radiation Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer*. J Nucl Med, 2016. **57**(12): p. 1941-1944.
146. Doelen, M.J.v.d., et al., *Clinical experience with PSMA-Actinium-225 (Ac-225) radioligand therapy (RLT) in end-stage metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) patients*. Journal of Clinical Oncology, 2018. **36**(6_suppl): p. 344-344.
147. Kratochwil, C., et al., *Targeted alpha-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, 2018. **59**(5): p. 795-802.
148. Sathekge, M., et al., *213Bi-PSMA-617 targeted alpha-radionuclide therapy in metastatic castration-resistant prostate cancer*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2017.
149. Kratochwil, C., et al., *Targeted alpha therapy of mCRPC: Dosimetry estimate of (213)Bismuth-PSMA-617*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2018. **45**(1): p. 31-37.
150. Lutje, S., et al., *In Vivo Visualization of Prostate-Specific Membrane Antigen in Adenoid Cystic Carcinoma of the Salivary Gland*. Clin Nucl Med, 2016. **41**(6): p. 476-7.
151. Lutje, S., et al., *Imaging of Prostate-Specific Membrane Antigen Expression in Metastatic Differentiated Thyroid Cancer Using 68Ga-HBED-CC-PSMA PET/CT*. Clin Nucl Med, 2017. **42**(1): p. 20-25.
152. Wernicke, A.G., et al., *Prostate-specific Membrane Antigen (PSMA) Expression in the Neovasculature of Gynecologic Malignancies: Implications for PSMA-targeted Therapy*. Appl Immunohistochem Mol Morphol, 2016.
153. Haffner, M.C., et al., *Prostate-specific membrane antigen expression in the neovasculature of gastric and colorectal cancers*. Hum Pathol, 2009. **40**(12): p. 1754-61.
154. *Study of 177Lu-PSMA-617 In Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer (VISION)*. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03511664.

V. Anhang

Für die Studie verwendeter Schmerzfragebogen

Bitte geben Sie durch Einkreisen der jeweiligen Zahl an, inwieweit jede Aussage im Laufe der letzten sieben Tage auf Sie zugetroffen hat.

Kreisen Sie die Zahl ein, die Ihre stärksten Schmerzen in den letzten 24h beschreibt.

Kein Schmerz ① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨ ⑩ stärkste vorstellbare Schmerzen

Kreisen Sie die Zahl ein, die Ihre geringsten Schmerzen in den letzten 24h beschreibt.

Kein Schmerz ① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨ ⑩ stärkste vorstellbare Schmerzen

Kreisen Sie die Zahl ein, die Ihre durchschnittlichen Schmerzen beschreibt.

Kein Schmerz ① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨ ⑩ stärkste vorstellbare Schmerzen

Kreisen Sie die Zahl ein, die aussagt, welche Schmerzen Sie in diesem Moment haben.

Kein Schmerz ① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨ ⑩ stärkste vorstellbare Schmerzen

Abbildung 10: In dieser Studie verwendeter Schmerzfragebogen

Die Abbildung zeigt den verwendeten Fragebogen zum Schmerzempfinden des Patienten. Verwendet wurde eine Numerische *Rating Skala*.

Für die Studie verwendeter Fragebogen zur Lebensqualität

	überhaupt nicht	wenig	mäßig	ziemlich	sehr
Körperliches Wohlbefinden					
Mir fehlt es an Energie.	④	③	②	①	①
Mir ist übel.	④	③	②	①	①
Wegen meines körperlichen Zustandes fällt es mir schwer, den Bedürfnissen meiner Familie gerecht zu werden.	④	③	②	①	①
Ich leide unter den Nebenwirkungen der Behandlung.	④	③	②	①	①
Ich fühle mich krank.	④	③	②	①	①
Ich muss krankheitsbedingt im Bett bleiben.	④	③	②	①	①
Funktionsfähigkeit					
Ich bin arbeitsfähig (betrifft auch Hausarbeit, Arbeit zu Hause).	①	②	③	④	④
Meine Arbeit (auch Hausarbeit, Arbeit zu Hause) füllt mich aus.	①	②	③	④	④
Ich kann mein Leben genießen.	①	②	③	④	④
Ich schlafe gut.	①	②	③	④	④
Ich freue mich an Dingen, die mir normalerweise Spaß machen.	①	②	③	④	④
Ich bin derzeit mit meiner Lebensqualität zufrieden.	①	②	③	④	④
Weiteres					
Ich verliere Gewicht.	④	③	②	①	①
Ich habe einen gesunden Appetit.	①	②	③	④	④
Ich habe Verdauungsprobleme.	④	③	②	①	①
Ich habe Probleme beim Wasserlassen.	④	③	②	①	①

Abbildung 11: Für diese Studie verwendeter QoL Fragebogen

Der Fragebogen ist in Körperliches Wohlbefinden, Funktionsfähigkeit im Alltag und Weiteres unterteilt. Hohe Werte entsprechen einer von den Patienten gut empfundenen Lebensqualität.

VI. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei meinem Doktorvater PD Dr. med. Andrei Todica und meinem Betreuer Dr. med. Harun Ilhan für ihre großartige Unterstützung, Anregungen und ihre Betreuung meiner Arbeit bedanken.

Genauso gebührt mein herzlicher Dank meinem ehemaligen Doktorvater Prof. Dr. med. Axel Rominger, der mir stets mit Rat und Tat zur Seite stand. Und zuletzt danke ich meinem ehemaligen Betreuer PD Dr. med. Wolfgang Fendler, durch den ich die Nuklearmedizin erst kennen und schätzen lernte.

Des Weiteren möchte ich mich herzlich bei allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der nuklearmedizinischen Klinik und Poliklinik der LMU bedanken. Ohne die enge Zusammenarbeit und Hilfe wäre die Durchführung der Studie nicht möglich gewesen.

Zuletzt, aber nicht weniger herzlich, möchte ich mich bei meinen Freunden und bei meiner Familie bedanken. Ich bedanke mich allerdings nicht nur für die Unterstützung während meiner Arbeit an dieser Dissertation, sondern für die Unterstützung während meines gesamten Studiums.

VIII. Eidesstattliche Versicherung

Hiermit erkläre ich, Svenja Reinhardt, an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**„Nebenwirkungen und Ansprechen nach einer Radioligandentherapie mit
¹⁷⁷Lu-DKFZ-PSMA-617“**

selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 28.10.2019

Svenja Reinhardt