

Aus der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Peter Bartenstein

**Die Etablierung neuer Radioliganden in der
uroonkologischen Positronenemissionstomographie
(PET)-Bildgebung**

Habilitationsschrift

zur Erlangung der Venia Legendi
im Fach Experimentelle Nuklearmedizin

vorgelegt von

Dr. med. Lena M. Unterrainer, MHBA (geb. Mittlmeier)

aus

München

2022

INHALTSVERZEICHNIS

1 Einleitung.....	1
2 Neue Radioliganden beim metastasierten Nierenzellkarzinom.....	3
2.1 Die Verwendung der ¹⁸ F-PSMA-1007 PET/CT im metastasierten Nierenzellkarzinom zur Beurteilung des Therapieansprechens.....	3
2.2 Die nicht-invasive Bestimmung der c-MET-Expression im metastasierten Nierenzellkarzinom mittels ⁶⁸ Ga-EMP-100 PET/CT	5
3 Die Etablierung der ⁶⁸ Ga-FAPI-46 PET/CT im Urothelkarzinom	7
4 Die ¹⁸ F-PSMA-1007 PET/CT beim metastasierten Prostatakarzinom	9
4. 1 Die Bestimmung des Tumorumfanges in der ¹⁸ F-PSMA-1007 PET/CT	9
4.2 Verlauf des Tumorumfanges unter Alphatherapie mit ²²⁵ Ac-PSMA-I&T	11
5 Zusammenfassung.....	13
6 Ausblick	15
7 Abkürzungsverzeichnis	17
8 Verzeichnis der Originalarbeiten	18
9 Literatur	19
10 Danksagung	23

1 Einleitung

Die PET/CT-Untersuchung ist eine bei vielen Tumorentitäten fest in die klinische Routine implementierte Hybridbildgebung, die zusätzlich zur computertomographischen (CT) Komponente ein Staging auf molekularer Ebene durch die Positronenemissionstomographie (PET) erlaubt (1). Der am häufigsten verwendete onkologische PET-Tracer, die ^{18}F -Fluoro-2-deoxy-2-D-glucose (^{18}F -FDG), wird aufgrund der niedrigen ^{18}F -FDG-Avidität dieser Tumorentitäten nicht zum Staging des metastasierten Nierenzell- und Urothelkarzinoms empfohlen (2-5). Vor dem Hintergrund, dass das Nierenzellkarzinom bereits bei 25-30 % der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose im metastasierten Stadium vorliegt (3, 6) und das mediane Überleben bei Vorliegen von Metastasen beim Nierenzellkarzinom 10-12 Monate (7) und beim Urothelkarzinom 7-9 Monate (8) beträgt, geht durch den fehlenden Einsatz der PET/CT eine bildgebende Modalität verloren, die bei vielen anderen Tumorentitäten ein verbessertes Primärstaging sowie eine Beurteilung des Therapieansprechens unter Systemtherapie erlaubt.

Aktuell stehen einzelne innovative Radioliganden zur Verfügung, die die spezifischen molekularen Eigenschaften des Nierenzellkarzinoms mittels PET gezielt darstellen und quantifizieren: Einige Pilotstudien konnten demonstrieren, dass eine ergänzende molekulare Bildgebung mittels Prostataspezifischem Membranantigen (PSMA) PET/CT zur Erhöhung der diagnostischen Sicherheit beim Primärstaging führt (9, 10).

Radioliganden, die den Tyrosinkinase-Rezeptor c-MET adressieren, könnten vor dem Hintergrund des zunehmenden Einsatzes von Tyrosinkinase-Inhibitoren in der Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms ebenso vielversprechende Ansätze hinsichtlich der Vorhersage eines Therapieansprechens unter systemischer Therapie darstellen.

Der Radioligand FAPI (*fibroblast activation protein inhibitor*), der an das *fibroblast activation protein* (FAP) bindet, das zusätzlich zum Nierenzellkarzinom auch im high-grade

Urothelkarzinom überexprimiert ist (11), ist ein weiterer neuartiger diagnostischer Marker in der uroonkologischen Hybridbildgebung.

Im Gegensatz zum ^{18}F -FDG haben PSMA-, FAP- und c-MET-Liganden den Vorteil, dass sie nicht nur diagnostisch im Rahmen der PET-Bildgebung, sondern auch therapeutisch im Rahmen einer Radioligandentherapie, z. B. durch Kombination mit einem Beta- oder Alphastrahler (z.B. ^{177}Lu oder ^{225}Ac) verwendet werden können und somit Patienten ohne weitere Therapiemöglichkeiten eine Behandlungsoption bieten. Diese enge Verzahnung von Diagnostik mit einer nachfolgenden Therapie, die sogenannte Theranostik, stellt eine mittlerweile fest in die klinische Routine der Nuklearmedizin implementierte Methode dar, da Tumore und deren Metastasen durch diese Methode nicht nur bildgebend lokalisiert, sondern im nächsten Schritt über den gleichen Mechanismus therapiert werden können.

Das Ziel der vorliegenden kumulativen Habilitationsschrift ist es, den Stellenwert und den klinischen Einsatzbereich der molekularen Bildgebung bei uroonkologischen Tumorentitäten wie dem Nierenzell-, Prostata- und Urothelkarzinom mittels neuartiger Radioliganden wie PSMA, c-MET und FAPI zu beurteilen.

In den folgenden Abschnitten werden die einschlägigen Originalarbeiten, als Grundlage dieser kumulativen Habilitationsschrift, inhaltlich zusammengefasst und in den entsprechenden wissenschaftlichen Kontext eingeordnet.

2 Neue Radioliganden beim metastasierten Nierenzellkarzinom

2.1 Die Verwendung der ¹⁸F-PSMA-1007 PET/CT im metastasierten Nierenzellkarzinom zur Beurteilung des Therapieansprechens

Mittlmeier LM*, Unterrainer M*, Rodler S, Todica A, Albert NL, Burgard C, Cyran CC, Kunz WG, Rieke J, Bartenstein P, Ilhan H*, Staehler M*. (2021). ¹⁸F-PSMA-1007 PET/CT for response assessment in patients with metastatic renal cell carcinoma undergoing tyrosine kinase or checkpoint inhibitor therapy: preliminary results. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*; 48(6), 2031-2037 *Geteilte Erst- oder Letztautorenschaft
DOI: 10.1007/s00259-020-05165-3

Es konnte gezeigt werden, dass die Anwendung von Tyrosinkinase- und Checkpoint-Inhibitoren das Überleben im metastasierten Nierenzellkarzinom verlängert (12-14).

Die frühe Voraussage eines möglichen Therapieansprechens auf diese Therapeutika nimmt eine wichtige Rolle im Rahmen des individualisierten Patientenmanagements im metastasierten Nierenzellkarzinom ein, jedoch gibt es im Nierenzellkarzinom keinen laborchemischen Parameter, wie z. B. den PSA-Wert im Prostatakarzinom (15), der ein Therapieansprechen unter lokaler oder systemischer Therapie belegt.

Die ¹⁸F-FDG PET/CT wird, im Gegensatz zu ihrem Einsatz bei vielen anderen Tumorentitäten, nicht zum Staging oder zur Beurteilung eines Therapieansprechens im metastasierten Nierenzellkarzinom in der klinischen Routine eingesetzt (9), während die PSMA PET/CT im Rahmen der Hybridbildgebung neben ihrer Verwendung beim Prostatakarzinom zunehmend im Fokus der Diagnostik beim Nierenzellkarzinom steht. Der histopathologische Hintergrund der Anwendung der PSMA PET/CT im Nierenzellkarzinom ist die PSMA-Überexpression in der Tumorneovaskularisation dieser Tumorentität (16, 17).

Somit stellt sich die Frage, ob die ¹⁸F-PSMA-1007 PET/CT ein geeignetes bildgebendes Verfahren zur Beurteilung des Therapieansprechens im metastasierten Nierenzellkarzinom darstellen könnte.

In dieser Studie wurde bei 11 Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom eine ¹⁸F-PSMA-1007 PET/CT vor Therapieinitiierung mit Tyrosinkinase- und Checkpoint-Inhibitoren und 8 Wochen nach Beginn der systemischen Therapie durchgeführt. Sowohl in der CT-

Komponente (*RECIST 1.1*) als auch in der PET-Komponente (*modified PERCIST*) der ¹⁸F-PSMA-1007 PET/CT wurde das Ansprechen der jeweiligen Behandlung unabhängig von der jeweils anderen Modalität basierend auf gängigen Bewertungskriterien ausgewertet und die Ergebnisse direkt miteinander verglichen. Dabei wurden nur in 2 / 11 (18,2 %) Patienten konkordante Ergebnisse zwischen den beiden bildgebenden Modalitäten detektiert: Die Ergebnisse in den anderen 9 / 11 (81,8 %) Patienten wiesen darauf hin, dass ein Staging auf molekularer Ebene (¹⁸F-PSMA-1007 PET/CT) ein Therapieansprechen bzw. einen Progress der Tumorerkrankung möglicherweise bereits früher aufzeigt als es auf der morphologischen Ebene (CT) zu beobachten sind. So konnte bei 3 / 11 Patienten (27,2 %) in keiner der jeweiligen Tumorkläsionen mehr eine PSMA-Expression detektiert werden, während diese Kläsionen CT-morphologisch noch abzugrenzen waren. Die ¹⁸F-PSMA-1007 PET/CT könnte somit potenziell zu einer früheren Änderung des jeweiligen Therapieregimes führen als es aktuell in der klinischen Routine praktiziert wird. Hier sind im Verlauf prospektive Studien notwendig, die die bildgebenden Parameter mit dem progressionsfreien bzw. dem Gesamtüberleben im metastasierten Nierenzellkarzinom korrelieren.

2.2 Die nicht-invasive Bestimmung der c-MET-Expression im metastasierten Nierenzellkarzinom mittels ^{68}Ga -EMP-100 PET/CT

Mittlmeier, LM, Todica, A., Gildehaus, FJ, Unterrainer, M, Beyer, L, Brendel, M, Albert NL, Ledderose ST, Vettermann FJ, Schott M, Rodler S, Marcon J, Ilhan H, Cyran CC, Stief CG, Staehler M, Bartenstein P. (2022). ^{68}Ga -EMP-100 PET/CT— a novel ligand for visualizing c-MET expression in metastatic renal cell carcinoma— first in-human biodistribution and imaging results. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*; 49(5), 1711-1720
DOI: 10.1007/s00259-021-05596-6

^{68}Ga -EMP-100 ist ein neuartiger Radioligand, der die c-MET-Expression in Tumorerkrankungen visualisieren kann. c-MET als Tyrosinkinase-Rezeptor reguliert das Zellwachstum und die Zelldifferenzierung, spielt aber auch eine entscheidende Rolle in der Tumorneovaskularisation und im Tumorwachstum bei einer großen Anzahl von Tumorentitäten wie dem Nierenzellkarzinom (18-20).

Cabozantinib ist ein Tyrosinkinase-Inhibitor, der einen zunehmenden Einsatz beim metastasierten Nierenzellkarzinom erfährt und zu einem signifikanten Überlebensvorteil bei dieser Tumorentität führt (21, 22). Sowohl die prätherapeutische Beurteilung der Intensität der c-MET-Expression vor Beginn einer Therapie mit Cabozantinib als auch die mögliche Zu- oder Abnahme der c-MET-Expression unter Therapie mit Tyrosinkinase-Inhibitoren könnte einen entscheidenden Vorteil für die individualisierte Systemtherapie beim metastasierten Nierenzellkarzinom darstellen, wobei ^{68}Ga -EMP-100 als c-MET adressierender Radioligand eine wichtige Rolle einnehmen könnte.

In dieser Studie wurden 12 Patienten mit einem histologisch gesicherten metastasierten Nierenzellkarzinom vor Beginn einer geplanten Therapie mit Cabozantinib mittels ^{68}Ga -EMP-100-PET/CT untersucht und sowohl die Biodistribution wie auch die Uptake-Parameter (SUV_{max} / SUV_{mean}) von ^{68}Ga -EMP-100 in den verschiedenen Organen bzw. Tumorlokalisationen (n= 87) bestimmt. Der höchste ^{68}Ga -EMP-100-Uptake konnte im jeweiligen Primarius nachgewiesen werden (SUV_{max} 9,05 (4,86 – 19,16)), gefolgt von Knochen- (SUV_{max} 5,56 (0,97 – 15,85)), Lymphknoten- (SUV_{max} 3,90 (2,13 – 6,28)) und viszerale Metastasen (SUV_{max} 3,82 (0,11 – 16,18)). 20,7 % der untersuchten Tumorerkrankungen

wiesen keine c-MET-Expression auf, wobei bei keinem der untersuchten Patienten ausschließlich c-MET-negative Läsionen vorlagen. Interessanterweise konnte beobachtet werden, dass in den jeweiligen Tumorkläsionen gehäuft eine hohe inter- sowie intraindividuell unterschiedliche c-MET-Expression vorliegt, was auf eine deutliche Heterogenität der c-MET-Expression, aber auch auf eine beginnende Tumor-Entdifferenzierung hinweisen und so perspektivisch zu einer läsionsbasierten Therapie im Rahmen dieser Tumorerkrankung führen könnte: Potenziell könnten Tumorkläsionen mit gesteigerter c-MET-Expression mittels Tyrosinkinase-Inhibitoren therapiert werden, während Läsionen mit geringer oder fehlender c-MET-Expression gezielt mit zusätzlichen Therapieansätzen, wie z. B. strahlentherapeutischen Methoden, behandelt werden könnten. Eine biopsische Sicherung solcher potenziell vorliegenden entdifferenzierten Tumoranteile kann somit möglicherweise zukünftig umgangen werden, was einen weiteren direkten klinischen Einfluss auf das Patientenmanagement durch das Umgehen eines operativen Eingriffs haben könnte.

Zusammenfassend könnte die ^{68}Ga -EMP-100 PET/CT zukünftig sowohl als geeignetes bildgebendes Verfahren vor Therapiebeginn mit Tyrosinkinase-Inhibitoren im metastasierten Nierenzellkarzinom aber auch bei anderen Tumorentitäten unter Therapie mit Tyrosinkinase-Inhibitoren fungieren, um eine mögliche Effektivität dieser systemischen Therapie abschätzen zu können; auf der anderen Seite könnte diese Hybridbildgebung zur Beurteilung des Therapieansprechens unter Therapie mit Tyrosinkinase-Inhibitoren wie Cabozantinib zum Einsatz kommen. Hier sind weitere Studien in größeren Patientenkollektiven notwendig.

3 Die Etablierung der ⁶⁸Ga-FAPI-46 PET/CT im Urothelkarzinom

Unterrainer LM, Lindner S, Eismann L, Casuscelli J, Gildehaus F-J, Bui VN, Albert NL, Holzgreve A, Beyer L, Todica A, Brendel M, Cyran CC, Karl K, Stief CG, Ledderose ST, Unterrainer M, Bartenstein P, Wenter V, Kretschmer A (2022). *Feasibility of [⁶⁸Ga]Ga-FAPI-46 PET/CT for detection of nodal and hematogenous spread in high-grade urothelial carcinoma.* European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging; 49(10), 3571-3580
DOI: 10.1007/s00259-022-05761-5

⁶⁸Ga-FAPI-46 ist ein neuartiger PET-Ligand, der das *fibroblast activation protein* (FAP) als Inhibitor (FAPI) dieses Proteins adressiert und bereits vielversprechende Ergebnisse im Rahmen des molekularen Stagings vieler Tumorentitäten aufzeigen konnte (23, 24).

Histopathologisch konnte dargelegt werden, dass eine gesteigerte FAP-Expression mit der Tumoraggressivität im Urothelkarzinom korreliert (11).

Die ¹⁸F-FDG PET/CT hat im Urothelkarzinom, zum einen durch eine geringe ¹⁸F-FDG-Avidität der Tumoreläsionen des Urothelkarzinoms, zum anderen bedingt durch eine hohe renale Tracer-Sekretion (4, 5, 25-27), keinen relevanten klinischen Stellenwert und wird konsekutiv von den Fachgesellschaften nicht zum Staging in dieser Tumorentität empfohlen (4). Die ⁶⁸Ga-FAPI-46 PET/CT könnte vor diesem Hintergrund hinsichtlich des Stagings und der Beurteilung des Therapieansprechens eine entscheidende Rolle im Urothelkarzinom einnehmen, z.B. im Rahmen der Detektion einer möglichen Peritonealkarzinose oder von Fernmetastasen, aber auch zur Beurteilung des lokoregionären Lymphknotenstatus im Urothelkarzinom der Harnblase vor geplanter Zystektomie.

In dieser Studie wurden erstmalig in einem umschriebenen Patientenkollektiv die Uptake-Charakteristika ($SUV_{\text{mean}} / SUV_{\text{max}}$) von ⁶⁸Ga-FAPI-46 von Patienten mit Urothelkarzinom sowohl im jeweiligen Primarius, sofern dieser noch nicht reseziert wurde, als auch den jeweiligen Metastasen bestimmt. Zudem wurde die Biodistribution von ⁶⁸Ga-FAPI-46 in dieser Patientenkohorte untersucht. Die mittels der PET detektierten Tumoreläsionen wurden mit ihrem jeweiligen Korrelat – falls morphologisch abgrenzbar – in der CT-Komponente verglichen.

Insgesamt konnten 64 Tumormanifestationen in o. g. Patientenkollektiv abgegrenzt werden: Der höchste ^{68}Ga -FAPI-46-Uptake wurde dabei in dem jeweiligen Primarius detektiert (SUV_{max} 20,8 (8,1 – 27,8)), gefolgt von Lymphknotenmetastasen (SUV_{max} 10,6 (4,7 – 29,1)). In 4 / 15 (26,7 %) der Patienten konnten ^{68}Ga -FAPI-46-positive Läsionen abgegrenzt werden, die in der alleinigen Betrachtung der CT-Komponente gemäß gängiger CT-Kriterien nicht als Tumorkläsionen eingestuft worden wären, wobei die anschließend durchgeführte histopathologische Aufarbeitung jedoch das Vorliegen von Metastasen bestätigen konnte.

Auf der anderen Seite konnten in 2 / 15 (13,3 %) der Patienten pulmonale Rundherde und prominente Lymphknoten im kleinen Becken abgegrenzt werden, die in der alleinigen CT-Komponente am ehesten als Metastasen gewertet worden wären, wobei sich beide Lokalisationen jedoch ^{68}Ga -FAPI-46-negativ präsentierten: Eine anschließend durchgeführte Biopsie der jeweiligen suspekten Läsionen konnte Metastasen des Urothelkarzinoms ausschließen.

Zusammenfassend konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass die ^{68}Ga -FAPI-46 PET eine geeignete molekulare Bildgebung sowohl im metastasierten Urothelkarzinom zum Monitoring unter Systemtherapie als auch zum Ausschluss von lokoregionalen Metastasen im Urothelkarzinom der Harnblase vor Zystektomie, durch das Vorliegen ^{68}Ga -FAPI-46-positiver Tumorkläsionen im untersuchten Patientenkollektiv, darstellen könnte.

4 Die ^{18}F -PSMA-1007 PET/CT beim metastasierten Prostatakarzinom

4. 1 Die Bestimmung des Tumorumfanges in der ^{18}F -PSMA-1007 PET/CT

Mittlmeier LM, Beyer L, Todica A, Herlemann A, Kretschmer, Brendel M, Albert NL, Ledderose ST, Zacherl MJ, Schmidt-Hegemann NS, Kunz WG, Ricke J, Bartenstein P, Ilhan H, Unterrainer, M (2021). *Feasibility of different tumor delineation approaches for ^{18}F -PSMA-1007 PET/CT imaging in prostate cancer patients. *Frontiers in Oncology*, 11, 1612
DOI: 10.3389/fonc.2021.663631*

^{18}F -markierte PSMA-Liganden nehmen einen zunehmenden Stellenwert in der molekularen Bildgebung des Prostatakarzinoms ein. Der Vorteil an der ^{18}F -PSMA PET, im Vergleich zur der ebenso klinisch etablierten ^{68}Ga -PSMA PET, ist unter anderem die längere Halbwertszeit und die optimierte Herstellung größerer Aktivitätsmengen (28).

Dem mittels PSMA PET/CT ermittelten Ganzkörper-Tumorumfang („*whole tumor volume*“, WTV) wird eine zunehmend wichtige Rolle als Biomarker beim metastasierten Prostatakarzinom, z.B. zur Beurteilung des Therapieansprechens (Ab- oder Zunahme des WTV), neben laborchemischen Biomarkern wie dem PSA, zugeschrieben (29, 30). Für die ^{68}Ga -PSMA PET liegen bereits etablierte Methoden vor, um das PET-WTV zu bestimmen (31, 32); für die ^{18}F -PSMA-1007 PET gibt es jedoch noch keine einheitliche Methode, um durch Festlegung eines spezifischen Grenzwertes („*threshold*“) einen Cut-off zu definieren, ab dem PSMA-PET positive Läsionen dem WTV zugerechnet werden.

In dieser Arbeit wurde nun erstmalig bei 50 Patienten mit einem lymphogen metastasierten Prostatakarzinom, bei denen eine ^{18}F -PSMA-1007 PET/CT durchgeführt wurde, derjenige Cut-off in der PET definiert, der am besten mit den CT-Volumina von ausgewählten, gut abgrenzbaren Lymphknotenmetastasen (n= 50, 1 Lymphknoten / Patient), korreliert. Dabei wurde sich dem geeigneten „*threshold*“ sowohl durch Definition fester SUV-Werte (z.B. SUV 15,0 / 10,0 / 4,0 / 2,5) als auch basierend auf der Isokontur angenähert: Die die Isokontur betreffenden Werte wurden dabei in Relation zum jeweiligen SUV_{max} festgelegt (SUV %; z.B. 10,0 %, 25,0 %, 40,0 %, 70,0 %). Im letzten Schritt wurden SUV-Werte in Relation zum

SUV_{mean} von Leber, Parotis und Milz zur Bestimmung des Lymphknotenvolumens in der PET angewendet.

Korrelationsanalysen mittels Spearman und Pearson ergaben, dass derjenige Wert, der über alle 50 Lymphknoten am besten mit dem CT-Referenzvolumen korrelierte, ein fest definierter SUV von 4,0 war ($r= 0,807$, $r^2= 0,651$, $p< 0,001$).

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass – ohne die Verwendung einer speziellen Software – das PET-Volumen von Lymphknotenmetastasen in der ¹⁸F-PSMA-1007 PET/CT bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom bestimmt werden kann, was einen entscheidenden Vorteil zur Beurteilung eines Therapieansprechens unter Radioliganden- oder Chemotherapie mit sich bringt. Der nächste Schritt stellt nun die Anwendung dieser Methode in größeren Patientenkollektiven zur Beurteilung des WTV-Therapieansprechens unter systemischer Therapie dar, auch in Korrelation mit laborchemischen Parametern wie PSA, AP und LDH.

4.2 Verlauf des Tumorzvolumens unter Alphatherapie mit ^{225}Ac -PSMA-I&T

Unterrainer LM, Beyer L, Zacherl MJ, Gildehaus FJ, Todica A, Kunte SC, Holzgreve A, Sheikh GT, Herlemann A, Casuscelli J, Brendel M, Albert NL, Wenter V, Schmidt-Hegemann, Kunz WG, Cyran CC, Ricke J, Stief CG, Bartenstein P, Ilhan H, Unterrainer M (2022). Total tumor volume on ^{18}F -PSMA-1007 PET as additional imaging biomarker in mCRPC patients undergoing PSMA-targeted alpha therapy with ^{225}Ac -PSMA-I&T. *Biomedicines*; 10(5), 946
DOI: 10.2290/biomedicines10050946

Das metastasierte kastrationsresistente Prostatakarzinom (mCRPC) stellt weiterhin einen herausfordernden Verlauf des Prostatakarzinoms dar, auch wenn aktuell mehrere zugelassene Therapieoptionen wie antiandrogene Therapien, Chemotherapien oder eine Therapie mit ^{223}Ra zur Verfügung stehen (33-38).

Die PSMA-Überexpression im Prostatakarzinom stellt eine ideale Targetstruktur für einen theranostischen Ansatz dar, so nimmt die Radioligandentherapie mit dem Betastrahler ^{177}Lu -PSMA eine bereits fest in die klinische Routine integrierte Therapieoption beim kastrationsresistenten und metastasierten Prostatakarzinom ein (39), die erst kürzlich in einer Phase III-Studie (*Vision Trial*) einen klaren Überlebensvorteil bei diesem Patientenkollektiv zeigen konnte (40-42) und im März 2022 von der FDA in den USA als Therapie zugelassen wurde (43).

Die Therapie mittels ^{225}Ac -PSMA-I&T oder ^{225}Ac -PSMA-617 gilt als Letztlinientherapie bei Patienten mit Tumorprogress unter Therapie mit ^{177}Lu -PSMA wobei die Wirksamkeit der Alphastrahlertherapie mit ^{225}Ac -PSMA bereits in einigen präklinischen und retrospektiven Pilotstudien gezeigt werden konnte (36, 44-46).

Wie im Abschnitt 4.1 bereits geschrieben, nimmt die Bestimmung bzw. die Veränderung des WTV unter Systemtherapie beim metastasierten Prostatakarzinom einen zunehmend wichtigen Stellenwert (47) ein, eine Studie zur Wertigkeit des WTV vor bzw. unter Therapie mit ^{225}Ac -PSMA-I&T wurde bisher jedoch noch nicht publiziert.

In dieses Projekt wurden 13 mCRPC Patienten (mittleres Überleben 10.0 Monate), die eine ¹⁸F-PSMA-1007 PET/CT vor geplanter Durchführung zweier ²²⁵Ac-PSMA I&T-Zyklen erhalten haben, eingeschlossen. Das prätherapeutische WTV wurde gemäß der in Abschnitt 4.1 beschriebenen und etablierten Methode bestimmt und in Relation zu klinischen und biochemischen Verlaufsparemtern (PSA, LDH, AP, pain score) gesetzt.

Es konnte gezeigt werden, dass vor dem ersten Zyklus ²²⁵Ac-PSMA-I&T das WTV mit keinem der anderen klinischen oder biochemischen Verlaufsparemter signifikant korrelierte (jeweils $p > 0,05$).

7 / 13 (53,8 %) Patienten komplettierten die initial indizierten 2 Zyklen ²²⁵Ac-PSMA-I&T und erhielten nach dem 2. Zyklus eine Follow-up ¹⁸F-PSMA-1007 PET/CT: Bei diesen Patienten konnte sowohl ein signifikanter Abfall des WTV (median 825 vs. 201 ml, $p = 0,029$) als auch des PSA-Wertes (median 687 vs. 178 ng/dl, $p = 0,018$) beobachtet werden. Die prozentuale WTV-Veränderung zeigte dabei keine statistisch relevante Korrelation zu o.g. klinischen und biochemischen Parametern (jeweils $p > 0,05$). 2 / 7 (28,6 %) Patienten, die beide Zyklen ²²⁵Ac-PSMA-I&T komplettierten, zeigten im Follow-up ¹⁸F-PSMA-1007 PET/CT neue PSMA-exprimierende Läsionen bei stabilem oder abnehmendem PSA bzw. WTV.

Die vorliegende Studie konnte die Hypothese der vorangegangenen Publikation (4.1) belegen, dass das WTV unter Systemtherapie einen einfach anzuwendenden bildgebenden Parameter unter Systemtherapie darstellen kann. Zudem konnte gezeigt werden, dass das WTV unter bzw. vor ²²⁵Ac-PSMA-I&T einen Biomarker darstellt, der sich unabhängig von den etablierten Verlaufsparemtern präsentiert. Durch den signifikanten Abfall des WTV sowie des PSA-Wertes nach 2 Zyklen ²²⁵Ac-PSMA-I&T konnte gezeigt werden, dass Patienten von dieser Alphastrahlertherapie auch nach Durchführung einer Radioligandentherapie mit ¹⁷⁷Lu-PSMA profitieren können.

Diese Ergebnisse legen nahe, dass das mittels PET bestimmte WTV zukünftig unter ²²⁵Ac-PSMA-I&T einen zunehmenden Stellenwert als bildgebender Verlaufsparemter, auch unabhängig vom Auftreten neuer PET-positiver Läsionen, darstellen könnte.

5 Zusammenfassung

1. Erstmals wurde die ^{18}F -PSMA-1007 PET/CT für das Staging und zur Beurteilung des Therapieansprechens des metastasierten Nierenzellkarzinoms in einem definierten Patientenkollektiv untersucht. Hierbei zeigte sich, dass die ^{18}F -PSMA-1007 PET/CT ein Ansprechen auf Systemtherapie bzw. einen Progress der Tumorerkrankung unter Systemtherapie möglicherweise noch vor den Veränderungen auf der morphologischen Ebene aufzeigt. Dies könnte einen entscheidenden Vorteil hinsichtlich einer frühzeitigen Therapieänderung bei Tumorprogress unter Systemtherapie im metastasierten Nierenzellkarzinom darstellen.

2. Die ^{68}Ga -EMP-100 PET/CT wurde erstmalig im Rahmen des beschriebenen Projekts in Patienten mit metastasierten Nierenzellkarzinomen etabliert. Diese PET-Methode adressiert die Tyrosinkinase c-MET, die im metastasierten Nierenzellkarzinom überexprimiert wird: Diese Überexpression macht man sich bei der systemischen Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms durch den Einsatz von Tyrosinkinase-Inhibitoren wie Cabozantinib zunutze. Durch die prätherapeutische Beurteilung der c-MET-Expression der unterschiedlichen intraindividuellen Tumorfokales mittels ^{68}Ga -EMP-100 PET könnten zum einen diejenigen Patienten identifiziert werden, die von einer Therapie mit Tyrosinkinase-Inhibitoren profitieren, auf der anderen Seite könnte diese neuartige PET-Methode auch als Methode zur Beurteilung des Therapieansprechens unter Therapie mit Tyrosinkinase-Inhibitoren fungieren.

3. Die ^{68}Ga -FAPI-46 PET/CT ist eine neuartige molekulare Bildgebung, die das *fibroblast activation protein* (FAP) als Inhibitor (FAPI) dieses Proteins adressiert. Es konnte bereits histopathologisch gezeigt werden, dass im Urothelkarzinom eine gesteigerte FAP-Expression mit der Tumoraggressivität korreliert. Da die ^{18}F -FDG PET/CT auch im Urothelkarzinom keine klinische Wertigkeit hat, könnte die ^{68}Ga -FAPI-46 PET/CT hinsichtlich des Stagings und der Beurteilung des Therapieansprechens eine entscheidende Rolle einnehmen. In dieser Studie

konnte erstmalig die Wertigkeit der ^{68}Ga -FAPI-46 PET/CT in einem Patientenkollektiv mit Urothelkarzinom durch Nachweis gesteigerter Werte im ^{68}Ga -FAPI-46-Uptake im Bereich der jeweiligen Tumorerläsionen demonstriert werden.

4. Die Bestimmung des PET-Tumorvolumens („*whole tumor volume*“, WTV) in der ^{18}F -PSMA-1007 PET/CT bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom nimmt eine entscheidende Rolle in der Beurteilung des Therapieansprechens unter Systemtherapie ein. Durch einen definierten Cut-off-Wertes („*threshold*“), ab dem Tumorgewebe als solches in der ^{18}F -PSMA-1007 PET/CT erkannt wird, kann so zukünftig ohne Verwendung zusätzlicher Software das WTV bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom bestimmt werden. Diese Methode kann man sich z.B. zur Beurteilung des WTV in der ^{18}F -PSMA-1007 PET/CT unter Alphastrahler-Therapie mit ^{225}Ac -PSMA zunutze machen.

5. In einer Pilotstudie konnte gezeigt werden, dass auch Patienten mit einem ausgeprägten WTV in der PET-Komponente von einer Therapie mit dem Alphastrahler ^{225}Ac -PSMA-I&T profitieren. Es konnte dargelegt werden, dass das WTV einen von anderen klinischen und biochemischen Verlaufsparemtern unabhängigen bildgebenden Marker darstellt, der, losgelöst von im Verlauf neu aufgetretenen PSMA-exprimierenden Läsionen, eine Beurteilung des Therapieansprechens unter dieser Radioliganden-Therapie erlauben könnte.

6 Ausblick

Die Ergebnisse dieser Habilitationsschrift zeigen, dass uroonkologisch eingesetzte, neuartige Radioliganden wie ^{18}F -PSMA-1007, ^{68}Ga -EMP-100 und ^{68}Ga -FAPI-46 zukünftig zu einer entscheidend verbesserten Beurteilung des Therapieansprechens unter systemischer Therapie, aber teilweise auch zur Abschätzung einer individuellen Therapieeignung, in den Tumorentitäten Prostatakarzinom, Nierenzellkarzinom und Urothelkarzinom führen könnten.

Die Wertigkeit der Gesamttumorlast als unabhängiger Biomarker in der ^{18}F -PSMA-1007 PET zur Verlaufskontrolle unter ^{225}Ac -PSMA-I&T konnte in diesem Rahmen dargelegt werden. Hier sind im Verlauf weitere prospektive Studien notwendig, die den Verlauf der Gesamttumorlast in der PET mit dem Gesamtüberleben der Patienten unter Alphastrahlertherapie korrelieren.

Sowohl im Nierenzell- als auch im Urothelkarzinom gibt es in der aktuell praktizierten klinischen Routine keinen relevanten Einsatz der in der Nuklearmedizin am häufigsten verwendeten Hybridbildgebung ^{18}F -FDG PET/CT. Das liegt zum einen an der in der Literatur beschriebenen häufig vorliegenden geringen ^{18}F -FDG-Avidität der jeweiligen Tumorföndationen, aber auch an der ausgeprägten renalen Sekretion von ^{18}F -FDG. Vor diesem Hintergrund lag es nahe in diesen beiden Tumorentitäten neue hybridbildgebenden Verfahren zu etablieren und somit die Vorteile, die die Verwendung der PET/CT als molekulares Staging in anderen Entitäten hat, auf das Nieren- und Urothelkarzinom zu übertragen.

Sowohl die Verwendung der ^{18}F -PSMA-1007 PET/CT wie auch die Anwendung der ^{68}Ga -EMP-100 PET/CT im Nierenzellkarzinom konnte in unseren ersten Pilotstudien überzeugende Ergebnisse hinsichtlich der Beurteilung eines möglichen Therapieansprechens bzw. Nachweis eines Tumorprogresses unter Systemtherapie mit Checkpoint- und Tyrosinkinase-Inhibitoren aufzeigen. Hier sind prospektive Studien notwendig, die die Ergebnisse der jeweiligen PET-Modalität mit klinischen Daten wie progressionsfreiem Überleben sowie Gesamtüberleben korrelieren. Zudem ist es notwendig, dass die Ergebnisse der PET mit dem aktuellen

bildgebenden Standard MRT / CT in Relation gesetzt werden hinsichtlich Sensitivität, Spezifität und dem negativen bzw. positiven prädiktiven Wert.

In einem signifikanten Anteil der untersuchten Tumorkläsionen des Nierenzellkarzinoms konnten in der ^{68}Ga -EMP-100 PET intra- und interindividuellen Unterschiede hinsichtlich der c-MET-Expression aufgezeigt werden. Auch hier sind weitere prospektive Studien notwendig, die durch gezielte histopathologische Korrelation diese Heterogenität näher analysieren, um z.B. die Hypothese zu prüfen, ob eine fehlende c-MET-Expression in der ^{68}Ga -EMP-100 PET Zeichen für eine beginnende Tumordifferenzierung ist.

Durch den Nachweis deutlich gesteigerter Uptake-Parameter von ^{68}Ga -FAPI-46 in den Tumorkläsionen von Patienten mit Urothelkarzinom, könnte diese Methode eine geeignete Hybridbildgebung in dieser Tumorentität zur Beurteilung des Therapieerfolgs unter systemischer Therapie darstellen. Neben dem möglichen Einsatz der ^{68}Ga -FAPI-46 PET/CT im metastasierten Status sollte im nächsten Schritt der Stellenwert dieser Hybridbildgebung im nicht-metastasierten Urothelkarzinom der Harnblase vor geplanter Zystektomie näher untersucht werden, um die Sensitivität und Spezifität hinsichtlich des lokoregionalen Lymphknotenstatus zu evaluieren. Sollten prospektive Studien, die die Ergebnisse der PET mit histopathologischen Ergebnissen korrelieren, zeigen, dass die ^{68}Ga -FAPI-46 PET/CT sensitiv und / oder spezifisch genug ist, um auf eine Lymphadenektomie in spezifischen Lymphknotenregionen verzichten zu können, würde das einen signifikanten Einfluss auf das operative Management von Patienten mit Urothelkarzinom der Harnblase haben.

Im Gegensatz zur ^{18}F -FDG haben die Liganden PSMA, FAP und c-MET insgesamt den relevanten Vorteil, dass sie nicht nur diagnostisch in der PET-Bildgebung, sondern auch im Rahmen einer Radioligandentherapie, z.B. durch Kombination mit einem Betastrahler (z.B. ^{177}Lu), verwendet werden können und somit Patienten im Nieren- und Urothelkarzinom ohne weitere Therapiemöglichkeiten langfristig eine Behandlungsoption mit Radioliganden im Rahmen klinischen Studien bieten könnten.

7 Abkürzungsverzeichnis

AP	Alkalische Phosphatase
bzw.	beziehungsweise
CT	Computertomographie
FAP	fibroblast activation protein
FAP1	fibroblast activation protein inhibitor
FDG	¹⁸ F-Fluoro-2-deoxy-2-D-glucose
I&T	Imaging and Therapy
LDH	Lactatdehydrogenase
mCRPC	Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom
MRT	Magnetresonanztomographie
o.g.	oben genannt
PET	Positronenemissionstomographie
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PSMA	Prostata-spezifisches Membranantigen
SUV	Standardized uptake value
RLT	Radioligandentherapie
WTV	Ganzkörper-Tumorvolumen im PET
z.B.	zum Beispiel

8 Verzeichnis der Originalarbeiten

Mittlmeier LM*, Unterrainer M*, Rodler S, Todica A, Albert NL, Burgard C, Cyran CC, Kunz WG, Ricke J, Bartenstein P, Ilhan H*, Staehler M*. (2021). *¹⁸F-PSMA-1007 PET/CT for response assessment in patients with metastatic renal cell carcinoma undergoing tyrosine kinase or checkpoint inhibitor therapy: preliminary results.* European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging; 48(6), 2031-2037.

DOI: 10.1007/s00259-020-05165-3

* Geteilte Erst- oder Letztautorenschaft

Mittlmeier LM, Todica, A, Gildehaus FJ, Unterrainer M, Beyer L, Brendel M, Albert NL, Ledderose ST, Vettermann FJ, Schott M, Rodler S, Marcon J, Ilhan H, Cyran CC, Stief CG, Staehler M, Bartenstein, P (2022). *⁶⁸Ga-EMP-100 PET/CT— a novel ligand for visualizing c-MET expression in metastatic renal cell carcinoma—first in-human biodistribution and imaging results.* European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging; 49(5), 1711-1720.

DOI: 10.1007/s00259-021-05596-6

Unterrainer LM, Lindner S, Eismann L, Casuscelli J, Gildehaus F-J, Bui VN, Albert NL, Holzgreve A, Beyer L, Todica A, Brendel M, Cyran CC, Karl K, Stief CG, Ledderose ST, Unterrainer M, Bartenstein P, Wenter V, Kretschmer A (2022). *Feasibility of [⁶⁸Ga]Ga-FAPI-46 PET/CT for detection of nodal and hematogenous spread in high-grade urothelial carcinoma.* European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging; 49(10), 3571-3580

DOI: 10.1007/s00259-022-05761-5

Mittlmeier LM, Beyer L, Todica A, Herlemann A, Kretschmer A, Brendel M, Albert NL, Ledderose ST, Zacherl MJ, Schmidt-Hegemann NS, Kunz WG, Ricke J, Bartenstein P, Ilhan H, Unterrainer M (2021). *Feasibility of different tumor delineation approaches for ¹⁸F-PSMA-1007 PET/CT imaging in prostate cancer patients.* Frontiers in Oncology; 11, 1612

DOI: 10.3389/fonc.2021.663631

Unterrainer LM, Beyer L, Zacherl MJ, Gildehaus FJ, Todica A, Kunte SC, Holzgreve A, Sheikh GT, Herlemann A, Casuscelli J, Brendel M, Albert NL, Wenter V, Schmidt-Hegemann, Kunz WG, Cyran CC, Ricke J, Stief CG, Bartenstein P, Ilhan H, Unterrainer M (2022). *Total tumor volume on ¹⁸F-PSMA-1007 PET as additional imaging biomarker in mCRPC patients undergoing PSMA-targeted alpha therapy with ²²⁵Ac-PSMA-I&T.* Biomedicines; 10(5), 946

DOI: 10.2290/biomedicines10050946

9 Literatur

1. Almuhaideb A, Papathanasiou N, Bomanji J. 18F-FDG PET/CT imaging in oncology. *Annals of Saudi medicine*. 2011;31(1):3-13.
2. Ljungberg B, Albiges L, Abu-Ghanem Y, Bensalah K, Dabestani S, Fernández-Pello S, et al. European association of urology guidelines on renal cell carcinoma: the 2019 update. *European urology*. 2019;75(5):799-810.
3. Bedke J, Stenzl A. Nierenzellkarzinom. *Der Urologe*. 2010;49(1):178-84.
4. Zhang H, Xing W, Kang Q, Chen C, Wang L, Lu J. Diagnostic value of [18 F] FDG-PET and PET/CT in urinary bladder cancer: a meta-analysis. *Tumor Biology*. 2015;36(5):3209-14.
5. Soubra A, Hayward D, Dahm P, Goldfarb R, Froehlich J, Jha G, et al. The diagnostic accuracy of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography in staging bladder cancer: a single-institution study and a systematic review with meta-analysis. *World journal of urology*. 2016;34(9):1229-37.
6. Gupta K, Miller JD, Li JZ, Russell MW, Charbonneau C. Epidemiologic and socioeconomic burden of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): a literature review. *Cancer treatment reviews*. 2008;34(3):193-205.
7. Merseburger A, Kabbani M, von Klot C. Medikamentöse Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms. *Die Urologie: Springer*; 2016. p. 387-94.
8. Loriot Y, Necchi A, Park SH, Garcia-Donas J, Huddart R, Burgess E, et al. Erdafitinib in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(4):338-48.
9. Pozzessere C, Bassanelli M, Ceribelli A, Rasul S, Li S, Prior JO, et al. Renal cell carcinoma: the oncologist asks, can PSMA PET/CT answer? *Current urology reports*. 2019;20(11):1-10.
10. Rhee H, Blazak J, Tham CM, Ng KL, Shepherd B, Lawson M, et al. Pilot study: use of gallium-68 PSMA PET for detection of metastatic lesions in patients with renal tumour. *EJNMMI research*. 2016;6(1):1-6.
11. Calvete J, Larrinaga G, Errarte P, Martín AM, Dotor A, Esquinas C, et al. The coexpression of fibroblast activation protein (FAP) and basal-type markers (CK 5/6 and CD44) predicts prognosis in high-grade invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Human pathology*. 2019;91:61-8.
12. Choueiri TK, Motzer RJ. Systemic therapy for metastatic renal-cell carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(4):354-66.
13. Reed JP, Posadas EM, Figlin RA. Developments in the use of tyrosine kinase inhibitors in the treatment of renal cell carcinoma. *Expert review of anticancer therapy*. 2019;19(3):259-71.
14. Alsharedi M, Katz H. Check point inhibitors a new era in renal cell carcinoma treatment. *Medical Oncology*. 2018;35(6):1-5.
15. De Angelis G, Rittenhouse HG, Mikolajczyk SD, Shamel LB, Semjonow A. Twenty years of PSA: from prostate antigen to tumor marker. *Reviews in urology*. 2007;9(3):113.

16. Siva S, Callahan J, Pryor D, Martin J, Lawrentschuk N, Hofman MS. Utility of 68Ga prostate specific membrane antigen–positron emission tomography in diagnosis and response assessment of recurrent renal cell carcinoma. *Journal of medical imaging and radiation oncology*. 2017;61(3):372-8.
17. Evangelista L, Basso U, Maruzzo M, Novara G. The role of radiolabeled prostate-specific membrane antigen positron emission tomography/computed tomography for the evaluation of renal cancer. *European urology focus*. 2020;6(1):146-50.
18. Gibney G, Aziz S, Camp R, Conrad P, Schwartz B, Chen C, et al. c-Met is a prognostic marker and potential therapeutic target in clear cell renal cell carcinoma. *Annals of Oncology*. 2013;24(2):343-9.
19. Bellon SF, Kaplan-Lefko P, Yang Y, Zhang Y, Moriguchi J, Rex K, et al. c-Met inhibitors with novel binding mode show activity against several hereditary papillary renal cell carcinoma-related mutations. *Journal of Biological Chemistry*. 2008;283(5):2675-83.
20. Vaishampayan U. Cabozantinib as a novel therapy for renal cell carcinoma. *Current oncology reports*. 2013;15(2):76-82.
21. Bedke J, Albiges L, Capitanio U, Giles RH, Hora M, Lam TB, et al. Updated European Association of Urology guidelines on renal cell carcinoma: Nivolumab plus cabozantinib joins immune checkpoint inhibition combination therapies for treatment-naïve metastatic clear-cell renal cell carcinoma. *European urology*. 2021;79(3):339-42.
22. D'Angelo A, Bagby S, Di Pierro G, Chirra M, Nobili S, Mini E, et al. An overview of the clinical use of cabozantinib in the treatment of advanced non-clear-cell renal cell carcinoma (NCCRCC). *Critical reviews in oncology/hematology*. 2020;149:102921.
23. Kratochwil C, Flechsig P, Lindner T, Abderrahim L, Altmann A, Mier W, et al. 68Ga-FAPI PET/CT: tracer uptake in 28 different kinds of cancer. *Journal of Nuclear Medicine*. 2019;60(6):801-5.
24. Giesel FL, Kratochwil C, Lindner T, Marschalek MM, Loktev A, Lehnert W, et al. 68Ga-FAPI PET/CT: biodistribution and preliminary dosimetry estimate of 2 DOTA-containing FAP-targeting agents in patients with various cancers. *Journal of Nuclear Medicine*. 2019;60(3):386-92.
25. Lakhani A, Khan SR, Bharwani N, Stewart V, Rockall AG, Khan S, et al. FDG PET/CT pitfalls in gynecologic and genitourinary oncologic imaging. *Radiographics*. 2017;37(2):577-94.
26. Pichler R, De Zordo T, Fritz J, Kroiss A, Aigner F, Heidegger I, et al. Pelvic lymph node staging by combined 18F-FDG-PET/CT imaging in bladder cancer prior to radical cystectomy. *Clinical genitourinary cancer*. 2017;15(3):e387-e95.
27. Vind-Kezunovic S, Bouchelouche K, Ipsen P, Høyer S, Bell C, Jensen JB. Detection of lymph node metastasis in patients with bladder cancer using maximum standardised uptake value and 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography: results from a high-volume centre including long-term follow-up. *European urology focus*. 2019;5(1):90-6.
28. Giesel FL, Hadaschik B, Cardinale J, Radtke J, Vinsensia M, Lehnert W, et al. F-18 labelled PSMA-1007: biodistribution, radiation dosimetry and histopathological validation of tumor lesions in prostate cancer patients. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2017;44(4):678-88.

29. Seitz AK, Rauscher I, Haller B, Krönke M, Luther S, Heck MM, et al. Preliminary results on response assessment using 68 Ga-HBED-CC-PSMA PET/CT in patients with metastatic prostate cancer undergoing docetaxel chemotherapy. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2018;45(4):602-12.
30. Seifert R, Kessel K, Schlack K, Weber M, Herrmann K, Spanke M, et al. PSMA PET total tumor volume predicts outcome of patients with advanced prostate cancer receiving [177 Lu] Lu-PSMA-617 radioligand therapy in a bicentric analysis. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2021;48(4):1200-10.
31. Seifert R, Herrmann K, Kleesiek J, Schäfers M, Shah V, Xu Z, et al. Semiautomatically quantified tumor volume using 68Ga-PSMA-11 PET as a biomarker for survival in patients with advanced prostate cancer. *Journal of Nuclear Medicine*. 2020;61(12):1786-92.
32. Draulans C, De Roover R, van der Heide UA, Kerkmeijer L, Smeenk RJ, Pos F, et al. Optimal 68Ga-PSMA and 18F-PSMA PET window levelling for gross tumour volume delineation in primary prostate cancer. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2021;48(4):1211-8.
33. Hussain M, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, et al. Survival with olaparib in metastatic castration-resistant prostate cancer. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(24):2345-57.
34. Bauckneht M, Rebutti SE, Signori A, Frantellizzi V, Murianni V, Lodi Rizzini E, et al. The prognostic power of inflammatory indices and clinical factors in metastatic castration-resistant prostate cancer patients treated with radium-223 (BIO-Ra study). *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2021:1-12.
35. Plouznikoff N, Artigas C, Sideris S, Chanza NM, Gil T, Peltier A, et al. Evaluation of PSMA expression changes on PET/CT before and after initiation of novel antiandrogen drugs (enzalutamide or abiraterone) in metastatic castration-resistant prostate cancer patients. *Annals of nuclear medicine*. 2019;33(12):945-54.
36. Zacherl MJ, Gildehaus FJ, Mittlmeier L, Böning G, Gosewisch A, Wenter V, et al. First clinical results for PSMA-targeted α -therapy using 225Ac-PSMA-I&T in advanced-mCRPC patients. *Journal of Nuclear Medicine*. 2021;62(5):669-74.
37. Marshall CH, Antonarakis ES. Emerging treatments for metastatic castration-resistant prostate cancer: immunotherapy, PARP inhibitors, and PSMA-targeted approaches. *Cancer treatment and research communications*. 2020;23:100164.
38. Angelergues A, Maillet D, Flechon A, Ozguroglu M, Mercier F, Guillot A, et al. Duration of response to androgen-deprivation therapy (ADT) and efficacy of secondary hormone therapy, docetaxel (D), and cabazitaxel (C) in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *American Society of Clinical Oncology*; 2014.
39. Emmett L, Willowson K, Violet J, Shin J, Blanksby A, Lee J. Lutetium 177 PSMA radionuclide therapy for men with prostate cancer: a review of the current literature and discussion of practical aspects of therapy. *Journal of medical radiation sciences*. 2017;64(1):52-60.
40. Morris MJ, De Bono JS, Chi KN, Fizazi K, Herrmann K, Rahbar K, et al. Phase III study of lutetium-177-PSMA-617 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (VISION). *American Society of Clinical Oncology*; 2021.
41. Czernin J, Calais J. 177Lu-PSMA617 and the VISION trial: one of the greatest success stories in the history of nuclear medicine. *Journal of Nuclear Medicine*. 2021;62(8):1025-6.

42. Sartor AO, Morris MJ, Krause BJ. VISION: An international, prospective, open-label, multicenter, randomized phase 3 study of ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 in the treatment of patients with progressive PSMA-positive metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). American Society of Clinical Oncology; 2019.
43. Stephens K. SNMMI Applauds FDA Approval of New Metastatic Prostate Cancer Treatment. AXIS Imaging News. 2022.
44. Feurecker B, Tauber R, Knorr K, Heck M, Beheshti A, Seidl C, et al. Activity and adverse events of actinium-225-PSMA-617 in advanced metastatic castration-resistant prostate cancer after failure of lutetium-177-PSMA. *European Urology*. 2021;79(3):343-50.
45. Kratochwil C, Haberkorn U, Giesel FL, editors. *²²⁵Ac-PSMA-617 for therapy of prostate cancer*. Seminars in nuclear medicine; 2020: Elsevier.
46. Ma J, Li L, Liao T, Gong W, Zhang C. Efficacy and Safety of ²²⁵Ac-PSMA-617-Targeted Alpha Therapy in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Oncology*. 2022;12.
47. Schmidkonz C, Cordes M, Schmidt D, Bäuerle T, Goetz TI, Beck M, et al. ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT-derived metabolic parameters for determination of whole-body tumor burden and treatment response in prostate cancer. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2018;45(11):1862-72.

10 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die mich in den vergangenen Jahren unterstützt und gefördert haben und somit zur Fertigstellung dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein erster Dank gebührt meinem Fachmentorat bestehend aus Herrn Prof. Dr. Peter Bartenstein, Frau Prof. Dr. Nathalie Albert und Herrn Prof. Dr. Michael Staehler für die hervorragende Betreuung im Rahmen dieses Habilitationsprojektes. Insbesondere gilt mein Dank an dieser Stelle Herrn Prof. Dr. Peter Bartenstein, Direktor der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, der mich in meiner wissenschaftlichen Laufbahn maßgeblich gefördert und somit erst diese Habilitation ermöglicht hat.

Meinen Kollegen der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin möchte ich ebenso für die sehr gute wissenschaftliche wie auch klinische Zusammenarbeit danken, mein besonderer Dank geht an dieser Stelle an PD Dr. Andrei Todica, PD Dr. Harun Ilhan, PD Dr. Leonie Beyer, PD Dr. Matthias Brendel, Dr. Franziska Dekorsy, Dr. Adrien Holzgreve und PD Dr. Vera Wenter. Ganz besonders möchte ich mich bei Frau Prof. Dr. Nathalie Albert für die stete Unterstützung und äußerst freundschaftliche Betreuung weit über dieses Habilitationsprojekt hinaus bedanken.

Darüber hinaus gilt mein besonderer Dank den Kolleginnen und Kollegen der Urologie sowie den Kollegen des Instituts für Pathologie der LMU München, stellvertretend sind hier insbesondere Prof. Dr. Christian G. Stief, PD Dr. Alexander Kretschmer, Dr. Lennert Eismann und Dr. Stephan Ledderose zu erwähnen. Meinen ausdrücklichen Dank möchte ich zudem an dieser Stelle meinem wissenschaftlichen Mentor Prof. Dr. Michael Staehler für die einzigartige Förderung im Rahmen dieser Habilitation aussprechen.

Meine tiefe Dankbarkeit gilt meinen Eltern Doris und Thomas, ohne die diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre.

Von ganzem Herzen möchte ich mich bei meiner Schwester Anne bedanken für ihre allzeitige Unterstützung mit Rat und Tat.

Mein größter Dank gilt meinem Mann Marcus, der mich erst zu der Person gemacht hat, die ich heute bin und dem ich diese Arbeit widme.