

Aus der Klinik für Nuklearmedizin der Universitätsmedizin Rostock

Direktor: Prof. Dr. B. J. Krause

**[<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617-Therapie beim metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom: Dosimetrie der Risikoorgane und Filiae sowie Korrelation von initialer Dosis und SUV-basiertem Therapieansprechen**

Inauguraldissertation zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae

(Dr. med.)

der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock

vorgelegt von

**Alexander Tonn**

Studiengang: Humanmedizin

Rostock, den 20.03.2023

I

**Gutachter:**

Prof. Dr. Bernd J. Krause, Universitätsmedizin Rostock, Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin

Prof. Dr. Guido Hildebrandt, Universitätsmedizin Rostock, Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie

Prof. Dr. Dr. Vahé Barsegian, Helios Kliniken Schwerin

**Jahr der Einreichung:** 2023

**Jahr der Verteidigung:** 2024

## Abstract

**Einleitung:** Neuartige Therapieoptionen wie die [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617-Therapie zeigen vielversprechende Ergebnisse in der Behandlung für das metastasierte kastrationsresistente Prostatakarzinom (mCRPC). Beim „fixed activity approach“ erhalten alle Patienten eine standardisierte Aktivität, wohingegen eine individuell abgestimmte Aktivität unter Berücksichtigung der Risikoorgane eine höhere Tumordosis ermöglichen könnte. Aktuell findet aufgrund der unzureichenden Studienlage in der breiten klinischen Praxis noch keine Anwendung einer Patienten-individuellen Therapieaktivität statt. Neue Softwaretools wie das HERMES Hybrid-Dosimetrie-Modul™ können hierbei die Dosimetrie unterstützen und damit auch die Bestimmung einer individuell injizierbaren Aktivität vereinfachen.

**Fragestellung:** Bei mCRPC-Patienten wurde die Dosimetrie für Metastasen und Risikoorgane wie Tränendrüsen, Speicheldrüsen, Nieren sowie Ganzkörper analysiert. Hierbei wurden die Dosis, Dosiskonstante und effektive Halbwertszeit für den ersten Therapiezyklus untersucht sowie der Zusammenhang zwischen Tumordosis im ersten Therapiezyklus und der darauffolgenden PSMA-Expressionsreduktion im letzten Therapiezyklus, quantifiziert als  $\Delta$ SUV.

**Patienten und Methoden:** Final wurden 37 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 66,5 Jahren untersucht, behandelt mit bis zu 5 Therapiezyklen von [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617 zwischen Oktober 2014 und September 2018 in der Klinik und Poliklinik der Nuklearmedizin der Universitätsmedizin Rostock. Mittels eines Software-Tools wurden aus den zu verschiedenen Zeitpunkten innerhalb jedes Therapiezyklus aufgenommenen Bilddaten (via Ganzkörperszintigrafie, Single-Photon-Emissionscomputertomografie (SPECT) sowie in Kombination mit Computertomografie (SPECT/CT)) organspezifische Zeit-Aktivitätskurven erstellt, um hieraus Dosis, Dosiskonstante und effektive Halbwertszeit abzuschätzen. Als statistische Verfahren wurden die Pearson-Korrelation sowie die zweiseitige t-Verteilung und t-Test für verbundene Stichproben angewandt.

**Ergebnisse:** Diese Arbeit umfasste 121 Therapiezyklen. Nieren, Tränendrüsen und Ohrspeicheldrüsen sowie Ganzkörper wiesen spezifische absorbierte Dosen, Dosiskonstanten sowie effektive Halbwertszeiten auf. Bei Weichteilmetastasen und lymphogenen Filiae zeigte sich jeweils ein signifikanter Zusammenhang zwischen  $\Delta$ SUV und Tumordosis im ersten Therapiezyklus ( $p < 0,05$ ), jedoch nicht bei ossären Metastasen ( $p > 0,05$ ).

**Limitationen:** Die Ergebnisse könnten aufgrund der begrenzten Patientenzahl, eines vereinfachten Kugelmodells zur Bestimmung der Tumorumfänge, möglicher Messungenauigkeiten bei den Regions of Interest (ROIs) sowie einer geringen Anzahl an Weichteilmetastasen und lymphogenen Filiae als limitiert angesehen werden.

**Schlussfolgerungen:** Bei mCRPC-Patienten mit Weichteilmetastasen sowie lymphogenen Filiae könnte gegebenenfalls nach sorgfältiger Berücksichtigung der Risikoorgane geprüft werden, ob eine Anpassung der in den Therapiezyklen verabreichten Aktivität vorteilhaft wäre. Eine Validierung der Ergebnisse dieser Arbeit wären durch weitere Studien mit einer höheren Patientenzahl möglich.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Das Prostatakarzinom.....</b>	<b>9</b>
1.1	<i>Prostatakarzinom im Allgemeinen.....</i>	9
1.1.1	Anatomie der Prostata.....	9
1.1.2	Ätiologie des Prostatakarzinoms.....	10
1.1.3	Pathologie.....	10
1.1.4	Prognose.....	11
1.2	<i>Früherkennung und Diagnostik.....</i>	12
1.2.1	Digital-rektale Untersuchung.....	12
1.2.2	Prostata-spezifisches Antigen.....	12
1.2.3	Bildgebung.....	13
1.3	<i>Behandlung des PCa.....</i>	15
1.3.1	Behandlung des nicht-metastasierten PCa.....	15
1.3.2	Behandlung des metastasierten PCa.....	17
1.3.3	Nachsorge und Rezidiv.....	18
1.4	<i>PSMA-gerichtete Therapie.....</i>	19
1.4.1	Dosimetrie.....	22
1.4.2	Radioaktivität.....	23
<b>2</b>	<b>Ziele der Arbeit.....</b>	<b>24</b>
<b>3</b>	<b>Material, Methoden.....</b>	<b>25</b>
3.1	<i>Auswahlkriterien für die PSMA-gerichtete Therapie.....</i>	26
3.2	<i>Ablauf der PSMA-gerichteten Therapie.....</i>	27
3.3	<i>Patientendaten.....</i>	29
3.4	<i>Dosimetrische Analyse.....</i>	29
3.5	<i>Statistische Berechnungen.....</i>	32
<b>4</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>33</b>
4.1	<i>Dosimetrie der Risikoorgane (Nieren, Speicheldrüsen, Tränendrüsen) und Total Body... </i>	33
4.2	<i>Dosimetrie der Metastasen.....</i>	38
4.3	<i>Korrelationsanalyse von initialer Dosis und <math>\Delta</math> SUV.....</i>	40
<b>5</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>46</b>
5.1	<i>Einleitung.....</i>	46

*Inhaltsverzeichnis*

5.2	<i>Die Definition des Begriffs „Risikoorgan“</i> .....	47
5.3	<i>Vergleich der Ergebnisse mit anderen Studien und Einflussfaktoren der Dosimetrie</i> .....	48
5.4	<i>Zusammenhang zwischen Dosis und SUV</i> .....	50
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung und Ausblick</b> .....	<b>52</b>
<b>7</b>	<b>Anhang A</b> .....	<b>55</b>
<b>8</b>	<b>Danksagungen</b> .....	<b>65</b>
<b>9</b>	<b>Curriculum Vitae – Alexander Tonn</b> .....	<b>66</b>
<b>10</b>	<b>Ehrenwörtliche Erklärung</b> .....	<b>67</b>
<b>11</b>	<b>Thesen</b> .....	<b>68</b>
<b>12</b>	<b>Literatur</b> .....	<b>69</b>

## Abkürzungsverzeichnis

AFMS	Anteriores fibromuskuläres Stroma
BED	Biologisch effektive Dosis
CT	Computertomografie
DRU	Digital-rektale-Untersuchung
EBRT	Externe Strahlentherapie
ECOG	Eastern Co-operative Oncology Group
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HDR	Kurzfristige Hochdosis-Brachytherapie
KNUK	Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin - Universitätsmedizin Rostock
LDR	Permanente Niedrigdosis-Brachytherapie
LHRH	Gonadotropin -Releasing-Hormon
mCRPC	Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom
MIRD	Medical Internal Radiation Dose
MRT	Magnetresonanztomografie
p.i.	Post injectionem
PCa	Prostatakarzinom
PET	Positronenemissionstomografie
PIN	Prostatische intraepitheliale Neoplasie
PI-RADS	Prostate Imaging Reporting and Data System
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PSMA	Prostata-spezifisches Membranantigen
ROIs	Regions of Interest
RPx	Radikale Prostatektomie
SPECT-CT	Single Photon Emission Computed Tomografie mit Computertomografie
SUV <sub>max</sub>	Maximal Standardized Uptake Value
SUV <sub>mean</sub>	Mean Standardized Uptake Value
SUV <sub>peak</sub>	Peak Standardized Uptake Value
TRUS	Transrektaler Ultraschall
ULN	Upper limit of normal
VOIs	Volumes of interest

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Ablauf der Bildgebung und Datenerfassung für die Dosimetrie während eines Therapiezyklus an der KNUK. ....	28
Abbildung 2. Beispiel der zeitlichen Verläufe der injizierten Aktivität der Quellorgane. ....	30
Abbildung 3. Dosisbestimmung anhand eines 67-jährigen Patienten mit multiplen Filiae. Links die fusionierten Ganzkörperaufnahmen von anterior und posterior, rechts das abgebildete SPECT/CT, welches eine bessere Demarkierung der anatomischen Organgrenzen ermöglicht. ....	31
Abbildung 4. Die Boxplots zeigen die Minima, Maxima, untere/obere Quartile, Mediane, Mittelwerte (gekennzeichnet mit Kreuz) sowie Ausreißer von der Dosis (D), Dosiskonstante ( $\Gamma$ ) und effektiver Halbwertszeit ( $HWZ_{\text{eff}}$ ) für die Nieren (a-c), Speicheldrüsen (d-f), Tränendrüsen (g-i) und Effektive Dosis/Total body (j-l).....	36
Abbildung 5. Dosimetrie der ossären Filiae. ....	39
Abbildung 6. Dosimetrie der lymphogenen Filiae. ....	39
Abbildung 7. Dosimetrie der Weichteilfiliae. ....	40
Abbildung 8. Korrelation zwischen Delta-SUV und initialer Dosis bei allen Filiae- klassen (46 Läsionen).....	41
Abbildung 9. Korrelation zwischen Delta-SUV und initialer Dosis bei Weichteilfiliae (5 Läsionen). ....	42
Abbildung 10. Korrelation zwischen Delta-SUV und initialer Dosis bei Ossären Filiae (34 Läsionen).....	43
Abbildung 11. Korrelation zwischen Delta-SUV und initialer Dosis bei Lymphogenen Filiae (7 Läsionen).....	44

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. TNM-Klassifikation des PCa.....	11
Tabelle 2. Überblick über die in der nuklearmedizinischen Diagnostik und Therapie verwendeten Strahlenarten. ....	23
Tabelle 3. Einstellungen der Geräte Siemens Symbia T6 und Picker/Philips IRIX. ....	29
Tabelle 4. Risikoorgane - Mittelwert ( $\bar{X}$ ) und Standardabweichung ( $\sigma$ ) der Dosis, Dosiskonstante und mittlerer HWZ.....	34
Tabelle 5. P-Werte nach Zweistichproben t-Test bei abhängigen Stichproben für die Risikoorgane und Total Body.....	36
Tabelle 6. Filiae - Mittelwert ( $\bar{X}$ ) und Standardabweichung ( $\sigma$ ) der Dosis, Dosiskonstante und mittlerer HWZ.....	38
Tabelle 7. P-Werte nach Zweistichproben t-Test bei abhängigen Stichproben für die Metastasen .....	40
Tabelle 8. Übersicht der Durchschnittsergebnisse dieser Arbeit (insgesamt 121 Therapiezyklen).....	46
Tabelle 9. Übersicht über die bekannten Durchschnittsdosen (in Gray) in Risikoorganen.....	48
Tabelle 10. Übersicht über die unterschiedlichen Tränendrüsenmassen der Studien ....	49
Tabelle 11. Übersicht der Filiaedosen bei verschiedenen Arbeiten .....	49



## **1 Das Prostatakarzinom**

### **1.1 Prostatakarzinom im Allgemeinen**

Das Prostatakarzinom (PCa) ist die häufigste Tumorerkrankung des Mannes. Es macht etwa 23% aller Krebsfälle beim Mann aus und ist die zweithäufigste Krebstodesursache nach dem Bronchialkarzinom. Circa 20% der Erkrankten sterben daran [1–3]. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei etwa 70 Jahren [4]. Circa 60.000 Neuerkrankungen werden pro Jahr in Deutschland erfasst, dabei sterben in Deutschland etwa 14.000 Patienten an den Folgen eines Prostatakarzinoms, in Amerika starben 2017 30.370 Männer am Prostatakarzinom (zum Vergleich das Bronchialkarzinom mit 80.775 Todesfällen bei Männern) [5, 6]. Die Prävalenz für das PCa, basierend auf Autopsie-Befunden, liegt für Deutschland nicht vor; in den USA beträgt die Prävalenz 124,8/100.000 Einwohner und für Afroamerikaner 185,4/100.000 Einwohner [7]. Das Risiko am PCa zu erkranken beträgt 0,2% für Männer bis 49 Jahren, etwa 1,7% von 50 bis 59-Jährige, circa 4,6 % für 60 bis 69-Jährige und 7,9% für über 70-Jährige [6]. Eine Studie von Siegel et al. aus den USA hat gezeigt, dass der Anteil für das PCa in fortgeschrittenen Stadien in der letzten Dekade leicht gestiegen ist (von 3,9% auf 8,2%) [8].

Die folgenden Kapitel bieten eine Übersicht über die Prostata, das Prostatakarzinom und über Therapieoptionen bis hin zur neuartigen [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617-Therapie.

Die [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617-Therapie ist eine palliative nuklearmedizinische Therapieoption für Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC). Die Dosimetrie bei der Therapie dient der physikalischen Qualitätssicherung sowie ermöglicht eine maximale Dosisakkumulation im Tumorgewebe. Zusätzlich wird die Schonung des umliegenden Gewebes sowie der Risikoorgane (Nieren, Speicheldrüsen, Tränenrüsen) maximiert. Dosimetrie ermöglicht eine gezieltere Therapieplanung, ein besseres Nutzen-Risiko-Verhältnis und wird mithilfe von Software im klinischen Alltag eingesetzt.

#### **1.1.1 Anatomie der Prostata**

Die Prostata, auch als Vorsteherdrüse bezeichnet, morphologisch einer Kastanie ähnelnd, wiegt 7-16 Gramm beim Erwachsenen, umschließt die proximale Urethra und produziert ein saures Prostatasekret [9]. Die normal große Prostata bemisst sich auf etwa 3x3x5cm, was etwa 25 ml Volumen entspricht [10]. Sie wird anatomisch in die Transitionszone

(Übergangszone), zentrale Zone (beinhaltet den Ductus ejaculatorius), anteriores fibromuskuläres Stroma (AFMS) und die periphere Zone eingeteilt. Umgeben ist die Prostata von einer bindegewebigen Kapsel und der Fascia prostaticae, die auch glatte Muskulatur und elastische Fasern beinhaltet [11].

### **1.1.2 Ätiologie des Prostatakarzinoms**

Als gesicherte Risikofaktoren für die Entwicklung eines Prostatakarzinoms gelten eine positive Familienanamnese [12], das Lebensalter [13] und der Lebensort [13]. Dabei zählt das Lebensalter als wichtigster Risikofaktor, etwa 80% aller Neudiagnosen des PCa entfallen auf über 65-Jährige [14].

Es konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass das Prostatakarzinom in den USA und im nord-europäischen Raum häufiger auftritt als im asiatischen und südeuropäischen Raum [13, 15]. Afroamerikaner haben das größte Risiko, am PCa zu erkranken [13].

Wöchentlicher Konsum von frittiertem sowie eingelegtem Gemüse scheinen bei Asiaten ebenfalls das Risiko eines PCa zu erhöhen. [16] Auch Nachtarbeit wird als Risikofaktor diskutiert [16]. Andere Studien diskutieren den Konsum von rotem Fleisch (mehr als 65 Gramm pro Tag) und Alkohol als Risikofaktoren [17]. Diabetes scheint hingegen ein protektiver Faktor zu sein [17]. Die Einnahme von 5-a-Reduktase-Hemmern senkt das allgemeine Risiko, an einem PCa zu erkranken, wohingegen es die Wahrscheinlichkeit für ein high grade PCa erhöht [18].

### **1.1.3 Pathologie**

Beim Prostatakarzinom handelt es sich meistens um ein azinäres Adenokarzinom (ca. 90% der Fälle) [19]. Histologische Bedingungen hierfür sind eine fehlende Basalmembran, irreguläre Glandulaeformationen sowie nukleäre Atypien mit ausgeprägten Nukleoli [19]. Dabei ist das Auftreten oft multifokal, es liegen oft mehr als zwei Foki vor [20]. In etwa 85% der Fälle tritt das PCa in der peripheren Zone auf, in etwa 20% im Seitenlappen bzw. in der Übergangszone [11, 21, 22]. Als Vorläufer gilt die prostatistische intraepitheliale Neoplasie (PIN), welche in der Regel noch eine Basalzellmembran enthält und so sich vom Prostatakarzinom abgrenzt [19, 23]. Das Prostatakarzinom wird anhand der TNM-Klassifikation eingeteilt.

<b>T1</b>	<b>Klinisch und radiologisch nicht erkennbarer Tumor</b>
T1a	Zufälliger Histologiebefund in $\leq 5\%$ des operativ resezierten Gewebes
T1b	Zufälliger Histologiebefund in $\geq 5\%$ des operativ resezierten Gewebes
T1c	Tumorbefund durch Nadelbiopsie
<b>T2</b>	<b>Auf die Prostata begrenzter Tumor</b>
T2a	Befall der Hälfte eines Lappens oder weniger
T2b	Befall von mehr als die Hälfte eines Lappens
T2c	Befall beider Lappen
<b>T3</b>	<b>Tumor durchbricht die Prostatakapsel</b>
T3a	Einseitiger oder beidseitiger Durchbruch der Kapsel
T3b	Befall der Samenblasen
<b>T4</b>	<b>Fixierter Tumor oder Befall von benachbarten Strukturen (außer der Samenblase)</b>

Tabelle 1. TNM-Klassifikation des PCa

Histologisch erlaubt der sogenannte Gleason Score einen Rückschluss auf die Prognose, indem die Drüsenmorphologie der Prostata beurteilt wird [24]. Hierbei erhält man den Gleason-Score, indem man die Summe aus dem häufigsten und den am schlechtesten differenzierten Grad bildet. Dabei wird ein höherer Gleason Score mit einem höheren Grad der Entdifferenzierung assoziiert. Je höher der Gleason Score ist, umso schlechter fällt die Prognose aus.

#### 1.1.4 Prognose

Retrospektiv betrachtet ist die Todesrate des PCa in den USA von 1993 bis 2016 um 51% gesunken, und seit 2013 bis 2016 hat sie sich stabilisiert [6]. Für Patienten mit PCa in den USA betrug 2008 bis etwa 2014 die 5-Jahres-Überlebensrate insgesamt 98% [6]. Die gleiche Studie zeigte beim lokalisierten sowie regional metastasierten PCa eine 5-Jahresüberlebensrate von über 99%, bei fernmetastasierten PCa eine 5-Jahresüberlebensrate von etwa 30% [6]. Eine schwedische Studie zeigte anhand von 223 Patienten mit einem unbehandelten lokalisierten PCa, bei der nur unter Progress eine Hormontherapie durchgeführt wurde, eine 10-Jahresüberlebensrate von 85% (95% Konfidenzintervall von 79% bis 91%) [25]. Nach Siegel et al. (2022) beträgt die relative 5-Jahres-Überlebensrate für PCa in den USA 98%, wenn alle Stadien berücksichtigt werden [8].

## **1.2 Früherkennung und Diagnostik**

Die Früherkennung sollte Männern ab 45 Jahren mit einer Lebenserwartung von über 10 Jahren angeboten werden, bei erhöhtem Risiko ab 40 Jahren [7, 26]. Hierbei stellen der PSA-Wert (Prostata-spezifisches Antigen) und die digital-rektale Untersuchung (DRU) Optionen dar. Ab dem 45. Lebensjahr mit einer Lebenserwartung über 10 Jahre wird alle 4 Jahre eine PSA-Kontrolle empfohlen, wenn der PSA-Wert unter 1 ng/ml beträgt. Bleibt der PSA Wert bei über 70-Jährigen unter 1 ng/ml, wird eine weitere PSA-gestützte Früherkennung nicht empfohlen [7]. Liegt der Wert zwischen 1-2 ng/ml, erfolgt eine Kontrolle nach 2 Jahren [7]. Jährliche Kontrollen finden bei einem Wert über 2 ng/ml statt, dabei sollte zusätzlich eine DRU angeboten werden [7].

Die Diagnose des Prostatakarzinoms wird im Allgemeinen mittels einer Stanzbiopsie unter transrektal-sonografischer Kontrolle gesichert, dabei dienen eine Antibiotikaprophylaxe und eine Lokalanästhesie der Schmerz -und Infektionsprophylaxe. Nach neuer Leitlinie werden zusätzlich MRT-gestützt Biopsien entnommen, dies führt zu besseren Detektionsraten als die jeweiligen Methoden allein [7]. Bei transrektal sonografischer Kontrolle allein sind die Biopsien in mindestens 20% der Fälle falsch-negativ [27]. Ornstein et al. empfehlen unter sonografischer Kontrolle mehr als 12 Biopsien zu entnehmen, anstatt bei den standardmäßigen 10-12 Biopsien zu bleiben [27].

### **1.2.1 Digital-rektale Untersuchung**

Die digital-rektale Untersuchung (DRU) ist eine Basisuntersuchung zum Screening eines PCa. Männer ab 45 Jahren können die Leistung einmal jährlich in Anspruch nehmen, bei Männern mit familiärer Vorbelastung besteht die Möglichkeit ab dem 40. Lebensjahr [26]. Die DRU weist eine hohe Spezifität von etwa 94% auf, die Sensitivität liegt bei etwa 59% [7, 28, 29]. Der positiv prädiktive Wert liegt bei etwa 28%, der negativ prädiktive Wert bei etwa 99% [7]. Wenn ein PCa im Rahmen einer DRU entdeckt wird, ist dieses in bis zu 50% der Fälle aufgrund bereits erfolgter Metastasierung nicht mehr heilbar [30].

### **1.2.2 Prostata-spezifisches Antigen**

Das Prostata-spezifische Antigen (PSA) oder auch humanes glanduläres Kallikrein genannt, ist ein Marker des Prostatakarzinoms und im Blut bestimmbar [31]. Biochemisch betrachtet handelt es sich um eine Glykoprotein-Serinprotease, die das Ejakulat verflüssigt [31]. PSA wird in der Prostata gebildet, findet sich in den endoplasmatischen

Vesikeln von Prostataepithelien und ist nicht tumorspezifisch [31, 32]. Eine Erhöhung des PSA-Wertes ist nicht per se tumorsuspekt. Erhöhungen können auch im Rahmen benignen Prozesse wie beispielsweise akuter oder chronischer Prostatitis auftreten, nach Prostatabiopsien oder diagnostischen Prostatamassagen, nicht jedoch bei der Tastuntersuchung [31]. Aufgrund der exogenen Einflussfaktoren findet noch die PSA-Anstiegsgeschwindigkeit als weiterer Parameter Berücksichtigung; diese zeigt die Änderung des PSA Wertes innerhalb eines Jahres an und kann den Tumorverdacht erhärten bzw. ermöglicht auch eine Einschätzung der Aggressivität des Tumors [33]. Des Weiteren gibt es die PSA-Verdopplungszeit, welche angibt, in welchem Zeitraum sich das Gesamt-PSA verdoppelt hat [32]. So besteht bei einem PCa Rezidiv ein erhöhtes Risiko, daran zu versterben, wenn die PSA-Verdopplungszeit weniger als 3 Monate beträgt [34].

Bei PSA-Werten über 20 ng/ml und darauffolgender Biopsie haben circa 50-80% der Patienten ein PCa [35, 36]. Bei einem PSA-Wert unter 4 ng/ml sei eher von einer benignen Diagnose auszugehen, bei einem Wert über 100 ng/ml sollte unverzüglich eine Biopsie durchgeführt werden; die Wahrscheinlichkeit für ein PCa beträgt hier fast 100% [31].

### **1.2.3 Bildgebung**

Die Bildgebung hat wie bei anderen medizinischen Erkrankungen einen hohen Stellenwert, beispielsweise in der Diagnostik und im Staging [7].

#### **Transrektaler Ultraschall**

Der transrektale Ultraschall (TRUS) ist eine diagnostische Methode und zeichnet sich jedoch durch niedrige Sensitivität (42-55%) sowie geringe Spezifität (36-46%) aus [37]. Trotzdem scheint die Sensitivität laut einiger Autoren höher als bei der DRU zu sein [37]. Eine wesentliche Rolle kommt dem TRUS bei der systematischen Biopsieentnahme zu.

#### **MRT**

Die Magnetresonanztomografie (MRT) wird nach neuesten Leitlinien multiparametrisch (mpMRT) primärdiagnostisch durchgeführt: Im Falle einer Detektion von suspekten Herden werden diese gezielt mpMRT-gestützt biopsiert, wobei etwa 10% häufiger ein PCa entdeckt wird als bei systematischer Biopsie mit TRUS [7, 38, 39]. Das Schema der Befundung erfolgt mittels Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) – Klassifikation. Bei einem PI-RADS Score von 1 besteht eine sehr geringe Wahrscheinlichkeit für ein PCa, bei einem Score von 5 eine sehr hohe Wahrscheinlichkeit [40]. Ab einem

Score von 4 Punkten ist die Verdachtsdiagnose eines Prostatakarzinoms zu stellen [41]. Das MRT detektiert eine Tumorausdehnung zuverlässiger als TRUS basierend auf Graustufentechnik, für neuere Techniken bei der TRUS liegen laut Leitlinie Version 6.2 (2021) keine Studien vor.

## **CT**

Die Computertomografie (CT) ist die häufigste Bildgebung zum Staging des PCa. Jedoch gibt es hier Probleme bei der korrekten Stadieneinschätzung: Laut kumulativen Studien gelang nur in 45,8% der Fälle ein korrektes Staging, in 43.9% kam es zu einem Understaging [42]. Die Sensitivität wird auf 63 - 76% geschätzt [43].

Beim Lymphknotenstaging mittels CT wird die Sensitivität zwischen 30 % und 80% angegeben, die Datenlage ist heterogen [14]. Die diagnostische Genauigkeit des Lymphknotenstaging mittels CT ist vergleichbar mit MRT [7].

Die CT ist zusammen mit der Skelettszintigrafie im Vergleich zum <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT in Bezug auf die Genauigkeit beim Nachweis von Prostatakarzinometastasen unterlegen [7].

## **Skelettszintigraphie**

Die Skelettszintigraphie ist ein nuklearmedizinisches und sehr sensitives Verfahren zur Darstellung von Knochenmetastasen, hierbei wird zum Beispiel Technetiummedronsäure (<sup>99m</sup>Tc-MDP) intravenös injiziert. Es stellt osteoblastische Aktivität dar und ist unspezifisch, da vermehrte Aktivität auch bei beispielsweise nicht neoplastischen Prozessen wie Frakturen oder Osteomyelitis dargestellt wird [44]. Die Sensitivität beträgt etwa 79 %, die Spezifität etwa 82 % [45].

Empfohlen wird die Skelettszintigraphie bei Knochenschmerzen oder Erhöhung der alkalischen Phosphatase bei bekanntem Prostatakarzinom, ansonsten ab einem PSA-Wert über 10 ng/ml, einem Gleason-Score  $\geq 8$  oder einer T-Kategorie von cT3/T4 [7, 14]. Ergeben sich hierbei unklare Befunde, ist eine weitere Abklärung mittels MRT oder CT sinnvoll. Bei geringen PSA-Werten ist der diagnostische Nutzen der Skelettszintigrafie limitiert, <sup>99m</sup>Tc-PSMA-basiertes SPECT/CT wird als Ersatz diskutiert, da es bei niedrigeren PSA-Werten sensitiver zu sein scheint [46].

## **PET-CT**

Die PET-CT ist eine Hybridbildgebung aus Positronenemissionstomographie (PET) und Computertomografie (CT). Bewährt hat sich hierbei die Markierung mit  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA, welche in 83,8% der Fälle einen malignomsuspekten Herd detektiert [7, 14]. Bei Lymphknotenmetastasen zeigt sich eine Sensitivität von etwa 65,9 % und eine Spezifität von etwa 98,9 % [47].

In der Vergangenheit sind die  $^{18}\text{F}$ -Cholin und die  $^{11}\text{C}$ -Cholin PET-CT intensiv angewendet worden, welche jedoch nur eine geringe Spezifität bei hoher Sensitivität aufwiesen. Dies hat zu Problemen bei der Differenzierung von Prostatitis versus Prostatakarzinom geführt [48]. In den letzten Jahren hat die PSMA-PET-CT Bildgebung die  $^{18}\text{F}$ - und  $^{11}\text{C}$ -Cholin PET-CT abgelöst, welche nur noch beim Restaging oder biochemischen Rezidiv zum Einsatz kommen [14].

Neueste Studien deuten darauf hin, dass die  $^{18}\text{F}$ -PSMA eine höhere Detektionsrate als  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA aufweist: Bei einem PSA Wert unter 0,5 ng/ml beträgt diese 58% bei  $^{18}\text{F}$ -PSMA, beim  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA 44% [49]. Je höher der PSA-Wert beim Patienten, umso besser scheint die Detektionsrate bei beiden Radiopharmaka auszufallen.

Im Vergleich zu anderen PET Methoden ohne PSMA-Zielstruktur scheint ein PSMA-basiertes PET/CT die höchste Sensitivität (97 %) und Spezifität (100%) zu erreichen [50].

## **1.3 Behandlung des PCa**

### **1.3.1 Behandlung des nicht-metastasierten PCa**

#### **Active Surveillance**

Aktive Überwachung ist eine Behandlungsoption, die eine intensiviertere Beobachtung des Patienten beinhaltet und kommt dann infrage, wenn Patienten auch kurativ behandelt werden könnten, jedoch beispielsweise ein hohes Alter und/oder viele Komorbiditäten aufweisen. Nach der S3 Leitlinie 2021 des Prostatakarzinoms sollte der PSA-Wert hierfür möglichst unter oder gleich 10 ng/ml, der Gleason-Score kleiner oder gleich 6, das Staging maximal Stadium cT2a, Tumornachweis aus zwei oder weniger Stanzungen sowie maximal 50% Tumoranteil in den Stanzzyllindern betragen [7]. Dabei werden in den ersten beiden Jahren alle 3 Monate eine PSA-Bestimmung und DRU durchgeführt. Wenn der PSA-Wert nach 2 Jahren stabil bleibt, ist die Untersuchung alle 6 Monate

durchzuführen [7]. Biopsien werden mittels transrektalen Ultraschall und MRT in den ersten drei Jahren etwa alle 12 bis 18 Monate durchgeführt, danach bei stabilem Befund alle 3 Jahre [7].

### **Watchful waiting**

Unter Watchful waiting versteht man eine langfristige Überwachung, bei der die symptomorientierte oder palliative Therapie verzögert ist [7]. Sie wird in der Regel angewandt bei Patienten mit einer Lebenserwartung unter 10 Jahren [7]. Bei Tumorprogress oder Patientenwunsch kann die Therapie begonnen werden. Hierbei bedient man sich an hormonablativer Therapie entweder via Kastration (bspw. bilaterale Orchiektomie oder medikamentös) oder Antiandrogenen (Bicalutamid 150 mg pro Tag) [7].

### **Radikale Prostatektomie (RPx)**

Die chirurgische Therapie ist eine Möglichkeit der kurativen Behandlung des Prostatakarzinoms. Hierbei erfolgt eine Entfernung der Prostata inklusive der Kapsel und Samenbläschen. Offen chirurgische Verfahren umfassen die retropubische RPx und die perineale RPx, endoskopische die laparoskopische RPx und die robotische RPx [51].

Die robotische radikale Prostatektomie erscheint nach aktueller Studienlage am sinnvollsten, da sie mit weniger Blutverlust, geringen Bluttransfusionsraten, geringeren Krankenhausaufenthaltsdauer, kürzerer Harnblasenkatheterversorgung sowie geringen Komplikationsraten gegenüber der retropubischen und laparoskopischen RPx assoziiert ist [52]. In der Vergangenheit kam meist die retropubische RPx zur Anwendung und war in allen Stadien anwendbar [51]. Die retropubische RPx führt in 74,7% der Fälle zu einer erektilen Dysfunktion, bei einer robotischen RPx in etwa 70,4% der Fälle [53]. Ähnlich verhält es sich mit der Harninkontinenz, ein Jahr nach Durchführung der retropubischen RPx sind 21,3% der Männer inkontinent, bei der robotischen RPx 20,2% [76]. Allgemein zeigt sich jedoch in einer Metaanalyse eine große Breite des Auftretens einer erektilen Dysfunktion von 14% bis 90% nach radikaler Prostatektomie, was allerdings durch unterschiedliche Methodik der Studien, beispielsweise unterschiedliche Definitionen von erektiler Dysfunktion, herrühren könnte [54]. Die perineale RPx sollte nicht gewählt werden, wenn Nervenerhalt Vorrang hat und wird allenfalls nur bei lokal begrenzten PCa erwogen [51].



## **Radiatio**

Beim PCa kommen drei Formen zur Anwendung: Externe Strahlentherapie/EBRT, permanente Niedrigdosis-Brachytherapie/LDR und die kurzfristige Hochdosis-Brachytherapie/HDR[51].

Die externe Strahlentherapie ist universell in allen Stadien und Risikofällen anwendbar [51]. Beim Low-risk-PCa kommt die LDR zum Einsatz und die HDR in Kombination mit EBRT beim lokal begrenzten oder fortgeschrittenen Intermediate- und High-risk-PCa [51]. Insgesamt zeigt sich jedoch eine Überlegenheit der RPx gegenüber der Radiatio, besonders beim High-risk-PCa [51].

### **1.3.2 Behandlung des metastasierten PCa**

#### **Androgendeprivation und Hormontherapie**

Diese Therapieformen werden beim hormonsensitiven, metastasierten PCa angewandt. Die Androgendeprivation geschieht seltener chirurgisch über Orchiektomie, häufiger über LHRH (Gonadotropin-Releasing-Hormon)-Agonisten, aber auch LHRH-Blocker wie Abarelix und Degarelix sind für diese Therapieform zugelassen [7]. Zusätzlich zur Androgendeprivation sollte dem Patienten Enzalutamid, Apalutamid oder Abirateron mit Prednison/Prednisolon angeboten werden [7]. Die Kombinationsbehandlung wird kritisch diskutiert, da auch alleinige Androgendeprivation relativ lange Überlebenszeiten bei Patienten mit mutmaßlich eingeschränkter Lebenserwartung erreicht [7].

#### **Chemotherapie**

Patienten in gutem Allgemeinzustand sollten neben der bereits beschriebenen Hormontherapie zusätzlich Docetaxel als Chemotherapie angeboten werden [7]. Hierbei sollte die Gabe innerhalb von 4 Monaten nach Beginn der Androgendeprivation begonnen werden. Die Dosierung beträgt 75 mg/m<sup>2</sup> alle 3 Wochen für insgesamt 6 Zyklen. Bei guter Verträglichkeit kann eine Re-Therapie erwogen werden.

Als neuer Standard könnte sich eine Triple-Therapie aus Docetaxel, Abiraterone und Androgendeprivation entwickeln [55].

## **Kastrationsresistentes PCa**

Wenn trotz ausgeschöpfter Hormontherapie ein Progress stattfindet, sollte die Möglichkeit eines kastrationsresistenten PCa bedacht werden.

Ein kastrationsresistentes PCa besteht, wenn der Serum-Testosteronspiegel unter primärer Hormontherapie im Kastrationsniveau liegt (unter 50 ng/dL oder unter 1,7 nmol/L) und dreimalig ein konsekutiver Anstieg des PSA in wöchentlichen Abständen geschieht, oder bildmorphologisch ein Progress festgestellt werden kann [56]. Die Therapie ist beim kastrationsresistenten PCa palliativ: Hier wird bei gering symptomatischen Patienten ein abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der Androgendeprivation empfohlen [7]. Falls der Patient nicht mit einem abwartenden Vorgehen einverstanden ist, existieren folgende Optionen: Therapie mit Abirateron (in Kombination mit Prednison/Prednisolon), oder mit Docetaxel oder mit Enzalutamid [7].

Nennenswert ist hierbei, dass eine Vorbehandlung mit Docetaxel und Enzalutamid die Wirkung von Abiraterone mit Prednisolon erheblich beeinträchtigt. Es wird vermutet, dass Taxane die Androgenrezeptor-Therapie negativ beeinflussen [57]. Abiraterone scheint schlechter zu wirken, nachdem eine Resistenz gegen Enzalutamid und Docetaxel festgestellt wurde [57]. Es wird diskutiert, ob eine gleichzeitige Behandlung mit Enzalutamid und Abiraterone klinisch sinnvoller erscheint [57].

Auch kann eine Therapie mit Radium-223 erwogen werden, Indikation hierfür ist das Vorhandensein von ossären Metastasen bei gleichzeitigem Fehlen viszeraler Metastasen [7].

### **1.3.3 Nachsorge und Rezidiv**

Nach kurativ intendierter Therapie wird der Serum-PSA-Wert als biochemischer Rezidivmarker getestet. Von einem biochemischen Rezidiv spricht man, wenn nach RPx in mindestens zwei Messungen der PSA Wert 0,2 ng/ml übersteigt oder nach alleiniger Strahlentherapie ein Anstieg von 2 ng/ml in über zwei Messungen stattfindet [7]. Die DRU ist ohne biochemisches Rezidiv in der Nachsorge nicht routinemäßig indiziert [7]. Im Falle eines Rezidivs ist eine MRT indiziert, zusätzlich hilfreich kann eine Magnetresonanztomographie sein, da diese sehr gut eine extrakapsuläre Infiltration und Samenblasenbefall detektieren kann [7].

## **Therapie der Knochenmetastasen**

Knochenmetastasen können unter anderem persistierende Knochenschmerzen und ein erhöhtes Frakturrisiko verursachen. Es gibt daher neben der medikamentösen Schmerztherapie folgende Therapieoptionen:

Lokale perkutane Bestrahlung, wenn ein erhöhtes Frakturrisiko besteht, eine operative Stabilisierung erfolgt ist, bei drohender spinaler Kompression oder lokalen Knochenschmerzen [7]. [<sup>223</sup>Ra]Ra-Chlorid (Handelsname: Xofigo®) kann via Injektion eingesetzt werden und führt sogar bei fehlendem Nachweis viszeraler Metastasen zu einer Verlängerung der Überlebenszeit, bei bestehenden viszeralen Metastasen ist es jedoch kontraindiziert [7]. Außerdem darf es nicht in Kombination mit Abirateron und Prednison/Prednisolon angewandt werden.

Unter Aufklärung von Nutzen/Risiko kann Denosumab (RANK-Ligand Antikörper) oder Zolendronat angeboten werden. Diese können Kieferosteonekrosen auslösen, weshalb regelmäßige zahnärztliche Untersuchungen erforderlich sind. Die Therapie sollte nicht im hormonnaiven Stadium angewendet werden [7].

Als zusätzliche Schmerztherapie kann [<sup>153</sup>Sm]Sm-EDTMP (Handelsname: Quadramet®) appliziert werden. Alternativen sind Strontium-89 oder Rhenium-186 [7, 58].

### **1.4 PSMA-gerichtete Therapie**

In den vergangenen Jahren wurden neue Therapieoptionen für das kastrationsrefraktäre Stadium erforscht. Als vielversprechend hat sich die PSMA-gerichtete Therapie gezeigt. Das Prostataspezifische Membranantigen (PSMA), auch als N-acetyl-L-aspartyl-L-glutamat-peptidase I (NAALADase I) oder NAAG-Peptidase bekannt, wird in der Prostata exprimiert und kann auch in geringen Mengen in Nieren, proximalen Dünndarm und Speicheldrüsen nachgewiesen werden [59, 60]. Es handelt sich um ein Transmembran-Glykoprotein vom Typ II und besitzt eine Folathydrolase- und Glutamatcarboxypeptidaseaktivität [59, 61]. Außerdem scheint es clathrin-vermittelt endozytotisch aufgenommen zu werden, was die Vermutung zulässt, dass für PSMA ein natürlicher Ligand vorhanden sein könnte [59]. Eine hohe PSMA-Expriemierung bei der Erstdiagnose PCa geht mit einem erhöhten Rezidivrisiko einher [62]. Ein niedriger PSMA-Wert korreliert mit einer schlechteren Prognose und kürzerem Überleben [63]. Grundsätzlich scheint die PSMA-Expriemierung bei zunehmender Aggressivität des PCa zu steigen [64]. Seifert et

al. haben gezeigt, dass bei der [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617-Therapie Prostatakrebs-Patienten mit durchschnittlich niedriger PSMA-Expression ein eher geringeres Gesamtüberleben aufweisen als Patienten mit hoher durchschnittlicher PSMA-Expression [65].

PSMA-Antikörpertherapien bieten ein großes Potenzial für Tumorthapien, ihre Effektivität ist jedoch durch lange zirkulierende Halbwertszeiten und schlechte Tumorpermeabilität begrenzt, insbesondere bei Knochenmetastasen [66]. Als Lösungsvorschläge werden Kombinationen mit langlebigen PET-Radioisotopen wie <sup>89</sup>Zr oder <sup>64</sup>Cu oder kleinere Varianten wie Einzelkettenfragmente diskutiert [66]. Viele PSMA-Antikörpertherapien bieten jedoch ein ungünstiges Nutzen-Risikoverhältnis aufgrund zu hoher Belastung der ausscheidenden Risikoorgane, dazu tragen oft lange Halbwertszeiten der Antikörper und Radionuklide bei. Seit Jahren wurde eine adäquate Therapieoption für das kastrationsrefraktäre Prostatakarzinom gesucht. Die [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617-Therapie ist dabei, sich als Therapie für das kastrationsrefraktäre Prostatakarzinom zu etablieren. Die [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617-Therapie wird angewendet, wenn die zuvor genannten empfohlenen Therapieoptionen (Hormontherapie, Chemotherapie und Abirateron oder Enzalutamid) ausgeschöpft worden sind und trotzdem ein Progress stattfindet [7]. Die deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin empfiehlt folgende Voraussetzungen: Eine ausreichende Knochenmarksreserve (Leukozyten über 3000/μl sowie Thrombozyten über 75000/μl), eine ausreichende Nieren- und Leberfunktion sowie sechs Wochen Abstand zur letzten myelosuppressiven Therapie [67].

Die [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617-Therapie wird erst seit 2013 an deutschen Universitätskliniken durchgeführt [68]. [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617 ist ein β- und γ-emittierendes Radiopharmakon und besitzt eine Halbwertszeit von 6,647 Tagen [69]. Entwickelt wurde es unter anderem von Martin G. Pomper, Michael Eisenhut und Matthias Eder [70–72]. Lu-177 wird hergestellt, indem natürliches Lutetium oder angereichertes Lu-176 mit Neutronen beschossen wird [73]. Danach wird das Radioisotop mit dem small molecule PSMA-617 verbunden [73, 74]. Dieses small molecule ermöglicht eine Bindung an PSMA-Moleküle von PCa-Zellen und bewirkt damit die Internalisierung mit dem Radioisotop [73].

Die Herstellung der Medikamente erfolgt patientenspezifisch unter guter Herstellungspraxis (Good Manufacturing Practice, GMP) und Herstellung in einem Reinraum, das Arzneimittelgesetz mit §13 2b regelt die individuelle Anwendung durch den Arzt.

Die [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617-Therapieform basiert auf dem Prinzip der Theranostik. Das PSMA-617 als molekularer Marker bleibt für die Zielstruktur identisch, während das

Radionuklid ausgetauscht werden kann (zum Beispiel durch Gallium-68). Mit den emittierten Positronen des Radionuklids Lutetium wird die Diagnostik (Detektion von PCa-Herden via Bildgebung) und die Therapie (PCa-Zellen nehmen [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617 auf) ermöglicht. Es handelt sich um eine Form der systemischen Strahlentherapie, die die Applikation hoher Tumordosen ermöglicht [75]. Laut einer Metaanalyse im Jahre 2017 profitieren zwei Drittel der Patienten von der Therapie [73]. Etwa ein Drittel der Patienten erleiden trotzdem einen Tumorprogress [76]. Knochenmetastasen scheinen im Vergleich zu Lymphknotenmetastasen eine geringere Response zu zeigen [77]. Das Überleben nach 28 Monaten beträgt 78,6%; das mittlere progressionsfreie Überleben etwa 13,7 Monate [76]. Bekannte Nebenwirkungen sind Ermüdung (bis 25%), Xerostomie (bis 30%), Übelkeit (bis 10%) sowie Hämatotoxizität (bis 25%) [76]. Sartor et al. haben gezeigt, dass die häufigsten Nebenwirkungen, die mindestens jeden dritten Patienten betrafen, Fatigue (circa 43%), Mundtrockenheit (circa 39%), Übelkeit (circa 35%) und Anämie (circa 32%) waren [78].

Bei bis zu etwa 80% kommt es während der Therapie zu einem Abfall des PSA-Wertes, bei etwa 60% sogar um die Hälfte [77]. Sartor et al. konnten bei der [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617-Therapie anhand von 385 Patienten nachweisen, dass bei 46% der Patienten ein PSA-Abfall von mindestens 50% und bei 33% der Patienten eine PSA-Senkung über 80% bestand [78]. Die gleiche Studie wies eine signifikante Überlegenheit der [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617-Therapie mit der Standardbehandlung gegenüber der Standardbehandlung alleine nach, sowohl für progressionsfreies Überleben (basierend auf Bildgebung) als auch für das Gesamtüberleben. Die Standardbehandlung umfasste beispielsweise Hormontherapie einschließlich Abirateron und Enzalutamid, externe Strahlentherapie, Denosumab und Glukokortikoide. Während der Studie wurde ein Testosteronspiegel auf Kastrationsniveau sichergestellt [78].

Prätherapeutisch wird mit einer Ga-68 PSMA PET-CT Untersuchung die ausreichende Expression der molekularen Zielstruktur PSMA sichergestellt [79].

Die Therapie wird begleitet von einer umfangreichen szintigraphischen Bildgebung auf Basis der Gammastrahlenkomponente, um die akkumulierte Dosis der Risikoorgane und der Metastasen zu erfassen.

### 1.4.1 Dosimetrie

Die Dosimetrie bezieht sich auf die Messung der Wechselwirkung von ionisierender Strahlung mit Materie, bei der Energie übertragen wird [80].

Die Energiedosis, auch als Dosis bezeichnet, wird in der Einheit Gray (Gy) gemessen und gibt die umgesetzte Energie pro Masse an. Die Energiedosis wird wie folgt definiert [81]:

$$\text{Energiedosis} = \frac{\text{absorbierte Energie [J]}}{\text{Masse des absorbierenden Mediums [kg]}}$$

Das MIRD (Medical Internal Radiation Dose)-Schema wurde entwickelt, um die absorbierte Dosis nach Radiopharmaka-Applikation zu berechnen. Das MIRD-Schema basiert auf folgender Formel [82–84]:

$$D_{\text{target}} = \sum_{\text{source}} \tilde{A}_{\text{source}} \times S(r_{\text{target}} \leftarrow r_{\text{source}})$$

Die Variablen sind wie folgt definiert:

$\bar{D}_{\text{target}}$  = mittlere absorbierte Dosis der Zielregion (Gy oder rad)

$\tilde{A}_{\text{source}}$  = kumulierte Aktivität der Quellregion (Bq · sec oder  $\mu\text{Ci} \cdot \text{h}$ ). Diese umfasst zeitabhängige Faktoren wie zum Beispiel Aufnahme und Retention in den ROIs, physikalische sowie biologische Halbwertszeiten der Radionuklide.

$\tau = \frac{\tilde{A}}{A_0}$ , entspricht der Verweilzeit/residence time des Radionuklids in der Quell- oder Zielregion (sec oder h).

$S$  = umfasst zeitunabhängige Faktoren wie zum Beispiel Strahlentyp und Energie, geometrische Aufbauaspekte der Quell- und Zielregion sowie dazwischen liegende Medien. Als Basis für die Bestimmung dienen Phantommodelle.

Dosimetrie ist notwendig, um eine maximal therapeutische Dosis zu erreichen, während Risikoorgane gleichzeitig geschont werden. Eine vollständige Schonung der Risikoorgane ist nicht möglich [85]. Es ist daher notwendig, dass zu verschiedenen Zeitpunkten die Aktivitätskonzentration im Quellorgan gemessen wird, um zu ermitteln, wie viel Aktivität auf biologisches Gewebe übertragen werden kann.

### 1.4.2 Radioaktivität

Radioaktivität entsteht durch Aussendung von Strahlung durch spontane Kernumwandlungen, wobei Radionuklide unter Emission von Strahlung von einem instabilen Zustand in einen stabilen Zustand übergehen. Je nach Zerfallsart wird die Energie in Form von Teilchen- oder elektromagnetischer Strahlung frei. Die Einheit für die Aktivität lautet Becquerel (Bq). Die Art und Energie der ausgesandten Strahlung ist spezifisch für jedes Radionuklid [86].

Strahlenart	Herkunft	Kerngleichung	Reichweite	Verwendung
$\alpha$ -Strahlung	Emission eines Heliumkerns (2 Protonen + 2 Neutronen)	${}^A_ZX \rightarrow {}^{A-4}_{Z-2}Y + {}^4_2He + \text{Energie}$	weniger als 100 $\mu\text{m}$	Nuklidtherapie bei Knochenmetastasen (Bsp. Radium-223-Dichlorid)
$\beta$ -Strahlung	Emission eines Elektrons ( $\beta^-$ ) oder Positrons ( $\beta^+$ )	${}^A_ZX \rightarrow {}^A_{Z+1}Y + e^- + \nu + \text{Energie}$ Oder ${}^A_ZX \rightarrow {}^A_{Z-1}Y + e^+ + \nu + \text{Energie}$	Wenige mm	Therapeutische Zwecke (Bspw. [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-PSMA-617 oder $^{131}\text{I}$ zur Radioiodtherapie)
$\gamma$ -Strahlung	Elektromagnetische Strahlung; Emission eines Photons ( $\gamma$ -Quant) als Begleitstrahlung bei $\alpha$ - oder $\beta$ -Zerfall	Keine Kernumwandlung, lediglich angeregter Kern, der in einen Zustand geringerer Energie übergeht	Mehrere 100 Meter	Diagnostische Zwecke (z.B. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ für Szintigraphien)

Tabelle 2. Überblick über die in der nuklearmedizinischen Diagnostik und Therapie verwendeten Strahlenarten [113–116]

## **2 Ziele der Arbeit**

Gegenstand dieser Arbeit waren Patienten, die an einem metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom leiden und die [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617-Therapie erhielten. Ziel dieser Arbeit war es, die absorbierte Dosis von Patienten mit Hilfe der Hermes-Dosimetrie-Software zu erfassen und zu analysieren. Im Fokus standen dabei folgende Fragen:

- 1) Wie entwickeln sich Dosis, Dosiskonstante und effektive Halbwertszeit für die Risikoorgane (Nieren, Tränendrüsen, Speicheldrüsen) und Metastasen während der Therapiezyklen?
- 2) Besteht eine Korrelation zwischen Tumordosis und  $\Delta$ -SUV beziehungsweise geht eine hohe initiale Tumordosis mit einem stärkeren Rückgang der PSMA-Expression einher?

Der Standard Uptake Value (SUV) wird in der PET zur quantitativen Bestimmung von Radioaktivitätskonzentrationen bestimmt und ist definiert als:

$$SUV = \text{Aktivitätskonzentration} \left[ \frac{Bq}{g} \right] \times \text{Patientengewicht (g)} \div \text{applizierte Aktivität (Bq)}$$

Es wurden im Rahmen einer vorangegangenen Arbeit die entsprechenden SUV-Werte auf Basis von Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und Single-Photon-Emissions-computertomografie (SPECT) bestimmt [87].

Um die zentralen Fragestellungen zu beantworten, wurden retrospektiv Daten von Patienten ausgewertet, die im Zeitraum von Oktober 2014 bis September 2018 an der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universitätsmedizin Rostock mit [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617 therapiert wurden.



### 3 Material, Methoden

Um die vorgegebenen Fragestellungen zu beantworten, wurden Daten aus der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universitätsmedizin Rostock gesammelt und ausgewertet. Die Ethikkommission der Universität Rostock hat diese Untersuchung genehmigt (Aktenzeichen: A2017-0152). Im Folgenden werden die Parameter Dosis, Dosiskonstante und effektive Halbwertszeit definiert, die Auswahlkriterien für die Patienten, der Ablauf der Therapie, die Einstellungen der Bildgebungsgeräte (Symbia T6 und Philips IRIX) sowie Informationen zu den Patientendaten dargestellt. Zudem wird die Dosimetrie beschrieben und die Methoden, nach denen die statistischen Parameter ausgewertet wurden.

Die Energiedosis  $D$ , auch kurz Dosis genannt, gibt an, wie viel Energie  $E$  mittels ionisierender Strahlung an die Masse  $m$  abgegeben wird. Die Energiedosis wird in Gray angegeben, hierbei entspricht ein Gray einem Joule pro Kilogramm.

$$D = \frac{E}{m}$$

Die Dosisleistungskonstante  $\Gamma$ , auch kurz Dosiskonstante, wurde manuell berechnet anhand folgender Formel:

$$\Gamma = \frac{\text{Dosis in mGray}}{\text{Injizierte Aktivität in MBq}}$$

Sie wird in mGray/MBq angegeben.

Die mittlere effektive Halbwertszeit wurde mittels der K-Werte bestimmt, welche der jeweiligen Zerfallskonstante entsprechen, die mittels der HERMES Hybrid-Dosimetrie-Modul™ Software berechnet worden sind.  $k_1$  entspricht der Zerfallskonstante der Verteilungsphase,  $k_2$  dem der Ausscheidungsphase. Als Basis zur Berechnung dient folgende Formel:

$$T_{1/2} = \frac{\left( \left( \frac{\ln(2)}{k_1} \right) \times \left( \frac{\ln(2)}{k_2} \right) \right)}{2}$$

### 3.1 Auswahlkriterien für die PSMA-gerichtete Therapie

Die Indikationsstellung zur PSMA-Therapie erfolgte gemäß der Konsensempfehlung der deutschen Gesellschaft der Nuklearmedizin [67]. Voraussetzungen für die Durchführung einer Therapie sind demnach:

- ein histologisch nachgewiesenes Prostatakarzinom bei nicht-resektabler Metastasierung
- Tumorprogress trotz leitliniengerechter Therapie
- nachgewiesene PSMA Expression mithilfe einer PSMA-PET/CT
- ausreichende Knochenmarkssuffizienz (Leukozytenzahl > 3.000/ $\mu$ l, Thrombozytenzahl > 75.000/ $\mu$ l)
- maximal gering eingeschränkte Nierenfunktion (<2xULN (upper limit of normal))
- ausreichende Leberfunktion (AST oder ALT <5xULN )
- mindestens 6 Wochen Abstand zur letzten myelosuppressiven Therapie [7, 67]

Kontraindikationen sind:

- Lebenserwartung unter 6 Monaten (ECOG (Eastern Co-operative Oncology Group) Performance Status unter 2)
- inakzeptable medizinische Gründe oder Risiken hinsichtlich des Strahlenschutzes für eine isolierte Unterbringung auf einer nuklearmedizinischen Station
- das Vorliegen einer Hydronephrose oder nicht kontrollierbare Harntraktobstruktionen, welche einen Harnverhalt zur Folge haben könnten; hier ist prätherapeutisch eine renale Szintigrafie mit  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG3 oder  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA zu empfehlen [88]
- GFR (glomeruläre Filtrationsrate) unter 30 ml/min, Creatinin 2x ULN , Leberwerte 5x ULN
- Myelosuppression (totale Leukozytenzahl weniger als  $2.5 \times 10^9/\text{L}$ ; Thrombozyten unter  $75 \times 10^9/\text{L}$ )
- Umstände, die eine rechtzeitige Interventionen erfordern wie zum Beispiel das Vorliegen von Rückenmarkskompression oder instabile Frakturen [88]

### **3.2 Ablauf der PSMA-gerichteten Therapie**

Die Therapie wird seit 2014 in der Klinik und Poliklinik Nuklearmedizin der Universitätsmedizin Rostock (KNUK) nach einem standardisierten Protokoll durchgeführt, das sich an einer Konsensusempfehlung der deutschen Gesellschaft der Nuklearmedizin orientiert [67]. Basierend darauf existiert an der Klinik eine Verfahrensanweisung, die den genauen Ablauf der Therapie beschreibt.

Initial erfolgt eine Anamnese und Aufklärung des Patienten. Danach haben sich folgende Untersuchungen etabliert [89]:

- Bestätigung des Vorliegens normwertiger Nierenfunktionsparameter (mittels Nierenfunktionsszintigrafie, tubuläre oder renale Clearance, entweder mit TC-99m-MAG3 Clearance (TechneScan MAG 3®) oder Cr-51-EDTA Clearance (Nephrochrom©))
- Blutbild zur Sicherstellung einer ausreichenden hämatopoetischen, renalen (Serumkreatinin) und hepatischen Reserve, Gerinnung, INR, Bilirubin (siehe auch 2.1)
- Optional Speicheldrüsenszintigrafie

Unmittelbare Voraussetzung für die Therapie ist ein Ga-68-PSMA-PET-CT mit Nachweis der molekularen Zielstruktur (PSMA) (circa 1-2 Wochen vorher). Nur wenn die PSMA-Expression sichergestellt ist, findet die Therapie statt.

Unmittelbar vor der Therapie wird präventiv eine antiemetische Medikation und eine Elektrolytlösung (1-2 Liter über 6 h, beginnend 30 Minuten vor Therapie) intravenös verabreicht. Außerdem findet eine Sialoprotektion mittels Eiskompressen statt. Die Patienten werden mindestens 48 h, zumeist 72 h auf der nuklearmedizinischen Station gemäß Strahlenschutzgesetzgebung untergebracht. Während dieser Zeit erfolgen Kontrollen der Vitalfunktionen und posttherapeutische Bildgebungen. Im Folgenden werden die Abläufe der Bildgebung dargestellt:

Zeit p. i.	Blutentnahme*	Ganzkörper- szintigraphie	SPECT (Abdomen)	SPECT/CT (Abdomen)	Dosisleistungs- messung
20 min	x				
60 min	x				
2 h	x	x	x		x
24 h	x	x		x	x
48 h	x	x	x		x
72 h <sup>+</sup>	x	x	x		x
7 d <sup>+</sup>	x	x	x		

\* Blutentnahme kontralateral zur Injektionsseite  
<sup>+</sup> Szintigraphie am Tag 7 p. i. nur bei Patienten aus Rostock und unmittelbarer Umgebung  
**Wichtig:** nach Injektion bis zur ersten Ganzkörpermessung (2 h p.i.) Urin sammeln und Aktivität messen

Abbildung 1. Ablauf der Bildgebung und Datenerfassung für die Dosimetrie während eines Therapiezyklus an der KNUK.

Hierbei werden neben Ganzkörperszintigraphien nach 2 h, 24 h, 48 h, 72 h und idealerweise nach 7 Tagen ein SPECT (SPECT/CT) des Abdomens angefertigt (Abbildung 1). Bei reduziertem Allgemeinbefinden beziehungsweise schlechter Tolerierung der Bildgebung (wenn der Patient beispielsweise nicht lange liegen kann) sollte gegebenenfalls nur ein SPECT/CT angefertigt und wenigstens nach 2 h, 24 h, 48 h sowie 72 h Ganzkörperszintigraphien durchgeführt werden.

Gemäß Verfahrensanweisung der KNUK wurden die Aufnahmen der Serien für die Dosimetrie nur an der Symbia T6 (Siemens Healthinier, Erlangen, Germany) oder an der IRIX (Picker/Philips IRIX, 3-Kopf-Gammakamera) durchgeführt. Dabei wurden alle NM-Serien innerhalb eines Patienten und Zyklus an der selben Kamera durchgeführt. Wechsel der Kameras waren zu vermeiden. An beiden Kameras wurden folgende Nukleideinstellungen gewählt:

#### Lu-177

- Main peak: 208 keV (width 15%)
- Upper scatter window: 240 keV (width 10%)
- Lower scatter window: 170 keV (width 15%)

	Siemens Symbia T6	Picker/Philips IRIX
System	2-Kopf SPECT/CT	3-Kopf Gamma Kamera
Kollimator	MELP	MEGP
Energiefenster	208 keV +/- 7,5%	208 keV +/- 10%
Ganzkörperbildgebung	Matrix 1024x256 Scangeschwindigkeit: 15 cm/min	Matrix 1024x256 Scangeschwindigkeit: 10 cm/min
SPECT	# of proj: 130 matrix: 128 x 128 acq dur: 15 s	# of proj: 64 matrix: 64 x 64 acq dur: 15s
CT	120 kV, 50 mAs (DOM), 3 mm Schichtung	
SPECT-Reconstruction	Hermes Hybrid recon 3.0 (3D OSEM Rekonstruktion)	
	5it 15ss no post filter	6it 8ss Post-filter: Butterworth (0,9 cm FWHM)
SPECT Kalibrierungsfaktor	9.8 cps/MBq	6.2 cps/MBq

Tabelle 3. Einstellungen der Geräte Siemens Symbia T6 und Picker/Philips IRIX [90]

### 3.3 Patientendaten

Es wurden für diese Arbeit alle Daten von Patienten erfasst, die einen vollständig auswertbaren Datensatz hatten und die im Zeitraum von Oktober 2014 bis September 2018 an der KNUK behandelt wurden.

Darauf basierend wurden 41 Patienten in die Studie aufgenommen, wobei 4 Patienten aufgrund von fehlerhaften und unvollständigen Datensätzen ausgeschlossen worden sind. Dadurch wurden 37 Patienten in die retrospektive Analyse einbezogen. Das mittlere Alter betrug  $66,5 \pm 8,2$  Jahre (Minimum 54 Jahre, Maximum 84 Jahre) zum Zeitpunkt des initialen Zyklus und die mittlere injizierte Aktivität über alle Zyklen betrug 5674 MBq, dabei wurden maximal 5 Zyklen pro Patient untersucht. Die mittlere applizierte Aktivität betrug im ersten Zyklus 5659 MBq, im zweiten 5741 MBq, im dritten 5644 MBq, im vierten 5508 MBq und im fünften 5772 MBq. Insgesamt wurden 121 Therapiezyklen analysiert. In Zyklus 1 wurden alle 37 Patienten (100%) berücksichtigt. In Zyklus 2 insgesamt 32 (86,49%), in Zyklus 3 insgesamt 22 (59,46%), in Zyklus 4 insgesamt 9 (24,32%) und in Zyklus 5 nur 5 (13,51%) berücksichtigt. Alter, Anamnese, Gleason-Score, Datum der Erstdiagnose sowie Therapiezeitraum der Patienten sind im Anhang A zusammengefasst.

### 3.4 Dosimetrische Analyse

Gemäß Verfahrensweisung der KNUK wurden die Ganzkörperaufnahmen 2 h p.i. (post injectionem), 24 h p.i. mit SPECT/CT Abdomen, 48 h p.i., 72 h p.i. sowie 7 Tage p.i. angefertigt (siehe Abbildung 1). Damit wurden von jedem Patienten mindestens drei Ganzkörper-Scans sowie gegebenenfalls SPECT-Bilder des Thorax/Abdomens

aufgenommen, die durch ein Low-Dose-CT ergänzt wurden, das der Schwächungskorrektur und Organkonturierung diene. Anschließend wurden „Regions of Interest“ (ROIs) für die Risikoorgan und Läsionen planar definiert. Diese wurden vermessen, um daraus die Aktivität zu bestimmen und die Dosis abzuschätzen. Stand ein CT zur Verfügung, wurden bei Läsionen und Nieren „Volumes of Interest“ (VOIs) dreidimensional definiert zwecks präziserer Volumetrie.

Mit Hilfe o.g. Aufnahmen konnte die Zeitaktivitätskurve für jede Quellregion bestimmt werden; die Fläche unter der Kurve ergibt die kumulierte Aktivität  $\tilde{A}$  [83].

Mittels Software (z.B. Hybrid-Dosimetrie™) wurde der Zeitaktivitätsverlauf analysiert, hierbei werden die Parameter der Exponentialfunktion zur Berechnung der absorbierten Dosis so verändert, dass sie den Verlauf der Messzeitpunkte am besten beschreiben und eine integrierbare Gleichung entsteht.

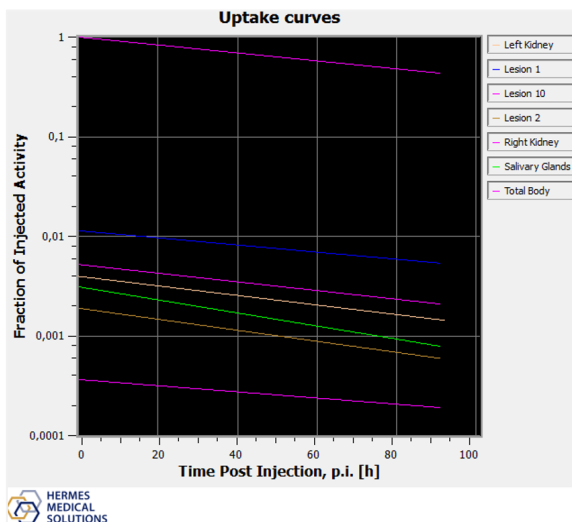


Abbildung 2. Beispiel der zeitlichen Verläufe der injizierten Aktivität der Quellorgane.

Die Datenverarbeitung erfolgte mittels einer Hybrid-Dosimetrie™ (HERMES Medical Solutions), womit auch die absorbierten Organ - und Tumordosen ermittelt wurden sind. Die dafür verwendeten Algorithmen basieren auf OLINDA/EXM® 2.1 [91, 92].

Patientenspezifisch wurden mindestens drei Ganzkörperaufnahmen (jeweils anterior und posterior) sowie ggf. eine SPECT/CT Aufnahme ausgewählt und im Dosimetrieprogramm zur weiteren Bearbeitung geöffnet. Dann wurde die Funktion „Synchronize“ ausgeführt, wodurch eine Fusion zwischen den SPECT/CT und den Ganzkörperaufnahmen erfolgte. Mögliche Datensatzüberlagerungen wurden durch die HERMES-Software automatisch behoben.

Anschließend wurden die ROIs mittels Freiformen eingezeichnet. Dabei wurde zuerst der Standard markiert, gefolgt von den Nieren, Speicheldrüsen, Tränendrüsen und den Tumorkläsionen. Kläsionen und Organe wurden manuell oder durch fest definierte geometrische Formen wie Kreise markiert, oder selektiv über die Traceraktivität. Das SPECT/CT konnte zusätzlich verwendet werden, um die Kläsionen in der planaren Bildgebung noch eindeutiger zu identifizieren und Organe wie Nieren und Kläsionen mittels VOIs (volumes of interest) zu markieren. Die Markierung wurde durch die Funktion „Copy ROIs“ beendet, mit anschließend manueller Anpassung und Kontrolle der ROIs auf den anderen Bildern, da die markierten ROIs durch das Kopieren teilweise verschoben worden waren. Nach der Auswertung erhielt man die Zeit-Aktivitätskurve inklusive weiteren Ergebnissen wie die totale effektive Dosis pro MBq, die Organdosen pro totaler effektiver Dosis [mSv], die Organdosen [mGy] und die Organdosen pro MBq applizierter Aktivität in grafischer Darstellung. Diese Arbeit untersucht den Verlauf dieser Parameter.

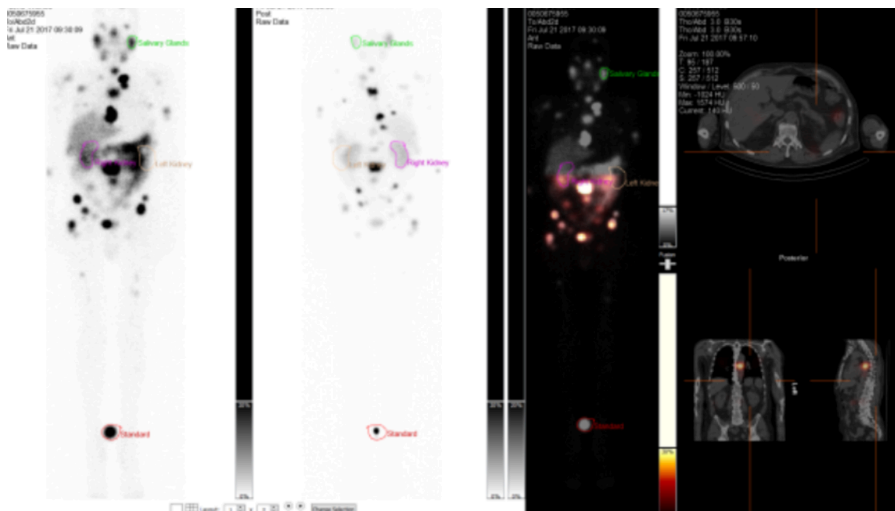


Abbildung 3. Dosisbestimmung anhand eines 67-jährigen Patienten mit multiplen Filiae. Links die fusionierten Ganzkörperaufnahmen von anterior und posterior, rechts das abgebildete SPECT/CT, welches eine bessere Demarkierung der anatomischen Organgrenzen ermöglicht.

Die Tumorumlumina wurden nach dem Kugelmodell berechnet, hier galt folgende Formel:

$$V = \left(\frac{4}{3}\right) \cdot \pi \cdot r^3$$

In einer parallel laufenden Studie wurden bereits die SUV-Werte der prätherapeutischen Ga-68-PSMA PET-CT erfasst [87]. Bei den SUV-Werten gibt es verschiedene Unterkategorien: SUVmax entspricht dem maximalen SUV-Wert einer Region, es handelt sich jedoch nur um einen einzelnen Voxel-Wert, der anfällig für Rauschen ist. SUVpeak

entspricht dem mittleren SUV-Wert einer definierten Region um den SUVmax herum. SUVmean entspricht dem mittleren SUV-Wert einer gesamten Region.

In dieser Arbeit wurde das  $\Delta$  SUV definiert, indem der prätherapeutische SUV-Wert von dem SUV-Wert des letzten Therapiezyklus subtrahiert wurde.

$$\Delta \text{ SUV} = \text{SUV}_{\text{letzter Zyklus}} - \text{SUV}_{\text{prätherapeutisch}}$$

Die Hypothese ist, dass mit steigender verabreichter Dosis eine bessere Response erreicht werden kann und dass sich dies mit einer Abnahme der PSMA Expression und damit dann einer Verkleinerung bzw. stärker negativen Werten des  $\Delta$  SUV zeigt. Eine weitere Hypothese lautet, dass ossäre Filiae nicht so gut auf die [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617 Therapie ansprechen wie viszerale Filiae. Dies wird im Folgenden auch bezüglich lymphogener Filiae analysiert. Insgesamt konnten 46 Läsionen (bezogen auf alle Metastaskategorien) analysiert werden.

### **3.5 Statistische Berechnungen**

Im Rahmen der statistischen Auswertung wurden von der Dosis, Dosiskonstante und effektiver Halbwertszeit (HWZ) aller Organe und Läsionen Mediane, Mittelwerte, Standardabweichungen sowie Minima und Maxima bestimmt. Zur Signifikanzbestimmung wurde der t-Test für verbundene Stichproben verwendet. Hierbei wurden Dosis, Dosiskonstante und effektive HWZ des ersten Zyklus immer mit den darauffolgenden Zyklen in Bezug auf die Hypothese verglichen, ob diese sich unterscheiden. Zur Anpassung des Alpha-Fehlers wurde eine Bonferroni-Korrektur durchgeführt, da aus den gleichen Datensätzen mehrfach statistische Analysen durchgeführt worden sind. Die Datenanalyse erfolgte auf Basis von Berechnungen und Auswertungen mithilfe von Excel (Microsoft Office, 2019). P-Werte unter 0,05 wurden als signifikant angesehen. Die p-Werte sind in Tabelle 5 und Tabelle 7 auf den folgenden Seiten einzusehen.

Die  $\Delta$  SUV-Werte wurden via Microsoft Excel 2019 mit der initialen Dosis der [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617-Therapie korreliert (Pearson-Korrelation). Die p-Werte wurden auch in Excel mithilfe der zweiseitigen t-Verteilung bestimmt (Funktion T.VERT.2S).



## **4 Ergebnisse**

Im Folgenden werden die Ergebnisse der dosimetrischen Analyse und der statistischen Auswertung zusammengefasst. Die Ergebnisse werden getrennt für Risikoorgane und Tumore dargestellt und anschließend wird die Korrelationsanalyse von der initialen Dosis des ersten Zyklus der [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617 Therapie zum  $\Delta$  SUV gezeigt.

### **4.1 Dosimetrie der Risikoorgane (Nieren, Speicheldrüsen, Tränendrüsen) und Total Body**

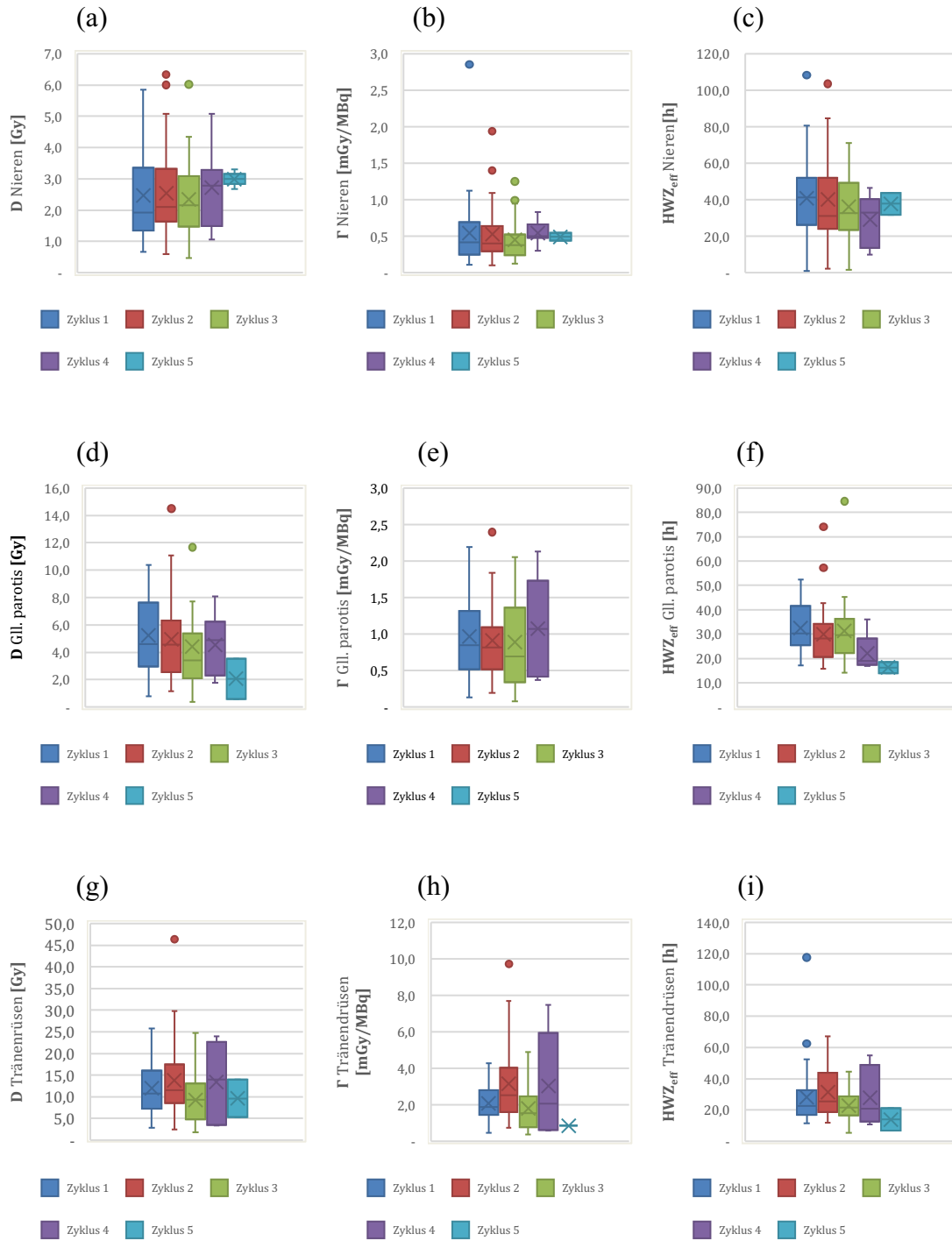
Auf der nächsten Seite wird die Dosimetrie der Risikoorgane (Nieren, Speicheldrüsen, Tränendrüsen) und Filiae in Tabellen dargestellt und anschließend mittels Kastengrafiken veranschaulicht.

Ergebnisse

Organ		Zyklus	Dosis [Gy]	Dosiskonstante [mGy/MBq]	Mittlere HWZ
Nieren	$\bar{X} \pm \sigma$	1	2,47 ± 1,50	0,52 ± 0,49	39,15 ± 21,32
	$\bar{X} \pm \sigma$	2	2,55 ± 1,49	0,51 ± 0,40	39,13 ± 23,13
	$\bar{X} \pm \sigma$	3	2,34 ± 1,37	0,45 ± 0,31	37,92 ± 17,99
	$\bar{X} \pm \sigma$	4	2,72 ± 1,37	0,49 ± 0,20	25,32 ± 15,51
	$\bar{X} \pm \sigma$	5	3,00 ± 0,45	0,49 ± 0,07	37,76 ± 8,34
	$\bar{X} \pm \sigma$	Mittelwert	2,62 ± 1,23	0,49 ± 0,29	35,86 ± 17,26
Speicheldrüsen	$\bar{X} \pm \sigma$	1	5,24 ± 2,89	0,93 ± 0,51	32,71 ± 10,13
	$\bar{X} \pm \sigma$	2	4,93 ± 3,07	0,86 ± 0,51	30,09 ± 13,21
	$\bar{X} \pm \sigma$	3	4,43 ± 3,16	0,83 ± 0,61	31,92 ± 15,31
	$\bar{X} \pm \sigma$	4	4,53 ± 2,26	0,91 ± 0,61	20,43 ± 7,99
	$\bar{X} \pm \sigma$	5	2,06 ± 2,09	0,58 ± 0,00	16,33 ± 3,25
	$\bar{X} \pm \sigma$	Mittelwert	4,24 ± 2,70	0,82 ± 0,56	26,29 ± 9,98
Tränendrüsen	$\bar{X} \pm \sigma$	1	11,99 ± 5,9	2,15 ± 1,05	31,02 ± 22,02
	$\bar{X} \pm \sigma$	2	13,76 ± 8,8	2,77 ± 2,07	30,92 ± 15,64
	$\bar{X} \pm \sigma$	3	9,20 ± 5,56	1,73 ± 1,17	22,69 ± 9,98
	$\bar{X} \pm \sigma$	4	13,39 ± 9,10	2,77 ± 2,41	31,17 ± 18,86
	$\bar{X} \pm \sigma$	5	9,61 ± 6,21	1,58 ± 1,03	14,01 ± 10,08
	$\bar{X} \pm \sigma$	Mittelwert	11,59 ± 7,11	2,20 ± 1,55	25,96 ± 15,32
Effektive Dosis	$\bar{X} \pm \sigma$	1	0,32 ± 0,20	0,06 ± 0,03	37,13 ± 18,43
	$\bar{X} \pm \sigma$	2	0,30 ± 0,17	0,05 ± 0,03	36,87 ± 14,32
	$\bar{X} \pm \sigma$	3	0,24 ± 0,11	0,04 ± 0,02	33,45 ± 11,96
	$\bar{X} \pm \sigma$	4	0,26 ± 0,07	0,05 ± 0,01	36,85 ± 19,19
	$\bar{X} \pm \sigma$	5	0,18 ± 0,02	0,03 ± 0,00	25,01 ± 11,62
	$\bar{X} \pm \sigma$	Mittelwert	0,26 ± 0,12	0,05 ± 0,02	33,86 ± 15,10

Tabelle 4. Risikoorgane - Mittelwert ( $\bar{X}$ ) und Standardabweichung ( $\sigma$ ) der Dosis, Dosiskonstante und mittlerer HWZ.

## Ergebnisse



## Ergebnisse

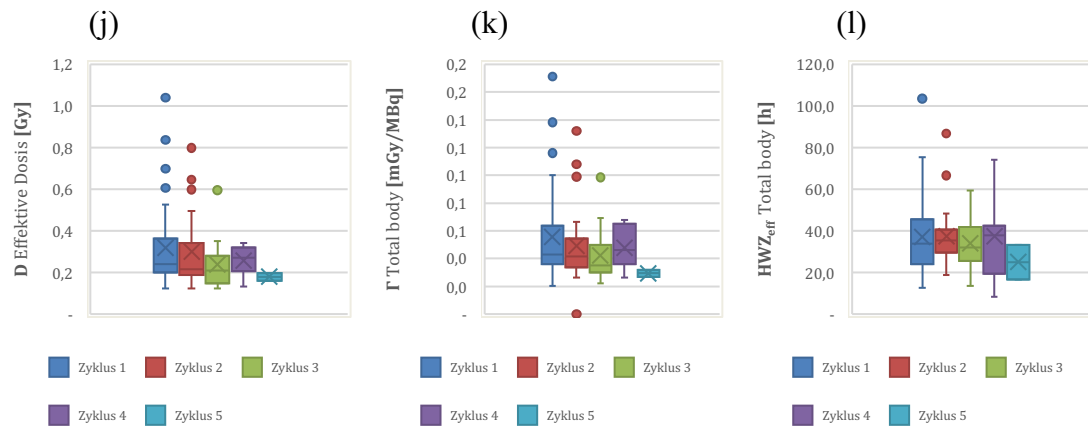


Abbildung 4. Die Boxplots zeigen die Minima, Maxima, untere/obere Quartile, Mediane, Mittelwerte (gekennzeichnet mit Kreuz) sowie Ausreißer von der Dosis (D), Dosiskonstante ( $\Gamma$ ) und effektiver Halbwertszeit ( $HWZ_{\text{eff}}$ ) für die Nieren (a-c), Speicheldrüsen (d-f), Tränendrüsen (g-i) und Effektive Dosis/Total body (j-l).

Die nachfolgende Tabelle zeigt die mittels Microsoft Excel 2019 bestimmten p-Werte für die dosimetrische Analyse. Verglichen wurden jeweils Dosis, Dosiskonstante und mittlere (effektive) Halbwertszeit des ersten Zyklus mit jedem nachfolgenden Zyklus.

Organ	Dosis				Dosiskonstante				Mittlere HWZ			
	1 und 2	1 und 3	1 und 4	1 und 5	1 und 2	1 und 3	1 und 4	1 und 5	1 und 2	1 und 3	1 und 4	1 und 5
Nieren	0,906	0,796	0,546	0,915	0,762	0,567	0,399	0,917	0,301	0,458	0,602	0,101
Speicheldrüsen	0,9122	0,916	0,501	0,053	0,231	0,326	0,950	0,892	0,660	0,565	0,296	0,880
Tränendrüsen	0,834	0,091	0,707	0,895	0,254	0,187	0,881	0,894	0,142	0,571	0,323	0,279
Total body/Effektive Dosis	0,838	0,283	0,468	0,319	0,338	0,339	0,677	0,315	0,200	0,895	0,916	0,122

Tabelle 5. P-Werte nach Zweistichproben t-Test bei abhängigen Stichproben für die Risikoorgane und Total Body.

Der Verlauf der Nierendosis, Dosiskonstante und effektiver Halbwertszeit über die verschiedenen Zyklen hinweg ist in der Abbildung 4 a-c zu finden. Die Dosis lag zwischen 2,34 bis 3,00 Gray, die Dosiskonstante betrug etwa 0,49 bis 0,51 mGy/MBq und die mittlere HWZ 25,32 bis 39,15 h. Im Mittel zeigte sich eine Nierendosis von  $2,62 \pm 1,23$  Gy, eine Dosiskonstante von  $0,49 \pm 0,29$  mGy/MBq sowie eine effektive HWZ von  $35,86 \pm 17,26$  h.

Die Speicheldrüsen sind ein weiteres Risikoorgan der PSMA-gerichteten Therapie, weil diese [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-PSMA-617 anreichern. Die Dosis variierte zwischen etwa 2,06 und 5,24 Gray, die Dosiskonstante etwa zwischen 0,58 und 0,93 mGy/MBq und die effektive HWZ zwischen 16,33 und 32,71 h. Im Mittel zeigte sich eine Dosis von  $4,24 \pm 2,70$  Gy, eine Dosiskonstante von  $0,82 \pm 0,56$  mGy/MBq und eine effektive HWZ von  $26,29 \pm 9,98$  h (Tabelle 5, Abb. 4 d-f).

Die Glandula lacrimalis ist bei der PSMA-gerichteten Therapie ebenfalls ein akkumulierendes Risikoorgan. Die Dosis belief sich auf etwa 9,20 bis 13,39 Gray, die Dosiskonstante auf etwa 1,58 bis 2,77 mGy/MBq und die effektive HWZ auf etwa 14,01 bis 31,17 h. Durchschnittlich zeigte sich eine Tränenrüsensdosis von  $11,59 \pm 7,11$  Gy, die mittlere Dosiskonstante liegt bei  $2,20 \pm 1,55$  mGy/MBq und die effektive HWZ bei  $25,96 \pm 15,32$  h (Tabelle 5, Abb. 4 g-i).

Zuletzt sind auch Veränderungen der Ganzkörperdosimetrie der verschiedenen Zyklen darzustellen: Die effektive Dosis bewegte sich um etwa 0,18 bis 0,32 Gray, die Dosiskonstante um etwa 0,03 bis etwa 0,06 mGy/MBq und die effektive HWZ etwa um 25,01 bis 37,13 h. Der Mittelwert betrug  $0,26 \pm 0,12$  Gy, die Dosiskonstante von Total body  $0,05 \pm 0,02$  mGy/MBq und die effektive HWZ  $33,86 \pm 15,10$  h (Tabelle 5, Abb. 4 j-l).

Insgesamt bestehen bei allen Risikoorganen keine signifikanten Änderungen zwischen dem ersten Zyklus und den darauffolgenden Zyklen (Zweistichproben t-Test bei abhängigen Stichproben,  $\alpha = 0,05$  bzw. mit Bonferroni-Korrektur  $\alpha' = 0,01$ ).

## 4.2 Dosimetrie der Metastasen

		Zyklus	Dosis [Gy]	Dosiskonstante [mGy/MBq]	Mittlere HWZ
Ossäre Filiae	$\bar{X} \pm \sigma$	1	20,07 ± 19,93	3,43 ± 3,25	145,27 ± 82,38
	$\bar{X} \pm \sigma$	2	19,22 ± 24,80	3,20 ± 4,09	163,45 ± 112,24
	$\bar{X} \pm \sigma$	3	16,40 ± 20,14	2,41 ± 3,36	111,22 ± 52,88
	$\bar{X} \pm \sigma$	4	6,40 ± 5,00	1,16 ± 0,98	66,19 ± 54,17
	$\bar{X} \pm \sigma$	5			
	$\bar{X} \pm \sigma$	Mittelwert		15,52 ± 17,47	2,55 ± 2,92
Lymphogene Filiae	$\bar{X} \pm \sigma$	1	29,29 ± 0,00	5,53 ± 8,27	109,34 ± 144,41
	$\bar{X} \pm \sigma$	2	17,22 ± 22,60	3,44 ± 5,04	93,91 ± 109,13
	$\bar{X} \pm \sigma$	3	10,29 ± 10,72	1,79 ± 1,74	102,8 ± 52,03
	$\bar{X} \pm \sigma$	4	27,52 ± 38,22	8,96 ± 12,53	
	$\bar{X} \pm \sigma$	5			
	$\bar{X} \pm \sigma$	Mittelwert		21,08 ± 23,85	4,93 ± 6,90
Weichteil-Filiae	$\bar{X} \pm \sigma$	1	21,95 ± 21,70	3,61 ± 3,57	128,47 ± 110,90
	$\bar{X} \pm \sigma$	2	22,19 ± 19,81	3,67 ± 3,26	249,19 ± 198,70
	$\bar{X} \pm \sigma$	3	11,82 ± 13,40	1,96 ± 2,23	66,68 ± 86,90
	$\bar{X} \pm \sigma$	4			
	$\bar{X} \pm \sigma$	5			
	$\bar{X} \pm \sigma$	Mittelwert		18,65 ± 18,3	3,08 ± 3,02

Tabelle 6. Filiae - Mittelwert ( $\bar{X}$ ) und Standardabweichung ( $\sigma$ ) der Dosis, Dosiskonstante und mittlerer HWZ.

Insgesamt wurden 63 Tumorerläsionen analysiert. Davon waren 46 ossäre Metastasen, 11 lymphogene und 6 Weichteil-Metastasen. Diese absorbierten durchschnittlich eine Dosis von 9,52 Gray. Die Dosiskonstante aller Läsionen betrug insgesamt durchschnittlich 2,42 mGy/MBq und die effektive HWZ 72,85 h. Es gab keine signifikanten Veränderungen in der Dosimetrie von den Metastasen kategorien, mit Ausnahme der ossären Filiae in Zyklus 3, die eine signifikante Veränderung zeigten, wenn die Bonferroni Korrektur nicht berücksichtigt wird (Zweistichproben t-Test bei abhängigen Stichproben,  $\alpha = 0,05$  bzw. mit Bonferroni Korrektur  $\alpha' = 0,01$ ).

Für die 46 ossären Metastasen lässt sich die Entwicklung über die verschiedenen Zyklen in Abbildung 5 nachvollziehen. Die Dosis bewegte sich von etwa 6,40 bis 20,07 Gray, die Dosiskonstante etwa von 1,16 bis 3,43 mGy/MBq und die mittlere HWZ von etwa 66,19 bis 163,45 h. Im Mittel zeigte sich eine Dosis von  $15,52 \pm 17,47$  Gy, eine Dosiskonstante von  $2,55 \pm 2,92$  mGy/MBq und eine effektive HWZ von  $121,53 \pm 75,42$  h.

Im ersten Zyklus konnten 46 ossäre Läsionen analysiert werden, davon im 2. Zyklus nur noch 34, im 3. Zyklus 24 und im 4. Zyklus 6. Im letzten Zyklus war keine ossäre Läsion mehr zu analysieren.

## Ergebnisse

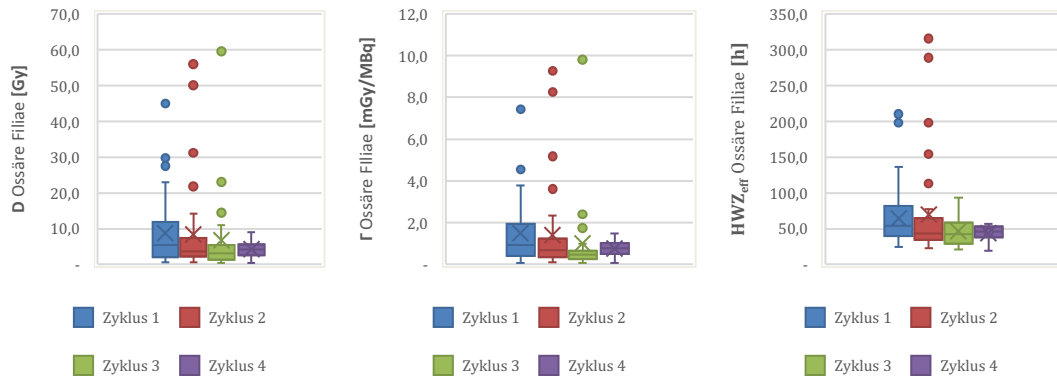


Abbildung 5. Dosimetrie der ossären Filiae.

Der Verlauf der insgesamt 11 lymphogenen Filiae über alle Zyklen lässt sich in Abbildung 6 einsehen. Die Dosis schwankte von etwa 10,29 bis 29,29 Gray, die Dosiskonstante etwa zwischen 1,79 und 8,96 mGy/MBq und die effektive HWZ von etwa 93,91 bis 109,34 h. Durchschnittlich zeigte sich hier eine Dosis von  $21,08 \pm 23,85$  Gy, eine Dosiskonstante von  $4,93 \pm 6,90$  mGy/MBq sowie eine effektive HWZ von  $102,01 \pm 101,86$  h. Während im ersten Zyklus noch 11 Läsionen analysiert werden konnten, waren es im 2. Zyklus nur noch 8. Im dritten Zyklus waren es 7 Läsionen. Im vierten Zyklus waren es 3 und im fünften Zyklus gab es keine Läsionen mehr zu analysieren. Aufgrund fehlerhafter Messungen und technischer Probleme bei Bestimmung der Zerfallskonstanten liegen bei der effektiven HWZ im vierten Zyklus keine Ergebnisse vor.

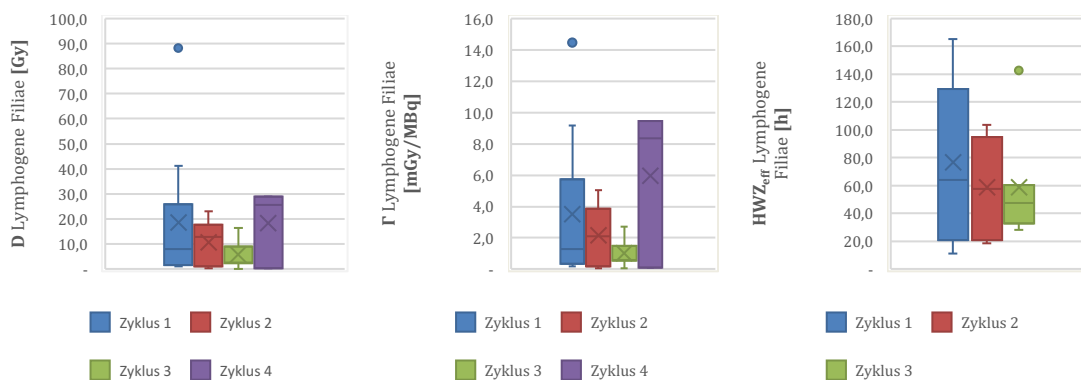


Abbildung 6. Dosimetrie der lymphogenen Filiae.

Abschließend folgt die Beschreibung der Weichteilfiliae, welche den geringsten Anteil (n=6) aller Läsionen ausmachten. Hier lässt sich die Entwicklung über alle Zyklen für die Dosis, Dosiskonstante und effektive HWZ in Abbildung 7 einsehen. Die Dosis zeigte Schwankungen von etwa 11,82 bis 22,19 Gray, die Dosiskonstante etwa von 1,96 bis 3,67

mGy/MBq und effektive HWZ von etwa 66,68 bis 249,19 h. Die Dosis betrug  $18,65 \pm 18,30$  Gy, die Dosiskonstante  $3,08 \pm 3,02$  mGy/MBq und die effektive HWZ  $148,11 \pm 132,17$  h. Bei der effektiven Halbwertszeit im zweiten Zyklus lässt sich das etwas abweichende untere Quartil damit erklären, dass eine Läsion wesentlich weniger effektive HWZ aufwies als die anderen Weichteilfiliae des zweiten Zyklus, die eine deutlich höhere HWZ aufwiesen. Eine mögliche physiologische Erklärung ist eine geringere PSMA-Expression. Im ersten Zyklus konnten 6 Läsionen analysiert werden, während es im zweiten Zyklus nur 4 waren. Im dritten Zyklus stieg die Zahl wieder auf 5, da die entsprechende Läsion im zweiten Zyklus aufgrund von Artefakten nicht auswertbar war.

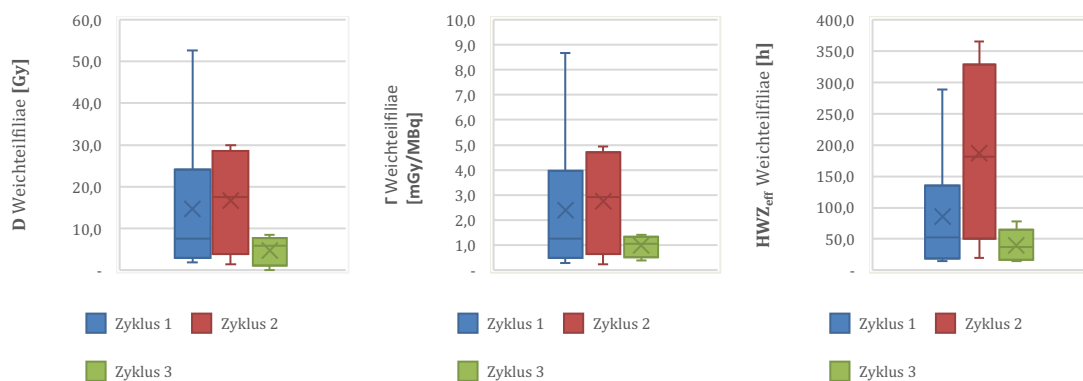


Abbildung 7. Dosimetrie der Weichteilfiliae.

Die nachfolgende Tabelle zeigt die mittels Microsoft Excel 2019 bestimmten p-Werte für die Dosis, Dosiskonstante und mittlere (effektive) HWZ der Metastasen. Auch hier wurden jeweils die Parameter des ersten Zyklus mit jedem nachfolgenden Zyklus verglichen.

Organ	Dosis				Dosiskonstante				Mittlere HWZ			
	1 und 2	1 und 3	1 und 4	1 und 5	1 und 2	1 und 3	1 und 4	1 und 5	1 und 2	1 und 3	1 und 4	1 und 5
Weichteilfiliae	0,360	0,789			0,360	0,805			0,342	0,524		
Ossäre Filiae	0,475	0,246	0,728		0,458	0,099	0,790		0,362	<b>0,034</b>	0,320	
Lymphogene Filiae	0,164	0,677			0,131	0,707			0,334	0,591		

Tabelle 7. P-Werte nach Zweistichproben t-Test bei abhängigen Stichproben für die Metastasen.

### 4.3 Korrelationsanalyse von initialer Dosis und $\Delta$ SUV

Im Folgenden werden die Ergebnisse zur Korrelationsanalyse von der initialen Dosis des ersten Zyklus der  $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA-617}$  Therapie zum  $\Delta$  SUV gezeigt. Der  $\Delta$  SUV wurde bereits unter Material und Methoden genau definiert.



## Ergebnisse

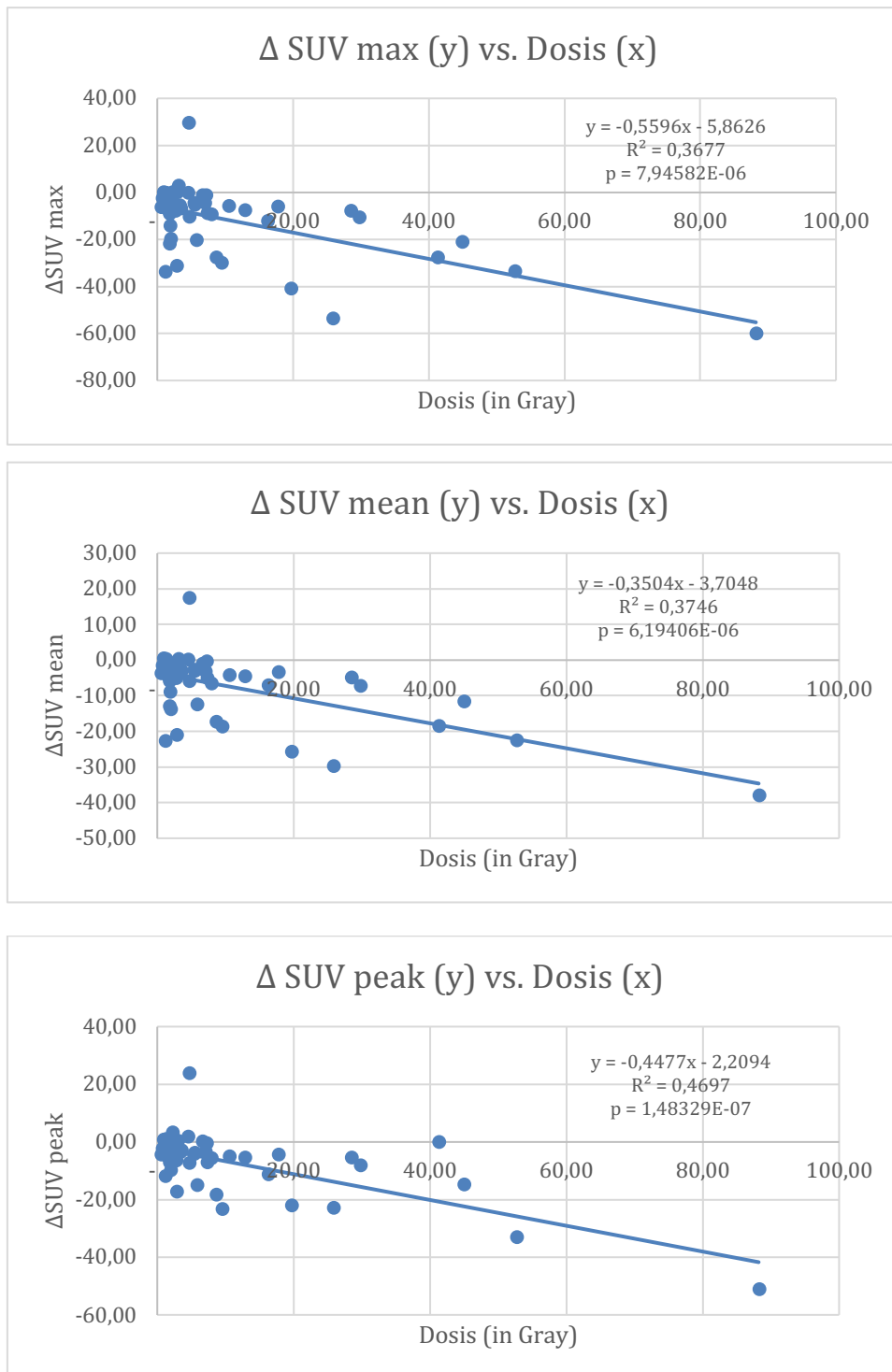


Abbildung 8. Korrelation zwischen Delta-SUV und initialer Dosis bei allen Foliaeklassen (46 Läsionen)

Für alle Definitionen des  $\Delta$  SUV bezüglich aller Foliaeklassen zusammengefasst besteht ein signifikanter negativer Zusammenhang zur initialen Dosis: Je höher die initiale Dosis ist, desto stärker verringert ist der SUV im letzten Therapiezyklus gegenüber dem prätherapeutischen SUV (t-Test, zweiseitige t-Verteilung; SUV max:  $p < 0,001$ ,  $R^2 = 0,3677$ ;

## Ergebnisse

SUV mean:  $p < 0,001$ ,  $R^2 = 0,3746$ ; SUV peak:  $p < 0,001$ ,  $R^2 = 0,4697$ ). Die Steigungen der Regressionsgeraden liegen etwa bei -0,45.

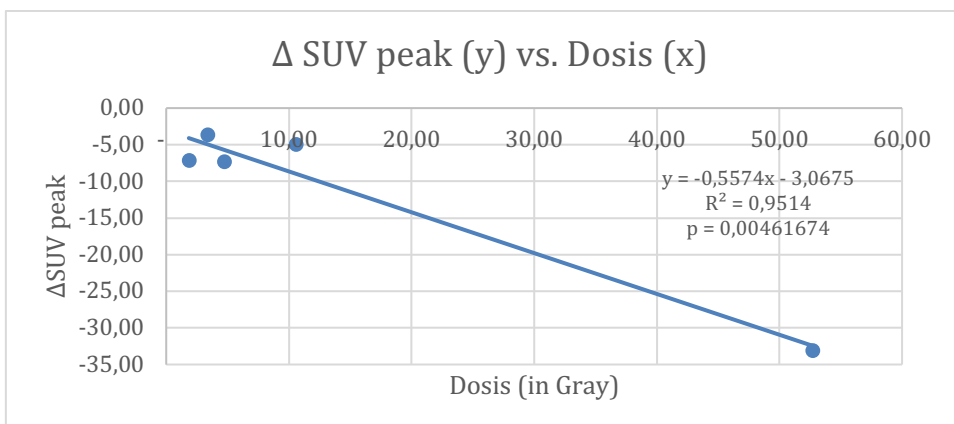
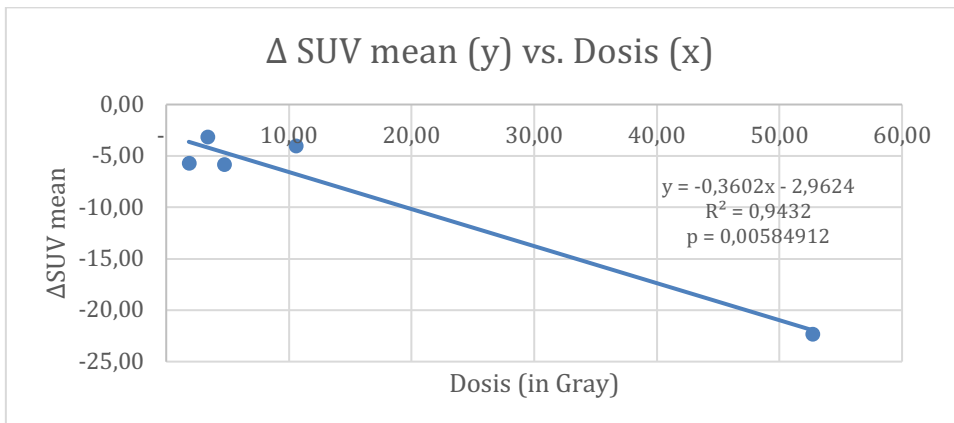
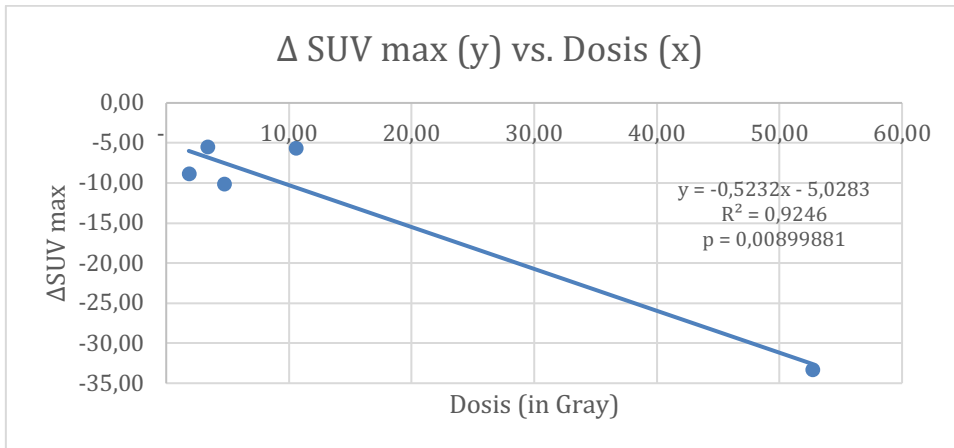


Abbildung 9. Korrelation zwischen Delta-SUV und initialer Dosis bei Weichteilfiliae (5 Läsionen).

Bezüglich der Weichteilmetastasen besteht ebenfalls bei allen drei  $\Delta$  SUV-Kategorien ein negativer Zusammenhang zur initialen Dosis (SUV max:  $R^2 = 0,9246$ ; SUV mean:  $R^2 = 0,9432$ ; SUV peak:  $R^2 = 0,9514$ ). Die Steigung liegt zwischen -0,36 bis -0,56 und der

## Ergebnisse

Zusammenhang ist bei allen Kategorien signifikant (t-Test, zweiseitige t-Verteilung; SUV max:  $p = 0,009$ ; SUV mean:  $p = 0,006$ ; SUV peak:  $p = 0,005$ ).

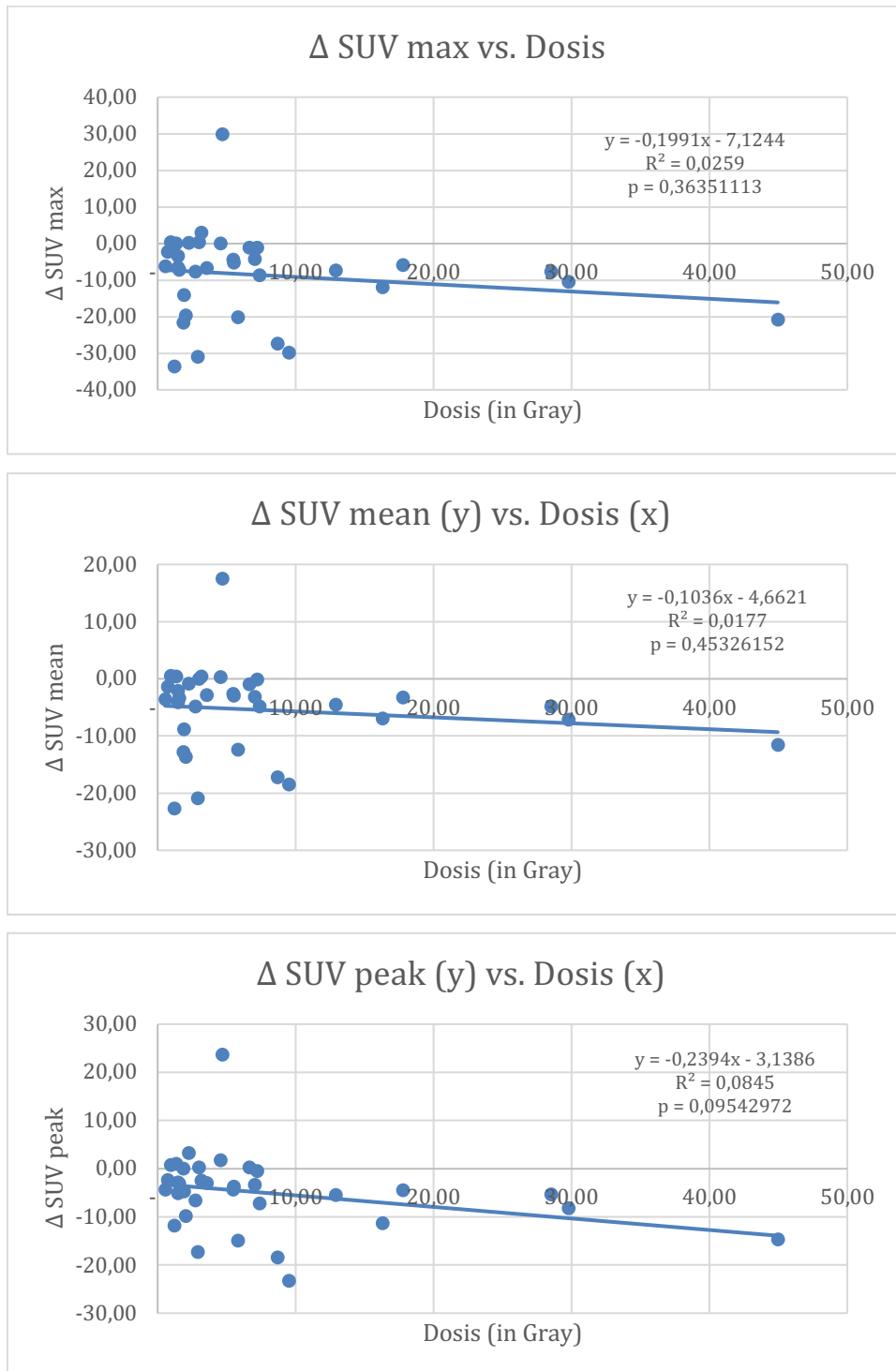


Abbildung 10. Korrelation zwischen Delta-SUV und initialer Dosis bei Ossären Filiae (34 Läsionen).

## Ergebnisse

Bei ossären Metastasen zeigt sich bei allen Kategorien kein signifikanter Zusammenhang (t-Test, zweiseitige t-Verteilung; SUV max:  $p = 0,364$ ,  $R^2 = 0,026$ ; SUV mean:  $p = 0,453$ ,  $R^2 = 0,017$ ; SUV peak:  $p = 0,095$ ,  $R^2 = 0,085$ ).

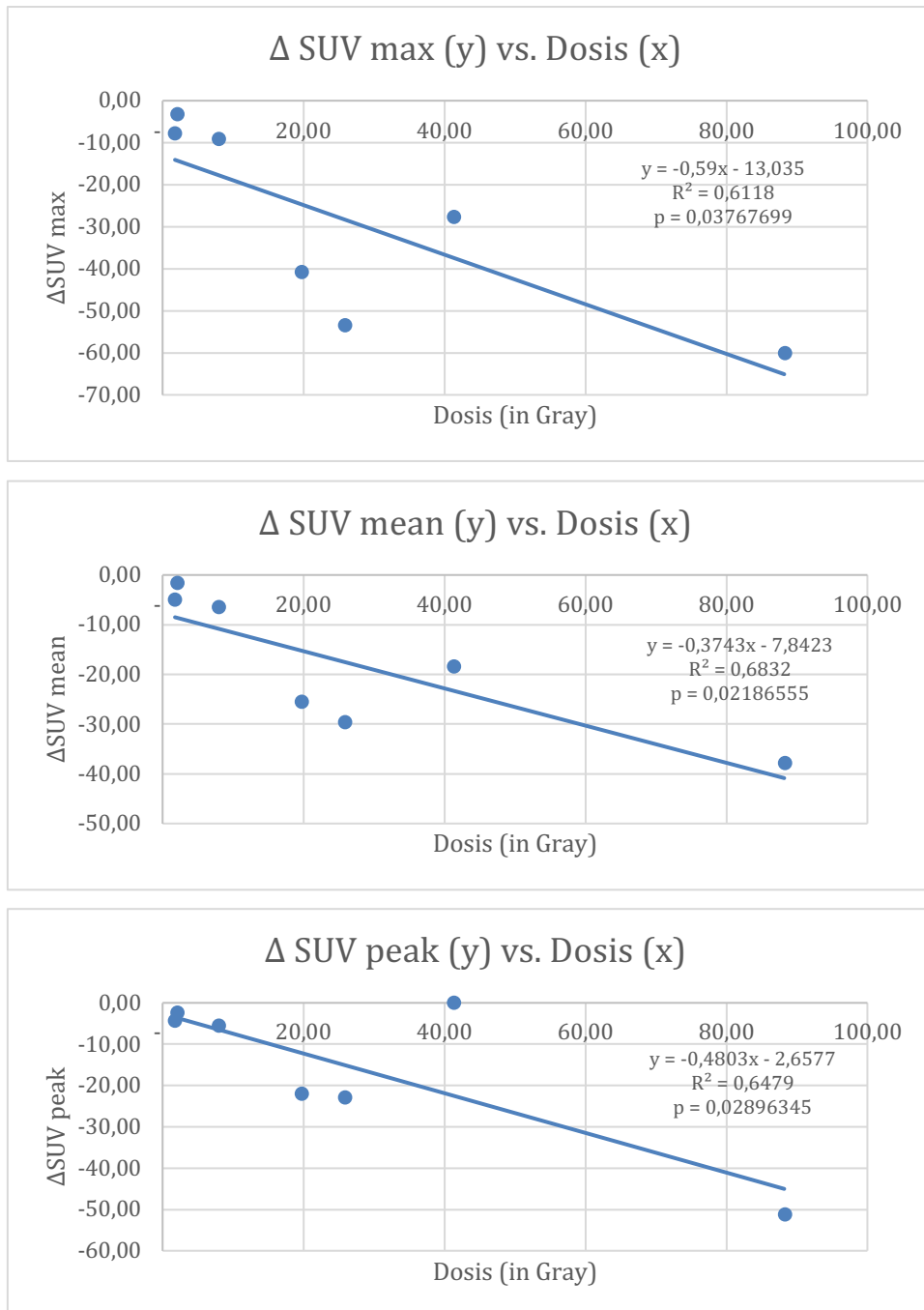


Abbildung 11. Korrelation zwischen Delta-SUV und initialer Dosis bei Lymphogenen Filiae (7 Läsionen). Bezüglich lymphogener Filiae verlaufen die Regressionsgeraden negativ bei einer Steigung von -0,37 bis -0,48 und der Zusammenhang ist bei allen Kategorien signifikant (t-

## *Ergebnisse*

Test, zweiseitige t-Verteilung; SUV max:  $p = 0,038$ ,  $R^2 = 0,612$ ; SUV mean:  $p = 0,022$ ,  $R^2 = 0,683$ ; SUV peak:  $p = 0,029$ ,  $R^2 = 0,648$ ).

## 5 Diskussion

### 5.1 Einleitung

Die [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617-Therapie ist eine vielversprechende Behandlungsoption von kastrationsresistentem metastasierten PCa, da sie eine gezielte Anreicherung von [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617 in Tumorgewebe ermöglicht. Ein Risiko der Behandlung ist die Akkumulation des Radiopharmakons in Organen mit PSMA-Rezeptoren wie Nieren, Speicheldrüsen und Tränendrüsen. Eine durchdachte Dosimetrie ist essenziell für eine erfolgreiche Tumorbekämpfung bei gleichzeitig möglichst maximaler Schonung der Risikoorgane. Um die Belastung der Risikoorgane und den Effekt der initialen Dosis auf den Therapieerfolg zu ermitteln, wurden Daten von 121 Therapiezyklen von 37 Patienten analysiert.

	Nieren	Speicheldrüsen	Tränendrüsen	Total Body / Effektive Dosis	Ossäre Filiae	Lymphogene Filiae	Weichteilfiliae
( $\bar{X}$ ) ± $\sigma$ Dosis [Gy]	2,62 ± 1,23	4,24 ± 2,70	11,59 ± 7,11	0,26 ± 0,12	15,52 ± 17,47	21,08 ± 23,85	18,65 ± 18,3
( $\bar{X}$ ) ± $\sigma$ Dosisleistungs- konstante [mGy/MBq]	0,49 ± 0,29	0,82 ± 0,56	2,20 ± 1,55	0,05 ± 0,02	2,55 ± 2,92	4,93 ± 6,90	3,08 ± 3,02
( $\bar{X}$ ) ± $\sigma$ Effektive HWZ [h]	35,86 ± 17,26	26,29 ± 9,98	25,96 ± 15,32	33,86 ± 15,10	121,53 ± 75,42	102,01 ± 101,86	148,11 ± 132,17

Tabelle 8. Übersicht der Durchschnittsergebnisse dieser Arbeit (insgesamt 121 Therapiezyklen).

Die durchschnittlich höchste Dosis wurde bei den Risikoorganen in den Tränendrüsen erreicht (etwa 11,6 Gray) und bei den lymphogenen Filiae (etwa 21,1 Gray). Dagegen betrug die mittlere ganzkörperdosimetrische (effektive) Dosis etwa 0,26 Gray und war am geringsten, bei den Filiae waren es mit circa 15,5 Gray die ossären Metastasen. Auch lässt sich ableiten, dass lymphogene Filiae und Weichteilmetastasen im Schnitt eine höhere Dosis akkumulieren als ossäre Metastasen.

Die Dosiskonstanten variieren je nach Gewebeart, am höchsten ist sie bei den Tränendrüsen und am geringsten bei Total Body.

Die effektive Halbwertszeit lag im Bereich von etwa 25-35 Stunden bei allen drei Risikoorganen sowie bei Total Body. Bei den Filiae betrug die effektive HWZ etwa 100-150 Stunden.

Bezüglich des Effekts der initialen Dosis auf den Therapieerfolg wurde bei allen Läsionen zusammengefasst eine signifikante Korrelation zwischen Dosis und Delta-SUV

(Differenz aus SUV des letzten Therapiezyklus und prätherapeutischen SUV) festgestellt. Dies traf im Speziellen auch auf die Weichteilmetastasen und Lymphknotenmetastasen zu. Für ossäre Metastasen wurde keine signifikante Korrelation festgestellt.

## 5.2 Die Definition des Begriffs „Risikoorgan“

Die [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-PSMA-617 Therapie ist keineswegs als nebenwirkungsarm anzusehen: Die Nieren, Speicheldrüsen und Tränendrüsen gelten als Risikoorgane, da diese PSMA-Rezeptoren exprimieren und damit ebenfalls [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-PSMA-617 akkumulieren [93]. Sartor et al. haben bei der [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-PSMA-617-Therapie nachgewiesen, dass nach der Therapie 205 (38,8 %) von 529 behandelten Patienten bis 30 Tage nach Therapie noch unter Xerostomie litten [78]. Irreversible Xerostomie ist in der externen Strahlentherapie bei wenigen Patienten mit 30-40 Gray nachgewiesen worden [94]. Hingegen ist bei der externen Strahlentherapie festgestellt worden, dass eine Gesamtdosis unter 26 Gray eine komplette Erholung der Speicheldrüsen ermöglichen [95]. Delker et al. haben bei der [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-PSMA-617-Therapie gezeigt, dass keiner der 5 Patienten anschließend unter Xerostomie litt. Eine Studie von Privé et al. wies nach zwei Therapiezyklen keine Tränendrüsentoxizität sowie keine Xerostomie nach. Dazu hat neben einer kürzeren Zykluszahl möglicherweise auch eine niedrigere injizierte Aktivität beigetragen [96].

Um Strahlenschäden wie zum Beispiel Xerostomie zu vermeiden, existieren Grenzwerte für die Dosis. Diese sind allerdings von der externen Strahlentherapie abgeleitet und daher nur eingeschränkt anwendbar. Sundlöf et al. haben bei der  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE-Therapie zielend auf neuroendokrine Tumore gezeigt, dass die renal maximal tolerierbare Dosis von 32-33 Gy bei Nicht-Risikopatienten auf 40 Gy BED (biologisch effektive Dosis) gesteigert werden kann, bei Risikopatienten jedoch auf 27 Gy BED beschränkt werden sollte, da eine erhöhte Anfälligkeit für Nephrotoxizität besteht. Hier wird eine niedrigere Anzahl an Nephronen vermutet als bei Nicht-Risikopatienten und daher würde diese Patientenrisikogruppe eher einen GFR-Abfall erfahren [85]. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen Bodei et al. bei der  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC-Therapie bei neuroendokrinen Tumoren: Bei fehlenden Risikofaktoren (hauptsächlich arterielle Hypertonie und Diabetes) sind renal biologisch effektive Dosen bis 40 Gray möglich [97]. Laut Yordanova et al. ist die Nephrotoxizität des [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-PSMA-617 gering: Bei 55 Patienten wurde keine Nephrotoxizität dritten oder vierten Grades nachgewiesen [98].

### 5.3 Vergleich der Ergebnisse mit anderen Studien und Einflussfaktoren der Dosimetrie

Die Durchschnittsdosen pro Zyklus dieser Arbeit werden nun mit den Ergebnissen anderer Arbeiten verglichen:

Zahl der Patienten	Nieren (Gy $\pm$ SD)	Speicheldrüsen (Gy $\pm$ SD)	Tränendrüsen (Gy $\pm$ SD)	Effektive Dosis (Gy $\pm$ SD)	Autoren
37	2,62 $\pm$ 1,23	4,24 $\pm$ 2,70	11,59 $\pm$ 7,11	0,26 $\pm$ 0,12	Diese Arbeit
5	2,91 $\pm$ 0,98	3,97 $\pm$ 0,78	15,57 $\pm$ 4,45	n.a.	Hohberg et al. [99]
5	2,2 $\pm$ 0,6	5,1 $\pm$ 1,8	n.a.	n.a.	Delker, Fendler et al. [94]
5	2,65	1,38	n.a.	0,47	Khawar et al. [113]
18	5,3 $\pm$ 1,6	4,0 $\pm$ 1,1	27 $\pm$ 10	n.a.	Okamoto et al. [95]
30	3,2 $\pm$ 1,28	4,8 $\pm$ 3,58	2,8 $\pm$ 1,33	n.a.	Violet et al. [102]

Tabelle 9. Übersicht über die bekannten Durchschnittsdosen (in Gray) in Risikoorganen.

Generell gilt bei der Dosimetrie, dass Differenzen bei jeder einzelnen Studie zu berücksichtigen und damit nicht absolut vergleichbar sind. Differenzen können generell entstehen aufgrund planarer oder dreidimensionaler Bildschichtung, unterschiedlicher Anatomie der Patienten, durch Metastasen, Häufigkeit der Messungen, Bildaufnahmezeiten, Softwares sowie deren Bedienung (zum Beispiel das Einzeichnen der ROIs). All diese Faktoren beeinflussen die Dosiskalkulation. Zur Grundlage der Dosimetrie wurde in dieser Arbeit das MIRD-Schema angewendet. Hierbei wurde mithilfe des Patientengewichts die Organmasse skaliert, was die Ergebnisse entsprechend beeinflusst. Auch bezüglich der Methodik gibt es signifikante Unterschiede bei den Studien: Diese Arbeit berücksichtigt die Durchschnittswerte bis zu 5 Therapiezyklen, die meisten anderen Arbeiten beziehen sich auf einen oder zwei. Hervorzuheben sind die Studien von Okamoto et al. sowie von Violet et al., hier wurden bis zu 4 Therapiezyklen analysiert [95].

Die Durchschnittsdosis der Nieren von 2,62  $\pm$  1,23 Gray deckt sich in etwa mit den Werten der anderen Arbeiten. Die durchschnittliche Nierendosis ist bei Okamoto et al. erhöht, wobei dies wohl auf planare Bildgebung zurückzuführen ist [95].

Bei planarer Bildgebung und dosimetrischer Auswertung ist anzumerken, dass die ROIs der Nieren aufgrund von Überlagerungseffekten anderer PSMA-aufnehmender Organe wie beispielsweise Dünndarm und Leber teilweise nicht exakt definiert werden können (auch vereinzelt im Rahmen dieser Arbeit, wenn kein CT zur Bestimmung der VOIs verfügbar war) und es so prinzipiell zu einer Überschätzung kommen kann [93, 94]. Gleiches gilt auch für Speicheldrüsen und Tränendrüsen, welche zum Beispiel von Knochenmetastasen überlagert werden können.



Bezüglich der Speicheldrüsendosen sind die Ergebnisse anderer Studien mit dieser Arbeit zu vergleichen.

Die Ergebnisse der Tränendrüsendosimetrie zeigen erhebliche Unterschiede bei Okamoto et al. ( $27 \pm 10$  Gray) versus Violet et al. ( $2,8 \pm 1,33$  Gray) versus diese Arbeit ( $11,59 \pm 7,11$  Gray), diese Arbeit ist jedoch von der Dosimetrie ähnlich zu Hohberg et al. ( $15,57 \pm 4,45$  Gray). Allerdings unterscheidet sich auch die angegebene Masse der Tränendrüsen zwischen diesen Studien (Tabelle 10).

Masse pro Tränendüse in Gramm	Autoren
0,9	Diese Arbeit
1,4	Hohberg et al.
0,8	Okamoto et al.
n.a.	Violet et al.

Tabelle 10. Übersicht über die unterschiedlichen Tränendrüsennmassen der Studien.

Verglichen mit Hohberg et al. wäre durch die signifikant niedrigere Tränendrüsennmasse in dieser Arbeit eher eine Unterschätzung der Tränendrüsendosis zu erwarten. Deutlich dazu in Widerspruch steht die niedrigere Tränendrüsennmasse von 0,8 Gramm bei Okamoto et al., die jedoch die höchsten gemessenen Werte liefert. Insofern ist die Datenlage bei den Tränendrüsen sehr heterogen und schwierig zu beurteilen. Hohberg et al. sowie Okamoto et al. nennen die Tränendrüsen als therapielimitierendes Organ [95, 99], wohingegen Hofman et al. zu dem Resultat kommen, dass in der Praxis signifikante Tränendrüsensentoxizität selten ist [100]. Okamoto et al. zeigten bei den Tränendrüsen bezüglich der mittleren absorbierten Dosis eine leicht abfallende Tendenz über vier Zyklen, in dieser Arbeit unterscheidet diese sich nicht signifikant (Tabelle 5).

Bezüglich der Ganzkörper-Dosimetrie sind die Daten dieser Arbeit mit der von Khawar et al. vergleichbar. Das könnte unter anderem daran liegen, dass bei der Auswertung mittels Software interindividuell zuverlässig die gesamte Körpermasse markiert werden kann und dies zu weniger Variabilität führt.

Patientenzahl	Ossäre Filiae (Gy $\pm$ SD)	Lymphogene Filiae (Gy $\pm$ SD)	Weichteil Filiae (Gy $\pm$ SD)	Autoren
37	$15,52 \pm 17,47$	$21,08 \pm 23,85$	$18,65 \pm 18,3$	Diese Arbeit
5	$19,4 \pm 13,5$	$15,1 \pm 19,2$	$7,5 \pm 2,7$	Delker, Fendler et al.
18	$26 \pm 20$	$24 \pm 16$	n.a.	Okamoto et al.

Tabelle 11. Übersicht der Filiaedosen bei verschiedenen Arbeiten.

Die erhobenen Daten dieser Arbeit bei lymphogenen Filiae (11) und Weichteilfiliae (6) basieren auf wenigen Daten, insofern ist eine heterogene Datenlage zu erwarten, die sich

anhand oben dargestellter Tabelle auch bestätigt. Auch die Werte von ossären Metastasen unterscheiden sich. Okamoto et al. haben beschrieben, dass die absorbierte Dosis bei den ossären Metastasen mit zunehmender Zyklusanzahl sinkt, in dieser Arbeit wurden keine signifikanten Unterschiede festgestellt [95].

#### **5.4 Zusammenhang zwischen Dosis und SUV**

In dieser Arbeit wurde untersucht, ob es einen Zusammenhang zwischen der initialen Dosis der [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617-Therapie und dem Delta-SUV gibt, um die Wirksamkeit der Behandlung besser beurteilen zu können. Es gibt bisher wenig Ergebnisse über einen möglichen Zusammenhang zwischen Tumordosis und Tumorresponse. Allerdings gibt es Erkenntnisse aus anderen nuklearmedizinischen Therapien, die helfen können, den möglichen Zusammenhang besser zu verstehen: Mittels <sup>177</sup>Lu-DOTATATE, zielend auf pankreatisch-neuroendokrine Tumoren, konnte gezeigt werden, dass die Somatostatin-Expression bei Läsionen in Abhängigkeit von der Dosis sinkt. Das bedeutet, mit steigender absorbierter Dosis findet eine Somatostatin-Expressionsreduktion oder Reduktion des Tumolvolumens statt, bei einem Pearson-Korrelationskoeffizienten von 0,64 für Tumoren über 2,2 cm und 0,91 für Tumore größer als 4 cm [101]. Es ist jedoch wichtig zu beachten, dass dies nicht gleichzusetzen ist mit klinischer Response, weil wie bereits oben beschrieben auch nur eine Somatostatin-Expressionsreduktion stattgefunden haben könnte.

Violet et al. haben bei der [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617-Therapie gezeigt, dass über den Verlauf der Zyklen das SUV<sub>max</sub> und die absorbierte Dosis in Speicheldrüsen und Nieren gesunken sind, dies korrelierte mit einer hohen Tumorlast und größerer Körpergröße [102]. Daraus wird geschlossen, dass größere Patienten mit hoher Tumorlast eine höhere applizierte Aktivität bekommen könnten, wohingegen Patienten mit geringer Tumorlast eher eine geringere Aktivität erhalten sollten.

Des Weiteren ist der „tumor sink effect“ zu benennen, welcher besagt, dass eine hohe PSMA-positive Tumorlast die Aufnahmelast im Normalgewebe reduziert. Dieses Phänomen wurde von Gafita et al. bestätigt [103]. Es wird daher auch diskutiert, ob bei einer hohen Tumorlast eine höhere therapeutische Aktivität pro Zyklus für den Patienten vorteilhaft wäre, unter Berücksichtigung der dosislimitierenden Organe.

Okamoto et al. haben bei der [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617-Therapie festgestellt, dass eine signifikante Korrelation zwischen prätherapeutischen SUV und Delta-SUV besteht, passend

zum Konzept, dass eine höhere Targetexpression eine höhere molekulare Response erwarten lässt [95]. Allerdings zeigte die gleiche Studie keinen Zusammenhang zwischen Dosis und Delta-SUV.

Kratochwil et al. haben nachgewiesen, dass das SUVmax beim  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC PET/CT die Response zur Radionuklidtherapie bei neuroendokrinen Tumoren vorhersagen kann [104]. Peters et al. haben einen Zusammenhang zwischen SUVmax und Dosis beim hormonsensitiven metastasierten Prostatakrebs gezeigt, hierbei war die aufgenommene Dosis in den Lymphknotenmetastasen am höchsten [105].

Diese Arbeit hat eine signifikante Korrelation aller Metastasenkatgorien und lymphogenen Filiae sowie Weichteilmetastasen zwischen Delta-SUV und initialer Dosis gezeigt. Kulkarni et al. zeigten ähnlich eine bessere Therapieresponse der Lymphknotenmetastasen im Vergleich zu ossären Metastasen [106]. Erklärungsansätze dafür sind zum einen im Schnitt höhere aufgenommene Dosen und eine möglicherweise höhere Radiosensitivität. Auch in dieser Arbeit wurde bei ossären Metastasen keine signifikante Korrelation zwischen Delta-SUV und initialer Dosis nachgewiesen. Mafey-Steffan et al. kamen zu einer schwachen Korrelation zwischen prätherapeutischen SUVmax und absorbiertes Dosis bei Lymphknotenmetastasen, kein Zusammenhang wurde bei allen Tumorkategorien insgesamt sowie für Knochen- und Viszeralmetastasen gefunden [107]. Scarpa et al. fanden keine signifikante Korrelation zwischen SUVmax und absorbiertes Dosis [108].

Insgesamt ist die Datenlage bei der Dosimetrie von Filiae eher unzureichend. Interindividuell und intraindividuell kann bei jeder Läsion neben unterschiedlichen Tumolvolumen eine unterschiedliche PSMA-Expression vorherrschen, konsekutiv eine verringerte oder erhöhte Radiosensitivität [109–111]. Auch Gefäßstatus und Ausprägungsgrad der Tumovaskularisation können die aufgenommene Dosis in den Tumoren beeinflussen [112].

## 6 Zusammenfassung und Ausblick

**Einleitung:** Die [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-PSMA-617-Therapie stellt einen vielversprechenden Ansatz in der Behandlung von kastrationsrefraktären Prostatakarzinomen dar. Die Verabreichung einer optimalen therapeutischen Aktivität ist wichtig, um die individuelle Variabilität in der Biokinetik und Verstoffwechslung zu berücksichtigen und die Belastung von Risikoorganen wie Tränendrüsen, Speicheldrüsen und Nieren möglichst gering zu halten. Darum wird eine genaue und einfache im klinischen Alltag anwendbare Dosimetrie benötigt. In der Vergangenheit stellte sich die Dosimetrie als schwierig dar. Neuere Softwaretools wie das HERMES Hybrid-Dosimetrie-Modul<sup>TM</sup> helfen, die Dosimetrie in den klinischen Alltag zu integrieren.

**Fragestellung:** Welche dosimetrischen Resultate sind an der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität Rostock (KNUK) zu erwarten, insbesondere in Bezug auf die Metastasen und die Risikoorgane Tränendrüsen, Nieren und Speicheldrüsen? Wie entwickeln sich Dosis, Dosiskonstante und effektive Halbwertszeit während der Therapiezyklen? Gibt es einen Zusammenhang zwischen der initialen Dosis und Delta-SUV der Tumoren? Führt eine hohe initiale Dosis zu einer verbesserten Therapiewirksamkeit (basierend auf Delta-SUV)?

**Patienten und Methoden:** 41 Patienten im Durchschnittsalter von 66,5 Jahren mit einem kastrationsrefraktären Prostata-Ca wurden zwischen Oktober 2014 bis September 2018 mit 1-5 Zyklen [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-PSMA-617 therapiert. Vier Patienten sind aufgrund fehlender oder fehlerhafter Daten von der Auswertung ausgeschlossen worden. Die Dosimetrie für 37 Patienten erfolgte mittels HERMES Hybrid-Dosimetrie-Modul<sup>TM</sup> - Software (Hermes Medical Solutions, Schweden). Des Weiteren wurde das Therapieansprechen (SUV-basiert) analysiert. Die Daten wurden mit Excel (Microsoft Office, 2019) erhoben und ausgewertet.

**Ergebnisse:** Insgesamt wurden 131 Therapiezyklen ausgewertet. Die Nieren zeigten eine mittlere absorbierte Dosis von  $2,62 \pm 1,23$  Gy, eine mittlere Dosiskonstante von  $0,49 \pm 0,29$  mGy/MBq sowie eine effektive HWZ von  $35,86 \pm 17,26$  h.

Die Tränendrüsen hatten eine mittlere absorbierte Dosis von  $11,59 \pm 7,11$  Gy, die mittlere Dosiskonstante lag bei  $2,20 \pm 1,55$  mGy/MBq und die effektive HWZ bei  $25,96 \pm 15,32$  h.

Bei den Ohrspeicheldrüsen wurde eine mittlere absorbierte Dosis von  $4,24 \pm 2,70$  Gy, eine mittlere Dosiskonstante von  $0,82 \pm 0,56$  mGy/MBq und eine effektive HWZ von  $26,29 \pm 9,98$  h festgestellt.

Die mittlere ganzkörperdosimetrische (effektive) Dosis betrug  $0,26 \pm 0,12$  Gy, die mittlere Dosiskonstante  $0,05 \pm 0,02$  mGy/MBq und die effektive HWZ  $33,86 \pm 15,10$  h.

Insgesamt wurden 63 Tumorerläsionen analysiert, davon waren 46 ossäre Metastasen, 11 lymphogene und 6 Weichteilmetastasen. Die durchschnittliche absorbierte Dosis aller Läsionen betrug 9,52 Gray, die Dosiskonstante aller Läsionen betrug durchschnittlich 2,42 mGy/MBq und die effektive HWZ 72,85 h.

Die ossären Filiae zeigten eine mittlere Dosis von  $15,52 \pm 17,47$  Gy, eine mittlere Dosiskonstante von  $2,55 \pm 2,92$  mGy/MBq und eine effektive HWZ von  $121,53 \pm 75,42$  h.

Die lymphogenen Filiae hatten durchschnittlich eine mittlere Dosis von  $21,08 \pm 23,85$  Gy, eine Dosiskonstante von  $4,93 \pm 6,90$  mGy/MBq sowie eine effektive HWZ von  $102,01 \pm 101,86$  h.

Bei den insgesamt 6 Weichteilfiliae summierte sich eine mittlere Dosis von  $18,65 \pm 18,30$  Gy, eine Dosiskonstante von  $3,08 \pm 3,02$  mGy/MBq und eine effektive HWZ von  $148,11 \pm 132,17$  h.

Die Ergebnisse zeigten auch, dass es eine signifikante negative Beziehung zwischen der initialen Dosis und Delta-SUV (Differenz zwischen SUV des letzten Therapiezyklus und prätherapeutischen SUV) für alle Läsionen insgesamt gab ( $p < 0,05$ ). Das bedeutet, dass eine höhere initiale Dosis zu einem größeren Rückgang der PSMA-Expression, gemessen als SUV, führte. Dies war auch für Weichteilmetastasen und lymphogene Filiae separat der Fall. Für ossäre Filiae bestand jedoch keine signifikante Korrelation ( $p > 0,05$ ).

### **Schlussfolgerungen:**

Zahlreiche Studien haben bereits gezeigt, dass die [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-PSMA-617 Therapie eine vielversprechende Behandlungsmöglichkeit für Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom darstellt. Jedoch ist die zu verabreichende optimale therapeutische Aktivität des Radiopharmakons noch nicht vollständig erforscht. Diese hängt von der individuellen Variabilität in der Biokinetik und Verstoffwechslung sowie von der Belastung von Risikoorganen wie Tränendrüsen, Speicheldrüsen und Nieren ab. In Zukunft sollten auch Faktoren wie der „tumor sink effect“, der Ausprägungsgrad der PSMA-Expression

und der Gefäßstatus berücksichtigt werden. Das HERMES Hybrid-Dosimetrie-Modul™ kann dazu beitragen, die Bestimmung der optimalen therapeutischen Aktivität zu vereinfachen, zu verbessern und bei zukünftigen Patienten die optimal zugeschnittene Therapie zu ermöglichen. Die Ergebnisse legen nahe, dass es für Patienten mit lymphogenen Metastasen und Weichteilfiliae möglicherweise von Vorteil sein könnte, eine hohe initiale Dosis anzustreben, während dies für Patienten mit ausschließlich ossären Metastasen weniger geeignet sein könnte. Zu beachten ist, dass die Zahl der Patienten dieser Arbeit geringer ausfällt und daher die Ergebnisse vorsichtig interpretiert werden sollten. Weitere Studien mit einer größeren Patientenzahl sind erforderlich, um die Ergebnisse zu bestätigen und um die optimale therapeutische Aktivität und die am besten geeigneten Patienten für eine solche Therapie zu bestimmen. Die Tumordosimetrie wird zukünftig eine wichtigere Rolle spielen, um eine patientenindividuell optimierte therapeutische Aktivität von [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617 verabreichen zu können.

## 7 Anhang A

## Umfassende Übersicht der Patientendaten

ID	Alter	Erstdiagnose	Therapiezeitraum	Mittlere Aktivität in MBq	Vorerkrankungen/Anamnese	Gleason Score
DH76	76	Jan 15	13.03.18-10.07.18	6005	Z.n. Therapie mit Bicalutamid®, Z.n. Sigmoidstoma-Anlage bei tumorbedingter Analkanalstenose, Z.n. 1st-line-Therapie mit Docetaxel - Abbruch wegen Unverträglichkeit, Z.n. 2nd-line-Therapie mit Abiraterone	n/a
AA84	84	Aug 12	02.05.18-30.10.18	6037	KHK, intermittierendes VHF mit Z.n. mit mehrfacher Kardioversion und unter oraler Antikoagulation, kombiniertes Aortenklappenitium mit Stenose I. Grades und Insuffizienz I. bis II. Grades, arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie, geringe restriktive Ventilationsstörung, Varicosis bds. Z.n. Varizenstripping bds., Z.n. Pneumonie mit nachfolgendem Dekir, zerebrale Mikroangiopathie, Z.n. kleinem Mediainfarkt rechts, Cholezystolithiasis, Z.n. erythematöser Ant-rumgastritis, Z.n. CDT-positiver Colitis, Z.n. Makrohämaturie unklarer Genese, Z.n. Prostatastanzbiopsie und Nachweis einer ossären Metastasierung, Z.n. perkutaner Radiatio der Prostata, des Lymphabflussgebietes und von LWK4, Beginn einer antihormonellen Therapie mit Bicalutamid, Z.n. Seeds Implantation in die Prostata, Beginn einer Therapie mit Bisphosphonaten, Beginn mit einer Therapie mit Zoladex®, Z.n. 1st-line Therapie mit Docetaxel (2 Zyklen; Abbruch bei toxischen Nebenwirkungen), Z.n. 2nd-line Therapie mit Carbazitaxel (2 Zyklen), Z.n. 3rd-line Therapie mit Enzalutamid	4 + 4 = 8

Anhang A

GH77	77	Aug 15	06.02.18-02.05.18	6018	Z.n. Prostatastanzbiopsie, Z.n. antihormoneller Therapie mit Bicalutamid und Trenantone, Z.n. anti-resorptiver Therapie mit Zometa, Z.n. 10 Zyklen Docetaxel, Z.n. Radiotherapie des Beckens bei pathologischer Fraktur des Os ilium bds., Z.n. Einnahme von Zytiga und Enzalutamid und jeweils Abbruch bei Progress, Z.n. 7 Zyklen Cabazitaxel, Arterielle Hypertonie, komplizierte Nierenzysten rechts, latente Hypothyreose, Steatosis hepatis, Z.n. Resektion eines Plattenepithel-Ca des rechten Handrückens, Z.n. Portanlage	4 + 3 = 7b
LW74	74	2013	04.01.18-03.07.18	6075	Z.n. antiandrogener Therapie (Bicalutamid), Z.n. radikaler Prostatektomie, Beginn antihormonelle Therapie mit Trenantone, Z.n. Implantation eines transobturatorischen Bandes bei Belastungsinkontinenz, Z.n. 1st-line Therapie mit Zytiga®, Z.n. 2st-line Therapie mit Xtandi®, Z.n. 3rd-line Therapie mit Taxotere® (3 Zyklen), Z.n. Vitamin B17 Therapie (Amygdalin), Z.n. 4th-line Therapie mit Jevtana®	9
AP81	81	2007	26.10.17-19.12.17	6036	Z.n. endoskopischer radikaler Prostatektomie, Z.n. maximaler Androgenblockade, Z.n. Radiotherapie, Z.n. Zytiga®, Z.n. 6 Zyklen Docetaxel, Z.n. Xtandi®, Arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, hochgradig reduzierte EF, Mitralinsuffizienz Grad II-III, Trikuspidalinsuffizienz Grad I, Z.n. Klinikaufenthalt wegen Pleuraergüssen bei kardialer Dekompensation, pAVK, chronische Harnstauungsnieren rechts Grad III mit Z.n. Anlage einer Ureterschleife, chemotherapieinduzierte Polyneuropathie, Z.n. Schmerzexazerbation im Bereich der LWS mit stat. Krankenhausaufenthalt	3 + 4 = 7a
EW80	80	Jan 16	26.10.17-25.09.18	5964	Z.n. HoLEP (Holmium Laser Enukleation, und TUR-P, Z.n. Prostatastanzbiopsie, Z.n. irreversibler Elektroporation (IRE) der Prostata, keine weitere Therapie, V.a. Nervus pudendus Infiltration durch das Prostatakarzinom bei Schmerzen im Analbereich und im Bereich des Penis, Nierenzyste links, Z.n. offener Nierensteinresektion rechts, Z.n. Knie OP im Kindesalter, Z.n. Tonsillektomie, Z.n. erniedrigter absoluter Neutrophilenzahlen und Thrombozyten unklarer Genese DD medikamenteninduziert	4 + 3 = 7b



Anhang A

GP71	71	Mrz 12	04.10.17-14.02.18	5725	initial keine histologische Sicherung erfolgt, Z.n. Radiatio BWK12-LWK2, Z.n. nach Trenantone®, Z.n. Bicalutamid, Z.n. Zytiga®, Z.n. Xofigo (6 Kurse), Z.n. Xtandi®, Z.n. Docetaxel (6 Kurse), arterielle Hypertonie, Z.n. Hirnblutung mit Hemiparese links, Z.n. Rippenfraktur der 7. Rippe links mit Hämatothorax, Z.n. Divertikulitis mit Perforation und Darmteilresektion	n/a
HPR78	78	Dez 09	05.09.17-18.09.18	6060	Z.n. radikaler Prostatektomie, Z.n. Radiatio bei biochemischen Rezidiv, Z.n. Zoladex®, Z.n. 1st-line Therapie mit Enzalutamid, Z.n. 2nd-line-Therapie mit Docetaxel (6 Zyklen); Z.n. 3rd-line-Therapie mit Abiraterone, Z.n. 4th-line-Therapie mit Carbazitaxel, arterielle Hypertonie, Z.n. rechtsführender Herzinsuffizienz unter Chemotherapie mit Docetaxel, Z.n. Hüft-TEP-Implantation links, Z.n. Leistenbruch OP, Z.n. Appendektomie, obstruktive Lungenerkrankung, Z.n. Herpes zoster, Z.n. Gichtanfall rechtes Sprunggelenk	4 + 4 = 8 in jeweils 5%
DS54	54	Feb 16	22.08.17-05.12.17	6059	Z.n. Prostata-Stanzbiopsie, Histologie nicht vorliegend, Z.n. CT gestützter Leberpunktion, Infiltrate eines mäßig differenzierten Adenokarzinoms, passend zu Metastase des Prostatakarzinoms, Antihormonelle Therapie mit Trenantone®, Z.n. 4 Zyklen Docetaxel, Z.n. 19 Zyklen Cabazitaxel, Z.n. Gastrektomie bei Magenkarzinom, Z.n. Polytrauma nach Motorradunfall, Lactoseintoleranz, regelmäßiger Alkoholkonsum	n/a

Anhang A

KS73	73	Mrz 06	15.08.17-06.12.17	6069	Z.n. radikaler Prostatektomie mit erweiterter Lymphadenektomie, Z.n. adjuvanter Radio Prostatologe (GD 66,6 Gy), Z.n. antihormoneller Therapie mit LNRH Agonist, Z.n. antiresorptive Therapie mit Denosumab, Z.n. kompletter Androgenblockade mit Bicalutamid, Z.n. 1st-line Therapie mit Enzalutamid, Z.n. 2nd-line Therapie mit Docetaxel und parallel Immuntherapie i.R. einer Studie, Z.n. TVT rechter Unterschenkel und Lungenarterienembolien seither Antikoagulation (Unter Xarelto® Makrohämaturie, Umstellung auf Fraxiparin), Anlage eines suprapubischen Blasenkatheters bei anamnestisch iatrogener Verletzung des Harnröhrensphinkters mit konsekutiver Harninkontinenz im Rahmen einer diagnostischen Zytoskopie, Z.n. Knie-OP links bei Patellarsehnenabriss, Z.n. Meniskus-OP	3 + 4 = 7
JL63	63	Sep 14	01.08.17-26.09.17	6057	Z.n. Stanzbiopsie der Prostata, Z.n. 68Ga-PSMA-PET/CT- malignomtypischer PSMA Rezeptorbesatz in der rechten Prostata, in multifokalen Lymphknotenmetastasen und einer disseminierten Skelettmetastasierung, Z.n. antiandrogener Therapie mit Bicalutamid, im Verlauf parallel mit Trenantone® Injektionen, Z.n. 1st-line Therapie Enzalutamid, Z.n. antiresorptiver Therapie mit Denosumab, aktuell pausiert wegen Kieferosteonekrosen, Z.n. 2nd line Therapie: Docetaxel (10 Zyklen)- fieberhafte Leukopenie, Z.n. Immuntherapie mit dendritischen Zellen, Z.n. Beginn 3rd line Therapie: Abiraterone	3 + 4 = 7
MAH65	65	Mai 08	25.07.17-13.02.18	6082	Z.n. radikaler retropubischer Prostatektomie und ausgedehnter Sentinel-basierter pelviner und retroperitonealer Lymphadenektomie, Z.n. antihormoneller Therapie und LNRH Analoga, Z.n. Radiatio Prostatologe/Lymphabfluss pelvin, Z.n. Therapie mit dendritischen Zellen (4 Zyklen), V.a. hyperreagibles Bronchialsystem, Restless Legs Syndrom, MCP Unverträglichkeit, Osteoporose mit Z.n. Kyphoblastie BWK 12 und LWK 4, Z.n. Nikotinabusus (28PY), Schlafapnoe, Z.n. Thrombose der A. poplitea rechts, V.a. HIT Gabe von MonoEmbolex®, chemotherapieinduzierte Polyneuropathie	4 + 5 = 9

Anhang A

WF69	69	Mrz 09	19.07.17-07.11.17	6061	Z.n. Prostata-Stanzbiopsie, Z.n. endoskopischer radikaler Prostatavektomie und pelviner Lymphadenektomie bds., Z.n. Bicalutamid, Z.n. Leuprone®, Z.n. kurativer Radiatio, Z.n. Eligard®, Z.n. Bicalutamid, Z.n. antiresorptiver Therapie mit ZOMeta®, Z.n. 1st-line Therapie mit Docetaxel, Z.n. 2nd line Therapie Cabazitaxel (12 Zyklen), Z.n. 3rd line Therapie mit Xtandi®, Z.n. 4th line Therapie mit Zytiga®, Z.n. Reinduktion mit Cabazitaxel (8 Zyklen), Diabetes mellitus Typ 2, Steatosis hepatis, transfusionspflichtige Tumoranämie, Z.n. Exzision eines Granuloma pyogenicum linke Wange, Z.n. Zahn-Operation	3 + 4 = 7
HHK72	72	2013	18.07.2017	6074	Z.n. Hemilaminektomie L5 von links und Tumorexstirpation links zwischen den Wurzeln L5 und S1 bei Ischalgie bei Prostatakarzinom, Z.n. palliativer Radiatio der unteren LWS, Os sacrum, Os ilium rechts, Hüfte rechts sowie Humeruskopf rechts, Z.n. monatlicher Bisphosphonatinfusionen, Z.n. Therapie mit Abiraterone (Gestoppt aufgrund von Hepatotoxizität), Z.n. Enzalutamid, Z.n. Krankenhausaufenthalt KMG Klinikum Güstrow wegen akuter Schmerzexazerbation linke Hüfte und untere LWS, beginn einer schmerzadaptieren Analgesie mit Opioiden, arterielle Hypertonie, Zystenleber, mittelgradige Aortenklappeninsuffizienz	n/a
WS74	74	Jun 17	28.06.17-17.10.17	6100	Z.n. radikaler Prostatektomie, Z.n. Radiatio der Prostataloge bei Lokalrezidiv, Z.n. Exzision einer rechts inguinalen Lymphknotenmetastase, Z.n. androgenablativer Hormontherapie mit Eligard®, Z.n. rechts inguinaler LAD bei Lymphknotenmetastasen, Z.n. palliativer Radiatio, Z.n. links inguinaler LAD bei Lymphknotenmetastasen, Z.n. 5 Zyklen Docetaxel, Z.n. 2 Zyklen Cabazitaxel, arterielle Hypertonie, Z.n. Appendektomie, Lymphödem der Beine beidseits und Skrotalödem, Z.n. traumatischer medialer Schenkelhalsfraktur links (Garden IV), Z.n. Implantation einer Hybrid Hüft TEP links, Z.n. traumatischer Radiuskopffraktur links (Mason I)	3 + 4 = 7

Anhang A

GB77	77	Dez 14	13.06.2017	6045	Z.n. Laser-TUR-P (Vaporesektion Prostata, ohne Histologie), Z.n. Prostatastanzbiopsie, Z.n. Bicaltumaid, Z.n. Radiatio Prostatologe, Z.n. Bicalutamid bei PSA Anstieg, Z.n. kompletter Hormonblockade mit LNRH Analoga, Bicalutamid, Xgeva®, Z.n. 6 Zyklen Docetaxel/Prednisolon/Xgeva®, Drei-Gefäß KHK mit mehrmaliger Stentversorgung, arterielle Hypertonie, Hyperlipoproteinämie, Tumoranämie (Mehrfach Transfusionen und Eiseninfusionen erhalten), Z.n. Port-Implantation	4 + 5 = 9
JH76	76	Jan 01	23.05.17-18.07.17	6084	Z.n. Laparoskopischer peliver Lymphadenektomie beidseits, Z.n. HDR Afterloading Therapie (GD 54 Gy), Z.n. PSA Nadir 0,98ng/ml; Z.n. prophylaktischer Mamillenbestrahlung (einmalig 7 Gy), Z.n. antiandrogener Therapie (Trenantone und Bicalutamid), Z.n. TUR-P bei Harnröhrenstenose/subvesikaler Obstruktion und anhaltendem Harnveralt mit langzeitiger transurethraler/Suprapubischer Ableitung, Z.n. antihormoneller Therapie mit GnRH Antagonist (Plenaxis®), Z.n. 1st-line Therapie Docetaxel (14 Zyklen), Z.n. akuten Harnverhalt, Z.n. palliativer Zystoprostato-veskulektomie mit Anlage eines Ileumconduits, Z.n. Bisphosphonat, Z.n. 2nd-line Abiraterone, Beendigung Bicalutamid, Z.n. Kiefernekrosen, Umstellung auf Denosumab, 3rd line Enzalutamid, 4th line Docetaxel-Re-Challenge (6 Zyklen), Z.n. Divertikulitis, Z.n. tiefer Venenthrombose bds.	6
ST72	72	2004	02.05.17-27.06.17	6066	Z.n. radikaler Prostatovesikulektomie, Z.n. Salvage Radiatio der Prostatologe bis 66,6 Gy, Z.n. kompletter Androgenblockade (Bicalutamid/LH RH Agonist), Z.n. Wechsel auf Flutamid und antiresorptiver Therapie (Zolendronat), Z.n. Abiraterone unter Fortführung LH-RH Agonist, Z.n. Enzalutamid, Z.n. Docetaxel (6 Zyklen), Z.n. Carbazitaxel (Leukopenie WHO Grad IV), Z.n. Katarakt OP links, Z.n. Herpes simplex Infektion der Unterlippe	4 + 3 = 7
HS82	82	Sep 13	04.04.17-08.08.17	6075	Z.n. neoadjuvanter antihormoneller Therapie mit Trenantone, Z.n. Radiatio lokal, Z.n. Resektion einer pulmonalen Metastase des Prostatakarzinoms an der Basis des rechten Oberlappens, Z.n. Zytiga® Therapie, Z.n. Xtandi® Therapie	4 + 5 = 9

Anhang A

JM74	74	Jan 13	21.03.2017	6076	Z.n. histologischer Sicherung mittels Prostatastanzbiopsie bei erhöhten PSA, Synchroner ossäre Metastasierung, Beginn komplette Androgenblockade (Aktuell 3-montaltich LHRH Analogon) und anti-resorptive Therapie, Z.n. Enzalutamid, Umstellung auf Abiraterone bei weiterem Progress, nach kurzem Ansprechen wieder steigendes PSA, weitere Chemotherapie mit Cabazitaxel (6 Zyklen)m Restaging: Stable Disease, Wiederaufnahme der Therapie mit Enzalutamid, weiterer biochemischer PRogress, Polyzythämia vera, rezidivierende thromboembolische Komplikationen, Z.n. Milzvenen- und Pfortaderthrombose, Z.n. Splenektomie, Z.n. tiefer Ober-/Unterschenkelvenenthrombose rechts mit konsekutiver Lungenembolie, rezidivierende Ulcer cruris bei postthrombotischen Syndrom, chronische Prostatitis, Z.n. Pankreatitiden, Z.n. Cholezystektomie, Tachyarrhythmia absoluta	5 + 4 = 9
FW64	64	Jun 11	21.02.17-13.06.17	6099	Z.n. Prostatabiopsie, Z.n. endoskopischer extraperitonealer radikaler Prostatektomie, laufende Therapie mit Trentantone®, Z.n. lokaler Radiatio, Vitamin D3, Z.n. Bicalutamid, allergisches Asthma bronchiale, Schlafapnoe Syndrom, Hämorrhoiden, Z.n. Schwindelanfall unklarer Genese, Z.n. Cholezystektomie, Z.n. Hernioplastik rechts und bei Rezidiv, Z.n. Kieferhöhlen-OP, Z.n. Tonsillektomie im Kindesalter	9
WP65	65	Jun 06	17.01.17-21.03.17	6037	Z.n. palliativer TUR-P, Z.n. Androgenblockade, Z.n. Radiatio der Prostataloge, Z.n. Abiraterontherapie, Z.n. nach Therapie mit Taxotere®, Z.n. nach Therapie mit Enzalutamid, Z.n. Resektion eines Lokalrezidivs und Anlage eines Doppel J Katheters bei Harnstauungsniere links, Z.n. Explantation des Doppel J Katheters, Z.n. Hernien OP in der linken Leiste, multiple Bandscheibenvorfälle LWK 3-SWK1, Spinalkanalstenose LWK4/5	4 + 5 = 9
WN83	83	1998	18.10.16-28.02.17	6030	Z.n. radikaler Prostatektomie und Orchidektomie nach Riba bds., Z.n. TUR-B BB rechts, Z.n. Taxotere®, Z.n. Zytiga®, Z.n. Taxotere®-Rechallenge, Z.n. Xtandi®, Z.n. TUR-B bei Harnblaseninfiltration, Z.n. Nephrolithiasis, Z.n. Leistenhernien-OP bds.	n/a

Anhang A

GW73	73	Aug 09	18.10.16-08.08.17	4725	Z.n. radikaler Prostatektomie, Z.n. LNRH Therapie, Z.n. Radiatio der Prostataloge, Z.n. 6 Zyklen Taxotere®, Z.n. Zytiga®, Z.n. Xtandi®, Z.n. Radiatio (Lymphknoten, anamnestisch), Z.n. Xgeva®, bekannte chronische Niereninsuffizienz unklarer Genese, Inkontinenz, arterielle Hypertonie, Dyslipidämie, Cholezystolithiasis, Z.n. Synkope	9
KDR74	74	2006	11.10.16-13.12.16	4459	Z.n. TUR-BH und Lymphadenektomie bds., Z.n. Radiatio der Prostataloge, Z.n. antihormoneller Therapie, Z.n. HIFU, Z.n. laparoskopischer Lymphadenektomie paraortal links, Z.n. GnRH Analoga (Zoladex®), Z.n. allergischer Reaktion auf Docetaxel, Z.n. Zytiga®, Z.n. TUR-P, Z.n. Prostatabiopsie, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus Typ II, Dyslipidämie, Chromallergie	5 + 5 = 10
GF62	62	Mrz 11	27.09.16-14.03.17	4184	Z.n. laparoskopischer Adhäsiolyse und pelviner Lymphadenektomie bds., Beginn der antiandrogenen Therapie mit Bicalutamid, Z.n. definitiver Radiatio der Prostata und Samenblasenloge sowie des Lymphabflussgebietes, Umstellung der Antiandrogenen Therapie auf Leuprorelin bei PSA Anstieg, Z.n. Docetaxel/Prednisolon, Therapie mit Enzalutamid, Z.n. Radiatio im Bereich des oberen Clivus und des Proc. clinoideus links, Z.n. Therapie mit Mitoxantron/Prednisolon, Z.n. Zolendronat®	4 + 4 = 8
RF63	63	2012	20.09.16-15.11.16	6048	Laut Patient keine OP und keine Radiatio erfolgt, Z.n. Bicalutamid, Z.n. Trenantone®, Z.n. Abiraterone, Z.n. Docetaxel, Arterielle Hypertonie, Hyperlipoproteinämie, Z.n. Nucleus pulposus Prolaps (konservativ behandelt)  Z.n. OP einer Harnröhrenstriktur, Z.n. Schulter OP rechts, Z.n. Leistenhernien OP rechts	n/a

Anhang A

MR72	72	2001	07.09.2016	4026	Z.n. radikaler Prostatektomie, Z.n. Strahlentherapie (Prostatologe), Z.n. Leuprorelin/Trenantone®/Eligard®, Z.n. Skelettszintigraphie- Knochenbefall, Z.n. Zolendronat, Z.n. Enzalutamid/Xtandi®, Z.n. Docetaxel/Prednisolon, Z.n. Abiraterone/Zytiga®, Z.n. Carbazitaxel (3 Zyklen), arterielle Hypertonie, Polyarthrose, Osteoporose, Schlafapnoesyndrom, Narkolepsie, Fatigue Syndrom, Z.n. Urethrotomia interna, Z.n. Harnröhrenbougieung, Z.n. Nierenbeckenplastik links bei Rezidivstenose, Stressinkontinenz, Z.n. Hüft TEP links, Z.n. Appendektomie, Duftstoff Allergie	n/a
MRKP59	59	Mai 13	31.08.16-20.12.16	6037	Z.n. Trenantone®, Z.n. Therapie mit Zometa®, Z.n. 10 Zyklen Taxotere® (Docetaxel), Z.n. Xofigo®, Z.n. Xtandi® (Enzalutamid), Z.n. 4 Zyklen Jevtana (Cabazitaxel), Z.n. Zytiga® (Abiraterone)	4 + 5 = 9
TJ56	56	2013	13.04.16-08.06.16	6046	Z.n. retropubischer radikaler Prostatovesikulektomie, Z.n. Radiatio der Prostatologe, Z.n. Therapie mit Bicalutamid, Z.n. laserchirurgischer Resektion von pulmonalen Metastasen links, Z.n. antiandrogener Therapie, Z.n. 6 Zyklen Chemotherapie mit Docetaxel	9
BR66	66	2007	06.04.16-01.06.16	6056	Z.n. radikaler Prostatovesikulektomie mit Lymphadenektomie, Z.n. Eligard®, Z.n. 15 Zyklen Taxotere®, Z.n. Xgeva® und Xtandi®, Diabetes mellitus Typ II	n/a
EG78	78	2000	13.01.16-15.08.17	6062	Z.n. radikaler Prostatovesikulektomie, Z.n. medikamentöser Tumorthherapie mit Abiraterone, Z.n. 1 Zyklus Docetaxel, patientenseitig abgebrochen, weitere Chemotherapie seitens Patienten nicht gewünscht, arterielle Hypertonie, Z.n. Varizen OP, Z.n. Fußfraktur rechts, Z.n. PTCA und Stent Implantation bei KHK, Z.n. Pankreatitis, Z.n. Chemotherapie bei Rektumkarzinom, Hypakusis mit Hörgeräteversorgung rechts	1 + 2 = 3
GT55	55	2013	11.11.15-26.09.18	5262	Z.n. TUR-P bei subvesikaler Obstruktion, Z.n. radikaler Prostatektomie, Z.n. Radiatio, Z.n. LNRH Analogon (Trenantone®), Z.n. antiandrogener Therapie mit Flutamid, Z.n. 1st-line Therapie mit Docetaxel (Aufgrund von Unverträglichkeit während des 1. Zyklus abgebrochen), Z.n. 2nd-line Therapie mit Enzalutamid, Z.n. 3rd-line Therapie mit Carbazitaxel (Abgesetzt wegen anaphylaktischer Reaktion)	4 + 5 = 9

Anhang A

UR63	63	Feb 12	04.11.15-02.03.16	5542	Z.n. Prostata-Stanzbiopsie, Z.n. radikaler Prostatoveskulektomie, Z.n. Radiatio Prostatotaloge, Z.n. Therapie mit Trentantone®, Z.n. Therapie mit Bicalutamid, Z.n. Umstellung von Aredia® (Pamidronsäure) auf Xgeva® (Denosumab), arterielle Hypertonie	4 + 5 = 9
LS77	77	Mai 06	20.05.15-23.09.15	3498	Z.n. dekompensierter Harntransportstörung, Z.n. Anlage eines Nephrostomiekatheter rechts	3 + 3 = 6
BK71	71	Nov 13	23.03.2015	2714	Z.n. HNO-US inkl. Halssonografie	n/a
HK72	72	2009	14.10.17-06.01.16	4949	Z.n. Portdysfunktion, Z.n. Zolendronsäure, Z.n. HIFU, Z.n. Perkutaner Radiatio, Z.n. Lymphadenektomie, Z.n. Therapie mit Zytiga®, Z.n. Tiefe Beinvenenthrombose rechts, Neutropenie unter Chemotherapie mit Docetaxel, Z.n. 9 Zyklen Chemotherapie mit Docetaxel	n/a



## **8 Danksagungen**

Bedanken möchte ich mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. med. B. J. Krause, zum einem für das entgegengebrachte Vertrauen und zum anderen für diesen sehr interessanten onkologischen und modernen Themenschwerpunkt.

Außerdem möchte ich mich für die angenehme und erfolgreiche Zusammenarbeit bei PD Dr.-Ing. J. Kurth bedanken.

Bedanken möchte ich auch u.a. bei den Mitarbeitern der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universitätsmedizin Rostock für die tolle Zusammenarbeit und die freundliche Bereitstellung der Daten.

Zuletzt gilt ein großer Dank meiner Familie, insbesondere meinem Bruder und meiner Schwester, die mir in herausfordernden Zeiten mit klugem Rat beiseite standen.

## **9 Curriculum Vitae – Alexander Tonn**

Aus Datenschutzgründen sind persönliche Details in dieser Online-Publikation nicht enthalten.

## **10 Ehrenwörtliche Erklärung**

„Ich versichere, dass ich die vorliegende Arbeit ohne Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Quellen und Hilfsmittel angefertigt und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe. Diese Arbeit hat in gleicher oder ähnlicher Form noch keiner Prüfungsbehörde vorgelegen.“

Ich bin damit einverstanden, dass meine Arbeit zum Zwecke eines Plagiatsabgleichs in elektronischer Form anonymisiert versendet und gespeichert werden kann.“

---

Ort, Datum

---

Unterschrift

## **11 Thesen**

Im Folgenden werden vier zentrale Thesen vorgestellt, die von den Ergebnissen dieser Arbeit abgeleitet werden können:

- 1.) Die Dosis, Dosiskonstante und effektive Halbwertszeit zeigen über die Zyklen bei den Risikoorganen und Tumorerläsionen keine signifikanten Veränderungen.
- 2.) Eine höhere initiale Dosis führt bei lymphogenen Filiae sowie Weichteilfiliae zu einem signifikanten Rückgang der PSMA-Expression (gemessen als Delta-SUV).
- 3.) Eine höhere initiale Dosis führt bei ossären Metastasen zu keinem signifikanten Rückgang der PSMA-Expression (gemessen als Delta-SUV).
- 4.) Die [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617-Therapie ist eine vielversprechende Behandlungsoption für Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom.

## 12 Literatur

1. Dorner TE (2020) Epidemiologie der onkologischen Erkrankungen. In: Crevenna R (Hrsg) Onkologische Rehabilitation. Grundlagen, Methoden, Verfahren und Wiedereingliederung, 1. Aufl. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, S 3–21
2. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, Bray F (2019) Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *International journal of cancer* 144(8):1941–1953. doi:10.1002/ijc.31937
3. Hakenberg OW (2020) Prostatakarzinom: Kein harmloser Alterskrebs. *Deutsches Ärzteblatt Online*. doi:10.3238/PersOnko.2020.08.17.02
4. Häcker A, Alken P (2007) Salvage-Therapieoptionen beim Rezidiv nach Strahlentherapie der Prostata. *Urologe A* 46(4):429–36; quiz 437. doi:10.1007/s00120-007-1321-x
5. Hermann S, Kraywinkel K (2019) Epidemiologie des Prostatakarzinoms in Deutschland. *Onkologie* 25(4):294–303. doi:10.1007/s00761-019-0545-x
6. Siegel RL, Miller KD, Jemal A (2019) Cancer statistics, 2019. <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21551>
7. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF S3-Leitlinie Prostatakarzinom, Langversion 6.2, 2021. AWMF-Registernummer: 043/022O. [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Prostatakarzinom/Version\\_6/LL\\_Prostatakarzinom\\_Langversion\\_6.2.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostatakarzinom/Version_6/LL_Prostatakarzinom_Langversion_6.2.pdf)
8. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A (2022) Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin* 72(1):7–33. doi:10.3322/caac.21708
9. Leissner KH, Tisell LE (1979) The weight of the human prostate. *Scand J Urol Nephrol* 13(2):137–142. doi:10.3109/00365597909181168
10. Mitterberger M, Horninger W, Aigner F, Pinggera GM, Steppan I, Rehder P, Frauscher F (2010) Ultrasound of the prostate. *Cancer Imaging* 10(1):40–48. doi:10.1102/1470-7330.2010.0004
11. Thüroff J (2016) Operative Anatomie der Prostata. In: Michel MS, Thüroff JW, Janetschek G, Wirth M (Hrsg) *Die Urologie*. Springer, Berlin, Heidelberg, S 1119–1131

12. Bostwick DG, Burke HB, Djakiew D, Euling S, Ho S, Landolph J, Morrison H, Sonawane B, Shifflett T, Waters DJ, Timms B (2004) Human prostate cancer risk factors. *Cancer* 101(10 Suppl):2371–2490. doi:10.1002/cncr.20408
13. Rawla P (2019) Epidemiology of Prostate Cancer. *World J Oncol* 10(2):63–89. doi:10.14740/wjon1191
14. Beheshti M, Haim S, Langsteger W (2016) Nuklearmedizin der Prostata und des äußeren Genitale Die Urologie. Springer, Berlin, Heidelberg, S 1265–1275
15. Vercelli M, Quaglia A, Marani E, Parodi S (2000) Prostate cancer incidence and mortality trends among elderly and adult Europeans. *Critical reviews in oncology/hematology* 35(2):133–144. doi:10.1016/s1040-8428(99)00067-0
16. Tse LA, Lee PMY, Ho WM, Lam AT, Lee MK, Ng SSM, He Y, Leung K, Hartle JC, Hu H, Kan H, Wang F, Ng CF (2017) Bisphenol A and other environmental risk factors for prostate cancer in Hong Kong. *Environment International* 107:1–7. doi:10.1016/j.envint.2017.06.012
17. Gómez-Acebo I, Dierssen-Sotos T, Fernandez-Navarro P, Palazuelos C, Moreno V, Aragonés N, Castaño-Vinyals G, Jiménez-Monleón JJ, Ruiz-Cerdá JL, Pérez-Gómez B, Ruiz-Dominguez JM, Molero JA, Pollán M, Kogevinas M, Llorca J (2017) Risk Model for Prostate Cancer Using Environmental and Genetic Factors in the Spanish Multi-Case-Control (MCC) Study. *Scientific reports* 7(1):8994. doi:10.1038/s41598-017-09386-9
18. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Miller GJ, Ford LG, Lieber MM, Cespedes RD, Atkins JN, Lippman SM, Carlin SM, Ryan A, Szczepanek CM, Crowley JJ, Coltman CA (2003) The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 349(3):215–224. doi:10.1056/NEJMoa030660
19. Reichelt U, Erbersdobler A (2013) Epidemiologie, Pathologie und Molekularbiologie des Prostatakarzinoms. *Onkologie* 19(9):711–718. doi:10.1007/s00761-013-2491-3
20. Crawford ED, Miller GJ, Labrie F, Hirano D, Batuello J, Glodé LM (2001) Prostate cancer pathology, screening, and epidemiology. *Reviews in Urology* 3 Suppl 2(Suppl 2):S2-S10
21. Wolf J. (2018) Prostatakarzinom. | el-IPH · Lehrtexte Spezielle Pathologie. [https://eliph.klinikum.uni-heidelberg.de/texte\\_s/695/prostatakarzinom2#fn9681020365c27e48277c28-4](https://eliph.klinikum.uni-heidelberg.de/texte_s/695/prostatakarzinom2#fn9681020365c27e48277c28-4)

22. McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA (1988) Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma. Correlation with histologic pattern and direction of spread. *The American journal of surgical pathology* 12(12):897–906. doi:10.1097/00000478-198812000-00001
23. Onay A, Ertas G, Vural M, Acar O, Saglican Y, Coskun B, Akpek S (2017) Evaluation of Peripheral Zone Prostate Cancer Aggressiveness Using the Ratio of Diffusion Tensor Imaging Measures. *Contrast Media Mol Imaging*. doi:10.1155/2017/5678350
24. Stark JR, Perner S, Stampfer MJ, Sinnott JA, Finn S, Eisenstein AS, Ma J, Fiorentino M, Kurth T, Loda M, Giovannucci EL, Rubin MA, Mucci LA (2009) Gleason score and lethal prostate cancer: does  $3 + 4 = 4 + 3$ ? *J Clin Oncol* 27(21):3459–3464. doi:10.1200/JCO.2008.20.4669
25. Johansson J-E (1994) Expectant Management of Early Stage Prostatic Cancer: Swedish Experience. *The Journal of urology* 152(5 Part 2):1753–1756. doi:10.1016/s0022-5347(17)32378-9
26. Johanna Heuveling (2021) Früherkennung von Prostatakrebs. Deutsche Krebsgesellschaft. <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/prostatakrebs/frueherkennung.html>
27. Ornstein DK, Kang J (2001) How to improve prostate biopsy detection of prostate cancer. *Curr Urol Rep* 2(3):218–223. doi:10.1007/s11934-001-0082-0
28. Naji L, Randhawa H, Sohani Z, Dennis B, Lautenbach D, Kavanagh O, Bawor M, Banfield L, Profetto J (2018) Digital Rectal Examination for Prostate Cancer Screening in Primary Care: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Annals of Family Medicine* 16(2):149–154. doi:10.1370/afm.2205
29. Philip J, Dutta Roy S, Ballal M, Foster CS, Javlé P (2005) Is a digital rectal examination necessary in the diagnosis and clinical staging of early prostate cancer? *BJU International* 95(7):969–971. doi:10.1111/j.1464-410X.2005.05449.x
30. Ito K, Kubota Y, Yamamoto T, Suzuki K, Fukabori Y, Kurokawa K, Yamanaka H (2001) Long term follow-up of mass screening for prostate carcinoma in men with initial prostate specific antigen levels of 4.0 ng/ml or less. *Cancer* 91(4):744–751. doi:10.1002/1097-0142(20010215)91:4<744::AID-CNCR1060>3.0.CO;2-C
31. Hakenberg O (2006) Bedeutung des Prostata-spezifischen Antigens (PSA) für Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms. *DZO* 38(2):71–73. doi:10.1055/s-2006-932348

32. Vergho DC, Heine K, Wolff JM (2005) Stellenwert des prostataspezifischen Antigens (PSA) in der Primär- und Rezidivdiagnostik des Prostatakarzinoms. *Pathologie* 26(6):473–478. doi:10.1007/s00292-005-0789-7
33. D'Amico AV, Chen M-H, Roehl KA, Catalona WJ (2004) Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. *N Engl J Med* 351(2):125–135. doi:10.1056/NEJMoa032975
34. D'Amico AV, Moul JW, Carroll PR, Sun L, Lubeck D, Chen M-H (2003) Surrogate end point for prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy or radiation therapy. *J Natl Cancer Inst* 95(18):1376–1383. doi:10.1093/jnci/djg043
35. Lojanapiwat B, Anutrakulchai W, Chongruksut W, Udomphot C (2014) Correlation and diagnostic performance of the prostate-specific antigen level with the diagnosis, aggressiveness, and bone metastasis of prostate cancer in clinical practice. *Prostate International* 2(3):133–139. doi:10.12954/PI.14054
36. Jyoti SK, Blacke C, Patil P, Amblihalli VP, Nicholson A (2018) Prostate cancer screening by prostate-specific antigen (PSA); a relevant approach for the small population of the Cayman Islands. *Cancer Causes Control* 29(1):87–92. doi:10.1007/s10552-017-0963-2
37. Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, Gabe R, Kaplan R, Parmar MK, Colclaco-Moraes Y, Ward K, Hindley RG, Freeman A, Kirkham AP, Oldroyd R, Parker C, Emberton M (2017) Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *The Lancet* 389(10071):815–822. doi:10.1016/S0140-6736(16)32401-1
38. Klein J, Górski A de, Benamran D, Vallee J-P, Perrot T de, Wirth GJ, Iselin CE (2017) Transrectal Ultrasound-Guided Prostate Biopsy for Cancer Detection: Performance of 2D-, 3D- and 3D-MRI Fusion Targeted Techniques. *Urologia internationalis* 98(1):7–14. doi:10.1159/000452250
39. Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Turkbey B, George AK, Rothwax J, Shakir N, Okoro C, Raskolnikov D, Parnes HL, Linehan WM, Merino MJ, Simon RM, Choyke PL, Wood BJ, Pinto PA (2015) Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer. *JAMA* 313(4):390–397. doi:10.1001/jama.2014.17942
40. Steiger P, Thoeny HC (2016) Prostate MRI based on PI-RADS version 2: how we review and report. *Cancer Imaging* 16(1):9. doi:10.1186/s40644-016-0068-2



41. Hötcker A, Donati OF (2021) PI-RADS 2.1 und strukturierte Befundung der Magnetresonanztomographie der Prostata. *Der Radiologe* 61(9):802–809.  
doi:10.1007/s00117-021-00868-6
42. Weingärtner K, Riedmiller H (1998) Prostatakarzinom. *Der Urologe B* 38(2):186–193. doi:10.1007/s001310050188
43. Schieda N, Al-Dandan O, Shabana W, Flood TA, Malone SC (2015) Is primary tumor detectable in prostatic carcinoma at routine contrast-enhanced CT? *Clinical Imaging* 39(4):623–626. doi:10.1016/j.clinimag.2015.01.008
44. Holden DM, Ilaslan H, Sundaram M (2020) *An Imaging Approach to Bone Tumors Tumors and Tumor-Like Lesions of Bone*. Springer, Cham, S 13–59
45. Shen G, Deng H, Hu S, Jia Z (2014) Comparison of choline-PET/CT, MRI, SPECT, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Skeletal radiology* 43(11):1503–1513. doi:10.1007/s00256-014-1903-9
46. Zhang Y, Lin Z, Li T, Wei Y, Yu M, Ye L, Cai Y, Yang S, Zhang Y, Shi Y, Chen W (2022) Head-to-head comparison of 99mTc-PSMA and 99mTc-MDP SPECT/CT in diagnosing prostate cancer bone metastasis: a prospective, comparative imaging trial. *Sci Rep* 12(1):15993. doi:10.1038/s41598-022-20280-x
47. Maurer T, Gschwend JE, Rauscher I, Souvatzoglou M, Haller B, Weirich G, Wester H-J, Heck M, Kübler H, Beer AJ, Schwaiger M, Eiber M (2016) 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. *The Journal of urology* 195(5):1436–1443. doi:10.1016/j.juro.2015.12.025
48. Nitsch S, Hakenberg OW, Heuschkel M, Dräger D, Hildebrandt G, Krause BJ, Schwarzenböck SM (2016) Evaluation of Prostate Cancer with 11C- and 18F-Choline PET/CT: Diagnosis and Initial Staging. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 57(Suppl 3):38S-42S. doi:10.2967/jnumed.115.169748
49. Ma W, Mao J, Yang J, Wang T, Zhao ZH (2022) Comparing the diagnostic performance of radiotracers in prostate cancer biochemical recurrence: a systematic review and meta-analysis. *European Radiology* 32(11):7374–7385. doi:10.1007/s00330-022-08802-7

50. Annunziata S, Pizzuto DA, Treglia G (2020) Diagnostic Performance of PET Imaging Using Different Radiopharmaceuticals in Prostate Cancer According to Published Meta-Analyses. *Cancers (Basel)* 12(8):2153. doi:10.3390/cancers12082153
51. Thomas C, Thüroff JW (2015) Indikationsstellung und Strategien beim Prostatakarzinom (PCa). In: Michel MS, Thüroff JW, Janetschek G, Wirth MP (Hrsg) *Die Urologie*. Springer, Berlin, Heidelberg, S 1–11
52. Moretti TBC, Magna LA, Reis LO (2022) Surgical Results and Complications for Open, Laparoscopic, and Robot-assisted Radical Prostatectomy: A Reverse Systematic Review. *European Urology Open Science* 44:150–161. doi:10.1016/j.euros.2022.08.015
53. Haglind E, Carlsson S, Stranne J, Wallerstedt A, Wilderäng U, Thorsteinsdottir T, Lagerkvist M, Damber J-E, Bjartell A, Hugosson J, Wiklund P, Steineck G (2015) Urinary Incontinence and Erectile Dysfunction After Robotic Versus Open Radical Prostatectomy: A Prospective, Controlled, Nonrandomised Trial. *European Urology* 68(2):216–225. doi:10.1016/j.eururo.2015.02.029
54. Emanu JC, Avildsen IK, Nelson CJ (2016) Erectile dysfunction after radical prostatectomy: prevalence, medical treatments, and psychosocial interventions. *Current opinion in supportive and palliative care* 10(1):102–107. doi:10.1097/SPC.0000000000000195
55. Fizazi K, Foulon S, Carles J et al (2022) Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study with a 2 × 2 factorial design. *The Lancet* 399(10336):1695–1707. doi:10.1016/S0140-6736(22)00367-1
56. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, Schmid H-P, van der Kwast T, Wiegel T, Zattoni F, Heidenreich A (2011) EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *European Urology* 59(4):572–583. doi:10.1016/j.eururo.2011.01.025
57. Loria Y, Bianchini D, Ileana E, Sandhu S, Patrikidou A, Pezaro C, Albiges L, Attard G, Fizazi K, Bono JS de, Massard C (2013) Antitumour activity of abiraterone acetate against metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel and enzalutamide (MDV3100). *Ann Oncol* 24(7):1807–1812. doi:10.1093/annonc/mdt136

58. Goyal J, Antonarakis ES (2012) Bone-targeting radiopharmaceuticals for the treatment of prostate cancer with bone metastases. *Cancer letters* 323(2):135–146. doi:10.1016/j.canlet.2012.04.001
59. Ghosh A Tumor target prostate specific membrane antigen (PSMA) and its regulation in prostate cancer. *Journal of Cellular Biochemistry* 91(3):528–539
60. Robinson MB, Blakely RD, Couto R, Coyle JT (1987) Hydrolysis of the brain dipeptide N-acetyl-L-aspartyl-L-glutamate. Identification and characterization of a novel N-acetylated alpha-linked acidic dipeptidase activity from rat brain. *The Journal of biological chemistry* 262(30):14498–14506
61. Alan F. Scott, Patricia A. Hartz (1995) Folate Hydrolase 1; FOLH1. <https://omim.org/entry/600934>
62. Hupe MC, Philippi C, Roth D, Kümpers C, Ribbat-Idel J, Becker F, Joerg V, Duenning S, Lubczyk VH, Kirfel J, Sailer V, Kuefer R, Merseburger AS, Perner S, Offermann A (2018) Expression of Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA) on Biopsies Is an Independent Risk Stratifier of Prostate Cancer Patients at Time of Initial Diagnosis. *Front Oncol* 8:623. doi:10.3389/fonc.2018.00623
63. Thang SP, Violet J, Sandhu S, Iravani A, Akhurst T, Kong G, Ravi Kumar A, Murphy DG, Williams SG, Hicks RJ, Hofman MS (2019) Poor Outcomes for Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer with Low Prostate-specific Membrane Antigen (PSMA) Expression Deemed Ineligible for <sup>177</sup>Lu-labelled PSMA Radioligand Therapy. *European Urology Oncology* 2(6):670–676. doi:10.1016/j.euo.2018.11.007
64. Kurth J, Krause BJ, Schwarzenböck SM, Stegger L, Schäfers M, Rahbar K (2018) External radiation exposure, excretion, and effective half-life in <sup>177</sup>Lu-PSMA-targeted therapies. *EJNMMI Res*:1–9. doi:10.1186/s13550-018-0386-4
65. Seifert R, Seitzer K, Herrmann K, Kessel K, Schäfers M, Kleesiek J, Weckesser M, Boegemann M, Rahbar K (2020) Analysis of PSMA expression and outcome in patients with advanced Prostate Cancer receiving <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy. *Theranostics* 10(17):7812–7820. doi:10.7150/thno.47251
66. Eder M, Eisenhut M, Babich J, Haberkorn U (2013) PSMA as a target for radio-labelled small molecules. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 40(6):819–823. doi:10.1007/s00259-013-2374-2
67. Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V. (2016) Therapie mit Lu-177-PSMA, Dosimetrie und Nachsorge beim metastasierten kastrationsresistenten

- Prostatakarzinom –Konsensusempfehlung –. Version: 01.2016. European journal of nuclear medicine and molecular imaging:1–5
68. Fendler W, Kratochwil C, Ahmadzadehfar H, Rahbar K, Baum R, Schmidt M, Pfestroff A, Lützen U, Prasad V, Heinzel A, Heuschkel M, Ruf J, Bartenstein P, Krause B (2016) Therapie mit <sup>177</sup>Lu-PSMA-617, Dosimetrie und Nachsorge beim metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom. *Nuklearmedizin* 55(03):123–128. doi:10.1055/s-0037-1616480
69. Banerjee S, Pillai MRA, Knapp FFR (2015) Lutetium-177 therapeutic radiopharmaceuticals: linking chemistry, radiochemistry, and practical applications. *Chemical reviews* 115(8):2934–2974. doi:10.1021/cr500171e
70. Koh (2015) Preisgekrönter Wirkstoff zur Diagnose und Behandlung von Prostatakrebs. <https://www.dkfz.de/de/presse/pressemitteilungen/2015/dkfz-pm-15-26-Preisgekoenter-Wirkstoff-zur-Diagnose-und-Behandlung-von-Prostatakrebs.php>
71. Choyke PL, Bouchelouche K (2019) Prostate specific membrane antigen (PSMA) imaging: the past is prologue. *Translational Andrology and Urology* 8(4):283–285. doi:10.21037/tau.2019.07.20
72. Koh (2018) DKFZ-Erfindung ist Novartis 2,1 Milliarden US-Dollar wert. <https://www.dkfz.de/de/presse/pressemitteilungen/2018/dkfz-pm-18-57c-DKFZ-Erfindung-ist-Novartis-2-Milliarden-US-Dollar-wert.php>
73. Calopedos RJS, Chalasani V, Asher R, Emmett L, Woo HH (2017) Lutetium-177-labelled anti-prostate-specific membrane antigen antibody and ligands for the treatment of metastatic castrate-resistant prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Prostate cancer and prostatic diseases* 20(3):352–360. doi:10.1038/pcan.2017.23
74. Wang F, Li Z, Feng X, Yang D, Lin M (2022) Advances in PSMA-targeted therapy for prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 25(1):11–26. doi:10.1038/s41391-021-00394-5
75. Rahbar K, Afshar-Oromieh A, Jadvar H, Ahmadzadehfar H (2018) PSMA Theranostics: Current Status and Future Directions. *Mol Imaging* 17:1536012118776068. doi:10.1177/1536012118776068
76. Emmett L, Willowson K, Violet J, Shin J, Blanksby A, Lee J (2017) 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* 64(1):52–60. doi:10.1002/jmrs.227

77. Baum RP, Kulkarni HR, Schuchardt C, Singh A, Wirtz M, Wiessalla S, Schottelius M, Mueller D, Klette I, Wester H-J (2016) 177Lu-Labeled Prostate-Specific Membrane Antigen Radioligand Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Safety and Efficacy. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 57(7):1006–1013. doi:10.2967/jnumed.115.168443
78. Sartor O, Bono J de, Chi KN, Fizazi K, Herrmann K, Rahbar K, Tagawa ST, Nordquist LT, Vaishampayan N, El-Haddad G, Park CH, Beer TM, Armour A, Pérez-Contreras WJ, DeSilvio M, Kpamegan E, Gericke G, Messmann RA, Morris MJ, Krause BJ (2021) Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 385(12):1091–1103. doi:10.1056/NEJMoa2107322
79. Ahmadzadehfar H, Albers P, Bockisch A et al (2018) Lutetium-177-PSMA-Radioligandtherapie : Konsensus im Rahmen der GKV-finanzierten Versorgung zwischen den Hochschulkliniken in Aachen, Bonn, Düsseldorf, Essen und Köln und dem MDK Nordrhein. *Urologe* 57(6):709–713. doi:10.1007/s00120-018-0642-2
80. zum Winkel K *Dosimetrie Nuklearmedizin*, Bd 167, S 88–95
81. Hartmann G, Schlegel W (2006) *Physikalische Grundlagen*. In: Wannenmacher M, Debus J, Wenz F (Hrsg) *Strahlentherapie*. Mit 306 Tabellen. Springer, Berlin, Heidelberg, S 49–80
82. Stabin MG (2008) *Fundamental Concepts Calculating Radiation Dose*. In: Stabin MG (Hrsg) *Fundamentals of nuclear medicine dosimetry*. Springer Science+Business Media LLC, New York, NY, S 9–31
83. Chalkia MT, Stefanoyiannis AP, Chatziioannou SN, Round WH, Efstathopoulos EP, Nikiforidis GC (2015) Patient-specific dosimetry in peptide receptor radionuclide therapy: a clinical review. *Australas Phys Eng Sci Med* 38(1):7–22. doi:10.1007/s13246-014-0312-7
84. Siegel JA, Thomas SR, Stubbs JB, Stabin MG, Hays MT, Koral KF, Robertson JS, Howell RW, Wessels BW, Fisher DR, Weber DA, Brill AB (1999) MIRD pamphlet no. 16: Techniques for quantitative radiopharmaceutical biodistribution data acquisition and analysis for use in human radiation dose estimates. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 40(2):S. 38
85. Sundlöv A, Sjögreen-Gleisner K, Svensson J, Ljungberg M, Olsson T, Bernhardt P, Tennvall J (2017) Individualised 177Lu-DOTATATE treatment of neuroendocrine tumours based on kidney dosimetry. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 44(9):1480–1489. doi:10.1007/s00259-017-3678-4

86. Kahl-Scholz M, Vockelmann C (2017) Physikalische Grundlagen. In: Kahl-Scholz M, Vockelmann C (Hrsg) Basiswissen Radiologie. Nuklearmedizin und Strahlentherapie. Springer, Berlin, S 3–14
87. Kurth J, Kretzschmar J, Aladwan H, Heuschkel M, Gummesson A, Bergner C, Kundt G, Hakenberg OW, Krause BJ, Schwarzenböck SM (2021) Evaluation of  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT for therapy response assessment of  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA radioligand therapy in metastasized castration refractory prostate cancer and correlation with survival. *Nucl Med Commun* 42(11):1217–1226. doi:10.1097/MNM.0000000000001446
88. Kratochwil C, Fendler WP, Eiber M, Baum R, Bozkurt MF, Czernin J, Delgado Bolton RC, Ezziddin S, Forrer F, Hicks RJ, Hope TA, Kabasakal L, Konijnenberg M, Kopka K, Lassmann M, Mottaghy FM, Oyen W, Rahbar K, Schöder H, Virginini I, Wester H-J, Bodei L, Fanti S, Haberkorn U, Herrmann K (2019) EANM procedure guidelines for radionuclide therapy with  $^{177}\text{Lu}$ -labelled PSMA-ligands ( $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-RLT). *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 46(12):2536–2544. doi:10.1007/s00259-019-04485-3
89. Heuschkel M (2010) Verfahrensweisung PSMA-Therapie, Rostock
90. Kurth J, Heuschkel M, Tonn A, Schildt A, Hakenberg OW, Krause BJ, Schwarzenböck SM (2021) Streamlined Schemes for Dosimetry of  $^{177}\text{Lu}$ -Labeled PSMA Targeting Radioligands in Therapy of Prostate Cancer. *Cancers (Basel)* 13(15). doi:10.3390/cancers13153884
91. Stabin MG, Emmons MA, Segars WP, Fernald MJ (2012) Realistic reference adult and paediatric phantom series for internal and external dosimetry. *Radiat Prot Dosimetry* 149(1):56–59. doi:10.1093/rpd/ncr383
92. Stabin MG, Sparks RB, Crowe E (2005) OLINDA/EXM: the second-generation personal computer software for internal dose assessment in nuclear medicine. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 46(6):1023–1027
93. Iravani A, Violet J, Azad A, Hofman MS (2020) Lutetium-177 prostate-specific membrane antigen (PSMA) theranostics: practical nuances and intricacies. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 23(1):38–52. doi:10.1038/s41391-019-0174-x
94. Delker A, Fendler WP, Kratochwil C, Brunegrab A, Gosewisch A, Gildehaus FJ, Tritschler S, Stief CG, Kopka K, Haberkorn U, Bartenstein P, Böning G (2016) Dosimetry for ( $^{177}\text{Lu}$ )-DKFZ-PSMA-617: a new radiopharmaceutical for the

- treatment of metastatic prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 43(1):42–51. doi:10.1007/s00259-015-3174-7
95. Okamoto S, Thieme A, Allmann J, D'Alessandria C, Maurer T, Retz M, Tauber R, Heck MM, Wester H-J, Tamaki N, Fendler WP, Herrmann K, Pfob CH, Scheidhauer K, Schwaiger M, Ziegler S, Eiber M (2017) Radiation Dosimetry for <sup>177</sup>Lu-PSMA I&T in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Absorbed Dose in Normal Organs and Tumor Lesions. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 58(3):445–450. doi:10.2967/jnumed.116.178483
96. Privé BM, Peters SMB, Muselaers CHJ, van Oort IM, Janssen MJR, Sedelaar JPM, Konijnenberg MW, Zámečník P, Uijen MJM, Schilham MGM, Eek A, Scheenen TWJ, Verzijlbergen JF, Gerritsen WR, Mehra N, Kerkmeijer LGW, Smeenk RJ, Somford DM, van Basten J-PA, Heskamp S, Barentsz JO, Gotthardt M, Witjes JA, Nagarajah J (2021) Lutetium-177-PSMA-617 in Low-Volume Hormone-Sensitive Metastatic Prostate Cancer: A Prospective Pilot Study. *Clin Cancer Res* 27(13):3595–3601. doi:10.1158/1078-0432.CCR-20-4298
97. Bodei L, Cremonesi M, Ferrari M, Pacifici M, Grana CM, Bartolomei M, Baio SM, Sansovini M, Paganelli G (2008) Long-term evaluation of renal toxicity after peptide receptor radionuclide therapy with <sup>90</sup>Y-DOTATOC and <sup>177</sup>Lu-DOTATATE: the role of associated risk factors. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 35(10):1847–1856. doi:10.1007/s00259-008-0778-1
98. Yordanova A, Becker A, Eppard E, Kürpig S, Fisang C, Feldmann G, Essler M, Ahmadzadehfar H (2017) The impact of repeated cycles of radioligand therapy using <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 on renal function in patients with hormone refractory metastatic prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 44(9):1473–1479. doi:10.1007/s00259-017-3681-9
99. Hohberg M, Eschner W, Schmidt M, Dietlein M, Kobe C, Fischer T, Drzezga A, Wild M (2016) Lacrimal Glands May Represent Organs at Risk for Radionuclide Therapy of Prostate Cancer with (<sup>177</sup>)LuDKFZ-PSMA-617. *Mol Imaging Biol* 18(3):437–445. doi:10.1007/s11307-016-0942-0
100. Hofman MS, Violet J, Hicks RJ, Ferdinandus J, Thang SP, Akhurst T, Irvani A, Kong G, Ravi Kumar A, Murphy DG, Eu P, Jackson P, Scalzo M, Williams SG, Sandhu S (2018) [<sup>177</sup>Lu]-PSMA-617 radionuclide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPSMA trial): a single-centre, single-

- arm, phase 2 study. *The Lancet Oncology* 19(6):825–833. doi:10.1016/S1470-2045(18)30198-0
101. Ilan E, Sandström M, Wassberg C, Sundin A, Garske-Román U, Eriksson B, Granberg D, Lubberink M (2015) Dose response of pancreatic neuroendocrine tumors treated with peptide receptor radionuclide therapy using <sup>177</sup>Lu-DOTATATE. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 56(2):177–182. doi:10.2967/jnumed.114.148437
102. Violet J, Jackson P, Ferdinandus J, Sandhu S, Akhurst T, Iravani A, Kong G, Kumar AR, Thang SP, Eu P, Scalzo M, Murphy D, Williams S, Hicks RJ, Hofman MS (2019) Dosimetry of <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Correlations Between Pretherapeutic Imaging and Whole-Body Tumor Dosimetry with Treatment Outcomes. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 60(4):517–523. doi:10.2967/jnumed.118.219352
103. Gafita A, Wang H, Robertson A, Armstrong WR, Zaum R, Weber M, Yagubbayli F, Kratochwil C, Grogan TR, Nguyen K, Navarro F, Esfandiari R, Rauscher I, Menze B, Elashoff D, Delpassand ES, Herrmann K, Czernin J, Hofman MS, Calais J, Fendler WP, Eiber M (2022) Tumor Sink Effect in <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 PET: Myth or Reality? *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 63(2):226–232. doi:10.2967/jnumed.121.261906
104. Kratochwil C, Stefanova M, Mavriopoulou E, Holland-Letz T, Dimitrakopoulou-Strauss A, Afshar-Oromieh A, Mier W, Haberkorn U, Giesel FL (2015) SUV of <sup>68</sup>GaDOTATOC-PET/CT Predicts Response Probability of PRRT in Neuroendocrine Tumors. *Mol Imaging Biol* 17(3):313–318. doi:10.1007/s11307-014-0795-3
105. Peters SMB, Privé BM, Bakker M de, Lange F de, Jentzen W, Eek A, Muselaers CHJ, Mehra N, Witjes JA, Gotthardt M, Nagarajah J, Konijnenberg MW (2022) Intra-therapeutic dosimetry of <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 in low-volume hormone-sensitive metastatic prostate cancer patients and correlation with treatment outcome. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 49(2):460–469. doi:10.1007/s00259-021-05471-4
106. Kulkarni HR, Singh A, Schuchardt C, Niepsch K, Sayeg M, Leshch Y, Wester H-J, Baum RP (2016) PSMA-Based Radioligand Therapy for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: The Bad Berka Experience Since 2013. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 57(Suppl 3):97S-104S. doi:10.2967/jnumed.115.170167



107. Maffey-Steffan J, Scarpa L, Svirydenka A, Nilica B, Mair C, Buxbaum S, Bektic J, Guggenberg E von, Uprimny C, Horninger W, Virgolini I (2020) The  $^{68}\text{Ga}/^{177}\text{Lu}$ -theragnostic concept in PSMA-targeting of metastatic castration-resistant prostate cancer: impact of post-therapeutic whole-body scintigraphy in the follow-up. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 47(3):695–712. doi:10.1007/s00259-019-04583-2
108. Scarpa L, Buxbaum S, Kendler D, Fink K, Bektic J, Gruber L, Decristoforo C, Uprimny C, Lukas P, Horninger W, Virgolini I (2017) The  $^{68}\text{Ga}/^{177}\text{Lu}$  theragnostic concept in PSMA targeting of castration-resistant prostate cancer: correlation of SUVmax values and absorbed dose estimates. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 44(5):788–800. doi:10.1007/s00259-016-3609-9
109. Ravi Kumar AS, Hofman MS (2020) Mechanistic Insights for Optimizing PSMA Radioligand Therapy. *Clin Cancer Res* 26(12):2774–2776. doi:10.1158/1078-0432.CCR-20-0209
110. Seifert R, Kessel K, Schlack K, Weber M, Herrmann K, Spanke M, Fendler WP, Hadaschik B, Kleesiek J, Schäfers M, Weckesser M, Boegemann M, Rahbar K (2021) PSMA PET total tumor volume predicts outcome of patients with advanced prostate cancer receiving  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 radioligand therapy in a bicentric analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 48(4):1200–1210. doi:10.1007/s00259-020-05040-1
111. Current K, Meyer C, Magyar CE, Mona CE, Almajano J, Slavik R, Stuparu AD, Cheng C, Dawson DW, Radu CG, Czernin J, Lueckerath K (2020) Investigating PSMA-Targeted Radioligand Therapy Efficacy as a Function of Cellular PSMA Levels and Intratumoral PSMA Heterogeneity. *Clin Cancer Res* 26(12):2946–2955. doi:10.1158/1078-0432.CCR-19-1485
112. Birindelli G, Drobnjakovic M, Morath V, Steiger K, D'Alessandria C, Gourni E, Afshar-Oromieh A, Weber W, Rominger A, Eiber M, Shi K (2021) Is Hypoxia a Factor Influencing PSMA-Directed Radioligand Therapy?-An In Silico Study on the Role of Chronic Hypoxia in Prostate Cancer. *Cancers (Basel)* 13(14):3429. doi:10.3390/cancers13143429
113. Khawar A, Eppard E, Sinnes J, Roesch F, Ahmadzadehfar H, Kürpig S, et al. (2018): Prediction of Normal Organ Absorbed Doses for  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 Using  $^{44}\text{Sc}$ -PSMA-617 Pharmacokinetics in Patients With Metastatic Castration

*Literatur*

Resistant Prostate Carcinoma. In: Clinical Nuclear Medicine 43 (7), S. 486–491.

DOI: 10.1097/RLU.0000000000002102