

Technische Universität München
Fakultät für Medizin

¹⁷⁷Lutetium-PSMA-Radioligandentherapie beim
metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom

Friederike Marie Janssen

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zur Erlangung des akademischen Grades einer Doktorin der Medizin
genehmigten Dissertation

Vorsitz: Prof. Dr. Lars Mägdefessel

PrüferInnen der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. Matthias Eiber
2. Priv.-Doz. Dr. Matthias Heck

Die Dissertation wurde am 26.07.2021 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch
die Fakultät für Medizin am 07.12.2021 angenommen.

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

1	<u>EINLEITUNG</u>	1
1.1	DAS PROSTATAKARZINOM – EIN EPIDEMIOLOGISCHER ÜBERBLICK.....	1
1.2	ÄTIOLOGIE DES PROTATAKARZINOMS	2
1.3	PATHOLOGISCHE EINTEILUNG DES PROSTATAKARZINOMS	3
1.4	PATHOLOGISCHE STADIENEINTEILUNG DES PROSTATKARZINOMS.....	5
1.5	KLINIK DES PROSTATAKARZINOMS.....	8
1.6	FRÜHERKENNUNG UND DIAGNOSTIK DES PROSTATAKARZINOMS	8
2	<u>THERAPIE DES PROSTATAKARZINOMS</u>	13
2.1	THERAPIE DES NICHT METASTASIIERTEN PROSTATAKARZINOMS.....	13
2.1.1	THERAPIE DES LOKAL BEGRENZTEN PROSTATAKARZINOMS.....	13
2.1.2	THERAPIE DES LOKAL FORTGESCHRITTENEN PROSTATAKARZINOMS	16
2.1.3	THERAPIE DES LYMPHKNOTENPOSITIVEN PROSTATAKARZINOMS	17
2.1.4	NEOAJUVANTE UND ADJUVANTE HORMONABLATIVE THERAPIE DES LOKAL BEGRENZTEM UND LOKAL FORTGESCHRITTENEM PROSTATAKARZINOM	17
2.1.5	PRIMÄRE HORMONABLATIVE THERAPIE UND WATCHFUL WAITING.....	17
2.2	THERAPIE DES TUMORREZIDIVS	18
2.3	THERAPIE DES METASTASIIERTEN PROSTATAKARZINOMS	19
3	<u>PSMA-RADIOLIGANDENTHERAPIE</u>	25
3.1	ZIELE DER VORLIEGENDEN ARBEIT.....	29
4	<u>MATERIAL UND METHODEN</u>	30
4.1	EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN	30
4.2	BESCHREIBUNG DES BEHANDLUNGSREGIMES	34
4.2.1	ANSPRECHEN DER BEHANDLUNG	35
5	<u>ERGEBNISSE</u>	38

5.1	DARSTELLUNG DER PATIENTENCHARAKTERISTIKA	38
5.2	DOSISSHEMA UND SICHERHEITSPROFIL VON ¹⁷⁷LU-PSMA I&T	40
5.3	TUMORANSPRECHEN	42
5.3.1	ANSPRECHEN DES PSA-WERTES	44
5.3.2	ANSPRECHEN IN DER BILDGEBUNG.....	48
5.3.3	KLINISCHES ANSPRECHEN	49
5.4	AUSGEWÄHLTE FÄLLE	49
6	<u>DISKUSSION</u>.....	<u>52</u>
6.1	LIMITATIONEN DER PSMA-PET/CT DIAGNOSTIK	52
6.2	NEBENWIRKUNGEN.....	53
6.3	DOSIMETRIE	54
6.4	VERGLEICH MIT EINEM ANDEREN PATIENTENKOLLEKTIV.....	55
6.5	AUSWAHL EINES GEEIGNETEN PATIENTENKLIENTELS	57
7	<u>FAZIT</u>	<u>59</u>
8	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>.....	<u>61</u>
	<u>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</u>.....	<u>62</u>
	<u>TABELLENVERZEICHNIS</u>.....	<u>63</u>
	<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	<u>64</u>
	<u>ANHANG</u>	<u>71</u>
	<u>DANKSAGUNG</u>.....	<u>73</u>

Abkürzungsverzeichnis

ADT – Androgentherapie

AP – Alkalische Phosphatase

CT- Computertomographie

DRU – digital rektale Untersuchung

ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group

ERSPC - European randomized screening for prostate cancer

HDR – High-Dose-Rate

HIFU - Hochintensivierter Fokussierter Ultraschall

IMRT – Intensitätsmodulierte Strahlentherapie

LAD - pelvine Lymphadenektomie

LDH – Laktatdehydrogenase

LDR - Low-Dose-Rate

¹⁷⁷Lu - PSMA I&T (¹⁷⁷Lu labeled prostate specific membrane antigen ligand for imaging and therapy)

mCRPC – metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom

MRT - Magnetresonanztomographie

NYHA – New York Heart Association

PLCO - Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial

PSA – Prostataspezifisches Antigen

PSMA – Prostataspezifisches Membran-Antigen

PSMA I&T – PSMA Imaging and Therapie

RECIST – Respond Evaluation Criteria in Solid Tumors

TRUS – transrektaler Ultraschall

RKI – Robert Koch Institut

RPE – Radikale Prostatektomie

UICC - Union internationale contre le cancer

ULM – Upper limit of normal

1 Einleitung

1.1 Das Prostatakarzinom – ein epidemiologischer Überblick

Das Prostatakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung des Mannes in der Bundesrepublik Deutschland. Nach aktuellen Daten des Robert Koch-Instituts lag die Inzidenz des Prostatakarzinoms im Jahr 2016 bei 58780 Neuerkrankungen (Robert Koch-Institut, 2019), was einen Anteil von etwa 25% aller neu diagnostizierten Krebserkrankungen darstellt (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019). Die Zahl der Neuerkrankungen ist seit 2003 konstant und zwischen 2011 und 2016 sogar deutlich rückläufig. Ursächlich für die in den letzten Jahren aufgetretene Veränderung der Inzidenz mag eine zunächst vermehrte und mittlerweile jedoch stagnierte Nutzung des Prostata spezifischen Antigen (PSA) Tests sein (Robert Koch-Institut, 2019).

Das mittlere Erkrankungsalter der Männer beträgt bei Diagnosestellung 72 Jahre. Das Risiko zu erkranken steigt mit zunehmendem Lebensalter an. So besteht mit 35 Jahren für Männer ein 0,1%iges Erkrankungsrisiko, im Alter von 75 Jahren liegt es bei 5% (Robert-Koch-Institut, 2019).

Im Vergleich zu anderen Krebsarten stellt das Prostatakarzinom die dritthäufigste Krebstodesursache bei Männern dar. So lag die Zahl der an Prostatakrebs verstorbenen Männer im Jahr 2017 bei 14318. Das mittlere Sterbealter liegt bei 80 Jahren. Aktuell beträgt die relative 5-Jahres-Überlebensrate 89%, allerdings treten die Sterbefälle aufgrund des vergleichsweise langsamen Tumorwachstums und durch Rezidive auch noch nach längerem Verlauf auf (Robert Koch-Institut, 2019).

Im internationalen Vergleich weist Deutschland eine eher geringe Inzidenz auf. Es belegt keinen der Top 20 Plätze beim internationalen Vergleich der Neuerkrankungen. Angeführt wird diese Liste von Guadeloupe, gefolgt von Martinique und Irland (World Cancer Research Fund, 2018).

Innerhalb von Europa zeigt sich bei den Inzidenzraten ein Nord-Süd Gefälle. So sind die höchsten Inzidenzen in Schweden zu beobachten. Deutschland befindet sich im europaweiten Durchschnitt, die geringste Inzidenz weist Griechenland auf (Robert Koch Institut, 2016).

1.2 Ätiologie des Prostatakarzinoms

Die genaue Ätiologie des Prostatakarzinoms ist nicht bekannt (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019). Es werden jedoch verschiedene Faktoren diskutiert, die im folgenden näher erläutert werden.

Neben dem bereits beschriebenen Risikofaktor eines erhöhten Alters, zählt die genetische Prädisposition zu einer weiteren Ursache des Prostatakarzinoms (Zeegers, Jellema and Ostrer, 2003). So konnte in zwei Metaanalysen gezeigt werden, dass Patienten deren Väter bzw. Brüder an einem Prostatakarzinom erkrankten, ein 2-fach erhöhtes Risiko haben, an einem Prostatakarzinom zu erkranken (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019). Ein echtes hereditäres Prostatakarzinom liegt vor, wenn mindestens drei oder mehr Angehörige 1. Grades, drei Angehörige in zwei Generationen oder zwei Angehörige vor dem 55. Lebensjahr erkranken. Von dieser Form des Prostatakarzinoms sind etwa 9% der Männer betroffen. Sie erkranken im Schnitt etwa 6-7 Jahre früher, ihr weiterer Krankheitsverlauf unterscheidet sich jedoch nicht von denen anderer Patienten (Bratt *et al.*, 2016).

Auch gibt es aus Migrationsstudien Hinweise dafür, dass Umweltfaktoren einen Einfluss auf die Entstehung eines Prostatakarzinoms haben. So steigt das Risiko an einem Prostatakarzinom zu erkranken an, wenn japanische oder chinesische Männer in die USA umsiedeln. Darüber hinaus besitzt die 2. Generation der Migranten ein ähnlich hohes Erkrankungsrisiko wie amerikanische Männer (Schmelz, H.-U., Sparwasser, C., Weidner, 2014).

Außerdem gibt es eine Vielzahl an weiteren Faktoren, die mit dem Auftreten eines Prostatakarzinoms in Verbindung gebracht werden. So zeigt sich eine deutlich

verringerte Inzidenz im asiatischen sowie im südeuropäischen Raum. Als Ursache hierfür werden sozioökonomische Faktoren und Ernährungsgewohnheiten diskutiert. So wurde in Metaanalysen gezeigt, dass Phytoöstrogene, insbesondere Soja und lycopeneiche Lebensmittel wie Tomaten, eine protektive Wirkung haben können. Eine spezielle Ernährungsform zur Vermeidung des Karzinoms wird jedoch nicht empfohlen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019)

1.3 Pathologische Einteilung des Prostatakarzinoms

Bei der Prostata handelt es sich um eine Drüse, welche anatomisch in drei verschiedene Zonen aufgeteilt wird. Die periphere Zone liegt zur rektalen Seite hin und ist der Ursprungsort für etwa 90% aller Prostatakarzinome. Ferner unterscheidet man die zentrale Zone, die um die Ducti ejaculatores liegt. Dort entstehen Karzinome deutlich seltener. Die dritte Zone befindet sich um die proximale Harnröhre und wird als Übergangszone bezeichnet. Hier entsteht in ca. 10% aller Fälle ein Prostatakarzinom. Deutlich häufiger entwickelt sich hier jedoch die benigne Prostatahyperplasie. Wird diese benigne Prostatahyperplasie operativ behandelt, zeigt sich histologisch bei 10% der Männer ein inzidentelles Prostatakarzinom.

In der Prostata liegen kleine Drüsen und Drüsenausgänge. Diese sind mit einem kubischen Epithel ausgekleidet. Um die Drüsen befindet sich ein bindegewebsartiges Stroma. 98% aller Prostatakarzinome entstehen aus dem Epithel dieser Drüsen (Hautmann and Gschwend, 2014).

Die häufigste Form des Prostatakarzinoms stellt somit das epitheliale Adenokarzinom dar. Dieses tritt in 85% der Fälle multifokal auf. Dabei zeigen 70% der zuvor klinisch unilateral lokalisierten Adenokarzinome nach der pathologischen Untersuchung eine bilaterale Ausbreitung (Schmelz, H.-U., Sparwasser, C., Weidner, 2014).

In der WHO-Definition aus dem Jahre 2016 werden darüber hinaus weitere seltene und besonders differenzierte Karzinome aufgelistet. Hierzu zählt beispielsweise das Prostatakarzinom mit zahlreichen endokrinen Zellen, das atrophe, xanthomatöse,

muzinöse oder duktile Karzinom, das Basalkarzinom sowie viele weitere Formen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019).

Eine Übersicht über die Klassifikation des Prostatakarzinoms Anhand der WHO Klassifikation von 2016 gibt Tabelle 1.

WHO classification of tumours of the prostate

Epithelial tumours		Acute myeloid leukaemia	9861/3
<i>Glandular neoplasms</i>		B lymphoblastic leukaemia/lymphoma	9811/3
Acinar adenocarcinoma	8140/3	Miscellaneous tumours	
Atrophic		Cystadenoma	8440/0
Pseudohyperplastic		Nephroblastoma	8960/3
Microcystic		Rhabdoid tumour	8963/3
Foamy gland		Germ cell tumours	
Mucinous (colloid)	8480/3	Clear cell adenocarcinoma	8310/3
Signet ring-like cell	8490/3	Melanoma	8720/3
Pleomorphic giant cell		Paraganglioma	8693/1
Sarcomatoid	8572/3	Neuroblastoma	9500/3
Prostatic intraepithelial neoplasia, high-grade	8148/2	Metastatic tumours	
Intraductal carcinoma	8500/2		
Ductal adenocarcinoma	8500/3	Tumours of the seminal vesicles	
Cribriform	8201/3	Epithelial tumours	
Papillary	8260/3	Adenocarcinoma	8140/3
Solid	8230/3	Squamous cell carcinoma	8070/3
Urothelial carcinoma	8120/3	Mixed epithelial and stromal tumours	
<i>Squamous neoplasms</i>		Cystadenoma	8440/0
Adenosquamous carcinoma	8560/3	Mesenchymal tumours	
Squamous cell carcinoma	8070/3	Leiomyoma	8890/0
Basal cell carcinoma	8147/3	Schwannoma	9560/0
Neuroendocrine tumours		Mammary-type myofibroblastoma	8825/0
Adenocarcinoma with neuroendocrine differentiation	8574/3	Gastrointestinal stromal tumour, NOS	8936/1
Well-differentiated neuroendocrine tumour	8240/3	Leiomyosarcoma	8890/3
Small cell neuroendocrine carcinoma	8041/3	Angiosarcoma	9120/3
Large cell neuroendocrine carcinoma	8013/3	Liposarcoma	8850/3
Mesenchymal tumours		Solitary fibrous tumour	8815/1
Stromal tumour of uncertain malignant potential	8935/1	Haemangiopericytoma	9150/1
Stromal sarcoma	8935/3	Miscellaneous tumours	
Leiomyosarcoma	8890/3	Choriocarcinoma	9100/3
Rhabdomyosarcoma	8900/3	Seminoma	9061/3
Leiomyoma	8890/0	Well-differentiated neuroendocrine tumour / carcinoid tumour	8240/3
Angiosarcoma	9120/3	Lymphomas	
Synovial sarcoma	9040/3	Ewing sarcoma	9364/3
Inflammatory myofibroblastic tumour	8825/1	Metastatic tumours	
Osteosarcoma	9180/3		
Undifferentiated pleomorphic sarcoma	8802/3		
Solitary fibrous tumour	8815/1		
Solitary fibrous tumour, malignant	8815/3		
Haemangioma	9120/0		
Granular cell tumour	9580/0		
Haematolymphoid tumours			
Diffuse large B-cell lymphoma	9680/3		
Chronic lymphocytic leukaemia / small lymphocytic lymphoma	9823/3		
Follicular lymphoma	9690/3		
Mantle cell lymphoma	9673/3		

The morphology codes are from the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) [917A]. Behaviour is coded /0 for benign tumours; /1 for unspecified, borderline, or uncertain behaviour; /2 for carcinoma in situ and grade III intraepithelial neoplasia; and /3 for malignant tumours. The classification is modified from the previous WHO classification [756A], taking into account changes in our understanding of these lesions.

Tabelle 1 - Klassifikation des Prostatakarzinoms nach der WHO 2016 (Humphrey et al., 2016)

1.4 Pathologische Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms

Entscheidend für die pathologische Einteilung der Tumorstadien ist die TNM-Klassifikation des Tumors durch die Union internationale contre le cancer (UICC). Hierbei beschreibt das T-Stadium die Ausdehnung des Primärtumors, das N-Stadium die Einteilung der regionalen Lymphknoten im Becken und M beschreibt das Vorhandensein von Fernmetastasen (UICC, 2019). Tabelle 2 stellt die TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms dar.

TNM Klassifikation der Prostatakarzinome	
T – Primärtumor	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
T1	Klinisch inapparenter Tumor, nicht palpabel, in bildgebenden Verfahren nicht darstellbar
T1a	Inzidenteller Tumor in 5% oder weniger des histologischen Resektionspräparates
T1b	Inzidenteller Tumor in mehr als 5% des histologischen Resektionspräparates
T1c	Durch Nadelbiopsie identifizierter Tumor (durchgeführt z.B. wegen PSA-Erhöhung)
T2	Tumor auf die Prostata begrenzt
T2a	Tumor infiltriert die Hälfte oder weniger eines Lappens
T2b	Tumor infiltriert mehr als die Hälfte eines Lappens
T2c	Tumor infiltriert beide Lappen
T3	Tumor breitet sich über die Prostatakapsel hinaus aus
T3a	Extrakapsuläre Ausbreitung (ein- und/oder beidseitig)

	T3b	Tumor infiltriert Samenblase(n)
T4	Tumor ist fixiert oder infiltriert benachbarte Strukturen (Blasenhals, Sphincter externus, Rektum, Levator-Muskulatur, Beckenwand)	
N – Regionale Lymphknoten		
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden	
N0	Kein Anhalt für regionären Lymphknotenbefall	
N1	Regionärer Lymphknotenbefall	
M - Fernmetastasen		
MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden	
M0	kein Anhalt für Fernmetastasen	
M1	Fernmetastasen	
	M1a	Extraregionärer Lymphknotenbefall
	M1b	Knochenmetastasen
	M1c	Andere Manifestationen

Tabelle 2 - TNM Klassifikation des Prostatakarzinoms (Hautmann and Gschwend, 2014)

Darüber hinaus wird der Tumor nach seiner Aggressivität eingestuft. Hierfür wird der Gleason Score verwendet, der den Differenzierungsgrad der Zellen und die Muster der Drüsenarchitektur beurteilt. Er unterscheidet die Grade 1= gut differenziert bis 5=wenig differenziert. Tabelle 3 zeigt die Beurteilungskriterien zur Einteilung des histologischen Gradings nach Gleason beim Adenokarzinom der Prostata.

Beurteilungskriterien zur Einteilung des histologischen Gradings nach Gleason beim Adenokarzinom der Prostata			
Gleason Grad	Drüsenform	Drüsengröße	Stromainvasion
1	Einzel, rund	Mittel und dicht gepackt	Keine
2	Gerundet, variabler als 1	Mittel und vergrößerter Abstand	Gering

3	Einzel, unregelmäßig	Variabel, mittel oder groß	Mild bis mäßig
4	Verschmolzene, glanduläre Herde	Klein, verschmolzen	Ausgeprägt
5	Winzige Drüsen oder kleine Lumina in soliden Epithelkonglomeraten	Anaplastisch, rundliche Stränge oder Herde	Sehr ausgeprägt

Tabelle 3 - Grading nach Gleason (Schmelz, H.-U., Sparwasser, C., Weidner, 2014)

Für die Ermittlung des Gleason Scores wird bei der Biopsie der häufigste und der am schlechtesten differenzierte Wert angegeben. Nach der Entfernung der Prostata wird der Gleason Score anhand des häufigsten und des zweithäufigsten Musters angegeben. Kommt darüber hinaus noch ein schlechteres Muster vor, kann dieses als Tertiärgrad angegeben werden (Sauter *et al.*, 2018)

In der Praxis werden jedoch nur Gleason Scores von 6-10 verwendet, da der Gleason Score 1+1 von Pathologen nicht mehr vergeben werden soll und auch der Score 3 und 4 wegen einer schlechten Reproduzierbarkeit keine Anwendung mehr findet (Schmelz, H.-U., Sparwasser, C., Weidner, 2014).

Das klinische Tumorstadium, der PSA-Wert sowie der Gleason Score ermöglichen eine Einteilung in Risikogruppen für ein biochemisches Rezidiv bei klinisch lokal begrenztem Prostatakarzinom. Ein niedriges Risiko besteht bei einem PSA-Wert ≤ 10 ng/ml, einem Gleason Score von 6 sowie einem klinischen T-Stadium $\leq 2a$. Ein intermediäres Risiko besteht ab einem PSA-Wert von 10 bis 20 ng/ml oder Gleason 7 oder einem klinischen T-Stadium 2b. Ein hohes Risiko besteht ab einem PSA-Wert > 20 ng/ml, einem Gleason Score ≥ 8 oder einem klinischen T-Stadium $\geq 2c$ (Hegele, A. Skrobek, 2016).

Neben den bereits erwähnten Einteilungen wird das Prostatakarzinom noch in unterschiedliche Manifestationsstadien eingeteilt. Hierzu zählt das manifeste Prostatakarzinom, bei dem der Primärtumor Symptome verursacht oder klinisch diagnostiziert wird. Beim okkulten Prostatakarzinom zeigen sich symptomatische oder

klinisch diagnostizierbare Metastasen. Wird das Karzinom im Rahmen einer transurethralen Resektion zufällig entdeckt, wird es als inzidentelles Karzinom bezeichnet. Ferner gibt es noch ein latentes Prostatakarzinom, dass als Zufallsbefund bei einer Obduktion festgestellt wird (Hegele, A. Skrobek, 2016).

1.5 Klinik des Prostatakarzinoms

Die klinische Symptomatik eines Prostatakarzinoms hängt stark davon ab, in welchem Stadium die Erkrankung sich befindet. Da das Karzinom meist peripher lokalisiert ist, bestehen im frühen Stadium häufig keine Symptome. Im fortgeschrittenen Verlauf der Erkrankung können die unterschiedlichen Symptome oft einen Hinweis auf die Art der Ausbreitung des Tumors geben. So können obstruktive oder irritative Miktionsbeschwerden auftreten und auf eine Infiltration von Blasen Hals oder Urethra hindeuten. Bei einer Infiltration der Ductus ejaculatorii oder der Samenblase kann es klinisch zu einer Hämatospermie oder zu einem verringerten Ejakulationsvolumen kommen. Ferner ist eine Verringerung der Erektion möglich. Diese wird durch eine Infiltration des neurovaskulären Bündels verursacht. (Schmelz, H.-U., Sparwasser, C., Weidner, 2014). Eine Hämaturie wird als Leitsymptom eher selten beobachtet. Häufiger kommt es erst durch ossäre Metastasen zu einer klinischen Symptomatik des Prostatakarzinoms. Diese zeigt sich in Form von Rückenschmerzen (Hautmann and Gschwend, 2014). Darüber hinaus kann eine Anämie durch eine Knochenmarksinfiltration verursacht werden. Seltener kann ein Befall des pelvinen Lymphgewebes ein Lymphödem der unteren Extremität nach sich ziehen (Schmelz, H.-U., Sparwasser, C., Weidner, 2014).

1.6 Früherkennung und Diagnostik des Prostatakarzinoms

Männer ab dem 45. Lebensjahr sollten über die Vor- und Nachteile einer Früherkennungsuntersuchung informiert werden. Wünschen sie diese Untersuchung, sollte das Bestimmen des PSA-Wertes als Untersuchungsmethode angeboten werden.

Außerdem ist den Patienten eine digital rektale Untersuchung (DRU) zu empfehlen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018). Da die meisten Prostatakarzinome in der peripheren Zone lokalisiert sind, können sie oft getastet werden. Diese Untersuchung verfügt jedoch über eine niedrige Sensitivität und ist darüber hinaus vom Untersucher abhängig.

Beim PSA-Wert handelt es sich um eine Serinprotease, die zur Verflüssigung des Ejakulats notwendig ist (Schmelz H.-U., Sparwasser, C., Weidner, W., 2014) und im Serum des Patienten bestimmt wird (Hautmann and Gschwend, 2014). Er ist ein von verschiedenen Faktoren abhängiger Wert. So gelten für unterschiedliche Altersgruppen folgende Normwerte. 40-49 Jahre 0,0-2,5ng/ml, 50-59 Jahre 0,0 – 3,5 ng/ml, 60-69 Jahre 0,0-4,5 ng/ml sowie 70-79 Jahre 0,0 – 6,9 ng/ml (Hegele, A. Skrobek, 2016). Allerdings sind diese Werte nicht strikt auf jeden Mann der jeweiligen Altersklasse anzuwenden. Auch gelten für weiße US-Amerikaner geringere Werte als für schwarze US-Amerikaner. Darüber hinaus korreliert der PSA-Wert mit der Größe der Prostata und kann bei einigen Erkrankungen wie beispielsweise einer chronischen Prostatitis erhöht sein. Ferner führen Manipulationen an der Prostata wie eine DRU oder die Einlage eines Dauerkatheters zu einer Erhöhung des PSA-Wertes (Schmelz, H.-U., Sparwasser, C., Weidner, 2014).

Der PSA-Wert ist ein sehr kontrovers diskutierter Messparameter. So deutet ein erhöhter PSA-Wert zwar auf einen Tumor hin und der Verdacht kann durch eine Biopsie bestätigt werden. Da der Tumor oft jedoch sehr langsam wächst, besteht die Möglichkeit, dass er den Patienten zu Lebzeiten gar nicht beeinträchtigt. Es besteht somit die Gefahr einer Überdiagnose und Übertherapie und einer damit einhergehenden Verringerung der Lebensqualität. Gleichzeitig werden dadurch hohe Kosten für das Gesundheitswesen verursacht. Befürworter sehen in dem Test jedoch die Chance für eine vermehrte Diagnose eines lokalisierten Prostatakarzinoms und damit einhergehend besserer Rezidivfreiheitsraten durch kurative Therapien sowie einem verbesserten karzinomspezifischen Überleben.

In einer großen Studie konnte eine Verringerung der Mortalität durch ein PSA-Screening nachgewiesen werden. Die „European randomized screening for prostate

cancer“ ERSPC Studie zeigte eine Abnahme der Mortalität von 21% nach 11 Jahren. Der absolute Risikounterschied betrug 1,07 Todesfälle pro 1000 Männer bei einer medianen Nachbeobachtung von 11 Jahren. Somit müssen 936 Männer untersucht (NNI) und 33 zusätzliche Fälle von Prostatakrebs behandelt (NND) werden, um einen Todesfall durch Prostatakrebs zu vermeiden. Insgesamt zeigt die Studie einen positiveren Effekt des PSA-Screenings bei Zunahme des Nachbeobachtungszeitraums. Die Studie betont auch das Risiko einer Überdiagnostik (Schröder *et al.*, 2012).

Demgegenüber steht die amerikanische PSA-Screening Studie „Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial“ (PLCO), die keinen Überlebensvorteil für die Patienten durch eine Ermittlung des PSA-Wertes feststellen konnte (Andriole *et al.*, 2012).

In der PLCO Studie liegt jedoch eine Messungenauigkeit vor. So hätten die Männer in der Kontrollgruppe eigentlich keine Messung des PSA-Wertes erhalten sollen. Da die Bestimmung dieses Wertes insbesondere in den USA jedoch sehr populär ist, ließen viele Probanden der Kontrollgruppe den Wert dennoch bestimmen. In der Anschlussumfrage „Health Status Questionnaire“ konnte festgestellt werden, dass im Kontrollarm die Zahl der Patienten, die mindestens einen PSA-Test vor Beginn oder während der Studie hatten durchführen lassen, fast 90% betrug. Kumulativ kamen die Männer im Kontrollarm sogar auf mehr PSA-Wert Bestimmungen als im Interventionsarm (Shoag and Mittal, 2016).

Sowohl in der ERSPC Studie als auch in der PLCO Studie erhielten die Patienten nur ein 4-jähriges PSA-Screening. Andere Untersuchungen wie beispielsweise ein Ultraschall oder eine körperliche Untersuchung wurden nicht durchgeführt. Es ist daher nicht auszuschließen, dass diese diagnostischen Maßnahmen zu einer weiteren Verbesserung des Überlebens geführt hätten.

In Deutschland ist nur die DRU eine Leistung der gesetzlichen Krankenkassen. Die Kosten für die PSA-Wert Bestimmung werden nicht übernommen. Eine Früherkennungsuntersuchung sollte daher bei auffälligen Befunden nach vorheriger

Aufklärung über mögliche Konsequenzen erfolgen (Schmelz, H.-U., Sparwasser, C., Weidner, 2014). Wie häufig ein PSA-Wert bestimmt wird, ist abhängig vom vorherigen Wert sowie dem Alter des Patienten. Bei einem PSA von <1 ng/ml sollte alle 4 Jahre eine Messung erfolgen, bei einem PSA von 1-2ng/ml alle 2 Jahre und bei einem PSA > 2ng/ml jährlich. Bei Patienten über 70 Jahren, die einen PSA < 1 ng/ml haben, empfiehlt sich keine weitere PSA-Früherkennung mehr (Hegele, A. Skrobek, 2016).

Ein weiteres diagnostisches Mittel zur Beurteilung der Prostata besteht in einem transrektalen Ultraschall (TRUS). Dieser kann nicht nur das Volumen der Prostata beurteilen, sondern kann auch zur Einschätzung des T-Stadiums verwendet werden. Prostatakarzinome stellen sich hier als echoarme, hypodense Areale dar (Hegele, A. Skrobek, 2016). Da die Mehrzahl der hypodensen Areale aber dennoch benigne ist und auch eine eindeutige Beurteilung der lokalen Ausbreitung nicht möglich ist, eignet sich der TRUS nicht zur Früherkennung eines Prostatakarzinoms (Schmelz, H.-U., Sparwasser, C., Weidner, 2014).

Besteht ein verdächtiger DRU-Befund und/oder ein erhöhter PSA-Wert sollte eine Biopsie der Prostata erfolgen. Eine Biopsie ist jedoch nur durchzuführen, wenn sich aus dieser eine therapeutische Konsequenz für den Patienten ergibt, d.h. er beispielsweise eine Lebenserwartung von mindestens 10 Jahren hat (Schmelz, H.-U., Sparwasser, C., Weidner, 2014).

Das Ergebnis der DRU, der PSA-Wert sowie das Resultat der Biopsie helfen bei der Beurteilung des lokalen Tumorstadiums und des Risikos für einen Lymphknotenbefall. Abhängig von diesen Parametern ist die Entscheidung für ein weiteres Staging zu treffen. Bei Patienten mit einem niedrigen Risiko ist eine bildgebende Diagnostik nicht erforderlich. Ab einem Gleason Score ≥ 8 oder bei einem klinisch organüberschreitenden Tumorstadium cT3-4 wird die Anfertigung einer Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomografie (MRT) des Beckens empfohlen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019). Mittels CT können jedoch nur Lymphknotenvergrößerungen von mehr als 1,0 cm nachgewiesen werden. Lymphknoten- Mikro- oder Makrometastasen können durch diese Untersuchung nicht detektiert werden. Das MRT ermöglicht hingegen eine gute Darstellung des zonalen

Aufbaus der Prostata sowie der umliegenden Strukturen. Darüber hinaus ermöglicht es den Nachweis von kleineren, periprostativen Lymphknoten. Die beschriebenen Veränderungen sind jedoch häufig zu unspezifisch was zu einer Verminderung ihrer Aussagekraft führt (Hautmann and Gschwend, 2014).

Ab einem PSA-Wert $> 10\text{ng/ml}$, einem Gleason-Score von ≥ 8 oder bei Knochenschmerzen sollte darüber hinaus eine Skelettszintigraphie angefertigt werden (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019). Sie verfügt über eine Sensitivität von fast 100% beim Nachweis von Knochenmetastasen. Da alle Umbauprozesse am Knochen, wie beispielsweise Knochenbrüche, ähnliche Veränderungen verursachen wie osteoblastische Knochenmetastasen, ist die Spezifität der Skelettszintigraphie allerdings deutlich eingeschränkt. Das Anfertigen eines Röntgenbildes kann hier zum Ausschluss etwaiger Differentialdiagnosen angefertigt werden (Hautmann and Gschwend, 2014).

2 Therapie des Prostatakarzinoms

2.1 Therapie des nicht metastasierten Prostatakarzinoms

Zur Therapie des lokal begrenzten und lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms stehen verschiedene Behandlungsoptionen zur Verfügung. Diese sind abhängig vom Stadium der Erkrankung, der möglichen Lebenserwartung und dem Wunsch des Patienten. Grundsätzlich wird zwischen lokal kurativen Verfahren wie der radikalen Prostatektomie (RPE) und der Strahlentherapie sowie dem konservativen Management wie der Active Surveillance und dem Watchful Waiting unterschieden.

2.1.1 Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms

Patienten mit einem lokal begrenzten, klinisch nicht-metastasierten Prostatakarzinom steht neben dem Konzept der Active Surveillance, eine lokale Therapie mit kurativer Intention sowie ein abwartendes Verhalten mit sekundärer symptomorientierter Therapie zur Verfügung (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019).

2.1.1.1 Active Surveillance

Für die Wahl der Aktive Surveillance gelten folgende Voraussetzungen: Der PSA-Wert soll unter 10 ng/ml liegen und der Gleason-Score ≤ 6 sein. Auch sollen nicht mehr als 2 von 10-12 Stanzen in der Tumorbiopsie positiv sein bei ≤ 50 % Tumorbefall pro Stanze. Ferner soll ein cT1 bzw eine cT2a Tumorstadium vorliegen. Die aktive Überwachung eignet sich daher insbesondere für Niedrig-Risiko-Karzinome. Es soll eine Kontrolle über 2 Jahre erfolgen, bei der alle 3 Monate eine DRU sowie einer PSA-Wert ermittelt werden soll. Bei stabilen Befunden ist danach eine Kontrolle alle 6 Monate nötig. Darüber hinaus soll eine Re-Biopsie erfolgen. Patienten, die bei Erstbiopsie kein MRT erhalten haben, sollen nach 6 Monaten eine MRT-gesteuerte Re-biopsie erhalten. Patienten mit initialer MRT-Biopsie sollen nach 12 Monaten eine erneute MRT-gesteuerte Re-Biopsie erhalten. Im Anschluss daran sollte eine Biopsie in den ersten drei Jahren alle 12-18 Monate erfolgen. Es ist jedoch zu beachten, dass

es bei einer Prostatabiopsie zu einer Unterschätzung des Gleason-Grades kommen kann. Die Active Surveillance soll abgebrochen werden, sobald es zu einem Progress des Tumors kommt (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019).

2.1.1.2 Radikale Prostatektomie

Die RPE stellt eine primäre Therapieoption für Patienten mit klinisch lokal begrenztem Prostatakarzinom aller Risikogruppen dar. Sie sollte insbesondere bei Patienten eingesetzt werden, bei denen mit hoher Wahrscheinlichkeit eine R0-Resektion erzielt werden kann (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019).

Bei der RPE erfolgt eine vollständige Entfernung der Prostata sowie der Samenblase. Die Operation kann offen mit einem retropubischen oder perinealen Zugang, laparoskopisch oder roboterassistiert durchgeführt werden. Hinsichtlich möglicher Nebenwirkungen wie einer erektilen Dysfunktion, einer Harninkontinenz oder einer Urethrastrikture zeigt sich keine Überlegenheit einzelner Op-Verfahren (Schmelz, H.-U., Sparwasser, C., Weidner, 2014). Im Rahmen der Operation besteht die Möglichkeit einer pelvinen Lymphadenektomie (LAD) (Hegele, A. Skrobek, 2016). Bei Patienten mit einem low risk Prostatakarzinom (cT1c und PSA < 10 und Gleason ≤ 6) kann auf eine LAD verzichtet werden. Ob die LAD einen Überlebensvorteil für die Patienten hat, wurde noch nicht abschließend geklärt (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019). Aktuell versucht die PREDICT Studie, diese Frage bei Patienten mit einer intermediate risk Prostata-Ca in einer großen prospektiven, randomisierten Studie zu beantworten (Martini-Klinik, 2019).

Im Anschluss an die Operation erfolgt eine regelmäßige Kontrolle des PSA-Wertes. Da das Prostatagewebe komplett entfernt wurde, kann ein erhöhter Wert nur durch einen Residualtumor oder übersehene Metastasen verursacht werden. Befindet sich der PSA-Wert auch fünf Jahre nach der Operation noch unterhalb der Nachweisgrenze, ist eine Heilung des Patienten sehr wahrscheinlich (Hautmann and Gschwend, 2014).

2.1.1.3 Perkutane Strahlentherapie

Die Durchführung der perkutanen Strahlentherapie soll in intensitätsmodulierter Strahlentherapie (IMRT)-Technik erfolgen. Die Bestrahlung soll mittels einer Standardfraktionierung mit der Dosis von 74,0-80 Gy erfolgen. Im Vergleich zur 3D-konformalen Bestrahlung zeigt sie bei gleicher Strahlendosis in der IMRT-Technik eine deutlich verringerte Toxizität. Der Nutzen einer zusätzlichen Bestrahlung der Lymphabflusswege bei Patienten mit mittlerem und hohem Risikoprofil ist noch nicht ausreichend untersucht (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019).

2.1.1.4 Brachytherapie

Bei der Brachytherapie werden zwei Formen der Therapie unterschieden. Die Low-Dose-Rate (LDR) Brachytherapie sowie die High-Dose-Rate (HDR) Brachytherapie unterschieden

2.1.1.4.1 LDR-Brachytherapie

Die LDR- Brachytherapie eignet sich insbesondere für Patienten mit einem Prostatakarzinom mit einem niedrigen Risikoprofil. Hierbei werden Jod- oder Palladium Seeds transperineal in der Prostata platziert. Die Dosis der Jod-Seed beträgt 145Gy, bei der Palladium-Seeds 125Gy. 4-6 Wochen nach der Implantation erfolgt eine CT-graphische Kontrolle der Lokalisation. Um Nebenwirkungen am Harntrakt zu vermeiden ist eine Restharnfrei Miktion der Blase sowie ein niedriger IPSS-Score wichtig (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019).

2.1.1.4.2 HDR-Brachytherapie

Bei der HDR-Brachytherapie erfolgt das temporäre Einbringen lokaler Strahlenträger in die Prostata im Sinne einer Afterloadtechnik. Kombiniert wird dieses Verfahren meistens mit einer perkutanen Bestrahlung. Die Gesamtdosis der Bestrahlung beträgt 78Gy (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019).

2.1.1.5 Fokale Verfahren

Neben diesen etablierten Verfahren der Behandlung des Prostatakarzinoms gibt es eine Reihe von weiteren Möglichkeiten zur Behandlung des Tumors. So findet die Hochintensivierte Fokussierte Ultraschall (HIFU)-Therapie beispielsweise nur in klinischen Studien Anwendung, da Langzeitergebnisse zu diesem Verfahren noch ausstehen. Weiterer Verfahren wie Hyperthermie Behandlungen oder die Kryotherapie sollten laut Leitlinie aufgrund von fehlenden Studiendaten nicht angewandt werden (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019).

2.1.2 Therapie des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms

Bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom kommt es zu einer Durchbrechung des Tumors durch die Gewebekapsel. Eine Metastasierung findet in diesem Fall jedoch noch nicht statt. Auch in dieser Patientengruppe stellt die RPE eine primäre Therapieoption dar. Zeigt sich intraoperativ ein positiver Schnitttrand (R1) oder liegen Risikofaktoren, wie beispielsweise eine Infiltration der Samenblase vor, ist dies eine Indikationen für eine adjuvante perkutane Strahlentherapie (60-64 Gy) ggf. in Kombination mit einer Hormontherapie (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019).

Eine Alternative zur Operation stellt die perkutane Strahlentherapie in Kombination mit einer mindestens 24-monatigen hormonablativen Therapie dar.

Eine HDR-Brachytherapie stellt bei cT3 Tumoren eine Behandlungsmöglichkeit dar, bei cT4 Tumoren sollte hiervon Abstand genommen werden (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019).

2.1.3 Therapie des lymphknotenpositiven Prostatakarzinoms

Als Therapiemöglichkeit für Patienten mit histologisch gesichertem Lymphknotenbefall steht die Strahlentherapie in Kombination mit einer 2-3-jährigen hormonablativen Therapie zur Verfügung. Nach RPE kann bei positivem Lymphknotenbefall eine adjuvante Hormontherapie in Kombination mit einer Bestrahlung der Lymphabflusswege erfolgen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019).

2.1.4 Neoadjuvante und adjuvante hormonablative Therapie des lokal begrenztem und lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom

Vor und nach RPE soll bei Patienten mit lokal begrenztem PCa keine Hormontherapie erfolgen. Bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem PCa gibt es keine Belege für einen prognostischen Vorteil durch eine neoadjuvante Hormontherapie. Studien konnten jedoch eine deutliche Verbesserung der lokalen Tumorausdehnung wie eine Steigerung der Zahl der organbegrenzten Tumoren oder Tumoren ohne nachweisbare Lymphknotenmetastasen zeigen. Eine adjuvante Hormontherapie zeigt insbesondere bei High-Risk Tumoren eine signifikante Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019).

2.1.5 Primäre hormonablative Therapie und watchful waiting

Erfolgt eine partizipative Entscheidungsfindung gegen eine kurative Therapie besteht die Möglichkeit der symptomabhängigen palliativen Intervention ggf. in Kombination mit einer Hormontherapie. Hierbei ist es jedoch wichtig, den Patienten über mögliche Nebenwirkungen der Hormontherapie zu informieren. Ferner sollte der Patient wissen, dass die Hormontherapie zwar zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens führt, die Datenlage hinsichtlich des Gesamtüberlebens jedoch uneinheitlich sind (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019). Verfügen Patienten nur noch über eine Lebenserwartung von unter 10 Jahren wird auf eine kurative Therapie verzichtet. Sie erhalten ein „Watchful Waiting“, d.h. eine Behandlung wird erst begonnen, wenn sie erste Symptome der Tumorerkrankung zeigen. Meist erhalten diese Patienten eine Hormontherapie (Hegele, A. Skrobek, 2016).

2.2 Therapie des Tumorrezidivs

Zur Nachsorge bei kurativ behandelten Patienten soll der PSA-Wert verwendet werden. Bei Z.n. RPE gilt als ein biochemisches Rezidiv die mindestens zweifache Messungen eines PSA-Wertes $> 0,2$ ng/ml (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019).

Bei Patienten nach alleiniger Strahlentherapie finden die Phoenix-Kriterien Anwendung. Demnach liegt ein Rezidiv vor, sobald der PSA-Wert > 2 ng/ml über dem Nadir nach Strahlentherapie steigt. Um zu differenzieren, ob es sich um ein lokales oder ein systemisches Rezidiv handelt, ist eine Beurteilung der PSA-Verdopplungszeit, des Gleason-Grades und dem Zeitintervall zwischen Operation und Rezidivnachweis wichtig. Für ein systemisches Rezidiv sprechen eine kurze PSA-Verdopplungszeit, ein Gleason-Grad >7 sowie ein kurzes Zeitintervall zwischen Operation und PSA-Rezidiv. Eine längere PSA-Verdopplungszeit, ein niedrigerer Gleason-Score und eine längeres Zeitintervall zwischen Operation und PSA-Rezidiv sprechen hingegen für ein lokales Rezidiv (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019). Etwa 27-53% der Patienten zeigen in den ersten 10 Jahren nach Therapie ein PSA-Rezidiv. 16-35% der Patienten benötigen in den ersten 5 Jahren nach Therapieende eine Sekundärtherapie. (Schmelz, H.-U., Sparwasser, C., Weidner, 2014).

Im Rahmen der Rezidivdiagnostik kann ein PSMA-PET/CT durchgeführt werden, um so eine genauere Lokalisation des Rezidivs zu ermöglichen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019).

Sowohl bei Z.n. RPE als auch bei Z.n. strahlentherapeutischer Behandlung stellt das abwartende Verhalten einen Umgang mit dem Tumorrezidiv dar. Voraussetzung hierfür sind günstige prognostische Kriterien wozu eine PSA-Verdopplungszeit > 10 Monaten, > 2 Jahre n. OP und Gleason < 8 zählen.

Bei Patienten mit einem Lokalrezidiv bei Z.n. RPE kann die Behandlung des PSA-Rezidivs durch eine Salvage-Strahlentherapie erfolgen. Diese soll möglichst frühzeitig beginnen, um so das metastasenfremie Überleben zu verbessern. Patienten mit

primärer perkutaner Strahlentherapie oder Brachytherapie, bei denen keine Fernmetastasierung vorliegt, können eine Salvageprostatektomie erhalten (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019).

2.3 Therapie des metastasierten Prostatakarzinoms

Beim metastasierten Prostatakarzinom werden verschiedene Stadien unterschieden. Diese sind abhängig von der Sensitivität für verschiedene Hormontherapien. Im hormonsensitiven Stadium spricht der Tumor auf eine Hormontherapie an. Zeigen sich im Verlauf laborchemisch im einwöchigen Abstand drei steigende PSA-Werte trotz im Kastrationsbereich liegender Testosteronserumspiegel (20-50 ng/dl) wird von einer Kastrationsresistenz gesprochen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019).

Die meisten Prostatakarzinome sind hormonabhängig und ihr Wachstum wird durch Androgen kontrolliert. Die Leydig-Zellen des Hodens bilden 90% der zirkulierenden Androgene. Ein Großteil dieses Testosterons ist jedoch an sexsteroidbindendes Globulin oder Albumin gebunden. Nur 3% des Testosterons sind ungebunden und somit wirksam. Das freie Testosteron diffundiert durch die Zellmembran der Prostata und wird durch die 5 α -Reduktase in das wirksame Dihydrotestosteron umgewandelt. Ein Entzug dieser Androgene führt somit häufig zu einer klinischen Besserung des Patienten. Eine Heilung durch eine alleinige Hormontherapie ist jedoch nicht möglich, da im Tumor höchstwahrscheinlich meist hormonsensible und hormonresistente Zellen vorhanden sind (Hautmann and Gschwend, 2014).

Die Hormonentzugstherapie kann chirurgisch in Form einer bilateralen subkapsulären oder radikalen Orchiektomie, oder medikamentös erfolgen. Die medikamentöse Therapie beinhaltet die Gabe von LH-RH Agonisten oder Antagonisten bzw. von steroidalen oder nicht steroidal Antiandrogenen (Hautmann and Gschwend, 2014). Sowie bei der medikamentösen als auch bei der chirurgischen Therapie sollte das Serum-Testosteron auf Werte unter 50ng/ml bzw. unter 20ng/ml gesenkt werden (Hegele, A. Skrobek, 2016) Abbildung 1 gibt einen Überblick über die einzelnen Ansatzpunkte der Therapie im Androgenstoffwechsel.

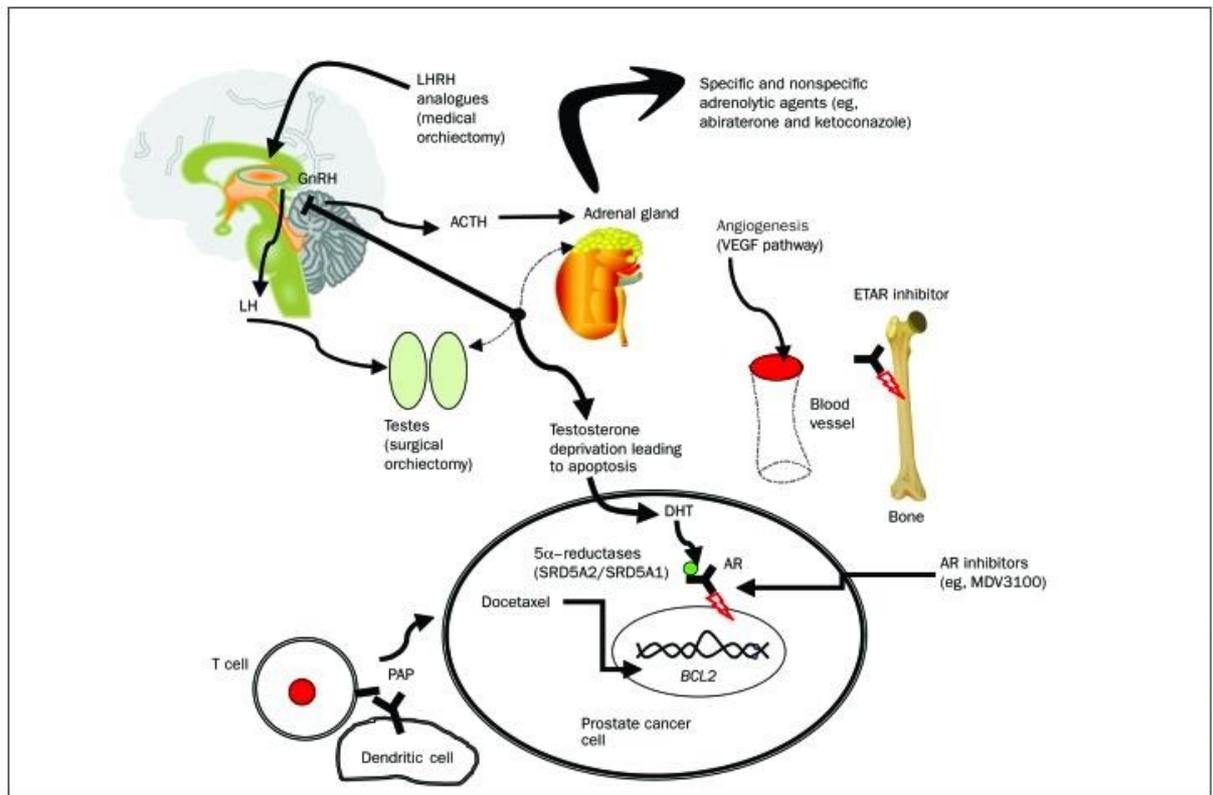


Abbildung 1 - Angriffspunkte der Hormontherapie (Kohli and Tindall, 2010)

GnRH oder LHRH-Analoga und Antagonisten bewirken eine Reduktion der Testosteronproduktion in den Leydig-Zellen indem sie die Ausschüttung von LH aus der Hypophyse hemmen. Wegen ihrer kurzen Halbwertszeit werden sie als 1 -3 -6- oder 12 Monatsspritze eingesetzt (Hegele, A. Skrobek, 2016)

Antiandrogene führen zu einer kompetitiven Hemmung der Bindung von Dihydrotestosteron am Androgenrezeptor (Hautmann and Gschwend, 2014). Nicht steroidale Antiandrogene wie Flutamid oder Bicalutamid haben auch eine aktivierende Wirkung auf Androgenrezeptoren. Beim Absetzen des Antiandrogens kann es daher zu einem PSA-Abfall kommen (Hegele, A. Skrobek, 2016).

Im hormonsensitiven Stadium erhielten die Patienten bisher eine primäre Hormontherapie mit einem LHRH-Analogen/Antagonisten bzw. mit Antiandrogenen. Die CHAARTED und STAMPEDE Studien konnten jedoch zeigen, dass Patienten mit metastasiertem, hormonsensitivem Prostatakarzinom von einer frühen Chemotherapie profitieren. In der CHAARTED Studie erhielten die Männer parallel zur Androgentherapie eine Chemotherapie mittels Docetaxel. Diese Kombinationstherapie führte zu einer Verlängerung der Überlebenszeit um 13,6 Monate. Das Progressionsfreie Überleben konnte um 11,7 Monate auf 32,7 Monate gesteigert werden (Sweeney, 2015).

Die STAMPEDE-Studie kam zu ähnlichen Ergebnissen. Hier zeigte sich eine Verlängerung des Gesamtüberlebens um 15 Monate sowie einer Verlängerung des Progressionsfreien Überlebens um 17 Monate (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019).

In der LATITUDE- sowie auch in der STAMPEDE-Studie wurde gezeigt, dass eine Kombination einer Androgendepression mit Abirateron zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens führt. In der LATITUDE Studie betrug das Gesamtüberleben nach 3 Jahren in der Kombinationsgruppe 66% im Vergleich zu 49% bei Patienten, die nur eine Androgentherapie (ADT) erhielten (Ryan *et al.*, 2015). In der STAMPEDE Gruppe zeigte sich ein Gesamtüberleben nach 3 Jahren von 83% in der Kombinationsgruppe im Vergleich zu 76% in der alleinigen ADT (James *et al.*, 2017).

Besteht eine Kastrationsresistenz stehen für die Patienten verschiedene Behandlungsoptionen zur Verfügung. Diese umfassen eine Hormon-, Chemo- und Radionuklidtherapie sowie knochenmodifizierte Substanzen und supportive Maßnahmen. Die individuelle Auswahl sollte anhand der Klinik des Patienten erfolgen.

Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, asymptomatischer oder gering symptomatischer Erkrankung bei denen es zu einem Progress kommt, können antihormonell mit Abirateron oder Enzalutamid oder chemotherapeutisch mittels Docetaxel behandelt werden (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019).

Abirateron verhindert die steroidale Androgenbiosynthese indem es wichtige Enzyme, die für die Produktion von Androgenen erforderlich sind, hemmt. Seine orale Applikation erfolgt täglich in Kombination mit Prednison (Heck, Kübler and Gschwend, 2015). Die COU-AA-302-Studie konnte eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens im Median von 16,5 vs. 8,2 Monate bei der Gabe von Abirateron zeigen (Ryan *et al.*, 2015).

Enzalutamid ist ein Androgenrezeptorantagonisten. Er verhindert die Bindung des Androgenrezeptors, was dazu führt, dass seine Translokation in die Zelle gestört wird, was wiederum seine Interaktion mit der DNA hemmt (Heck, Kübler and Gschwend, 2015). Die PREVAIL Studie zeigte eine signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens von 13,4 Monate vs. 3,8 Monaten bei der Gabe von Enzalutamid (Beer *et al.*, 2014).

Die Gabe von Docetaxel erfolgt im 2-wöchentlichen Rhythmus in einer Dosis von 50mg/m² Docetaxel pro Körperoberfläche. Gleichzeitig erfolgt eine tägliche Gabe von 10mg Prednisolon. Die Dosierung von 50mg/m² im 2-wöchentlichen Rhythmus zeigt ein günstigeres Nebenwirkungsprofil als eine Gabe von 75mg/m² alle 3 Wochen (Heck, Kübler and Gschwend, 2015). In der TAX 327-Studie zeigte sich bei der dreiwöchentlichen Gabe von Docetaxel ein Überlebensvorteil von 2,9 Monaten im Vergleich zu den anderen Studienarmen (Mitoxantron oder wöchentliche Docetaxel Gabe (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019).

Patienten mit metastasiertem, kastrationsresistentem symptomatisch progredientem Prostatakarzinom sollen als Erstlinientherapie eine systemische Therapie erhalten, die ggf. um eine supportive Therapie ergänzt werden kann. Die Wahl der geeigneten Therapie ist abhängig vom Allgemeinzustand des Patienten, der Anhand des ECOG Status oder des Karnofsky Index ermittelt wird. Bei gutem Allgemeinzustand kann als Erstlinientherapie eine Behandlung mittels Docetaxel, Abirateron oder Enzalutamid erfolgen. Ferner kann bei ossären Metastasen die Behandlung mittels Radium-223 stattfinden.

Liegt ein reduzierter Allgemeinzustand vor, soll eine symptombezogene Therapie angeboten werden. Ferner kann diese um Abirateron, Enzalutamid, Steroide sowie Radium 223 bei ossärer Metastasierung erweitert werden (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019). Radium 223 ist ein hochenergetischen Alphastrahler. Dieser weist eine große Ähnlichkeit zum Calcium in den Knochen auf, und kann daher sehr gut dort eingebaut werden. Darüber hinaus lagert er sich idealerweise in Gebieten ein, in denen ein verstärkter Knochenumbau stattfindet, was insbesondere bei Metastasen der Fall ist (Heck, Kübler and Gschwend, 2015). Die ALSYMPCA Studie zeigte eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zum Placebo (Parker *et al.*, 2013).

Bei ausreichend gutem Allgemeinzustand kann darüber hinaus auch eine Chemotherapie mittels Docetaxel erfolgen.

Kommt es unter einer Chemotherapie mittels Docetaxel zu einem Progress kommen als weitere Therapieoptionen folgende Substanzen in Betracht: Abirateron, Enzalutamid, Cabazitaxel oder Radium-223 (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019).

Eine Gabe von Radium-223 sollte jedoch ausschließlich in Kombination mit einem LHRH-Analogon für Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen erfolgen. Die Erkrankung soll nach Erhalt von mindestens zwei vorausgehenden systemischen Therapielinien zur Behandlung des mCRPC (außer LHRH-Analoga) fortschreiten oder die Patienten sollen für eine andere systemische mCRPC-Therapie nicht geeignet ist (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, 2018).

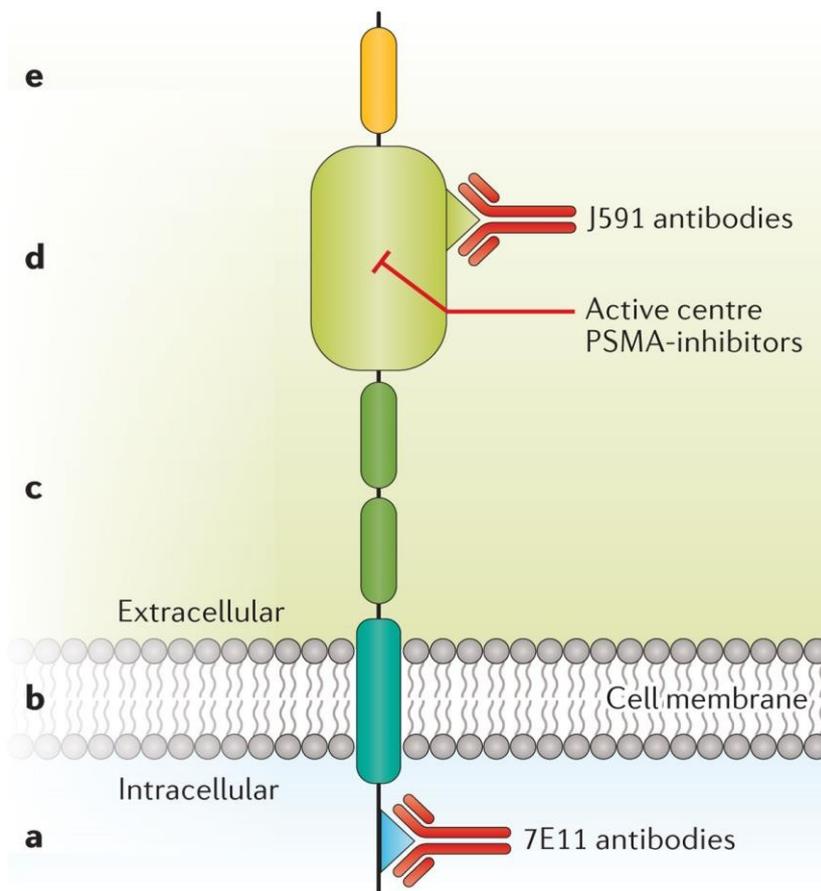
Cabazitaxel hemmt die Depolymerisation der Mikrotubuli und verhindert so die Zellteilung. Seine Gabe kann alle 3 Wochen in einer Dosierung von 25mg/m² erfolgen. Es führt jedoch vermehrt zu einer Neutropenie und ist daher für Patienten mit einer bestehenden Knochenmarkinsuffizienz nur bedingt geeignet. Gefährdete Patienten können jedoch Wachstumsfaktoren wie beispielsweise granulocyte-colony stimulating factor erhalten (Heck, Kübler and Gschwend, 2015). In der PROSELICA Studie konnte

gezeigt werden, dass eine Dosisreduktion auf 20mg/m² zu einer vergleichbaren Wirksamkeit bei reduzierten Nebenwirkungen führt (Eisenberger *et al.*, 2017).

3 PSMA-Radioligandentherapie

Neben diesen vielfältigen Behandlungsmöglichkeiten kann gemäß der S3-Leitlinie seit 2018 beim metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom auch ein Behandlungsversuch mittels ¹⁷⁷ Lutetium PSMA im Rahmen eines individuellen Heilversuchs unternommen werden. (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019).

Das Prostata-spezifische Membran-Antigen (PSMA) ist ein Glykoprotein, welches eine enzymatische Aktivität besitzt und als Carboxypeptidase wirkt (Chang, 2004).



Nature Reviews | Urology

Abbildung 2 - PSMA Struktur (Maurer, Eiber, et al., 2016)

Abbildung 2 stellt die Struktur des PSMA dar. Es besitzt eine kurze intrazelluläre Region, an die 7E11 Antikörper binden kann (a), eine hydrophile transmembrane Region, sowie einen extrazellulären Teil. Dieser extrazelluläre Teil enthält zwei Domänen unbekannter Funktion und prolin- sowie glycinreiche Regionen als Bindeglieder. Darüber hinaus verfügt es über eine große katalytische Domäne (d). Sie

ist zum einen Bindungsstelle für J591-Antikörper und zum anderen die aktive Substraterkennungsstelle, die von PSMA-Inhibitoren angesteuert wird (Maurer, Eiber, *et al.*, 2016). Der PSMA-Rezeptor besitzt die Fähigkeit zur Endozytose (Ghosh and Heston, 2004)

Verschiedene radioaktiv markierte Liganden, im vorliegenden Fall der mit dem β -Strahler ^{177}Lu markierte Ligand, können an das PSMA binden und werden durch die Endozytose in das Innere der Zelle geschleust. Abbildung 3 stellt dieses Vorgehen schematisch dar (Tauber, 2016).

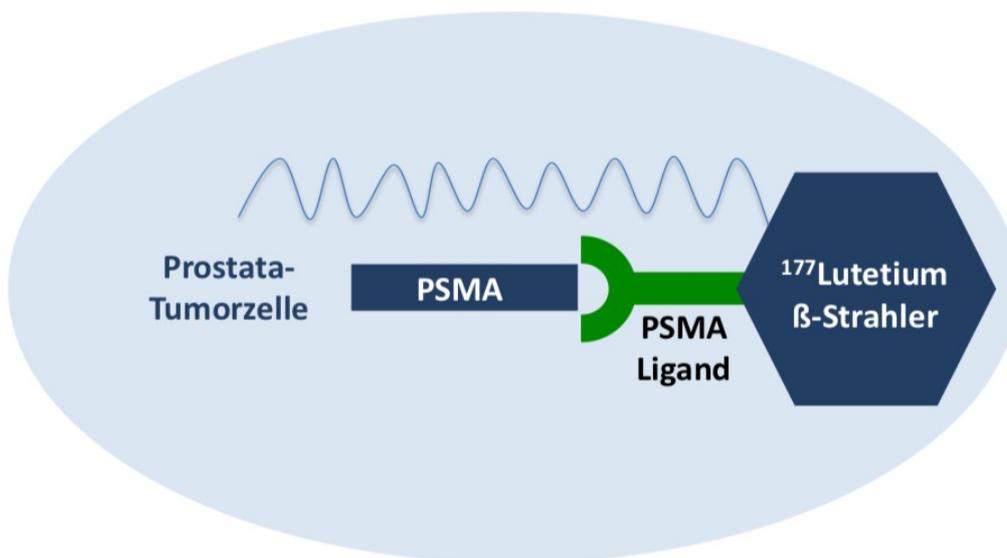


Abbildung 3 - Lutetium PSMA Ligandentherapie (Tauber, 2016)

Im Vergleich zu benignen Zellen überexprimieren Prostatakarzinomzellen auf ihrer Oberfläche PSMA (Silver, D.A., Pellicer, I., Fair, W.R., Heston, W.D., and Cordon-Cardo, 1997). Die PSMA-Expression korreliert dabei mit der Schwere der Erkrankung (Wüstemann, T., Haberkorn, 2018). So kommt es mit zunehmendem Gleason Score (Kawakami and Nakayama, 1997), bei metastasierten Erkrankungen sowie im kastrationsresistenten Stadium zu einer zunehmenden PSMA-Expression (Silver, D.A., Pellicer, I., Fair, W.R., Heston, W.D., and Cordon-Cardo, 1997). Etwa 5-10% der Prostatakarzinome exprimieren kein PSMA (Emmett *et al.*, 2017). Die Expression von

PSMA beim Prostatakarzinom wird durch Androgene negativ reguliert. Wachstumsfaktoren wie der transforming growth factor (TGF) oder der epidermal growth factor (EGF) führen zu einer gesteigerten Expression. Die genaue Rolle von PSMA bei der Metastasenentwicklung ist dennoch unbekannt (Evans *et al.*, 2016).

Bei PSMA handelt es sich jedoch nicht um einen für das Prostatakarzinom spezifischen Oberflächenmarker. Er kommt darüber hinaus bei weiteren malignen Erkrankungen wie beispielsweise dem Urothel- oder Nierenzellkarzinom (Vögeli T.-A., 2018) sowie dem nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom (Schmidt *et al.*, 2017) vor und spielt auch bei der Neoangiogenese eine Rolle (Evans *et al.*, 2016). Auch weisen menschliche Gewebe wie der Dünndarm, die Nierentubuli oder Speicheldrüsen eine PSMA-Expression auf. Diese ist jedoch deutlich geringer ausgeprägt als im Falle eines Prostatakarzinoms (Silver, D.A., Pellicer, I., Fair, W.R., Heston, W.D., and Cordon-Cardo, 1997).

Auch wenn die PSMA-Expression dieser Organe reduziert ist, bedeutet es dennoch, dass an diese Organe bei der Behandlung eine Strahlendosis abgegeben wird. Dies hat somit Folgen auf das Nebenwirkungsprofil der Behandlung und damit auf die Strahlendosis, die appliziert werden kann, ohne Strahlenschäden an nicht Zielorganen zu verursachen (Emmett *et al.*, 2017).

Aktuell werden zur PSMA-Ligandentherapie die Liganden PSMA-617 sowie PSMA I&T (imaging and therapie) verwendet. Ergebnisse zur Verwendung von PSMA-617 wurden als erstes von der Heidelberger Arbeitsgruppe beschrieben (Benesová *et al.*, 2015). Das der vorliegenden Arbeit zugrundeliegende Patientenkollektiv erhielt den PSMA I&T Liganden. Dieser wurde als erstes von Weineisen *et al.* verwendet (Weineisen *et al.*, 2015).

Sowohl PSMA-617 als auch PSMA I&T werden in der Regel mit ¹⁷⁷Lutetium kombiniert (Eiber *et al.*, 2017).

Die Emissionseigenschaften des therapeutischen Radionuklids sollten mit Läsionsgröße bzw. dem zu behandelnden Volumen übereinstimmen, um die Energie innerhalb des Tumors und nicht im umliegenden Gewebe, abzugeben. Im vorliegenden Fall wurde daher ebenfalls ¹⁷⁷Lutetium verwendet. Hierbei handelt es

sich um einen mittlereenergetischen β -Strahler (490 keV). Er besitzt eine maximale Energie von 0,5 MeV und eine maximale Gewebedurchdringung von <2 mm. Diese Eigenschaften führen zu einer Schonung des umliegenden Gewebes. Ferner handelt es sich um einen kurzwelligen β -Strahler weshalb er sich insbesondere für die Bestrahlung von kleineren Tumoren eignet. Darüber hinaus besitzt ^{177}Lu eine mit 6,73 Tagen relative lange physische Halbwertszeit. Diese physikalischen Eigenschaften ermöglichen die Abgabe von hohen Strahlungsaktivitäten an Prostatakrebszellen (Emmett *et al.*, 2017).

Als Alternative steht noch Actinium-225 zur Verfügung. Hierbei handelt es sich um einen hochenergetischen Alphastrahler. In den wenigen Studien mit geringer Patientenzahl wird eine persistierende Xerostomie als Nebenwirkung beschrieben (Clemens *et al.*, 2018). Es konnte jedoch auch gezeigt werden, dass eine Behandlung mit Actinium, bei Patienten die unter der Therapie mit Lutetium einem Progress zeigten, zu einer Verlängerung des PSA-Progressionsfreien Überlebens führte (Tauber *et al.*, 2019).

PSMA stellt jedoch nicht nur einen therapeutischen, sondern auch einen diagnostischen Angriffspunkt dar. Die Möglichkeit, mit dem gleichen Molekül diagnostische Bildgebung durchzuführen und anschließend Therapien durchzuführen, wird als "Theranostik" bezeichnet (Farolfi A., 2019)

In diesem Zusammenhang ist insbesondere das PSMA PET/CT zu erwähnen, welches in der vorliegenden Arbeit zur Beurteilung des Krankheitsverlaufs verwendet wurde. Hierbei werden unterschiedliche Liganden verwendet, die unterschiedlich markiert werden. Am häufigsten werden aktuell ^{68}Ga -PSMA-11 und ^{18}F -PSMA-1007 verwendet. Die renale Ausscheidung von ^{68}Ga -PSMA11 führt häufig zu einer schlechteren Darstellung der Harnwege (Afshar-Oromieh *et al.*, 2013). Neben seiner hepatobiliären Ausscheidung, und damit besseren Darstellung der Harnwege verfügt ^{18}F -PSMA-1007 über eine längere Halbwertszeit. Außerdem kann es in größeren Mengen mittels Zyklotron hergestellt werden (Giesel *et al.*, 2016), weshalb es zunehmend gegenüber dem ^{68}Ga -PSMA11 bevorzugt wird.

3.1 Ziele der vorliegenden Arbeit

Auch wenn es, wie bereits beschrieben, vielfältige Möglichkeiten zur Behandlung von Patienten mit mCRPC gibt, so sind die bewährten Therapiemöglichkeiten nach einiger Zeit ausgeschöpft. Um ein Fortschreiten des Tumors zu verringern und/oder die Lebensqualität der Patienten weiterhin zu erhalten, ist es daher wichtig neue Behandlungsmöglichkeiten zu entwickeln. Ein Ansatz stellt die Behandlung mit ^{177}Lu -PSMA I&T (^{177}Lu lutetium labeled prostate specific membrane antigen ligand for imaging and therapy) dar (Weineisen *et al.*, 2015).

In der vorliegenden retrospektiven Arbeit „Lutetium 177 -PSMA-Radioligandentherapie beim metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom“ soll die Behandlung von Patienten im Rahmen eines individuellen Heilversuchs mit ^{177}Lu -PSMA I&T untersucht werden. Hierbei sollen neben laborchemische Veränderungen auch Veränderungen in der Bildgebung und des klinisches Zustandes des Patienten erfasst werden. Darüber hinaus soll das Therapieverfahren auf mögliche Nebenwirkungen untersucht werden.

4 Material und Methoden

4.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Um an dem individuellen Heilversuch teilnehmen zu können, müssen die Patienten mehrere Einschlusskriterien erfüllen. Hierzu zählt neben einem histopathologisch gesicherten Adenokarzinom der Prostata das Vorliegen einer Kastrationsresistenz mit einem Testosteronlevel von $< 50\text{ng/dl}$ ($< 2.0\text{nM}$). Darüber hinaus sollten die Patienten eine laufende Androgendeprivationstherapie mit einem GnRH Agonisten/Antagonisten erhalten, oder es sollte eine Orchiektomie durchgeführt worden sein. Unter den bereits durchgeführten Therapien muss es zu einem Tumorprogress gekommen sein. Dieser Tumorprogress ist als eine Zunahme des PSA-Wertes anhand der PCWG2 Kriterien (Scher *et al.*, 2008) oder Veränderungen in der Bildgebung durch die RECIST 1.1 Kriterien (Eisenhauer *et al.*, 2009), definiert.

Die Patienten mussten mit einer Androgenrezeptor-gerichteten Therapie mit Abirateron oder Enzalutamid sowie mit einer Chemotherapie mittels Taxanen wie Docetaxel oder Cabazitaxel vorbehandelt sein. Patienten, die für eine Chemotherapie nicht geeignet waren, konnten eingeschlossen werden. Patienten mit Metastasen, die sich nur auf die Knochen beschränken, konnten mit einer Alpharadin Therapie vorbehandelt worden sein.

Ferner wurde ein Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Status von 0 oder 1 gefordert. Hiermit wird gemessen, inwieweit der Patient seine alltäglichen Aufgaben selbstständig durchführen kann (Oken, Creech and Davis, 1982). Eine Übersicht über die Klassifikation des ECOG Status gibt Tabelle 4. Die teilnehmenden Patienten mussten sich somit in einem noch recht guten Allgemeinzustand befinden.

ECOG Leistungsstatus	
0	Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung.
1	Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte körperliche Arbeit bzw. Arbeit im Sitzen (z.B. leichte Hausarbeit oder Büroarbeit) möglich.
2	Gehfähig, Selbstversorgung möglich; aber nicht arbeitsfähig; kann mehr als 50% der Wachzeit aufstehen.
3	Nur begrenzte Selbstversorgung möglich; 50% oder mehr der Wachzeit an Bett oder Stuhl gebunden.
4	Völlig pflegebedürftig; keinerlei Selbstversorgung möglich; völlig an Bett oder Stuhl gebunden.
5	Tod

Tabelle 4 - ECOG Leistungsstatus (Oken, Creech and Davis, 1982)

Außerdem müssen die teilnehmenden Patienten über eine adäquate Nieren- (Kreatinin-Clearance > 60ml/min (Cockroft Gault)), Leber- (Aspartat Aminotransferase oder Alanin Aminotransferase < 2,5 X über dem upper limit of normal (ULN), Bilirubin < 2x ULN) sowie Knochenmarkfunktion (Hämoglobin > 9g/dl, neutrophile Granulozyten $\geq 1.5 \times 10^9$ /l, Thrombozyten $\geq 120 \times 10^9$ /l) verfügen.

Darüber hinaus musste innerhalb von 4 Wochen vor Therapiebeginn ein Ga-PSMA-PET/CT durchgeführt worden sein, welches die PSMA-Ligandenbindung in allen Metastasen nachweist.

Zu den Kriterien, die zu einem Ausschluss der Probanden führen, zählt ein aktuell vorliegender Infekt sowie Symptome einer viralen Hepatitis. Herzerkrankungen wie ein Myokardinfarkt oder eine Thromboembolie innerhalb der letzten 6 Monate sowie eine Herzinsuffizienz Grad II-IV nach der New York Heart Association führen ebenfalls zu einem Ausschluss. Darüber hinaus darf der Patient nicht an Hirnmetastasen, aktiven Zweitmalignomen, einer akuten oder chronischen Glomerulonephritis oder einer unbehandelten Hydronephrose leiden, sowie nephrotoxische Medikamente einnehmen. Auch eine vorausgegangene Bestrahlung der Wirbelsäule oder des

Beckens mit > 25% des Knochenmarks führen zu einem Ausschluss. Eine Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien findet sich in Tabelle 5 und 6.

Inclusion criteria
Histopathology: adenocarcinoma of the prostate
Castration-resistant prostate cancer with
a) ongoing androgen deprivation therapy (GnRH agonist/antagonist, orchiectomy)
b) testosterone level < 50 ng/dl (< 2.0 nM)
Tumor progression defined by
a) PSA progression according to PCWG2 criteria or
b) radiographic progression according to RECIST criteria
Previous treatment with
a.) novel androgen-receptor targeted therapy (abiraterone or enzalutamide) and
b.) taxane-based chemotherapy (docetaxel or cabazitaxel) or ineligibility to chemotherapy
Ineligibility to treatment with radium-223 within its approved indication
⁶⁸ Ga-PSMA-PET scan showing considerable PSMA-expression within 4 weeks of treatment initiation
Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status 0 oder 1
Adequate renal function (creatinine clearance > 60 ml/min (Cockcroft Gault))
Adequate liver function (levels of aspartate amino- transferase or alanine aminotransferase < 2.5x of the upper limit of normal (ULN), Bilirubin < 2 x ULN)
Adequate bone marrow function (hemoglobin ≥ 9g/dl, neutrophil cell count ≥ 1.5 x 10 ⁹ /l, thrombocyte cell count ≥ 120 x 10 ⁹ /l)

Tabelle 5 - Einschlusskriterien

Exclusion criteria
Presence of active infection or symptomatic viral hepatitis
Myocardial infarction or thromboemboly within the last 6 months
Heart insufficiency grade II-IV according to New York Heart Association (NYHA)
Brain metastases
Active secondary malignoma
Acute or chronic glomerulonephritis
Untreated hydronephrosis
Nephrotoxic comedication
Previous radiation of the spine column or the pelvis including >25% of the bone marrow

Tabelle 6 - Ausschlusskriterien

4.2 Beschreibung des Behandlungsregimes

0-28 Tage vor der Gabe von ^{177}Lu -PSMA I&T erhielten die Patienten eine Blutentnahme. Hierbei wurden neben einem kleinen Blutbild, ein Differentialblutbild sowie die Alkalische Phosphatase, die Laktatdehydrogenase, der PSA-Wert sowie die Nierenparameter mittels Kreatinin-Wert und GFR bestimmt. Ferner wurde die MAG3 Clearance mittels Nierenzintigraphie zur Überprüfung der Nierenfunktion bestimmt. Darüber hinaus wurde ein ^{68}Ga -PSMA PET/CT zur Detektion von Metastasen bzw. zur Bestätigung einer PSMA Expression angefertigt.

Am Tag der Behandlung erhielten die Patienten erneut ein Labor sowie eine erneute Nierenzintigraphie. Da Lutetium aufgrund der PSMA Expression der Nierentubuli zu einer Anreicherung in den Nieren neigt, erhielt der Patient als Schutzmaßnahme 30-60 Minuten vor der Gabe von ^{177}Lu -PSMA I&T eine Aminosäureinfusion (2,5% Arginin/Lysin). Um Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen zu minimieren bekamen die Patienten darüber hinaus 8mg Dexamethason sowie 1mg Granisetron. Die Gabe von ^{177}Lu -PSMA I&T erfolgte im Anschluss daran intravenös. Während und bis eine Stunde nach der ^{177}Lu -PSMA I&T Gabe erfolgte eine regelmäßige Messung der Herzfrequenz sowie des Blutdrucks. Als Bedarfsmedikation stand darüber hinaus Furosemid 20 mg i.v. (Gewicht > 2kg), zur Beschleunigung der renalen Tracerausscheidung, sowie Granisetron 2 mg p.o. bei erneuter Übelkeit zur Verfügung.

An den Tagen 1-4 nach der Therapie erfolgte eine tägliche laborchemische Kontrolle, sowie eine erneute Überprüfung der Nierenfunktion mittels Szintigrafie. Ferner wurden die Laborwerte an den Tagen 8, 15 und 19 überprüft und an Tag 8 eine erneute Szintigrafie durchgeführt.

In der 6. bzw. 7. Woche nach der Behandlung erhielten die Patienten ein weiteres ^{68}Ga -PSMA PET/CT zur Beurteilung des Therapieansprechens sowie eine Laborkontrolle.

Darüber hinaus wurde vor Therapiebeginn sowie nach Abschluss eines Zyklus das klinische Ansprechen anhand des ECOG Status sowie der BPI (brief pain inventory) (BPI) zur Ermittlung von Schmerzen erhoben.

Nach 7 Wochen erfolgte die Befundbesprechung an welche sich ggf. ein weiterer Zyklus ¹⁷⁷Lu-PSMA I&T anschloss. Die Gabe von ¹⁷⁷Lu-PSMA I&T erfolgte in einem 8-wöchentlichen Rhythmus, mit einer maximalen Anzahl von 4 Zyklen.

Abbildung 4 zeigt den Ablauf des Behandlungsschemas. Ferner ist als Anlage das Therapieprotokoll beigefügt.

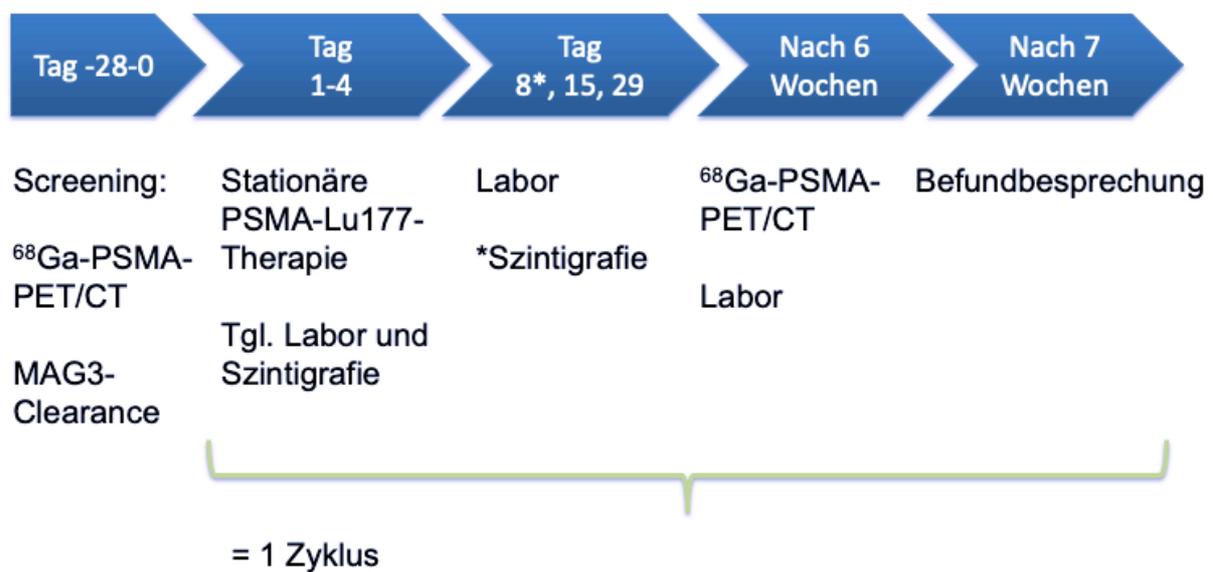


Abbildung 4 - Ablauf eines Behandlungsregimes

4.2.1 Ansprechen der Behandlung

Das Ansprechen der Behandlung wurde anhand des PSA-Wertes, der Bildgebung sowie der Symptomatik des Patienten ermittelt.

4.2.1.1 Ansprechen des PSA-Wertes

Das PSA-Ansprechen wurde als Abfall von $\geq 30\%$, $\geq 50\%$ oder $\geq 90\%$ erfasst. Der maximale PSA-Wertabfall sowie der PSA-Wertabfall nach dem ersten, achtwöchentlichen Zyklus wurde mittels „waterfall plots“ dargestellt.

Ferner wurde die Zeit vom Beginn der Therapie bis zum ersten PSA-Progress ermittelt. Ein PSA-Progress wurde gemäß der PCWG2 Kriterien definiert.

Bei Patienten mit initialem PSA-Abfall und nachfolgendem Anstieg wurde als Progress der PSA-Anstieg $\geq 25\%$ und ≥ 2 ng/ml oberhalb des Nadirs definiert.

Bei Patienten ohne initialen PSA Rückgang wurde als PSA-Progress ein PSA-Anstieg von $\geq 25\%$ und ≥ 2 ng/ml über dem Ausgangswert festgelegt.

4.2.1.2 Ansprechen in der Bildgebung

Ein Therapie-Ansprechen unter ^{177}Lu -PSMA I&T in der Bildgebung wurde durch die Veränderung von Knochen und Weichteilmetastasen erfasst. Weichteilmetastasen, zu denen neben viszeralen auch Lymphknotenmetastasen gezählt wurden, wurden anhand der RECIST 1.1 Kriterien mittels Computertomografie (CT) beurteilt. Knochenmetastasen wurden mittels ^{18}Ga PSMA PET erfasst und anhand der PCWG2 Kriterien beurteilt. Demnach entsprechen ≥ 2 neu aufgetretene Knochenmetastasen im ^{18}Ga PSMA PET einem Krankheitsprogress. Das Fehlen aller Knochenmetastasen im ^{18}Ga -PSMA PET wurde als Komplettremission gewertet. Für die zusammenfassende Beurteilung von Weichteil und Knochenmetastasen im ^{18}Ga -PSMA PET/CT bzw. CT wurden folgende Kriterien festgelegt:

- Komplettremission: kein Nachweis von Metastasen
- stabile Erkrankung: weder Komplettremission noch Krankheitsprogress
- Krankheitsprogress: ≥ 2 neue Knochenmetastasen im PSMA-PET und/oder Weichteilmetastasen im dazugehörigen CT

Die disease control rate, die die Abwesenheit eines Krankheitsprogresses zeigt, wurde nach jedem Zyklus ermittelt.

4.2.1.3 Klinisches Ansprechen

Das klinische Ansprechen wurde anhand von Veränderungen des ECOG Status ermittelt. Ferner wurde der BPI zur Erfassung von Schmerzen verwendet. Hierbei wird der Schmerz auf einer Skala von 0-10 beschrieben, wobei 10 den schlimmsten Schmerz darstellt.

4.2.1.4 Nebenwirkungen

Toxizitäten wurden anhand der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4 ermittelt (U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, 2008). Es wurde zwischen hämatologischen und nicht hämatologischen Nebenwirkungen unterschieden.

4.2.1.5 Statistische Analyse

Die statistischen Daten wurden mit dem IBM SPSS Statistik Programm der Version 22.0 ausgewertet. Das PSA-progressionsfreie Überleben mit dem dazugehörigen 95%igen Konfidenzintervall (95% CI) wurden über die Kaplan Meier Methode ermittelt.

5 Ergebnisse

Es folgt nun eine Darstellung der Patientencharakteristika. Im Anschluss daran folgt eine Darstellung des Ansprechens anhand des PSA-Wertes, der Bildgebung sowie der Klinik der Patienten. Im darauffolgenden Abschnitt werden die Nebenwirkungen der Behandlung untersucht. Danach folgt eine Demonstration ausgewählter Fälle.

5.1 Darstellung der Patientencharakteristika

Insgesamt wurden von Oktober 2014 bis September 2015 22 Patienten mit einem mCRPC nach dem vorliegenden Behandlungsprotokoll therapiert. Alle Patienten unterschrieben vor Studieneinschluss eine von der Ethikkommission der Technischen Universität München bewilligte Einverständniserklärung.

Eine Übersicht über die Patientencharakteristika zu Beginn der Therapie findet sich in Tabelle 7.

Anzahl der Patienten	22
Alter in Jahren, Median (Range)	71 (46-77)
Laborchemische Parameter, Median (Range)	
PSA, ng/ml	349 (0-2905)
AP, U/l	148 (39-895)
LDH, U/l	305 (171-697)
ECOG, No. (%)	
0	4 (18)
1	18 (82)
Schmerzstärke, Median (Range)	4 (0-10)
Vorangegangene systemische Therapien des mCRPC, Anzahl (%)	
Docetaxel	21 (95)
Cabazitaxel	6 (27)

Abiraterone	19 (86)
Enzalutamide	9 (41)
Radium-223	3 (14)
Vorangegangene Linien der systemischen Therapie des mCRPC, Anzahl (%)	
1	-
2	8 (36)
3	6 (27)
4	6 (27)
5	-
6	2 (9)
Ort der Metastasierung, Anzahl (%)	
Lymphknoten	18 (82)
Knochen	21 (95)
Viszeral	7 (32)
Leber	4 (18)
Lunge	3 (14)
ausschließlich Lymphknoten	-
ausschließlich Knochen	3 (14)
ausschließlich Knochen und Lymphknoten	12 (55)
ausschließlich Viszeral und Lymphknoten	1 (5)

Tabelle 7 - Übersicht der Patientencharakteristika

Zu Beginn der Behandlung betrug das Patientenalter im Median 71 Jahre mit einer Altersspanne von 46-77 Jahren. Der mediane PSA-Wert lag bei 349 ng/ml (Range 0-2905 ng/ml), die mediane Alkalische Phosphatase (AP) bei 148 U/l (Range 39-895 U/l) sowie die mediane Laktatdehydrogenase (LDH) bei 305 U/l (Range 171-697U/l).

Bei 4 (18%) Männern betrug der ECOG Status 0, 18 Männer (82%) besaßen einen ECOG Status von 1.

Die mediane Schmerzstärke lag bei 4, mit einer Spannweite von 0-8, auf der visuellen Analogskala.

Alle Patienten wurden zuvor mit mindestens 2 Therapie-Regimen im kastrationsresistenten Stadium behandelt. 14 Patienten (64%) erhielten 3 oder mehr systemische Vorbehandlungen.

21 Männer (95%) erhielten eine Behandlung mit Docetaxel. 6 (27%) Patienten wurden mit Cabazitaxel, 19 (86%) mit Abirateron, 9 (41%) mit Enzalutamid vorbehandelt. Eine Radium-223 Therapie erhielten 3 Personen (14%).

Eine Betrachtung der Verteilung der Metastasen zu Beginn der Behandlung zeigte, dass 18 Patienten (82%) einen Befall der Lymphknoten aufwiesen, bei 21 (95%) lagen Knochenmetastasen vor. 7 Männer (32%) litten unter viszerale Metastasen. Hierbei waren in 4 Fällen (18%) die Leber und in 3 Fällen (14%) die Lunge befallen. Keiner der eingeschlossenen Patienten litt unter einer ausschließlich lymphogenen Metastasierung. Bei 3 Erkrankten (14%) lagen nur Knochenmetastasen vor. Zu einem Knochen- und Lymphknotenbefall kam es in 15 Fällen (68%). Viszerale- und Lymphknotenmetastasen traten bei einem Patienten (5%) auf.

5.2 Dosisschema und Sicherheitsprofil von ¹⁷⁷Lu-PSMA I&T

Die ersten 3 Patienten erhielten während des ersten Behandlungszyklus eine Dosis von 3,7 GBq ¹⁷⁷Lu-PSMA I&T. Hierunter zeigten sich nur geringgradige Nebenwirkungen. Als häufigste Nebenwirkung Grad 1 trat bei zwei Patienten (66%) eine Anämie auf. Ein Patient (33%) litt unter einer Thrombozytopenie.

Hinsichtlich der nicht hämatologischen Nebenwirkungen gab jeweils ein Patient an, unter Obstipation (33%) bzw. unter Appetitverlust zu leiden (33%). Nebenwirkungen von Grad 2, 3 oder 4 traten nicht auf. Tabelle 8 zeigt die Nebenwirkungen der Patienten, die mit einer Aktivität von 3,7GBq ¹⁷⁷Lu-PSMA I&T behandelt wurden im Überblick.

Nebenwirkungen	Grad 1	Grad 2-4
	Anzahl (%)	Anzahl (%)
Hämatologische Toxizität		
Anämie	2 (66)	-
Neutropenie	-	-
Thrombozytopenie	1 (33)	-
Nicht hämatologische Toxizität		
trockener Mund	-	-
Fatigue	-	-
Obstipation	1 (33)	-
Appetitverlust	1 (33)	-

Tabelle 8 - Nebenwirkungen 3,7 GBq

Aufgrund der geringen Nebenwirkungsrate wurde die Dosis bei den folgenden 19 Patienten auf 7,4GBq erhöht. Auch diese erhöhte Dosis wurde sehr gut vertragen. Nebenwirkungen der Stärke Grad 3 und 4 wurden hierbei ebenfalls nicht beobachtet.

Die häufigste hämatologische Nebenwirkung Grad 1-2 war bei 6 Patienten (32%) eine Anämie. In 5 Fällen trat eine (25%) eine Thrombozytopenie sowie in einem Fall (5%) eine Neutropenie auf. Tabelle 9 stellt diese Nebenwirkungen dar.

Die häufigste nicht hämatologische Nebenwirkung Grad 1-2 war eine intermittierende Xerostomie bei 7 Patienten (37%), die sich in den ersten Tagen nach der Behandlung jedoch besserte. Weitere Grad 1 Nebenwirkungen waren bei 5 Patienten (25%) Müdigkeit, bei 5 Patienten Appetitverlust (25%) sowie bei 2 Patienten (10%) Obstipationen. Grad 3-4 Nebenwirkungen traten nicht auf. Tabelle 9 gibt einen Überblick über diese Nebenwirkungen.

Nebenwirkungen	Grad 1-2	Grad 3-4
	Anzahl (%)	Anzahl (%)
Hämatologische Toxizität		
Anämie	6 (32)	-
Neutropenie	1 (5)	-
Thrombozytopenie	5 (25)	-
Nicht hämatologische Toxizität		
trockener Mund	7 (37)	-
Fatigue	5 (25)	-
Obstipation	2 (10)	-
Appetitverlust	5(25)	-

Tabelle 9 - Nebenwirkungen 7,4GBq

5.3 Tumoransprechen

Bei den Patienten, die eine Behandlung mit einer niedrigeren Dosis von 3,7GBq erhielten kam es bei zwei Patienten nach dem 1. Zyklus und bei einem Patienten nach dem 2. Zyklus zu einem Tumorprogress und die Behandlung wurde abgebrochen.

Die folgenden Daten zum Therapieansprechen beziehen sich daher auf die übrigen 19 Patienten, die in jedem Zyklus mit einer Aktivität von 7,4GBq behandelt wurden. Zum Zeitpunkt der Auswertung waren insgesamt 40 Behandlungszyklen durchgeführt worden.

Abbildung 5 gibt einen Überblick über die 19 Patienten mit mCRPC, die 1 bis 4 Zyklen einer ¹⁷⁷Lu-PSMA I&T-Therapie mit einer Aktivität von 7,4 GBq erhalten haben.

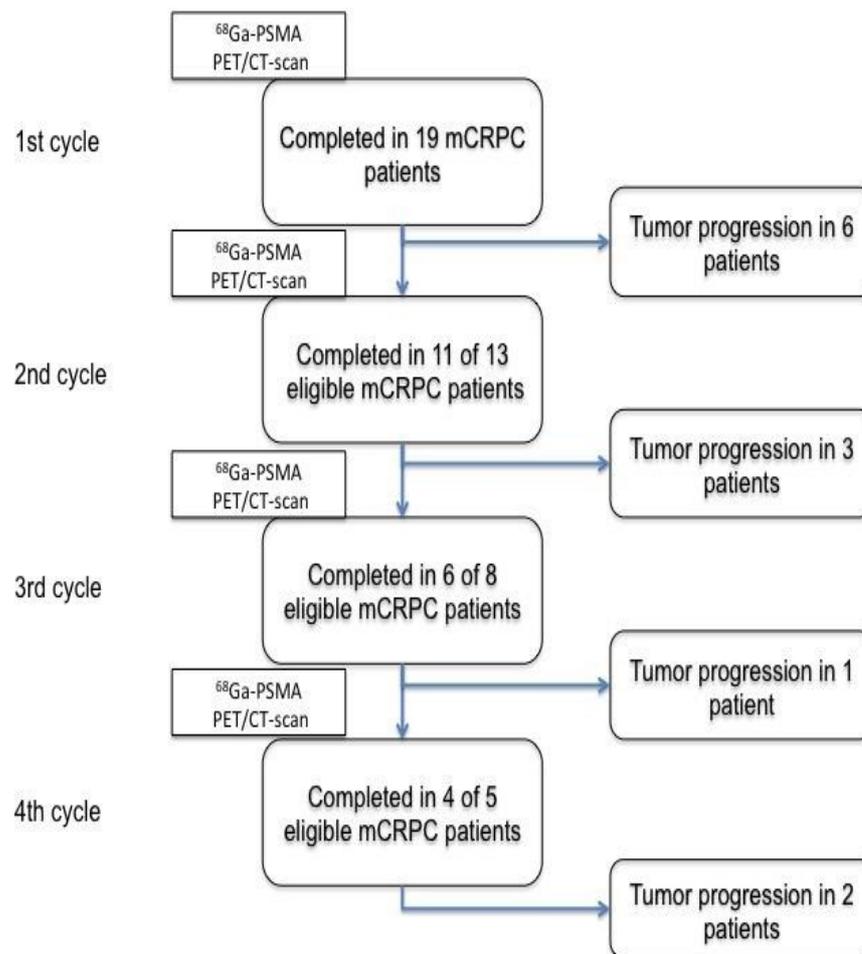


Abbildung 5 - Übersicht Behandlungszyklen

Aufgrund eines Tumorprogresses wurde die Behandlung mit ^{177}Lu -PSMA I&T bei sechs (32%) Patienten nach einem Zyklus abgebrochen. Drei (16%) Patienten schieden nach zwei Zyklen, ein (5%) Patient nach drei Zyklen aus. Vier (21%) Patienten erhielten die maximale Anzahl von vier Behandlungszyklen, hiervon kam es bei zwei (11%) Patienten bei Therapieende zu einem Tumorprogress.

Zum Zeitpunkt der Auswertung war die Behandlung bei zwei Patienten (11%) die sich im 2. Zyklus befanden, zwei Patienten (11%) im dritten Zyklus sowie einem Patienten (5%) im vierten Zyklus noch nicht abgeschlossen.

5.3.1 Ansprechen des PSA-Wertes

In Tabelle 10 ist das Verhalten des PSA Wertes nach jedem Zyklus mit ^{177}Lu -PSMA I&T dargestellt. Ein Patient hatte bei Aufnahme einen PSA-Wert von < 2 ng/ml und wurde daher nicht bei der Auswertung bezüglich Veränderung des PSA-Wertes berücksichtigt. Bei einem weiteren Patienten wurde der PSA-Wert zwar während des ersten Zyklus, jedoch aufgrund einer klinischen Verschlechterung des Patienten, nicht nach Abschluss des Zyklus bestimmt.

	End of cycle				Overall best response
	1	2	3	4	
PSA decline, n (%)					
No. of evaluable patients	17	10	6	4	17
≥ 30%	6 (35)	4 (40)	3 (50)	2 (50)	10 (59)
≥ 50%	4 (24)	4 (40)	4 (67)	2 (50)	6 (33)
≥ 90%	1 (6)	1 (10)	2 (33)	1 (25)	2 (11)
Soft tissue lesions in CT scan, n (%)					
No. of patients with target lesions according to RECIST	9	4	1	-	9
Complete remission	-	-	-	-	-
Partial remission	1 (11)	1 (25)	-	-	1 (11)
Stable disease	5 (56)	2 (50)	1 (100)	-	5 (56)
Progressive disease	3 (33)	1 (25)	-	-	3 (33)
Bone lesions in ⁶⁸ Ga-PSMA PET scan, n (%)					
No. of patients with bone lesions	18	10	5	3	18
Complete remission	-	-	-	1 (33)	1 (6)
Stable disease	12 (67)	7 (70)	4 (80)	1 (33)	11 (61)
Progressive disease	6 (33)	3 (30)	1 (20)	1 (33)	6 (33)
Integrated soft tissue and bone assessment, n (%)					
No. of evaluable patients	19	11	6	4	19
Complete remission	-	-	-	1 (25)	1 (5)
Stable disease	13 (68)	8 (73)	5 (83)	1 (25)	12 (63)
Progressive disease	6 (32)	3 (27)	1 (17)	2 (50)	6 (32)
Disease control rate*	13 (68)	8 (73)	5 (83)	2 (50)	-

Tabelle 10 - Übersicht Ergebnisse

Nach dem ersten Zyklus zeigten 5 Patienten (29%) einen PSA-Wertabfall von $\geq 30\%$, bei 4 Patienten (24%) fiel der PSA-Wert $\geq 50\%$ und bei einem Patienten (6%) $\geq 90\%$ ab.

Abbildung 6 zeigt das Ansprechen des PSA-Wertes nach dem ersten 8-wöchentlichen Behandlungszyklus und zeigt die große Varianz der Ansprechraten.

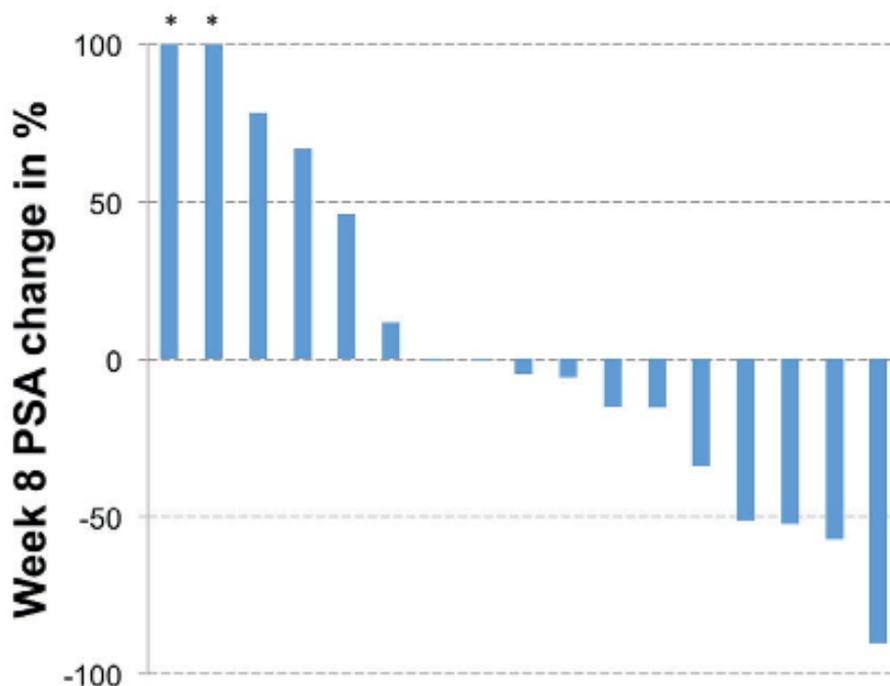


Abbildung 6 - PSA Veränderung in % nach 8 Wochen

Nach dem 2. Zyklus lag bei 5 Patienten (50%) eine PSA-Wertabfall von $\geq 30\%$ vor. 4 Patienten (40%) erzielten einen PSA-Wertabfall von $\geq 50\%$ und ein Patient (10%) von $\geq 90\%$.

Durch den dritten Behandlungszyklus konnte bei 4 Patienten (67%) eine PSA-Abnahme von $\geq 30\%$ erzielt werden. Bei 4 Patienten (67%) kam es zu einer Abnahme von $\geq 50\%$ und bei 2 Patienten (33%) zu einer Abnahme von $\geq 90\%$.

Im anschließenden vierten Zyklus erreichten jeweils 2 Patienten (50%) einen PSA-Wertabfall von $\geq 30\%$ bzw. $\geq 50\%$ und ein Patient (25%) einen Abfall von $\geq 90\%$.

Einen maximalen PSA-Wertabfall $\geq 30\%$ erreichten 10 (56%) Patienten, $\geq 50\%$ erreichten 6 (33%) Patienten und $\geq 90\%$ erreichten 2 (11%) Patienten. Abbildung 7 zeigt dieses Verhalten des PSA-Wertes anhand eines „Waterfall-Plots“.

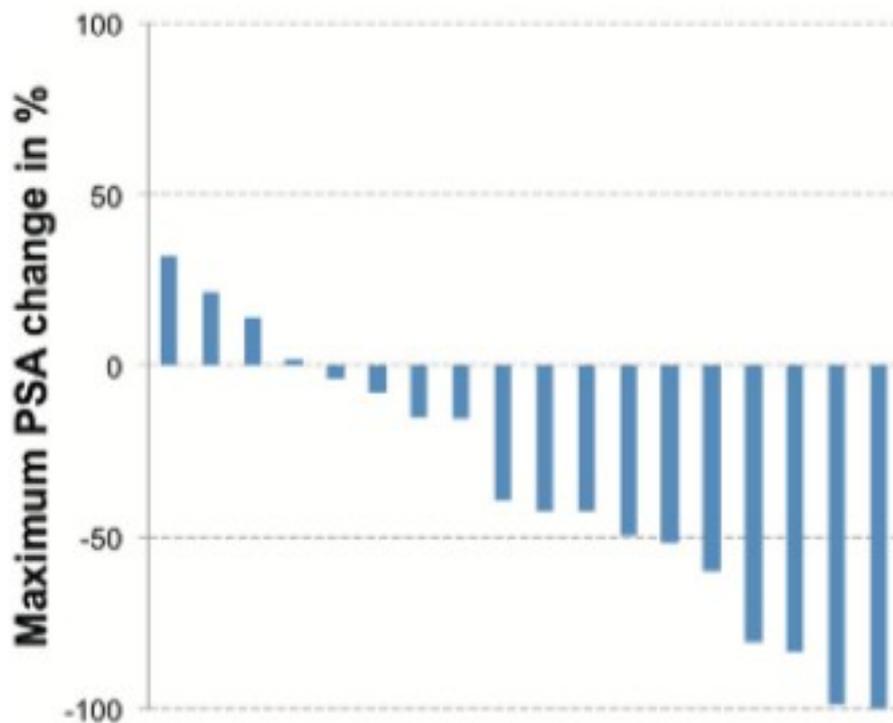


Abbildung 7 - maximale PSA-Veränderung in %

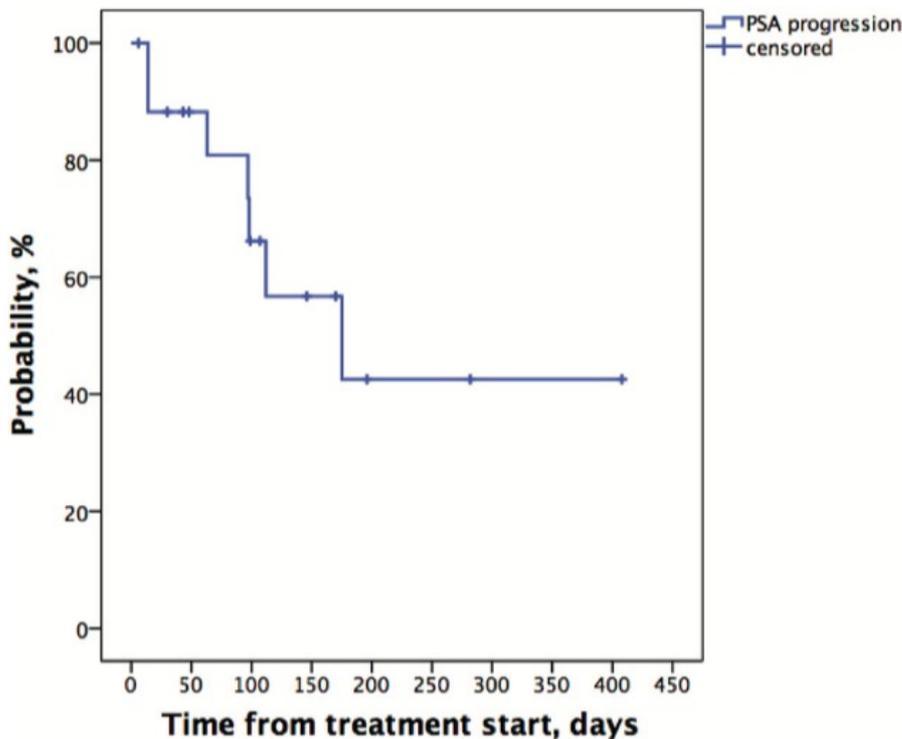


Abbildung 8 - Zeit bis zum PSA-Progress

Die Zeit bis zum Auftreten eines PSA Progresses betrug im Median 98 Tage bei einem 95%igen Konfidenzintervall von 32-164 Tagen. Abbildung 8 stellt dies graphisch als Kaplan-Meier-Kurve dar.

5.3.2 Ansprechen in der Bildgebung

In Tabelle 10 ist das Ansprechen in der Bildgebung dargestellt. Sie zeigt, dass einer (5%) der 19 ausgewerteten Patienten eine Komplettremission erreichte. Bei 12 Patienten (63%) stabilisierte sich die Erkrankung und bei 6 der 19 Patienten (32%) kam es zu einem Progress. Die disease control rate, also der Anteil der Patienten, die eine Komplettremission, ein partielles Ansprechen oder eine stabile Erkrankung aufwiesen, betrug nach dem ersten Zyklus 68% (13 von 19 Patienten). Nach dem 2. Zyklus lag sie bei 73% (8 von 11 Patienten) sowie bei 83% (5 von 6 Patienten) nach Zyklus 3. Im letzten Zyklus betrug sie 50% (2 von 4 Patienten).

5.3.3 Klinisches Ansprechen

Als eine Verbesserung des klinischen Status des Patienten wurde eine Verbesserung des ECOG Status im Vergleich zum Beginn der Behandlung gewertet. Insgesamt kam es bei 3 Patienten (16%) zu einer Verbesserung des ECOG Status von 1 auf 0. Bei drei Patienten (16%) mit ECOG 0 und acht Patienten (42%) mit einem ECOG Status von 1 zeigte sich der Allgemeinzustand stabil. Fünf Patienten (26%) zeigten eine Verschlechterung des ECOG Status von 1 auf 2.

Zu Beginn der Behandlung litten 14 Patienten unter Metastasen bedingten Knochenschmerzen. Zwei Patienten (14%) berichten im Anschluss an die Behandlung, völlig frei von Knochenschmerzen zu sein und sechs Patienten (42%) von einer Abnahme des Schmerzes. In diesem Zusammenhang ist darauf hinzuweisen, dass die Schmerzmedikation dieser Patienten im Laufe der Behandlung nicht erhöht wurde.

5.4 Ausgewählte Fälle

Im Folgenden werden zwei Patienten mit unterschiedlichem Therapieansprechen präsentiert. Der erste Patient erreichte nach einer Behandlung mit 4 Zyklen ¹⁷⁷Lu-PSMA I&T eine Komplettremission. Beim zweiten Patienten kam es bereits nach dem ersten Behandlungszyklus zu einem Progress der Erkrankung.

Patient 1, ein 71-jähriger Mann erhielt die Behandlung mit ¹⁷⁷Lu-PSMA-I&T als Fünftlinientherapie. Zuvor war er mit 75mg/m² Docetaxel im 3-Wochenschema als Erstlinientherapie behandelt worden. Es folgte die Behandlung mit Abirateron als Zweitlinientherapie sowie sich daran anschließend die Behandlung mit Enzalutamid als Drittlinie und Radium 223 als Viertlinientherapie.

Zu Beginn der Behandlung betrug sein ECOG Status 1. Dieser verringerte sich nach Zyklus 1 der ¹⁷⁷Lu-PSMA I&T Behandlung auf 0. Der PSA-Wert lag am Anfang der

Behandlung bei 755ng/ml und war nach dem 4. Zyklus unter die Nachweisgrenze gefallen.

Lagen am Anfang der Behandlung noch multiple Knochenmetastasen vor, waren diese nach dem 4. Behandlungszyklus im 68Ga-PSMA PET/CT nicht mehr nachweisbar. Auch ein ^{11}C -Choline PET/CT konnte keine Knochenmetastasen nachweisen. Diese Komplettremission hielt bis 13 Monate nach Ende der Behandlung an.

Abbildung 9 zeigt das 68Ga-PSMA PET/CT dieses Patienten nach dem 1.-4. Behandlungszyklus. Hierbei zeigt sich nach jedem Zyklus eine deutliche Verringerung der Metastasenlast. Nach dem 4. Behandlungszyklus zeigt sich eine Komplettremission.

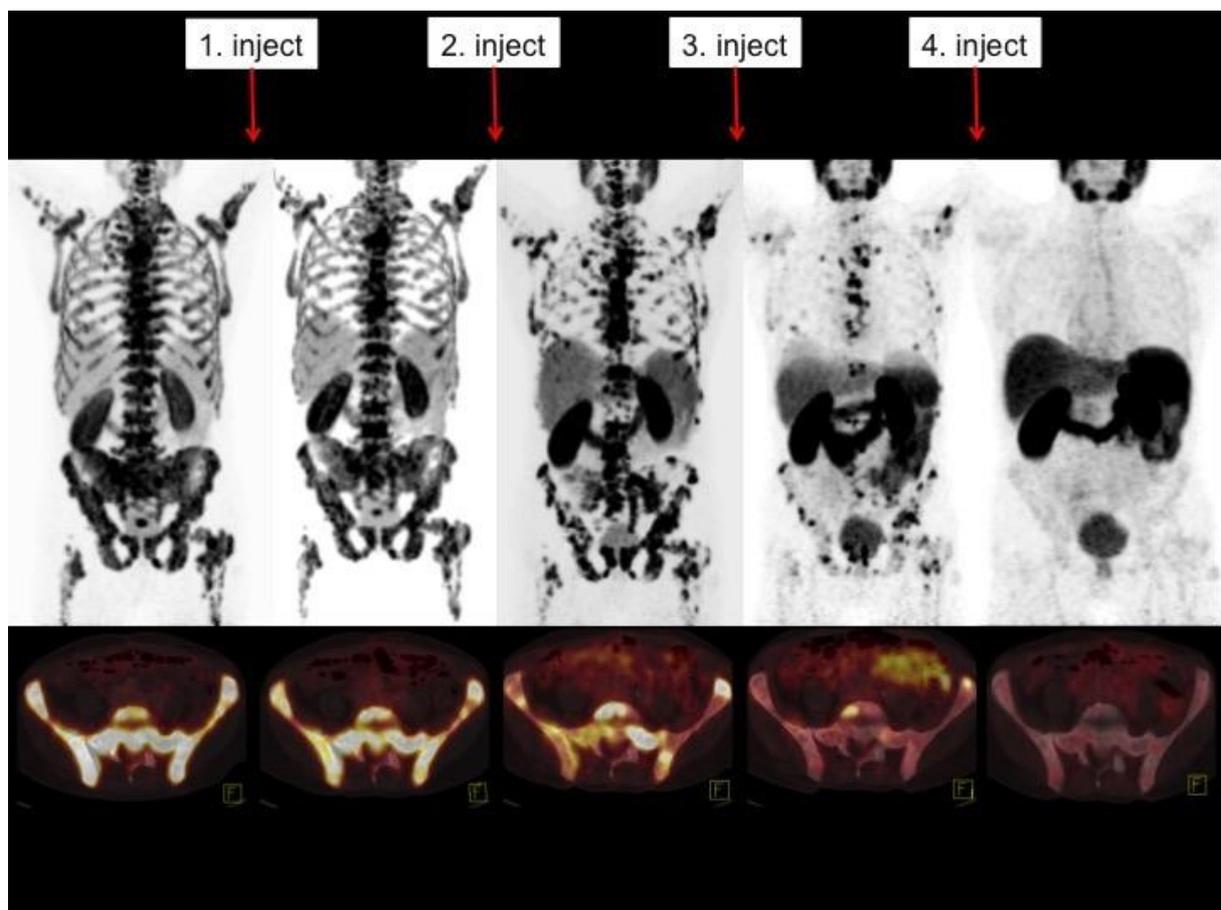


Abbildung 9 - PSMA PET/CT Verlauf bis zur Komplettremission

Patient 2, ein 73-jähriger Mann, erhielt einen Zyklus ^{177}Lu -PSMA-I&T als Fünftlinientherapie. Zuvor hatte er als Erst- und Zweitlinientherapie eine Behandlung mit Docetaxel sowie als Drittlinientherapie Abirateron und als Viertlinientherapie Enzalutamid erhalten. Sein ECOG Status zu Behandlungsbeginn betrug 1. Zu Beginn der Behandlung litt er unter Knochen- und Lymphknotenmetastasen. Trotz ^{177}Lu -PSMA-I&T Behandlung verschlechterte sich sein klinischer Allgemeinzustand. So stieg sein ECOG-Status auf 2. Sein PSA-Wert erhöhte sich von 125 auf 182ng/ml. Nach einem Behandlungszyklus traten darüber hinaus mehrere neue Knochenmetastasen auf. Abbildung 10 zeigt das ^{68}Ga -PSMA PET/CT dieses Patienten vor und nach einem Zyklus ^{177}Lu -PSMA I&T .

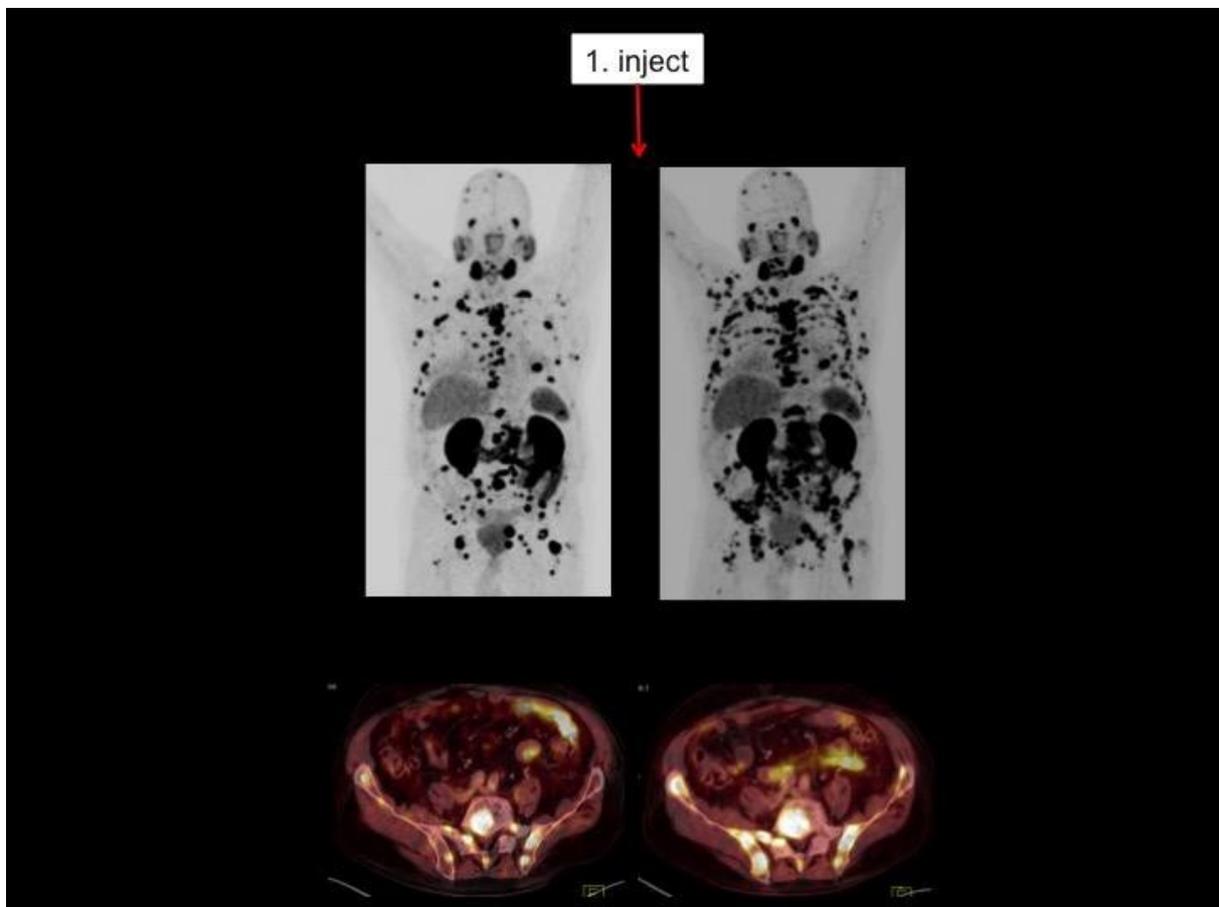


Abbildung 10 PSMA-PET/CT Krankheitsprogress nach Zyklus 1

6 Diskussion

Auch wenn aufgrund des kleinen Patientenkollektivs nur begrenzte Aussagen möglich sind, so ist davon auszugehen, dass es sich bei der Radioligandentherapie mit ¹⁷⁷Lutetium I&T um einen Heilversuch handelt, der sich für Patienten mit mCRPC eignet, die bereits mehrere andere Behandlungsregime erhalten haben. Es konnte gezeigt werden, dass es neben der PSA-Abnahme nicht nur zu einem verzögerten PSA-Progress sondern auch zu einem Ansprechen in der Bildgebung kommt. Darüber hinaus profitierten die Patienten klinisch von der Behandlung. Dreiviertel der Patienten zeigten einen stabilen oder verbesserten ECOG Status und mehr als die Hälfte der Patienten mit Schmerzen, die durch Knochenmetastasen verursacht wurden, erzielten eine Schmerzreduktion oder komplette Schmerzfreiheit.

6.1 Limitationen der PSMA-PET/CT Diagnostik

Die diagnostische Treffsicherheit zur Detektion von Weichteil bzw. Knochenmetastasen mittels CT oder Knochenszintigraphie ist begrenzt (Hövels *et al.*, 2008). Das ⁶⁸Ga-PSMA-PET/CT stellt ein Verfahren dar, welches sowohl dem CT (Maurer, Gschwend, *et al.*, 2016) als auch der Knochenszintigraphie hinsichtlich seiner Sensitivität als auch seiner Spezifität überlegen ist (Pyka *et al.*, 2016). Limitiert wurde die Auswertung im vorliegenden Fall jedoch durch das Fehlen von standardisierten Kriterien zur Bewertung des Ansprechens der Behandlung. Zur Bewertung von Knochenmetastasen wurden daher die PCWG2 Kriterien verwendet und für Weichteilmetastasen die RECIST Kriterien. Langfristig sind einheitliche und damit vergleichbare Kriterien zur Beurteilung des PSMA-PET/CTs dringend erforderlich.

Die höhere Sensitivität des ⁶⁸Ga-PSMA-PET/CT kann zu einer früheren und genaueren Detektion von Metastasen und somit aufgrund der Detektion eines Progresses zu einem früheren Abbruch des Heilversuchs geführt haben, als es bei einem CT oder Knochenszintigraphie der Fall gewesen wäre. Dies zeigt die große Bedeutung des PSMA PET/CTs bei der Behandlung des Prostatakarzinoms. So kann eine genauere Detektion von Metastasen zu einem Up-Staging (Fendler *et al.*, 2019)

und damit verbunden zu therapeutischen Konsequenzen bei der Behandlung der Patienten führen. Verglichen mit der konventionellen Bildgebung detektiert das PSMA-PET/CT bis zu 27 % zuvor undiagnostizierte Karzinome im Bereich der Prostata beziehungsweise der Prostataloge. In bis zu 39 % der Fälle kann ein zusätzlicher Befall der Lymphknoten sowie bei 16 % der Patienten ein Nachweis zuvor undetektierter viszeraler Metastasen (Roach *et al.*, 2018) erfolgen.

Dennoch gibt es Hinweise darauf, dass das PSMA-PET/CT Metastasen erst ab einer gewissen Größe bzw. ab einem gewissen PSMA-Expressionslevel nachweisen kann (Perera *et al.*, 2016). Lymphknotenmetastasen um 4mm konnten in einer Studie durch dieses Bildgebungsverfahren nicht mehr nachgewiesen werden (Budäus *et al.*, 2016). Es ist daher möglich, dass es trotz negativem Befund im ⁶⁸Ga-PSMA-PET/CT bereits zu einer weiteren Mikrometastasierung gekommen ist.

6.2 Nebenwirkungen

Hinsichtlich der Nebenwirkungen zeigte die Radioligandentherapie mit ¹⁷⁷Lu-PSMA-I&T ein ausgezeichnetes Ergebnis. Es kam in dem vorliegenden Patientenkollektiv zu keinen Nebenwirkungen von Grad 3-4. Das häufigste unerwünschte Ereignis, das der Therapie zuzuschreiben war, war eine Xerostomie. Bei den meisten Patienten trat diese Mundtrockenheit innerhalb einer Woche nach Therapiebeginn auf und verschwand innerhalb von 1-2 Wochen wieder vollständig.

Da bei den behandelten Patienten die Tumorerkrankung schon weit fortgeschritten war, können weitere dokumentierte Nebenwirkungen wie Müdigkeit und Gewichtsabnahme durch die Tumorerkrankung verursacht sein.

Die angegebene Nebenwirkung Obstipationen steht möglicherweise nicht unmittelbar mit der ¹⁷⁷Lu-PSMA-I&T Behandlung in Zusammenhang. Differentialdiagnostisch ist es möglich, dass sie durch die Gabe von Schmerzmedikationen beispielsweise bei Tumorschmerz verursacht wurde.

Hinsichtlich der hämatologischen Nebenwirkungen ist zu berücksichtigen, dass viele der Männer unter Knochenmetastasen litten. Somit ist es möglich, dass die dokumentierte Einschränkung der Knochenmarksfunktion mit Anämien und Thrombozytopenien durch die Knochenmetastasen bedingt sind und nicht durch die Behandlung mit ^{177}Lu -PSMA I&T.

In einer Metaanalyse wurde bei Patienten mit signifikanten Knochenmetastasen in 10-20% der Fälle eine Anämie oder Thrombozytopenie Grad 1-2 beschrieben. Bei Patienten ohne signifikante Belastung durch Skelettmetastasen zeigte sich auch keine signifikanten Effekte auf das Knochenmark (Emmett *et al.*, 2017).

6.3 Dosimetrie

Die Nieren stellen aufgrund ihrer erhöhten Aufnahme des Tracers ein „kritisches Organ“ bei der ^{177}Lu -PSMA-I&T Therapie dar. Weitere Organe mit einer vermehrten Tracer Aufnahme sind die Leber, Milz, Speicheldrüsen sowie der Dünndarm (Lütje *et al.*, 2015). Dies deckt sich mit der erhöhten PSMA-Expression, die für diese Organe beschrieben ist (Silver, D.A., Pellicer, I., Fair, W.R., Heston, W.D., and Cordon-Cardo, 1997). In dem vorliegenden Patientenkollektiv wurde das Behandlungsschema für die Therapie mit ^{177}Lu -PSMA I&T analog des etablierten Behandlungsschemas für neuroendokrine Tumore angewendet. Somit erhielten die Patienten eine Dosis von 7,4 GBq alle 8 Wochen. Um die Nieren zu schützen, wurde zusätzlich die Anzahl der Zyklen auf 4 begrenzt. Diese Grenze scheint aufgrund biologischer Unterschiede jedoch möglicherweise nicht für die Behandlung mit ^{177}Lu -PSMA I&T beim mCRPC zu gelten. Es könnte daher also die Gabe einer höheren Dosis als auch die Gabe von mehr als 4 Zyklen möglich sein. Möglicherweise würde eine höhere Dosis zu einem besseren Tumoransprechen führen. Eine Gabe von mehr als 4 Zyklen könnte zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens führen. Darüber hinaus ist darüber nachzudenken, den Abstand zwischen den einzelnen Zyklen von 8 auf 6 Wochen zu reduzieren. Dies könnte dazu führen, den Progress der Erkrankung weiter zu reduzieren.

6.4 Vergleich mit einem anderen Patientenkollektiv

Hofman et al. führten eine prospektive Phase-II-Studie mit ^{177}Lu -PSMA-617 durch. Sie erzielten bei denen von ihnen behandelten Patienten deutlich bessere Ansprechraten. Insgesamt behandelten sie zunächst 30 Patienten in einem 6-wöchigen Abstand. Die applizierte Dosis betrug 6GBq und wurde abhängig von der Tumorlast, des Patientengewichts und der Nierenfunktion angepasst. Die mittlere verabreichte Dosis betrug 7,5 GBq pro Zyklus. Der primäre Endpunkt, ein PSA-Rückgang von 50% oder mehr, wurde bei 17 (57%) Patienten (95% CI 37-75) erreicht. 21 (70%) Patienten erreichten einen PSA-Rückgang von mindestens 30%, 13 (43%) Patienten (20-56) von mindestens 80% und sechs (20%) Patienten von 96% oder mehr. 29 (97%) von 30 Patienten wiesen einen PSA-Rückgang auf. Zwei (7%) Patienten erreichten einen PSA-Nadir von 0-2 $\mu\text{g/L}$ oder niedriger, der nach 530 und 379 Tagen Follow-up anhaltend waren. In der Bildgebung (PSMA-PET bzw. FDG PET/CT und im Knochenszintigramm) zeigten 40% der Patienten ein vollständiges Ansprechen, 37% ein partielles Ansprechen und 37% eine stabile Erkrankung. Hinsichtlich der Patientencharakteristika ist zu erwähnen, dass 29 Patienten (97%) zu Studienbeginn unter Knochenmetastasen, 24 Patienten (80%) unter Lymphknotenmetastasen und 4 Patienten (17%) unter viszerale Metastasen litten (Hofman *et al.*, 2018). Verglichen mit dem dieser Arbeit zugrunde liegendem Patientenkollektiv zeigte sich bei einer geringeren Anzahl von Patienten eine viszerale Metastasierung (32% vs. 17%). Somit könnte eine Erklärung für die besseren Ansprechraten der Behandlung sein, dass die Patienten sich in einem weniger weit fortgeschrittenem Krankheitsstadium befanden. Auch wurde ein kürzeres Zeitintervall zwischen den Behandlungszyklen gewählt (6 vs. 8 Wochen) und hierdurch möglicherweise ein vorzeitiger Progress verhindert.

Hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils zeigte sich bei den nicht-hämatologischen Nebenwirkungen ebenfalls am häufigsten eine Mundtrockenheit (87%). 53% der Patienten litten unter einer Fatigue. Berichte über eine Obstipation liegen nicht vor. Darüber hinaus wurde bei 17% der Patienten über eine Trockenheit der Augen von Grad 1-2 berichtet.

Eine Thrombozytopenie Grade 3-4 trat bei 27% Patienten auf. Bei 13% dieser Patienten ist dies möglicherweise auf die Behandlung mit ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 zurückzuführen. Bei den restlichen 14% der Patienten lag die Ursache in einer Tumorprogression im Knochenmark. Anämien und Neutropenien, die durch die Gabe von ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 verursacht wurden, traten bei vier (13%) bzw. zwei (7%) Patienten auf.

Drei Patienten hatten symptomatische krankheitsbedingte Skelett Ereignisse (Rückenmarkskompression, traumatische Hüftfraktur und Schädelbasis mit Ophthalmoplegie), die mit Radiotherapie oder Operation behandelt wurden, was zu einer Verzögerung, aber nicht zum Abbruch der weiteren ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 Behandlung führte. Es traten keine renalen toxischen Effekte auf (Hofman *et al.*, 2018).

Violet *et al.* veröffentlichten die Langzeitergebnisse dieser gleichen Kohorte, einschließlich einer Erweiterung um 20 Patienten. Ein PSA-Abfall von mindestens 50 % wurde bei 32 von 50 Patienten (64%) erreicht, darunter erzielten 22 Patienten (44%) einen Rückgang von mindestens 80 %. Von 27 Patienten mit Weichteilmetastasen erreichten 15 (56%) ein Ansprechen gemäß der RECIST 1.1. Kriterien. Die häufigsten auf ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 zurückzuführende Toxizitäten Grad 1-2 waren selbstlimitierende Mundtrockenheit (66%) sowie eine vorübergehende Übelkeit (48%). Als Grad 3-4 bzw. Grad 3 Nebenwirkungen wurden eine Thrombozytopenie (10%) bzw. Anämie (10%) beschrieben. Der Schweregrad des BPI nahm darüber hinaus zu allen Zeitpunkten ab. Bei einem medianen Follow-up von 31,4 Monaten betrug das mediane Gesamtüberleben 13,3 Monate mit einem statistisch signifikant längeren Gesamtüberleben von 18,4 Monaten bei Patienten, die einen PSA-Abfall $\geq 50\%$ hatten (Violet *et al.*, 2020).

Calais *et al.* konnten in einer weiteren prospektiven Phase II Studie mit 43 Patienten diese Ergebnisse bestätigen. Patienten mit einem PSA-Abfall von $\geq 50\%$ nach 2 Zyklen hatten im Median ein längeres Gesamtüberleben (20,1 Monate vs. 13,6 Monate) (Calais *et al.*, 2020).

6.5 Auswahl eines geeigneten Patientenklientels

Die PSMA-Ligandentherapie zeigt insgesamt heterogene Ansprechraten. Es sollte daher versucht werden, die Patienten, die von dieser Behandlung besonders profitieren im Vorfeld zu selektionieren. Einen Ansatz hierfür kann es sein, neben dem PSMA PET/CT auch ein FDG-PET/CT durchzuführen. Diese Idee hat ihren Ursprung bei der Behandlung von Patienten mit neuroendokrinen Tumoren mittels Peptidrezeptor-Radionuklidtherapie. Bei diesen Patienten wurde durch die Kombination dieser beiden Bildgebungsverfahren die Tumorerogenität visualisiert. Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung wiesen häufig eine FDG-vermittelte Erkrankung mit geringer oder fehlender Somatostatinrezeptorexpression auf. Sie besitzen eine deutlich schlechte Prognose. Thang et al. übertrugen diese Annahme auf die Behandlung von Patienten mit Prostatakarzinom. Sie schlossen daher Patienten mit niedriger PSMA-Expression oder diskordantem Ergebnis (positiver Befund im FDG-PET, negativer Befund im PSMA-PET/CT) aus ihren Patientenkollektiv aus (Thang *et al.*, 2019).

Insgesamt waren mehr als die Hälfte (61%) der metastasierten Läsionen, insbesondere in der Leber diskordant (FDG > PSMA-Aufnahme) (Thang *et al.*, 2019). Eine genauere Analyse dieser Patientengruppe, die keine PSMA-Ligandentherapie erhielt, zeigte dass sie eine mediane Überlebenszeit von 2,5 Monaten hatte.

Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass Patienten, die im FDG-PET ein Tumolvolumen über 500ml hatten ein kürzeres Gesamtüberleben besitzen (Ferdinandus *et al.*, 2018). Heck et al. stellten darüber hinaus fest, dass Patienten mit viszerale Metastasen ein schlechteres Gesamtüberleben besitzen als Patienten ohne viszerale Metastasen. So betrug ihr Gesamtüberleben im Median 7,6 Monate. Patienten ohne viszerale Metastasen wiesen ein Gesamtüberleben von 14 Monaten auf. Ferner konnte gezeigt werden, dass eine erhöhte Laktatdehydrogenase mit einem schlechteren Gesamtüberleben assoziiert ist. Der Einfluss der alkalischen Phosphatase konnte hier nur in der univariablen Analyse festgestellt werden, durch das Cox Regressionsmodell jedoch nicht bestätigt werden (Heck *et al.*, 2019). Yordanova et al. zeigten jedoch, dass Männer mit stabiler oder verminderter ALP nach

der Behandlung ein längeres Gesamtüberleben aufwiesen als Männer, deren ALP erhöht war (Yordanova *et al.*, 2019).

7 Fazit

Die Radioligandentherapie mit bis zu 4 Zyklen von ^{177}Lu -PSMA-I&T zeigt aufgrund ihrer geringen Toxizität ein ausgezeichnetes Sicherheitsprofil, bei gleichzeitig guter Aktivität. Insbesondere bei Patienten mit erschöpften Behandlungsalternativen zeigt ihre Anwendung ein Ansprechen in der Bildgebung, auf den PSA-Wert sowie auf die Klinik des Patienten. Diese Wirksamkeit scheint unabhängig von etwaigen Vorbehandlungen zu sein. Aufgrund des für diese Arbeit vorliegenden kleinen Patientenkollektivs sollten daher weitere prospektive Evaluationen in größeren Patientengruppen erfolgen, wie es bereits nach Abschluss dieser Arbeit geschehen ist. So vergleicht beispielsweise die multinationale, randomisierte Phase-III-Zulassungsstudie „VISION“ Patienten, die eine alleinige best standard of care erhalten mit Patienten die eine ^{177}Lu -PSMA-617 Therapie zzgl. einer best standard care erhalten (Endocyte, 2019).

Darüber hinaus sollte die Behandlung mit ^{177}Lu -PSMA-I&T mit bereits bewährten Therapieverfahren verglichen werden. Dies ist bereits in der TheraP Studie geschehen. Die Patienten erhielten entweder eine Behandlung mit ^{177}Lu -PSMA-617 oder eine Cabazitaxel-Chemotherapie. Die Studie untersuchte die Effekte auf die PSA-Ansprechrates, die Schmerzreduktion, das progressionsfreie Überleben, die Lebensqualität sowie die Häufigkeit und Schwere von Nebenwirkungen (Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group, 2019). Erste Ergebnisse zeigen eine bessere PSA-Ansprechrates der ^{177}Lu -PSMA-617 Therapie bei geringeren Grad 3-4 Nebenwirkungen und einem längeren progressionsfreien Überleben im Vergleich zur Cabazitaxel Gruppe (Hofman *et al.*, 2020).

Auch könnte die Kombination von ^{177}Lu -PSMA-I&T mit weiteren Substanzen zu einer Verbesserung der Ansprechrates führen. Die PRINCE Studie untersucht dies, indem sie die Behandlung mit ^{177}Lu -PSMA-617 mit Pembrolizumab kombiniert (Peter MacCallum Cancer Center, 2019b). In der LuPARP Studie erfolgt eine Kombination von ^{177}Lu -PSMA mit Olaparib (Peter MacCallum Cancer Center, 2019a).

Ferner gilt es zu erforschen, ob die Behandlung mit ^{177}Lu -PSMA-I&T bereits in früheren Tumorstadium zur Anwendung kommen könnte und so beispielsweise eine Metastasierung hinauszögern kann. Auch könnte sie einen Effekt als präoperative neoadjuvante Behandlung bei high-risk Tumoren besitzen.

Zusammenfassend kann die Lu-PSMA Therapie als ein vielversprechendes neues Therapieverfahren betrachtet werden, dessen Potential es durch viele weiteren Studien zu erforschen gilt.

8 Zusammenfassung

Auch wenn aufgrund des kleinen Patientenkollektivs nur begrenzte Aussagen zur Behandlung mit ^{177}Lu -PSMA-I & T möglich sind, so ist davon auszugehen, dass es sich bei der Radioligandentherapie um eine Therapiemöglichkeit handelt, von dem Patienten mit metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom profitieren.

Es konnte gezeigt werden, dass es neben der PSA-Abnahme nicht nur zu einem Ansprechen in der Bildgebung, sondern auch zu einer Verbesserung des klinischen Zustandes der Patienten kommt. Dreiviertel der Patienten zeigten einen stabilen oder verbesserten ECOG Status und mehr als die Hälfte der Patienten mit Schmerzen, die durch Knochenmetastasen verursacht wurden, erzielten eine Schmerzreduktion oder komplette Schmerzfreiheit. Darüber hinaus zeigte die Behandlung nur geringe Nebenwirkungen.

Es bedarf jedoch noch weiterer Studien, um die Patienten zu identifizieren, die besonders gut auf die Behandlung ansprechen. Sollte es gelingen, diese zu detektieren, so stellt die Therapie mit ^{177}Lu -PSMA-I & T eine neue, weitere Behandlungsmöglichkeit für Patienten mit einem metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom dar, für die bisher keine weiteren Behandlungsalternativen zur Verfügung standen.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 - Angriffspunkte der Hormontherapie.....	20
Abbildung 2 - PSMA Struktur.....	25
Abbildung 3 - Lutetium PSMA Ligandentherapie.....	26
Abbildung 4 - Ablauf eines Behandlungsregimes.....	35
Abbildung 5 - Übersicht Behandlungszyklen.....	43
Abbildung 6 - PSA Veränderung in % nach 8 Wochen.....	46
Abbildung 7 - maximale PSA-Veränderung in %.....	47
Abbildung 8 - Zeit bis zum PSA-Progress.....	48
Abbildung 9 - PSMA PET/CT Verlauf bis zur Komplettremission.....	50
Abbildung 10 - PSMA-PET/CT Krankheitsprogress nach Zyklus 1.....	51

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 - Klassifikation des Prostatakarzinoms nach der WHO 2016.....	4
Tabelle 2 - TNM Klassifikation des Prostatakarzinoms	6
Tabelle 3 - Grading nach Gleason	7
Tabelle 4 - ECOG Leistungsstatus	31
Tabelle 5 - Einschlusskriterien	32
Tabelle 6 - Ausschlusskriterien	33
Tabelle 7 - Übersicht der Patientencharakteristika	39
Tabelle 8 - Nebenwirkungen 3,7 GBq.....	41
Tabelle 9 - Nebenwirkungen 7,4GBq.....	42
Tabelle 10 - Übersicht Ergebnisse.....	45

Literaturverzeichnis

Afshar-Oromieh, A. *et al.* (2013) 'Pet imaging with a [68ga]gallium-labelled psma ligand for the diagnosis of prostate cancer: Biodistribution in humans and first evaluation of tumour lesions', *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 40(4), pp. 486–495. doi: 10.1007/s00259-012-2298-2.

Andriole, G. L. *et al.* (2012) 'Prostate cancer screening in the randomized prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial: Mortality results after 13 years of follow-up', *Journal of the National Cancer Institute*, 104(2), pp. 125–132. doi: 10.1093/jnci/djr500.

Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group (2019) *A Trial of 177Lu-PSMA617 Theranostic Versus Cabazitaxel in Progressive Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (TheraP)*. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03392428>.

Beer, T. M. *et al.* (2014) 'Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy', *New England Journal of Medicine*, 371(5), pp. 424–433. doi: 10.1056/NEJMoa1405095.

Benesová, M. *et al.* (2015) 'Preclinical evaluation of a tailor-made DOTA-conjugated PSMA inhibitor with optimized linker moiety for imaging and endoradiotherapy of prostate cancer', *Journal of Nuclear Medicine*, 56(6), pp. 914–920. doi: 10.2967/jnumed.114.147413.

Bratt, O. *et al.* (2016) 'Family History and Probability of Prostate Cancer, Differentiated by Risk Category: A Nationwide Population-Based Study', *J Natl Cancer Inst*, 108(10). doi: 10.1093/jnci/djw110.

Budäus, L. *et al.* (2016) 'Initial Experience of 68Ga-PSMA PET/CT Imaging in High-risk Prostate Cancer Patients Prior to Radical Prostatectomy', *European Urology*, 69(3), pp. 393–396. doi: 10.1016/j.eururo.2015.06.010.

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (2018) *BfArM - Rote-Hand-Briefe und Informationsbriefe - Radium-223-dichlorid (Xofigo®): Neue Einschränkungen für den Gebrauch aufgrund von erhöhtem Frakturrisiko und einem Trend zu erhöhter Mortalität*. Available at: <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2018/rhb-xofigo2.html> (Accessed: 27 December 2020).

Calais, J. *et al.* (2020) ' Overall survival after 177 Lu-PSMA-617 molecular radiotherapy

in patients with metastatic castrate-resistant prostate cancer: Post-hoc analysis of a prospective phase II trial. ', *Journal of Clinical Oncology*, 38(15_suppl), pp. 5549–5549. doi: 10.1200/jco.2020.38.15_suppl.5549.

Chang, S. S. (2004) 'Overview of prostate-specific membrane antigen.', *Reviews in urology*, 6 Suppl 10(Figure 1), pp. S13-8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16985927><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC1472940>.

Clemens, K. *et al.* (2018) 'Targeted Alpha Therapy of mCRPC with 225 Actinium-PSMA-617: Swimmer-Plot analysis suggests efficacy regarding duration of tumor-control', *Journal of Nuclear Medicine*. doi: 10.2967/jnumed.117.203539.

Eiber, M. *et al.* (2017) 'Prostate-Specific Membrane Antigen Ligands for Imaging and Therapy', *J Nucl Med*, 58, pp. 67–76. doi: 10.2967/jnumed.116.186767.

Eisenberger, M. *et al.* (2017) 'Phase III study comparing a reduced dose of cabazitaxel (20 mg/m²) and the currently approved dose (25 mg/m²) in postdocetaxel patients with metastatic castration-resistant prostate cancer - PROSELICA', *Journal of Clinical Oncology*, 35(28), pp. 3198–3206. doi: 10.1200/JCO.2016.72.1076.

Eisenhauer, E. A. *et al.* (2009) 'New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1)', *European Journal of Cancer*, 45(2), pp. 228–247. doi: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.

Emmett, L. *et al.* (2017) 'Lutetium 177 PSMA radionuclide therapy for men with prostate cancer: a review of the current literature and discussion of practical aspects of therapy', *Journal of Medical Radiation Sciences*, 64(1), pp. 52–60. doi: 10.1002/jmrs.227.

Endocyte (2019) *Study of 177Lu-PSMA-617 In Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer (VISION)*. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03511664>.

Evans, J. C. *et al.* (2016) 'The therapeutic and diagnostic potential of the prostate specific membrane antigen/glutamate carboxypeptidase II (PSMA/GCPII) in cancer and neurological disease', *British Journal of Pharmacology*, pp. 3041–3079. doi: 10.1111/bph.13576.

Farolfi A., F. W. *et al.* (2019) 'Theranostics for Advanced Prostate Cancer: Current Indications and Future Developments', *European Urology Oncology*, 2(2), pp. 152–162.

Fendler, W. P. *et al.* (2019) 'Prostate-Specific Membrane Antigen Ligand Positron-

Emission Tomography in Men with Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer', *Clinical Cancer Research*, p. clincanres.1050.2019. doi: 10.1158/1078-0432.ccr-19-1050.

Ferdinandus, J. *et al.* (2018) 'Prognostic value of baseline imaging parameters prior to therapy with ¹⁷⁷Lu-PSMA-617', *Journal of Nuclear Medicine*, 59(supplement 1), pp. 84–84. Available at: http://jnm.snmjournals.org/cgi/content/short/59/supplement_1/84 (Accessed: 11 December 2019).

Ghosh, A. and Heston, W. D. W. (2004) 'Tumor target prostate specific membrane antigen (PSMA) and its regulation in prostate cancer', *Journal of Cellular Biochemistry*, 91(3), pp. 528–539. doi: 10.1002/jcb.10661.

Giesel, F. L. *et al.* (2016) '¹⁸F-Labelled PSMA-1007 shows similarity in structure, biodistribution and tumour uptake to the theragnostic compound PSMA-617', *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 43(10), pp. 1929–1930. doi: 10.1007/s00259-016-3447-9.

Hautmann, R. and Gschwend, J. (2014) *Urologie*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag. doi: 10.1007/978-3-642-34319-3.

Heck, M. M. *et al.* (2019) 'Treatment Outcome, Toxicity, and Predictive Factors for Radioligand Therapy with ¹⁷⁷Lu-PSMA-I&T in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer(Figure presented.)', *European Urology*, 75(6), pp. 920–926. doi: 10.1016/j.eururo.2018.11.016.

Heck, M. M., Kübler, H. and Gschwend, J. (2015) 'Therapie des Metastasierten Prostatakarcinoms', *Tumorzentrum München, Jahrbuch*, pp. 145–156.

Hegele, A. Skrobek, L. (2016) *Urologie essentials*. Stuttgart, New York, Dehli, Rio: Thieme Verlagsgruppe.

Hofman, M. S. *et al.* (2018) '[¹⁷⁷ Lu]-PSMA-617 radionuclide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPSMA trial): a single-centre, single-arm, phase 2 study', *The Lancet Oncology*, 19(6), pp. 825–833. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30198-0.

Hofman, M. S. *et al.* (2020) 'TheraP: A randomised phase II trial of ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 (LuPSMA) theranostic versus cabazitaxel in metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC) progressing after docetaxel: Initial results (ANZUP protocol 1603). ', *Journal of Clinical Oncology*, 38(15_suppl), pp. 5500–5500. doi: 10.1200/jco.2020.38.15_suppl.5500.

Hövels, A. M. *et al.* (2008) 'The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis', *Clinical Radiology*, 63(4), pp. 387–395. doi: 10.1016/j.crad.2007.05.022.

Humphrey, P. A. *et al.* (2016) 'The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs—Part B: Prostate and Bladder Tumours', *European Urology*, 70(1), pp. 106–119. Available at: <https://www.europeanurology.com/action/showPdf?pii=S0302-2838%2816%2900205-0> (Accessed: 27 December 2020).

James, N. D. *et al.* (2017) 'Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy', *New England Journal of Medicine*, 377(4), pp. 338–351. doi: 10.1056/NEJMoa1702900.

Kawakami, M. and Nakayama, J. (1997) 'Enhanced expression of prostate-specific membrane antigen gene in prostate cancer as revealed by in situ hybridization', *Cancer Research*, 57(12), pp. 2321–2324.

Kohli, M. and Tindall, D. J. (2010) 'New Developments in the Medical Management of Prostate Cancer', pp. 77–86. doi: 10.4065/mcp.2009.0442.

Leitlinienprogramm Onkologie (2019) 'Leitlinienprogramm Onkologie, S3-Leitlinie Prostatakarzinom, Version 5.1, 05/2019', pp. 1–345. Available at: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostata_5_0/LL_Prostatakarzinom_Langversion_5.1.pdf.

Lütje, S. *et al.* (2015) 'PSMA ligands for radionuclide imaging and therapy of prostate cancer: Clinical status', *Theranostics*, 5(12), pp. 1388–1401. doi: 10.7150/thno.13348.

Martini-Klinik (2019) *PREDICT-Studie*. Available at: <https://www.martini-klinik.de/nl/fuer-aerzte/martini-klinik/forschung-und-wissenschaft/predict-studie/>.

Maurer, T., Eiber, M., *et al.* (2016) 'Current use of PSMA-PET in prostate cancer management', *Nature Reviews Urology*, 13(4), pp. 226–235. doi: 10.1038/nrurol.2016.26.

Maurer, T., Gschwend, J. E., *et al.* (2016) 'Diagnostic efficacy of 68Gallium-PSMA positron emission tomography compared to conventional imaging for lymph node staging of 130 consecutive patients with intermediate to high risk prostate cancer', *Journal of Urology*, 195(5), pp. 1436–1443. doi: 10.1016/j.juro.2015.12.025.

Oken, M. M., Creech, R. H. and Davis, T. E. (1982) 'Toxicology and response criteria

of the Eastern Cooperative Oncology Group', *American Journal of Clinical Oncology: Cancer Clinical Trials*, 5(6), pp. 649–655. doi: 10.1097/00000421-198212000-00014.

Parker, C. *et al.* (2013) 'new england journal', pp. 213–223. doi: 10.1056/NEJMoa1213755.

Perera, M. *et al.* (2016) 'Sensitivity, Specificity, and Predictors of Positive 68Ga–Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis', *European Urology*, 70(6), pp. 926–937. doi: 10.1016/j.eururo.2016.06.021.

Peter MacCallum Cancer Center (2019a) *177Lu-PSMA-617 Therapy and Olaparib in Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (LuPARP)*. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03874884>.

Peter MacCallum Cancer Center (2019b) *PRINCE (PSMA-lutetium Radionuclide Therapy and ImmuNotherapy in Prostate CancEr) (PRINCE)*. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03658447>.

Pyka, T. *et al.* (2016) 'Comparison of bone scintigraphy and 68Ga-PSMA PET for skeletal staging in prostate cancer', *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 43(12), pp. 2114–2121. doi: 10.1007/s00259-016-3435-0.

Roach, P. J. *et al.* (2018) 'The impact of 68 Ga-PSMA PET/CT on management intent in prostate cancer: Results of an Australian prospective multicenter study', *Journal of Nuclear Medicine*, 59(1), pp. 82–88. doi: 10.2967/jnumed.117.197160.

Robert Koch Institut (2016) *Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016*. Berlin. doi: 10.17886/rkipubl-2016-014.

Robert Koch Institut (2019) *Krebsregisterdaten*. Available at: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Prostatakrebs/prostatakrebs_node.html.

Ryan, C. J. *et al.* (2015) 'Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): Final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study', *The Lancet Oncology*, 16(2), pp. 152–160. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71205-7.

Sauter, G. *et al.* (2018) 'Integrating Tertiary Gleason 5 Patterns into Quantitative Gleason Grading in Prostate Biopsies and Prostatectomy Specimens', *European Urology*, 73(5), pp. 674–683. doi: 10.1016/j.eururo.2017.01.015.

Scher, H. I. *et al.* (2008) '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'. doi: 10.1200/JCO.2007.12.4487.

Schmelz, H.-U., Sparwasser, C., Weidner, W. (Hrsg. . (2014) *Facharztwissen Urologie*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.

Schmidt, L. H. *et al.* (2017) 'Prostate specific membrane antigen (PSMA) expression in non-small cell lung cancer', *PLoS ONE*, 12(10). doi: 10.1371/journal.pone.0186280.

Schröder, F. H. *et al.* (2012) 'Prostate-Cancer Mortality at 11 Years of Follow-up', *New England Journal of Medicine*, 366(11), pp. 981–990. doi: 10.1056/nejmoa1113135.

Shoag, J. E. and Mittal, S. (2016) 'Reevaluating PSA Testing Rates in the PLCO Trial', *New England Journal of Medicine*, 374(18), pp. 1795–1796. doi: 10.1056/NEJMc1511420.

Silver, D.A., Pellicer, I., Fair, W.R., Heston, W.D., and Cordon-Cardo, C. (1997) 'Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues', *Clinical cancer research*, 2, pp. 81–85.

Sweeney, C. J. *et al.* (2015) 'Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer', *New England Journal of Medicine*, 176, pp. 737–746. doi: 10.1056/NEJMoa1503747.

Tauber, R. (2016) *Prostatakrebs (im metastasierten Stadium) Aktuelle Möglichkeiten der Behandlung Was sind Metastasen ?*, *Urologische Klinik und Poliklinik Klinikum Rechts der Isar*. Available at: http://www.mriu.de/pdf/PT_Prostata_2017/2017_08_Medikamentoese_Therapie.pdf.

Tauber, R. L. *et al.* (2019) *Safety and efficacy of Ac-225-PSMA-617 in metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC) after failure of Lu-177-PSMA*, *Annals of Oncology*. doi: 10.1093/annonc/mdz248.029.

Thang, S. P. *et al.* (2019) 'Poor Outcomes for Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer with Low Prostate-specific Membrane Antigen (PSMA) Expression Deemed Ineligible for 177Lu-labelled PSMA Radioligand Therapy', *European urology oncology*, 2(6), pp. 670–676. doi: 10.1016/j.euo.2018.11.007.

U.S.DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES (2008) *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)*. Available at: <http://www.meddrumssso.com> (Accessed: 27 December 2020).

- UICC (2019) 'HOW TO USE THE TNM CLASSIFICATION'. Available at: https://www.uicc.org/sites/main/files/atoms/files/How_to_use_TNM.pdf.
- Violet, J. *et al.* (2020) 'Long-Term Follow-up and Outcomes of Retreatment in an Expanded 50-Patient Single-Center Phase II Prospective Trial of ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 Theranostics in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer', *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*, 61(6), pp. 857–865. doi: 10.2967/jnumed.119.236414.
- Vögeli T.-A. (2018) 'PSMA-PET/CT in der Diagnostik des Prostatakarzinoms: Kann oder Muss?', *Uro-News*, 22(7–8).
- Weineisen, M. *et al.* (2015) '68Ga-and 177Lu-labeled PSMA i and T: Optimization of a PSMA-targeted theranostic concept and first proof-of-concept human studies', *Journal of Nuclear Medicine*, 56(8), pp. 1169–1176. doi: 10.2967/jnumed.115.158550.
- World Cancer Research Fund (2018) *Prostate cancer statistics*. Available at: <https://www.wcrf.org/dietandcancer/cancer-trends/prostate-cancer-statistics>.
- Wüstemann, T., Haberkorn, U. *et al.* (2018) 'Targeting prostate cancer: Prostate specific membrane antigen based diagnosis and therapy', *Medical Research Reviews*, 39(1), p. 21508.
- Yordanova, A. *et al.* (2019) 'The value of tumor markers in men with metastatic prostate cancer undergoing [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA therapy', *Prostate*, p. 23912. doi: 10.1002/pros.23912.
- Zeegers, M., Jellema, A. and Ostrer, H. (2003) 'Empiric Risk of Prostate Carcinoma for Relatives of Patients with Prostate Carcinoma', *Cancer*, pp. 1894–1903. doi: <https://doi.org/10.1002/cncr.11262>.

Anhang

Checkliste Indikation ¹⁷⁷Lu-PSMA-Therapie

Einschlusskriterien:	Checkliste
Histologie: Adenokarzinom der Prostata	
Kastrationsresistentes metastasiertes Prostatakarzinom	
Fortführung Hormondeprivation (LH-RH Agonisten/Antagonisten, Orchiektomie)	
Testosteronlevel < 50 ng/dl (< 2.0 nM, nur beim 1. Zyklus)	
Bei asymptomatischen oder mild symptomatischen Progressionsverlauf: Hormontherapie mit Abiraterone oder Enzalutamid erfolgt	
Chemotherapie (a. oder b. muss zutreffen): a.) Taxanhaltige Chemotherapie (Pause mind. 4 Wochen) b.) Medizinisch nicht für taxanhaltige Chemotherapie geeignet	
Medizinisch nicht für Alpharadin-Therapie geeignet	
Tumorprogression (a. oder b. muss zutreffen): a.) PSA Progression nach PCWG2 Kriterien b.) Radiographische Progression nach RECIST	
⁶⁸ Ga-PSMA-PET zeigt Speicherung in den Tumorherden	
ggf. Skelettszintigraphie	
Lebenserwartung > 6 Monate	
ECOG Performance Status 0 oder 1	
MAG-3 Szintigraphie (nur beim 1. Zyklus)	
Kreatinin <1,3 mg/dl, ansonsten Clearance > 60 ml/min (Cockroft Gault)	
Falls Kreatinin-Anstieg und berechnete Krea-Clearance >40% Anstieg →erneute 24hKrea-Clearance, diese muss dann >60 ml/min betragen	
PSA-Wert (max. 2 Wochen alt)	
Hämoglobin ≥ 9 g/dl	
Absolute Neutrophile ≥ 1.5 x 10 ⁹ /L	

Thrombozyten $\geq 120 \times 10^9/L$	
GOT und GPT $< 2.5 \times ULN$, Bilirubin $< 2 \times ULN$ (upper limits of normal)	
Fragebogen Lebensqualität EORTC QLQ-C30	
BPI-SF (Brief-Pain Index Short Form) Fragebogen	
Unterschriebene Einverständniserklärung	
Ausschlusskriterien:	Checkliste
Symptomatische, klinisch relevante Infektion	
Herzerkrankung: Myokardinfarkt oder arterielle Thromboembolie in den letzten 6 Monaten Herzinsuffizienz NYHA (New York Heart Association) Klassifikation II-IV	
Hirnmetastasen	
Zweitmalignome	
Akute oder chronische Glomerulonephritis	
Harnstauungsniere (Sonographie, Überprüfung CT aus PSMA PET/CT)	
Nephrotoxische Medikamente (z.B. Aminoglykoside)	
Vorangegangene Bestrahlung der Wirbelsäule oder des Beckens mit $>25\%$ des Knochenmarks	

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen danken, die durch ihre fachliche und persönliche Unterstützung zum Gelingen dieser Doktorarbeit beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. Matthias Eiber und PD Dr. Matthias Heck für die Überlassung des Themas und die ausgezeichnete Betreuung bei der Durchführung und Umsetzung der gesamten Arbeit.

Meiner Mutter und meiner Tante Ilsemarie danke ich für ihre Geduld, Ermutigungen und Zusprüche in allen Phasen meines Studiums und während der Arbeit an dieser Dissertation.

Nicht zuletzt danke ich auch meinem Bruder und Armin Pfauser, die mir mit ihrem Humor und ihrer Hartnäckigkeit eine stetige Unterstützung waren.