

Aus der Klinik für Nuklearmedizin
der Universität zu Köln
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. Alexander Drzezga

Klinische Beurteilung der Wirksamkeit und Toxizität der Lu-177-PSMA-Ligandentherapie bei kastrationsresistentem Prostatakarzinom

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Charlotte Anna Engels, geb. Schneider
aus Köln

promoviert am 14. November 2022

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln

2021

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink
1. Gutachter: Professor Dr. med. M. Schmidt
2. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. Dr. h.c. A. Heidenreich

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Herrn Prof. Dr. med. Matthias Schmidt
Frau Dr. Christina Samel (Wissenschaftliche Mitarbeiterin AG Medizinische Statistik)
Herrn PD Dr. med. Jochen Hammes
Herrn Dr. med. Philipp Träger

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Der dieser Arbeit zugrunde liegenden Datensatz wurde von Herrn Prof. Dr. med. Matthias Schmidt der Klinik für Nuklearmedizin der Uniklinik Köln zur Verfügung gestellt und durch mich vervollständigt. Hierbei habe ich Laborwerte, Therapie- und Patientendaten aus den digitalen („Orbis“ und „Medos“) und analogen (Aktenarchiv) Patientenakten extrahiert und den Datensatz somit erweitert. Die Bildauswertung der PSMA-PET/CTs wurde von PD Dr. Jochen Hammes und Dr. Philipp Träger mit den Systemen „Impax“ und „Syngo.via“ durchgeführt. Die statistische Analyse aller verwendeten Datensätze und Fallberichte erfolgte durch mich selbst und in Zusammenarbeit mit Frau Dr. Christina Samel der AG Medizinische Statistik der Universität zu Köln über das Statistikprogramm IBM Statistics Version 25 und 26 der Firma IBM Corporation.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 14.12.2021

Unterschrift: .....

Danksagung

Von ganzem Herzen bedanken möchte ich mich insbesondere bei meinem Doktorvater, Prof. Dr. Matthias Schmidt, ohne dessen Zutun diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Vielen Dank für die stete Bereitschaft mir mit Rat und Tat zur Seite zu stehen und alle Fragen und Unklarheiten aus dem Weg zu räumen. Ich hätte mir keinen besseren Doktorvater wünschen können.

Auch bedanken möchte ich mich bei Dr. Christina Samel, Dr. Philipp Träger und PD Dr. Jochen Hammes. Danke für die fachkundige Unterstützung und Expertise beim Auswerten und Interpretieren der statistischen Daten und der Bildgebung.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern. Ohne eure jahrelange Unterstützung wäre ich heute nicht da wo ich bin. Vielen Dank für die unzählbaren Stunden, die Ihr mir mit Gesprächen, Brainstorming und gutem Zureden geschenkt habt. Danke, dass ihr so tolle Eltern seid.

Danken möchte ich auch meinem liebsten Freund und Partner Jonas, für den keine technischen Herausforderungen zu groß und kein Word-Dokument zu widerspenstig war. Danke, dass du mich immer wieder auf den richtigen Weg führst, wenn ich mich verlaufen habe.

Zum Schluss möchte ich noch meinen Geschwistern danken, die mir immer beratend zur Seite standen und mich mit ihrer Kreativität, vielen guten Ideen und inspirierenden Gesprächen auf neue Pfade gebracht haben.

Meinen Eltern und meinem lieben Jonas.

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung	13
2. Einleitung.....	15
2.1 Prostatakarzinom.....	15
2.1.1 Epidemiologie.....	15
2.1.2 Risikofaktoren	15
2.1.3 Vorsorgeuntersuchung.....	16
2.1.4 Diagnostik	16
2.1.5 Klassifikation	17
2.1.5.1 TNM-Klassifikation.....	17
2.1.5.2 Gleason- Klassifikation	18
2.1.6 Staging.....	19
2.1.7 Therapie.....	20
2.1.7.1 „Active Surveillance“ und „Watchful Waiting“	21
2.1.7.2 Radikale Prostatektomie.....	22
2.1.7.3 Perkutane Strahlentherapie.....	22
2.1.7.4 Brachytherapie.....	23
2.1.7.5 Hormonablative Therapie	23
2.1.7.6 Chemotherapie	24
2.1.7.7 Abirateron	24
2.1.7.8 Enzalutamid.....	24
2.1.7.9 Radium-223-Therapie.....	25
2.1.7.10 Weitere Begleitmedikation.....	25

2.1.8 Lu-177-PSMA-Ligandentherapie.....	26
2.1.8.1 Prostataspezifisches Membranantigen.....	26
2.1.8.2 Wirkmechanismus	26
2.1.8.3 Therapieindikationen	27
2.1.8.4 Therapieschema	28
2.1.8.5 Nebenwirkungen.....	29
2.1.8.6 Studienlage.....	29
2.1.8.7 Aktueller Stellenwert in der Therapie des Prostatakarzinoms	30
2.1.9 Prognose.....	30
2.2 Fragestellung und Ziel der vorliegenden Arbeit.....	31
3. Material und Methoden	32
3.1 Patientenkollektiv und Einschlusskriterien	32
3.2 Datenerhebung.....	32
3.2.1 Kodierung der Variablen	32
3.2.2 Metastasierungsmuster.....	33
3.2.3 Initiale Tumorklassifikation	33
3.2.4 Initialtherapie und Begleitmedikation	33
3.2.5 Therapiezyklen und Therapieaktivität	34
3.2.6 Verlaufsdaten	35
3.2.6.1 Laborparameter	35
3.2.6.1.1 PSA.....	35
3.2.6.1.2 Andere	36
3.2.6.2 Toxizitätskriterien des National Cancer Institutes.....	37

3.2.6.3 Bildgebende Diagnostik	38
3.2.6.4 Definition des Therapieansprechens und der Responsekriterien	39
3.2.6.4.1 PSA- Wert	39
3.2.6.4.2 Bildgebung	39
3.3 Studienendpunkte	40
3.4 Statistische Auswertung	40
3.5 Ethikvotum	41
4. Ergebnisse	42
4.1 Charakterisierung der Patienten	42
4.1.1 Altersverteilung	43
4.1.2 Metastasierungsmuster	43
4.1.3 Initiale Tumorklassifikation	44
4.1.3.1 TNM Klassifikation	44
4.1.3.2 Gleason-Score	44
4.1.4 Initialtherapie und Begleitmedikation	45
4.1.5 Therapiezyklen und Therapieaktivität	47
4.2 Therapietoxizität	48
4.3 PSA- Wert Entwicklung	50
4.3.1 Konversion von „Non-Responder“ zu „Responder“ im Verlauf.....	54
4.4 Ergebnisse PSMA-PET/CT	59
4.4.1 Lymphknoten- und Organmetastasen	59
4.4.2 Knochenmetastasen	60
4.5 Überleben	62

4.5.1 Überlebensanalyse PSA-Entwicklung.....	62
4.5.2 Überlebensanalyse Therapiezyklen	64
4.5.3 Überlebensanalyse Anzahl Vortherapien.....	65
4.5.4 Überlebensanalyse Therapieaktivität	66
4.5.5 Überlebensanalyse AP und LDH	67
4.5.6 Überlebensanalyse RECIST und PERCIST.....	68
4.5.7 Überleben in der uni- und multivariaten Cox- Regression	69
5. Diskussion.....	70
5.1 Studiendesign.....	70
5.2 Altersverteilung.....	71
5.3 Metastasierungsmuster	72
5.4 Initiale Tumorklassifikation	73
5.5 Initialtherapie und Begleitmedikation.....	74
5.6 Therapiezyklen und Therapieaktivität.....	75
5.7 Therapietoxizität	77
5.8 PSA-Wert Entwicklung	80
5.9 Ergebnisse PSMA-PET/CT	84
5.10 Überlebensanalysen.....	89
5.10.1 Überlebensanalyse PSA-Entwicklung.....	91
5.10.2 Überlebensanalyse Therapiezyklen und Therapieaktivität.....	91
5.10.3 Überlebensanalyse Vortherapien.....	93
5.10.4 Überlebensanalyse AP und LDH	94

5.10.5 Überlebensanalyse anatomisches (RECIST) versus molekulares (PERCIST) Therapieansprechen	95
5.10.6 Überleben in der uni- und multivariaten Cox-Regression	95
6. Literaturverzeichnis	97
7. Anhang.....	105
7.1 Abbildungsverzeichnis.....	105
7.2 Tabellenverzeichnis.....	106
7.3 Abbildungen.....	107
7.4 Tabellen.....	109
8. Vorabveröffentlichung von Ergebnissen.....	112

Abkürzungsverzeichnis

ALT	Alanin-Aminotransferase
AP	Alkalische Phosphatase
AQS	Analgesic Quantification Scale
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUA	American Urological Association
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP17A1	Cytochrome P17A1
DGN	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EAU	European Association of Urology
EBONI	Evaluation of Bone Involvement
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
F	Fluor
FDG	Fluorodeoxyglucose
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
Ga	Gallium
GBq	Giga-Becquerel
GII	Glandulae
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
Gy	Gray
Hb	Hämoglobin
HDR	High-dose-rate
ID	Patienten-Identifikationsnummer
KI	Konfidenzintervall
k.A.	keine Angaben
LDH	Laktat-Dehydrogenase
LDR	Low-dose-rate
Leukos	Leukozyten
LH	Luteinisierungshormon

Lu	Lutetium
mCRPC	Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom
MRT	Magnetresonanztomographie
PCWG	Prostate Cancer Working Group
PERCIST	Positron Emission Response Criteria in Solid Tumors
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PSMA	Prostata-spezifisches Membranantigen
QoL	Quality of Life
Ra	Radium
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
ROI	Region of Interest
s.	siehe
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
SULpeak	SUV normalized to lean body mass
SUV	Standard Uptake Value
SUVmax	Maximal Standard Uptake Value
Thrombos	Thrombozyten
u.s.w.	und so weiter
UICC	Union internationale contre le cancer
WHO	World Health Organization
z.B.	zum Beispiel
µl	Mikroliter

1. Zusammenfassung

Das Prostatakarzinom ist weltweit eine der häufigsten malignen Neoplasien des Mannes und gewinnt in unserer Gesellschaft im demographischen Wandel zunehmend an Bedeutung. Insbesondere die Behandlung der Männer mit einem kastrationsresistenten, metastasierten Prostatakarzinom stellt eine besondere Herausforderung dar und bringt, als Tumorerkrankung im Endstadium, spezifische Ansprüche an seine Therapie mit sich. Die Lu-177-PSMA-Ligandentherapie ist eine Radionuklidtherapie, die aktuell als individueller Heilversuch zur Therapie des kastrationsresistenten, metastasierten Prostatakarzinoms eingesetzt wird und durch eine Bindung an das prostataspezifische Membranantigen (PSMA) der Tumorzellen eine endogene Bestrahlung des Tumors bewirkt. Ziel dieser Dissertation war eine retrospektive Analyse der Wirksamkeit und Toxizität der Lu-177-PSMA-Ligandentherapie in einem Patientenkollektiv von 56 Patienten, die im Zeitraum vom 01.11.2014 bis zum 31.12.2018 an der Uniklinik Köln behandelt wurden. Alle untersuchten Patienten hatten ein kastrationsresistentes, metastasiertes Prostatakarzinom und waren multipel vorthesapiert. Die Datenerhebung erfolgte aus den elektronischen und analogen Patientenakten. Die primären Studienendpunkte dieser Analyse waren die Auswirkungen der Lu-177-PSMA-Ligandentherapie auf das Gesamtüberleben der Patienten und das Therapieansprechen im PSMA-PET/CT klassifiziert nach RECIST und PERCIST Kriterien. Primärer Surrogatendpunkt war das Therapieansprechen, gemessen am PSA-Abfall und klassifiziert nach PCWG-Kriterien. Als sekundäre Studienendpunkte wurden die Sicherheit und Verträglichkeit der Therapie anhand einer Klassifikation nach CTCAE gewählt.

Die 56 Patienten des Kollektivs erhielten mindestens einen und maximal vier Therapiezyklen. Insgesamt wurden 139 Therapiezyklen mit einer mittleren Therapieaktivität von 6,8 GBq pro Zyklus durchgeführt. 26 Patienten (54%) hatten einen PSA-Abfall $\geq 50\%$ unter Therapie und damit eine „Response“, 13 (27%) hatten eine „Stable Disease“ und 9 (19%) eine „Progression“ nach PCWG1-Kriterien. 39 Patienten (70%) hatten einen PSA-Abfall in beliebiger Höhe. 10 Patienten, die nach dem ersten Therapiezyklus „Non-Responder“ nach PCWG1-Kriterien waren, wechselten nach dem zweiten Therapiezyklus in die „Response“. In der Bildauswertung der Lymphknoten- und Organmetastasen im PSMA-PET/CT hatten 10 Patienten (37%) eine „Partial Response“ nach RECIST und 15 (54%) eine „Partial Metabolic Response“ nach PERCIST. Die verbreitetste Therapietoxizität war eine Anämie. Sie trat bei 17 Patienten (32%) auf, wovon 15 (28%) eine Verschlechterung um einen Grad nach CTCAE und zwei (4%) eine Verschlechterung um zwei Grad nach CTCAE hatten. Eine schwere Hämatoxizität (Grad 3) trat insgesamt bei vier Patienten (8%) auf. Kein Patient erlitt eine schwere Hepatotoxizität oder Nephrotoxizität und es gab keine therapieassoziierten Todesfälle. Das mediane Überleben im Kollektiv lag bei 16 Monaten. 26 Patienten sind im Beobachtungszeitraum verstorben.

Patienten mit einem PSA-Abfall unter Lu-177-PSMA-Ligandentherapie hatten ein signifikant längeres medianes Überleben ($p < 0,05$) als Patienten ohne PSA-Abfall (22 vs. 7 Monate). Darüber hinaus zeigten die Parameter PSA-Abfall $\geq 50\%$ ($p = 0,001$), > 2 erhaltene Therapiezyklen ($p = 0,001$), eine kumulative Gesamttherapieaktivität $> 15\text{GBq}$ ($p = 0,001$) und eine AP ≤ 220 [U/l] vor Therapiebeginn ($p = 0,001$) einen statistisch signifikanten Zusammenhang mit einem längeren medianen Überleben, der auch in der multivariaten Cox-Regression bestehen blieb.

Die vorliegende retrospektive Arbeit zeigt somit ein gutes Therapieansprechen und eine geringe Therapietoxizität der Lu-177-PSMA-Ligandentherapie bei Patienten mit einem kastrationsresistenten, metastasierten Prostatakarzinom. Die Daten weisen darauf hin, dass mindestens zwei Therapiezyklen durchgeführt und die maximal verträgliche Dosis appliziert werden sollte, um einen Therapieeffekt zu erzielen. Vor allem die gute Therapieverträglichkeit und die unkomplizierte Anwendung sind Qualitäten von großer Bedeutung bei einer palliativen Therapiemaßnahme wie dieser und verschafft der Lu-177-PSMA-Ligandentherapie einen nennenswerten Vorteil gegenüber anderen Drittlinientherapien. Diese Dissertation bestätigt also die bisherigen Ergebnisse der Literatur und unterstützt die Auffassung, dass es ein modernes Therapieverfahren mit großem Zukunftspotential ist.

2. Einleitung

2.1 Prostatakarzinom

2.1.1 Epidemiologie

Das Lebenszeitrisko eines Mannes der westlichen Welt, ein Prostatakarzinom zu entwickeln, liegt bei etwa 40%. Von den betroffenen Männern werden ca. 10% symptomatisch und wiederum 3% versterben an den Folgen des Prostatakarzinoms.¹ Studien haben gezeigt, dass es geographische und ethnische Häufungen des Prostatakarzinoms gibt. Die weltweit höchste Inzidenz liegt in der Gruppe der afroamerikanischen Männer (185,4/100.000).^{2,3} In Europa ergibt sich ein Nord-Süd-Gefälle, bei dem Schweden die höchste und Griechenland die niedrigste Inzidenz des Prostatakarzinoms zeigt.^{2,4} Dennoch ist die Mortalität der Patienten europaweit sehr ähnlich mit etwa 15-30/100.000 Menschen.⁵

In Deutschland ist das Prostatakarzinom mit etwa 60.000 neuerkrankten Männern pro Jahr die häufigste maligne Neoplasie des Mannes und mit rund 13.000 krankheitsassoziierten Todesfällen pro Jahr die zweithäufigste Krebstodesursache nach dem Bronchialkarzinom.^{2,5} Darüber hinaus beträgt das Lebenszeitrisko für die Entwicklung eines Prostatakarzinoms in Deutschland 11,9% wobei das mittlere Erkrankungsalter bei 71 Jahren liegt. Die absolute 5 Jahres- Überlebensrate liegt bei 76% und das mittlere Sterbealter bei 79 Jahren.⁵ Im Vergleich dazu ist die Inzidenz des Prostatakarzinoms in der Altersgruppe der 30-34 Jährigen nahezu 0.² Autopsistische Untersuchungen bei denen Serienschnitte der Prostata von über 90-Jährigen angefertigt wurden, zeigten bei 70-100% der Patienten ein Prostatakarzinom.⁶ Das Prostatakarzinom ist also überwiegend eine Erkrankung des älteren Mannes.

2.1.2 Risikofaktoren

Der wahrscheinlich wichtigste Risikofaktor für die Entwicklung eines Prostatakarzinoms ist das Alter (s. 2.1.1 Epidemiologie). Darüber hinaus besteht ein erhöhtes Risiko, wenn Verwandte ersten Grades, insbesondere wenn der Bruder eines Patienten betroffen ist und ein steigendes Risiko, wenn mehrere Familienmitglieder betroffen sind.⁷ Das Risiko für Verwandte ersten Grades ist etwa zweifach erhöht.² Etwa 10-15% aller Prostatakarzinome sind hereditären Ursprungs.⁸

Neben diesen beiden wissenschaftlich gut belegten Risikofaktoren, gibt es eine Reihe von untergeordneten und bisher nicht hinreichend untersuchten Faktoren, wie der sozioökonomische Status und Ernährungsgewohnheiten, die sich im Nord- Süd Gefälle Europas und im West- Ost Gefälle weltweit widerspiegeln.²

2.1.3 Vorsorgeuntersuchung

In Deutschland ist gesetzlich vorgesehen, dass alle Männer ab dem 45. Lebensjahr eine jährliche Früherkennungsuntersuchung kostenlos in Anspruch nehmen können. Diese Untersuchung sieht ausschließlich eine digital-rektale Tastuntersuchung der Prostata vor.⁹ Im Rahmen der Diagnostik und Verlaufskontrolle des Prostatakarzinoms ist der PSA-Marker in den letzten Jahren ein klinisch häufig verwendeter Marker, der von vielen Patienten auch zur Vorsorgeuntersuchung nachgefragt wird. Die Bestimmung des PSA ist jedoch kein Teil der gesetzlich vorgesehenen Vorsorgeuntersuchung.

Ein systematischer Review der *Cochrane Collaboration* von 2013 fasste Ergebnisse aus 5 RCTs zum PSA-Screening weltweit zusammen und bewertete diese.¹⁰ Insgesamt kam die Autorengruppe zu dem Ergebnis, dass das PSA-Screening die prostatakrebspezifische Mortalität nicht signifikant senken kann und Überdiagnosen und Behandlungen der Patienten durch diese Art von Screening zunehmen. Die Autoren empfahlen das Screening dann durchzuführen wenn der Patient über Vor- und Nachteile aufgeklärt wurde und eine Lebenserwartung von über 10 Jahren hat.¹⁰ Die *S3-Leitlinie* für das Prostatakarzinom nahm dieses Problem auf: es wird empfohlen, den PSA- Wert nur bei explizitem Patientenwunsch, oder nach Aufklärung über die Früherkennung und Abwägen von Vor- und Nachteilen mit dem Patienten, zu bestimmen.²

Die Prostatastanzbiopsie soll als Früherkennungsmethode nur dann eingesetzt werden, wenn der PSA ≥ 4 ng/ml bei erstmaliger Bestimmung ist, ein rascher PSA-Anstieg bei längerer Kontrolle vorliegt, oder ein auffälliger Befund bei der digital-rektalen Untersuchung festgestellt wird.² Die Durchführung weiterer bildgebender Verfahren wird nicht empfohlen.²

2.1.4 Diagnostik

Zur Primärdiagnose des Prostatakarzinoms werden folgende Verfahren durch die *S3-Leitlinie* empfohlen. Wie auch bei der Früherkennungsuntersuchung, sollte jede Diagnostik mit der digital-rektalen Untersuchung beginnen. Zusätzlich kann eine transrektale Ultraschalluntersuchung eingesetzt werden.^{2,11} Beide Untersuchungen haben nur eine limitierte Aussagekraft und können durch eine MRT und sollten durch eine Stanzbiopsie ergänzt werden. Die *S3-Leitlinie* empfiehlt hierbei für die Stanzbiopsie eine Kombination aus einem systematischen Biopsie-Verfahren und der MRT-gesteuerten gezielten Biopsie, da diese Methode bessere Detektionsraten erzielt. Das PSMA-PET/CT soll laut *S3-Leitlinie* nicht als diagnostisches Verfahren zur Erstdiagnose des Prostatakarzinoms eingesetzt werden.²

2.1.5 Klassifikation

Das Prostatakarzinom wird durch folgende zwei Klassifikationen eingeteilt, die wichtige Anhaltspunkte zum weiteren diagnostischen und therapeutischen Vorgehen geben und daher für jeden Patienten mit einem Prostatakarzinom bestimmt werden sollten.

2.1.5.1 TNM-Klassifikation

Die „*Union International contre le cancer*“ veröffentlicht seit 1950 die aktuellen Leitlinien für die TNM-Klassifikation aller Tumorentitäten.¹² Dabei bezieht sich die Klassifikation auf folgende Kriterien:

- T: primäre Tumorgröße
- N: regionaler Lymphknotenbefall
- M: anderer metastatischer Befall

Je nachdem welcher Tumor klassifiziert wird, ergeben sich verschiedene Unterkategorien in den drei Hauptkategorien T, N und M. Die TNM-Klassifikation für das Prostatakarzinom wird in Tabelle 1 zusammengefasst.^{2,8}

Tabelle 1: TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms.⁸

T1	Tumor nicht zu tasten und nicht sichtbar durch Bildgebung
T1a	Zufällig in entferntem Gewebe gefunden, in weniger als 5% des Gewebes nachweisbar
T1b	Zufällig in entferntem Gewebe gefunden, in mehr als 5% des Gewebes nachweisbar
T1c	Durch Stanzbiopsie bei erhöhtem PSA nachgewiesen
T2	Tumor auf die Prostata begrenzt
T2a	Tumor nimmt weniger als die Hälfte eines Prostatalappens ein
T2b	Tumor nimmt mehr als die Hälfte eines Prostatalappens ein
T2c	Tumor ist in beiden Prostatalappen eingewachsen
T3	Tumor ist durch die Kapsel gewachsen
T3a	Ein-oder beidseitig die Kapsel durchbrechend
T3b	In die Samenblase eingewachsen
T4	Tumor wächst in die umliegenden Organe
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen
N1	Regionale Lymphknotenmetastasen
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
M1a	Nicht regionäre Lymphknoten
M1b	Knochen
M1c	Andere Lokalisationen

2.1.5.2 Gleason- Klassifikation

Die Gleason- Klassifikation ist neben dem TNM-Stadium die wichtigste Einteilung, die für das Prostatakarzinom erfolgen sollte. Es handelt sich um eine histologische Klassifikation, die das Prostatagewebe in 5 Grundmuster einteilt und in Tabelle 2 zusammengefasst wird.⁶

Tabelle 2: Gleason-Klassifikation des Prostatakarzinoms.⁶

Gleason-Grad	Histologische Differenzierung
Gleason 1	Hochdifferenziertes Adenokarzinom
Gleason 2	Etwas weniger differenziert, nur umschriebene Herde betroffen
Gleason 3	Mäßig differenziert, kleine ungleichmäßige Drüsen, diffuse Infiltration des umliegenden Gewebes
Gleason 4	Fusion der kleinen Drüsen, „Drüse-in-Drüse-Muster“
Gleason 5	Anaplastisches Karzinom, solide Tumorstränge

Mit Hilfe der Gleason-Klassifikation kann der Gleason-Score für den Patienten berechnet werden. Für das Prostatektomie- Präparat wird das häufigste und das zweithäufigste histologische Grundmuster addiert und für das Stanzbiopsat das häufigste mit dem am schlechtesten differenzierten Grad addiert. Hat ein Patient im Prostatektomiepräparat beispielsweise als häufigstes Muster Grad 3 und als zweithäufigstes Grad 4, so ergibt sich ein Gleason Score von $3+4=7$.⁶ Dabei ist zu beachten, dass in Stanzbiopsien der peripheren Zone, in der 90% aller Prostatakarzinome lokalisiert sind, die Grundmuster 1 und 2 nicht zu finden sind und somit rechnerisch der niedrigste Gleason-Score bei $3+3=6$ liegt.^{2,8}

2.1.6 Staging

Für Therapieempfehlung und Risikoabschätzung des Prostatakarzinoms ist es von großer Bedeutung prätherapeutisch ein gezieltes und dem Prostatakarzinom angepasstes Staging durchzuführen und die Ergebnisse in Risikogruppen einzuteilen. Die Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms wird anhand der UICC-Klassifikation durchgeführt, die auf der Basis des TNM-Systems eine Einteilung in Stadium I-IV vornimmt wie in Tabelle 3 zusammengefasst.¹³

Tabelle 3: UICC-Klassifikation 7.Auflage.¹³

TNM	UICC I	UICC II	UICC III	UICC IV
T	T1a-c, T2a	T2b, T2c	T3	Jedes T
N	N0	N0	N0	Jedes N
M	M0	M0	M0	M0/M1

Die UICC Stadien I und II werden als lokal begrenztes Prostatakarzinom bezeichnet. Das UICC Stadium III, sowie Stadium IV (T4,N0,M0) als lokal fortgeschrittenes und UICC Stadium IV (N1/M1) als fortgeschrittenes bzw. metastasiertes Prostatakarzinom bezeichnet.²

Zur Risikoabschätzung des Rezidivrisikos eines Patienten mit lokal begrenztem oder lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom wird die Einteilung der „European Association of Urology“ (EAU) eingesetzt, die das Prostatakarzinom in niedrig-, mittel- und hochrisiko Karzinom unterteilt.¹⁴ Sie bezieht den PSA, Gleason-Score und das TNM-Stadium und somit die wichtigsten prognostischen Parameter für das Prostatakarzinom des Patienten mit ein. Die Risikolevel nach EAU sind in Tabelle 4 dargestellt.¹⁴

Tabelle 4: EAU Rezidivrisikogruppen für lokal begrenztes und lokal fortgeschrittenes Prostatakarzinom.¹⁴

Risikolevel	PSA	und/oder	Gleason-Score	und/oder	TNM-Stadium
Niedriges Risiko	< 10 ng/ml	und	≤ 6	und	T1-T2a
Mittleres Risiko	10-20 ng/ml	oder	7	oder	T2b
Hohes Risiko	> 20 ng/ml	oder	8-10	oder	≥ T2c

Diese Risikogruppen- Einteilung ermöglicht ein, auf den Tumor angepasstes, präzises Staging und umgeht unnötige Zusatzdiagnostik. Beispielsweise empfiehlt die S3- Leitlinie keine weiterführende Bildgebung zum Staging, bei Patienten mit niedrigem Risiko nach EAU und Tumorstadium cT1 durchzuführen.² Außerdem sollten Patienten mit einem niedrigem Risiko

Prostatakarzinom keine Knochenszintigraphie und kein CT bekommen, da in dieser Gruppe die Wahrscheinlichkeit für eine Metastasierung bei unter 6% liegt.¹⁵

2.1.7 Therapie

Entsprechend den Empfehlungen der *S3-Leitlinie* ergeben sich für die verschiedenen Erkrankungsstadien des Prostatakarzinoms unterschiedliche Therapieoptionen. Die wichtigsten werden in Tabelle 5 aufgelistet.²

Tabelle 5: Tumorstadium und Therapieoptionen nach S3-Leitlinien.²

Tumorstadium	Therapieoptionen
Lokal begrenztes und lokal fortgeschrittenes Prostatakarzinom	Kurativ <ul style="list-style-type: none"> • „Active Surveillance“ • Radikale Prostatektomie/ Lymphadenektomie • Perkutane Strahlentherapie • LDR-/ HDR-Brachytherapie
	Palliativ <ul style="list-style-type: none"> • „Watchful Waiting“ • Hormonablative Therapie • Bestrahlungsmaßnahmen
PSA-Rezidiv	<ul style="list-style-type: none"> • Perkutane Salvage-Strahlentherapie • Salvage-Prostatektomie
Hormonsensitives metastasiertes Prostatakarzinom	<ul style="list-style-type: none"> • Hormonablative Therapie • Chemotherapie • Abirateron
Androgenunabhängiges oder kastrationsresistentes, metastasiertes Prostatakarzinom	<ul style="list-style-type: none"> • Bestrahlungsmaßnahmen • Chemotherapie • Abirateron • Enzalutamid • Radium-223 Therapie

Ein Rezidiv des Prostatakarzinoms ist definiert als PSA-Anstieg nach kurativ intendierter Therapie. Bei Zustand nach radikaler Prostatektomie ist das Rezidiv definiert als PSA-Anstieg von über 0,2 ng/ml in zwei Messungen. Nach der perkutanen Strahlentherapie als PSA-Anstieg von mehr als 2 ng/ml über den PSA- Nadir nach Behandlung.²

Als kastrationsresistent wird ein Prostatakarzinom laut *EAU-Leitlinien* bezeichnet, wenn unter einem Serumtestosteron < 50 ng/dL der PSA-Wert in drei aufeinanderfolgenden Wochen ansteigt (davon zwei Mal mindestens doppelt so hoch wie der PSA-Nadir und über 2 ng/ml), oder ein radiologischer Progress vorliegt.¹⁴ Die Therapie des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms ist immer palliativ. Ziel der Therapie ist die Verlängerung der Überlebenszeit, Linderung der krankheitsassoziierten Symptomatik, aber auch das Vermeiden von therapieassoziierten Nebenwirkungen.²

In den folgenden Abschnitten sollen nun die wichtigsten einzelnen Therapieoptionen ausführlicher behandelt werden. Insbesondere die kurativen, aber auch die wichtigsten palliativen Optionen werden vorgestellt. Sowohl die *S-3 Leitlinie*, als auch *AUA- und EAU-Leitlinien* kommen zum Ergebnis, dass keine allgemeine Empfehlung für eine lokale Therapie ausgesprochen werden kann, da es bisher keine RCT gibt, die alle Therapieoptionen vergleicht. Es steht allerdings fest, dass einzelne Therapieoptionen sich bei unterschiedlichen Tumorstadien und Risikoprofilen besser oder schlechter eignen und dass patientenspezifische Charakteristika eine wichtige Rolle bei der Wahl spielen.^{2,16,17}

2.1.7.1 „Active Surveillance“ und „Watchful Waiting“

Die Erkrankung kann zunächst im Rahmen der „Active Surveillance“ überwacht werden. Diese aktive Überwachung kann beim Erfüllen folgender Kriterien durchgeführt werden:^{2,18–20}

- Tumorstadium cT1, cT2a
- Gleason-Score ≤ 6
- PSA ≤ 10 ng/ml
- Tumor in ≤ 2 von 10-12 Stanzen
- $\leq 50\%$ Tumor in einer Stanze

Bei der aktiven Überwachung des Tumors, werden beim Patienten in regelmäßigen Abständen Tumorprogression und PSA- Progression kontrolliert. Im Gegensatz zum „Watchful Waiting“, bei dem eine langfristige Beobachtung mit anschließender palliativer Behandlung angestrebt wird, ist das Ziel der „Active Surveillance“ das rechtzeitige Einschreiten und Einleiten einer kurativen Therapie, wenn sich ein Tumorprogress ergibt und die oben genannten Kriterien nicht mehr erfüllt werden, oder der Patient einen Strategiewechsel wünscht.^{21,22} Das „Watchful Waiting“ hingegen zielt von Beginn an auf eine palliative und rein symptomorientierte Therapie ab.²¹ Der Zeitpunkt an dem die palliativen Interventionen beginnen hängt alleine von den Symptomen des Patienten ab.²² Dieses Vorgehen soll insbesondere mit älteren Patienten besprochen werden, deren Lebenserwartung unter 10 Jahren beträgt und die einen Gleason Score ≤ 7 haben.^{23–25}

2.1.7.2 Radikale Prostatektomie

Bei der radikalen Prostatektomie wird die gesamte Prostata entnommen und von Urethra und Blase abgesetzt. Zusätzlich werden je nach Lokalisation und Ausdehnung des Tumors die Gll. Vesiculosae entnommen (Prostatovesikulektomie) und eine beidseitige Lymphadenektomie durchgeführt.¹⁴ Bei der Lymphadenektomie sollen mindestens 10 Lymphknoten entnommen und mindestens die Fossa obturatoria und das Stromgebiet der A. iliaca externa abgedeckt werden.¹⁴ Es gibt zurzeit jedoch keine generelle Empfehlung für die Lymphadenektomie.² Vergleicht man den palliativen Ansatz des „Watchful Waitings“ mit der radikalen Prostatektomie, so zeigt sich bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom, die einen PSA unter 50 ng/ml und eine Lebenserwartung von mindestens 10 Jahren haben, eine signifikante Reduktion der Erkrankungsprogression, des Auftretens von Fernmetastasen und der prostatakarzinomspezifischen Gesamtmortalität im Kollektiv der prostatektomierten Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe.^{2,26,27} Die radikale Prostatektomie bringt verschiedene operationsspezifische Komplikationen mit sich, die allerdings je nach Operationsverfahren und Erfahrung des Operateurs stark variieren können.² Die häufigsten Komplikationen sind der unfreiwillige Urinverlust (0-15 von 100 operierten Männern) und die Impotenz durch erektile Dysfunktion (29-100 von 100 operierten Männern).² Grundsätzlich tritt eine erektile Dysfunktion nach radikaler Prostatektomie häufiger als nach perkutaner Bestrahlung auf. Die im „*New England Journal of Medicine*“ veröffentlichte britische „*Protect-Studie*“ zeigte, dass sich nach sechs Jahren bei 22% der prostatektomierten Patienten und bei 12% der bestrahlten Patienten eine erektile Dysfunktion fand.²⁸⁻³⁰ Männer, die eine Prostatektomie erhalten haben sind 12-18 Monate nach Behandlung deutlich seltener sexuell aktiv als nach allen anderen Primärtherapieoptionen.³¹ Zusätzlich dazu zeigte eine andere Studie jedoch, dass bei Patienten mit einem Hochrisiko-Prostatakarzinom keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der erektilen Dysfunktion zwischen prostatektomierten und bestrahlten Patienten nach drei Jahren bestand.³²

2.1.7.3 Perkutane Strahlentherapie

Bei der perkutanen Strahlentherapie wird die Prostataloge mit einer Gesamtstrahlendosis von etwa 74 bis 80 Gy bestrahlt.² Bei einem lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom sollte die perkutane Strahlentherapie nur in Kombination mit einer langfristigen hormonablativen Therapie angewendet werden.² Eine spezifische Nebenwirkung, die grundsätzlich für alle radiotherapeutischen Verfahren, aber im Rahmen des Prostatakarzinoms insbesondere für die perkutanen Strahlentherapie gilt, ist das Auftreten von Zweitmalignomen, das laut Studien signifikant erhöht ist.³³⁻³⁵ In der randomisierten *ProtectT-Studie* aus 2016 wurden Daten von Patienten (n=1643) mit den drei möglichen Primärtherapieverfahren: „Active Surveillance“,

radikale Prostatektomie und die perkutane Strahlentherapie, 10 Jahren nach Therapie, im Hinblick auf Mortalität und Inzidenz von Metastasen miteinander verglichen.²⁸ Die Mortalität war bei allen drei Therapieverfahren vergleichbar. Allerdings zeigten sich deutliche Unterschiede in der Inzidenz von Metastasen. Bei der Patientengruppe, die mit „Active Surveillance“ beobachtet wurden, gab es in etwa doppelt so viele Fälle von Metastasierung wie bei der operativen- und der Strahlentherapie.²⁸

2.1.7.4 Brachytherapie

Als vierte Primärtherapieoption des lokal begrenzten und des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms besteht die Möglichkeit der Brachytherapie. Man unterscheidet zwei Formen der Brachytherapie. Zum einen die LDR- Brachytherapie, bei der dauerhaft Implantate als Strahlenquellen in der Prostata positioniert werden und zum anderen die HDR- Brachytherapie, bei der die Strahlenquellen nach Therapie wieder entfernt werden und eine höhere Gesamtstrahlendosis appliziert wird.³⁶ Die LDR- Brachytherapie wird zur Therapie von lokal begrenzten Niedrigrisiko-Karzinomen eingesetzt. Bei lokal fortgeschrittenen Tumoren mit intermediärem bis hohem Risikoprofil sollte die HDR- Brachytherapie in Kombination mit der perkutanen Strahlentherapie eingesetzt werden.² Auch wenn die Datenlage zum Vergleich der Brachytherapie mit den anderen Primärtherapien schlecht ist, zeigt sich zum Beispiel, dass die LDR- Brachytherapie im Vergleich zur perkutanen Strahlentherapie und der Prostatektomie, seltener zu Harninkontinenz, Harnverhalt, oder einer eingeschränkten Enddarmfunktion führt.^{16,37}

2.1.7.5 Hormonablative Therapie

Ziel der hormonablativen Therapie ist die Androgendeprivation. Das Therapiekonzept der Hormonablation beruht auf der Gegebenheit, dass das Prostatakarzinom ein hormonsensibles Karzinom ist und unter Einfluss von Androgenen wächst.³⁸ Die Androgendeprivation kann grundsätzlich durch zwei unterschiedliche Therapiekonzepte erreicht werden.¹⁴

Erstens, indem man die Androgenproduktion in den Hoden unterdrückt. Dies kann durch eine operative Kastration erfolgen, die heutzutage jedoch kaum noch durchgeführt wird und durch die chemische Kastration mittels GnRH- Analoga (z.B. Buserelin) oder GnRH-Antagonisten (z.B. Abarelix) ersetzt wurde. Diese führen zu einer verringerten LH und FSH Ausschüttung in der Hypophyse und somit zu einer geringeren Testosteronproduktion im Hoden.^{14,39,40}

Zweitens, durch Antiandrogene, die bei Bindung an den Rezeptor diesen für andere zirkulierende Androgene blockiert und somit die Wirkung, der vorhandenen Androgene am Rezeptor verhindert. Bei den Antiandrogenern unterscheidet man in steroidale Antiandrogene

(Cyproteronacetat) und nicht-steroidale Antiandrogene (z.B. Bicalutamid). Heutzutage werden nicht-steroidale Antiandrogene aufgrund langjähriger Erfahrung und wegen eines günstigeren Nebenwirkungsprofils häufiger eingesetzt.¹⁴ Beide Methoden können auch kombiniert angewendet werden, um eine möglichst effiziente Androgendeprivation zu erreichen.^{14,41}

2.1.7.6 Chemotherapie

Das eingesetzte Chemotherapeutikum der ersten Wahl ist Docetaxel (Taxotere™) und das der zweiten Wahl Cabazitaxel (Jevtana™).² Cabazitaxel ist beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom als Zweitlinien-Chemotherapie, nach einer Docetaxel- Therapie zugelassen. Beide Medikamente sind Zytostatika aus der Gruppe der Taxane und werden in der Regel über sechs bis neun Zyklen verabreicht.^{42,43} Die Chemotherapie soll laut *S3-Leitlinie* von einer Prednisolontherapie begleitet werden und vier Monate nach Beginn der hormonablativen Therapie beginnen, falls beide miteinander kombiniert werden sollen.² In zwei großen prospektiven Studien (CHAARTED und STAMPEDE), wurde ein deutlicher Überlebensvorteil beim Einsatz der Chemotherapie zu Beginn der Androgendeprivation nachgewiesen.^{44,45} Da Docetaxel aber primär für das androgenunabhängige, metastasierte Prostatakarzinom zugelassen ist, empfiehlt die *S3-Leitlinie* es auch, anders als bisher, für das hormonsensitive Prostatakarzinom anzuwenden.²

2.1.7.7 Abirateron

Hierbei handelt es sich um einen selektiven Inhibitor des CYP17A1, der zur Hemmung der Testosteronsynthese im Hoden führt. Abirateron (Zytiga™), in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, ist zugelassen für den Einsatz bei Patienten mit einem hormonsensitiven, metastasierten, hochrisiko-Prostatakarzinom und bei Patienten mit einem asymptomatischen, kastrationsresistenten, metastasierten Prostatakarzinom, bei dem eine Androgendeprivation fehlgeschlagen ist und noch keine Chemotherapie indiziert ist, oder es nach einer Docetaxeltherapie zu einem Progress gekommen ist.² Es kann in Kombination mit einer hormonablativen Therapie eingesetzt werden.⁴⁶ Der darüber hinausgehende Einsatz von Abirateron ist allerdings noch ein „Off-Label-Use“ des Medikaments.² Im Vergleich zur alleinigen Androgendeprivation erzeugt die Kombination mit Abirateron plus Prednison einen signifikanten Überlebensvorteil für Patienten mit metastasiertem, hormonsensitiven Prostatakarzinom.^{47,48}

2.1.7.8 Enzalutamid

Enzalutamid (Xtandi™) ist ein Medikament, das speziell für Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom geeignet ist. Es wird eingesetzt, wenn die Chemotherapie mit Docetaxel oder die hormonablative Therapie nicht erfolgreich war.²

Enzalutamid wirkt über die Blockade der Androgenrezeptoren.³⁸ In Studien zeigte Enzalutamid einen deutlichen Überlebensvorteil gegenüber der Placebogruppe und führte zur deutlichen Verzögerung von radiologisch nachweisbaren Metastasen.^{49,50} Die häufigsten Nebenwirkungen (1 von 10 Patienten) sind Müdigkeit, Kopfschmerz, Hitzewallungen und Hypertonie.³⁸

2.1.7.9 Radium-223-Therapie

Radium-223-Dichlorid (Xofigo™) ist ein Medikament zur Durchführung einer Radionuklidtherapie bei Patienten mit symptomatischer, rein ossärer Metastasierung in der dritten Linie nach Docetaxel. Radium-223 ist ein Alpha-Strahler, der seine Energie in weniger als 100 µm der Umgebung des Zerfallsorts abgibt und somit in der Lage ist sehr gezielt mit hoher Intensität Strukturen intern zu bestrahlen.⁵¹ Radium ist wie Calcium ein Erdalkalielelement, welches sich im Knochen anreichert und diesen somit lokal bestrahlt.⁵¹ In der prospektiv kontrollierten, randomisierten *ALSYMPCA Studie*, die 2013 im „*New England Journal of Medicine*“ veröffentlicht wurde, verlängerte die Radium-223-Therapie das Leben der Patienten im Schnitt um 2,8 Monate gegenüber der Placebo-Gruppe, in der aktualisierten Analyse lag die Differenz bei 14,9 vs. 11,3 Monaten (Differenz 3,6 Monate).⁵²

Außerdem berichteten 25% der Verumgruppe und im Vergleich dazu 16% der Placebogruppe von Verbesserungen der Lebensqualität und einer Schmerzreduktion.⁵² Zu den häufigsten Nebenwirkungen (1 von 10 Patienten) zählen Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen und eine Thrombozytopenie.⁵³

2.1.7.10 Weitere Begleitmedikation

Zusätzlich soll hier nur kurz erwähnt werden, dass Patienten mit symptomatischen, d.h. schmerzhaften Knochenmetastasen, in Kombination zu den oben erwähnten Therapieoptionen noch eine ausreichende, medikamentöse Schmerztherapie, sowie eine lokale Bestrahlung, oder operative Interventionen erhalten können. Außerdem können Denosumab oder das Bisphosphonat Zoledronsäure eingesetzt werden.² Beide führen zu einer Reduktion der Aktivität von Osteoklasten und sollen so Frakturen und Instabilität verhindern.^{54,55} In einer Nicht-Unterlegenheitsstudie (RCT), die 2011 publiziert wurde, kam es unter Denosumab im Mittel 3,6 Monate später zu skelettalen Ereignissen, als unter Zoledronsäure.⁵⁶ Allerdings zeigen die Patienten unter der Behandlung mit Denosumab signifikant häufiger Hypokalzämien und sollen deshalb nur in Kombination mit Calcium behandelt werden.⁵⁷

2.1.8 Lu-177-PSMA-Ligandentherapie

Die Lu-177-PSMA-Ligandentherapie stellt eine Therapieoption für Patienten mit einem kastrationsresistenten, metastasierten Prostatakarzinom dar. In der neuen *S3- Leitlinie* wird sie für Patienten in gutem Allgemeinzustand mit kastrationsresistentem, progredientem Prostatakarzinom und nach ausgeschöpfter Erst- und Zweitlinientherapie empfohlen und gilt somit aktuell noch als individueller Heilversuch.^{2,51} Da diese Therapie Gegenstand der vorliegenden Doktorarbeit sein wird, werden die folgenden Abschnitte genauer auf die Therapiecharakteristika der Lu-177-PSMA-Ligandentherapie eingehen.

2.1.8.1 Prostataspezifisches Membranantigen

Das prostataspezifische Membranantigen (PSMA) ist ein transmembranäres Glykoprotein und wird insbesondere auf dem Prostataepithel exprimiert.⁵⁸⁻⁶⁰ Untersuchungen haben gezeigt, dass schlechter differenzierte Tumoren eine höhere Dichte an PSMA aufweisen im Vergleich zu gesundem Prostatagewebe oder besser differenzierten Tumoren.⁶⁰ PSMA kann durch ein Internalisierungssignal den Proteinanteil, der auf der äußeren Membran lokalisiert ist, einholen und in ein Endosom einstülpen, was im Hinblick auf die Therapie das Einbringen einer radioaktiven Substanz in die Zelle über das PSMA ermöglicht.⁵⁸ An das PSMA können monoklonale Antikörper anbinden. Diese müssen die Voraussetzung erfüllen an die äußere Domäne des Rezeptors binden zu können, um somit anschließend internalisiert werden zu können.^{59,61}

PSMA darf keinesfalls mit dem PSA verwechselt werden, welches wie oben beschrieben ebenfalls eine bedeutende Rolle bei Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms spielt. Das PSA ist ein sekretorisches Protein der Prostata und dient der Verflüssigung des Spermas, wohingegen das PSMA diverse enzymatische Funktionen besitzt, die teilweise noch ungeklärt sind.⁵⁸

2.1.8.2 Wirkmechanismus

Die Lu-177-PSMA-Ligandentherapie nutzt das PSMA als spezifisches Therapietarget, um das Prostatakarzinom lokal zu bestrahlen. Hierfür wird das Radionuklid Lutetium-177 an einen monoklonalen Antikörper, der spezifisch für das PSMA ist, gekoppelt.⁵⁹ Lutetium-177 ist ein radioaktives Isotop von Lutetium. Es handelt sich um einen Betaminusstrahler mit einer kurzen Reichweite von etwa zwei Millimetern und einer Halbwertszeit von 6,7 Tagen.⁵¹ Durch die geringe Reichweite kann eine lokale Bestrahlung erzielt werden, die Zellen mit PSMA-Rezeptoren und nur wenig umgebendes Gewebe betrifft.⁶² Da, wie oben beschrieben, das PSMA prostataspezifisch und besonders auf Prostatakarzinomzellen vorhanden ist, eignet es sich hervorragend als spezifisches Therapietarget. Darüber hinaus ist das Prostatakarzinom

ein strahlensensibles Karzinom und verschiedene Formen der Bestrahlung sind schon seit Jahren wichtiger Bestandteil für seine Behandlung. Allerdings gibt es auch eine Expression in Tränen- und Speicheldrüsen, die physiologischer Weise PSMA exprimieren und so zu einer ungewollten, aber vertretbaren, Strahlenbelastung führen.⁵¹

2.1.8.3 Therapieindikationen

Die Lu-177-PSMA-Therapie wird aktuell bei Patienten mit einem metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC) als individueller Heilversuch eingesetzt, wenn alle anderen leitliniengerechten Therapiemöglichkeiten, wie Chemotherapie, Strahlentherapie oder antihormonelle Therapie ausgeschöpft sind.⁵¹ Da nicht alle Patienten für alle Formen der vorgesehenen leitliniengerechten Primärtherapien des mCRPC geeignet sind, oder wenn bestimmte Therapieformen abgelehnt werden, kann es allerdings zu Unterschieden im Ausmaß der Vortherapie der Patienten kommen.

Die *Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin* (DGN) hat 2016 eine Konsensusempfehlung für die Therapie mit Lu-177-PSMA-Liganden bei kastrationsresistenten, metastasierten Prostatakarzinom herausgegeben.⁶³ In dieser werden folgende Voraussetzungen für die Indikationsstellung einer Lu-177-PSMA-Ligandentherapie festgestellt:

- (1) Histologisch nachgewiesenes Prostatakarzinom
- (2) Nicht-resektable Metastasen
- (3) Tumorprogress unter leitliniengerechter Therapie
- (4) Nachgewiesene PSMA-Expression des Tumors
- (5) Ausreichende Knochenmarkreserve
(Leukozytenzahl > 3.000/ μ l, Thrombozytenzahl > 75.000/ μ l)
- (6) Normale oder gering eingeschränkte Nierenfunktion (Kreatinin < 2x obere Normgrenze)
- (7) Ausreichende Leberfunktion (AST oder ALT < 5x obere Normgrenze)
- (8) Mehr als 6 Wochen Abstand zur letzten potenziell myelosuppressiven Therapie

Zu (3)

Die DGN verweist explizit auf die *S3-Leitlinie* zur Überprüfung der individuellen, leitliniengerechten, Therapie für Patienten mit kastrationsresistentem, metastasierten Prostatakarzinom, wie in Abschnitt 2.1.7. dargestellt. Die Abwägung aller Krankheitsumstände

und die Einschätzung des zu erwartenden Therapieerfolges soll dabei einem Facharzt für Nuklearmedizin, Urologie oder Onkologie obliegen.⁶³

Zu (4)

Der Nachweis der ausreichenden PSMA-Expression soll im Idealfall mit einem PSMA-PET/CT erfolgen, dass vor Therapiebeginn nicht älter als 2-4 Wochen sein sollte.⁶³

Zu (8)

Zu potentiell myelosuppressiven Therapien zählt die DGN Chemotherapien (z.B: Docetaxel, Cabazitaxel) und knochenaffine Radiotherapien.⁶³

1.1.8.4 Therapieschema

Die Empfehlung der DGN gibt ein Therapieschema (Abbildung 1) vor, nach dem sich der Ablauf einer Lu-177-PSMA-Therapie richten sollte und im Folgenden erörtert wird.⁶³

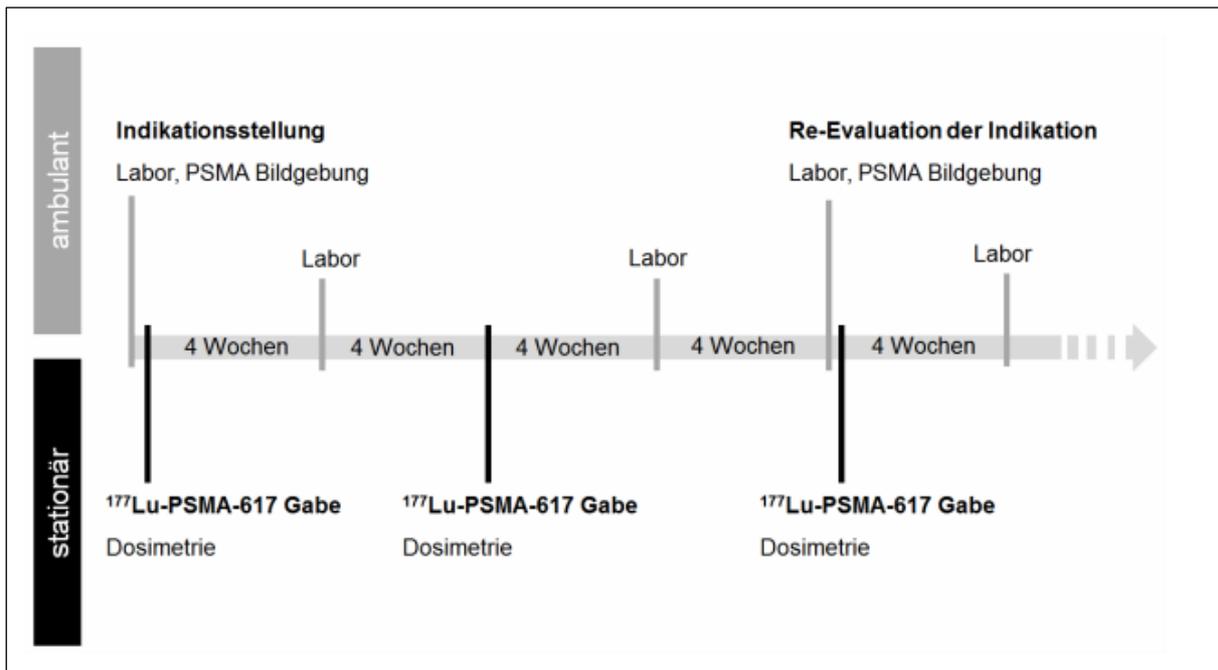


Abbildung 1: Therapie und Nachsorge mit obligaten Untersuchungen.⁶³

Das Lu-177-PSMA wird in mehreren Therapiezyklen appliziert, die in einem Abstand von etwa acht Wochen erfolgen sollen. Vier bis sieben Wochen nach dem zweiten Zyklus erfolgt eine Re-Evaluation der Therapieindikation mit Hilfe einer PSMA-Bildgebung und einer Laborbefunderhebung. Diese dient zur Abklärung eines bisherigen Therapieansprechens und der Bestätigung des PSMA-positiven Tumorphänotyps. Vorausgesetzt die Re-Evaluation fällt positiv aus und die Therapie ist für den Patienten gut verträglich, können weitere Therapiezyklen im Abstand von acht Wochen durchgeführt werden. Die Standardaktivität wurde initial mit 6,0 GBq Lu-177-PSMA pro Zyklus festgelegt und die Obergrenze der

kumulativ applizierten Aktivität sollte 18 GBq (elektiv) und 37 GBq (maximal) nicht überschreiten. Mittlerweile wurde die empfohlene Therapieaktivität pro Zyklus auf 7,4 GBq erhöht.⁶⁴

Zur Therapiedurchführung wird folgendes durch die DGN empfohlen. Der Patient sollte für mindestens 48-72h auf die nuklearmedizinische Therapiestation aufgenommen werden. Das Radiopharmakon wird über mindestens 30 Sekunden per Freihandinjektion oder über ein Infusionssystem injiziert und es sollte vor, während und nach der Gabe für eine ausreichende Hydrierung des Patienten gesorgt werden. Zusätzlich können die Patienten Diuretika oder Laxativa zur erhöhten Ausscheidung des Radiopharmakons erhalten und mit Kühlpacks zur Kühlung der Speicheldrüsen versorgt werden. Das soll die Durchblutung der Speicheldrüsen vermindern und somit die Aufnahme des Lu-177- PSMA in diese verringern.⁶³ Die Evidenz für dieses Vorgehen zur Strahlenreduktion an den Speicheldrüsen ist jedoch gering.

2.1.8.5 Nebenwirkungen

Ein Review über die wichtigsten bis März 2017 veröffentlichten Studien zur Lu-177-PSMA-Ligandentherapie berichtet insgesamt von einer guten Therapieverträglichkeit und einer geringen Therapietoxizität.⁶⁵ Zu den häufigsten therapiespezifischen Nebenwirkungen gehören die Xerostomie, Müdigkeit, Übelkeit, sowie die Ausbildung einer Anämie und einer Thrombozytopenie.⁶⁵ Auch aktuelle, prospektive und retrospektive Studien bestätigen die gute Therapieverträglichkeit mit meist nur vorübergehenden Nebenwirkungen wie Anämie und Thrombozytopenie.^{66,67} Weitere Details zu den Nebenwirkungen und der dazugehörigen Studienlage sollen zu einem späteren Zeitpunkt unter dem Abschnitt 5.7 „Therapietoxizität“ behandelt werden.

2.1.8.6 Studienlage

Bei der Lu-177-PSMA-Ligandentherapie handelt es sich um ein junges Verfahren, dessen Wirksamkeit, Nebenwirkungen und klinische Bedeutung aktuell in einer Vielzahl von retrospektiven und zunehmend auch in einer Mehrzahl von prospektiven Studien untersucht wird. Hierbei sind insbesondere zwei aktuelle prospektive, randomisierte, kontrollierte Studien zu benennen, die einen bedeutenden Beitrag zur klinischen Anwendung der Lu-177-PSMA-Ligandentherapie geleistet haben. Dies ist zum einen die *VISION-Studie* die im Juni 2021 im „*New England Journal of Medicine*“ publiziert wurde und zum anderen die *TheraP-Studie*, die im Februar 2021 in „*The Lancet*“ veröffentlicht wurde.^{68,69} Die *VISION-Studie* verglich hierbei eine Patientengruppe mit Lu-177-PSMA-Ligandentherapie plus Standard-Therapie mit einer Patientengruppe die lediglich die Standard-Therapie erhalten hatte und konnte einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil für die Lu-177-PSMA-Therapiegruppe zeigen.⁶⁸ Die

TheraP-Studie verglich eine Patientengruppe mit Cabazitaxel-Therapie, als wichtigste Standard-Drittlinientherapie, mit einer Patientengruppe die eine Lu-177-PSMA-Ligandentherapie erhalten hatte und konnte sowohl eine bessere PSA-Response, als auch eine niedrigere Toxizitätsrate in der Lu-177-PSMA-Gruppe nachweisen.⁶⁹ Zudem gibt es eine Vielzahl an retrospektiven Arbeiten, die alle zu dem Ergebnis kommen, dass die Lu-177-PSMA-Therapie eine gute Wirksamkeit und ein geringes Nebenwirkungsprofil besitzt.^{70–76}

Dies ist auch ausführlich in vergleichenden systematischen Reviews und Metaanalysen zu diesen retrospektiven Datenauswertungen gut ersichtlich, die darstellen, dass die bisherigen retrospektiven Daten auf eine gute Therapiewirksamkeit und wenig unerwünschte Nebenwirkungen hindeuten.^{65,77–79}

2.1.8.7 Aktueller Stellenwert in der Therapie des Prostatakarzinoms

Die Lu-177-PSMA-Ligandentherapie wird nun seit mehr als zehn Jahren in dafür ausgestatteten Therapiezentren angeboten. In Köln wurde die erste Therapie im November 2014 durchgeführt. Beim Lu-177-PSMA-Liganden handelt es sich um ein noch nicht zugelassenes Medikament. Dementsprechend ist die Lu-177-PSMA-Ligandentherapie bislang ein individueller Heilversuch und die Therapiekosten werden nur von der Krankenkasse übernommen, wenn alle anderen leitliniengerechten Primärtherapien ausgeschöpft sind.⁸⁰ Es bleibt abzuwarten, wie sich die zunehmenden Veröffentlichungen von prospektiven, randomisierten Studien auf die Entwicklung des Stellenwerts der Therapie auswirken werden.

2.1.9 Prognose

Laut Zahlen des Zentrums für Krebsregisterdaten des Robert-Koch-Instituts, liegt die relative 5-Jahres-Überlebensrate beim lokalen Prostatakarzinom bei durchschnittlich 91% und die relative 10-Jahres-Überlebensrate bei 90%.⁸¹ Die 5-Jahres Überlebensrate sinkt jedoch auf etwa 31%, wenn Fernmetastasen vorliegen.^{82–83} Die Prognose des Prostatakarzinoms ist also maßgeblich von Tumorcharakteristika wie TNM-Stadium, Gleason-Score und PSA-Wert abhängig.

2.2 Fragestellung und Ziel der vorliegenden Arbeit

Als häufigste maligne Neoplasie des Mannes in Deutschland, stellt das Prostatakarzinom eine Erkrankung mit weitreichender medizinischer Bedeutung dar. Das ist ein Grund, warum seine Behandlung in den letzten Jahrzehnten immer weiter erforscht wurde und bereits eine Reihe neuer Therapiemöglichkeiten etabliert wurden. Nichts desto trotz entwickeln etwa 10-20% der betroffenen Patienten, ein kastrationsresistentes metastasiertes Prostatakarzinom und ihnen stehen somit nur noch wenige Therapieoptionen zur Verfügung.⁸⁴ Da das Prostatakarzinom in diesen Stadien zumeist ältere und multimorbide Patienten betrifft, braucht es eine Therapie, die einfach anzuwenden ist und wenig Nebenwirkungen besitzt. Wie bereits dargestellt, scheint die Lu-177-PSMA-Ligandentherapie diese Kriterien in den bislang durchgeführten Analysen zu erfüllen und macht damit Hoffnung auf eine gute Therapieerweiterung für betroffene Patienten.

Diese Arbeit soll einen Beitrag dazu leisten, die Wirksamkeit und die Toxizität der Lu-177-PSMA-Ligandentherapie genauer zu erforschen. Durch die systematische Darstellung und Auswertung der Daten sollen weitere Erkenntnisse über mögliche Einflussfaktoren auf das Therapieansprechen ermittelt werden. Ziel ist es auch, das Patientenkollektiv der Uniklinik Köln mit den bisher ausgewerteten Kollektiven zu vergleichen, um im Rahmen der Qualitätssicherung einschätzen zu können, ob die Therapieergebnisse mit denen anderer Therapiezentren vergleichbar sind. Das von dieser Arbeit betrachtete Patientenkollektiv umfasst 56 Patienten, was verglichen mit bisher durchgeführten retrospektiven Arbeiten eine vorzeigbare Kollektivgröße ist und somit eine realistische Hoffnung besteht vergleichbare und aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten.

3. Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv und Einschlusskriterien

Im Zeitraum vom 01.04.2014 bis zum 31.12.2018 haben 56 Patienten eine Lu-177-PSMA-Ligandentherapie in der Klinik für Nuklearmedizin der Uniklinik Köln erhalten. Das Einschlusskriterium für die retrospektive Datenauswertung war das Erhalten von mindestens einem Therapiezyklus in diesem Zeitraum. Dieses Kriterium haben alle 56 Patienten erfüllt.

3.2 Datenerhebung

Die erhobenen Patientendaten beziehen sich auf den Zeitraum vom 01.11.2014 bis zum 31.12.2018. Dies ist der Zeitraum zwischen der ersten Lu-177-PSMA-Ligandentherapie, die an der Uniklinik Köln durchgeführt wurde, bis zu einem beliebig ausgewählten Stichtag. Ein „Follow-Up“ über den genannten Zeitraum hinaus fand nicht statt.

Vor Beginn der Datenerhebung wurde eine Datenmaske auf „Excel“ erstellt, in der alle zu erhebenden Parameter festgelegt wurden. Die retrospektive Datenerhebung erfolgte zum einen aus den elektronischen Patientenakten, die über die Krankenhaus-Informationssysteme „Orbis“ und „Medos“ der Uniklinik Köln abrufbar waren, zum anderen aus der Recherche über zusätzliche Krankenberichte und Laborbefunde aus den analogen Krankenakten, die im Archiv der Klinik eingesehen wurden. Fehlende Parameter wurden im Rahmen der klinischen Routine zusätzlich telefonisch bei zuweisenden Praxen erfragt. Alle radiologischen Befunde wurden über die Programme „Impax“ und „Syngo.via“ der Uniklinik Köln abgerufen. Die Patientendaten wurden unmittelbar händisch in eine Excel-Tabelle übertragen und mit einer Patienten-ID verschlüsselt, sodass im Verlauf nur mit anonymisierten Patientendaten gearbeitet wurde. Im Anschluss wurde die fertige Excel-Tabelle in das Statistikprogramm SPSS übertragen.

3.2.1 Kodierung der Variablen

Die erhobenen Daten wurden je nach Datentyp (kategorial oder metrisch) mit der Kodierung 0 oder 1 oder als absoluter Wert tabellarisch aufgeführt. 0 steht dabei, so wie üblich bei kategorialen Variablen, für das Nichtvorhandensein, 1 für das Vorhandensein einer Merkmalsausprägung. Die Zahl 09.09.1999 wurde für fehlende Datumsangaben eingesetzt und die Zahl -9 steht für alle übrigen fehlenden kategorialen und numerischen Werte.

3.2.2 Metastasierungsmuster

Für die vorliegende Arbeit wurden die Patienten in folgende Metastasierungskategorien eingeordnet:

- Knochenmetastasen
- Lymphknotenmetastasen
- Organmetastasen
- Rein ossäre Metastasierung
- Rein lymphogene Metastasierung

Mögliche Merkmalsausprägungen waren vorhanden oder nicht vorhanden. Die Informationen über das Metastasierungsmuster eines Patienten entstammen zum einen den Arztbriefen aus analoger und elektronischer Patientenakte, zum anderen den Befunden des PET/CTs. Sie beziehen sich auf das Metastasierungsmuster unmittelbar vor Therapiebeginn.

3.2.3 Initiale Tumorklassifikation

Die initiale Tumorklassifikation wurde anhand der beiden für das Prostatakarzinom gängigen Klassifikationssysteme dokumentiert. Diese sind:

- TNM- Klassifikation
- Gleason- Score

Bei der TNM Klassifikation wurden der Übersichtlichkeit halber auf Lymphknotenbefall und Metastasierungsmuster verzichtet und nur das entsprechende Tumorstadium mit in die Auswertung aufgenommen. Für den Gleason- Score wurden zum einen die Gleason-Gleichung (z.B. 3+4=7) und zum anderen nur der Gleason- Wert (z.B. 7) gesondert erfasst. Die initiale Tumorklassifikation eines jeden Patienten wurde, so wie üblich, nur zu Beginn seiner Erkrankung vom behandelnden Arzt erfasst und festgelegt. Sie entsprechen also nicht zwangsläufig der aktuellen Krankheitssituation.

3.2.4 Initialtherapie und Begleitmedikation

Wie in der Einleitung bereits beschrieben, gibt es nach *S3- Leitlinie* verschiedene Therapieregime für unterschiedliche Erkrankungsstadien.² Die Datenerhebung dieser Arbeit orientiert sich an den Therapieformen, die nach *S3-Leitlinie* empfohlen werden und dementsprechend an die Untergruppen definitive Therapie, palliative Therapie und Begleitmedikation. Folgende Therapieoptionen wurden in die Datenerhebung eingeschlossen:

- Definitive Therapieformen:
 - Radikale Prostatektomie
 - Radikale Lymphadenektomie
 - Perkutane Strahlentherapie
 - Brachytherapie
 - Chemotherapie
 - Hormonablative Therapien
- Palliative Therapieformen:
 - Abirateron (Zytiga™)
 - Enzalutamid (Xtandi™)
 - Radium-223-Therapie
 - Zweitbestrahlung
- Begleitmedikation
 - Steroide
 - Bisphosphonate
 - Denosumab (XGEVA™)

Die erhobenen Daten wurden jeweils im Schema vorhanden (1) oder nicht vorhanden (0) kodiert.

3.2.5 Therapiezyklen und Therapieaktivität

Die beobachteten Patienten haben zwischen einem und vier Therapiezyklen mit einer durchschnittlichen Therapieaktivität von $7 \text{ GBq} \pm 0,43$ (3,8-8,2) der Lu-177-PSMA-Ligandentherapie erhalten. Diese wurden gemäß empfohlenem Therapieschema der *DGN* im Abstand von etwa 8 Wochen verabreicht.⁶³ Die Therapieaktivität war individuell unterschiedlich auf den Patienten angepasst und konnte auch von Zyklus zu Zyklus variieren. Therapiezyklus und die jeweilige Therapieaktivität wurden jeweils dokumentiert. Patienten die nur einen Zyklus erhalten haben, wurden in der Statistik in den folgenden Zyklen als fehlend definiert. Analog dazu wurde auch mit Patienten verfahren, die zwei oder drei Therapiezyklen erhalten haben.

3.2.6 Verlaufsdaten

Für die folgenden Parameter wurden Daten zu verschiedenen Zeitpunkten im Verlauf vor, während und nach der Lu-177-PSMA-Ligandentherapie erhoben. Für alle Parameter wurde ein Ausgangswert dokumentiert, der jeweils maximal eine Woche vor Therapiebeginn erhoben wurde. Für die weiteren Verlaufswerte unterscheiden sich die gewählten Zeitpunkte je nach Fragestellung und den Parameter betreffend. In welchem Zeitraum genau die weiteren Verlaufswerte erhoben worden sind, soll daher im Folgenden individuell für jeden Parameter erörtert werden. Durch die Veränderung der Daten im zeitlichen Verlauf in Zusammenhang mit den genauen Zeitpunkten der verabreichten Therapien, lassen sich Aussagen über den Einfluss der Therapie auf die erhobenen Daten treffen.

3.2.6.1 Laborparameter

3.2.6.1.1 PSA

Für die Verlaufsdaten des PSA wurde für jeden Patienten ein PSA-Wert vor Therapiebeginn (PSA 1), ein weiterer PSA-Wert vor dem nächsten Therapiezyklus und ein PSA-Wert nach dem letzten erhaltenen Therapiezyklus (PSA 5) erhoben. Das bedeutet, dass für Patienten mit einem Therapiezyklus insgesamt zwei PSA Werte (PSA 1 und PSA 5), für Patienten mit zwei Therapiezyklen drei PSA Werte (PSA 1, PSA 2, PSA 5) u.s.w. erhoben wurden. Damit ergibt sich ein zeitlicher Ablauf, der für die Arbeit genutzten PSA Werte, der wie folgt aussieht:

- 1.) PSA 1 = erhoben maximal 1 Woche vor Therapiebeginn bei der Voruntersuchung zur stationären Aufnahme
- 2.) PSA 2 = erhoben ca. 8 Wochen nach 1. Therapiezyklus bei Voruntersuchung zur stationären Aufnahme für den 2. Therapiezyklus oder bei Abschlussuntersuchung (Hausarzt oder Uniklink)
- 3.) PSA 3 = erhoben ca. 8 Wochen nach 2. Therapiezyklus bei Voruntersuchung zur stationären Aufnahme für den 3. Therapiezyklus oder bei Abschlussuntersuchung (Hausarzt oder Uniklink)
- 4.) PSA 4 = erhoben ca. 8 Wochen nach 3. Therapiezyklus bei Voruntersuchung zur stationären Aufnahme für den 4. Therapiezyklus oder bei Abschlussuntersuchung (Hausarzt oder Uniklink)
- 5.) PSA 5 = erhoben ca. 8 Wochen nach dem für den jeweiligen Patienten letzten Therapiezyklus

Dieses Schema soll die PSA-Entwicklung unter Therapie so detailliert wie möglich dokumentieren.

3.2.6.1.2 Andere

Alle weiteren Laborparameter wurden jeweils vor, während und nach dem Erhalt der Lu-177-PSMA-Ligandentherapie dokumentiert.

- 1.) Wert 1 = vor Therapie: erhoben maximal 1 Woche vor Therapiebeginn
- 2.) Wert 2 = während Therapie: bei Patienten mit nur einem Zyklus nicht vorhanden, bei Patienten mit zwei oder mehr Zyklen wurde ein Wert zwischen dem ersten und zweiten, zwischen dem zweiten und dritten oder zwischen dem dritten und vierten Zyklus verwendet
- 3.) Wert 3 = nach Therapie: erhoben ca. 8 Wochen nach dem für den jeweiligen Patienten letzten Therapiezyklus

Die erhobenen Laborparameter sind:

- Leukozyten
- Erythrozyten
- Hämoglobin
- Thrombozyten
- Kreatinin
- GOT
- GPT
- Bilirubin
- Alkalische Phosphatase
- TSH
- CRP
- LDH
- Albumin

3.2.6.2 Toxizitätskriterien des National Cancer Institutes

Das „National Cancer Institute“ (NCI) hat eine Einteilung für Terminologie und Merkmale von unerwünschten Ereignissen („Common Terminology Criteria for Adverse Events“ (CTCAE)), die im Zusammenhang mit medizinischen Therapien auftreten können, zusammengestellt. Diese unerwünschten Ereignisse werden in folgenden Graden unterteilt:⁸⁵

- 1.) Grad 1: Gering; asymptomatisch oder milde Symptome; nur klinische oder diagnostische Beobachtungen; Intervention nicht indiziert
- 2.) Grad 2: Mäßig; minimale, lokale oder nicht-invasive Intervention indiziert
- 3.) Grad 3: Schwer; medizinisch signifikant, aber nicht unmittelbar lebensbedrohlich; stationäre Aufnahme oder Verlängerung der stationären Behandlung angezeigt
- 4.) Grad 4: Lebensbedrohliche Auswirkungen; dringende Intervention indiziert.
- 5.) Grad 5: Tod im Zusammenhang mit unerwartetem Ereignis

Für die vorliegende Arbeit bietet sich die Unterteilung in folgende Untergruppen besonders an: Hämatotoxizität, Nephrotoxizität und Hepatotoxizität. Diese Untergruppen sind zum einen durch Einteilungen in den CTCAE genau klassifizierbar und deswegen gut vergleichbar und zum anderen gängiges Werkzeug bei der Einschätzung der Therapietoxizität. Tabellen 6 und 7 zeigen die Laborparameter, die unter den jeweiligen Kriterien zusammengefasst sind und die dazugehörige Definition der Toxizitätsgrade der CTCAE:⁸⁵

Tabelle 6: NCI CTCAE, Toxizitätsgrade von Hämato-, Nephro- und Hepatotoxizität.⁸⁵

Einteilung	CTCAE Kriterium	Grad 1	Grad 2
Hämatotoxizität	Anämie	Hämoglobin (Hb) <UNW – 10 g/dL	Hämoglobin (Hb) <10.0-8.0 g/dL
	Thrombozytopenie	<Untere Normgrenze - 75.0 x 10e9/L	<75.0 -50.0 x 10e9/L
	Leukozytopenie	<Untere Normgrenze- 3.0 x 10e9/L	<3.0-2.0 x 10e9/L
Nephrotoxizität	Kreatinin erhöht	>Obere Normgrenze-1.5x obere Normgrenz	>1.5-3.0 x obere Normgrenze
Hepatotoxizität	GPT erhöht	>Obere Normgrenze- 3.0 x obere Normgren	>3.0-5.0 x obere Normgrenze
	GOT erhöht	>Obere Normgrenze- 3.0 x obere Normgren	>3.0-5.0 x obere Normgrenze
	Bilirubin erhöht	>Obere Normgrenze - 1,5x obere Normgren	>1,5-3,0 x obere Normgrenze

Tabelle 7: NCI CTCAE, Toxizitätsgrade von Hämato-, Nephro- und Hepatotoxizität.⁸⁵

Einteilung	CTCAE Kriterium	Grad 3	Grad 4	Grad 5
Nephrotoxizität	Kreatinin erhöht	>3.0-6.0 x obere Normgrenze	>6.0 x obere Normgrenze	-
Hepatotoxizität	GPT erhöht	>5.0-20.0 x obere Normgrenze	>20.0 x obere Normgrenze	-
	GOT erhöht	>5.0-20.0 x obere Normgrenze	>20.0 x obere Normgrenze	-
	Bilirubin erhöht	>3,0-10,0 x obere Normgrenze	>10,0 x obere Normgrenze	-
Hämatotoxizität	Anämie	Hämoglobin (Hb) <8.0 g/dL	Lebensbedrohliche Auswirkungen; dringliche Intervention angezeigt	Tod
	Thrombozytopenie	<50.0 -25.0 x 10e9/L	<25.0 x 10e9/L	-
	Leukozytopenie	<2.0-1.0 x 10e9/L	<1.0 - x 10e9/L	-

3.2.6.3 Bildgebende Diagnostik

Alle Patienten haben vor dem ersten Therapiezyklus ein PSMA-PET/CT zur Therapieindikationsstellung bekommen. Im Therapieverlauf haben einige Patienten schon nach dem ersten Therapiezyklus, andere erst nach dem zweiten Zyklus, ein zweites PSMA-PET/CT zur Re-Evaluation der Therapieindikation erhalten. Die meisten Patienten haben ca. acht Wochen nach ihrem letzten Therapiezyklus noch ein abschließendes PSMA-PET/CT erhalten.

Es gab zwei mögliche Radionuklide, die für die diagnostische Bildgebung mittels PET/CT eingesetzt wurden. Zum einen Ga-68 und zum anderen F-18. Diese wurden jedoch uneinheitlich bzw. nach Verfügbarkeit eingesetzt. So ist es möglich, dass ein Patient über den Therapieverlauf immer das gleiche oder aber unterschiedliche diagnostische Radionuklide im Wechsel erhalten hat. Zwecks Auswertbarkeit und Vergleichbarkeit der Ergebnisse wurden nur die PSMA-PET/CTs der Patienten in die Auswertung eingeschlossen, die mindestens zwei vergleichbare Ga-68-, oder F-18-PSMA- PET/CTs erhalten haben, alle anderen wurden ausgeschlossen.

Die Bildauswertung der PET/CTs wurde mit Hilfe der radiologischen Bildverarbeitungsprogramme „Impax“ und „Syngo.via“ durchgeführt. Für die Beurteilung von Lymphknoten- und Organmetastasen, wurden die jeweiligen Läsionen zunächst in Kurz- und Langachse vermessen und eine „Region of Interest“ (ROI) um die betrachtete Läsion gelegt. Mithilfe dieser konnte die „Standard Uptake Value“ (SUV) der betreffenden Läsion bestimmt werden. Ab einem SUVmax < 2,5 wurde die ROI nicht mehr in die Auswertung mit aufgenommen und die Läsion galt somit als nicht vermehrt Radionuklid anreichernd. Die Messungen wurden jeweils in allen vorhandenen Vergleichs-CTs mit denselben Läsionen wiederholt, um die Ergebnisse anschließend nach RECIST und PERCIST Kriterien auszuwerten.

Für Patienten mit einer ossären Metastasierung und mindestens zwei vergleichbaren PSMA-PET/CTs kam zusätzlich das Programm „EBONI“ („Evaluation of Bone Involvement“) zur Auswertung zum Einsatz.⁸⁶ Dieses generiert automatisch Werte aus den PSMA-PET/CT Daten, die das Ausmaß der Knocheninfiltration, bei Knochenmetastasierung widerspiegeln.⁸⁶ Für die vorliegende Arbeit wurden folgende drei Parameter des Programms verwendet:

- 1.) „Percent PET-positive“: gibt den prozentualen Anteil der PET-positiven Knochenmasse und somit den prozentualen metastatischen Knochenanteil an
- 2.) „Mean SUV PET-positive“: gibt den mittleren SUV-Wert der PET-positiven Läsionen an
- 3.) „SUV Hottest Bonet Voxel“: gibt den SUV der heißesten Läsion des Knochengewebes an

Mit Hilfe dieser drei Parameter konnte die Entwicklung der Knochenmetastasen bei den geeigneten Patienten über den Therapieverlauf abgebildet werden.

3.2.6.4 Definition des Therapieansprechens und der Responsekriterien

Für die Definition des Therapieansprechens hält sich die vorliegende Arbeit an die gängigen, der Studienlage entsprechenden Kriterien PSA-Wert-Entwicklung und verschiedenen Bildgebungskriterien, die im Folgenden genauer definiert werden.

3.2.6.4.1 PSA- Wert

Die PSA-Wert Entwicklung über den Therapieverlauf wurde nach den Standards der *Prostate Cancer Working Group Kriterien (PCWG)*⁸⁷ ausgewertet. Die *PCWG 1 Kriterien* nehmen dabei eine Unterteilung in „Response“ (PSA-Abfall $\geq 50\%$), „Stable Disease“ (PSA-Abfall $< 50\%$ und PSA-Anstieg $\leq 25\%$) und „Progression“ (PSA-Anstieg $> 25\%$) vor. Dies ist in den Publikationen zur Lu-177-PSMA-Ligandentherapie immer noch eine gängiges Auswertungskriterium und soll deshalb in dieser Arbeit ebenfalls in dieser Form vorgenommen werden. Die neueren *PCWG 2 Kriterien* raten jedoch dazu jegliche PSA Änderung über eine Dauer von 12 Wochen zu beobachten und die Ergebnisse mittels maximaler PSA-Änderung in einem „Waterfall-Plot“ darzustellen. Der genaue Inhalt der *PCWG Kriterien 1* und *2* im Vergleich sind in Abbildung 2 im Anhang nachzuvollziehen.

3.2.6.4.2 Bildgebung

Für die Bildauswertung der CT-Komponenten des PET/CTs wird die aktuelle Version der „*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*“ (*RECIST 1.1*) verwendet.⁸⁸ Diese unterscheiden in:

- „*Complete Response*“ (*CR*): keine detektierbare Läsion mehr vorhanden, oder Reduktion $< 10\text{mm}$ in der kurzen Achse
- „*Partial Response*“ (*PR*): mindestens 30% Reduktion der Summe der Durchmesser der Läsionen im Vergleich zum Ausgangswert zu Therapiebeginn
- „*Stable Disease*“ (*SD*): $< 30\%$ Reduktion und $< 20\%$ Anstieg, im Vergleich zu der kleinsten Summe der gemessenen Durchmesser während Therapie
- „*Progressive Disease*“ (*PD*): mindestens 20% Anstieg der Summe der Durchmesser der Läsionen im Vergleich zu der kleinsten Summe der gemessenen Durchmesser während Therapie oder eine neu aufgetretene Läsion

Die Bildauswertung der PET- Komponenten richtet sich nach einer modifizierten Version der „*PET Response Criteria in Solid Tumors*“ (*PERCIST 1.0*).⁸⁹ Die *PERCIST-Kriterien* sind ursprünglich für die Anwendung beim F-18-FDG-PET/CT entwickelt worden, sollen aber in

dieser Arbeit auf das Ga-68-PSMA-PET/CT bzw. F-18-PSMA-PET/CT übertragen werden. Eine weitere Modifikation liegt darin, dass diese Dissertation, anders als die PERCIST-Kriterien es vorgeben, nicht den *SULpeak* („*SUV normalized to lean body mass*“), sondern den SUVmax zur Klassifikation heranzieht. Für die Bewertung der Knochenmetastasen nach PERCIST wurde der „SUVmean“ aus der EBONI-Auswertung herangezogen. Da das Programm keine einzelne Läsion betrachtet, sondern die gesamte Tumorlast des Knochens, wurde hier kein SUVmax von einzelnen Läsionen miteinander verglichen. Die für diese Arbeit verwendete Einteilung in die verschiedenen Kategorien, angelehnt an die PERCIST-Kriterien, sehen wie folgt aus:

- „*Complete Metabolic Response*“ (CMR): keine detektierbare Radionuklidmehraufnahme oberhalb der mittleren Aktivität in der Leber und nicht zu unterscheiden von umgebender Hintergrundaktivität im Blut
- „*Partial Metabolic Response*“ (PMR): mindestens 30% Reduktion im SUVmax der Läsion
- „*Stable Metabolic Disease*“ (SMD): < 30% Reduktion und < 30% Anstieg des SUVmax der Läsion
- „*Progressive metabolic Disease*“ (PMD): > 30% Anstieg des SUVmax der Läsion oder zwei oder mehr neu aufgetretene PSMA-exprimierende Läsionen

3.3 Studienendpunkte

Als primäre Studienendpunkte ergeben sich das Gesamtüberleben und das Therapieansprechen nach RECIST und PERCIST. Als Surrogat-Endpunkt dient der PSA-Abfall unter Therapie. Sekundäre Studienendpunkte sind Therapiesicherheit und -verträglichkeit gemessen an den CTCAE.

3.4 Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung der Daten wurde das Statistikprogramm *IBM SPSS Statistics* Version 25 und 26 der Firma *IBM Corporation* verwendet. Einfache Häufigkeiten, wie z.B. die der Patientencharakteristika, wurden mithilfe der Funktion „*Deskriptive Statistiken*“ Unterpunkt „*Häufigkeiten*“ errechnet. Die Ergebnisse der Häufigkeiten wurden als absoluter Wert und als anteiliger Wert in Prozenten dargestellt. Bei allen übrigen intervallskalierten Daten wurde je nach Verteilung der Messvariable der Median oder der Mittelwert mit der dazugehörigen Spannweite in Klammern angegeben.

Die Überlebenszeitanalysen wurden mit Hilfe des Kaplan-Meier-Schätzers durchgeführt. Unterschiede im Überleben wurden mit dem Log-Rank-Test auf statistische Signifikanz

überprüft. Dabei wurde ein p-Wert mit $p \leq 0,05$ als statistisch signifikant eingestuft. Die Konfidenzintervalle (KI) wurden auf 95% festgelegt. Ein möglicher Einfluss anderer Parameter auf die untersuchten Endpunkte wurde uni- und multivariat mit einer Cox-Regressionsanalysen untersucht. Hier wurde das KI ebenfalls auf 95% festgelegt. Alle durchgeführten statistischen Analysen sind explorativer Natur und daher wurde keine Alfa-Fehler-Adjustierung durchgeführt.

3.5 Ethikvotum

Die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln hat brieflich bestätigt, dass das Forschungsvorhaben dieser Arbeit mit den ethischen Richtlinien zur guten wissenschaftlichen Praxis vereinbar sind und keine Bedenken gegen das Promotionsvorhaben vorliegen (Zeichen des Ethikvotums: 19-1244).

4. Ergebnisse

Im folgenden Abschnitt sollen zunächst die initialen Patientencharakteristika vor Therapiebeginn dargestellt werden, um danach die Ergebnisse der Verlaufsdaten in Bezugnahme zu den „Baseline- Werten“ auswerten zu können. Danach wird der Schwerpunkt auf die oben genannten primären und sekundären Studienendpunkte gelegt und der Einfluss von unterschiedlichen Messvariablen auf diese untersucht.

4.1 Charakterisierung der Patienten

Die initialen Patientencharakteristika vor Therapiebeginn werden in Tabelle 8 dargestellt. Weitere Ausführungen zu den einzelnen Messvariablen folgen in den folgenden Abschnitten.

Tabelle 8: Baseline-Patientencharakteristika

Messvariable [Einheit]	Lagemaß	n =	Wert
Alter bei Therapiebeginn [Jahre]	Median (Range)	56	69,5 (55-84)
Erkrankungsdauer vor Therapiebeginn [Jahre]	Median (Range)	54	7 (2-21)
Gleason-Score	Median (Range)	46	8 (5-10)
PSA [ng/ml]	Median (Range)	55	155 (1,33-5733)
Alkalische Phosphatase [U/L]	Median (Range)	54	102 (37-1687)
Hämoglobin [g/dL]	Mittelwert (Range)	54	11,4 (6,4-14,9)
Leukozyten [$10^3/\mu\text{l}$]	Mittelwert (Range)	54	5,9 (2,5-12,4)
Thrombozyten [$10^3/\mu\text{l}$]	Median (Range)	54	219 (90-508)
Kreatinin [mg/dl]	Mittelwert (Range)	54	0,9 (0,46-1,42)
GOT [U/l]	Median (Range)	54	25 (12-260)
GPT [U/l]	Median (Range)	54	18,5 (4-188)
Bilirubin [mg/dl]	Mittelwert (Range)	54	0,4 (0,1-1,1)
LDH [U/l]	Median (Range)	54	252 (154-1180)
Albumin [g/dl]	Median (Range)	54	40 (23-48)
Metastasierung			
Knochen	Häufigkeit (Prozent)	56	52 (92,9%)
Lymphknoten	Häufigkeit (Prozent)	56	51 (91,1%)
Organe	Häufigkeit (Prozent)	56	13 (23,2%)
Rein ossär	Häufigkeit (Prozent)	56	4 (7,1%)
Rein lymphogen	Häufigkeit (Prozent)	56	2 (3,6%)
Vortherapien			
Radikale Prostatektomie	Häufigkeit (Prozent)	56	32 (57,1%)
Lymphadenektomie	Häufigkeit (Prozent)	56	24 (42,9%)
Initiale Bestrahlung	Häufigkeit (Prozent)	56	35 (62,5%)
Brachytherapie	Häufigkeit (Prozent)	56	9 (16,1%)
Androgen- Deprivationstherapie	Häufigkeit (Prozent)	56	56 (100%)
Docetaxel	Häufigkeit (Prozent)	56	35 (62,5%)
Cabazitaxel	Häufigkeit (Prozent)	56	16 (28,6%)
Abirateron	Häufigkeit (Prozent)	56	38 (67,9%)
Enzylutamid	Häufigkeit (Prozent)	56	29 (51,8%)
Radium-223	Häufigkeit (Prozent)	56	8 (14,3%)
Zweitbestrahlung	Häufigkeit (Prozent)	56	13 (23,2%)
Bisphosphonate	Häufigkeit (Prozent)	56	5 (8,9%)
XGEVA	Häufigkeit (Prozent)	56	8 (14,3%)

4.1.1 Altersverteilung

Das durchschnittliche Erkrankungsalter der Patienten des Kollektivs bei Erstdiagnose des Prostatakarzinoms lag bei 61 Jahren (48-75). Das mittlere Alter zu Beginn der Lu-177-PSMA-Therapie lag bei 69,2 Jahren (55-84). Die Erkrankungsdauer vor Therapiebeginn, also die Zeit zwischen Erstdiagnose des Prostatakarzinoms und dem ersten Therapiezyklus der Lu-177-PSMA-Therapie betrug im Mittel somit 8,3 Jahre (2-21).

4.1.2 Metastasierungsmuster

Wie Abbildung 2 veranschaulicht metastasiert das Prostatakarzinom im vorliegenden Patientenkollektiv am häufigsten in die Knochen und die Lymphknoten. Bei 52 von 56 Patienten (93%) lagen Knochenmetastasen und bei 51 Patienten (91%) lagen Lymphknotenmetastasen vor. Davon hatten vier (7%) ein rein ossäres und zwei (4%) ein rein lymphogenes Metastasierungsmuster. Alle anderen Patienten zeigten eine gemischte Metastasierung. Zusätzlich trat bei 13 Patienten (23%) eine Organmetastasierung auf. Davon zeigten 8 Patienten Leber- und 5 Lungenmetastasen.

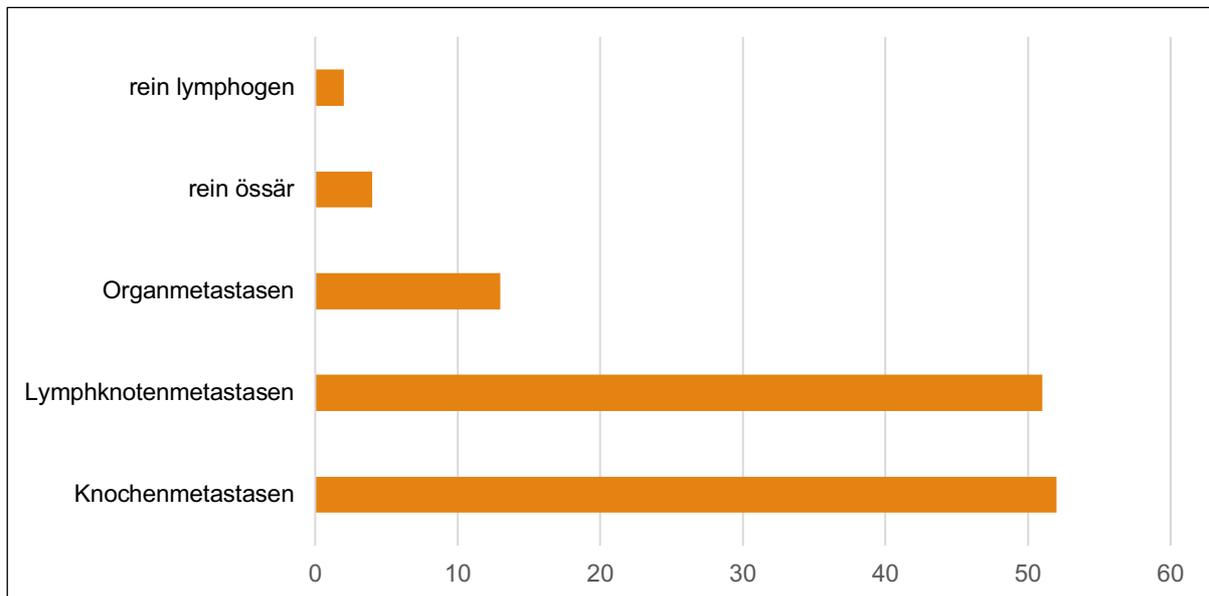


Abbildung 2: Häufigkeit (Zahl der Patienten) und Lokalisation der Metastasen

4.1.3 Initiale Tumorklassifikation

4.1.3.1 TNM Klassifikation

Das häufigste initiale T-Stadium unter den behandelten Patienten war pT3 (19 Patienten (45%)). Das zweithäufigste war pT2 mit 15 Patienten (36%). Gemeinsam decken diese beiden Stadien über 80% der Patienten im Kollektiv ab (s. Tabelle 9).

Tabelle 9: Initiales T-Stadium im Patientenkollektiv

Statistik	T-Stadium	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente
Gültig	pT1	6	10,7	14,3
	pT2	15	26,8	35,7
	pT3	19	33,9	45,2
	pT4	2	3,6	4,8
	Gesamt	42	75	100
Fehlend	Fehlend	14	25	
Gesamt		56	100	

4.1.3.2 Gleason-Score

Alle Werte des Gleason-Scores von sechs bis 10 waren im Patientenkollektiv vertreten. Die meisten Patienten hatten einen Gleason-Score von sieben oder neun (jeweils 18 Patienten entsprechend 78% insgesamt) (s. Tabelle 10).

Tabelle 10: Initialer Gleason-Score

Statistik	Gleason-Score	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente
Gültig	6	3	5,4	6,6
	7	18	32,1	39,1
	8	5	8,9	10,9
	9	18	32,1	39,1
	10	2	3,6	4,3
	Gesamt	46	82,1	100
Fehlend	Fehlend	10	17,9	
Gesamt		56	100	

4.1.4 Initialtherapie und Begleitmedikation

Alle Patienten waren zum Zeitpunkt des ersten Lu-177-PSMA-Zyklus multipel vorththerapiert. Durchschnittlich erhielten die Patienten der Studienpopulation 5 (\pm 2) Vortherapien. Tabelle 11 veranschaulicht die Art und Anzahl der erhaltenen Vortherapien im Kollektiv (s. Abbildung 5).

Tabelle 11: Anzahl der erhaltenen Vortherapien

Anzahl Vortherapien	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente
Bis zu 3 Vortherapien	12	21,4	21,4
4-6 Vortherapien	29	51,8	51,8
7-9 Vortherapien	15	26,8	26,8
Gesamt	56	100	100

Zur initialen Therapie erhielten 32 von 56 Patienten (57%) eine radikale Prostatektomie und 14 von 56 Patienten (25%) eine primäre perkutane Bestrahlung (s. Abbildung 3). Die übrigen 10 Patienten erhielten keine der beiden Therapieoptionen als initiale Therapieform. Alle Patienten erhielten eine Form von Androgen-Deprivationstherapie.

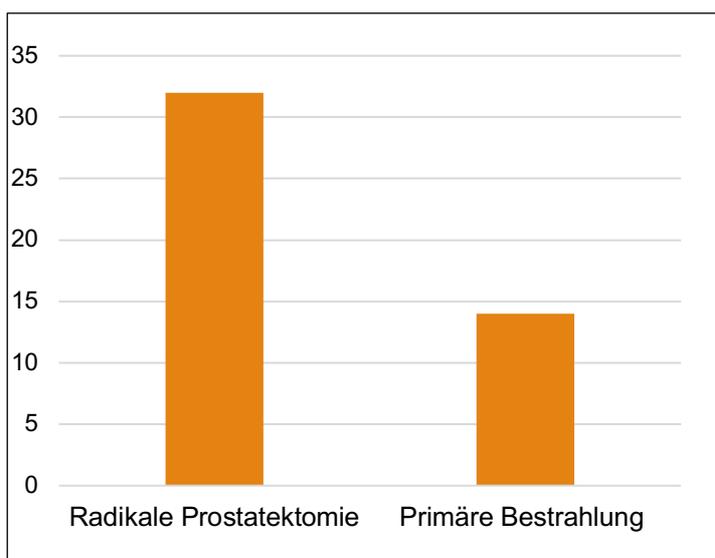


Abbildung 3: Häufigkeitsverteilung (Zahl der Patienten) der Primärtherapien

Zur weiteren Therapie des Prostatakarzinoms in der Kastrationsresistenz, waren die am häufigsten eingesetzten Medikamente Abirateron und Docetaxel oder Cabazitaxel. 38 von 56 Patienten (68%) erhielten Abirateron und 43 Patienten (77%) erhielten Docetaxel oder Cabazitaxel (s. Abbildung 5). Betrachte man das Kollektiv hinsichtlich der Verteilung dieser zwei Medikamente genauer, so ergibt sich, dass neun von 56 Patienten (16%) nur Docetaxel oder Cabazitaxel und kein Abirateron als Vortherapie erhalten haben und acht Patienten (14%) nur Abirateron oder Enzalutamid und keine Chemotherapie erhalten haben. 34 Patienten (70%) und damit die meisten, erhielten sowohl eine antihormonelle Therapie, als auch mindestens eine Chemotherapie (s. Abbildung 4).

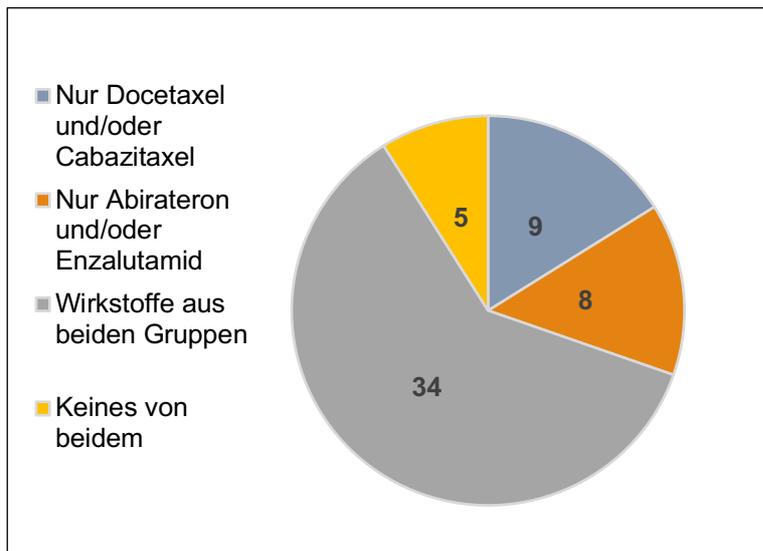


Abbildung 4: Häufigkeitsverteilung (Zahl der Patienten) Chemotherapie, Abirateron und Enzalutamid

Abbildung 5 zeigt die Häufigkeitsverteilung (Zahl der Patienten) aller Therapieoptionen, die im Patientenkollektiv vorhanden waren noch einmal im Überblick. Im betrachteten Patientenkollektiv wurde kein Patient mit dem Konzept der „Active Surveillance“ kontrolliert beobachtet.

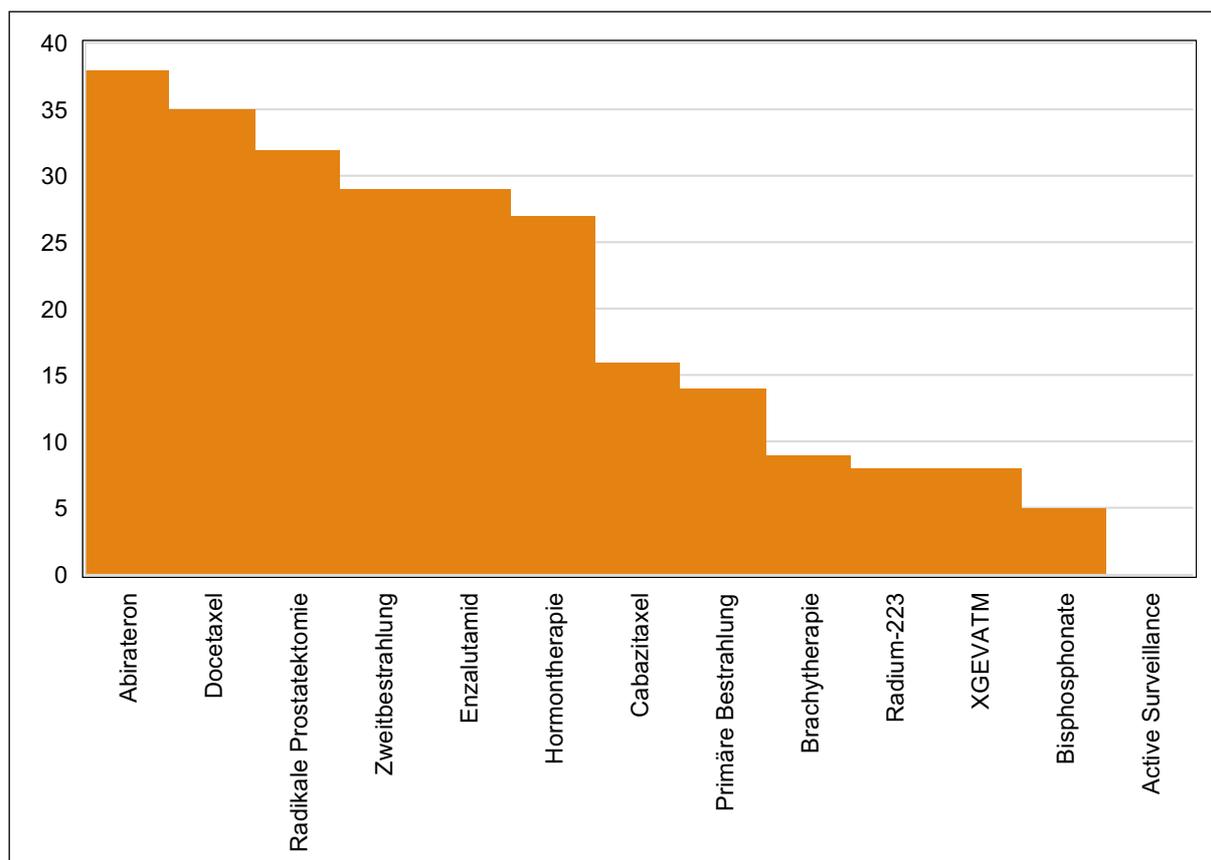


Abbildung 5: Häufigkeitsverteilung (Zahl der Patienten) aller vorhandenen Therapieformen

4.1.5 Therapiezyklen und Therapieaktivität

Die 56 Patienten haben insgesamt 139 Therapiezyklen des Lu-177-PSMA-617 erhalten. Dabei wurde mindestens einer und maximal vier Therapiezyklen appliziert. Tabelle 12 zeigt die Häufigkeitsverteilung der Anzahl der Therapiezyklen.

Tabelle 12: Anzahl der erhaltenen Therapiezyklen

Therapiezyklen	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente
1	13	23,3	23,3
2	14	25	25
3	18	32,1	32,1
4	11	19,6	19,6
Gesamt	56	100	100

Die meisten Patienten (18 von 56 (32%)) haben drei Therapiezyklen erhalten. Die mittlere Therapieaktivität aller Zyklen betrug $6,8 \pm 1,2$ GBq. Im ersten Zyklus betrug sie $6,6 \pm 1,2$ GBq, im zweiten Zyklus $6,8 \pm 1,2$ GBq, im dritten Zyklus $7,6 \pm 0,5$ GBq und im vierten Zyklus $7,0 \pm 0,8$ GBq. Die minimale Therapieaktivität betrug 3,8 GBq und die maximale 8,2 GBq wie in Tabelle 13 nachzuvollziehen. Die kumulierte Therapieaktivität pro Patient betrug durchschnittlich $16,9 \pm 8,4$ GBq.

Ergebnisse

Tabelle 13: Therapieaktivität pro Zyklus

Statistik	1. Zyklus [GBq]	2. Zyklus [GBq]	3. Zyklus [GBq]	4. Zyklus [GBq]
Gültig	56	43	11	29
Fehlend	0	13	45	27
Mittelwert	6,6	6,8	7,6	7,0
Median	7,2	7,3	7,7	7,3
Std.-Abweichung	1,2	1,0	0,5	0,8
Minimum	3,8	5	6,4	5,5
Maximum	8,1	8	8,2	8

Erstellt man Untergruppen sortiert nach erhaltener Therapieaktivität pro Zyklus, so lässt sich erkennen, dass in allen Therapiezyklen mehr Patienten die höheren und höchsten Therapieaktivitäten zwischen 6,5 GBq und 8,5 GBq erhalten haben. Diese Gruppierung nach Therapieaktivität und Therapiezyklen ist in Tabelle 14 nachzuvollziehen.

Tabelle 14: Therapieaktivität sortiert nach Untergruppen und Therapiezyklen

Therapieaktivität [GBq]	1. Zyklus	2. Zyklus	3. Zyklus	4. Zyklus
3,5-4,5	1	0	0	0
>4,5-5,5	16	11	2	0
>5,5-6,5	8	4	5	1
>6,5-7,5	13	17	15	2
>7,5-8,5	18	11	7	8
Gesamt	56	43	29	11

Ordnet man die erhaltene Therapieaktivität nach dem Datum des Therapiebeginns mit dem ersten Therapiezyklus, so ergibt sich, dass die Patienten, die in den ersten zwei Jahren des betrachteten Zeitraums zwischen 2014 und 2018 behandelt wurden, geringere Therapieaktivitäten erhalten haben, als die Patienten, die ab Juni 2016 behandelt wurden. Dies ist besonders eindeutig im ersten Therapiezyklus, in dem alle Patienten mit einem Therapiebeginn vor Juni 2016 eine Therapieaktivität < 6 GBq und alle danach eine Aktivität > 7 GBq appliziert bekamen. Grund dafür war bei Einführung der Radioligandentherapie, Erfahrungen mit der Verträglichkeit und möglichen Toxizitäten zu bekommen. Die Entscheidung zu den applizierten Aktivitäten wurde nach klinikinterner Diskussion und Austausch mit anderen Kliniken, die die Therapie durchführten, getroffen.

4.2 Therapietoxizität

Im Folgenden werden die unerwünschten Nebenwirkungen, die im Rahmen der Lu-177-PSMA-Radioligandentherapie im Patientenkollektiv aufgetreten sind, zusammengefasst. Sie werden wie oben dargestellt (s. Abschnitt 3.2.6.2) mit Hilfe der *CTCAE des National Cancer Institutes* kategorisiert.⁸⁵ Tabelle 15 stellt zunächst die initialen Laborparameter vor

Ergebnisse

Therapiebeginn, mit den entsprechenden Toxizitätsgraden dar und Tabelle 16 zeigt die Ergebnisse der posttherapeutischen Datenerhebung.

Tabelle 15: Toxizitätsgrade vor Therapiebeginn

Laborparameter	n=	Fehlend	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3
Leukozyten	54	2	41 (75,9%)	10 (18,5%)	3 (5,6%)	0 (0%)
Hämoglobin	54	2	6 (11,1%)	42 (77,7%)	5 (9,3%)	1 (1,9%)
Thrombozyten	54	2	49 (90,7%)	5 (9,3%)	0 (0%)	0 (0%)
Kreatinin	54	2	45 (83,5%)	9 (16,5%)	0 (0%)	0 (0%)
GOT	54	2	46 (85,1%)	7 (13,0%)	0 (0%)	1 (1,9%)
GPT	54	2	50 (92,5%)	3 (5,6%)	1 (1,9%)	0 (0%)
Bilirubin	53	3	53 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Tabelle 16: Toxizitätsgrade nach Therapieabschluss

Laborparameter	n=	Fehlend	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3
Leukozyten	53	3	35 (66,0%)	11 (20,8%)	6 (11,3%)	1 (1,9%)
Hämoglobin	53	3	3 (5,7%)	31 (58,5%)	17 (32%)	2 (3,8%)
Thrombozyten	53	3	41 (77,4%)	10 (18,8%)	1 (1,9%)	1 (1,9%)
Kreatinin	53	3	46 (86,8%)	7 (13,2%)	0 (0%)	0 (0%)
GOT	53	3	41 (77,4%)	11 (20,8%)	1 (1,9%)	0 (0%)
GPT	53	3	50 (94,3%)	3 (5,7%)	0 (0%)	0 (0%)
Bilirubin	48	8	48 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Tabelle 17: Änderung der Toxizitätsgrade unter Lu-177-PSMA-Therapie

Laborparameter	n=	Fehlend	1 Grad schlechter	2 Grad schlechter	3 Grad schlechter	Keine Änderung	Verbesserung
Leukozyten	53	3	6 (11,3%)	3 (5,7%)	0 (0%)	42 (79,2%)	2 (3,8%)
Hämoglobin	53	3	15 (28,2%)	2 (3,8%)	0 (0%)	34 (64,2%)	2 (3,8%)
Thrombozyten	53	3	8 (15,1%)	0 (0%)	1 (1,9%)	44 (83,0%)	0 (0%)
Kreatinin	53	3	3 (5,7%)	0 (0%)	0 (0%)	45 (84,9%)	5 (9,4%)
GOT	53	3	6 (11,3%)	0 (0%)	0 (0%)	45 (84,9%)	2 (3,8%)
GPT	53	3	1 (1,9%)	0 (0%)	0 (0%)	50 (94,3%)	2 (3,8%)
Bilirubin	48	8	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	48 (100%)	0 (0%)

In Abbildung 6 werden zusätzlich dazu die Veränderung der Toxizitätsgrade nach Erhalt der Lu-177-PSMA-Radioligandentherapie in Form eines Balkendiagramms dargestellt. Die folgenden Prozentangaben umfassen die gültigen Prozente nach Abzug der fehlenden Werte (s. Tabelle 17). Unterschieden wird zwischen keiner Veränderung, Verbesserung und einer Verschlechterung um 1, 2 oder 3 Grad unter Therapie. Bei allen Laborparametern, ausgenommen dem Hämoglobin, ergeben sich bei über 80% der Patienten keine Änderung oder eine Verbesserung der Werte unter Therapie. Die geringsten Veränderungen finden sich im Kreatinin mit nur 3 (6%) Verschlechterungen um einen Grad, der GPT mit einer (2%) Verschlechterung um einen Grad und dem Bilirubin bei dem kein Patient des Kollektivs eine Verschlechterung unter Therapie hatte. Der Hämoglobin-Wert hat sich bei 15 Patienten (28%) um einen Grad verschlechtert und ist damit der Wert bei dem es die meisten Verschlechterungen um einen Grad gab. Gefolgt von den Thrombozyten mit 8 Patienten (15%), sowie den Leukozyten und der GOT mit jeweils 6 Patienten (11%) mit einer Verschlechterung um einen Grad. Eine Verschlechterung um zwei Grade gab es nur bei insgesamt 5 Patienten, verteilt auf Leukozyten (6%) und Hämoglobin (4%). Es ist nur bei einem einzigen Patienten (2%) eine Verschlechterung um drei Grade aufgetreten, und zwar bei den

Thrombozyten. Bei dem betroffenen Patienten waren jedoch in der Folge keine Gabe von Thrombozytenkonzentraten erforderlich. Somit ergeben sich insgesamt die häufigsten und stärksten Verschlechterungen in der Kategorie Hämatotoxizität. Für die Laborparameter der Gruppe Nephrotoxizität und Hepatotoxizität sind nur wenige und ausschließlich leichte Verschlechterungen um einen Grad vorhanden (siehe Tabellen 15, 16 und 17). Bis auf einen Patienten, der stationär eine Erythrozytenkonzentrat-Gabe benötigte, war keine der Nebenwirkungen therapiebedürftig oder -relevant.

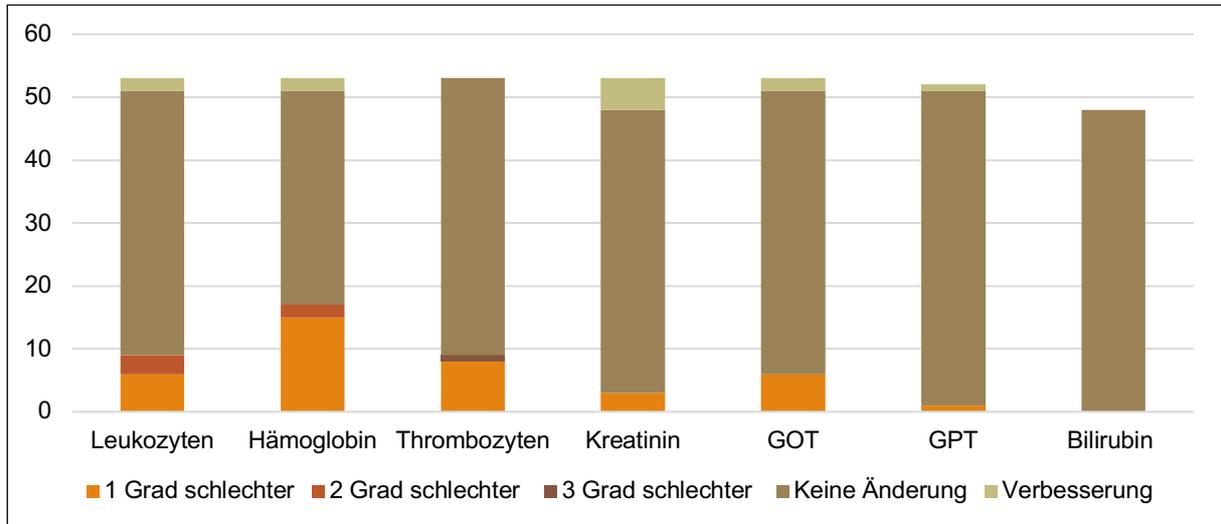


Abbildung 6: Veränderung der Toxizitätsgrade nach Therapie (Zahl der Patienten)

4.3 PSA- Wert Entwicklung

Der mediane PSA vor Therapiebeginn betrug 155,5 [ng/ml] (Spannweite: 1,33 - 5733 ng/ml). Von 56 Patienten konnte für 48 eine PSA-Entwicklung über den Zeitraum der Therapie berechnet werden, für acht Patienten gab es keine zwei vergleichbaren PSA-Werte dokumentiert. Hiervon zeigten 31 Patienten (65%) eine PSA-Abnahme in beliebiger Höhe und zu einem beliebigen Zeitpunkt zwischen Therapiebeginn und zwei Monate nach dem letzten Therapiezyklus. 17 Patienten (35%) hatten keinen PSA-Abfall während des Beobachtungszeitraums. Definiert man das Therapieansprechen mit den Richtlinien der *PCWG 1 Kriterien*⁸⁷ und betrachtet die Entwicklung vor Therapie im Vergleich zum Zustand nach dem jeweils letzten Therapiezyklus des Patienten, so ergibt sich, dass 19 Patienten (40%) „Responder“ (PSA-Abfall $\geq 50\%$) waren, neun Patienten (19%) eine „Stable Disease“ (PSA-Abfall $< 50\%$ und PSA-Anstieg $\leq 25\%$) hatten und 20 Patienten (42%) eine „Progression“ (PSA-Anstieg $> 25\%$) zeigten. Die größte maximale PSA- Abnahme über alle Zyklen hinweg gesehen war eine Abnahme von 99%, die größte Zunahme lag bei 1054%.

Das jeweils beste Therapieansprechen, definiert als den maximalen PSA-Abfall bzw. die minimale PSA-Zunahme über alle Therapiezyklen hinweg ist hier unter dem Begriff „Best-PSA-

Response“ zusammengefasst. Bezogen auf die „Best-PSA-Response“ hatten 26 Patienten (54%) eine „Response“, 13 Patienten (27%) eine „Stable Disease“ und neun (19%) eine Progression. Diese Ergebnisse sind als „Waterfall-Plot“ in Abbildung 7 dargestellt. Aus Gründen der Übersicht wurden Werte mit über 100% Zunahme in allen folgenden „Waterfall-Plots“ zensiert. Zusätzlich sind die Grenzen eines Abfalls > 50% und eines Anstiegs > 25% entsprechend einer Response bzw. einer Progression nach *PCWG Kriterien* ausgewiesen.

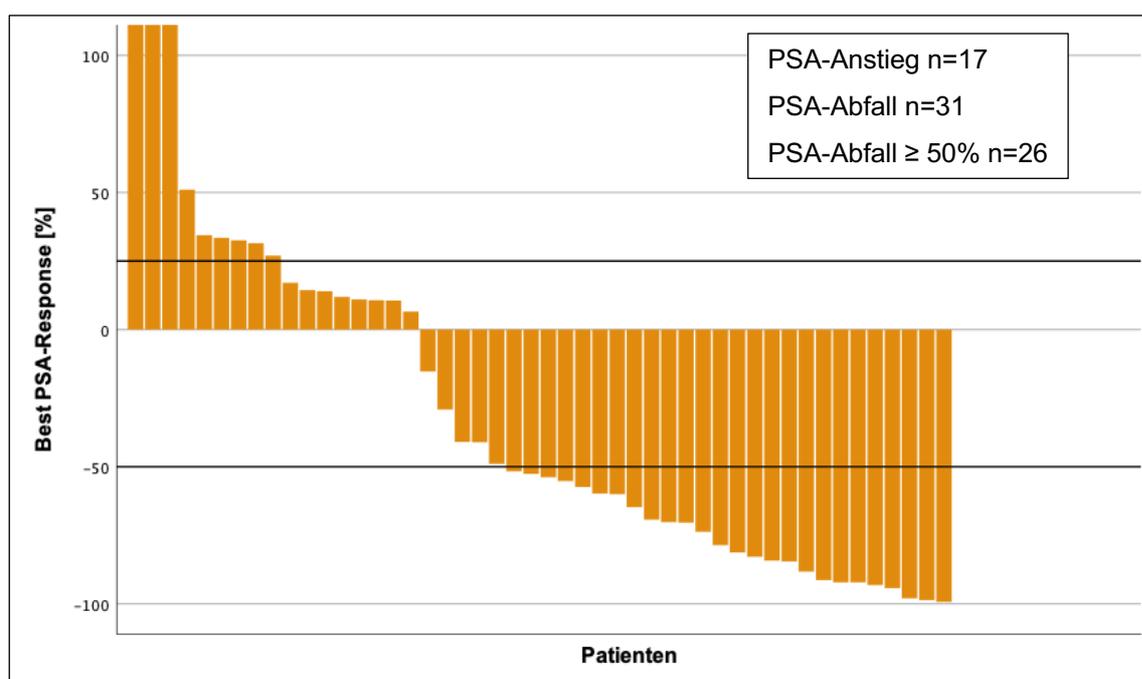


Abbildung 7: „Best PSA-Response“ [%]

Für 48 von 56 Patienten konnte retrospektiv eine PSA-Änderung über die Therapie berechnet werden, von den übrigen acht Patienten war lediglich ein initialer PSA-Wert und kein Vergleichswert verfügbar. Nach Abschluss des ersten Therapiezyklus hatten 28 von 48 Patienten (58%) einen PSA-Abfall und 20 Patienten (42%) einen PSA-Anstieg. Nach dem ersten Zyklus betrug der maximale PSA-Abfall 94,8%, der maximale PSA-Anstieg betrug 188% (s. Abbildung 8). Unterteilt nach *PCWG 1-Kriterien* hatten nach dem ersten Therapiezyklus 15 Patienten (31%) eine „Response“, 22 (46%) eine „Stable Disease“ und 11 (23%) eine „Progression“.

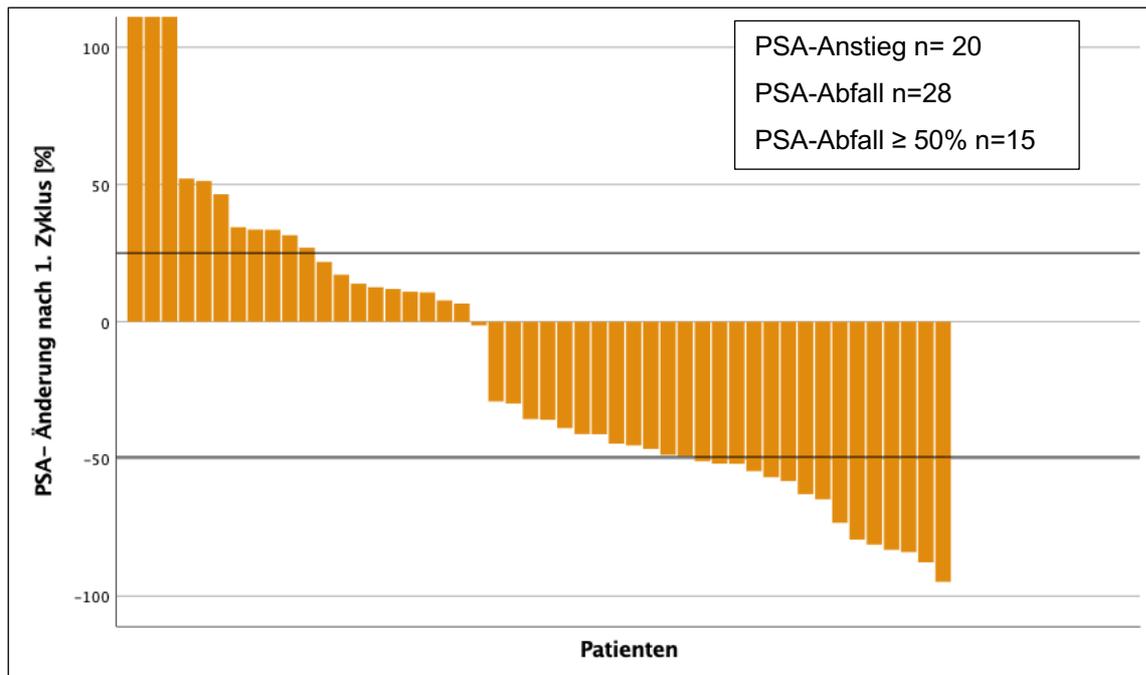


Abbildung 8: PSA-Änderung nach dem 1. Therapiezyklus

Nach Abschluss des zweiten Therapiezyklus waren die Daten von insgesamt 39 Patienten auswertbar. 26 (67%) Patienten hatten einen PSA-Abfall und 13 Patienten (33%) hatten einen PSA-Anstieg. Der maximale PSA-Abfall betrug 98% und der maximale PSA-Anstieg betrug 700% (s. Abbildung 9). Die Unterteilung des Therapieansprechens nach dem zweiten Therapiezyklus nach *PCWG 1-Kriterien* ergab, dass 22 Patienten (56%) eine „Response“, sieben (18%) eine „Stable Disease“ und 10 (26%) eine „Progression“ hatten.

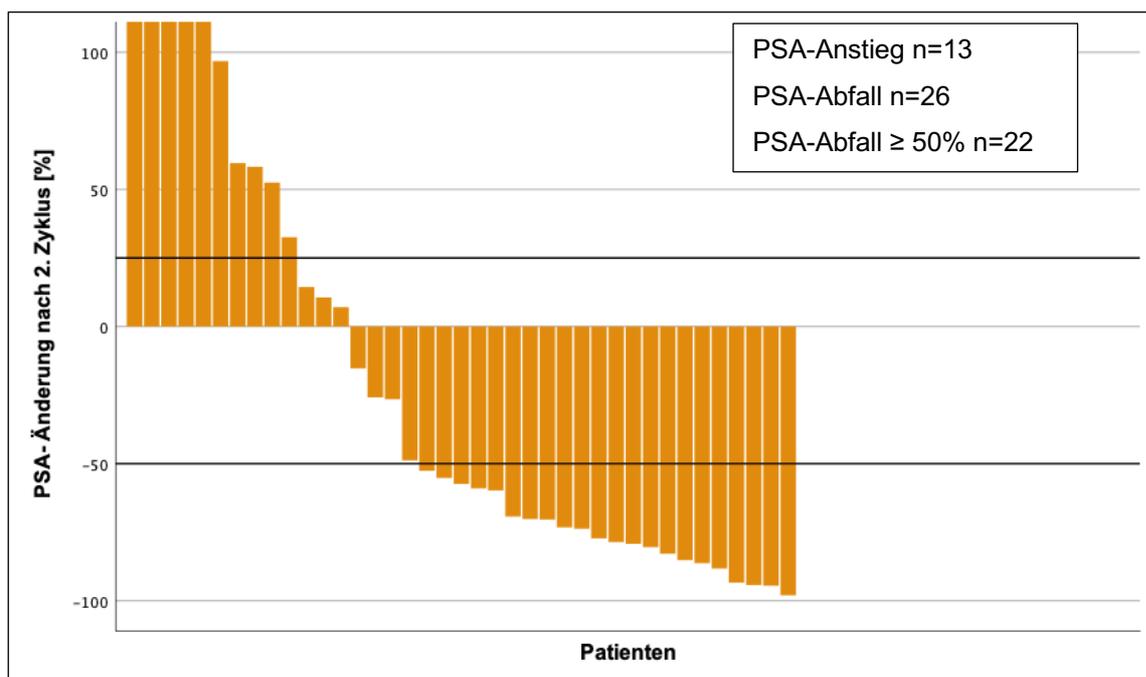


Abbildung 9: PSA-Änderung nach dem 2. Therapiezyklus

Nach Beendigung des dritten Therapiezyklus konnten die Daten von insgesamt 25 Patienten herangezogen werden. 15 von 25 Patienten (60%) hatten einen PSA-Abfall und 10 (40%) einen PSA-Anstieg. Nach dem dritten Zyklus betrug die maximale PSA-Abnahme 98% und der maximale PSA-Anstieg 1054 % (s. Abbildung 10). Nach dem dritten Therapiezyklus gab es keinen Patienten mit einer „Stable Disease“, 15 (60%) mit einer „Response“ und 10 Patienten (40%) mit einer „Progression“ nach *PCWG 1-Kriterien*.

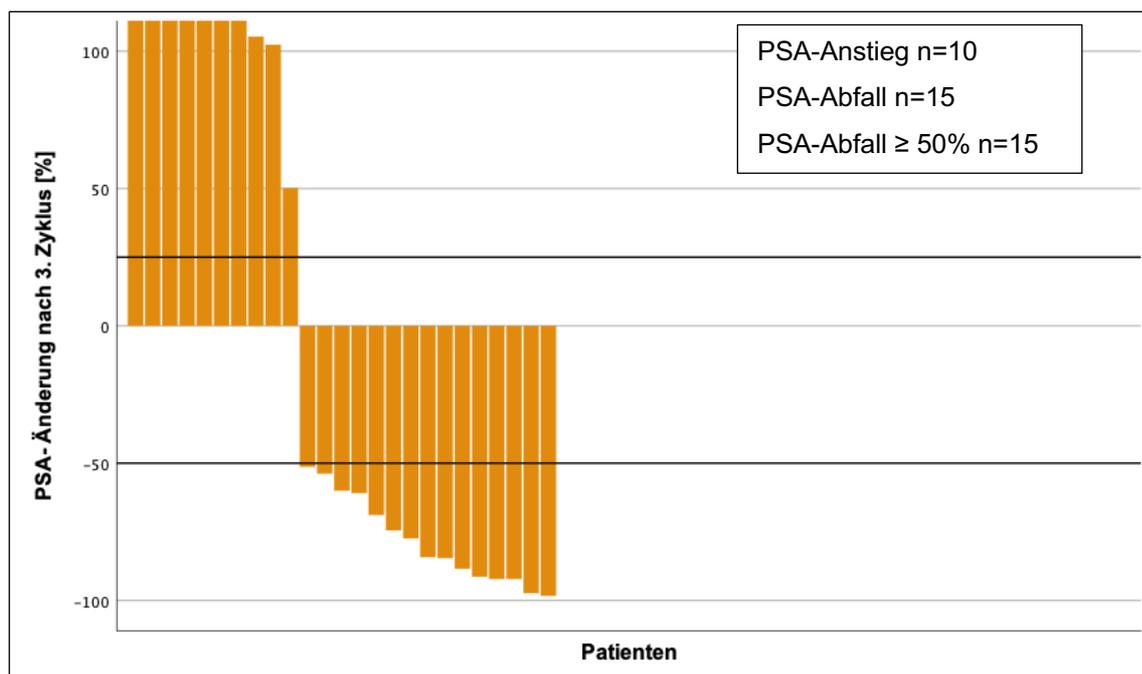


Abbildung 10: PSA-Änderung nach dem 3. Therapiezyklus

Nach dem vierten Therapiezyklus verblieben noch acht Patienten für die Auswertung des Therapieansprechend mit Hilfe der PSA-Entwicklung. Sechs von acht Patienten (75%) zeigten einen PSA-Abfall und zwei (25%) zeigten einen PSA-Anstieg. Die maximale PSA-Abnahme betrug 99%, wohingegen die maximale Zunahme bei 83% lag (s. Abbildung 11). Nach *PCWG 1-Kriterien* verblieben noch weitere vier Patienten (50%) mit einer „Response“ und jeweils zwei Patienten (25%) mit einer „Stable Disease“ oder einer „Progression“.

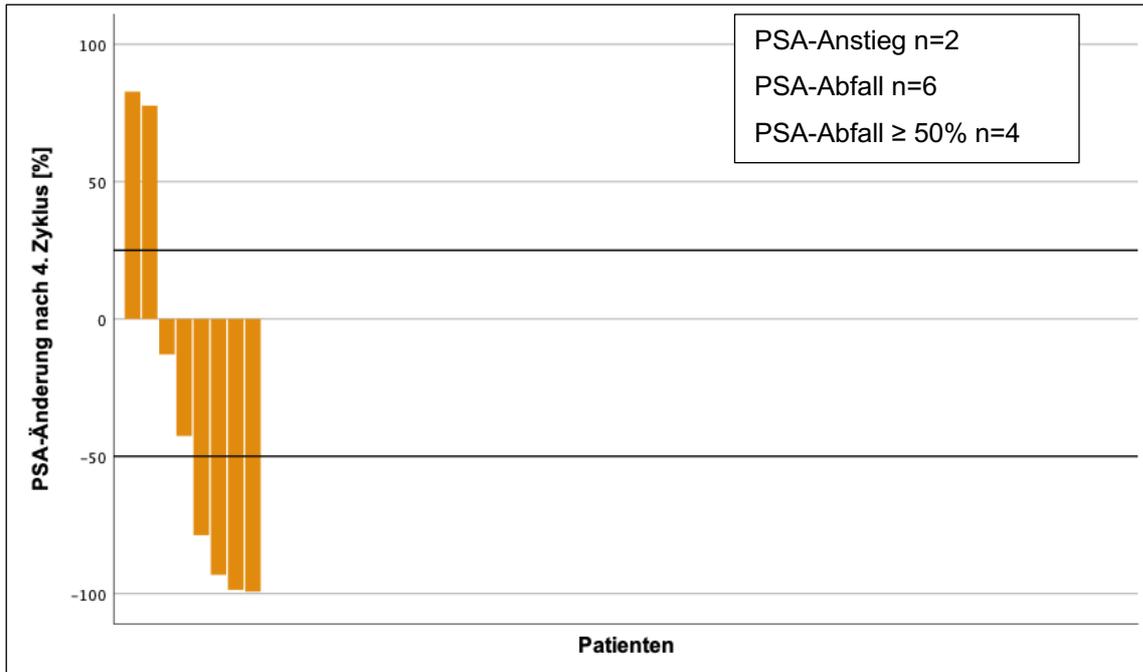


Abbildung 11: PSA-Änderung nach dem 4. Therapiezyklus [%]

Im Folgenden soll genauer analysiert werden, wie sich das Therapieansprechen der einzelnen Patienten im Therapieverlauf verändert und ab wann und wie lange sich eine „Therapieresponse“ bei den betreffenden Patienten eingestellt hat.

4.3.1 Konversion von „Non-Responder“ zu „Responder“ im Verlauf

Insgesamt gab es 39 Patienten die mindestens zwei Therapiezyklen erhalten haben und bei denen jeweils das Therapieansprechen nach dem ersten und nach dem zweiten Therapiezyklus erfasst werden konnte. Die Entwicklung des Therapieansprechens vom ersten zum zweiten Therapiezyklus ist in Abbildung 12 dargestellt. 12 Patienten (31%) hatten sowohl nach dem ersten, als auch nach dem zweiten Zyklus eine „Response“. Nach dem ersten Therapiezyklus gab es wie oben beschrieben 33 „Non-Responder“, davon erhielten 25 Patienten jeweils zwei Therapiezyklen und konnten für beide ausgewertet werden. Von diesen 25 „Non-Respondern“ zeigten 10 Patienten nach dem zweiten Zyklus einen Wechsel in die „Therapie-Response“. Darüber hinaus wechselten fünf (12%) von 39 Patienten von einer „Stable Disease“ und einer (3%) von „Response“ in eine „Progression“. Vier (10%) Patienten verblieben nach dem ersten und nach dem zweiten Zyklus in einer „Progression“.

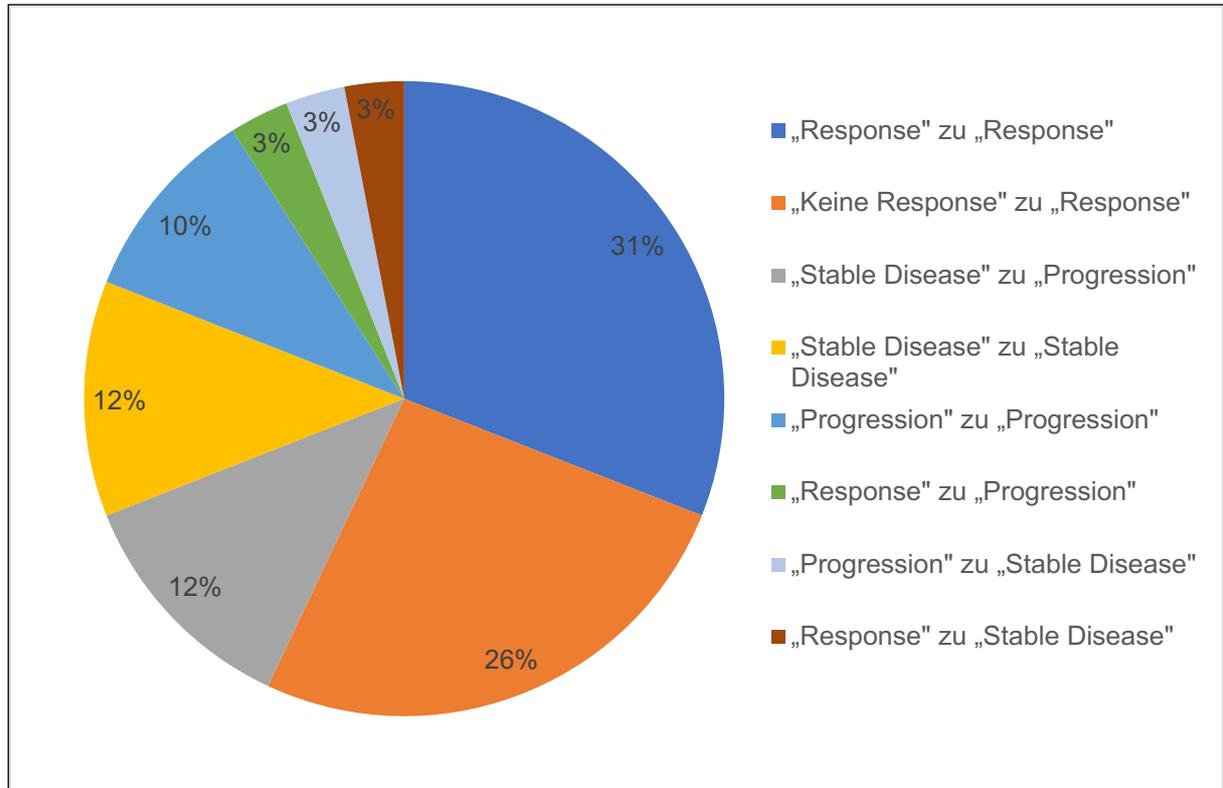


Abbildung 12: Änderung des Therapieansprechens 1. zu 2. Therapiezyklus [%]

Insgesamt waren die Daten von 25 Patienten für den Vergleich des Therapieansprechens zwischen zweitem und dritten Therapiezyklus vorhanden (siehe Abbildung 13). 14 (56%) Patienten und damit die Mehrheit des betrachteten Kollektivs verblieben in einer „Response“. Zwei weitere wechselte aus einer „Stable Disease“ in die „Response“, gleichzeitig wechselten jedoch zwei „Responder“ in die Gruppe „Progression“. Alle Patienten, die zuvor nach dem zweiten Zyklus eine „Progression“ hatten und in die Auswertung mit eingehen konnten, verblieben auch nach dem dritten Zyklus weiterhin in der „Progression“.

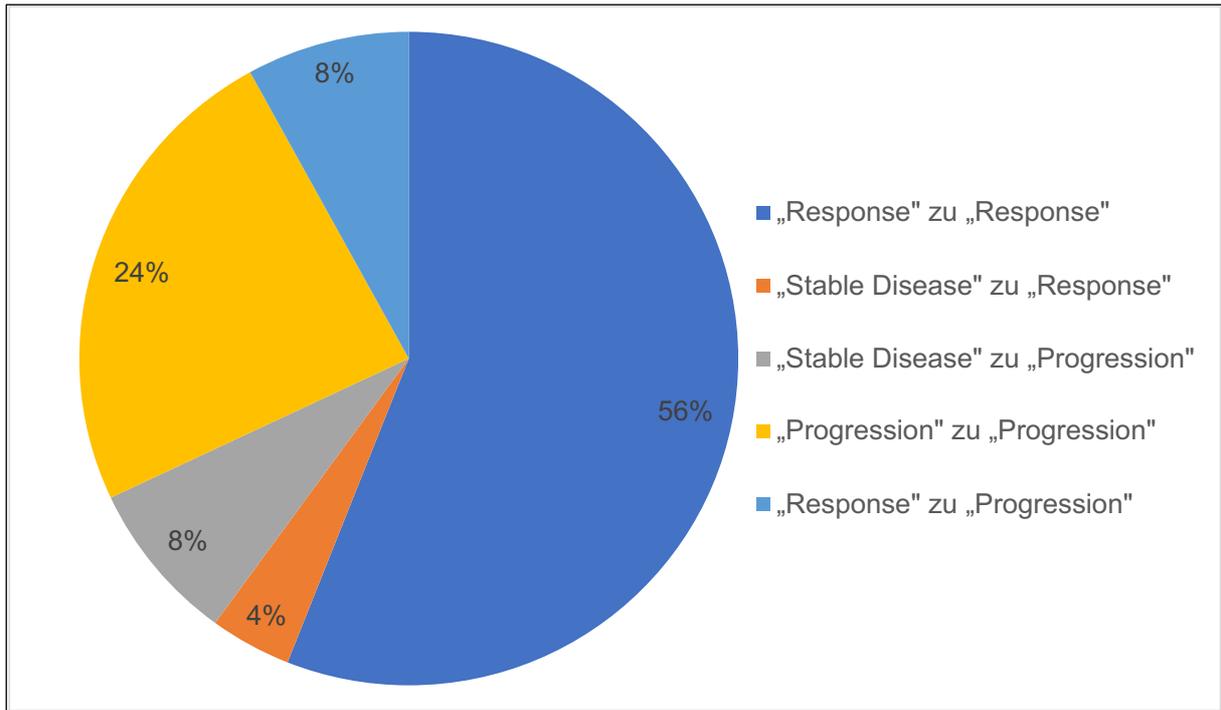


Abbildung 13: Änderung des Therapiesprechens 2. zu 3. Therapiezyklus [%]

Zur Auswertung der Entwicklung des Therapieansprechens vom dritten hin zum vierten Therapiezyklus waren die Daten von sieben Patienten verfügbar (siehe Abbildung 14). Bei drei Patienten (43%), die nach dem dritten Zyklus eine „Therapieresponse“ hatten, blieb diese auch noch nach dem vierten Zyklus erhalten. Zwei Patienten (29%) wechselte aus „Response“ zur „Stable Disease“ und einer (14%) aus der „Response“ in die „Progression“. Ein weiterer verblieb in der Progression.

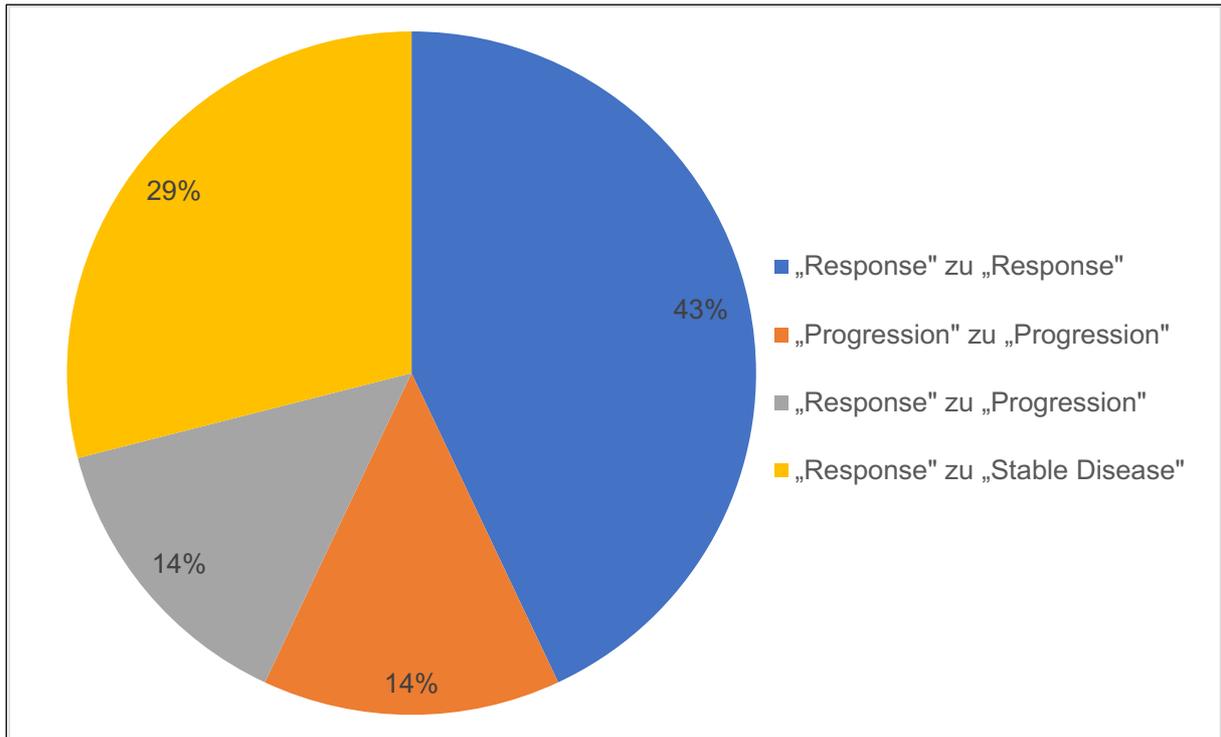


Abbildung 14: Änderung des Therapieansprechens 3. zu 4. Therapiezyklus [%]

Der folgenden „Swimmer-Plot“ (Abbildung 15) soll noch einen genaueren Überblick über die zeitliche Entwicklung des Therapieansprechens ermöglichen. Er stellt für jeden Patienten individuell die Überlebensdauer ab Therapiebeginn, sowie das jeweilige Therapieansprechen unterteilt nach *PCWG 1-Kriterien* im Zeitverlauf dar. Falls ein Sterbedatum bekannt war, so wurde dies ebenfalls übertragen, ansonsten galt der letzte Zeitpunkt zu dem das Überleben des Patienten sicher bekannt war als Endpunkt. Zwei der 48 Patienten, die für mindestens eine Auswertung nach *PCWG 1-Kriterien* verfügbar waren, konnten nicht mit in den „Swimmer-Plot“ aufgenommen werden, da es nach ihrem ersten und einzigen Therapiezyklus keinen weiteren bekannten Überlebenszeitpunkt gab.

Ergebnisse

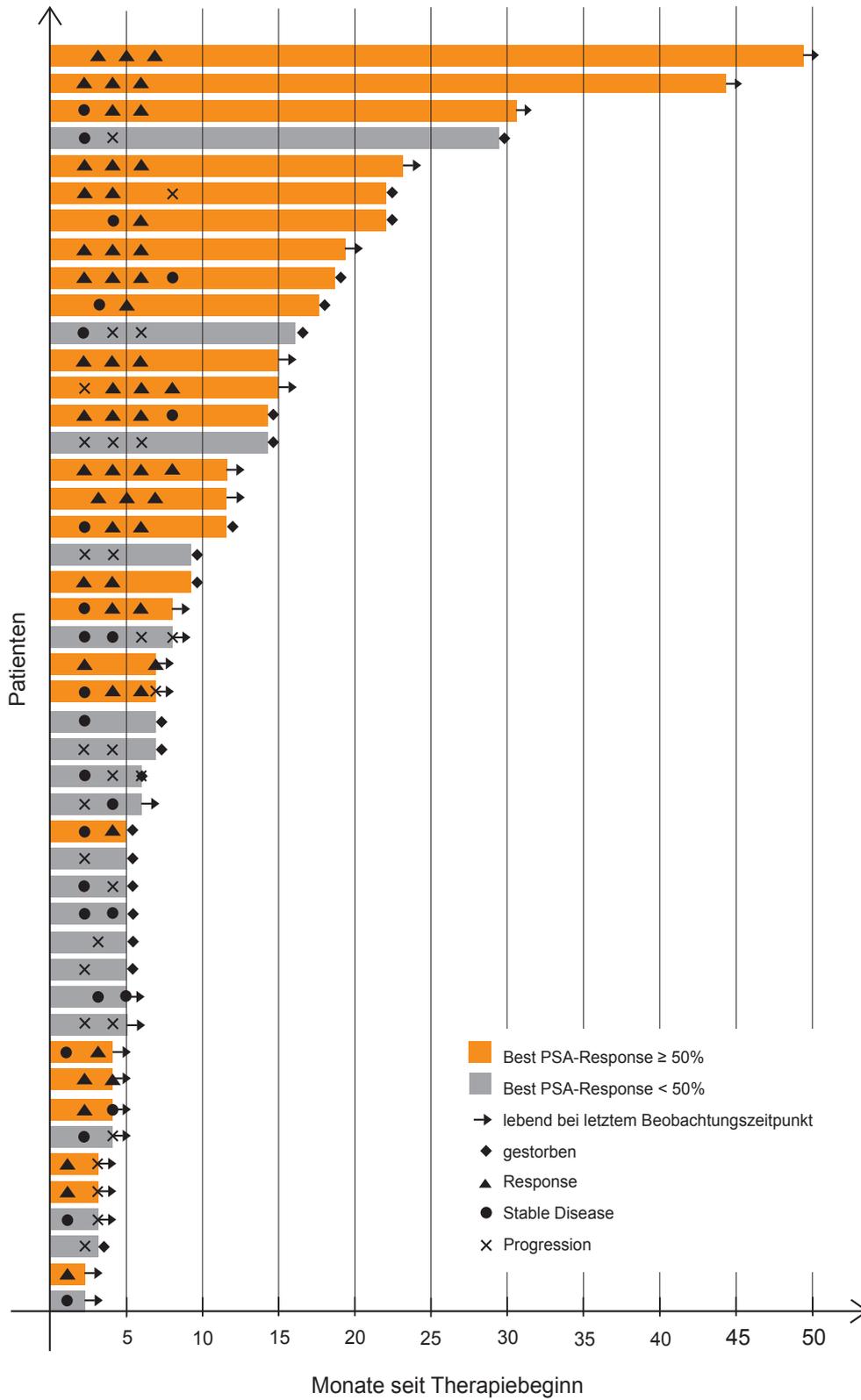


Abbildung 15: „Swimmer-Plot“ zur zeitlichen Entwicklung des Therapieansprechens seit Therapiebeginn der Lu-177-PSMA-Therapie

4.4 Ergebnisse PSMA-PET/CT

4.4.1 Lymphknoten- und Organmetastasen

Für die Auswertung der Bilddaten der Ga-68-PSMA-PET/CTs konnten die PET-Komponenten der Bilddaten von insgesamt 28 Patienten und die CT-Komponenten von 27 Patienten verwendet werden. Bei einem Patienten gab es kein messbares CT-morphologisches Korrelat, weswegen die Differenz von einem Patienten zwischen den Gruppen entstanden ist. Die Ergebnisse der Auswertung ergab folgende Verteilung des Therapieansprechens nach *RECIST* und *PERCIST* (s. Abbildung 16).

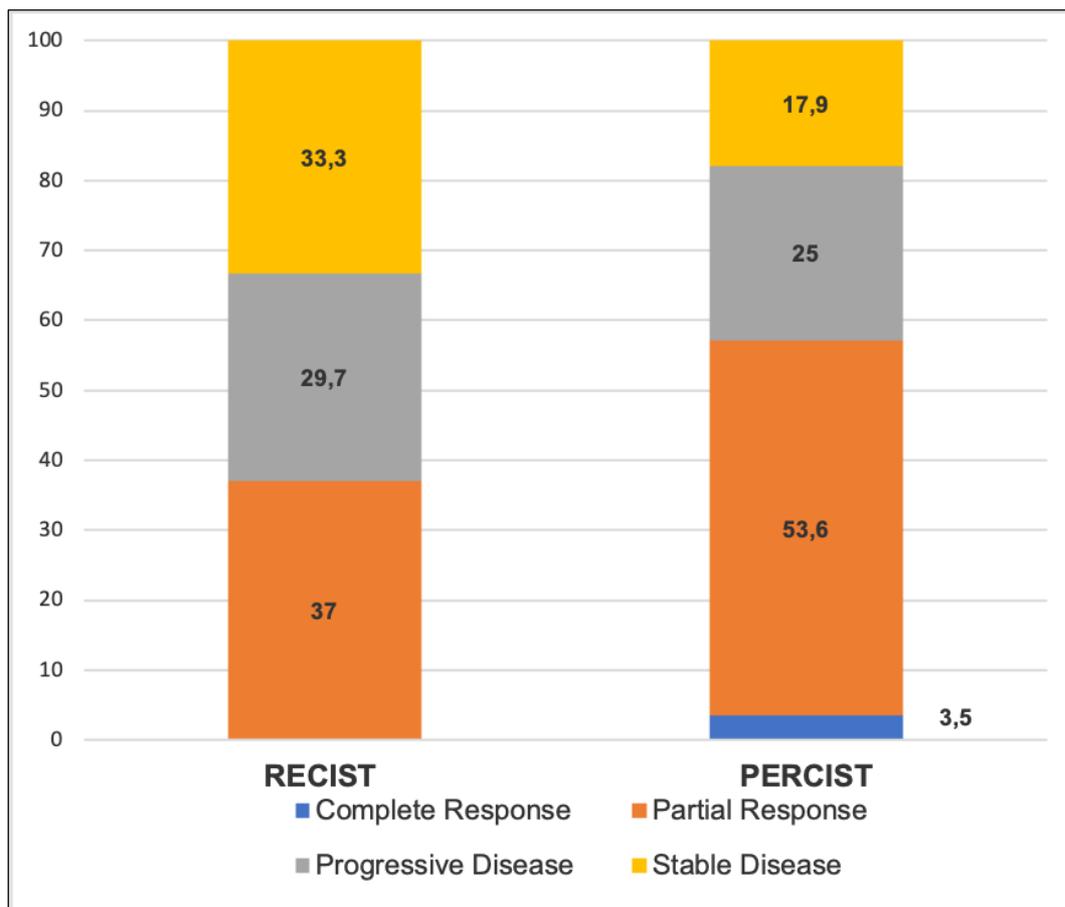


Abbildung 16: Verteilung des Therapieansprechens nach RECIST und PERCIST [%]

Die Auswertung der Bilddaten nach *RECIST* ergab, dass die meisten Patienten, nach Erhalt der Lu-177-PSMA-Ligandentherapie, eine „Partial Response“ (zehn Patienten entsprechend 37%) und die wenigsten eine „Progressive Disease“ (acht Patienten entsprechend 30%) zeigten. Neun Patienten (33%) verblieben in einer „Stable Disease“ und kein Patient zeigte eine „Complete Response“. Die Auswertung nach *PERCIST* ergab ebenfalls, dass die meisten Patienten eine „Partial Metabolic Response“ hatten (15 Patienten entsprechend 54%). Damit sind es in der Auswertung nach *PERCIST* fünf Patienten mehr in der Kategorie „Partial

Response“ und dafür vier Patienten weniger mit einer „Stable Disease“ und einer weniger mit einer „Progressive Disease“ verglichen mit der Auswertung nach *RECIST*. Bei einem Patienten konnte darüber hinaus eine „Complete Metabolic Response“ festgestellt werden. Bei ihm lag die Aktivität aller gemessenen Zielläsionen, im als nicht mehr messbar definierten Bereich ($SUV_{max} < 2,5$). Der gleiche Patient hatte nach *RECIST* jedoch nur eine „Partial Response“ und die Läsionen waren somit CT-morphologisch noch messbar.

4.4.2 Knochenmetastasen

Die Auswertung der PET/CT-Daten mit EBONI konnte bei insgesamt 16 Patienten durchgeführt werden.⁸⁶ Es wurden jeweils zwei PET/CTs des Therapieverlaufs miteinander verglichen und ausgewertet. 11 von diesen 16 Patienten erhielten ein PET/CT mit Ga-68-PSMA und weitere fünf der 16 Patienten mit F-18-PSMA. Von den fünf Patienten, die ein F-18-PSMA-PET/CT erhielten, hatten drei (60%) eine „Progressive Disease“ und zwei (40%) eine „Stable Disease“ nach PERCIST (s. Abbildung 17). Von den 11 Patienten mit einem Ga-68-PSMA-PET/CT, hatten ebenfalls drei (27%) eine „Progressive Disease“, sechs (55%) eine „Stable Disease“ und zwei (18%) eine „Partial Metabolic Response“ (s. Abbildung 17). Bei keinem der insgesamt 16 Patienten zeigte sich eine „Complete Metabolic Response“.

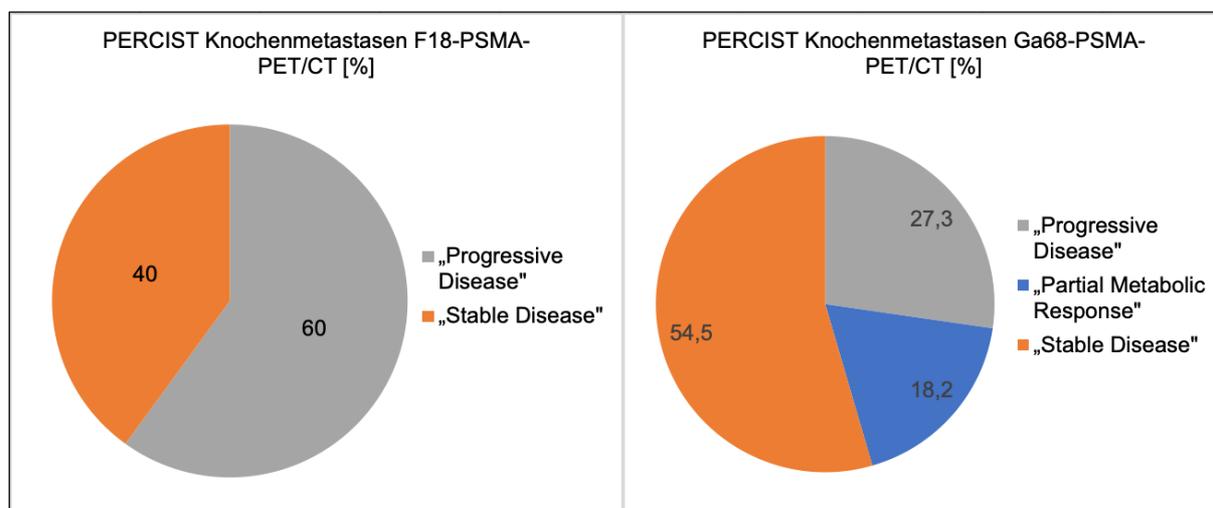


Abbildung 17: PERCIST-Kriterien der Knochenmetastasen im Ga-68- und F-18-PSMA-PET/CT

Abbildungen 18 und 19 stellen die prozentuale Verteilung der Patienten nach Anstieg oder Abfall des prozentual PET-positiven Knochenanteils, des „SUVmean“ und der am stärksten anreichernden Läsion des Knochens unter Therapie dar. In beiden Patientengruppen zeigte sich bei der Mehrheit der Patienten ein Anstieg, sowohl bei den prozentual PET-positiven Knochenanteilen, als auch im mittleren SUV des Knochens der PET/CTs (s. Abbildungen 19, 20). Insgesamt zeigte sich bei den Patienten mit Ga-68-PSMA bei sieben Patienten (64%) ein Anstieg im prozentual PET-positiven Knochenanteil und bei sechs Patienten (55%) ein Anstieg

Ergebnisse

des mittleren SUV des Knochens. Bei den Patienten mit F-18-PSMA zeigten sich bei jeweils vier Patienten (80%) ein Anstieg der beiden Werte.

Im klaren Gegensatz dazu hatte die Mehrheit der Patienten beider Gruppen einen Abfall des SUV der heißesten Läsion im Knochen. Für Ga-68-PSMA waren es acht Patienten (73%) mit einem Abfall unter der Therapie und für F-18-PSMA vier Patienten (80%).

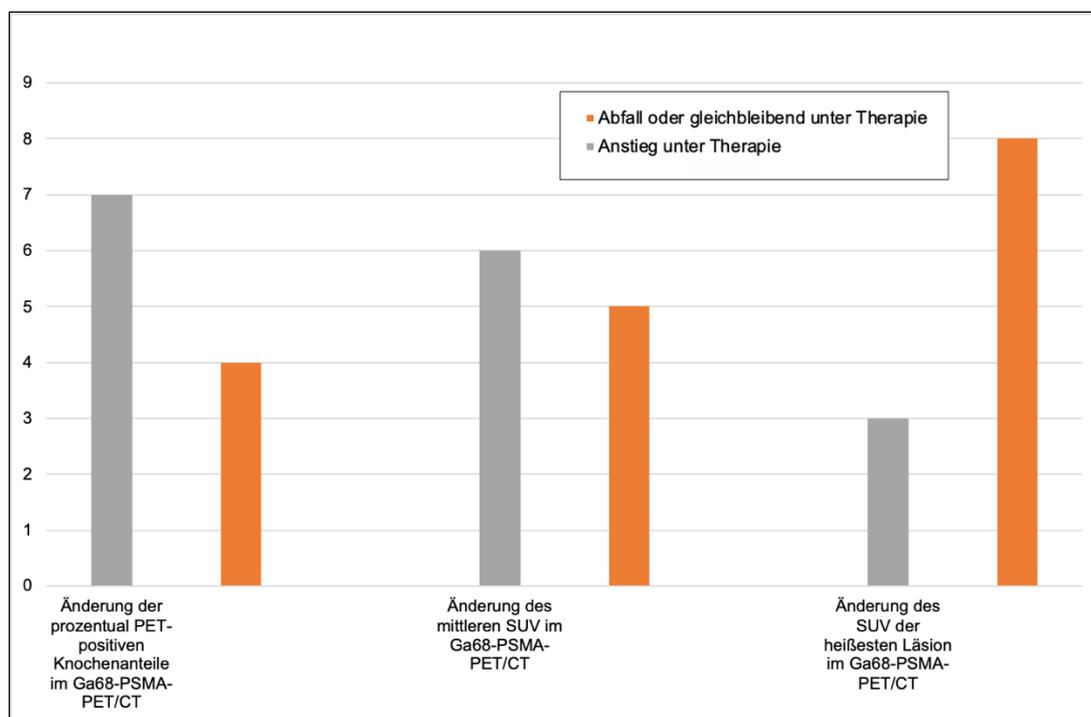


Abbildung 18: Daten der EBONI Auswertung der Ga-68-PSMA-PET/CTs [Anzahl der Patienten]

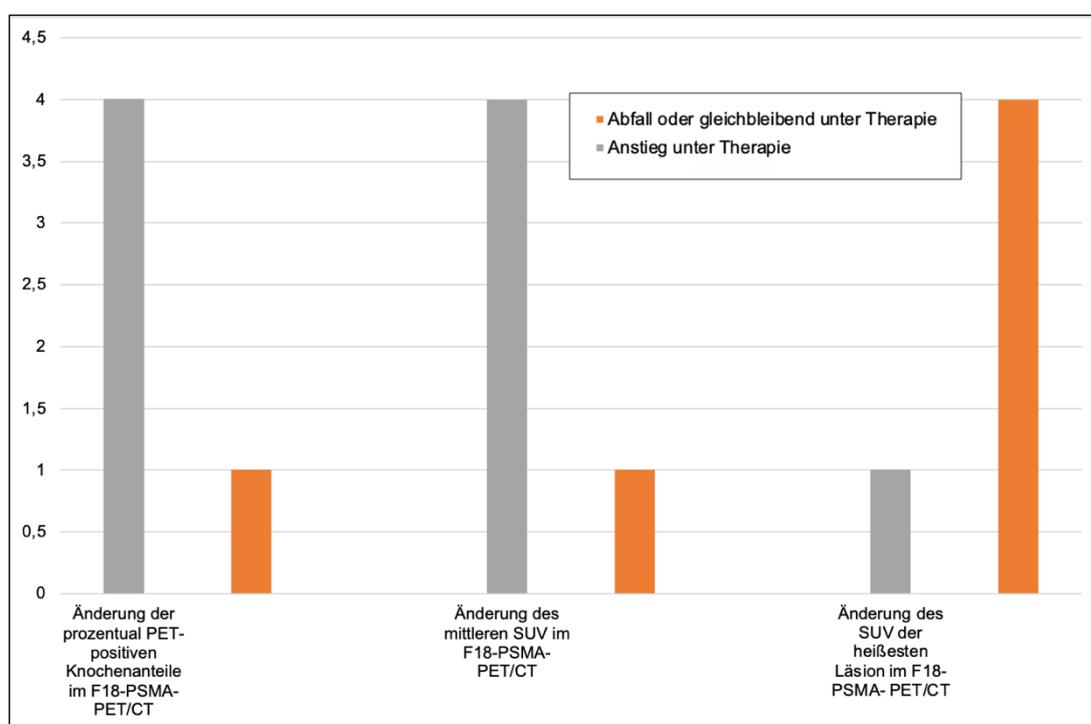


Abbildung 19: Daten der EBONI Auswertung der F-18-PSMA-PET/CTs [Anzahl der Patienten]

4.5 Überleben

Das mediane Überleben der Patienten im betrachteten Kollektiv im Beobachtungszeitraum betrug 16 Monate (95% KI [10,57;21,49]). 26 (46%) von 56 Patienten sind im Beobachtungszeitraum verstorben. Im Folgenden werden Therapie- und Patientencharakteristika und ihr Einfluss auf das Gesamtüberleben dargestellt.

4.5.1 Überlebensanalyse PSA-Entwicklung

Betrachtet man das mediane Gesamtüberleben zwischen den zwei Gruppen PSA-Abfall zu einem beliebigen Zeitpunkt unter Therapie vorhanden oder nicht, so ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,021$) zwischen beiden Gruppen. Wie in Abbildung 20 dargestellt, hat die Gruppe mit PSA-Abfall ein mehr als doppelt so langes medianes Überleben (18 Monaten, (95% KI [11,76;24,24]) im Vergleich zur Gruppe ohne PSA-Abfall (7 Monate, (95% KI [0,00;17,18])).

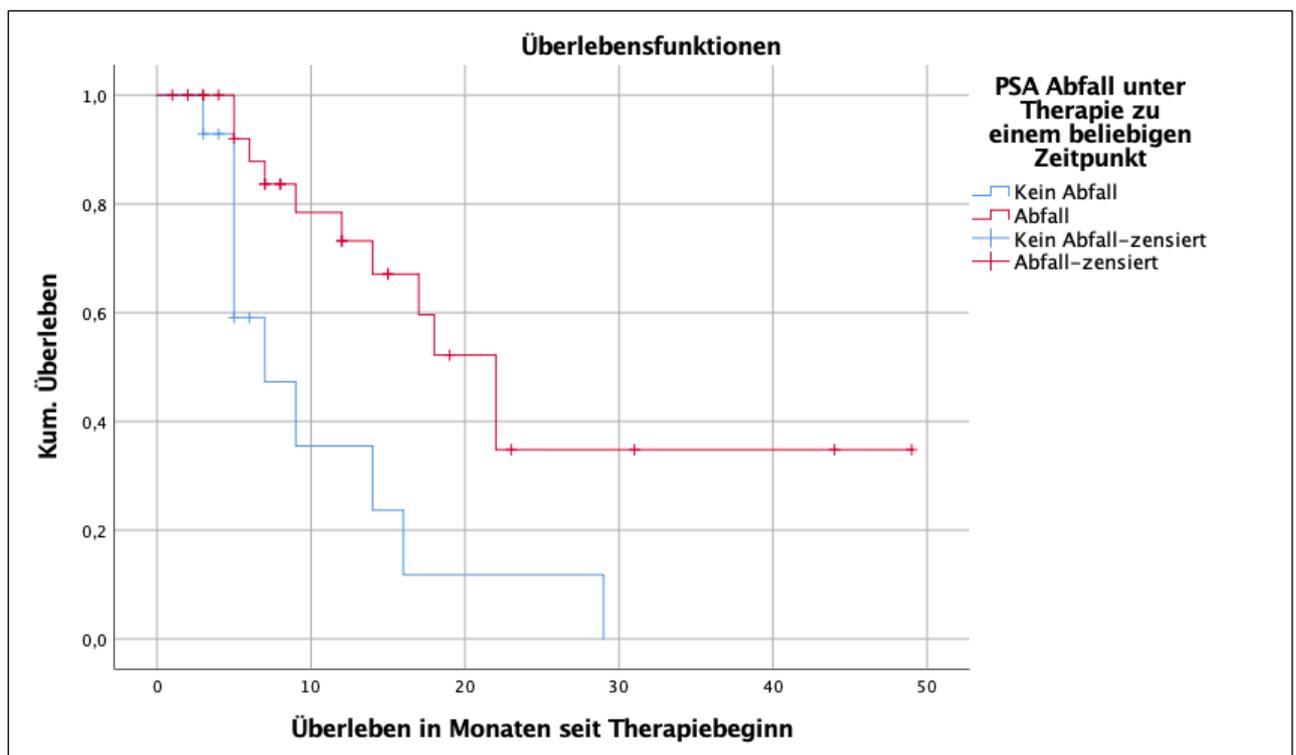


Abbildung 20: Überlebensanalyse der Gruppen PSA-Abfall und kein PSA-Abfall im Kaplan-Meier-Schätzer

Wenn man die PSA-Entwicklung in „Response“ mit einer PSA-Abnahme $\geq 50\%$ (95% KI [16,25;27,74]) und keine „Response“ mit einer PSA-Abnahme $< 50\%$ (95% KI [10,77;21,23]) nach *PCWG Kriterien* gruppiert, ergibt sich ein statistisch hochsignifikanter Unterschied ($p \leq 0,001$). Abbildung 21 zeigt die zugehörige Überlebenskurven nach Kaplan-Meier.

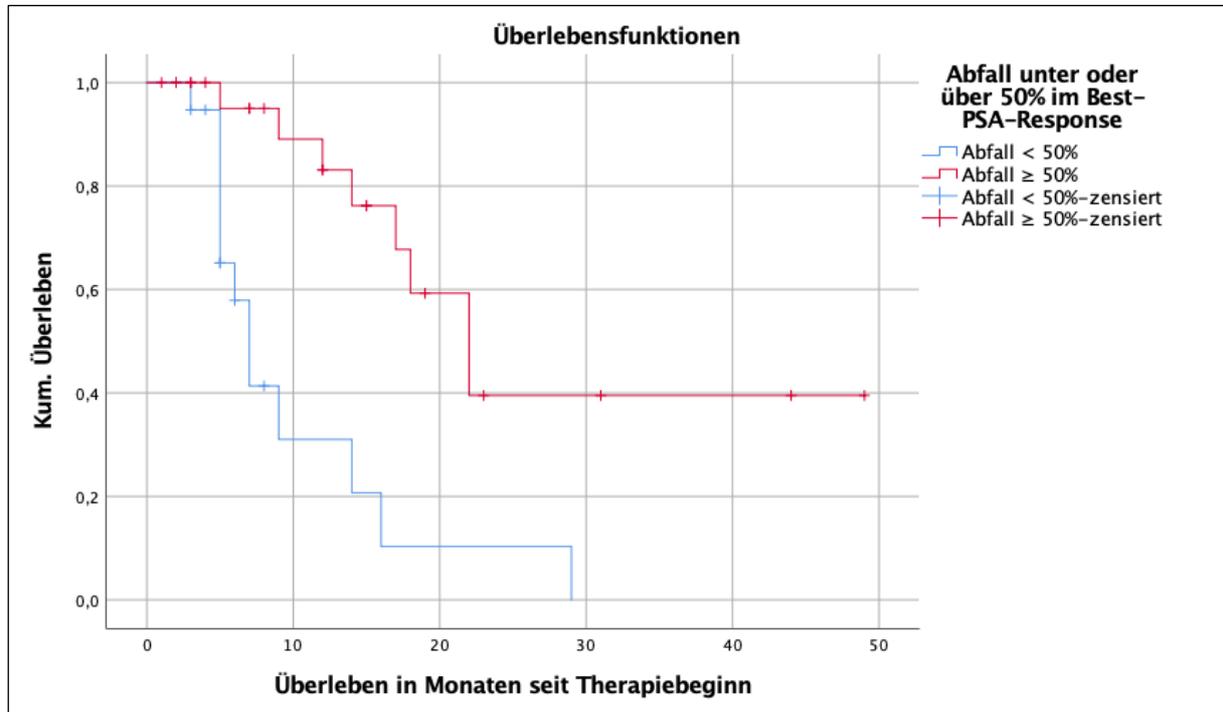


Abbildung 21: Überlebensanalyse der Gruppen $\geq 50\%$ PSA-Abnahme und $< 50\%$ PSA-Abnahme im Kaplan-Meier-Schätzer

4.5.2 Überlebensanalyse Therapiezyklen

Patienten, die mehr als 2 Therapiezyklen erhalten haben, unterscheiden sich in der Gesamtüberlebenszeit statistisch hochsignifikant ($p=0,001$) von denen, die ein oder zwei Therapiezyklen erhalten haben (siehe Abbildung 22). Patienten mit mehr als zwei Therapiezyklen haben ein medianes Überleben von 18 Monaten (95% KI [10,56; 25,43]), wohingegen Patienten mit ein oder zwei Zyklen ein medianes Überleben von fünf Monaten haben (95% KI [3,69; 6,3]).

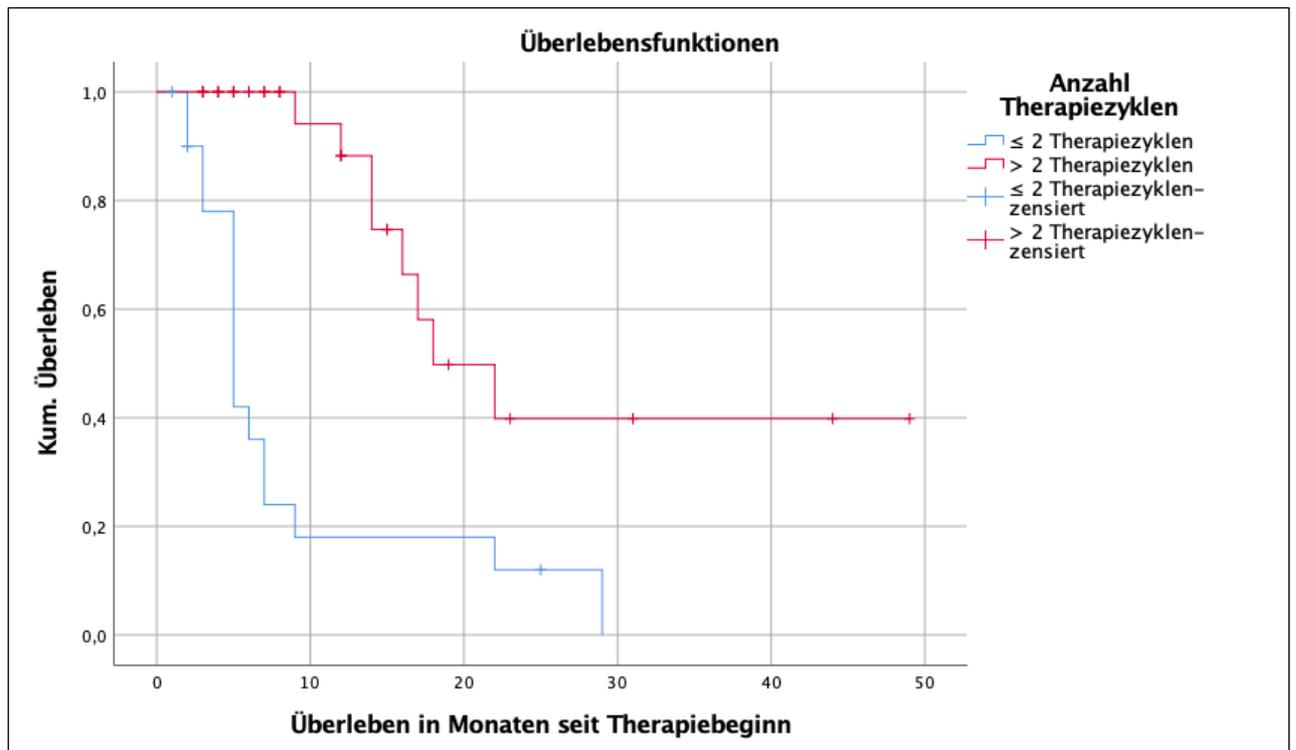


Abbildung 22: Überlebensanalyse der Gruppen ≤ 2 Therapiezyklen, > 2 Therapiezyklen im Kaplan-Meier-Schätzer

4.5.3 Überlebensanalyse Anzahl Vortherapien

Unterscheidet man die Patienten des Kollektivs nach der Anzahl ihrer erhaltenen Vortherapien, bevor sie die Lu-177-PSMA-Ligandentherapie erhalten haben, so ist kein signifikanter Unterschied ($p=0,62$) im Gesamtüberleben zwischen den Gruppen nachweisbar (s. Abbildung 23).

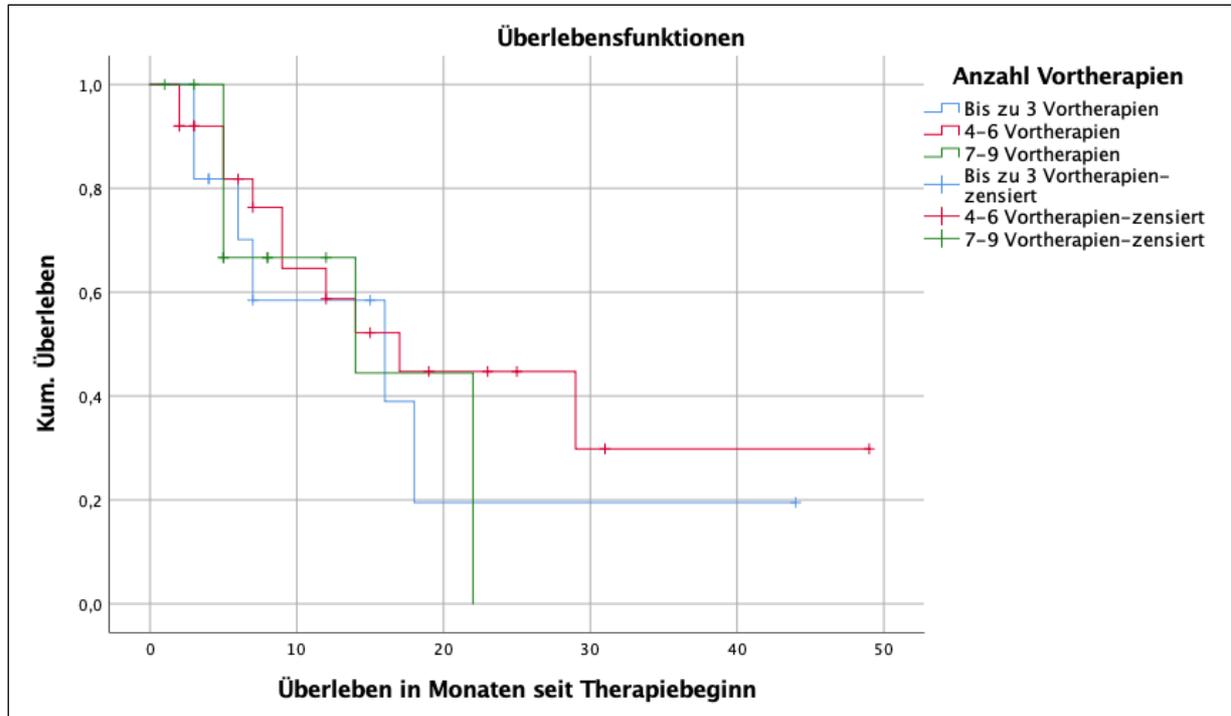


Abbildung 23: Überlebensanalyse der Gruppen 3 Vortherapien, 4-6 Vortherapien, 7-9 Vortherapien im Kaplan-Meier-Schätzer

4.5.4 Überlebensanalyse Therapieaktivität

Analysiert man, inwiefern sich die unterschiedliche kumulative Gesamtaktivität auf das Überleben der Patienten auswirkt, so ergibt sich ein hochsignifikanter Unterschied ($p=0,001$) zwischen der Gruppe, die ≤ 15 GBq (5 Monate (95% KI [3,22; 6,77])) und der Gruppe, die > 15 GBq (18 Monate, (95% KI [14,59; 21,40])) kumulative Gesamttherapieaktivität erhalten hat (s. Abbildung 24).

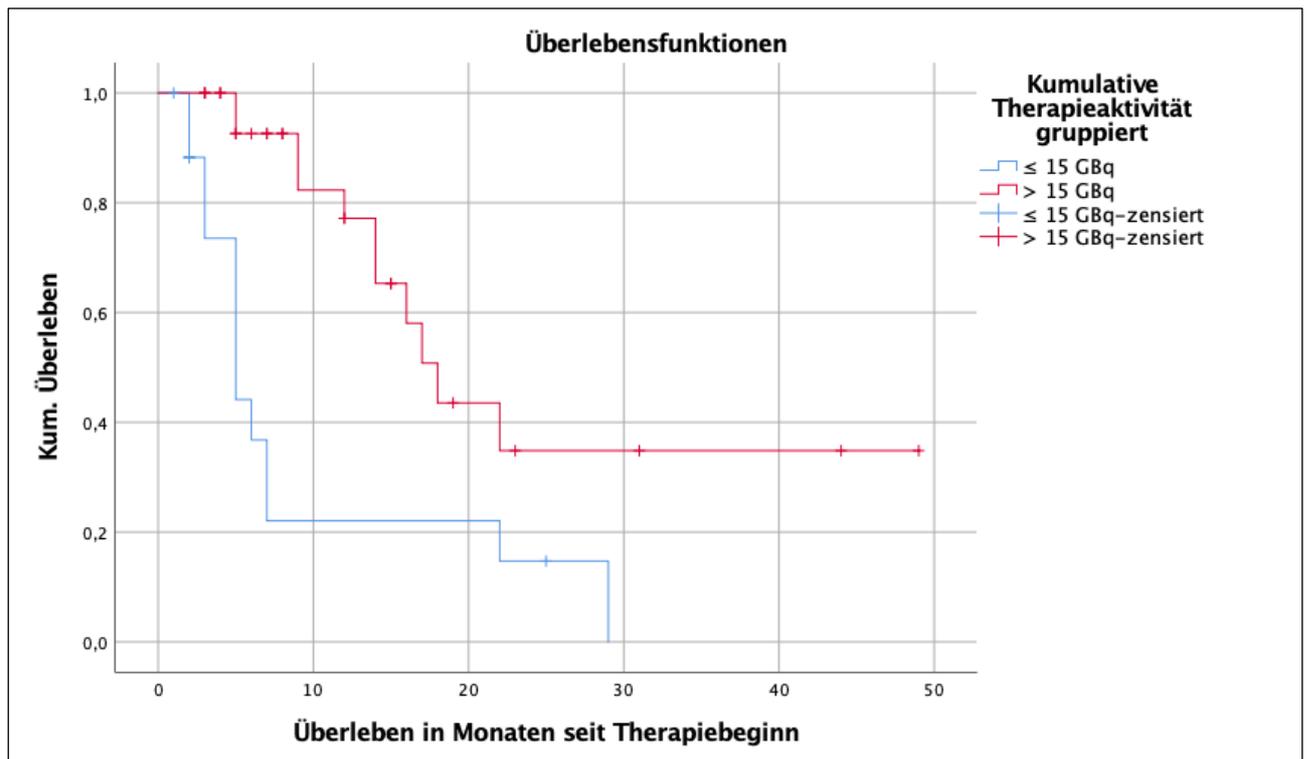


Abbildung 24: Überlebensanalyse der Gruppen kumulative Therapieaktivität > 15 GBq und ≤ 15 GBq

Betrachtet man die zwei Gruppen < 6 GBq und ≥ 6 GBq Therapieaktivität im ersten Therapiezyklus, so ergibt sich hier kein statistisch signifikant nachweisbarer Unterschied ($p=0,86$) zwischen beiden Gruppen (s. Abbildung 29 im Anhang).

4.5.5 Überlebensanalyse AP und LDH

Betrachtet man die initialen Laborergebnisse für die Parameter AP und LDH, so erkennt man bei beiden einen Unterschied im Gesamtüberleben in den Gruppen mit den jeweils niedrigeren initialen Werten (AP ≤ 220 [U/l] und LDH ≤ 225 [U/l]). Der Unterschied ist für die AP statistisch hochsignifikant ($p=0,001$) wie in Abbildung 25 dargestellt. Die Patienten mit niedrigeren initialen AP- Werten leben im Schnitt 13 Monate länger (95% KI [12,47; 23,53]), als die Patienten in der Gruppe mit höheren initialen AP-Werten (95% KI [3,61; 6,39]). Für die LDH ergibt sich knapp kein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,053$) der beiden Gruppen (s. Abbildung 28 im Anhang).

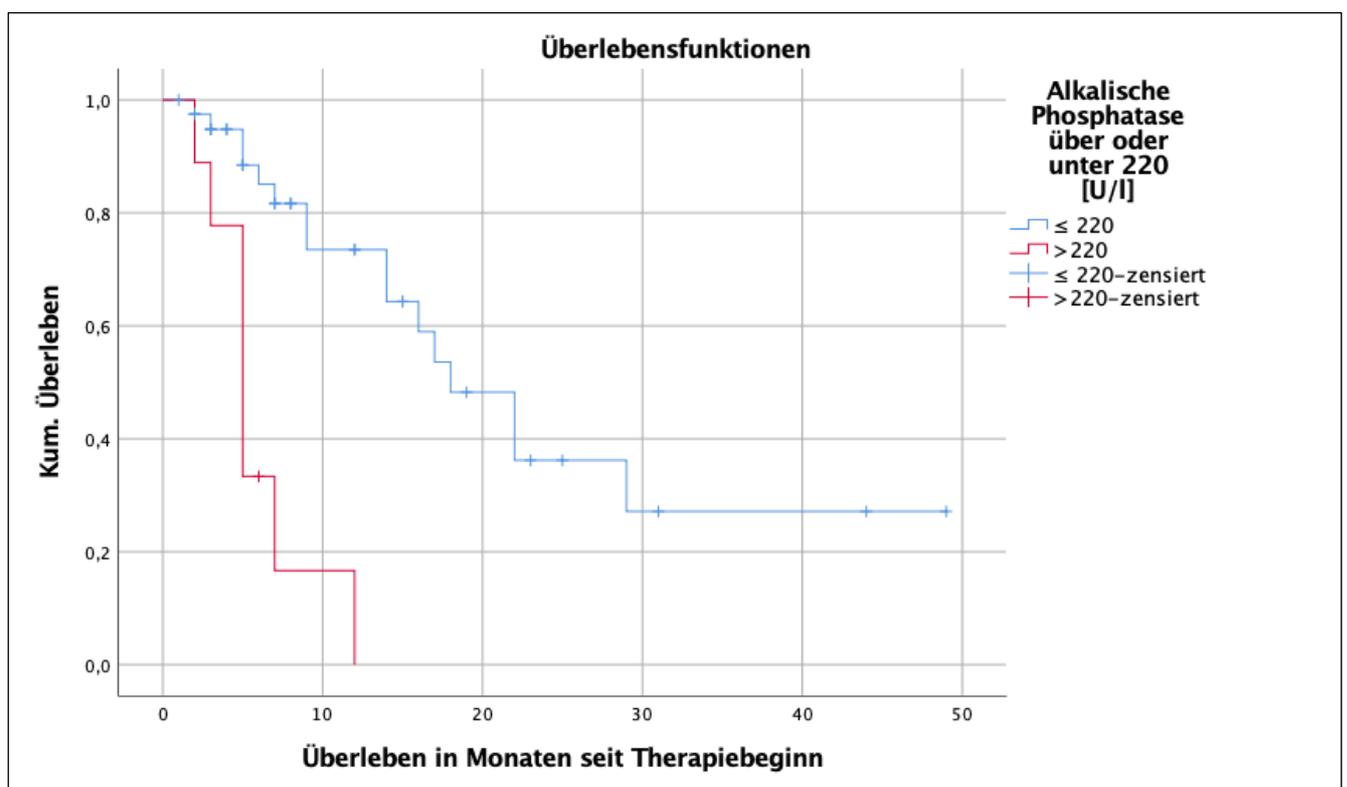


Abbildung 25: Überlebensanalyse der Gruppen AP > 220 und ≤ 220 im Kaplan-Meier-Schätzer

4.5.6 Überlebensanalyse RECIST und PERCIST

Im Vergleich der Patienten, die während der Therapie nach *RECIST* oder *PERCIST* Kriterien eine „Complete“ oder „Partial Response“ zeigten, mit denen die eine „Stable“ oder „Progressive Disease“ hatten, erkennt man zwar einen Unterschied zwischen beiden Gruppen in den Graphen der Kaplan-Meier Überlebensanalyse, dieser ist im Log Rank-Test allerdings nicht statistisch signifikant ($p=0,445$). Die Gruppe der Patienten mit einer „Complete“ oder „Partial Response“ hatten ein medianes Überleben von 22 Monaten (95% KI [9,15; 34,84]), während die Patienten mit einer „Stable“ oder „Progressive Disease“ ein medianes Überleben von sechs Monaten (95% KI [0; 14,34]) hatten (s. Abbildung 26).

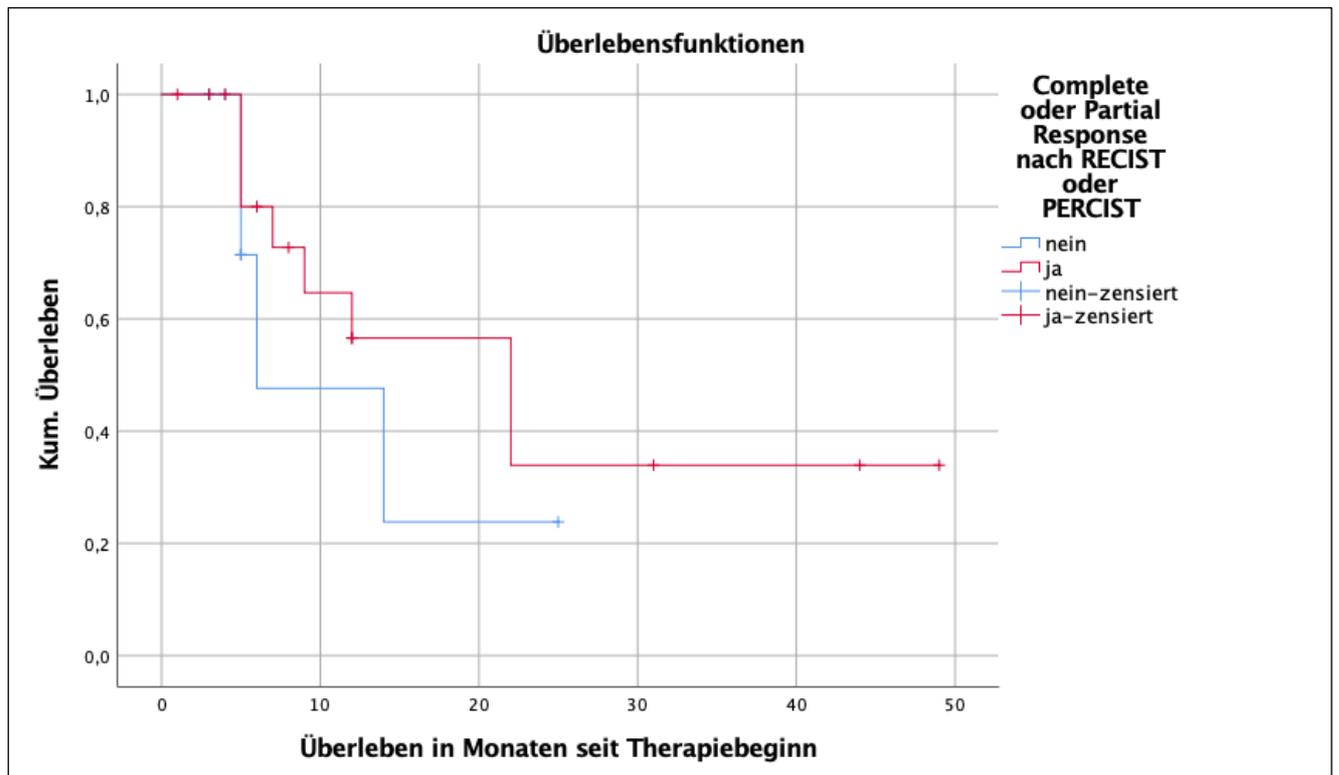


Abbildung 26: Überlebensanalyse der Gruppen Complete oder Partial Response vorhanden oder nicht vorhanden nach RECIST oder PERCIST im Kaplan-Meier-Schätzer

4.5.7 Überleben in der uni- und multivariaten Cox-Regression

In der univariaten Cox-Regression verbleiben alle Merkmale, die in der Kaplan-Meier Überlebensanalyse einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben gezeigt haben, weiterhin statistisch signifikant. Diese sind: PSA-Abfall mit $p=0,033$ (95% KI [1,08; 6,43]), PSA-Abfall $\geq 50\%$ oder $< 50\%$ in der Best-PSA-Response mit $p=0,001$ (95% KI [1,92; 12,25]), Anzahl der Therapiezyklen ≤ 2 oder > 2 mit $p \leq 0,001$ (95% KI [2,15; 12,12]), kumulative Therapieaktivität ≤ 15 GBq und > 15 GBq mit $p=0,002$ (95% KI [1,59; 8,17]), alkalische Phosphatase ≤ 220 oder > 220 [U/l] mit $p < 0,001$ (95% KI [0,053; 0,412]). In der multivariaten Cox-Regression mit Korrektur für Alter zu Therapiebeginn, Anzahl der Vortherapien und Erkrankungsdauer vor Therapiebeginn, verbleiben alle Merkmale bis auf den PSA-Abfall ($p=0,156$) statistisch signifikant: Anzahl der Therapiezyklen mit $p=0,001$ (95% KI [1,92; 13,56]) und kumulative Therapieaktivität ≤ 15 GBq und > 15 GBq mit $p=0,007$ (95% KI [1,39; 8,08]) und PSA-Abfall $\geq 50\%$ oder $< 50\%$ in der Best-PSA-Response mit $p=0,006$ (95% KI [1,56; 14,56]), sowie alkalische Phosphatase ≤ 220 oder > 220 [U/l] mit $p < 0,001$ (95% KI [3,14; 34,55]).

5. Diskussion

Die vorliegende Dissertation ist eine retrospektive Analyse der im Zeitraum vom 01.11.2014 bis zum 31.12.2018 mit Lu-177-PSMA-617 therapierten Männer in der Klinik für Nuklearmedizin der Uniklinik Köln. Im Folgenden sollen die vorgestellten Ergebnisse zunächst interpretiert und in den aktuellen wissenschaftlichen Kontext eingeordnet werden, um dann auf dessen Basis diskutiert zu werden. Außerdem dienen die folgenden Abschnitte der kritischen Auseinandersetzung mit möglichen Schwachpunkten und Fehlerquellen der Dissertation. Die für die Diskussion relevante Literatur wurde in Form von einer Literaturliste zusammengestellt und ist im Anhang (s. Tabelle 20) zu finden.

5.1 Studiendesign

Die Patientenzahl der eingeschlossenen Patienten liegt mit 56, verglichen mit der Patientenzahl der anderen vorliegenden retrospektiven Studien zu diesem Thema, im oberen Mittelfeld (s. Tabelle 20 im Anhang). Bei dieser retrospektiven Auswertung wurden alle Patienten inkludiert, die in diesem Zeitraum mindestens einen Therapiezyklus erhalten haben. Das Einschlusskriterium wurde somit bewusst weit gefasst, um alle vorhandenen Patientendaten der Auswertung zuführen zu können und somit möglichst viele wissenschaftliche Erkenntnisse zu gewinnen. Dies hatte jedoch andererseits zur Folge, dass teilweise eine erhebliche Anzahl der Daten für bestimmte Auswertungen nicht herangezogen werden konnten, weil die betreffenden Patienten beispielsweise einen fehlenden Laborwert im Datensatz hatten, oder nur einen Therapiezyklus erhalten haben und somit keine Vergleichswerte für weitere Auswertungen verfügbar waren. Somit ergab sich zwangsläufig, dass die Patientenzahl mancher Subgruppenanalysen deutlich geringer als n=56 ausfiel. Im Einzelnen wird in den jeweiligen Absätzen der Diskussion bei den betreffenden Variablen noch einmal genauer darauf eingegangen. Dies birgt im Allgemeinen das Risiko eines „Bias“ durch fehlende Verlaufsparemeter und fehlende Nachbeobachtung sowie die Nichtbeachtung von nicht dokumentierten unerwünschten Ereignissen. Darüber hinaus besteht, wie bei allen retrospektiven Analysen, die Gefahr einer „Selektions-Bias“, da die Patienten alleine durch die verschiedenen Therapie Voraussetzungen zur Therapieindikation, wie das Vorliegen eines mCRPC, schon deutlich vorselektiert sind.

Im Allgemeinen gilt darüber hinaus bei allen retrospektiven Auswertungen, dass sie mögliche Therapieeffekte überschätzen und mögliche Therapienebenwirkungen unterschätzen können. Außerdem besteht die Gefahr, „Confounder“ als mögliche Einflüsse auf den Therapieeffekt retrospektiv nicht mehr identifizieren zu können und sie so zu übersehen. Dennoch hat der retrospektive Charakter der Arbeit auch Vorteile, denn er ermöglicht es beispielsweise eine relativ große Patientenzahl in diesem Forschungsbereich auf eine Vielzahl von

unterschiedlichen Merkmalen hin zu explorieren und somit lohnende Aspekte für weitere Forschung in diesem Bereich zu identifizieren. Wenn die Ergebnisse der Dissertation also vor dem Hintergrund ihrer retrospektiven Herkunft interpretiert werden, können sie somit gute explorative Ansätze für das bessere Verständnis der Wirkung der Lu-177-PSMA-Ligandentherapie liefern. Außerdem gibt es im Bereich der Forschung zur Lu-177-PSMA-Ligandentherapie eine ganze Reihe an retrospektiven Analysen, die eine gute Vergleichbarkeit der Ergebnisse ermöglichen und somit, trotz aller Einschränkungen, die Auswertung des Kollektivs in dieser Form rechtfertigt und lohnenswert macht. Prospektive Studien sind aus wissenschaftlicher Perspektive höherwertig, allerdings unter den Aspekten des Aufwandes, der Kosten und der Machbarkeit meist einem Forschungskonsortium oder der pharmazeutischen Industrie vorbehalten.

5.2 Altersverteilung

Das mittlere Alter im Kollektiv betrug 69,2 Jahren zu Therapiebeginn und die Altersspannweite lag zwischen 55 und 84 Jahren. Betrachtet man die Kollektive anderer Studien, so zeigt sich durchweg ein medianes Alter von um die 70 Jahre mit einer vergleichbar großen Spannweite (s. Tabelle 20 im Anhang). Der jüngste eingeschlossene Patient in den vorliegenden Studien war 38 Jahre, der älteste 90 Jahre.^{59,90} Somit liegt das Patientenkollektiv dieser Arbeit, das Alter betreffend, in einem gut vergleichbaren Rahmen. Die Erkrankungsdauer vor Therapiebeginn beträgt im Mittel 8,3 Jahre und ist mit einer Spannweite von zwei bis 21 Jahre sehr variabel. Eine ähnliche Zeitspanne von der Erstdiagnose des Prostatakarzinoms bis zum ersten Therapiezyklus mit Lu-177-PSMA-617 zeigt die retrospektive Analyse von Baum et al., in der sie im Mittel 7,5 Jahre beträgt (Spannweite: 2,5 bis 14).⁷¹ In den anderen vorliegenden Auswertungen sind, soweit bekannt, keine entsprechenden Angaben zum Vergleich vorhanden.

Insgesamt handelt es sich sowohl in der vorliegenden Arbeit, als auch in den anderen vergleichbaren Studien, das Alter betreffend, um inhomogene Patientenkollektive mit zumeist „älteren“ Männern. Das höhere Alter ist zum einen der Erkrankung selbst geschuldet, da das mittlere Erkrankungsalter bei 71 Jahren liegt und liegt zum anderen daran, dass die Therapie als individueller Heilversuch erst bei Patienten mit einem mCRPC und somit erst in einem späten Erkrankungsstadium angeboten wird.⁵ Dass es sich in dem Kollektiv ganz überwiegend um alte Männer handelt, spielt insbesondere dann eine Rolle, wenn man betrachtet, dass mit zunehmendem Alter auch die Wahrscheinlichkeit der Multimorbidität steigt und dies gegebenenfalls einen Einfluss auf die Bewertung von z.B. der Therapietoxizität und der Überlebenszeit nach Erhalt der Therapie hat. Dies sollte bei der Bewertung der Ergebnisse

des Therapieansprechens und der Überlebenszeit besondere Berücksichtigung finden und wird daher in den entsprechenden Abschnitten noch mal diskutiert.

5.3 Metastasierungsmuster

Die Patienten des vorliegenden Patientenkollektivs sind überwiegend multipel metastasiert. Nur vier Patienten (7%) waren rein ossär metastasiert und nur zwei (4%) rein lymphogen, bei allen anderen lag eine gemischte Metastasierung vor. Diese Tatsache spiegelt wider, dass die Lu-177-PSMA-Ligandentherapie aktuell frühestens als Drittlinientherapie beim mCRPC eingesetzt wird, bzw. oft erst als letzte Therapieoption in Betracht gezogen wird und die Patienten somit in ihrem Krankheitsstadium schon weit fortgeschritten sind. Die unterschiedliche Metastasierung im Kollektiv bedeutet allerdings auch, dass das Therapieansprechen somit nicht an einem einheitlichen Kollektiv untersucht wurde und dies möglicherweise zu verdeckten Unterschieden in den Ergebnissen führte. Es wäre interessant gewesen, retrospektiv zu analysieren, ob sich Unterschiede im Therapieansprechen in den Gruppen der verschiedenen Metastasierungsmuster ergeben. Dies war allerdings nicht möglich, da die zu untersuchenden Gruppen zu klein gewesen sind, um statistisch aussagekräftige Ergebnisse zu erzeugen.

Im „Systematic Review“ von Calopedos et al. zeigt die Übersicht von insgesamt 10 Analysen zur Lu-177-PSMA-Ligandentherapie, dass die meisten Patienten von einer Skelettmetastasierung betroffen sind, die wenigsten von einer Organmetastasierung und außerdem jeweils ein Großteil des Kollektivs eine multiple Metastasierung aufzeigt.⁷⁷ In der Multicenter-Studie von Rahbar et al. hatten 87% der Patienten Knochenmetastasen, 77% Lymphknotenmetastasen und 36% hatten Organmetastasen oder weitere betroffene Lokalisationen.⁹¹ Auch in der prospektiven Phase 2 Pilotstudie von Emmett et al. waren beispielsweise 100% der Patienten ossär metastasiert und weitere 85% hatten zusätzlich eine lymphogene oder viszerale Metastasierung.⁹² In der prospektiven Phase-III-Studie von Sartor et al., die 2021 veröffentlicht wurde, waren ebenfalls über 90% der Patienten von Knochenmetastasen, jedoch nur rund 50% von Lymphknotenmetastasen betroffen, was im Vergleich zum Kollektiv dieser Studie mit einer Lymphknotenmetastasierung von 91% deutlich weniger waren.⁶⁸ Da eine höhere Metastasenlast im Kollektiv möglicherweise auch für eine fortgeschrittenere Krankheitsstadium spricht, sollte dies bei dem Vergleich der Ergebnisse im Zusammenhang mit dieser Studie berücksichtigt werden.

Somit entspricht das von dieser Dissertation abgebildete Kollektiv mit seiner Metastasierungscharakteristik insgesamt sehr gut den Kollektiven der vergleichbaren Studien. Außerdem zeigt sich, dass sich die Forschungserkenntnisse zur Lu-177-PSMA-Ligandentherapie bisher überwiegend auf Patientenkollektive mit multipler Metastasierung und

somit weit fortgeschrittener Krebserkrankung beziehen, da sie als individueller Heilversuch eine Letztlinientherapie ist.

Eine multiple Metastasierung bedeutet aber im Umkehrschluss auch, dass die Patienten eine schwere systemische Erkrankung haben, die auch zu Allgemeinsymptomen führen kann. Dies führt zu mehreren Schlussfolgerungen. Zum einen dazu, dass die Therapietoxizität eine besonders wichtige Rolle für die Einschätzung der Therapiequalität spielt (s. Abschnitt 5.7), da sie darüber entscheidet, ob die Patienten einer Therapie noch zugeführt werden können oder nicht. Zum anderen, muss die Einschätzung des Therapieerfolgs immer vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung der Patienten betrachtet werden, da es sich um Patienten im Endstadium ihrer Tumorerkrankung handelt.

5.4 Initiale Tumorklassifikation

TNM und Gleason-Score beziehen sich jeweils auf die initiale Einstufung des Krankheitsstadiums zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Prostatakarzinoms. Die häufigsten T-Stadien im betrachteten Kollektiv waren pT2 und pT3, die insgesamt über 80% der Patienten betrafen und ein Gleason Score von sieben und neun, den ebenfalls knapp 80% der Patienten betrafen. Betrachtet man dies im Kontext der Risikoabschätzung für ein Rezidiv nach EAU-Klassifizierung (s. Abschnitt 2.1.6), so ergibt sich, dass sich der überwiegende Teil der Patienten dieses Kollektivs im Bereich des intermediären und hohen Risikos bewegte. Dies trifft rückblickend für alle Patienten zu, da sie mit einem mCRPC eindeutig zur Gruppe der rezidierten Patienten nach Primärtherapie gehören.

In den vorliegenden prospektiven klinischen Studien galt als Einschlusskriterium das Vorliegen eines mCRPC, es gab jedoch keine expliziten Vorgaben bezüglich des initialen Tumorstadiums und es sind keine Informationen darüber veröffentlicht inwiefern sich diese unter den eingeschlossenen Patienten verteilen.⁹²⁻⁹⁴ In der retrospektiven Analysen nach Kratochwil et al. haben über 80% der Patienten (25 von 30) einen Gleason-Score von mehr als sieben. Es fehlen allerdings die Angaben zum TNM-Stadium. Baum et al. behandelten in ihrer retrospektiven Analyse ein Kollektiv, in dem 85% der Patienten ein T-Stadium von T2 oder T3 hatten. Hier fehlen die Angaben zum Gleason-Score. Somit fügt sich das Kollektiv dieser Dissertation hinsichtlich der initialen Tumorklassifikation ebenfalls sehr gut in die Kollektive der vergleichbaren vorliegenden Studien ein. Hiermit bestätigt sich außerdem abermals, dass alle Studien Patienten mit einer weit fortgeschrittenen Karzinomerkrankung betrachten. Die initialen Tumorstadien machen erkennbar, dass die betroffenen Patienten schon zu Beginn der Erkrankung im Bereich des intermediären und hohen Risikos nach EAU-Klassifizierung lagen.

5.5 Initialtherapie und Begleitmedikation

Als initiale Therapie erhielten 57% der Patienten eine radikale Prostatektomie und 25% erhielten eine primäre perkutane Bestrahlung. In der Kastrationsresistenz erhielten 68% der Patienten darüber hinaus Abirateron und 63% Docetaxel oder Cabazitaxel. Nur 16% der Patienten haben ausschließlich eine Chemotherapie und kein Abirateron oder Enzalutamid erhalten und nur 14% haben umgekehrt nur Abirateron oder Enzalutamid und keine Chemotherapie als sekundäre Therapie erhalten. 70% der Patienten des Kollektivs erhielten Wirkstoffe aus beiden Medikamentengruppen. Darüber hinaus waren alle Patienten, auch die, die keine der beiden zuvor genannten Medikamente erhalten haben, multipel vorthera­piert. Dies ist eine Tatsache, die sowohl Einfluss auf das Therapieansprechen, als auch auf die Verträglichkeit der Therapie haben könnte und bei der Bewertung aller Aspekte dieser Arbeit beachtet werden sollte.

Die Lu-177-PSMA-Ligandentherapie war im untersuchten Patientenkollektiv und dem betrachteten Zeitraum ein individueller Heilversuch. Dieser kommt im Regelfall erst nach Ausschöpfen etablierter Therapielinien in Betracht. Berücksichtigung finden auch die Erwartungswahrscheinlichkeit, mit der eine antihormonelle Zweitlinientherapie oder eine Zweitlinien-Chemotherapie wirken bzw. individuelle Patientenentscheidungen, Therapien je nach Nebenwirkungsprofil abzulehnen. Auch in anderen Studien waren multiple Vorthera­pien Voraussetzungen gewesen, Patienten mit Lu-177-PSMA-617 zu behandeln. Verglichen mit unserem Kollektiv zeigte die retrospektive Auswertung von Ahmadzadehfar et al. eine vergleichbare Prostatektomierate mit 54,2%, ebenfalls eine vergleichbare Zahl an Patienten, die mit Abirateron behandelt wurden (54,2%) und eine etwas geringere Anzahl an Chemotherapien (44,4%).⁸² In der retrospektiven Analyse von Kratochwil et al. wurden sogar 91% der Patienten mit Abirateron vorthera­piert, 43% mit Enzalutamid und 46% erhielten eine Chemotherapie vor der Therapie mit Lu-177-PSMA-617.⁷⁵ In der prospektiven Phase-2-Studie von Hofman et al. wurden 80% der Patienten mit Docetaxel vorthera­piert und 83% mit Abirateron oder Enzalutamid oder beiden antihormonellen Therapien.⁹³

In der Studie von Ahmadzadehfar et al. wurde untersucht, inwiefern eine vorangegangene Chemotherapie einen Einfluss auf das Gesamtüberleben der Patienten hat.⁹⁵ Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben der mit Chemotherapie vorthera­pierten und denen die keine Chemotherapie erhalten hatten identifiziert werden.

Mit der prospektiven *TheraP-Studie*, die 2021 in „*Lancet*“ veröffentlicht wurde, sind erstmals Daten von einer randomisierten, Phase-II-Studie erschienen, die eine Patientengruppe mit Lu-177-PSMA-Ligandentherapie versus eine Patientengruppe mit Cabazitaxel-Chemotherapie untersuchte und somit in der Lu-177-PSMA-Gruppe Patienten untersuchte, die zuvor keine

Cabazitaxel-Chemotherapie erhalten hatten.⁶⁹ Allerdings war auch Einschlusskriterium bei dieser Studie, dass die Patienten entweder mit Abirateron oder Enzalutamid vortherapiert waren.⁶⁹

Insgesamt zeigt sich also, dass in allen vergleichbaren Studien eine erhebliche Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit einer Mehrzahl von Vortherapien versorgt wurden und dies auch in den neuen prospektiven Studien zunächst der Fall sein wird, da es eine Letztlinientherapie ist. In der vorliegenden Arbeit reicht die Patientenzahl nicht aus, um in Subgruppenanalysen genauer herauszuarbeiten, welchen Effekt eine spezielle Vortherapie auf die Behandlung mit Lu-177-PSMA-617 hat. Weitere Studien müssen klären, inwiefern die einzelnen Vortherapien Einfluss auf das Therapieergebnis mit der Lu-177-PSMA-Ligandentherapie nehmen.

5.6 Therapiezyklen und Therapieaktivität

Die 56 Patienten dieser Auswertung haben insgesamt 139 Therapiezyklen erhalten. Vergleichbar große Kollektive wie in der retrospektiven Analyse von Baum et al. mit einer Kollektivgröße von ebenfalls 56 Patienten, führten 125 Therapiezyklen im Zeitraum von zwei Jahren durch.⁷¹ Bräuer et al. führten an 59 Patienten insgesamt 159 Zyklen im Zeitraum von drei Jahren durch. Wie in der Literaturtabelle 21 im Anhang einsehbar, ist die abgebildete Gesamtzahl der Therapiezyklen ansonsten sehr variabel, da alle Studien unterschiedlich lange liefen und unterschiedlich viele Patienten untersucht haben.⁹⁶ Die Anzahl der durchgeführten Therapiezyklen bewegt sich in den vergleichbaren Untersuchungen zwischen mindestens einem und maximal sechs.⁷⁴ Die größte Gruppe der Patienten (32%) dieses Kollektivs haben drei Therapiezyklen erhalten. Außerdem wurde der Abstand zwischen den Therapiezyklen in den vergleichbaren Studien mit acht Wochen gewählt, was auch mit der Durchführung an der Uniklinik Köln und den Empfehlungen der DGN übereinstimmt.^{63,97}

Als besserer studienübergreifender Vergleichsparameter erscheint die mittlere applizierte Therapieaktivität. Im Kollektiv dieser Arbeit betrug die mittlere Therapieaktivität über alle Therapiezyklen hinweg $6,8 \pm 1,2$ GBq (Spannweite: 3,8 - 8,2). In anderen wissenschaftlichen Arbeiten liegt die mittlere Therapieaktivität zwischen 5,6 GBq bis 7,5 GBq.^{70,82,91,93,98} Auch in der prospektiven Phase-III-Studie von Sartor et al. wurde eine Therapieaktivität von 7,4 GBq pro Zyklus appliziert.⁶⁸ Damit findet sich die mittlere Aktivität dieser Arbeit im oberen Mittelfeld der applizierten Aktivität wieder und ist somit gut vergleichbar und befindet sich zusätzlich im durch die DGN, empfohlenen Rahmen einer Therapieaktivität zwischen 6,0 und 7,4 GBq.⁶³ In der TheraP-Studie hingegen startete das Therapieregime mit einer applizierten Dosis von 8,5 GBq und wurde dann pro Zyklus um 0,5 GBq reduziert.⁶⁹ Wie im Absatz 4.5.4 dargestellt, zeigten die Patienten mit einer höheren kumulativen Therapieaktivität einen statistisch

signifikanten Zusammenhang mit einem längeren medianen Gesamtüberleben und die Ergebnisse der TheraP-Studie deuten ebenfalls daraufhin, dass in Zukunft die Tendenz dahin geht, maximal hohe Einzeldosen im verträglichen Bereich zu applizieren, um damit den größtmöglichen Therapieeffekt zu erzielen.

Wichtig zu beachten ist, dass die mittlere Therapieaktivität der vorliegenden Arbeit pro Zyklus stetig steigt. So beträgt sie für den ersten Zyklus noch $6,6 \pm 1,2$ GBq und für den vierten Therapiezyklus bereits $7,0 \pm 0,8$ GBq. Dies liegt daran, dass die Therapieaktivität bei den einzelnen Patienten meist pro Zyklus gesteigert wurde und man sich zu gut tolerablen Therapieaktivitäten herangetastet hat. Eine weitere wichtige Beobachtung ist, dass die Patienten, die zu einem früheren Zeitpunkt der retrospektiven Auswertung mit geringeren Therapieaktivitäten therapiert wurden, als die Patienten zu einem späteren Zeitpunkt. Vor Juni 2016 sind zum ersten Therapiezyklus ausschließlich Aktivitäten < 6 GBq und danach nur Aktivitäten > 7 GBq appliziert worden. Dies gleicht sich allerdings ab dem zweiten Therapiezyklus im Verlauf immer mehr an, sodass die Patienten, die zu Beginn ihrer Therapie mit niedrigeren Therapieaktivitäten gestartet haben, in späteren Therapiezyklen ebenfalls Aktivitäten > 6 GBq erhalten. Diese Beobachtung hat jedoch in der Kaplan-Meier-Überlebensanalyse bezogen auf eine Therapieaktivität $<$ oder ≥ 6 GBq im ersten Therapiezyklus keinen statistisch signifikanten Unterschied im Überleben der beiden Gruppen zur Folge (s. Abschnitt 4.5.4). Damit ist es unwahrscheinlich, aber nicht ausgeschlossen, dass die Unterschiede in der Therapieaktivität im Kollektiv zu Verzerrungen in der Bewertung des Therapieansprechens der Patienten geführt haben.

Insgesamt stellt sich heraus, dass sowohl in dieser retrospektiven Arbeit, als auch in vielen anderen Auswertungen zur Lu-177-PSMA-Ligandentherapie, die Therapiezyklenanzahl und die applizierte Therapieaktivität inhomogen sind. In der vorliegenden Arbeit ist dies insbesondere der Tatsache geschuldet, dass die Einschlusskriterien bewusst weit gefasst wurden, um möglichst wenig Daten zu verlieren. Damit wurde in Kauf genommen, dass das Kollektiv in vielerlei Hinsicht, unter anderem in der Anzahl der durchgeführten Therapiezyklen und in der applizierten Therapieaktivität, inhomogen wurde. Was die unterschiedliche Anzahl der Therapiezyklen betrifft, dürfte diese jedoch keinen allzu starken Einfluss auf die Einschätzung des Therapieansprechens haben, da alle ausgewerteten Parameter sich zeitlich genau abgestimmt auf die durchgeführten Zyklen beziehen und somit der Therapieeffekt bezogen auf den einzelnen Zyklus abgebildet werden konnte.

5.7 Therapietoxizität

Tabelle 18 gibt eine Übersicht über die Ergebnisse der Therapietoxizität nach *CTCAE* in den insgesamt 16 vergleichbaren Studien. Die Werte beziehen sich jeweils auf die Ergebnisse nach Therapie. Viele Studien geben keine Informationen über die Ausgangsparameter, sondern nur über die Werte nach Therapie, ausgedrückt in Graden nach *CTCAE*. Die drei gängigsten Vergleichsparameter, die alle Studien genutzt haben, sind Hämoglobin, Leukozyten und Thrombozyten, weshalb auch nur diese in der Tabelle aufgeführt sind.

Tabelle 18: Literaturtabelle zur posttherapeutischen Lu-177-PSMA-Therapietoxizität nach *CTCAE*

Referenz	Publiziert	n =	CTCAE 1/2			CTCAE 3/4		
			Hb [%]	Leukos [%]	Thrombos [%]	Hb [%]	Leukos [%]	Thrombos [%]
Ahmadzadehfar et al. ⁷⁰	2015	10	10	20	30	10	0	0
Ahmadzadehfar et al. ⁸²	2016	24	31,8	22,7	18,2	9	0	0
Kratochwil et al. ⁷⁵	2016	30	30	26,7	16,7	3,3	0	3,3
Rahbar et al. ⁷⁶	2016	82	0	4,9	2,4	2,8	0	0
Baum et al. ⁷¹	2016	56	0	0	0	0	0	0
Heck et al. ⁹⁹	2016	22	32	5	25	0	0	0
Yadav et al. ⁹⁰	2017	31	29	0	3,2	3,2	0	0
Rahbar et al. ⁹¹	2017	145	24	37	27	8	2	2
Fendler et al. ⁷⁸	2017	15	60	47	13	7	7	0
Bräuer et al. ⁹⁶	2017	59	67	35	44	18	3	3
Emmett et al. ⁹²	2018	14	14	k.A.	14	0	k.A.	0
Hofman et al. ⁹³	2018	30	23	40	40	23	45	27
Aghdam et al. ⁹⁸	2019	14	78,5	35,6	28,2	0	0	0
Heck et al. ⁷⁴	2019	100	k.A.	k.A.	k.A.	9	6	4
Sartor et al. ⁶⁸	2021	831	31,8 (Alle Grade)	12,5 (Alle Grade)	17,2 (Alle Grade)	12,9	2,5	7,9
Hofman et al. ⁶⁹	2021	98	19	10	18	8	1	11
Ergebnisse dieser Dissertation	2021	56	48	30	20	4	2	2

In der retrospektiven Analyse von Ahmadzadehfar et al. 2015 hatten nur 10% der Patienten eine Grad 1 oder 2 Toxizität und damit von allen Vergleichsstudien die geringste.⁷⁰ Sie hatten

allerdings auch die kleinste Vergleichskohorte und führten an dieser nur einen einzigen Therapiezyklus mit Therapieaktivitäten zwischen 4,1- 6,1 GBq durch. Die meisten Patienten (79%) mit einer Grad 1 oder 2 Anämie gab es in der prospektiven klinischen Studie von Aghdam et al.⁹⁸ Das Kollektiv war mit 14 Patienten das zweit kleinste. Vergleicht man diese Werte mit den Toxizitätsergebnissen des Hämoglobins dieser Dissertation, so zeigt sich, dass 91% der Patienten und damit deutlich mehr als in den Vergleichskollektiven Grad 1 oder 2 nach *CTCAE* waren. Dieser Wert liegt noch mal 12% über den Ergebnissen von Aghdam et al. Die meisten Patienten mit Grad 3 oder 4 Anämie traten in der Prospektiven Phase-II-Studie von Hofman et al. auf (23%).⁹³

Auf den ersten Blick scheint das Ergebnis der Grad 1 oder 2 Anämien dieser Arbeit mit 91% im Vergleich zu den anderen Quellen hoch. Betrachtet man jedoch, dass vor Therapiebeginn bereits 87% der Patienten eine Grad 1 oder 2 Anämie hatten, so erscheint dieses Ergebnis wiederum in einem anderen Licht. Auch die Tatsache, dass Grad 3 und 4 unterdurchschnittlich oft (4% Grad 3 und kein Grad 4) nach Therapie in diesem Kollektiv vertreten waren, stützt die These, dass die Therapie nicht ungewöhnlich schlecht vertragen wurde. Ein Aspekt der eine Rolle in der Interpretation der Ergebnisse spielen könnte, ist in der retrospektiven Analyse von Baum et al. zu finden.⁷¹ Diese gibt an, dass drei der behandelten Patienten mit Anämie vor Therapie Erythrozytenkonzentrate erhielten, um die Werte vor Therapiebeginn zu verbessern. Dies war bei den Patienten dieser Dissertation, soweit bekannt, nicht der Fall, sodass deshalb gegebenenfalls mehr Patienten zu Therapiebeginn mit schlechteren Werten als in den Vergleichsgruppen starteten. Es muss in Betracht gezogen werden, dass die Therapieindikation unter Umständen bei Patienten mit fortgeschrittener Skelettkarzinose gestellt wurde, die mit heutigem Wissenstand eher nicht mehr für eine Lu-177-PSMA-Ligandentherapie in Frage kommen würden.

Trotz deutlich strengerer Einschlusskriterien, zeigten auch die Ergebnisse der aktuellen prospektiven *VISION-Studie* bei 31,8% der Patienten eine Verschlechterung des Hämoglobins insgesamt und bei 12,9% eine Anämie dritten bis vierten Grades nach *CTCAE*.⁶⁸ Verglichen mit diesen Werten schneidet das Kollektiv dieser Dissertation mit wenigen schweren (4%) und keiner lebensbedrohlichen Anämie gut ab. Die Ergebnisse der TheraP-Studie zeigten leicht höhere Raten an Anämien insgesamt in der Lu-177-PSMA-Gruppe im Vergleich zu der Cabazitaxel-Gruppe (27% vs. 21%).⁶⁹ Damit stellt sich die Therapienebenwirkung Anämie im Großteil der vorliegenden Studien als eine der wichtigsten Therapienebenwirkungen dar, ist in ihrem Ausmaß aber stets tolerabel. Von den 17 Patienten mit einer Hämoglobin-Verschlechterung unter Therapie sind nach PCWG-Kriterien 11 Patienten „Non-Responder“ und sechs „Responder“. Dies wirft die Frage auf, ob Patienten mit einer Hämoglobin-Verschlechterung unter Therapie auch schlechter auf die Therapie insgesamt ansprechen. Da es hierzu in der Literatur, soweit bekannt, bisher keine Analysen gibt und 17 Patienten eine zu

geringe Patientenzahl für statistisch relevante Aussagen ist, sollte dieser Aspekt in kommenden Studien im Auge behalten werden.

Für die Leukozyten ergab sich, dass in der vorliegenden Arbeit nach Therapieabschluss 21% der Patienten Grad 1, 11% Grad 2 und 2% eine Grad 3 Leukopenie hatten. Betrachtet man dann noch zusätzlich, die Veränderung der Werte, ergibt sich, dass 11% der Patienten eine Verschlechterung um einen Grad und 6% um zwei Grad aufwiesen. Diese Ergebnisse sprechen ebenfalls für die sichere Durchführbarkeit der Therapie und passen gut zu den Ergebnissen der anderen wissenschaftlichen Arbeiten.

Eine Thrombozytopenie trat nach Therapieabschluss wie folgt auf: 19% Grad 1, 2% Grad 2 und 2% Grad 3. Die Ergebnisse der *TheraP-Studie* zeigten in der Lu-177-PSMA-Gruppe verglichen mit der Cabazitaxel-Gruppe höhere Raten an Thrombozytopenien insgesamt (29% vs. 5%).⁶⁹ Davon waren 11% Grad drei und vier Thrombozytopenien.⁶⁹ Auch die Ergebnisse der *VISION-Studie* zeigte im Vergleich relativ hohe Raten an Grad 3 und 4 Thrombozytopenien (7,9%).⁶⁸ Verglichen mit den Daten bisheriger Studien scheinen diese Zahlen etwas höher als bisher angenommen (s. Tabelle 18). Damit stellt sich die Frage, ob die Rate an Thrombozytopenien in bisherigen retrospektiven Analysen vielleicht unterschätzt wurde. Daher sollten die Daten in zukünftige prospektive Studien insbesondere im Hinblick auf eine höhere applizierte Therapiedosis reevaluiert werden.

Kreatinin, GPT, GOT und Bilirubin waren die Laborparameter mit der geringsten oder keiner Verschlechterung unter Therapie. Die GOT betreffend, hatte kein Patient eine Grad 3 oder 4 Toxizität nach Therapie und nur einer eine Grad 2 Toxizität. Auch Ahmadzadehfar et al., Kratochwil et al., Baum et al., Yadav et al. und der „Systematic Review“ von Emmett et al. fanden in ihren Arbeiten keine relevante Nephro- oder Hepatotoxizität.^{65,71,75,82,90} Emmett et al. weisen in ihrem „Review“ allerdings auch darauf hin, dass besonders zur Abschätzung der Nephrotoxizität langfristige Nebenwirkungen untersucht werden müssen.⁶⁵ Die prospektive Phase-II-Studie von Violet et al. hat hierzu erste längerfristige Daten über einen Zeitraum von knapp fünf Jahren ausgewertet und stellt heraus, dass auch in diesen Daten keine relevante oder neu auftretende Nephrotoxizität detektiert werden konnte.¹⁰⁰ Vor dem Hintergrund, dass die Lebenserwartung bei dem betroffenen Patientenkollektiv eingeschränkt ist, scheint ein Zeitraum von knapp fünf Jahren klinisch relevant. Insgesamt lässt sich festhalten, dass diese Arbeit, im Einklang mit den Ergebnissen der anderen Studien, eine geringe Therapietoxizität der Lu-177-PSMA-Ligandentherapie nachweisen konnten.

Zum Schluss soll noch erwähnt werden, dass die neueren Studien, zum Beispiel die nach Aghdam et al., Emmett et al., oder Hofman et al., ihre Patienten vor Therapie nach dem „*Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status*“ kategorisiert haben.

^{92,93,98,101} Außerdem führen einige Analysen, wie zum Beispiel die Multicenter-Studie nach

Rhabar et al. und die beiden neusten prospektiven Studien nach Hofman et al. (TheraP) und Sartor et al. (VISION) auch noch Ergebnisse anderer Toxizitätsindikatoren und Nebenwirkungen wie Schmerz, Übelkeit und Müdigkeit auf.^{69,68,91} Andere Studien greifen auf den „EORTC QLQ-C30“, einen Fragebogen zur Analyse der Lebensqualität der Patienten zurück.^{93,100,102} In diesem werden Kategorien wie physische, kognitive und emotionale Funktion, sowie Schmerz, Erschöpfung, Übelkeit und der globale Gesundheitsstatus abgefragt.¹⁰³ Gupta et al. nutzten darüber hinaus noch die „Analgesic Quantification Scale“ (AQS), die insbesondere eine Aussage über die Schmerzentwicklung der Patienten unter Therapie ermöglicht.¹⁰⁴ Diese, sowie der „ECOG Performance Status“, sind wichtige Merkmale für die Einschätzung der Therapieverträglichkeit, die in dieser Arbeit nicht analysiert werden konnten, da sie nicht explizit in den Patientenunterlagen als nachgefragt dokumentiert waren und somit nicht nachvollzogen werden konnten. Da bei palliativen Therapien ein besonderer Anspruch auf den Erhalt einer guten Lebensqualität gelegt werden sollte, sind diese aber wichtige Vergleichsparameter, die auch in zukünftigen Arbeiten unbedingt mit behandelt werden sollten. Die bisher ausgewerteten Daten der Literatur zeigten eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität, sowie eine statistisch signifikante Schmerzreduktion unter Lu-177-PSMA-Ligandentherapie.^{67,93,100,104} In der prospektiven Phase-III-Studie konnten Hofman et al. einen deutlichen Vorteil für die Lu-177-PSMA-Ligandentherapie gegenüber der Cabazitaxel-Chemotherapie bezüglich, Müdigkeit, Schlaflosigkeit, Dauer der Schmerzfreiheit und einem funktionierenden Sozialleben feststellen.⁶⁹ Damit scheint die Therapie weitere wichtige Merkmale zu erfüllen, die in dieser Dissertation aber nicht separat untersucht werden konnten.

5.8 PSA-Wert Entwicklung

31 Patienten (65%) zeigten eine PSA-Abnahme in beliebiger Höhe und zu einem beliebigen Zeitpunkt unter Therapie. Definiert man das Therapieansprechen mit den Richtlinien der *PCWG 1 Kriterien* und betrachtet die Entwicklung vor Therapie im Vergleich zum Zustand nach dem jeweils letzten Therapiezyklus des Patienten, so ergibt sich, dass 19 Patienten (40%) „Responder“ waren, neun Patienten (19%) eine „Stable Disease“ hatten und 20 Patienten (42%) eine „Progression“ zeigten.⁸⁷ Bezogen auf die Best-PSA-Response hatten 26 Patienten (54%) eine „Response“, 13 Patienten (27%) eine „Stable Disease“ und neun (19%) eine Progression.

Die Tabelle 20 im Anhang fasst die Ergebnisse der PSA-Response (als PSA-Abfall in beliebiger Höhe und PSA-Abfall $\geq 50\%$) der vergleichbaren Studien zur Lu-177-PSMA-Ligandentherapie zusammen. Von den betrachteten Studien zeigte die von Fendler et al.¹⁰² die geringste prozentuale PSA-Abnahme in beliebiger Höhe mit 47% und die retrospektive

Analyse von Bräuer et al. die höchste mit 91%.⁹⁶ Neun der betrachteten wissenschaftlichen Arbeiten fanden bei weniger als 70% der Patienten einen PSA-Abfall und ebenfalls neun weitere fanden einen PSA-Abfall bei über 70% der Patienten. Das Ergebnis der vorliegenden retrospektiven Analyse liegt mit knapp 70% also genau in der Mitte und stimmt somit gut mit den anderen Ergebnissen überein. In den prospektiven Studien liegen die Ergebnisse des PSA-Abfalls in beliebiger Höhe zwischen 50%-79% (s. Tabelle 20 im Anhang) und ist damit dem Ansprechen in den retrospektiven Analysen sehr ähnlich. In der prospektiven Phase-II-Studie von Hofman et al. beispielsweise waren 57% der Patienten „Responder“ und in der prospektiven „single-arm“ und „single-center“ Studie von Yadav et al. hatten 62% der Patienten einen PSA-Abfall zu einem beliebigen Zeitpunkt in beliebiger Höhe und 46% waren „Responder“.^{93,67} Damit sind die vorliegenden prospektiven Ergebnisse genauso vielversprechend und sehr ähnlich zu den Ergebnissen dieser Dissertation.

Die Varianz in den Ergebnissen des PSA-Abfalls $\geq 50\%$ entsprechend einer „Response“ nach *PCWG 1 -Kriterien* war deutlich größer. Die Werte reichten hier von 11% bis 71% (s. Tabelle 20 im Anhang). In der vorliegenden Arbeit hatten 40% der Patienten eine „Response“ nach ihrem jeweils letztem Therapiezyklus. Betrachtete man die „Best-PSA-Response“ waren 54% „Responder“. An diesem Unterschied in der vorliegenden Arbeit zeichnet sich ab, dass die angegebene Prozentzahl stark von dem betrachteten PSA-Wert abhängt. In den vorliegenden Studien gibt es dies betreffend ebenfalls Unterschiede. 11 gaben den PSA-Abfall $\geq 50\%$ über den gesamten Therapiezeitraum an (in Tabelle 20 im Anhang mit „G“ gekennzeichnet) und neun gaben die prozentuale Anzahl aller Patienten mit einer „Best-PSA-Response“ $\geq 50\%$ an (in Tabelle 20 im Anhang mit „B“ gekennzeichnet). Für den PSA-Abfall $\geq 50\%$ über den gesamten Therapiezeitraum lag die Spannweite in den betrachteten Studien zwischen 11% und 71% und für die „Best-PSA-Response“ zwischen 33% und 60%. Sowohl die 40% „Response“ über den gesamten Therapiezeitraum, als auch die 54% „Response“ für die jeweilige Best-PSA-Response dieser Dissertation stimmen also sehr gut mit den Ergebnissen der anderen wissenschaftlichen Arbeiten überein. Insbesondere, wenn man etwa gleich große Kollektive, wie beispielsweise das von Baum et al. mit ebenfalls 56 Patienten und einer „Response“ von 59% in der „Best-PSA-Response“ oder von Bräuer et al. mit 59 Patienten und einer „Best-PSA-Response“ von 53% betrachtet, liegt diese Arbeit mit ihrem Ergebnis exakt zwischen beiden Werten.^{71,96} Das Therapieansprechen der Lu-177-PSMA-Ligandentherapie gemessen an der PSA-Wert Entwicklung scheint also insgesamt sehr gut reproduzierbar und die Ergebnisse dieser Arbeit scheinen das gute Therapieansprechen und das Potential der Lu-177-PSMA-Therapie zu bestätigen.

Von Eyben et al. verglichen in ihrem „Systematic Review“ die Lu-177-PSMA-Ligandentherapie mit anderen Drittlinientherapien hinsichtlich ihres Therapieansprechens unter anderem gemessen an dem PSA-Abfall unter Therapie.⁹⁷ Danach ergaben die „gepoolten“ Ergebnisse

einen PSA-Abfall $\geq 50\%$ bei 4% der Patienten nach Abirateron-Therapie, bei 20% nach Enzalutamid-Therapie und bei 29% nach Cabazitaxel-Therapie. Im Vergleich dazu ergaben die „gepoolten“ Ergebnisse für die Lu-177-PSMA-Ligandentherapie in 49% einen PSA-Abfall $\geq 50\%$. Damit bestätigt der systematische Review von Eyben et al. das gute Therapieansprechen, auch im Vergleich zu den gängigen anderen Drittlinientherapien, mehr noch hatte die Lu-177-PSMA-Therapie eine deutlich stärkere PSA-Reduktion zur Folge, was sich auch in den Ergebnissen der vorliegenden Dissertation widerspiegelt. Auch die *TheraP-Studie*, als wichtige aktuelle Referenz für den prospektiven Vergleich zwischen der Lu-177-PSMA-Therapie und der Cabazitaxel-Chemotherapie, sowie die *VISION-Studie* als Vergleich der Lu-177-PSMA-Ligandentherapie plus Standardtherapie im Vergleich zur Standardtherapie alleine zeigten jeweils in der Lu-177-PSMA-Gruppe eine signifikant häufigere Reduktion des PSA $\geq 50\%$.^{68,69} Zum Vergleich belief sich die PSA-Response $\geq 50\%$ in der TheraP-Studie auf 66%, wohingegen Sie sich in der vorliegenden Arbeit auf 54% belief.⁶⁹ Die Höhe, der in retrospektiven Studien ermittelten PSA-Reduktion, scheint sich somit in den prospektiven Studien deutlich zu bestätigen.

Nach dem ersten Therapiezyklus waren 46% der Patienten „Responder“ und 58% hatten einen PSA-Abfall in beliebiger Höhe, nach dem zweiten entsprechend 56% und 67%, nach dem dritten 60% und 60% und nach dem vierten 50% und 75%. In der großen retrospektiven Multicenter-Studie nach Rahbar et al. zeigte sich nach dem zweiten Therapiezyklus bei 57% der Patienten eine „Response“ und bei 72% ein PSA-Abfall in beliebiger Höhe, in der prospektiven Studie von Aghdam et al. entsprechend 57% und 71%.^{91,98} Verglichen mit 56% und 67% ist dies nahezu identisch mit den Ergebnissen der vorliegenden Dissertation. In der Multicenter-Studie nach Rahbar et al. hatten 65% der Patienten nach dem dritten Therapiezyklus eine „Response“, was 60% der Patienten in der vorliegenden Arbeit gegenübersteht.⁹¹ Nach dem vierten Zyklus klafft jedoch ein deutlicher Unterschied zwischen den Ergebnissen, mit 100% „Response“ in der Multicenter-Studie und nur 50% „Response“ in der vorliegenden Arbeit. Allerdings haben nur drei Patienten in der Multicenter-Studie und nur acht Patienten in dieser Arbeit einen vierten Therapiezyklus erhalten.

Betrachtet man die Entwicklung des PSA-Ansprechens der einzelnen Patienten über die Therapiezyklen hinweg, so ergab sich in der vorliegenden Arbeit folgendes Bild. 12 Patienten (29%) hatten nach dem ersten und zweiten Therapiezyklus eine „Response“ und 10 von den 25 „Non-Respondern“ nach dem ersten Therapiezyklus, hatten nach dem zweiten eine „Response“. Geht man von der Gruppe der 25 „Non-Responder“ im ersten Zyklus aus, so hatten also 40% der Patienten erst im zweiten Zyklus ein Therapieansprechen und wären bei der Durchführung nur eines Therapiezyklus als „Non-Responder“ aus der Therapie entlassen worden. Nach dem dritten Therapiezyklus wird allerdings nur noch ein weiterer Patient vom „Non-Responder“ zum „Responder“. Des Weiteren fällt auf, dass das Therapieansprechen,

wenn es eingetreten ist, bei der Mehrheit der Patienten erhalten werden konnte. Bis zum Vergleich zwischen dem dritten und vierten Therapiezyklus entwickeln sich die wenigsten Patienten von der Response ausgehend wieder zurück in eine negative Richtung, einige blieben allerdings über alle Therapiezyklen in einem Bereich des Nicht-Ansprechens oder der „Stable Disease“. Diese Beobachtungen unterstützen drei mögliche Thesen. Erstens, dass alle Patienten, wenn möglich, mindestens zwei Therapiezyklen erhalten sollten, da ein Ansprechen in vielen Fällen erst nach dem zweiten Therapiezyklus auftritt. Zweitens, dass Patienten die einmal „Responder“ sind, mit großer Wahrscheinlichkeit erst einmal „Responder“ bleiben und drittens, dass sich das Therapieansprechen möglicherweise nach dem vierten Zyklus wieder verschlechtert. Vergleicht man diese Erkenntnisse mit der Literatur, so fand zum Beispiel die retrospektive Multicenter-Studie von Rahbar et al., dass Patienten mit einer höheren Therapiezyklenzahl öfter ein Therapieansprechen zeigten, als diejenigen mit einer geringeren Anzahl.⁹¹ Darüber hinaus haben sowohl Hofman et al. in ihrer prospektiven Phase-II-Studie, als auch Heck et al. in ihrer retrospektiven Auswertung ihre Daten als „Swimmer-Plot“ dargestellt und geben damit einen Überblick über die Entwicklung der einzelnen Patienten während der Therapie.^{74,93} Heck et al. gibt allerdings nur den Zeitpunkt der „Progression“ und das Ende der Therapie ohne „Progression“ an und bei Hofman et al. sind zwar die Therapiezeitpunkte der einzelnen Zyklen wiedergegeben und die Zeitpunkte der „PSA-Progression“ eingetragen, allerdings gibt es ebenfalls keine Auskunft zu der genauen Entwicklung des Therapieansprechens, von Zyklus zu Zyklus.^{74,93} Daher sind die Daten hinsichtlich dieses Aspekts nicht direkt mit denen der vorliegenden Arbeit vergleichbar. Auch sonst ist die Datenlage zu der Response nach den einzelnen Zyklen eher schlecht, insbesondere gesonderte Daten für einen dritten und vierten Zyklus liegen, soweit bekannt, keine weiteren vor. In der prospektiven Phase-II-Studie von Violet et al. haben diese eine „Re-treatment“- Kohorte von 30 Patienten beobachtet.¹⁰⁰ Davon erhielten 14 Patienten, die initial eine „PSA-Response“ hatten, im Krankheitsverlauf jedoch eine „PSA-Progression“ entwickelt haben, weitere Therapiezyklen (zwischen einem und fünf) der Lu-177-PSMA-Ligandentherapie. 11 der 14 Patienten zeigten darunter eine erneute „PSA-Response“. Die Dauer der erneuten „PSA-Response“ war jedoch kürzer als die der initialen. Diese Daten können als Ergänzung zu den Ergebnissen dieser Dissertation interpretiert werden, da sie verdeutlichen, dass sich eine erneute Therapie nicht nur nach initialer Progression, sondern auch nach sekundärer Progression für Patienten lohnen könnte. Das Potential der Therapie könnte somit umso größer sein. Allerdings, sollten weitere Studien untersuchen, ob Kriterien festgelegt werden können, die anzeigen, wann ein weiterer Zyklus der Therapie sinnvoll ist und welche Patienten keinen Vorteil davon haben. Es deutet sich jedoch aktuell an, dass 4- 6 Zyklen perspektivisch Therapiestandard werden könnten.

5.9 Ergebnisse PSMA-PET/CT

Für die Lymphknoten- und Organmetastasen ergab die Auswertung nach RECIST, dass kein Patient eine „Complete Response“, 37% eine „Partial Response“, 33% eine „Stable Disease“ und 30% eine „Progression“ unter Lu-177-PSMA-Ligandentherapie hatten. Nach PERCIST Kriterien ausgewertet, war das Ansprechen insgesamt besser. Hier zeigte ein Patient eine „Complete Metabolic Response“, 54% der Patienten eine „Partial Metabolic Response“, 18% eine „Stable Metabolic Disease“ und 25% eine „Progressive Metabolic Disease“. Somit haben deutlich mehr Patienten eine „Response“ in der Auswertung nach PERCIST als in der nach RECIST, was umgekehrt bedeutet, dass sich das Therapieansprechen auf die Lu-177-PSMA-Ligandentherapie eher in der reduzierten PSMA-Expression und nicht im Tumervolumen widerspiegelt.

Für die Knochenmetastasen ergab die Auswertung mit EBONI, dass insgesamt sechs Patienten (38%) eine „Progressive Disease“, acht Patienten (50%) eine „Stable Disease“ und zwei Patienten (13%) eine „Partial Metabolic Response“ hatten. Diese Einteilung fasst die Ergebnisse von allen Patienten, egal ob sie ein Ga-68- oder F-18- PSMA-PET/CT erhalten haben und richtet sich ebenfalls nach modifizierten PERCIST-Kriterien (s. Abschnitt 3.2.6.4.2). Darüber hinaus zeigte sich, ebenfalls unabhängig vom Radionuklid, bei der Mehrzahl der Patienten ein Anstieg im prozentual PET-positiven Knochenanteil (69%) und im mittleren SUV des PET-positiven Knochenanteils (63%). Im Gegensatz dazu, hatten 75% der Patienten (12) einen Abfall des „SUV hottest Bonet Voxel“, also eine Aktivitätsminderung der Stelle des Knochens mit der stärksten Aktivität. Es ergibt sich also ein Paradoxon zwischen sinkender PSMA-Expression des Tumorgewebes und dem steigenden Tumervolumen unter Therapie.

Die Ergebnisse der Auswertung der PSMA-PET/CT Daten dieses Kollektivs lassen also folgenden Deutungen zu. Erstens, dass das Therapieansprechen bei Lymphknoten und Organmetastasen besser ist, als bei Knochenmetastasen und zweitens, dass die Lu-177-PSMA-Ligandentherapie die PSMA-Expression des Tumors, nicht aber sein Volumen reduziert. Bevor diese Hypothesen diskutiert werden, soll aber zunächst eine generelle Einordnung der Ergebnisse in die Literatur stattfinden.

Insgesamt gibt es deutlich weniger Studien, die Daten zur Auswertung des Therapieansprechens anhand des PSMA-PET/CTs, als anhand des PSA veröffentlicht haben. In der kürzlich erschienene VISION-Studie von Sartor et al. hatten 9,2% der Patienten eine „Complete Response“ und 41,8% eine „Partial Response“ nach RECIST und damit ein besseres Therapieansprechen nach bildmorphologischen Kriterien als die Patienten dieser Dissertation.⁶⁸ Ein Grund dafür könnte sein, dass die Einschlusskriterien der Studie umfassten, dass die Patienten mit nur einer PSMA-negativen Läsion von der Studie ausgeschlossen

wurde und somit sichergestellt wurde, dass alle adressierten Läsionen sicher PSMA-exprimierend waren.⁶⁸ In den übrigen vorliegenden Studien, die Daten zur Auswertung nach RECIST und PERCIST veröffentlicht haben, fallen die Ergebnisse sehr unterschiedlich aus und es gibt eine große Varianz was auch in der Literaturliste im Anhang nachzuvollziehen ist (s. Tabelle 20 im Anhang).^{71,93,99} Dabei gilt es zu beachten, dass einige Studien eine Auswertung nach EORTC-Kriterien vorgenommen haben.^{71,99} Diese sind ebenfalls zur PET/CT basierten Klassifikation von soliden Tumoren gedacht, verwenden jedoch einen nach der Körperoberfläche korrigierten SUV und nicht den „SULpeak“.¹⁰⁵ Eine vergleichende Studie zeigte jedoch, dass beide Kriterien nahezu identische Ergebnisse ermittelten, weshalb angenommen werden kann, dass sie gut miteinander vergleichbar sind.¹⁰⁵ In der prospektiven Studie von Yadav et al. ergab die Auswertung der Ga-68-PSMA-PET/CTs nach RECIST, dass 23% der Patienten eine „Partial Response“, 54% eine „Stable Disease“ und ebenfalls 23% eine „Progression“ hatten.⁶⁷ Nach PERCIST 1 waren es 28% mit einer „Partial Response“, 44% mit einer „Stable Disease“ und 29% mit einer „Progressive Disease“. Diese Ergebnisse unterscheiden sich deutlich von den Ergebnissen der vorliegenden Dissertation. Beispielsweise hatten deutlich weniger Patienten der Studie eine „Partial Response“, nach RECIST und PERCIST als in der vorliegenden Arbeit. Lediglich die Zahlen der Patienten mit einer „Progressive Disease“ sind ähnlich. Betrachtet man hingegen die Verteilung der Ergebnisse der Knochenmetastasen dieser Dissertation nach PERCIST und vergleicht diese mit den vorhandenen Ergebnissen der Literatur, so fällt auf, dass die Ergebnisse dieser Arbeit überwiegend schlechter sind. Verglichen an der „Partial Response“ beispielsweise, fand die Mehrheit der vorliegenden Arbeiten Ansprechraten nach PERCIST von 30-80%.^{92,93,100} In der F-18-PSMA-PET/CT-Gruppe gab es keinen Patienten mit einer „Response“ nach PERCIST und in der Ga-68-PSMA-PET/CT-Gruppe nur zwei (18%) und damit deutlich weniger. Verglichen mit der Literatur sind also die Ergebnisse dieser Dissertation für die Lymphknoten- und Organmetastasen überdurchschnittlich gut und für die Knochenmetastasen unterdurchschnittlich schlecht. Der Hauptgrund für diese deutlichen Unterschiede liegt wahrscheinlich in der Tatsache, dass in dieser Arbeit die Knochenmetastasen getrennt von den Lymphknoten- und Organmetastasen untersucht wurden. In den oben genannten Arbeiten fällt das Therapieansprechen verglichen mit den Daten der Lymphknoten- und Organmetastasen dieser Arbeit deshalb schlechter aus und verglichen mit den Daten der Knochenmetastasen besser. Im Kontext der Literatur sind die genauen prozentualen Ergebnisse des Therapieansprechens nach RECIST und PERCIST dieser Dissertation also wegen dieser gesonderten Auswertung nicht gut vergleichbar. Dennoch gibt es auch einige andere Autoren, die von einem Unterschied im Therapieansprechen zwischen Lymphknoten- und Organmetastasen einerseits und Knochenmetastasen andererseits berichten. Violet et al. beispielsweise, zeigten in ihrer prospektiven Phase-II-Studie, dass der häufigste Grund für

eine „Progression“ nach *RECIST* die fortschreitende Tumorerkrankung im Knochenmark war, vor allem weil sich dort neue Metastasen, im Vergleich zum Ausgangs-PSMA-PET/CT entwickelten.¹⁰⁰ Auch Hofman et al. bestätigten besonders das Auftreten von neuen Knochenmetastasen und die Ausbreitung der bereits vorhandenen Knocheninfiltration.⁹³ Sie stellten in ihrer Veröffentlichung die Hypothese auf, dass das Radionuklid Lu-177 möglicherweise unfähig ist, mikroskopisch kleine metastatische Ablagerungen im Knochenmark zu adressieren, die unterhalb der detektierbaren Grenze im Ausgangs PSMA-PET/CT liegen und die dann unter Therapie weiter wachsen.⁹³ Auch Kulkarni et al. und Baum et al. wiesen bereits 2016 darauf hin, dass Lymphknotenmetastasen insgesamt ein besseres Therapieansprechen zeigen, als Knochenmetastasen.^{71,106} Gründe, die von den Autoren in ihrer retrospektiven Analysen dafür aufgezeigt werden sind, dass die Lymphknotenmetastasen das Radionuklid besser aufnehmen und daher einheitlicher bestrahlt werden können als Knochenmetastasen und, dass das Therapieansprechen der Lymphknotenmetastasen besser geschätzt werden konnte, da sie sich einfacher CT-morphologisch korrelieren lassen.^{71,106}

Um diesem Problem der erschwerten CT-morphologischen Korrelation der Knochenmetastasen entgegen zu treten, wurde in dieser Dissertation das Programm EBONI zur Auswertung der Knochenmetastasen eingesetzt.⁸⁶ EBONI wurde eigens für die automatische Quantifizierung der Knochenmetastasen beim metastasierten Prostatakarzinom entwickelt und ist in der Genauigkeit der Analyse nachweislich gleichwertig zu einer manuellen, optischen Auswertung.⁸⁶ EBONI gibt keine Daten zu einzelnen Knochenläsionen aus, so wie es in der Betrachtung von Lymphknoten- und Organmetastasen üblich ist, sondern quantifiziert den gesamten metastatischen Befall des Knochens mit Hilfe verschiedener Parameter. Da Knochenmetastasen infiltrierend und diffus wachsen, scheint diese Art der Quantifizierung gut geeignet und wurde deshalb in dieser Dissertation eingesetzt. Durch diese Art der Bemessung der Metastasen kann jedoch kein „SULpeak“ für einzelne Läsionen berechnet werden und somit muss eine modifizierte Auswertung nach PERCIST vorgenommen werden. Wie im Methodenteil beschrieben (s. Abschnitt 3.2.6.4.2) wurde deshalb der „SUVmean“ herangezogen. Ferner wurde auch für die Lymphknoten- und Organmetastasen nicht der „SULpeak“, sondern der „SUVmax“ verwendet. Der „SUVmax“ wird auch in anderen Untersuchungen statt des „SULpeak“ benutzt und scheint diesem gegenüber keinen Nachteil zu haben, weshalb eine starke Verzerrung der Werte durch diese Modifikation unwahrscheinlich ist.^{107,108} Es liegen jedoch keine vergleichbaren Studien vor, bei denen EBONI zur Auswertung der Knochenmetastasen benutzt wurde und ein direkter Vergleich der Daten ist somit nicht möglich. Es gibt derzeit keinen etablierten Standard zur Tumorsegmentierung und Tumorummetrie, allerdings wird hieran derzeit gearbeitet.

Eine weitere wichtige Beobachtung dieser Dissertation ist, dass die Lu-177-PSMA-Ligandentherapie bei den Patienten dieses Kollektivs zu einer stärkeren Reduktion der PSMA-

Expression des Tumors als zur Reduktion des Tumorgesamtvolumens führte. Dies lässt sich sowohl im Unterschied der Ansprechraten nach RECIST und PERCIST für die Lymphknoten- und Organmetastasen erkennen, als auch in der Entwicklung von den Parametern „Percent PET-positive“, „Mean SUV PET-positive“ und „SUV Hottest Bonet Voxel“ aus der EBONI-Auswertung der Knochenmetastasen. Nach PERCIST hatten sechs Patienten mehr eine „Partial-“ oder „Complete Response“ für die Lymphknoten- und Organmetastasen als nach RECIST. Im Umkehrschluss bedeutet das, dass gemessen an dem „SUVmax“, der die maximale PSMA-Expression in der „ROI“ („Region of interest“) bzw. „VOI“ („Volume of interest“) widerspiegelt, mehr Patienten ein Therapieansprechen hatten als gemessen am Tumordurchmesser. In der Auswertung der Knochenmetastasen mit EBONI hatten sowohl in der F-18- als auch in der Ga-68-PSMA-PET/CT-Gruppe mehr Patienten einen Anstieg als einen Abfall in den Parametern „Percent PET-positive“ (11 zu 5) und „Mean SUV PET-positive“ (10 zu 6), während dieses Verhältnis für den Parameter „SUV Hottest Bonet Voxel“ genau umgekehrt war und dort mehr Patienten einen Abfall als einen Anstieg hatten (12 zu 4). Dies bedeutet zum einen, dass das Tumolvolumen bei der Mehrheit der Patienten im Knochen zugenommen hat und zum anderen aber, dass die PSMA-Expression, des am intensivsten anreichernden Areals insgesamt bei den meisten Patienten gesunken ist. Dabei ist es eine klinische Beobachtung, dass es nach Lu-177-PSMA-Ligandentherapie zu einer Abnahme der PSMA-Expression in den behandelten Skelettmetastasen kommt. Da es im Krankheitsverlauf auch zu einer Ausdehnung der Metastasierung in zuvor noch nicht betroffene Skelettabschnitte kommt, ist die Responsebewertung im Hinblick auf Skelettmetastasen schwierig. Es ist eine Arbeitshypothese, dass in den Randbereichen der Metastasen mit einzelnen Tumorzellnestern in diesen keine ausreichende Herddosis erzielt wird und diese dann Ausgangspunkt für eine fortschreitende Ausbreitung der Metastasierung sind.

Emmett et al. diskutieren in ihrer prospektiven Phase-II-Studie die Möglichkeit, dass ein geringes Therapieansprechen zum einen aus einer geringen Dichte an exprimiertem PSMA, zum anderen aber auch an der Entwicklung möglicher Bestrahlungsresistenzen durch erworbene DNA-Reparaturmechanismen liegen könnte.⁹² Zu einem Zelltod der Tumorzelle kann es nur bei ausreichender DNA-Schädigung kommen, die aber nur dann verursacht wird, wenn diese ausreichend bestrahlt wird.¹⁰⁹ Da das Wachstum in den Metastasen ein dynamischer Prozess ist, können einige Zellen noch eine hohe Dichte an PSMA aufweisen und damit gut auf die Lu-177-PSMA-Ligandentherapie ansprechen, während andere hingegen, durch eine geringe PSMA-Dichte oder Mutationen, ein geringeres Ansprechen haben. Die beschriebene Abschwächung des „SUV Hottest Bonet Voxel“, bei insgesamt fortschreitendem Tumorgeschehen könnte hierdurch zu erklären sein. Eine weitere Annahme, die vor allem die Diskrepanz zwischen einem Therapieansprechen nach morphologischen Kriterien (RECIST) einerseits und nach der Tumoraktivität bzw. PSMA-Expression

andererseits erklärt, könnte außerdem sein, dass sich ein Therapieansprechen der Metastasen früher in einer Reduktion der PSMA-Expression bemerkbar macht und erst später in einer Reduktion der Tumorgroße.¹¹⁰ Diese Beobachtung wurde ebenfalls in der retrospektiven Analyse von Baum et al. gemacht.⁷¹ Geht man davon aus, dass die von Hofman et al. getroffene Annahme richtig ist und Lu-177 möglicherweise mikroskopisch kleine Knochenmarksmetastasen im frühen Stadium nicht adressieren und somit bestrahlen kann, so wäre dies auch eine mögliche Erklärung für die gegensätzliche Entwicklung der EBONI Parameter.⁹³ Denkbar wäre, dass die adressierbaren Knochenmetastasen unter Therapie suffizient bestrahlt werden und zu einer Reduktion des „SUV hottest Bonet Voxel“ führen, während die mikroskopisch kleinen Metastasen nicht suffizient bestrahlt werden können und durch einen Progress zu einem Anstieg des „Percent PET-positive“ (11 zu 5) und „Mean SUV PET-positive“ führen. Insgesamt scheint es somit einige plausible Belege für die oben postulierten Hypothesen zu geben, dass Knochenmetastasen schlechter auf die Lu-177-PSMA-Ligandentherapie ansprechen als Lymphknoten- und Organmetastasen und, dass sie durch verschiedene Faktoren insbesondere zu einer Senkung der maximalen PSMA-Expression und weniger des Tumorgesamtvolumens führt.

Ein deutlicher Kritikpunkt an dieser Arbeit ist, dass hier nur eine geringe Anzahl der Patienten des Gesamtkollektivs für eine Bildauswertung der PSMA-PET/CTs herangezogen werden konnte, da in der Vergangenheit sowohl Ga-68, als auch F-18-PSMA PET/CT als diagnostische Radionuklide eingesetzt wurden. Da ein Vergleich zweier PET/CTs mit unterschiedlichen Radionukliden jedoch keine verlässlichen Ergebnisse produziert, konnten somit viele Daten nicht in die Auswertung eingeschlossen werden. Dadurch gründen die Hypothesen, die Bildauswertung betreffend, auf geringen Fallzahlen, was Verzerrungen generell wahrscheinlicher macht. Das Problem der geringen Fallzahlen und einer insgesamt schwachen Datenlage betrifft allerdings den gesamten Bereich der Analyse des Therapieansprechens anhand von Bildgebungskriterien zur Lu-177-PSMA-Ligandentherapie und ist somit nicht nur ein Problem dieser Dissertation gewesen. In dieser Hinsicht besteht in zukünftigen prospektiven Analysen noch deutliches Forschungspotential und in der Nuklearmedizin der Uniklinik Köln wurde das Problem der unterschiedlichen Radionuklide bereits erkannt und verbessert. Wie in Abschnitt 5.7 diskutiert, liegt ein weiterer Nachteil der Arbeit darin, dass keine Angaben zur Auswirkung auf die Schmerzen der Patienten gemacht werden können. Insbesondere die Knochenmetastasen betreffend, ist das Thema Schmerz ein wesentlicher Aspekt und eine Reduktion der Knochenschmerzen ein wichtiges Kriterium zur Bewertung der Therapie.

Abschließend lässt sich festhalten, dass im Kontext aller vorher genannten Kriterien, wie beispielsweise der Tumorerkrankung im Endstadium, des hohen Alters und der Multimorbidität

der Patienten ein Therapieansprechen nach RECIST und PERCIST mit einer „Progression“ bei nur etwa 1/3 der untersuchten Patienten als vorzeigbares Ergebnis erscheint.

5.10 Überlebensanalysen

Das mediane Überleben der Patienten im betrachteten Kollektiv betrug im Beobachtungszeitraum 16 Monate, 26 von 56 Patienten (46%) sind verstorben. Die Länge des jeweiligen Nachbeobachtungszeitraums der Patienten differiert in dieser retrospektiven Auswertung stark, da nur wenige Patienten nach Abschluss des letzten Therapiezyklus noch einmal vorstellig waren und auch Daten von zuweisenden Urologie-Praxen nicht alle Lücken der Nachbeobachtung schließen konnte. So war bei einigen Patienten der letzte Nachbeobachtungszeitpunkt gleich dem Zeitpunkt des letzten Therapiezyklus. Diese Datenlücken sind dem retrospektiven Charakter der Arbeit geschuldet, ein „lost-to-follow-up“ kann allerdings auch in vergleichbaren prospektiven Studien vorkommen. Das mediane Überleben in vergleichbaren Untersuchungen bewegt sich ebenfalls um die 16 Monate. Das längste mediane Überleben mit 22,9 Monaten zeigten Tagawa et al. in einer Phase-I-Studie und das kürzeste mediane Überleben mit 8 Monaten wurde in der retrospektiven Auswertung nach Bräuer et al. festgestellt.^{94,96} Die überwiegende Zahl der Auswertungen zeigte ebenfalls ein medianes Überleben zwischen 12 und 17,6 Monaten.^{59,74,90,92,93,95,97,111} Verglichen mit dem Abschneiden von anderen Wirkstoffen, die zur Therapie des mCRPC eingesetzt werden, ist das Gesamtüberleben unter Lu-177-PSMA-Ligandentherapie ähnlich oder länger. Tabelle 19 zeigt eine Übersicht über den Überlebensvorteil in Monaten, der durch die einzelnen Wirkstoffe zur Therapie des mCRPC in klinischen Phase-III-Studien erzielt werden konnte.¹¹²

Tabelle 19: Überlebensvorteil durch einzelne Wirkstoffe in Phase-III-Studien im Vergleich.¹¹²

Studiendesign	Überlebensvorteil in Monaten
Docetaxel gegen Mitoxantron	2,4
Cabazitaxel gegen Mitoxantron	2,4
Abirateron gegen Placebo	3,9
Enzalutamid gegen Placebo	4,8
Radium-223 gegen Placebo	3,6

Eine RCT von Tannock et al.¹¹³ zum Vergleich von Mitoxantron und Docetaxel zeigte ein medianes Überleben von 18,9 Monaten und einen Überlebensvorteil von 2,4 Monaten unter Docetaxel-Therapie bei einer dreimal wöchentlichen Einnahme des Medikaments. Von Eyben et al. haben einen „Systematic Review“ zum Vergleich von anderen Drittlinientherapien und der Lu-177-PSMA-Ligandentherapie veröffentlicht, in dem die Patienten mit Lu-177-PSMA-Ligandentherapie ein medianes Überleben von 14 Monaten gegen das anderer Drittlinientherapien mit einem medianen Überleben von 11 Monaten hatten.⁹⁷ Betrachtet

wurden hier die Drittlinientherapien Abirateron, Enzalutamid und Cabazitaxel.⁹⁷ Dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant. Rahbar et al. verglichen die Ergebnisse ihrer Kohorte zusätzlich mit dem medianen Überleben einer Gruppe von Patienten, die eine „Best Supportive Care“ im Rahmen eines palliativ, konservativen Therapieansatz erhalten hatten.¹¹⁴ Die Untersuchungen ergaben ein medianes Überleben von knapp 8 Monaten in der retrospektiven Analyse von Rahbar et al. und ein medianes Überleben von 4,9 Monaten in der „Best Supportive Care“-Gruppe.¹¹⁴ Auch wenn die genannten Ergebnisse aus unterschiedlichsten Studiendesigns stammen, so deuten sie jedoch fast einheitlich darauf hin, dass die Lu-177-PSMA-Ligandtherapie im Vergleich zu anderen Drittlinientherapien, in Bezug auf das mediane Überleben, ähnliche Ergebnisse erzielt. Im Vergleich zu einem Placebo, zeigten Studien eine Überlebensverlängerung von 3,9 Monaten unter Abirateron- und 4,8 Monaten unter Enzalutamid-Therapie nach vorheriger Chemotherapie, sowie 3,6 Monate nach Radium-223-Therapie.^{52,115,116} Die *VISION-Studie* konnte den wichtigen Beitrag dazu leisten, den Einfluss der Lu-177-PSMA-Ligandtherapie auf das Gesamtüberleben im Vergleich zu einer Gruppe die nur „Best-supportive-Care“ erhalten hat zu dokumentieren.⁶⁸ Dort konnte ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil der Patienten der Lu-177-PSMA-Gruppe nachgewiesen werden (15,3 Monate vs. 11,3 Monate) und somit das erste Mal im direkten prospektiven, randomisierten Vergleich ein Überlebensvorteil dokumentiert werden.⁶⁸ Die Ergebnisse des Gesamtüberlebens der *TheraP-Studie* stehen noch aus und werden eine weitere Einordnung der Lu-177-PSMA-Ligandtherapie im Vergleich zur Cabazitaxel-Therapie ermöglichen.⁶⁹

Zusätzlich hierzu soll noch erwähnt werden, dass der Effekt der Lu-177-PSMA-Ligandtherapie wahrscheinlich durch die Kombination mit einer Androgendeprivation, durch einen synergetischen Effekt beider Therapien, gesteigert werden kann. So zeigte eine Studie nach Wright et al., dass das mediane Überleben bei mCRPC bei der Kombination von 6 Zyklen Docetaxel vor einer anschließenden Androgendeprivation um 13,6 Monate länger war, als bei einer alleinigen Androgendeprivation.¹¹⁷ Kulkarni et al. stellten auf der Basis dieser wissenschaftlichen Grundlage die Annahme, dass auch eine Lu-177-PSMA-Ligandtherapie und die Androgendeprivation einen synergetischen Effekt aufeinander haben könnten und empfehlen daher die Einnahme entsprechender Medikamente während der Lu-177-PSMA-Ligandtherapie fortzuführen.¹⁰⁶ Eine Studie von Hope et al. konnte nachweisen, dass die PSMA-Dichte im Gewebe durch eine Androgendeprivation hochreguliert wird und somit ein synergetischer Effekt einer Therapiekombination sehr wahrscheinlich ist.¹¹⁸

5.10.1 Überlebensanalyse PSA-Entwicklung

Die Patienten mit einem PSA-Abfall zu einem beliebigen Zeitpunkt und in beliebiger Höhe unter Therapie, hatten ein statistisch signifikant längeres Überleben als die Patienten, die keinen PSA-Abfall zeigten (22 Monate vs. 7 Monate). Das mediane Überleben in dieser Gruppe war mehr als drei Mal so lang. Auch wenn man die Gruppen nach einer PSA-Abnahme $\geq 50\%$ und unter $< 50\%$ unterteilt ergibt sich ein statistisch hochsignifikanter Unterschied. Allerdings gibt es in der vorliegenden Arbeit in der Gruppe mit einem PSA-Abfall $\geq 50\%$ zu wenige Todesfälle, sodass keine Schätzung der Überlebenszeit berechnet werden konnte. Heck et al. zeigten in ihrer retrospektiven Analyse ebenfalls einen statistisch signifikanten Unterschied im Überleben zwischen „Respondern“ und „Non-Respondern“ (16,7 Monate vs. 7,4 Monate) nach PCWG-Kriterien.⁷⁴ Soydal et al. bestätigen ebenfalls diesen signifikanten Zusammenhang zwischen einer „PSA-Response“ unter Therapie und einem längeren Überleben („Responder“ 21 Monate vs. „Non-Responder“ 8 Monate).¹¹⁹ Auch in der prospektiven Phase-II-Studie nach Hofman et al. war dieser Zusammenhang statistisch signifikant belegbar („Responder“ 17 Monate vs. „Non-Responder“ 9,9 Monate).⁹³ Insgesamt weisen diese Daten darauf hin, dass der PSA-Abfall unter Lu-177-PSMA-Therapie einen validen Indikator für einen Überlebensvorteil darstellt. Es scheint ein verlässlicher Parameter zur Überprüfung des Therapieansprechens zu sein und nimmt wegen seines belegbaren Zusammenhangs zum Überleben einen berechtigt großen Stellenwert als Verlaufsparemeter. Dennoch sollte der PSA immer im Kontext anderer Parameter, die das Befinden der Patienten abbilden („QoL“- und der „ECOG“- Score) (s. Absatz 5.7) betrachtet werden, insbesondere da die Lu-177-PSMA-Ligandentherapie als palliativer Therapieansatz auch die Ansprüche an eine gute Lebensqualität erfüllen sollte und diese nicht durch Laborparameter abgebildet werden kann.

5.10.2 Überlebensanalyse Therapiezyklen und Therapieaktivität

Patienten dieses Kollektivs, die mehr als zwei Therapiezyklen erhalten haben, hatten eine statistisch hochsignifikant längere Überlebenszeit als die Patienten, die nur ein oder zwei Zyklen der Lu-177-PSMA-Ligandentherapie erhalten haben (18 Monate vs. 5 Monate). Darüber hinaus hatten die Patienten, die eine kumulative Therapieaktivität von > 15 GBq erhalten haben, ein statistisch hochsignifikant längeres Überleben als die Patienten, die ≤ 15 GBq erhalten haben. Für eine Therapieaktivität >6 GBq oder ≤ 6 GBq im ersten Therapiezyklus ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied im medianen Überleben. Diese Analyse wurde durchgeführt, da sich in der Analyse der Verteilung der Therapieaktivität herausgestellt hat, dass die Patienten, die vor Juni 2016 therapiert wurden ausschließlich Aktivitäten ≤ 6 GBq erhalten haben und die Patienten danach mit höheren Aktivitäten therapiert wurden. Daher

stellte sich die Frage, ob diese niedrigere initiale Aktivität einen Einfluss auf das individuelle Überleben der Patienten hatte. In der Analyse ergab sich also kein Hinweis auf einen Nachteil im Überleben dieser Gruppe. Im Vergleich mit den Ergebnissen der aktuellen Literatur gibt es, soweit bekannt, keine Arbeit, die das mediane Überleben bezogen auf die Therapiezyklenanzahl oder Therapieaktivität hin untersucht hat. Daher können diese Ergebnisse nicht konkret verglichen werden. Emmett et al. unterstreichen in ihrem „Systematic Review“, dass sowohl Therapiezyklenzahl, als auch Therapieaktivität in der bislang veröffentlichten Literatur sehr unterschiedlich sind und dadurch die Einschätzung der Therapieeffektivität insgesamt erschwert wird.⁶⁵ Die Multicenter Studie nach Rahbar et al. untersuchte den Einfluss der Therapiezyklenzahl und der Therapieaktivität auf die PSA-Response nach PCWG-Kriterien.⁹¹ Sie zeigten, dass statistisch signifikant mehr Patienten mit drei oder vier Therapiezyklen eine PSA-Response hatten, als Patienten mit einem oder zwei Therapiezyklen. Außerdem konnten sie keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen, die eine geringere oder eine höhere kumulative Therapieaktivität erhalten hatten feststellen. Auch wenn hier nicht der Einfluss auf das mediane Überleben untersucht wurde, so lassen sich Parallelen zu den Ergebnissen dieser Arbeit ziehen. Insbesondere, da die Daten dieser Arbeit, wie oben beschrieben, einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der PSA-Response und dem Überleben dargestellt haben. In der Arbeit von Fendler et al. ist die Verteilung der „PSA-Response“ nach dem ersten und zweiten Zyklus gleichgeblieben.¹⁰² Da es hier jedoch keine Daten zum Therapieansprechen in einem dritten oder vierten Zyklus gibt, stellt dies keinen Widerspruch zu den zuvor getroffenen Aussagen dar. Zudem wurde bereits in Abschnitt 5.8 diskutiert, dass die Entwicklung eines guten Therapieansprechens in einer nicht zu vernachlässigenden Zahl der Fälle erst nach dem zweiten Therapiezyklus eintritt. Insofern ist der Zusammenhang zwischen der Therapiezyklenzahl und dessen Einfluss auf das Überleben ein interessanter und noch nicht ausreichend untersuchter Aspekt. Die applizierte Therapieaktivität wurde bisher insbesondere mit wissenschaftlichem Fokus auf die Ermittlung einer verträglichen Maximaldosis untersucht. Auch die Daten dieser Arbeit spiegeln dieses Herantasten an eine verträgliche Maximaldosis wider. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass die kumulative Gesamtaktivität eine wesentliche Rolle spielt und eine höhere Gesamtaktivität einen Überlebensvorteil für die Patienten bedeutet. Seifert et al. verglichen in ihrer retrospektiven Analyse zwei Gruppen von Patienten, die unterschiedliche Therapieregime erhalten haben.⁶⁶ Die erste Gruppe erhielt eine Therapieaktivität von 6 GBq alle acht Wochen und die zweite 7,5 GBq alle sechs Wochen. Sie konnten zeigen, dass die höhere Therapiedosis sehr gut vertragen wurde und, dass das Therapieansprechen der Patienten der 7,5 GBq- Gruppe etwas besser ausfiel. Das Ergebnis war jedoch nicht statistisch signifikant. Trotzdem kommen sie zu der Empfehlung, dass eine höhere Therapieaktivität höchstwahrscheinlich günstiger ist.⁶⁶ Insofern spielen die Therapiezyklenzahl und die

Therapieaktivität eine entscheidende Rolle und der Fokus der kommenden Studien sollte unter anderem darauf liegen eine verträgliche Maximaldosis und eine sinnvolle Therapiezyklenzahl genauer zu evaluieren. Das Konzept zwei Gruppen mit unterschiedlicher Therapieaktivität oder Therapiezyklenzahl, die sich sonst von den Patientencharakteristika möglichst gleichen, wie in der Auswertung von Seifert et al. aber in einer prospektiven Studie, scheint geeignet, um Unterschiede im Therapieansprechen am ehesten zu detektieren und zu belegen.⁶⁶ An dieser Stelle soll noch mal darauf hingewiesen werden, dass die die Daten dieser Dissertation einem sehr inhomogenen Kollektiv entspringen und retrospektiver Natur sind und dies deshalb unter Umständen zur Verzerrung der Ergebnisse geführt haben könnte. Dennoch können die Ergebnisse, insbesondere unter Berücksichtigung, dass diese sich gut in den Gesamtkontext bisheriger Analysen einfügen, eine Richtung für kommende Forschungsbestreben weisen.

5.10.3 Überlebensanalyse Vortherapien

Alle Patienten des betrachteten Kollektivs sind, wie in Abschnitt 4.1.4 beschrieben, multipel vortherapiert. Die Anzahl der Vortherapien variiert im Kollektiv allerdings stark. Die Überlebensanalyse bezogen auf die Anzahl der Vortherapien ergibt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen bis zu drei Vortherapien, vier bis sechs Vortherapien und sieben bis neun Vortherapien. Somit ist kein Unterschied im medianen Überleben der einzelnen Gruppen nachweisbar. Soweit bekannt, ist bisher keine vergleichbare Analyse zum Zusammenhang zwischen dem Gesamtüberleben und der Anzahl der Vortherapien durchgeführt worden, weshalb die Ergebnisse nicht direkt verglichen werden können. Ahmadzadehfar et al. untersuchen in ihrer retrospektiven Auswertung die Auswirkung einer vorherigen Chemotherapie auf das mediane Überleben.⁹⁵ Sie konnten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen der Patienten mit einer vorherigen Chemotherapie gegenüber der Gruppe ohne vorherige Chemotherapie feststellen. Darüber hinaus wurde das mediane Überleben der Patienten, die nur eine Docetaxel erhalten hatten, mit denen, die Docetaxel und Cabazitaxel erhalten haben, verglichen. Hier zeigt sich zwar, dass Patienten, die beide Chemotherapeutika erhalten haben, ein längeres medianes Überleben hatten, der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant. Aufgrund der geringen Patientenzahl in den einzelnen Subgruppen war diesbezüglich keine sinnvolle statistische Auswertung hinsichtlich der Überlebensunterschiede möglich. Die gewonnenen Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Anzahl und Art der Vortherapien eventuell keine so deutliche Auswirkung auf das Gesamtüberleben haben wie man vermuten könnte. Dennoch dürfen diese Ergebnisse nur als Hinweise gedeutet werden und sollten in ihrer Aussagekraft nicht überschätzt werden. Um einen validen und belastbaren Vergleich durchzuführen, wäre es nötig, eine größere Anzahl von Patienten, die beispielsweise ausschließlich Chemotherapie oder ausschließlich eine Antiandrogentherapie vor der Lu-177-PSMA-Ligandentherapie

erhalten haben, zu vergleichen. Da die Patienten der Lu-177-PSMA-Ligandentherapie jedoch im Rahmen einer Letztlinientherapie zugeführt werden, ist diese einseitige Vortherapie häufig nicht der Fall. Daher wäre eine prospektive Studie, die in den Einschlusskriterien regelt, dass Patienten möglichst nur mit einer Therapielinie vortherapiert wurden, ein mögliches Vorgehen. Es wird derzeit an Studienkonzepten gearbeitet, die Lu-177-PSMA-Ligandentherapie in früheren Therapielinien einzusetzen.

5.10.4 Überlebensanalyse AP und LDH

Patienten mit einer initialen AP ≤ 220 [U/l] und eine LDH ≤ 225 [U/l] haben in diesem Kollektiv ein statistisch signifikant längeres Überleben als die Patienten mit jeweils höheren initialen Laborparametern. Allerdings ist das Ergebnis für die LDH ≤ 225 [U/l] nur knapp statistisch signifikant und es gab zu wenig Todesfälle, sodass keine Schätzung des medianen Überlebens berechnet werden konnte. Dieses Ergebnis spiegelt wider, was auch andere retrospektive Analysen in diesen Zusammenhang herausgefunden haben. Die AP wurde zuvor von Ahmadzadehfar et al. und Bräuer et al. als Vorhersagewerte für ein statistisch signifikant längeres Überleben identifiziert.^{95,96} In beiden retrospektiven Analysen wurde der „Cut-Off“ ebenfalls bei 220 [U/l] gesetzt, was als Vorgabe für die Auswertung dieser Arbeit, zwecks Vergleichbarkeit, übernommen wurde. Patienten mit einer initialen LDH ≤ 225 [U/l] hingegen zeigten, in der Überlebensanalyse von Ahmadzadehfar et al., kein statistisch signifikant längeres Überleben im Gegensatz zu einer LDH > 225 [U/l].⁹⁵ Die Multicenter-Studie von Rahbar et al. analysierte den Zusammenhang zwischen einer AP ≥ 220 [U/l] und < 220 [U/l] und der Wahrscheinlichkeit einer biochemischen Response nach PCWG-Kriterien.⁹¹ Dabei stellte sich die AP ebenfalls als statistisch signifikanter Marker dar. In der retrospektiven Auswertung nach Assadi et al. hingegen konnte für die initiale AP kein statistisch signifikanter Zusammenhang mit dem medianen Überleben nachgewiesen werden.¹²⁰ Allerdings sind in der Veröffentlichung keine Angaben zum gewählten „Cut-Off“ gemacht und es wurde mit nur 21 Patienten ein sehr kleines Kollektiv beurteilt. Die prospektive „single-arm“ und „single-center“ Studie von Yadav et al. konnte in der univariaten Analyse einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen einer AP und dem medianen Überleben feststellen, der allerdings in der multivariaten Analyse keinen Bestand hatte.⁶⁷ Insgesamt scheint also insbesondere die AP ein interessanter Laborparameter zu sein, dessen prognostische Relevanz in der Literatur aber noch nicht eindeutig geklärt zu sein scheint. Die LDH hingegen scheint bisherigen Auswertungen zufolge eher keine bedeutende Rolle zu spielen und es gibt bisher keine Daten, die einen Zusammenhang valide belegen würden. Um die Bedeutung insbesondere der AP weiter abzuklären, sollten Studien mit größeren Patientenkollektiven und in prospektiven Studien überprüft werden.

5.10.5 Überlebensanalyse anatomisches (RECIST) versus molekulares (PERCIST) Therapieansprechen

Im Vergleich der Patienten, die für die Lymphknoten- und Organmetastasen eine „Complete“ oder „Partial Response“ nach RECIST oder PERCIST hatten, mit denen, die eine „Stable Disease“ oder „Progression“ hatten, deutet die Kaplan-Meier-Überlebensanalyse darauf hin, dass sich die Gruppen in ihrem medianen Überleben unterscheiden. Die „Response-Gruppe“ hatte ein medianes Überleben von 22 Monaten (95% KI [9,15;34,84]), wohingegen die „Non-Response-Gruppe“ nur ein medianes Überleben von 6 Monaten (95% KI [0;14,34]) hatte. Im Log-Rank-Test ist das Ergebnis jedoch nicht statistisch signifikant. Emmett et al. verglichen in ihrer prospektiven Phase-II-Studie ebenfalls den Unterschied im medianen Überleben zwischen einer Gruppe mit „Response“ und einer Gruppe ohne „Response“ nach RECIST.⁹² Die Gruppe mit „Response“ hatten ein medianes Überleben von 56 ± 38 Wochen und die ohne „Response“ ein Überleben von 36 ± 8 Wochen.⁹² Andere Studien, die ebenfalls das Therapieansprechen im PSMA-PET/CT nach RECIST und PERCIST ausgewertet haben, führten, soweit bekannt, keine Überlebensanalysen in diesem Zusammenhang durch. Die Ergebnisse deuten jedoch darauf hin, dass ein Therapieansprechen nach Kriterien der Bildgebungsauswertung mit einem längeren medianen Überleben korreliert. Da in dieser Dissertation jedoch von nur 28 Patienten und in der prospektiven Studie von Emmett et al. von nur 10 Patienten Bilddaten zur Auswertung zur Verfügung standen, sind die Zahlen der betrachteten Fälle insgesamt sehr klein, was das Risiko von Verzerrungen erhöht.⁹² Gerade, was die Untersuchung der PSMA-PET/CT Bildauswertung und das dadurch definierte Therapieansprechen angeht, besteht noch großes Forschungspotential und es müssen größere Kohorten betrachtet werden.

5.10.6 Überleben in der uni- und multivariaten Cox-Regression

Sowohl die Ergebnisse der univariaten, als auch die der multivariaten Cox-Regression, bestätigen den in der Kaplan-Meier-Analyse herausgestellten signifikanten Einfluss der untersuchten Merkmale auf das Gesamtüberleben der Patienten. Die untersuchten Merkmale, bei denen sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Cox-Regression ein statistisch signifikant längeres Überleben nachgewiesen werden konnte sind: PSA-Abfall $\geq 50\%$ in der Best-PSA-Response, > 2 Therapiezyklen, kumulative Therapieaktivität > 15 GBq und alkalische Phosphatase ≤ 220 [U/l]. Lediglich für das Merkmal PSA-Abfall vorhanden oder nicht vorhanden blieb der Einfluss auf das Überleben in der multivariaten Cox-Regression nicht statistisch signifikant. Dies könnte daran liegen, dass diese Unterscheidung eher unspezifisch ist und somit keine klare Prognose hinsichtlich des Überlebens über dieses Merkmal getroffen werden kann. Diese These wird auch durch die Tatsache gestützt, dass ein PSA-Abfall

definiert als „Response“ nach PCWG Kriterien einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben, auch in der multivariaten Analyse zeigt. Die gewählten Kovariaten: Alter zu Therapiebeginn, Anzahl der Vortherapien und Erkrankungsdauer vor Therapiebeginn sind wichtige Einflussfaktoren und Patientencharakteristika, die einen möglichen Einfluss auf das Gesamtüberleben unter Therapie beeinflussen. Die Tatsache, dass dennoch ein statistisch signifikanter Einfluss der untersuchten Merkmale erhalten bleibt, unterstützt die Annahme, dass diese wichtigen Landmarken in der Abschätzung des Therapieansprechens und der Therapiewirksamkeit der Lu-177-PSMA-Ligandentherapie sind.

6. Literaturverzeichnis

- 1 Bott S, Birtle A, Taylor C, Kirby R. Prostate cancer management: (1) an update on localised disease. *Postgrad Med J* 2003; 79: 575–80.
- 2 Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Prostatakarzinom, Langversion 6.1, 2021, AWMF Registernummer: 043/022OL I. 2021. <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/> (accessed Sept 11, 2021).
- 3 Haas GP, Delongchamps N, Brawley OW, Wang CY, de la Roza G. The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies. *Can J Urol* 2008; 15: 3866–71.
- 4 Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, *et al.* Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013; 49: 1374–403.
- 5 Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Krebs in Deutschland für 2013/2014. 2017.
- 6 Böcker W, Denk H, Heitz PU, Moch H, Höfler G, Kreipe H. Pathologie, 5th edn. München: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH, 2012.
- 7 Zeegers MPA, Jellema A, Ostrer H. Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis. *Cancer* 2003; 97: 1894–903.
- 8 Hautmann R, Gschwend JE, editors. Urologie, 5., aktualisierte Aufl. Berlin: Springer, 2014.
- 9 Krebsfrüherkennung - Gemeinsamer Bundesausschuss. <https://www.g-ba.de/institution/themenschwerpunkte/frueherkennung/krebsfrueherkennung/> (accessed May 7, 2018).
- 10 Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, Dahm P. Screening for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; : CD004720.
- 11 Diagnose bei Prostatakrebs. <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/prostatakrebs/diagnose.html> (accessed May 9, 2018).
- 12 TNM | UICC. <https://www.uicc.org/resources/tnm> (accessed May 9, 2018).
- 13 Universitätsklinik Freiburg. Klinisches Krebsregister Kodierhilfe, Prostatakrebs (1). 2014. https://www.uniklinik-freiburg.de/fileadmin/mediapool/09_zentren/cccf/pdf/cccf_kkr_kodierhilfe_prostatakrebs.pdf (accessed May 17, 2018).
- 14 European Association of Urology. Guidelines on Prostate Cancer. 2015. https://uroweb.org/wp-content/uploads/09-Prostate-Cancer_LR.pdf (accessed May 9, 2018).
- 15 Abuzallouf S, Dayes I, Lukka H. Baseline Staging of newly diagnosed prostate cancer: A summary of the literature. *J Urol* 2004; 171: 2122–7.
- 16 Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, *et al.* EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2011; 59: 572–83.

- 17 Thompson I, Thrasher JB, Aus G, *et al.* Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update. *J Urol* 2007; 177: 2106–31.
- 18 Bastian PJ, Carter BH, Bjartell A, *et al.* Insignificant prostate cancer and active surveillance: from definition to clinical implications. *Eur Urol* 2009; 55: 1321–30.
- 19 Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: for whom? *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2005; 23: 8165–9.
- 20 Klotz L, Zhang L, Lam A, Nam R, Mamedov A, Loblaw A. Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2010; 28: 126–31.
- 21 Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, *et al.* EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. *Eur Urol* 2011; 59: 61–71.
- 22 Parker C. Active surveillance: towards a new paradigm in the management of early prostate cancer. *Lancet Oncol* 2004; 5: 101–6.
- 23 Aus G, Robinson D, Rosell J, Sandblom G, Varenhorst E, South-East Region Prostate Cancer Group. Survival in prostate carcinoma--outcomes from a prospective, population-based cohort of 8887 men with up to 15 years of follow-up: results from three countries in the population-based National Prostate Cancer Registry of Sweden. *Cancer* 2005; 103: 943–51.
- 24 Lu-Yao GL, Yao SL. Population-based study of long-term survival in patients with clinically localised prostate cancer. *Lancet Lond Engl* 1997; 349: 906–10.
- 25 McLaren DB, McKenzie M, Duncan G, Pickles T. Watchful waiting or watchful progression?: Prostate specific antigen doubling times and clinical behavior in patients with early untreated prostate carcinoma. *Cancer* 1998; 82: 342–8.
- 26 Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, *et al.* Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2012; 367: 203–13.
- 27 Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, *et al.* Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2011; 364: 1708–17.
- 28 Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, *et al.* 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 1415–24.
- 29 Hoffman RM, Helitzer DL. Moving Towards Shared Decision Making in Prostate Cancer Screening. *J Gen Intern Med* 2007; 22: 1056–7.
- 30 Wilt TJ, MacDonald R, Rutks I, Shamliyan TA, Taylor BC, Kane RL. Systematic review: comparative effectiveness and harms of treatments for clinically localized prostate cancer. *Ann Intern Med* 2008; 148: 435–48.
- 31 van den Bergh RCN, Korfage IJ, Roobol MJ, *et al.* Sexual function with localized prostate cancer: active surveillance vs radical therapy. *BJU Int* 2012; 110: 1032–9.
- 32 Tyson MD, Koyama T, Lee D, *et al.* Effect of Prostate Cancer Severity on Functional Outcomes After Localized Treatment: Comparative Effectiveness Analysis of Surgery and Radiation Study Results. *Eur Urol* 2018; 74: 26–33.

- 33 Baxter NN, Tepper JE, Durham SB, Rothenberger DA, Virnig BA. Increased risk of rectal cancer after prostate radiation: a population-based study. *Gastroenterology* 2005; 128: 819–24.
- 34 Brenner DJ, Curtis RE, Hall EJ, Ron E. Second malignancies in prostate carcinoma patients after radiotherapy compared with surgery. *Cancer* 2000; 88: 398–406.
- 35 Ojha RP, Fischbach LA, Zhou Y, Felini MJ, Singh KP, Thertulien R. Acute myeloid leukemia incidence following radiation therapy for localized or locally advanced prostate adenocarcinoma. *Cancer Epidemiol* 2010; 34: 274–8.
- 36 Martini-Klinik Hamburg. Behandlung des Prostatakrebs. <https://www.martini-klinik.de/therapie/brachytherapie/> (accessed June 6, 2018).
- 37 Talcott JA, Manola J, Clark JA, *et al.* Time course and predictors of symptoms after primary prostate cancer therapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2003; 21: 3979–86.
- 38 European Medicines Agency - Find medicine - Xtandi. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002639/human_med_001663.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (accessed June 29, 2018).
- 39 Antiandrogene Hormontherapie (5/5): Degarelix und Abarelix (GnRH-Antagonisten). Urologielehrbuch.de. https://www.urologielehrbuch.de/lhrh_antagonisten.html (accessed June 26, 2018).
- 40 Antiandrogene Hormontherapie mit GnRH-Agonisten (4/4). Urologielehrbuch.de. <https://www.urologielehrbuch.de/lhrh-hormontherapie.html> (accessed June 26, 2018).
- 41 Antiandrogene Hormontherapie des Prostatakrebs (1/5). Urologielehrbuch.de. https://www.urologielehrbuch.de/antiandrogene_therapie.html (accessed June 26, 2018).
- 42 European Medicines Agency - Find medicine - Taxotere. 2018; published online June 26. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000073/human_med_001081.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (accessed June 26, 2018).
- 43 Docetaxel_Prostatakazinom.pdf. https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Zulassung/BereitsZugelAM/offlabel/Bewertungen/Docetaxel_Prostatakazinom.pdf?__blob=publicationFile&v=3 (accessed Sept 16, 2019).
- 44 James ND, Sydes MR, Clarke NW, *et al.* Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl* 2016; 387: 1163–77.
- 45 Sweeney CJ, Chen Y-H, Carducci M, *et al.* Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 737–46.
- 46 European Medicines Agency - Find medicine - Zytiga. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002321/human_med_001499.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (accessed June 26, 2018).
- 47 Fizazi K, Tran N, Fein L, *et al.* Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2017; 377: 352–60.

- 48 James ND, de Bono JS, Spears MR, *et al.* Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Engl J Med* 2017; 377: 338–51.
- 49 Hussain M, Fizazi K, Saad F, *et al.* Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2018; 378: 2465–74.
- 50 Sternberg CN, Fizazi K, Saad F, *et al.* Enzalutamide and Survival in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2020; 382: 2197–206.
- 51 Dietlein M, Kopka K, Schmidt M. Nuklearmedizin Basiswissen und klinische Anwendung, 8th edn. Stuttgart: Schattauer, 2017.
- 52 Parker C, Nilsson S, Heinrich D, *et al.* Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2013; 369: 213–23.
- 53 European Medicines Agency - Find medicine - Xofigo. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002653/human_med_001692.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (accessed June 29, 2018).
- 54 European Medicines Agency - Find medicine - Xgeva. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002173/human_med_001463.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (accessed June 30, 2018).
- 55 European Medicines Agency - Find medicine - Zoledronic acid Actavis. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002488/human_med_001557.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (accessed June 30, 2018).
- 56 Fizazi K, Carducci M, Smith M, *et al.* Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet Lond Engl* 2011; 377: 813–22.
- 57 S3-Leitlinie Supportive Therapie. 2017; : 558.
- 58 Chang SS. Overview of Prostate-Specific Membrane Antigen. *Rev Urol* 2004; 6: S13–8.
- 59 Tagawa ST, Milowsky MI, Morris M, *et al.* Phase II Study of Lutetium-177–Labeled Anti-Prostate-Specific Membrane Antigen Monoclonal Antibody J591 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 5182–91.
- 60 Wright GL, Haley C, Beckett ML, Schellhammer PF. Expression of prostate-specific membrane antigen in normal, benign, and malignant prostate tissues. *Urol Oncol* 1995; 1: 18–28.
- 61 Tagawa ST, Milowsky MI, Morris M, *et al.* Phase II Study of Lutetium-177–Labeled Anti-Prostate-Specific Membrane Antigen Monoclonal Antibody J591 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 5182–91.
- 62 TUM FRMII: Lutetium-177. <https://www.frm2.tum.de/industrie-medizin/radioisotopenproduktion/lutetium-177/> (accessed Aug 15, 2018).
- 63 Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V. Therapie mit ¹⁷⁷Lu-PSMA-617, Dosimetrie und Nachsorge beim metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom -Konsensusempfehlung-, (Version 01.2016). 2016; : 6.
- 64 Kratochwil C, Afshar-Oromieh A, Kopka K, Haberkorn U, Giesel FL. Current Status of Prostate-Specific Membrane Antigen Targeting in Nuclear Medicine: Clinical Translation

- of Chelator Containing Prostate-Specific Membrane Antigen Ligands Into Diagnostics and Therapy for Prostate Cancer. *Semin Nucl Med* 2016; 46: 405–18.
- 65 Emmett L, Willowson K, Violet J, Shin J, Blanksby A, Lee J. Lutetium 177 PSMA radionuclide therapy for men with prostate cancer: a review of the current literature and discussion of practical aspects of therapy. *J Med Radiat Sci* 2017; 64: 52–60.
- 66 Seifert R, Kessel K, Schlack K, Weckesser M, Bögemann M, Rahbar K. Radioligand therapy using [177Lu]Lu-PSMA-617 in mCRPC: a pre-VISION single-center analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2020; published online Feb 16. DOI:10.1007/s00259-020-04703-3.
- 67 Yadav MP, Ballal S, Bal C, *et al.* Efficacy and Safety of 177Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Patients. *Clin Nucl Med* 2020; 45: 19–31.
- 68 Sartor O, de Bono J, Chi KN, *et al.* Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2021; published online June 23. DOI:10.1056/NEJMoa2107322.
- 69 Hofman MS, Emmett L, Sandhu S, *et al.* [177Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial. *The Lancet* 2021; 397: 797–804.
- 70 Ahmadzadehfar H, Rahbar K, Kürpig S, *et al.* Early side effects and first results of radioligand therapy with 177Lu-DKFZ-617 PSMA of castrate-resistant metastatic prostate cancer: a two-centre study. *EJNMMI Res* 2015; 5. DOI:10.1186/s13550-015-0114-2.
- 71 Baum RP, Kulkarni HR, Schuchardt C, *et al.* 177Lu-Labeled Prostate-Specific Membrane Antigen Radioligand Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Safety and Efficacy. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med* 2016; 57: 1006–13.
- 72 Delker A, Fendler WP, Kratochwil C, *et al.* Dosimetry for (177)Lu-DKFZ-PSMA-617: a new radiopharmaceutical for the treatment of metastatic prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016; 43: 42–51.
- 73 Fendler WP, Kratochwil C, Ahmadzadehfar H, *et al.* [177Lu-PSMA-617 therapy, dosimetry and follow-up in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer]. *Nukl Nucl Med* 2016; 55: 123–8.
- 74 Heck MM, Tauber R, Schwaiger S, *et al.* Treatment Outcome, Toxicity, and Predictive Factors for Radioligand Therapy with 177Lu-PSMA-I&T in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Eur Urol* 2019; 75: 920–6.
- 75 Kratochwil C, Giesel FL, Stefanova M, *et al.* PSMA-Targeted Radionuclide Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer with 177Lu-Labeled PSMA-617. *J Nucl Med* 2016; 57: 1170–6.
- 76 Rahbar K, Schmidt M, Heinzel A, *et al.* Response and Tolerability of a Single Dose of 177Lu-PSMA-617 in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Multicenter Retrospective Analysis. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med* 2016; 57: 1334–8.
- 77 Calopedos RJS, Chalasani V, Asher R, Emmett L, Woo HH. 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 Prostatic Dis* 2017; 20: 352–60.

-
- 78 Ferdinandus J, Violet J, Sandhu S, Hofman M. Prostate-specific membrane antigen theranostics: Therapy with lutetium-177. *Curr Opin Urol* 2017; 28: 1.
- 79 Kim Y, Kim Y. Therapeutic Responses and Survival Effects of ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy in Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer: A Meta-analysis. *Clin Nucl Med* 2018; 43: 728–34.
- 80 Ärzteblatt DÄG Redaktion Deutsches. Radioligandentherapie: Die Ultima Ratio beim Prostatakrebs. *Dtsch. Ärztebl.* 2017; published online Nov 3. <https://www.aerzteblatt.de/archiv/194228/Radioligandentherapie-Die-Ultima-Ratio-beim-Prostatakrebs> (accessed July 24, 2019).
- 81 Krebs-Prostatakrebs. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Prostatakrebs/prostatakrebs_node.html (accessed April 10, 2018).
- 82 Ahmadzadehfar H, Eppard E, Kürpig S, *et al.* Therapeutic response and side effects of repeated radioligand therapy with ¹⁷⁷Lu-PSMA-DKFZ-617 of castrate-resistant metastatic prostate cancer. *Oncotarget* 2016; 7: 12477–88.
- 83 Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer Statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010; 60: 277–300.
- 84 Sachpekidis C, Alberts I, Rominger A, Afshar-Oromieh A. PSMA radioligand therapy in prostate cancer: overview, latest advances and remaining challenges. *Immunotherapy* 2019; published online Sept 9. DOI:10.2217/imt-2019-0146.
- 85 Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg, Krebsregister Baden-Württemberg. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). 2016; : 174.
- 86 Hammes J, Täger P, Drzezga A. EBONI: A Tool for Automated Quantification of Bone Metastasis Load in PSMA PET/CT. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med* 2018; 59: 1070–5.
- 87 Scher HI, Halabi S, Tannock I, *et al.* Design and End Points of Clinical Trials for Patients With Progressive Prostate Cancer and Castrate Levels of Testosterone: Recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1148–59.
- 88 Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, *et al.* New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45: 228–47.
- 89 Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET Response Criteria in Solid Tumors. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med* 2009; 50: 122S-150S.
- 90 Yadav MP, Ballal S, Tripathi M, *et al.* ¹⁷⁷Lu-DKFZ-PSMA-617 therapy in metastatic castration resistant prostate cancer: safety, efficacy, and quality of life assessment. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017; 44: 81–91.
- 91 Rahbar K, Ahmadzadehfar H, Kratochwil C, *et al.* German Multicenter Study Investigating ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy in Advanced Prostate Cancer Patients. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med* 2017; 58: 85–90.
- 92 Emmett L, Crumbaker M, Ho B, *et al.* Results of a Prospective Phase 2 Pilot Trial of ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 Therapy for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Including Imaging

- Predictors of Treatment Response and Patterns of Progression. *Clin Genitourin Cancer* 2019; 17: 15–22.
- 93 Hofman MS, Violet J, Hicks RJ, *et al.* [177Lu]-PSMA-617 radionuclide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPSMA trial): a single-centre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2018; 19: 825–33.
- 94 Tagawa ST, Batra J, Vallabhajosula S, *et al.* Final results of 2-dose fractionation of 177Lu-J591 for progressive metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *J Clin Oncol* 2016; 34: 5022–5022.
- 95 Ahmadzadehfar H, Schlolaut S, Fimmers R, *et al.* Predictors of overall survival in metastatic castration-resistant prostate cancer patients receiving [177Lu]Lu-PSMA-617 radioligand therapy. *Oncotarget* 2017; 8: 103108–16.
- 96 Bräuer A, Grubert LS, Roll W, *et al.* 177Lu-PSMA-617 radioligand therapy and outcome in patients with metastasized castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017; 44: 1663–70.
- 97 von Eyben FE, Roviello G, Kiljunen T, *et al.* Third-line treatment and 177Lu-PSMA radioligand therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018; 45: 496–508.
- 98 Aghdam RA, Amoui M, Ghodsirad M, *et al.* Efficacy and safety of 177Lutetium-prostate-specific membrane antigen therapy in metastatic castration-resistant prostate cancer patients: First experience in West Asia - A prospective study. *World J Nucl Med* 2019; 18: 258–65.
- 99 Heck MM, Retz M, D'Alessandria C, *et al.* Systemic Radioligand Therapy with (177)Lu Labeled Prostate Specific Membrane Antigen Ligand for Imaging and Therapy in Patients with Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. *J Urol* 2016; 196: 382–91.
- 100 Violet J, Sandhu S, Iravani A, *et al.* Long term follow-up and outcomes of re-treatment in an expanded 50 patient single-center phase II prospective trial of Lutetium-177 (177Lu) PSMA-617 theranostics in metastatic castrate-resistant prostate cancer. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med* 2019; published online Nov 15. DOI:10.2967/jnumed.119.236414.
- 101 Oken MM, Creech RH, Tormey DC, *et al.* Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5: 649–55.
- 102 Fendler WP, Reinhardt S, Ilhan H, *et al.* Preliminary experience with dosimetry, response and patient reported outcome after 177Lu-PSMA-617 therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Oncotarget* 2016; 8: 3581–90.
- 103 Scott NW, Fayers P, Aaronson NK, *et al.* EORTC QLQ-C30 Reference Values Manual. 2008; published online July. <https://abdn.pure.elsevier.com/en/publications/eortc-qlq-c30-reference-values-manual> (accessed April 11, 2020).
- 104 Gupta M, Choudhury PS, Rawal S, *et al.* Safety Profile and Therapeutic Efficacy of One Cycle of Lu177-PSMA in End-Stage Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Patients with Low Performance Status. *Nucl Med Mol Imaging* 2019; 53: 423–31.
- 105 Kim JH. Comparison of the EORTC criteria and PERCIST in solid tumors: a pooled analysis and review. *Oncotarget* 2016; 7: 58105–10.

- 106 Kulkarni HR, Singh A, Schuchardt C, *et al.* PSMA-Based Radioligand Therapy for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: The Bad Berka Experience Since 2013. *J Nucl Med* 2016; 57: 97S-104S.
- 107 Abgral R, Keromnes N, Robin P, *et al.* Comparison of prognostic value of tumor SUL-peak and SUV-max on pretreatment FDG-PET/CT in patients with HNSCC. *J Nucl Med* 2013; 54: 513–513.
- 108 Heinzl A, Boghos D, Mottaghy FM, *et al.* 68Ga-PSMA PET/CT for monitoring response to 177Lu-PSMA-617 radioligand therapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019; 46: 1054–62.
- 109 Kassis AI. Therapeutic radionuclides: biophysical and radiobiologic principles. *Semin Nucl Med* 2008; 38: 358–66.
- 110 Kulkarni HR, Baum RP. Theranostics with Ga-68 somatostatin receptor PET/CT: monitoring response to peptide receptor radionuclide therapy. *PET Clin* 2014; 9: 91–7.
- 111 Suman S, Parghane RV, Joshi A, *et al.* Therapeutic efficacy, Prognostic variables and Clinical Outcome of 177Lu-PSMA-617 PRLT in Progressive mCRPC following multiple lines of treatment: prognostic implications of high FDG uptake on dual tracer PET-CT vis-à-vis Gleason Score in such cohort. *Br J Radiol* 2019; : 20190380.
- 112 Gravis G. Systemic treatment for metastatic prostate cancer. *Asian J Urol* 2019; 6: 162–8.
- 113 Tannock IF, de Wit R, Berry WR, *et al.* Docetaxel plus Prednisone or Mitoxantrone plus Prednisone for Advanced Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1502–12.
- 114 Rahbar K, Bode A, Weckesser M, *et al.* Radioligand Therapy With 177Lu-PSMA-617 as A Novel Therapeutic Option in Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. *Clin Nucl Med* 2016; 41: 522–8.
- 115 de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, *et al.* Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011; 364: 1995–2005.
- 116 Scher HI, Fizazi K, Saad F, *et al.* Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012; 367: 1187–97.
- 117 Wright GL, Grob BM, Haley C, *et al.* Upregulation of prostate-specific membrane antigen after androgen-deprivation therapy. *Urology* 1996; 48: 326–34.
- 118 Hope TA, Truillet C, Ehman EC, *et al.* 68Ga-PSMA-11 PET Imaging of Response to Androgen Receptor Inhibition: First Human Experience. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med* 2017; 58: 81–4.
- 119 Soydal C, Araz M, Urun Y, Nak D, Ozkan E, Kucuk NO. Prognostic importance of PSA response in patients who received Lutetium-177 PSMA treatment for castration resistant prostate cancer. *Q J Nucl Med Mol Imaging Off Publ Ital Assoc Nucl Med AIMN Int Assoc Radiopharmacol IAR Sect Soc Of* 2019; published online Oct 9. DOI:10.23736/S1824-4785.19.03165-0.
- 120 Assadi M, Rezaei S, Jafari E, *et al.* Potential application of lutetium-177-labeled prostate-specific membrane antigen-617 radioligand therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer in a limited resource environment: Initial clinical experience after 2 years. *World J Nucl Med* 2020; 19: 15–20.

7. Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Therapie und Nachsorge mit obligaten Untersuchungen. ⁶³	28
Abbildung 2: Häufigkeit (Zahl der Patienten) und Lokalisation der Metastasen	43
Abbildung 3: Häufigkeitsverteilung (Zahl der Patienten) der Primärtherapien.....	45
Abbildung 4: Häufigkeitsverteilung (Zahl der Patienten) Chemotherapie, Abirateron und Enzalutamid.....	46
Abbildung 5: Häufigkeitsverteilung (Zahl der Patienten) aller vorhandenen Therapieformen	47
Abbildung 6: Veränderung der Toxizitätsgrade nach Therapie (Zahl der Patienten)	50
Abbildung 7: „Best PSA-Response“ [%]	51
Abbildung 8: PSA-Änderung nach dem 1. Therapiezyklus.....	52
Abbildung 9: PSA-Änderung nach dem 2. Therapiezyklus.....	52
Abbildung 10: PSA-Änderung nach dem 3. Therapiezyklus.....	53
Abbildung 11: PSA-Änderung nach dem 4. Therapiezyklus [%]	54
Abbildung 12: Änderung des Therapieansprechens 1. zu 2. Therapiezyklus [%]	55
Abbildung 13: Änderung des Therapiesprechens 2. zu 3. Therapiezyklus [%]	56
Abbildung 14: Änderung des Therapieansprechens 3. zu 4. Therapiezyklus [%]	57
Abbildung 15: „Swimmer-Plot“ zur zeitlichen Entwicklung des Therapieansprechens seit Therapiebeginn der Lu-177-PSMA-Therapie	58
Abbildung 16: Verteilung des Therapieansprechens nach RECIST und PERCIST [%].....	59
Abbildung 17: PERCIST-Kriterien der Knochenmetastasen im Ga-68- und F-18-PSMA-PET/CT.....	60
Abbildung 18: Daten der EBONI Auswertung der Ga-68-PSMA-PET/CTs [Anzahl der Patienten]	61
Abbildung 19: Daten der EBONI Auswertung der F-18-PSMA-PET/CTs [Anzahl der Patienten]	61
Abbildung 20: Überlebensanalyse der Gruppen PSA-Abfall und kein PSA-Abfall im Kaplan-Meier-Schätzer	62
Abbildung 21: Überlebensanalyse der Gruppen $\geq 50\%$ PSA-Abnahme und $< 50\%$ PSA-Abnahme im Kaplan-Meier-Schätzer.....	63
Abbildung 22: Überlebensanalyse der Gruppen ≤ 2 Therapiezyklen, > 2 Therapiezyklen im Kaplan-Meier-Schätzer.....	64
Abbildung 23: Überlebensanalyse der Gruppen 3 Vortherapien, 4-6 Vortherapien, 7-9 Vortherapien im Kaplan-Meier-Schätzer	65

Abbildung 24: Überlebensanalyse der Gruppen kumulative Therapieaktivität > 15 GBq und ≤ 15 GBq	66
Abbildung 25: Überlebensanalyse der Gruppen AP > 220 und ≤ 220 im Kaplan-Meier-Schätzer	67
Abbildung 26: Überlebensanalyse der Gruppen Complete oder Partial Response vorhanden oder nicht vorhanden nach RECIST oder PERCIST im Kaplan-Meier-Schätzer	68
Abbildung 27: Vergleich PCWG1 und PCWG2 Kriterien	107
Abbildung 28: Überlebensanalyse der Gruppen LDH ≤ oder >225 [U/l] im Kaplan-Meier-Schätzer	107
Abbildung 29: Überlebensanalyse der Gruppen Therapieaktivität ≤ oder >6 GBq im ersten Therapiezyklus	108

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms. ⁸	17
Tabelle 2: Gleason-Klassifikation des Prostatakarzinoms. ⁶	18
Tabelle 3: UICC-Klassifikation 7.Auflage. ¹³	19
Tabelle 4: EAU Rezidivrisikogruppen für lokal begrenztes und lokal fortgeschrittenes Prostatakarzinom. ¹⁴	19
Tabelle 5: Tumorstadium und Therapieoptionen nach S3-Leitlinien. ²	20
Tabelle 6: NCI CTCAE, Toxizitätsgrade von Hämato-, Nephro- und Hepatotoxizität. ⁸⁵	37
Tabelle 7: NCI CTCAE, Toxizitätsgrade von Hämato-, Nephro- und Hepatotoxizität. ⁸⁵	37
Tabelle 8: Baseline-Patientencharakteristika	42
Tabelle 9: Initiales T-Stadium im Patientenkollektiv	44
Tabelle 10: Initialer Gleason-Score	44
Tabelle 11: Anzahl der erhaltenen Vortherapien	45
Tabelle 12: Anzahl der erhaltenen Therapiezyklen	47
Tabelle 13: Therapieaktivität pro Zyklus	48
Tabelle 14: Therapieaktivität sortiert nach Untergruppen und Therapiezyklen	48
Tabelle 15: Toxizitätsgrade vor Therapiebeginn	49
Tabelle 16: Toxizitätsgrade nach Therapieabschluss	49
Tabelle 17: Änderung der Toxizitätsgrade unter Lu-177-PSMA-Therapie	49
Tabelle 18: Literaturtabelle zur posttherapeutischen Lu-177-PSMA-Therapietoxizität nach CTCAE	77
Tabelle 19: Überlebensvorteil durch einzelne Wirkstoffe in Phase-III-Studien im Vergleich. ¹¹²	89
Tabelle 20: Literaturtabelle Lu-177-PSMA-Therapie	109

7.3 Abbildungen

Variable	PCWG1 (1999) ¹	PCWG2 (2007)
PSA	<p>Monitor PSA ≥ 1/month</p> <p>PSA response: Defined a PSA partial response as a $> 50\%$ decline from baseline (measured twice 3 to 4 weeks apart)</p> <p>Progression: After decline from baseline: progression = 50% increase from nadir and an increase of at least 5 ng/mL, or back to baseline, whichever was lowest</p> <p>Record duration of PSA decline</p>	<p>Recognize that a favorable effect on PSA may be delayed for 12 weeks or more, even for a cytotoxic drug</p> <p>Monitor PSA by cycle but plan to continue through early rises for a minimum of 12 weeks unless other evidence of progression</p> <p>Ignore early rises (prior to 12 weeks) in determining PSA response</p> <p>For control/relieve/eliminate end points: Record the percent change from baseline (rise or fall) at 12 weeks, and separately, the maximal change (rise or fall) at any time using a waterfall plot^{32*}</p> <p>Progression: Decline from baseline: record time from start of therapy to first PSA increase that is $\geq 25\%$ and ≥ 2 ng/mL above the nadir, and which is confirmed by a second value 3 or more weeks later (ie, a confirmed rising trend)[†]</p> <p>The requirement of an increase of 5 ng/mL is decreased to 2 ng/mL, and the requirement for a 50% increase is reduced to 25%</p> <p>Recording the duration of PSA decline of little value</p> <p>No decline from baseline: PSA progression $\geq 25\%$ and ≥ 2 ng/mL after 12 weeks</p>

Abbildung 27: Vergleich PCWG1 und PCWG2 Kriterien

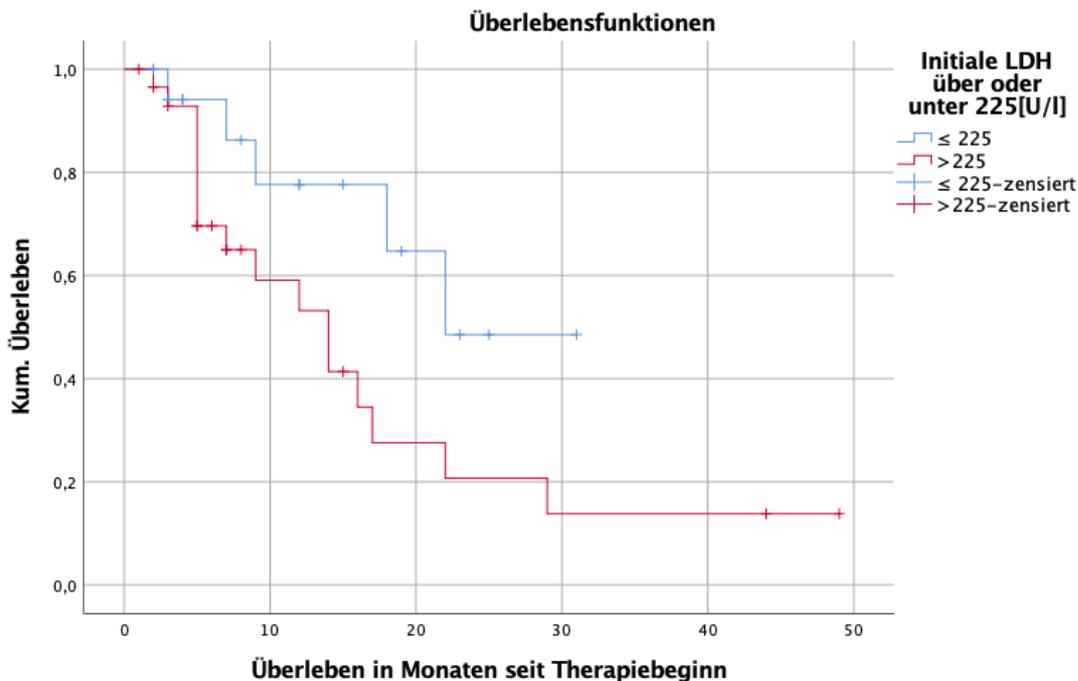


Abbildung 28: Überlebensanalyse der Gruppen LDH \leq oder > 225 [U/l] im Kaplan-Meier-Schätzer

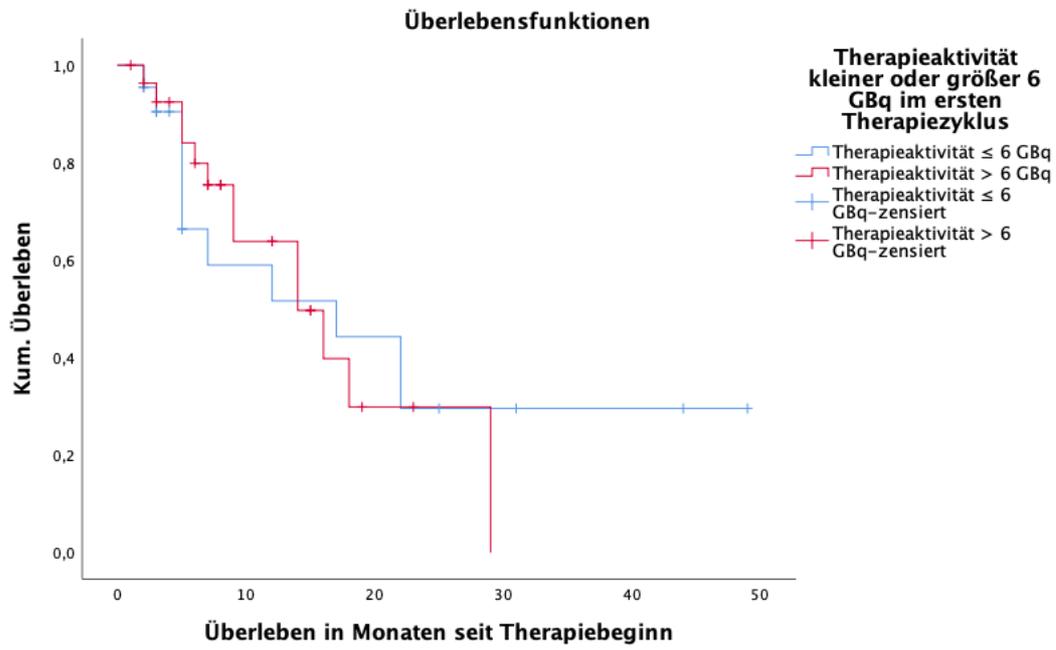


Abbildung 29: Überlebensanalyse der Gruppen Therapieaktivität ≤ oder > 6 GBq im ersten Therapiezyklus

7.4 Tabellen

Tabelle 20: Literaturtabelle Lu-177-PSMA-Therapie

Referenz	Studientyp	Veröffentlicht	n	Therapiezyklen	PSA- Abfall [%]	PSA- Abfall \geq 50% [%]	RECIST	PERCIST /EORTC	Median PFS	Median OS	Median Age
Tagawa et al. ⁵⁹	Phase II Studie	2013	47	47(1)	59,6	10,6(G)	k.A.	k.A.	k.A.	17,6 Monate	73,9 (49,7- 90,4)
Ahmadzadehfar et al. ⁷⁰	Retrospektive Analyse	2015	10	10(1)	70	30(G)	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	73,5 (62-81)
Ahmadzadehfar et al. ⁸²	Retrospektive Analyse	2016	24	46(2)	68,2	60(B)	PR 40%, SD 55%, PD 5%	PR 80%, SD 0%, PD 20%	k.A.	k.A.	75,2 (64-82)
Kratochwil et al. ⁷⁵	Retrospektive Analyse	2016	30	60	70	43(G)	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	71,9 (61-85)
Rahbar et al. ⁷⁶	Retrospektive Analyse	2016	82	82(1)	64	31(G)	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	73 (43-87)
Kulkarni et al. ¹⁰⁶	Retrospektive Analyse	2016	119	300	76,3	57,5 (B)	k.A.	CR 8,6%, PR 20,7%, SD 39,7%, PD 31%	10,7 Wochen	Nicht erreicht	k.A.
Baum et al. ⁷¹	Retrospektive Analyse	2016	56	125	80,4	58,9 (B)	PR 20%, SD 52%, PD 28%	PR 56%, SD 8%, PD 36%	13,7 Wochen	Nicht erreicht	72 (50-88)
Heck et al. ⁹⁹	Retrospektive Analyse	2016	22	40	80	33(B)	PR 11%, SD 56%, PD 33%	PR 6%, SD 61%, PD 33%	k.A.	k.A.	k.A.
Yadav et al. ⁹⁰	Klinische Studie	2017	31	66	71	71(G)	k.A.	CR 33,33%, PR 50%,	12 Monate	16 Monate	65,9 (38-81)

Anhang

								SD 16,6, PD 0%				
Rahbar et al. ⁹¹	Retrospektive Analyse	2017	145	248	60	45(G)	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	73 (43-88)	
Fendler et al. ¹⁰²	Klinische Studie	2017	15	30	≥ 47	k.A.	PR 47%, SD 33%, PD 20%	k.A.	k.A.	k.A.	73 (54-81)	
Bräuer et al. ⁹⁶	Retrospektive Analyse	2017	59	159	91	53(B)	k.A.	k.A.	18 Wochen	32 Wochen	72 (66-76)	
Ahmadzadehfar et al. ⁹⁵	Klinische Studie	2017	100	347	69	38(G)	k.A.	k.A.	k.A.	60 Wochen	k.A.	
Tagawa et al. ⁹⁴	Phase I Dosiseskulation	2017	49	49	55,1	16,3(G)	k.A.	k.A.	k.A.	22,9 Monate	k.A.	
Emmett et al. ⁶⁵	Systematic Review	2017	9 Studien	Alle oben aufgeführt	s.o.	s.o.	s.o.	s.o.	s.o.	s.o.	k.A.	
Calopedos et al. ⁷⁷	Systematic Review und Meta-Analyse	2017	10 Studien	Relevante oben aufgeführt	s.o.	s.o.	s.o.	s.o.	s.o.	s.o.	k.A.	
Von Eyben et al. ⁹⁷	Systematic Review, Meta-Analyse	2017	669	k.A.	k.A.	43%(B)	k.A.	k.A.	k.A.	14 Monate	k.A.	
Emmett et al. ⁹²	Phase II Pilotstudie	2018	14	42	71	36(G)	PR 40%, SD 20%, PG 40%	k.A.	k.A.	50 Wochen	69,5 (56-81)	
Kim YJ and Kim YI ⁷⁹	Meta-Analyse	2018	455	455	68	34,45(G)	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	
Ferdinandus et al. ⁷⁸	Systematic review	2018	11 Studien	Alle oben aufgeführt	s.o.	s.o.	s.o.	s.o.	s.o.	s.o.	k.A.	
Hofman et al. ⁹³	Phase II Studie	2018	30	96	k.A.	57 (B)	CR 29%, PR 53%, SD 0%, PD 12%, Not	CR 10%, PR 30%, SD 0%, PD 27%, Not	7,6 Monate	13,5 Monate	71 (67-75)	

Anhang

							performed 6%	performed 33%			
Soydal et al. ¹¹⁹	Klinische Studie	2019	30	171	50	33(B)	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Suman et al. ¹¹¹	Retrospektive Analyse	2019	40	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	7 Monate	12 Monate	63 (46-84)
Aghdam et al. ⁹⁸	Prospektiv	2019	15	27	78,6	45,4(G)	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	70.5 (± 7.3)
Heck et al. ⁷⁴	Retrospektive Analyse	2019	100	319	k.A.	38(B)	k.A.	k.A.	4,1 Monate	12,9 Monate	k.A.
Gupta et al. ¹⁰⁴	Retrospektive Analyse	2019	22	k.A.	k.A.	22,7% (B)	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Violet et al. ¹⁰⁰	Prospektive Phase-II	2019	50	k.A.	k.A.	64%	CR/PR 56%	CR 42% PR 30%	6,9 Monate	13,3 Monate	71
Heinzel et al. ¹⁰⁸	Retrospektive Analyse	2019	48	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	15,9 Monate	k.A.
Assadi et al. ¹²⁰	Retrospektive Analyse	2020	21	49	76	62(B)	k.A.	k.A.	k.A.	15,5 Monate	70,3 (± 9,6)
Seifert et al. ⁶⁶	Retrospektive Analyse	2020	78	k.A.	k.A.	53,7 vs. 35,1 (B)	k.A.	k.A.	49,2 vs. 38,0 Wochen	47 Wochen	68,7 vs. 72,7
Yadav et al. ⁶⁷	Prospektiv, Single-Arm	2020	90	281	62,2	45,5 (B)	PR 23% SD 54% PD 23%	PR 27,5% SD 43,5% PD 29%	11,8 Monate	14 Monate	66,5
Sartor et al. ⁶⁸	Prospektiv, Phase III	2021	831	3324	k.A.	k.A.	CR 9,2% PR 41,8%	k.A.	8,7 Monate	15,3 Monate	71,0
Hofman et al. ⁶⁹	Prospektiv, multicenter, Phase II	2021	98	k.A.	k.A.	66	49% Response rate	k.A.	5,1 Monate	k.A.	72,1 (66,9- 76,7)

8. Vorabveröffentlichung von Ergebnissen

„Preprint“ (accepted 14.10.2021)

[preprint]121Schneider CA, Täger P, Hammes J et al. Treatment outcome and identification of factors influencing overall survival after Lu-177-PSMA-617 radioligand therapy in metastatic prostate cancer. Nuklearmedizin 2021;1-8