

Aus der Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg  
Prof. Dr. Dirk Hellwig  
Abteilung für Nuklearmedizin

Retrospektive Analyse von Lu-177-PSMA-617-Therapien  
bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom  
am Universitätsklinikum Regensburg

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Julia Scheck

2022



Aus der Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg  
Prof. Dr. Dirk Hellwig  
Abteilung für Nuklearmedizin

Retrospektive Analyse von Lu-177-PSMA-617-Therapien  
bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom  
am Universitätsklinikum Regensburg

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Julia Scheck

2022

Dekan:	Prof. Dr. Dirk Hellwig
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Dirk Hellwig
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Maximilian Burger
Tag der mündlichen Prüfung:	23.05.2023

## Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>5</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>7</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>8</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>9</b>
1.1 Epidemiologie des Prostatakarzinoms .....	9
1.2 Stadieneinteilung .....	10
1.3 Überlebensaussichten nach kurativ intendierter Therapie, bei Lokalrezidiv und bei Metastasierung.....	14
1.4 Diagnostik .....	16
1.4.1 Früherkennung .....	16
1.4.2 Primärdiagnostik .....	17
1.4.3 Ausbreitungsdiagnostik.....	18
1.5 Therapie.....	20
1.5.1 Therapie des lokal begrenzten und lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms .....	20
1.5.2 Therapie des PSA-Rezidivs .....	25
1.5.3 Die androgene Deprivationstherapie .....	25
1.5.4 Das hormonrefraktäre Prostatakarzinom (CRPC).....	27
1.5.5 Etablierte Therapien des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC).....	28
Zytostatische Chemotherapie .....	30
Sekundäre Hormonmanipulation .....	31
Osteoprotektive Therapie.....	33
Lokale perkutane Strahlentherapie .....	34
Nuklearmedizinische Therapien.....	34
1.6 PSMA-Liganden in der Theragnostik .....	36
1.6.1 PSMA-Liganden in der diagnostischen Bildgebung .....	36
1.6.2 PSMA-Liganden in der Therapie.....	40
1.7 Fragestellung .....	45

<b>2 Material und Methoden</b> .....	<b>46</b>
2.1 Datenerhebung und Erfassung .....	46
2.2 Angewandtes Therapieschema.....	47
2.2.1 Vorbereitung des Patienten .....	47
2.2.2 Vorbereitung und Verabreichung von Lu-177-PSMA-617.....	48
2.3 Kontrolluntersuchungen .....	49
2.3.1 Bewertung der Toxizität .....	49
2.3.2 Bewertung der Therapieantwort.....	50
2.4 Statistische Analyse .....	50
2.4.1 Deskriptive Statistik .....	50
2.4.2 Überlebensanalyse .....	51
<b>3 Ergebnisse</b> .....	<b>52</b>
3.1 Klinische Basisparameter.....	52
3.2 Therapieansprechen .....	55
3.3 Toxizität.....	59
3.4 Gesamtüberleben und prognostische Faktoren .....	59
<b>4 Diskussion</b> .....	<b>65</b>
Vergleich der Basisdaten des eigenen Patientenkollektives mit publizierten Studienpopulationen .....	65
Vergleich der Wirksamkeit im eigenen Kollektiv mit publizierten Erfolgsraten ...	66
Vergleich des Ansprechens in der PSMA-PET/CT mit publizierten Remissionsmustern .....	67
Vergleich der eigenen Überlebensanalyse mit publizierten Überlebensdaten ...	68
Vergleich mit prognostischen Faktoren bei anderen Überlebensanalysen .....	69
Vergleich mit Nebenwirkungsraten in anderen Publikationen .....	72
Potentielle Limitationen der eigenen Studie .....	74
Ausblick.....	74
<b>5 Zusammenfassung</b> .....	<b>77</b>
<b>6 Literaturverzeichnis</b> .....	<b>80</b>
<b>7 Eidesstattliche Erklärung</b> .....	<b>97</b>
<b>8 Danksagung</b> .....	<b>98</b>
<b>9 Lebenslauf</b> .....	<b>99</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ADT	Androgendeprivationstherapie
ALAT	Alanin-Aminotransferase
ALP	Alkalische Phosphatase
AMG	Arzneimittelgesetz
AR	Androgenrezeptor
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
BPE	Benign prostatic enlargement
Bq	Becquerel
CRP	C-reaktives Protein
CRPC	Kastrationsresistentes Prostatakarzinom
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DGN	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin
DHT	Dihydrotestosteron
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DOTA	1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1,4,7,10-tetraessigsäure
DRU	Digital-rektale Untersuchung
EU	Europäische Union
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
GSC	Gleason-Score
Gy	Gray
HIFU	Hochintensiver fokussierter Ultraschall
HR	Hazard Ratio
IGeL	Individuelle Gesundheitsleistung
IGRT	Image guided radiotherapy
IMRT	Intensitätsmodulierte Radiotherapie
IQR	Interquartile range
ISUP	Union for international cancer control
LDH	Laktat-Dehydrogenase
LH	Luteinisierendes Hormon
LHRH	Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon
LNCaP	Lymph node carcinoma of the prostate
Lu	Lutetium
nmCRPC	Nicht metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom

mAb	Monoklonaler Antikörper
mCRPC	Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom
mCSPC	Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom
mPCa	Metastasiertes Prostatakarzinom
mpMRT	multiparametrische Magnetresonanztomographie
MRT	Magnetresonanztomographie
mSv	Millisievert
PAP	Prostata-spezifische Saure Phosphatase
PARP	Poly(ADP-ribose)-Polymerase
PCa	Prostatakarzinom
PCWG3	Prostate Cancer Working Group 3
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	Progression free survival
PI-RADS	Prostate Imaging-Reporting and Data System
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PSMA	Prostata-spezifisches Membranantigen
PSMA-TV	Tumorzvolumen in der prätherapeutischen PSMA-PET
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RLT	Radioligandentherapie
RPE	Radikale Prostatektomie
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
SRE	Skeletal related events
SRT	Salvagestrahlentherapie
SUV <sub>max</sub>	Maximal Standardized Uptake Value
SVT	Structural Tumor Volume
TRUS	Transrektale Ultraschalluntersuchung
TTTF	Time to treatment failure
TURP	Transurethrale Resektion der Prostata
TV	Tumorzvolumen
UICC	International Society of Urological Pathology
US	Ultraschall
VTP	Vaskulär-gezielte photodynamische Therapie
95% KI	95%-Konfidenzintervall

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Gleason-Muster des Prostatakarzinoms.....	13
<b>Abbildung 2:</b> Therapieschema der Lu-177-PSMA-617-Therapie und Nachsorge- Untersuchungen .....	49
<b>Abbildung 3:</b> Häufigkeitsverteilung des initialen Gleason-Scores .....	53
<b>Abbildung 4:</b> Häufigkeitsverteilung der Anzahl an Zyklen .....	55
<b>Abbildung 5:</b> Wasserfalldiagramm der besten PSA-Antwort .....	56
<b>Abbildung 6:</b> Wasserfalldiagramm der PSA-Antwort nach 8 Wochen .....	56
<b>Abbildung 7:</b> Erfolgreiche Lu-177-PSMA-617-Therapie bei einem mCRPC- Patienten mit kompletter Remission nach vier Therapiezyklen .....	58
<b>Abbildung 8:</b> Überlebenskurve nach Kaplan-Meier für das Gesamtüberleben .....	60
<b>Abbildung 9:</b> Vergleich der Überlebenszeiten von Patienten mit PSA-Abfall überhaupt und Patienten mit PSA-Progress .....	61
<b>Abbildung 10:</b> Vergleich der Überlebenszeiten von Patienten mit PSA-Abfall ≥ 50 % und Patienten mit PSA-Abfall < 50% oder PSA-Progress ..	62
<b>Abbildung 11:</b> Vergleich der Überlebenszeiten von Patienten mit PSA-Abfall und Patienten mit PSA-Progress nach 8 Wochen .....	62

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> TNM-System bei Prostatakarzinom.....	11
<b>Tabelle 2:</b> Gradierungssystem nach International Society of Urological Pathology, 2014 .....	14
<b>Tabelle 3:</b> Klinische Basisparameter und Patientencharakteristika.....	52
<b>Tabelle 4:</b> Lokalisation von Tumormanifestationen in der prätherapeutischen PSMA-PET/CT .....	54
<b>Tabelle 5:</b> Befundlokalisationen in der Nachbeobachtungs-PSMA-PET/CT .....	57
<b>Tabelle 6:</b> Ergebnisse der univariablen Analyse mittels Log-Rank-Test und Cox- Regression .....	64

# 1 Einleitung

## 1.1 Epidemiologie des Prostatakarzinoms

Prostatakrebs (PCa) ist weltweit die zweithäufigste diagnostizierte Krebsart bei Männern mit ca. 1,3 Millionen Neuerkrankungen und ca. 360.000 Todesfällen im Jahr 2018 (1, 2). In Deutschland und den westlichen Ländern ist es die häufigste Krebserkrankung bei Männern und tritt vorwiegend im höheren Alter auf, mit einem mittleren Erkrankungsalter in Deutschland von 71 Jahren (3).

2018 erkrankten rund 65.200 Männer in Deutschland an Prostatakrebs und ca. 15.000 verstarben daran. Das relative 5-Jahres-Überleben lag bei 89%, das relative 10-Jahres-Überleben bei 88% (3). Von den 1990er Jahren bis zum Jahr 2003 stiegen die Inzidenzraten in Deutschland und vielen anderen Industrienationen deutlich an. Diesen Anstieg führte man vor allem auf die Einführung des PSA-Tests (PSA: Prostata-spezifisches Antigen) zurück, den man Ende der 1980er Jahre als Möglichkeit der Früherkennung von Prostatakrebs eingeführt hatte. Dadurch wurde die Krebserkrankung bereits detektiert, bevor erste Symptome auftraten, und der Anteil früher Stadien nahm erheblich zu. Seit 2003 war die altersstandardisierte Inzidenzrate weitgehend konstant und ist seit 2011 deutlich rückläufig. Eine ähnliche Entwicklung kann in vielen anderen westlichen Industrienationen und den USA beobachtet werden und ist vermutlich auf den Rückgang der Nutzung des PSA-Tests als Früherkennungsuntersuchung, aufgrund kontroverser Diskussionen, zurückzuführen. Innerhalb von Europa zeigt sich ein Nord-Süd-Gefälle mit den höchsten Inzidenzraten in den skandinavischen Ländern. Die höchste beschriebene Inzidenz weltweit findet sich bei Männern afroamerikanischer Herkunft (185,4 pro 100.000 Männer). Die Inzidenz in Deutschland liegt im Vergleich zu anderen Ländern Mitteleuropas im unteren Mittelfeld (2–5).

Auch bei der Mortalität ist seit 2003 ein Rückgang zu beobachten und seit 2007 zeigt sich ein annähernd stabiler Verlauf. EU-weit haben die skandinavischen Staaten die höchste Mortalität, Deutschland liegt im mittleren Bereich. Weltweit ist die Sterblichkeit in Zentralamerika (10,7 pro 100.000 Einwohner) am höchsten, gefolgt von Australien und Neuseeland (10,2 pro 100.000 Einwohner) und Westeuropa (10,1 pro 100.000 Einwohner). Die niedrigste Mortalität weisen asiatische Länder auf. In Deutschland ist Prostatakrebs die zweithäufigste tödlich verlaufende Tumorerkrankung des Mannes (3, 6).

Die Ätiologie der Prostatakreberkrankung und Faktoren, die den Verlauf beeinflussen, sind noch weitgehend unbekannt. Der wichtigste Risikofaktor ist das Alter. So liegt das Risiko eines 35-jährigen Mannes, in den nächsten 10 Jahren an Prostatakrebs zu erkranken, bei unter 0,1% und steigt bei einem 75-Jährigen auf 6% an (3).

Zudem spielen genetische Faktoren (Mutationen, Polymorphismen, Familienanamnese) und Umwelteinflüsse eine entscheidende Rolle bei der Entstehung der Erkrankung. Männer schwarzafrikanischer Herkunft sind häufiger betroffen als Europäer und weiße Nordamerikaner und haben ein doppelt so hohes Mortalitätsrisiko. Asiaten erkranken nur selten. Bei positiver Familienanamnese der Brüder und/oder des Vaters ist das Erkrankungsrisiko, im Laufe des Lebens an Prostatakrebs zu erkranken, um mehr als das Zweifache erhöht. Möglicherweise spielen auch sozioökonomische Faktoren, chronische Entzündungen der Prostata und sexuell übertragbare Erkrankungen eine Rolle. Ein gesunder Lebensstil mit ausreichend Bewegung und gesunder Ernährung könnten präventive Faktoren darstellen, jedoch gibt es hierzu bisher keine gesicherten Erkenntnisse (3, 4).

## **1.2 Stadieneinteilung**

Die Klassifikation des Prostatakarzinoms erfolgt, wie auch bei anderen Krebsarten, nach der internationalen TNM-Klassifikation, herausgegeben von der UICC (Union for International Cancer Control), und gilt nur für Adenokarzinome der Prostata (Tabelle 1) (7). Die histologische Stadieneinteilung erfolgt anhand des Gleason-Scores, der jedoch durch das 2014 von der ISUP (International Society of Urological Pathology) eingeführte Gradierungssystem zunehmend abgelöst wird (8).

**Tabelle 1:** TNM-System bei Prostatakarzinom

<b>T – Primärtumor</b>	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
T1	Klinisch nicht erkennbarer Tumor, der weder tastbar noch in bildgebenden Verfahren sichtbar ist
T1a	Tumor zufälliger histologischer Befund in 5% oder weniger des resezierten Gewebes
T1b	Tumor zufälliger histologischer Befund in mehr als 5% des resezierten Gewebes
T1c	Tumor durch Nadelbiopsie diagnostiziert (z.B. wegen erhöhtem PSA)
T2	Tumor begrenzt auf Prostata <sup>1</sup>
T2a	Tumor befällt die Hälfte eines Lappens oder weniger
T2b	Tumor befällt mehr als die Hälfte eines Lappens
T2c	Tumor in beiden Lappen
T3	Tumor durchbricht die Prostatakapsel <sup>2</sup>
T3a	Extrakapsuläre Ausbreitung (einseitig oder beidseitig), eingeschlossen mikroskopisch nachweisbare Infiltration des Blasenhalses
T3b	Tumor infiltriert Samenblase(n)
T4	Tumor ist fixiert oder infiltriert andere benachbarte Strukturen als Samenblasen, z.B. Sphincter externus, Rektum, und/oder Levatormuskel und/oder ist an Beckenwand fixiert
<b>N – Regionäre Lymphknoten</b>	
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen
Eine Metastase, die nicht größer als 0,2 cm ist, kann mit pN1mi verschlüsselt werden.	
<b>M – Fernmetastasen</b>	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
M1a	Nichtregionäre(r) Lymphknoten
M1b	Knochen
M1c	Andere Lokalisation(en)
Wenn Metastasen in mehr als einer Lokalisation nachweisbar sind, soll die höchste Kategorie benutzt werden (pM1c).	

<sup>1</sup> Ein Tumor, der durch Nadelbiopsie in einem oder beiden Lappen gefunden wird, aber weder tastbar noch in bildgebenden Verfahren sichtbar ist, wird als T1c klassifiziert.

<sup>2</sup> Invasion in den Apex der Prostata oder in die Prostatakapsel (aber nicht darüber hinaus) wird als T2 (nicht als T3) klassifiziert.

Die T-Kategorie (Primärtumor) wird auch durch den Befund der digital-rektalen Untersuchung bestimmt. Bereits durchgeführte bildgebende Verfahren können bei der Bewertung berücksichtigt werden, wenn sie den geltenden Qualitätsstandards genügen (4).

Ein lokal begrenztes Prostatakarzinom ist durch die Stadien T1-2 N0 M0 definiert, ein lokal fortgeschrittenes Prostatakarzinom liegt in den Stadien T3-4 N0 M0 vor, und die Stadien N1 und/oder M1 werden als fortgeschrittenes bzw. metastasiertes Prostatakarzinom bezeichnet (4).

Das lokal begrenzte Prostatkarzinom kann entsprechend des Risikos eines Rezidivs in drei Gruppen eingeteilt werden (Risikoklassifikation nach D'Amico) (4, 9):

Niedriges Risiko:

PSA  $\leq$  10 ng/ml und Gleason-Score 6 und cT-Kategorie 1c, 2a

Intermediäres Risiko:

PSA > 10 ng/ml - 20 ng/ml oder Gleason-Score 7 oder cT-Kategorie 2b

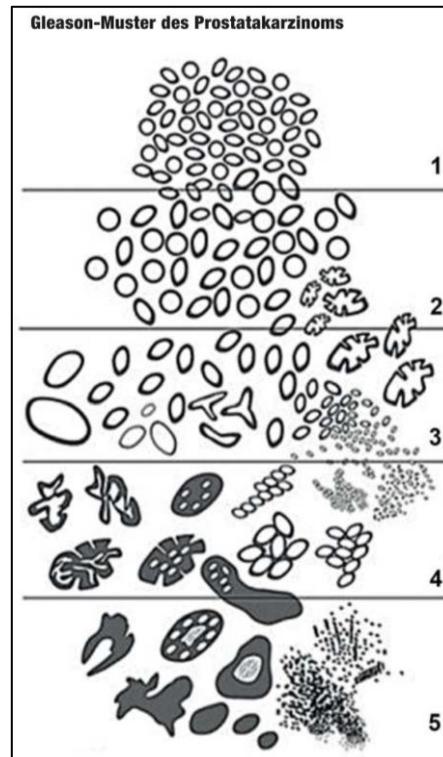
Hohes Risiko:

PSA > 20 ng/ml oder Gleason-Score  $\geq$  8 oder cT-Kategorie 2c

Die pathologische Klassifikation (pTNM) erfolgt anhand der histopathologischen Auswertung des Prostatagewebes nach Biopsie und entspricht weitgehend der klinischen TNM-Klassifikation (4).

Der Gleason-Score richtet sich nach der architektonischen Form der Prostatadrüsen. Der Pathologe wertet die Biopsie-Probe mikroskopisch aus, beurteilt dabei die einzelnen Drüsenstrukturen und ordnet ihnen ein Gleason-Muster (Muster 1-5) zu. In jedem mikroskopischen Gesichtsfeld wird der prozentuale Anteil der verschiedenen Muster abgeschätzt und am Ende als Rohdatensatz zusammengeführt. Daraus kann der Gleason-Score gebildet werden. Grundsätzlich besteht der Gleason-Score aus (mindestens) zwei Gleason-Mustern: Das primäre Muster ist das im Tumor am häufigsten vorkommende Muster, das sekundäre Muster wird bei Stanzbiopsie und Prostatektomie bzw. transurethraler Resektion unterschiedlich definiert. Bei der Stanzbiopsie gilt das sekundäre Muster als der größte Gleason-Grad, wenn dieser ausgeprägter ist als das primäre Muster, bei der Prostatektomie und der transurethralen Resektion ist es das zweithäufigste Muster. Berechnet wird der Gleason-Score aus der Summe des

primären und des sekundären Gleason-Musters. Kommt nur ein Muster im Präparat vor, wird dieses zweimal gewertet (10).



**Abbildung 1:** Gleason-Muster des Prostatakarzinoms

Quelle: Schlomm T., Sauter G., Deutsches Ärzteblatt, 2016 (10)

- Muster 1 Umschriebene Knoten von dicht gepackten, aber scharf begrenzten mittelgroßen Drüsen, rundlich bis oval.
- Muster 2 Ähnlich Muster 1, noch weitgehend umschriebene, z.T. nicht ganz scharf begrenzte Tumorknoten mit minimaler Stromainfiltration. Die Drüsen sind jedoch lockerer arrangiert und nicht mehr so uniform wie in Muster 1.
- Muster 3 Diskrete Drüseneinheiten, kleinere Drüsen als in Muster 1 und 2. Tumorinfiltrate zwischen nicht-neoplastischen Drüsen. Deutliche Variationen in Größe und Form, mitunter umschrieben kleine kribiforme Tumorknoten.
- Muster 4 Fusionierte mikroazinäre Drüsen, wenig differenzierte Drüsen mit schwach ausgebildeten Drüsenlichtungen. Hellzelliges, fast hypernephroides Muster, daneben auch große kribiforme und papilläre Drüsen mit unscharfen Grenzen
- Muster 5 Keine klaren Drüsenformationen, stattdessen solide Epithelstränge oder Komplexe mit zentralen Nekrosen, umgeben von papillären, kribiformen oder soliden Tumormassen (11).

Allerdings ist die Reproduzierbarkeit des Gleason-Scores aufgrund der unterschiedlichen Interpretierbarkeit der Mikroskopiebilder nur gering. 2014 wurde die Gleason-Nomenklatur durch die ISUP hin zu einem quantitativen Gradierungssystem (Grad 1-5) verändert, um eine exaktere Einstufung des Krankheitsstadiums zu ermöglichen, das System zu vereinfachen, ggf. Überdiagnosen zu verhindern und die klinisch wichtige

Unterscheidung zwischen Gleason-Score 3+4 oder 4+3 zu ermöglichen. Dabei werden alle für Prostatakarzinom positiven Biopsien berücksichtigt und das Ausmaß der verschiedenen Gleason-Muster abgeschätzt (8, 10).

**Tabelle 2:** Gradierungssystem nach International Society of Urological Pathology, 2014 (8)

ISUP-Grad	Definition
1	Gleason-Score $\leq 6$ (einschließlich $< 5\%$ GS 4)
2	Gleason-Score $3 + 4 = 7$ ( $\geq 50\%$ GS 3)
3	Gleason-Score $4 + 3 = 7$ ( $\geq 50\%$ GS 4)
4	Gleason-Score 8 (4+4 oder 3+5 oder 5+3)
5	Gleason Score 9 - 10

### 1.3 Überlebensaussichten nach kurativ intendierter Therapie, bei Lokalrezidiv und bei Metastasierung

Die Überlebensaussichten von Prostatakarzinompatienten sind von zahlreichen Faktoren abhängig. Eine große Rolle spielen das Tumorstadium, tumor- und patientenspezifische Parameter (z.B. Alter, Vorerkrankungen) und verfügbare Therapieoptionen.

Die Prognose nach einer kurativ intendierten radikalen Prostatektomie (RPE) oder perkutanen Strahlentherapie ist heutzutage sehr gut. Beim lokal begrenzten Prostatakarzinom mit geringem und intermediärem Risikoprofil liegt das prostatakrebspezifische Überleben nach 10 Jahren bei  $> 90\%$  (12). Einen entscheidenden Einfluss auf die langfristige Tumorkontrolle nach RPE hat die Erfahrung des Operateurs. Zudem sind der Gleason-Score (des Prostatektomiepräparats) und der Status der Resektionsränder entscheidende prognostische Faktoren. Des Weiteren spielen der präoperative PSA-Wert, die extraprostatistische Tumorausdehnung, das Tumolvolumen und das Vorliegen von Lymphknotenmetastasen eine große Rolle (13). Auch Patienten mit einem Hochrisiko-Prostatakarzinom oder lokal fortgeschrittenem PCa zeigten in einer großen retrospektiven Studie hohe tumorspezifische wie auch Gesamtüberlebensraten nach radikaler Prostatektomie, wobei hier das Risiko für positive Resektionsränder und konsekutive Tumorrezidive deutlich erhöht ist (4, 14).

Tritt nach kurativ intendierter Therapie ein Lokalrezidiv auf, kann eine Salvage-Strahlentherapie nach primärer RPE bzw. eine Salvage-Prostatektomie nach primärer

Strahlentherapie durchgeführt werden. Die 10-Jahres-Gesamtüberlebensrate nach Salvageprostatektomie beträgt 65-72 %, die karzinom-spezifische Überlebensrate nach 10 Jahren liegt bei 72-83 % (15). Eine Salvage-Strahlentherapie kann in bestimmten Fällen mit einer androgenen Deprivationstherapie kombiniert werden. Hierbei wurde eine 12-Jahres-Überlebensrate von 76 % in einer prospektiven randomisierten Studie erreicht (16).

Beim metastasierten Prostatakarzinom sind die Überlebensaussichten entscheidend von der Lokalisation der Metastasen abhängig. Zudem spielen zahlreiche weitere Faktoren eine Rolle wie Alter, Allgemeinzustand (ECOG-Status), Vortherapien, Zeitintervall bis zum kastrationsresistenten Stadium, Höhe des PSA- und Hämoglobinwerts sowie der LDH (17). Prostatakarzinompatienten mit Fernmetastasen haben eine 5-Jahres Überlebensrate von ca. 30 % und eine 10-Jahres-Überlebensrate von ca. 20 % (18). In einer 2022 veröffentlichten Studie, in der Daten von 3602 Patienten aus dem CAPRI-Register ausgewertet wurden, wurde ein medianes Gesamtüberleben für Patienten mit Lungenmetastasen von 18,3 Monaten, mit Lebermetastasen von 8,6 Monaten und für Patienten mit Leber- und Lungenmetastasen von 10,9 Monaten beschrieben (17). Eine Metanalyse wertete das Überleben von mehr als 8000 mCRPC-Patienten, die bereits eine Docetaxel-Therapie erhalten hatten, abhängig vom Metastasierungsort aus. Das mediane Gesamtüberleben von Patienten mit ausschließlich Lymphknotenmetastasen betrug 31,6 Monate, solchen mit Knochenmetastasen (mit oder ohne Lymphknotenmetastasen) 21,3 Monate, solchen mit Lungenmetastasen 19,4 Monate und mit Lebermetastasen 13,5 Monate (19). In der Zulassungsstudie von  $^{223}\text{Ra}$ -Radiumchlorid konnte ein medianes Gesamtüberleben bei Patienten mit ausschließlich Knochenmetastasen, die teils mit Docetaxel vorbehandelt waren, von 14,9 Monaten unter  $^{223}\text{Ra}$ -Radiumchlorid -Therapie erreicht werden (20). Insgesamt konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass Patienten mit ausschließlich Lymphknotenmetastasen eine bessere Prognose haben als Patienten mit Knochenmetastasen oder viszeralen Metastasen und, dass Patienten mit Lebermetastasen die schlechteste Prognose haben (17, 19, 21).

## 1.4 Diagnostik

### 1.4.1 Früherkennung

In Deutschland wird Männern ab 45 Jahren, mit einer mutmaßlichen Lebenserwartung von mindestens 10 Jahren, einmal jährlich eine Früherkennungsuntersuchung auf Prostatakrebs angeboten. Sie beinhaltet die Frage nach Beschwerden bzw. gesundheitlichen Veränderungen, die Tastuntersuchung der äußeren Genitalien, der Prostata und der Lymphknoten. Der PSA-Test ist nicht Bestandteil des gesetzlichen Früherkennungsprogramms, wird jedoch in vielen Praxen als individuelle Gesundheitsleistung (IGeL) angeboten. Männern, die sich nach ausführlicher Aufklärung für eine Früherkennungsuntersuchung entscheiden, sollte ein PSA-Screening sowie eine digital-rektale Untersuchung (DRU) angeboten werden. Primäres Verfahren ist die PSA-Wert-Bestimmung, da sie eine höhere Sensitivität als die anderen angebotenen Verfahren hat (4, 22, 23). Die alleinige DRU ist nicht ausreichend zur Prostatakrebs-Früherkennung, jedoch erhöht die Kombination aus PSA-Screening und DRU die Spezifität der Früherkennung (23).

Wird ein erhöhter PSA-Wert ( $\geq 4$  ng/ml) gemessen, sollte dieser unter Berücksichtigung von Einflussfaktoren (z.B. Harnverhalt, akute Prostatitis, vergrößerte Prostata, vorherige Manipulation an der Prostata) nach 6 bis 8 Wochen erneut kontrolliert werden. Die weiteren Kontrollintervalle orientieren sich am aktuellen PSA-Wert und dem Alter des Patienten. Hier sei auf die S3-Leitlinie Prostatakrebs verwiesen (4).

In den letzten Jahren wird das PSA-Screening kontrovers diskutiert, da sich in Metaanalysen mehrerer randomisierter kontrollierter Studien ein signifikanter Anstieg an detektierten Prostatakarzinomen zeigte und damit einhergehend eine erhöhte Rate an Überdiagnosen und Übertherapien. Insgesamt konnte kein Vorteil im Prostatakrebs-spezifischen oder Gesamtüberleben beobachtet werden (4, 24). Allerdings können die RCTs (randomized controlled trials) aufgrund der Heterogenität im Screeningablauf, der untersuchten Populationen und der Nachbeobachtungszeiträume nicht uneingeschränkt miteinander verglichen werden. Insgesamt liegen 5 randomisierte kontrollierte Studien zur Wirksamkeit des PSA-Screenings vor (ERSPC, PLCO, Québec, Stockholm, Norrköping) vor (4). In der ERSPC-Studie (European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer), einer multizentrischen europäischen Studie, zeigte sich in der untersuchten Altersgruppe der 55- bis 69-Jährigen eine signifikante Abnahme der prostatakrebspezifischen Mortalität nach einer medianen Beobachtungs-

zeit von 13 Jahren. In der Screeninggruppe wurden 1.301 Fälle mehr an Prostatakarzinom diagnostiziert als in der Kontrollgruppe (7.408 vs. 6.107), was einer kumulativen Inzidenz von 10,2% bzw. 6,8% entspricht. Auf einen verhinderten Prostatakrebs-bedingten Todesfall kamen 34 Männer mit einem detektierten Prostatakarzinom (PCa). Um einen Prostatakarzinom-bedingten Todesfall zu verhindern, mussten somit statistisch gesehen 34 PCa-Patienten zusätzlich in der Screeninggruppe detektiert (Number needed to be detected) und ggf. therapiert werden, was mit therapiebedingter Morbidität und beeinträchtigter Lebensqualität verbunden sein kann (4, 25).

#### **1.4.2 Primärdiagnostik**

In der Primärdiagnostik werden heute vor allem die digital-rektale Untersuchung (DRU) und die multiparametrische Magnetresonanztomographie (mpMRT), unter Beachtung der geltenden Qualitätsstandards, eingesetzt. (4).

Die meisten Prostatakarzinome sind in der peripheren Zone lokalisiert und können dort ab einem Volumen von 0,2 ml mittels DRU detektiert werden, ca. 18% der PCas können dadurch mit alleiniger DRU erkannt werden (26).

Die endgültige Diagnose wird nach histopathologischem Nachweis eines Adenokarzinoms mittels Stanzbiopsie, transurethraler Resektion der Prostata (TURP) oder Prostatektomie bei benigner Prostatahyperplasie (BPE) gestellt (4).

Eine Prostatastanzbiopsie sollte empfohlen werden, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt ist (4):

- Kontrollierter PSA-Wert von  $\geq 4$  ng/ml bei erstmaliger Früherkennungsuntersuchung unter Berücksichtigung von Einflussfaktoren
- Karzinomverdächtiges Ergebnis bei der digital-rektalen Untersuchung oder
- Auffälliger PSA-Anstieg ohne Wechsel des Bestimmungsverfahrens

Die Biopsie verläuft unter transrektal-sonografischer Kontrolle (TRUS) mit Entnahme von 10 bis 12 Gewebezylindern. Bei bestimmten Befundkonstellationen wird eine erneute Biopsie innerhalb von 6 Monaten empfohlen (4).

In den letzten Jahren hat die MRT-gestützte Biopsie vermehrt an Bedeutung gewonnen. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass die Echtzeit-MRT/US (Ultraschall) -Fusionsbiopsie mit multiparametrischer MRT der Prostata im Vergleich zur Standardbiopsie mehr klinisch signifikante Prostatakarzinome detektiert (27–31).

Dadurch können systematische Biopsien reduziert werden. Die Detektionsrate ist abhängig von Tumorgrad und Tumorgöße (32, 33). Des Weiteren werden bei der MRT-gestützten Prostatabiopsie signifikant weniger low-risk-Prostatakarzinome entdeckt als bei der systematischen Biopsie, was die Rate an Überdiagnosen klinisch nicht-signifikanter Prostatakarzinome (ISUP Grad = 1, max. cancer core length <6 mm) reduziert (30, 34). Da auch bei unauffälliger mpMRT (PI-RADS <3) ein Restrisiko für signifikante Tumoren besteht, sollte eine systematische Biopsie zusätzlich zur PSA-gestützten Kontrolle angeboten werden (4). Einschränkungen der Echtzeit-MRT/US-Fusionsbiopsie sind die fehlende Reproduzierbarkeit in der Befundung, aufgrund der vom Untersucher abhängigen Interpretation der Bilder, und die fehlende Standardisierung in der Durchführung der Biopsie.

Insgesamt zeigten mehrere Studien, dass eine Kombination aus MRT-gestützter, gezielter plus systematischer Biopsie bei biopsienaiven Männern bessere Detektionsraten erreichen als die jeweiligen Methoden alleine (35–37). Trotzdem werden sowohl bei der gezielten als auch bei der systematischen Biopsie in 10-20% der Fälle signifikante Karzinome nicht detektiert (4, 38).

Bei negativer konventioneller Erstbiopsie und fortbestehendem Verdacht auf ein Prostatakarzinom wird nach MRT-Bildgebung eine gezielte Biopsie der auffälligen Befunde empfohlen. Fällt die Rebiopsie negativ aus, sollten bei gleichbleibenden klinischen Parametern keine weiteren invasiven und bildgebenden Verfahren angewandt werden (4).

#### **1.4.3 Ausbreitungsdiagnostik**

Um das Stadium der Prostatakreberkrankung zu bestimmen, kommen verschiedene Verfahren zur Anwendung (siehe Kapitel 1.2 *Stadieneinteilung*). Die lokale Tumorausdehnung (T-Stadium) wird primär durch den Befund der digital-rektalen Untersuchung und anhand der Biopsiebefunde beurteilt. Zusätzlich können die Befunde bereits durchgeführter bildgebender Verfahren (MRT, TRUS) einbezogen werden (4).

In der Ausbreitungsdiagnostik des Prostatakarzinoms kommen vor allem die MRT- und CT-Bildgebung, die Skelettszintigraphie sowie zunehmend die PSMA-PET/CT-Bildgebung zum Einsatz. Des Weiteren können Nomogramme, die verschiedene patienten- und tumorspezifische Parameter (z.B. Gleason-Score, PSA-Wert, Biopsiebefunde) be-

rücksichtigen, zur Stadieneinteilung und Prognoseeinschätzung herangezogen werden. Diese spielen jedoch in der Entscheidungsfindung über das weitere Vorgehen in der klinischen Praxis eine untergeordnete Rolle (4).

Bildgebende Verfahren zum Staging werden beim Prostatakarzinom mit niedrigem Risikoprofil nicht empfohlen. Bei Patienten mit einem Gleason-Score  $\geq 8$  oder der Kategorie cT3/4 sollte eine MRT oder CT der Beckenorgane durchgeführt werden (4).

Die Skelettszintigraphie dient der Detektion von Knochenmetastasen. Sie wird im Rahmen des Primärstaging bei Patienten mit histologisch gesichertem Prostatakarzinom und einem PSA-Wert  $> 10$  ng/ml, einem Gleason-Score  $\geq 8$ , einer T-Kategorie cT3/4 oder Knochenschmerzen durchgeführt. Da bei einem PSA-Wert  $< 10$  ng/ml eine niedrige Prävalenz für Knochenmetastasen besteht, wird hier keine Skelettszintigraphie empfohlen. Unklare skelettszintigraphische Befunde sollten durch MRT oder CT oder gegebenenfalls konventionelles Röntgen abgeklärt werden (4).

Für die PSMA-PET/CT wird in der aktuellen S3-Leitlinie (Version 6.2, Oktober 2021) in der Ausbreitungsdiagnostik beim high-risk Prostatakarzinom (Gleason-Score 8-10 oder cT3/cT4 oder PSA  $> 20$  ng/ml) eine offene Empfehlung ausgesprochen. Grundlage hierfür war die Studie von *Hofmann et al.* aus dem Jahr 2020 (proPSMA-Studie). In dieser prospektiven, multizentrischen Studie konnte eine höhere Präzision der Detektion von Metastasen in der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET/CT im Vergleich zur CT-Bildgebung kombiniert mit Skelettszintigraphie nachgewiesen werden. Hinsichtlich Sensitivität und Spezifität zeigten sich ebenfalls Vorteile der PSMA-PET/CT-Bildgebung (39).

Auch in der Rezidivdiagnostik kann eine PSMA-PET/CT-Untersuchung zur Anwendung kommen, wenn sich dadurch eine therapeutische Konsequenz ergibt (4). Mehrere kleine Studien zeigten eine höhere Sensitivität der PSMA-PET/CT im Vergleich zur CT-Bildgebung und signifikante Vorteile der Verwendung eines PSMA-spezifischen Tracers im Vergleich zur Fluorethylcholin-PET/CT. Es wurden höhere Detektionsraten der Läsionen, insbesondere bei niedrigen PSA-Werten, nachgewiesen (40–43).

## 1.5 Therapie

### 1.5.1 Therapie des lokal begrenzten und lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms

Zu den lokalen Therapiemöglichkeiten des lokal begrenzten und lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms gehören die radikale Prostatektomie, die perkutane Strahlentherapie, die Brachytherapie sowie die Lymphadenektomie. Dabei handelt es sich um kurative Therapiemöglichkeiten. Je nach Risikokonstellation kann eine (neo-)adjuvante hormonablative Therapie sinnvoll sein.

Eine Sonderstellung nehmen die Strategien der Aktiven Überwachung (Active Surveillance) und des Watchful Waitings ein. Dabei werden erst bei Tumorprogress, Auftreten von Symptomen und/oder auf Wunsch des Patienten Therapiemaßnahmen eingeleitet. Während die Aktive Überwachung eine kurativ intendierte Behandlungsstrategie darstellt, handelt es sich bei Watchful Waiting um einen sekundär symptomorientierten, palliativen Ansatz (4).

Bei der radikalen Prostatektomie wird die komplette Prostata mit den Samenblasen und einem Teil des Samenleiters entfernt, mit dem Ziel, tumorfreie Resektionsränder (R0-Resektion) unter Erhalt der Harnkontinenz und der sexuellen Potenz zu erreichen. Die Operation kann offen-retropubisch oder offen-perineal sowie konventionell laparoskopisch oder Roboter-assistiert laparoskopisch (Da Vinci-Roboter) durchgeführt werden (4). Heute werden die offenen Operationsverfahren sowie das konventionell laparoskopische Vorgehen zunehmend durch die Roboter-assistierte laparoskopische radikale Prostatektomie abgelöst, da diese in mehreren Studien peri- und postoperative Vorteile gegenüber den anderen Operationsverfahren gezeigt hat. So wurde in einer Metaanalyse aus dem Jahr 2020, die 104 Publikationen und insgesamt 227.400 Patienten einschloss, unter anderem ein geringerer intraoperativer Blutverlust, eine geringere Transfusionsrate, eine kürzere Hospitalisierungszeit sowie eine niedrigere Rate an erektiler Dysfunktion und Inkontinenz verglichen mit den offenen und dem konventionell-laparoskopischen Verfahren gezeigt (44). Da die einbezogenen Studien heterogenen Charakters sind und bisher wenige randomisierte Studien zum Vergleich der Operationsverfahren bei radikaler Prostatektomie vorliegen, kann keine klare Empfehlung für ein Operationsverfahren ausgesprochen werden. Die Resultate nach RPE bei erfahrenen Operateuren sind unabhängig vom Zugangsweg weitgehend gleichwertig, sodass die Ergebnisse einer Operation vor allem von der Erfahrung des Operateurs

abhängen und weniger von dem gewählten Operationsverfahren (4). Mögliche Spät-komplikationen der radikalen Prostatektomie sind Harninkontinenz und Impotenz. Ein Erhalt der erektilen Funktion ist durch ein ein- oder beidseitig nervenerhaltendes Vor-gehen möglich. Aus tumorchirurgischer Sicht ist in bestimmten Fällen jedoch keine nervenerhaltende Operation möglich. Bei hohem Risiko für eine R1-Resektion nach nervenerhaltendem Verfahren sollte, laut S3-Leitlinie, davon abgeraten werden, je-doch bleibt die endgültige Entscheidung dem Patienten überlassen. Die EAU-Guide-lines nennen konkrete Kontraindikationen für eine nervenerhaltende Operation (4, 45). Eine prospektive randomisierte Studie zeigte, dass die radikale Prostatektomie bei lo-kal begrenztem Prostatakarzinom, PSA-Wert < 50 ng/ml und einer Lebenserwartung von mindestens 10 Jahren signifikant das Risiko von Fernmetastasen und einer loka-len Tumorprogression sowie die erkrankungsspezifische Mortalität im Vergleich zur Strategie des Watchful Waiting senkt. Nach einem medianen Nachbeobachtungszeit-raum von 12,8 Jahren konnte eine statistisch signifikante Senkung der Gesamtmorta-lität (46,1 % vs. 52,7 %) beobachtet werden (46, 47). Beim lokal begrenzten Prosta-takarzinom kann durch die RPE mit R0-Resektion eine Heilung der Krebserkrankung erzielt werden, „sofern zum Zeitpunkt der Operation keine (Mikro-) Metastasierung vor-liegt“ (4). Auch beim lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom stellt die radikale Prostatektomie eine primäre lokale Therapieoption dar, jedoch lassen die bisherigen Studien keine sicheren Aussagen bezüglich der Wirksamkeit der RPE gegenüber den anderen Therapieoptionen (Watchful Waiting, perkutane Strahlentherapie, Brachythe-rapie) bei lokal fortgeschrittener Erkrankung zu, sodass eine individuelle Entscheidung unter Berücksichtigung der Vor- und Nachteile der verschiedenen Verfahren getroffen werden muss. Generell besteht bei der RPE des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzi-noms ein erhöhtes Risiko für positive Resektionsränder und ein Krankheitsrezidiv mit daraus resultierenden weiteren Therapiemaßnahmen und deren Nebenwirkungen (4, 48).

Gleichzeitig mit der radikalen Prostatektomie kann eine pelvine Lymphadenektomie erfolgen. Diese wird bei Patienten mit Tumoren des niedrigen Risikoprofils nicht emp-fohlen, da das Risiko für Lymphknotenmetastasen in diesem Stadium gering ist. Pati-enten mit klinisch lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom kann eine pelvine Lympha-denektomie angeboten werden, Patienten mit hohem Risiko für einen Lymphknoten-befall soll eine extendierte pelvine Lymphadenektomie angeboten werden. Bei der Standard-Lymphadenektomie werden mindestens 10 Lymphknoten aus dem Gebiet

der Fossa obturatoria und medial der Arteria iliaca externa entnommen. Die erweiterte Lymphadenektomie umfasst die Lymphknotenstationen der Vena iliaca externa, der Arteria iliaca interna und der Fossa obturatoria sowie die Lymphknoten medial der A. iliaca interna. Die Rate an nodal positiven Befunden steigt mit der Ausdehnung der Lymphadenektomie, dies ermöglicht ein exakteres Staging. Beim Nachweis von Lymphknotenmetastasen kann dadurch bereits frühzeitig eine adjuvante Therapie eingeleitet werden (4, 49, 50).

Eine weitere kurative Therapiemöglichkeit des lokal begrenzten und lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms (mit und ohne histologisch nachgewiesenen Lymphknotenmetastasen) ist die perkutane Strahlentherapie. Dabei werden die Patienten mit einer Dosis von mindestens 74 bis 80 Gray (Gy) in Standardfraktionierung (1,8 bis 2 Gy) bestrahlt. Beim lokal begrenzten PCa des mittleren und hohen Risikoprofils sowie beim lokal fortgeschrittenen PCa sollte die perkutane Strahlentherapie (Normaldosis, 65-70 Gy) mit einer zeitlich befristeten (mindestens 24 Monate, besser 36 Monate) hormonablativen Therapie kombiniert werden. Um eine präzise Bestrahlung der Zielregion bei bestmöglicher Schonung des umliegenden Gewebes zu ermöglichen, wird standardmäßig ein dreidimensionaler (3D-konformaler, 3D-CRT) Bestrahlungsplan bildgebungsgestützt (meist mit Computertomographie) erarbeitet. Daneben gibt es die Intensitäts-modulierte Strahlentherapie (IMRT) und die bildgeführte Strahlentherapie (IGRT) (4). Vorteil der IMRT im Vergleich zur 3D-CRT ist die signifikante relative Risikoreduktion für frühe und späte gastrointestinale Nebenwirkungen und somit eine verringerte Toxizität, bei vergleichbarer Wirksamkeit (51). Die Kombination aus IMRT und IGRT scheint die Dosis an Risikoorganen und die Rate an Nebenwirkungen im Vergleich zur herkömmlichen 3D-konformalen Bestrahlung zu reduzieren (52). Trotz einer bisher schwachen Datenlage zur IGRT spricht die S3-Leitlinie daher eine starke Empfehlung zur Kombination aus IMRT und IGRT anstelle der 3D-CRT aus. Der Stellenwert der moderat-hypofraktionierten Strahlentherapie, das bedeutet, eine Bestrahlung mit höheren Einzeldosen bei kürzerer Behandlungsdauer und einer insgesamt geringeren Gesamtdosis, im Vergleich zu der konventionell fraktionierten Strahlentherapie, ist bisher nicht abschließend geklärt und wird in der aktuellen S3-Leitlinie nicht empfohlen (4).

Eine adjuvante perkutane Strahlentherapie, d.h. eine Bestrahlung nach radikaler Prostatektomie nach Erreichen des definierten PSA-Nullbereichs, kann bestimmten Risikogruppen unter Aufklärung über Nutzen und Risiken angeboten werden

(s. S3-Leitlinie Prostatakarzinom) (4). Dabei soll immer auch über die alternative Option einer Salvage-Strahlentherapie (perkutane Strahlentherapie bei PSA-Anstieg aus dem definierten Nullbereich) aufgeklärt werden. Als PSA-Nullbereich wird in der Literatur meist ein PSA-Wert  $< 0,1$  ng/ml angegeben, einige Leitlinien geben einen Wert von  $< 0,2$  ng/ml an (4, 53).

Die Low-Dose-Rate-Brachytherapie (LDR-Brachytherapie) kann bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatkarzinom und niedrigem Risikoprofil als ein alternatives kuratives Verfahren zur radikalen Prostatektomie und perkutanen Strahlentherapie angewandt werden. Dabei werden, in Spinal- oder Allgemeinanästhesie, transperineal Jod-125 (Verschreibungsdosis: 125 Gy) oder Palladium-103-Seeds (Verschreibungsdosis: 145 Gy) in Ketten oder als Einzelseeds implantiert. Die Platzierung erfolgt intraoperativ mittels transrektaler Ultraschallkontrolle, möglich ist auch eine Kombination aus sonografischer und röntgenologischer Darstellung des Ablageorts. Vier bis sechs Wochen nach der Implantation erfolgt eine Post-Implantationsanalyse mittels Computertomographie. Die Seeds verbleiben im Gewebe und stellen eine permanente Strahlenquelle dar. Hierdurch „soll ein größtmöglicher Bestrahlungseffekt im Tumorgewebe bei gleichzeitiger größtmöglicher Schonung der umgebenden Organe (insbesondere Rektum und Harnblase) erreicht werden“ (4, 54). Im Vergleich zur radikalen Prostatektomie traten nach Brachytherapie weniger Harninkontinenz und erektile Dysfunktion auf. Vergleicht man die Nebenwirkungen von perkutaner Strahlentherapie und Brachytherapie, so traten nach Brachytherapie vermehrt „irritative Miktionsprobleme, aber weniger Darmprobleme“ auf (4, 55–57).

Tumoren des mittleren und hohen Risikoprofils können mit einer Kombination aus interstitiellem Brachytherapie-Booster (High-Dose-Rate-Brachytherapie, HDR-Brachytherapie) und perkutaner Strahlentherapie, im Sinne einer dosiseskalierten Therapie, als primäre Therapieoption behandelt werden. Bei der HDR-Brachytherapie werden die Jod-125- (100-120 Gy) oder Palladium-103-Seeds (80-90 Gy) in zwei Sitzungen „im Sinne einer Afterloadtechnik in die Prostata eingebracht“ (4). Die perkutane Bestrahlung erfolgt mit einer Dosis von 45-50 Gy. Mehrere prospektive Studien zeigten einen hohen Anteil an biochemisch rezidivfreiem Überleben, längerer biochemische Progressionsfreiheit sowie eine Reduktion von Lokalrezidiven und Fernmetasen bei Tumoren des hohen Risikoprofils nach Dosisescalation durch die Kombination aus HDR-Brachytherapie und perkutaner Strahlentherapie (4, 58–60).

Auch beim lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom der klinischen Kategorie cT3 stellt die Kombination aus HDR-Brachytherapie und perkutaner Strahlentherapie eine Therapieoption dar, bei Tumoren der klinischen Kategorie cT4 ist dieses Verfahren nicht indiziert (4).

Seit Oktober 2021 sind fokale Therapiemöglichkeiten für das lokal begrenzte Prostatakarzinom in die S3-Leitlinie aufgenommen. Hierzu zählen unter anderem die vaskulär-gezielte photodynamische Therapie (VTP), die hochintensive, fokussierte Ultraschallablation (HIFU) und die lokale Kryotherapie. Es handelt sich dabei um minimal-invasive Verfahren mit kurativer Intention, die lediglich gegen Karzinomherde innerhalb der Prostata gerichtet sind und das restliche Prostatagewebe sowie die umliegenden Strukturen weitgehend schonen. Die Anwendung der fokalen Therapie soll sich jedoch auf Fälle beschränken, die nach exakter Diagnostik der Tumorausbreitung tatsächlich als lokal begrenzt gelten und bestimmte weitere Voraussetzungen erfüllen. Nach der Behandlung sind bioptische Kontrollen des behandelten Prostataareals sowie des nicht behandelten Prostatagewebes notwendig, um die Therapieergebnisse zu evaluieren. Bisher gibt es nur wenige Daten aus prospektiven, randomisierten Studien, so dass die S3-Leitlinie lediglich einzelne fokale Therapierverfahren nennt, die nach klaren Indikationskriterien und Biopsie kontrolliert durchgeführt werden können (4).

Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom, die histologisch nachgewiesene Lymphknotenmetastasen haben, stehen als lokale Therapieoptionen die operative Therapie (RPE mit Lymphadenektomie) oder die perkutane Strahlentherapie zur Verfügung (4).

Lehnen Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom eine lokale Therapieoption ab, kann nach dem Prinzip des Watchful Waiting (Einleitung symptomorientierter, palliativer Therapiemaßnahmen in Abhängigkeit von Beschwerden und/oder Wunsch des Patienten) vorgegangen oder eine primäre hormonablativ Therapie erfolgen. Dabei muss abgewogen werden, ob eine sofortige hormonablativ Therapie eingeleitet wird oder ob bis zum Auftreten von Symptomen gewartet wird. Für eine sofortige hormonablativ Therapie spricht die in Studien belegte Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, jedoch sind mit der Therapie auch zahlreiche unerwünschte Wirkungen verbunden. Bei der Entscheidung für einen sofortigen oder einen verzögerten Thera-

piebeginn sollten die Höhe des Basis-PSA-Werts und die PSA-Verdopplungszeit berücksichtigt werden (4). Zu den Substanzen, die in der hormonablativen Therapie eingesetzt werden, siehe Kapitel 1.5.3. *Die androgene Deprivationstherapie*.

### **1.5.2 Therapie des PSA-Rezidivs**

Ein biochemisches Rezidiv liegt vor, wenn in mindestens zwei Messungen ein PSA-Wert  $> 0,2$  ng/ml nach radikaler Prostatektomie bzw. ein PSA-Anstieg von  $> 2$  ng/ml über den postinterventionellen Wert bei alleiniger Strahlentherapie bestätigt wird. Zur Unterscheidung zwischen einem lokalen und systemischen Rezidiv werden die PSA-Verdopplungszeit, das Zeitintervall zwischen primär kurativ intendierter Therapie und Nachweis des PSA-Rezidivs und der Gleason-Score herangezogen. Bei einem PSA-Rezidiv nach perkutaner Strahlentherapie sollte die Diagnose eines Lokalrezidivs bioptisch mittels transrektaler Stanzbiopsie gesichert werden, um den Einsatz lokaler Therapieoptionen zu prüfen (4).

Bei einem Lokalrezidiv nach RPE und prognostisch günstigen Kriterien (PSA-Verdopplungszeit von  $> 12$  Monaten, Gleason-Score  $< 8$ ) ist ein abwartendes Verhalten möglich oder es kann, unter Abwägen von Nutzen und Risiken, eine perkutane Salvagestrahlentherapie (SRT) durchgeführt werden. Patienten mit ungünstigen prognostischen Kriterien soll eine Kombination aus perkutaner SRT und ADT angeboten werden, Patienten mit hohem Progressionsrisiko soll eine SRT plus ADT oder Bicalutamid angeboten werden. Bei nachgewiesenem Lokalrezidiv nach primärer Strahlentherapie oder Brachytherapie kann eine Salvageprostatektomie als potenziell kurative Therapieoption durchgeführt werden. Allerdings sind die Ergebnisse für den Erhalt der Potenz und Kontinenz deutlich schlechter als nach primärer RPE (4).

Zur Therapie eines systemischen Rezidivs siehe nachfolgende Kapitel.

### **1.5.3 Die androgene Deprivationstherapie**

Androgene werden zum größten Teil im Hoden produziert, reguliert durch das Luteinisierende Hormon (LH) aus dem Hypophysenvorderlappen, das wiederum durch das Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) aus dem Hypothalamus reguliert wird. Ein weiterer, kleinerer Teil wird in den Nebennieren und in peripheren Geweben, unter anderem auch in der Prostata, synthetisiert. Sie binden an den Androgenrezeptor, einen Steroidhormonrezeptor aus der Superfamilie der Liganden-aktivierten nukleären Transkriptionsfaktoren (61–63).

Vor allem Testosteron und Dihydrotestosteron (DHT) spielen eine zentrale Rolle in der embryonalen Entwicklung, der Differenzierung, der Reifung der Prostata und somit auch in der Entstehung bösartiger Neoplasien der Prostata (61, 64). 1941 zeigten *Huggins und Hodges* in ihrer Studie, dass das Wachstum des Prostatakarzinoms stark von Androgenen abhängig ist und durch Androgenentzug inhibiert werden kann (65).

Diese Erkenntnisse führten zur Entwicklung der sogenannten androgenen Deprivationstherapie (ADT), heute initiale Standardtherapie beim fortgeschrittenen metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinom (mCSPC). Androgendeprivation kann erreicht werden durch eine notfallmäßige, chemische Kastration per Orchiektomie, Beeinflussung der Hypothalamus-Hypophysen-Achse durch GnRH-Agonisten oder -Antagonisten, Androgenrezeptor-Antagonisten oder die Blockade der Biosynthese durch Inhibition der beteiligten Enzyme (61, 66, 67).

Initial wird meist eine bilaterale Orchiektomie oder eine Monotherapie mit GnRH-Agonisten, z.B. Leuprolid, Goserelin oder Buserelin, in der Hormontherapie von metastasierten Prostatakarzinom(mPCa)-Patienten durchgeführt, um den Testosteronwert in den Kastrationsbereich (Testosteron < 50 ng/dl) zu senken. Die Gabe von GnRH-Agonisten führt zunächst zu einer vermehrten Freisetzung von LH und FSH (Follikelstimulierendes Hormon) aus dem Hypophysenvorderlappen, die wiederum zu einer vermehrten Produktion von Androgenen im Hoden führen. Über negative Rückkopplung wird dann die LH-Freisetzung und somit auch die Synthese der Androgene gehemmt (68–70). GnRH-Antagonisten, z.B. Degarelix, binden an den GnRH-Rezeptor, ohne jedoch initial die LH- und FSH-Produktion zu stimulieren (71).

Antiandrogene der ersten Generation, z.B. Bicalutamid, Flutamid und Nilutamid, binden an den Androgen-Rezeptor und hemmen dessen Interaktion mit Testosteron und Dihydrotestosteron, haben jedoch keine Wirkung auf die Hypothalamus-Hypophysen-Achse und sind nicht als Monotherapie bei Prostatakarzinom geeignet. Sie werden jedoch zu Beginn der Therapie mit GnRH-Agonisten eingesetzt, um eine kombinierte Androgenblockade zu erreichen und die Symptome einer initialen Überproduktion von Androgenen zu vermeiden (72).

Bei symptomatischen mPCa-Patienten sollte eine sofortige hormonablativ Therapie eingeleitet werden, da dies mit einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens verbunden ist und mögliche Komplikationen infolge eines Krankheitsprogresses reduziert werden können, z.B. pathologische Frakturen oder eine Kompression des Rückenmarks (4, 73).

Der heutige Therapiestandard bei Patienten mit hormonsensitivem metastasierten Prostatakarzinom ist eine Kombination der androgenen Deprivationstherapie mit Hormonpräparaten der neuen Generation (Abirateron, Enzalutamid, Apalutamid) oder Docetaxel-basierter Chemotherapie (4). Mehrere Studien zeigten bei high-volume-disease-Patienten ein signifikant längeres Gesamtüberleben bei Gabe der Kombination aus ADT und Docetaxel im Vergleich zur ADT alleine (74–78).

Die Kombination aus androgener Deprivationstherapie und Abirateron + Prednison wurde bei Patienten mit neu diagnostiziertem, metastasierten hormonsensitiven high-risk PCa in zwei großen randomisierten Studien (LATITUDE trial, STAMPEDE trial) untersucht. Es zeigte sich ein signifikant längeres Gesamtüberleben bei der kombinierten Gabe von ADT und Abirateron + Prednison und auch die Ergebnisse der sekundären Endpunkte sprachen für die Kombinationstherapie (79–81). Ein signifikant längeres Gesamtüberleben zeigte sich auch bei Patienten mit metastasiertem hormonsensitiven PCa, die eine Kombinationstherapie aus ADT und Apalutamid erhielten (TITAN-Studie) (82). Ebenso konnte in dieser Studie ein signifikant längeres radiographisch progressionsfreies Überleben gezeigt werden und auch Patienten, die mit ADT und Enzalutamid in Kombination behandelt wurden, wiesen in einer randomisierten Phase-III-Studie ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben auf (82, 83). Nebenwirkungen der ADT sind vor allem hormonell bedingt und können unter anderem Osteoporose mit erhöhtem Frakturrisiko, Hitzewallungen, sexuelle Dysfunktion und eine veränderte Körperfettverteilung sein (84–86).

80-90% der Patienten zeigen nach Einleitung einer ADT ein schnelles biochemisches Ansprechen mit PSA-Abfall und erreichen Testosteronwerte im Kastrationsbereich (66, 68). Trotz des guten Ansprechens direkt nach Einleitung der Therapie kommt es meist nach circa 2-3 Jahren zu einem erneuten Progress der Tumorerkrankung mit dann inadäquatem Ansprechen auf die Androgendeprivationstherapie (61, 87, 88).

#### **1.5.4 Das hormonrefraktäre Prostatakarzinom (CRPC)**

Im Anfangsstadium der metastasierten Prostatakarzinom-Erkrankung ist der Tumor zumeist hormonsensitiv, ist folglich für Testosteron sensibel und spricht auf die androgene Deprivationstherapie mit LHRH-Agonisten oder -Antagonisten als Therapie der Wahl an, wie bereits im vorherigen Kapitel beschrieben. Im Krankheitsverlauf, nach

ca. 2-3 Jahren, entwickelt sich jedoch eine Androgen-Resistenz. Der Tumor wird zunehmend Androgen-unabhängig und geht in das hormonrefraktäre, auch kastrationsresistent genannte, Stadium über (CRPC).

Es ist definiert als:

Testosteronspiegel < 50 ng/dl (oder < 1,7 nmol/l) mit

1. drei konsekutiven PSA-Anstiegen mit Abstand von mindestens einer Woche mit zweimaligem Anstieg  $\geq 50\%$  über einen Nadir > 2 ng/ml,

oder

2. Nachweis von zwei oder mehr neuen Knochenmetastasen im Skelettszintigramm (PCWG3, Prostate Cancer Working Group (89)) oder Wachstum der Weichteilmetastasen (RECIST, Response Evaluation Criteria In Solid Tumours (90))

Das mediane Überleben beträgt bei Feststellung einer Kastrationsresistenz 16-18 Monate (61, 87, 91).

Das CRPC ist in der Lage, Androgenrezeptor(AR)-Signalwege auch bei subphysiologischen Androgenspiegeln oder in Anwesenheit von AR-Antagonisten zu aktivieren. Dies kommt zustande durch Adaptationen im AR-Signalweg, eine erhöhte Sensitivität des Androgenrezeptors und alternative Überlebensweisen der CRPC-Zellen (66, 92). Ursachen dafür können sein: Vermehrte Expression des Androgenrezeptors durch Genamplifikation oder durch gesteigerte Transkriptionsraten, Mutationen im Androgenrezeptor, veränderte Expression von AR-Transkriptions-Kofaktoren, vermehrte Expression von steroidogenen Enzymen, Aktivierung anderer Signalwege, die die Aktivität des AR oder seiner Koaktivatoren steigern oder das Umgehen von Signalwegen mit AR-Aktivität (61, 93).

Die gewonnenen Erkenntnisse führten zur Entwicklung neuer Medikamente, die an anderen Stellen im Androgenstoffwechsel angreifen.

### **1.5.5 Etablierte Therapien des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC)**

Bevor in diesem Abschnitt die etablierten Therapieoptionen des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) behandelt werden, soll kurz auf die neu im Oktober 2021 in die S3-Leitlinie aufgenommene Therapieempfehlung für das

nicht-metastasierte kastrationsresistente Prostatakarzinom (nmCRPC) eingegangen werden. Danach soll nmCRPC-Patienten mit hohem Risiko für Metastasierung (PSA-Verdopplungszeit  $\leq$  10 Monate) zusätzlich zur Androgendeprivationstherapie eine Therapie mit den neuen hormonellen Substanzen Apalutamid, Darolutamid oder Enzalutamid angeboten werden. Apalutamid ist seit Januar 2019, Darolutamid seit März 2020 und Enzalutamid seit Oktober 2018 für diese Indikation zugelassen (4). Primärer Endpunkt in den drei Zulassungsstudien (SPARTAN-Studie für Apalutamid, ARAMIS-Studie für Darolutamid, PROSPER-Studie für Enzalutamid) war das radiologisch erfasste metastasenfrem Überleben. In allen drei Studien zeigte sich eine signifikant längere mediane metastasenfrem Überlebenszeit bei Kombination aus androgener Deprivationstherapie und einem der drei Androgen-Rezeptor-Pathway-Inhibitoren (Apalutamid, Darolutamid, Enzalutamid) und auch die mediane Gesamtüberlebenszeit, als ein sekundärer Endpunkt, war in den Interventionsgruppen signifikant verlängert. Ebenso sprachen die Ergebnisse weiterer sekundärer Endpunkte für die Kombination aus ADT und Apalutamid, Darolutamid bzw. Enzalutamid (4, 94–96).

Die bisherige Unterscheidung zwischen Erst- und Zweitlinientherapie des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms wurde in der aktuellen S3-Leitlinie Prostatakarzinom von Oktober 2021 (Version 6.2) durch neue Therapiepfade ersetzt.

Asymptomatische und gering symptomatische Patienten mit metastasiertem kastrationsresistenten PCa und progredienter Erkrankung können sich für ein abwartendes Verhalten mit Weiterführung einer Androgendeprivation oder für eine Therapieumstellung auf eine neue hormonelle Substanz (Abirateron, Enzalutamid) oder Chemotherapie (Docetaxel) entscheiden. Patienten mit symptomatischem, progredientem mCRPC und gutem Allgemeinzustand soll eine systemische Therapie und ggf. supportive Therapiemaßnahmen angeboten werden (4).

Bei Krankheitsprogress nach Behandlung mit mindestens einer der neuen hormonellen Substanzen soll ein Wechsel der Therapiestrategie angeboten werden. Bei Nachweis einer Mutation im BRCA1- oder BRCA2-Gen kann dann eine Therapie mit dem, in dieser Indikation seit November 2020 zugelassenen, PARP-Inhibitor Olaparib erfolgen. Bei progredienter Erkrankung nach Docetaxel-Therapie soll Patienten mit metastasiertem kastrationsresistenten PCa in gutem Allgemeinzustand eine Therapie mit Abirateron (plus Prednison), Cabazitaxel oder Enzalutamid angeboten werden (4).

Symptomatischen mCRPC-Patienten mit progredienter Erkrankung und reduziertem Allgemeinzustand soll eine symptomorientierte Therapie und ggf. zusätzlich Abirateron, Enzalutamid, Chemotherapie (nur wenn der schlechte Allgemeinzustand vor allem auf die PCa-Erkrankung zurückzuführen ist) und/oder Steroide angeboten werden (4). Bei symptomatischer ossärer Metastasierung stehen zusätzlich die lokale perkutane Strahlentherapie, operative Interventionen, die Therapie mit dem monoklonalen Antikörper Denosumab oder dem Bisphosphonat Zoledronsäure zur Osteoprotektion und die Therapie mit Radionukliden zur Schmerztherapie (Strontium-89, Samarium-153, Rhenium-186) sowie die Therapie mit dem Alpha-Strahler  $^{223}\text{Ra}$ -Radiumchlorid (Xofigo) als Therapieoptionen zur Verfügung (4).

Nach Ausschöpfen der leitliniengerechten Therapiemöglichkeiten kann die nuklearmedizinische Radioligandentherapie mit  $^{177}\text{Lu}$ -markierten Liganden als individueller Heilversuch angeboten werden (4).

### **Zytostatische Chemotherapie**

Das Chemotherapeutikum Docetaxel ist ein Eibengift und gehört zu den Taxanen. Es stabilisiert den Mikrotubuli-Apparat, blockiert dadurch die Mitose und führt zum Zelltod. Das Taxan zeigte (abgesehen von dem nur bei schmerzhafter Skelettmetastasierung des mCRPC zugelassenen Radium-223) als erste chemotherapeutische Substanz einen signifikanten Überlebensvorteil für mCRPC-Patienten, die nicht mehr adäquat auf die androgene Deprivationstherapie ansprachen. Zwei unabhängige randomisierte Phase-III-Studien (TAX 327, SWOG S9916) beobachteten ein statistisch signifikant längeres Überleben von ca. 3 Monaten bei Docetaxel-basierter Chemotherapie im Vergleich zur Therapie mit Mitoxantron plus Prednison (88, 91, 97, 98). Die Gabe von Docetaxel erfolgt in zwei- oder drei wöchigem Abstand in einer Dosierung von 50 bzw. 75 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche i.v. bei gleichzeitiger Gabe von Prednison/Prednisolon. Eine Reinduktion der Docetaxel-basierten Chemotherapie ist bei Patienten mit initial gutem Ansprechen und guter Verträglichkeit der Therapie möglich (4).

Das Chemotherapeutikum Cabazitaxel gehört zu den Taxan-Derivaten der zweiten Generation und hemmt, ähnlich wie Docetaxel, die Depolymerisation der Mikrotubuli und damit die Zellteilung. Seit 2011 ist es, in Kombination mit Prednison/Prednisolon, bei Patienten mit metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom bei Progress nach vorausgegangener Chemotherapie mit Docetaxel zugelassen (91). In der Zulassungsstudie (randomisierte Phase-III-TROPIC-Studie) wurden insgesamt 755

mCRPC Patienten mit Cabazitaxel plus Prednison (378 Patienten) oder Mitoxantron plus Prednison (377 Patienten), bei Progress unter oder nach Chemotherapie mit Docetaxel, behandelt. Primärer Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben, sekundäre Endpunkte waren progressionsfreies Überleben und Sicherheit. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil der Cabazitaxel-Gruppe von 2,6 Monaten (15,1 Monate vs. 12,7 Monate; HR 0,7;  $p < 0,0001$ ), der über zwei Jahre hinaus anhielt (27% im Cabazitaxel-Arm vs. 16% im Mitoxantron-Arm). Der Vorteil der Cabazitaxel-Therapie zeigte sich auch im progressionsfreien Überleben (2,8 Monate vs. 1,4 Monate; HR 0,74;  $p < 0,0001$ ). Häufigste Grad III/IV-Toxizitäten waren Neutropenie und Diarrhö. Diese traten vermehrt bei Patienten mit Cabazitaxel-Therapie auf (82% vs. 58%, bzw. 6% vs.  $< 1\%$ ) (99, 100). In der 2019 publizierte CARD-Studie wurden 255 Patienten mit metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom, die zuvor eine Docetaxel-Therapie und eine Therapie mit Abirateron (plus Prednison/Prednisolon) oder Enzalutamid erhalten hatten, randomisiert mit Cabazitaxel (25 mg/m<sup>2</sup> alle 3 Wochen) oder der jeweils anderen neuen hormonellen Substanz behandelt. Primärer Endpunkt war das radiologisch erfasste, progressionsfreie Überleben. Die mediane Zeit bis zum radiologischen Progress (8 vs. 3,7 Monate; HR 0,54;  $p < 0,001$ ) sowie das progressionsfreie Überleben wurden durch Cabazitaxel signifikant verlängert (4,4 vs. 2,7 Monate; HR 0,52;  $p < 0,001$ ) und auch das mediane Gesamtüberleben war in der Cabazitaxel-Gruppe signifikant verlängert (13,6 vs. 11 Monate; HR 0,64;  $p = 0,008$ ) (101). Cabazitaxel wird standardmäßig alle 3 Wochen in einer Dosierung von 25 mg/m<sup>2</sup> oder 20 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche i. v. appliziert (91).

### **Sekundäre Hormonmanipulation**

Zu der medikamentösen Therapie mit sekundären Hormonmanipulationen, auch neue hormonelle Substanzen genannt, gehören Abirateron, Apalutamid, Darolutamid und Enzalutamid. Apalutamid und Darolutamid sind bisher ausschließlich in der Therapie des nicht-metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms zugelassen, s. Anfang des Kapitels 1.4.4. Abirateron (plus Prednison/Prednisolon) und Enzalutamid sollten asymptomatischen oder gering symptomatischen Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem PCa angeboten werden und sind zudem zugelassen in der Therapie des mCRPC bei progredienter Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie (4).

Abirateron (Zytiga) ist ein oraler steroidaler Androgen-Biosynthesehemmer. Es hemmt selektiv und irreversibel die CYP-17-Enzyme (17 $\alpha$ -Hydroxylase und C17,20-Lyase), die als Schlüsselenzyme in der Androgensynthese gelten, und inhibiert dadurch die Testosteronproduktion in den Hoden, in den Nebennieren sowie speziell in den Tumorzellen. Zusätzlich sollte Prednison oder Prednisolon substituiert werden, um Störungen der Glukokortikoidsynthese vorzubeugen (88, 91). Seit 2013 ist Abirateron (plus Prednison/Prednisolon) in der Therapie von Chemotherapie-naiven asymptomatischen oder gering symptomatischen Patienten mit mCRPC nach Versagen der Androgenentzugstherapie zugelassen (4). In der Phase-III-Zulassungsstudie (COU-AA-302-Studie) wurden insgesamt 1.088 Patienten mit Abirateron plus Prednison oder Prednison alleine behandelt. Die Patienten, die mit Abirateron und Prednison therapiert wurden, zeigten ein längeres Gesamtüberleben unabhängig von ihrem PSA-Wert, ihrem Gleason-Score und ihrer Schmerzsymptomatik bei Erstdiagnose (102). Allerdings wurde die Studie „vorzeitig entblindet, da die Auswertung sowohl der primären als auch der sekundären Endpunkte einen Vorteil im Abirateron-Arm zeigten“ (91). Ergebnisse der aktualisierten COU-AA-302-Zulassungsstudie zeigten als primären Endpunkt ein signifikant längeres radiografisch progressionsfreies Überleben (16,5 Monate vs. 8,2 Monate) im Abirateron-Arm. Das Gesamtüberleben als zweiter primärer Endpunkt erwies sich nicht als signifikant verschieden, jedoch zeigte sich ein Trend zugunsten der Abirateron-Gruppe (35,3 Monate im Abirateron-Arm vs. 30,1 Monate im Kontroll-Arm,  $p = 0,151$ ). Nebenwirkungen der Abirateron-Therapie waren vor allem Mineralokortikoid-bedingt, wie Hypertonie (22%), Hypokaliämie (17%) und periphere Ödeme (28%) (91, 103). Abirateron wurde auch zugelassen für Patienten nach vorausgegangener Docetaxel-haltiger Chemotherapie. In der Zulassungsstudie (COU-AA-301-Studie) wiesen Patienten, die Abirateron plus Prednisolon erhielten, einen signifikanten Überlebensvorteil von 3,9 Monaten im Vergleich zur Placebo-Gruppe (14,8 vs. 10,9 Monate; HR 0,65; 95% KI: 0,54-0,77;  $p < 0,001$ ) auf (104). Die Folgeauswertung ergab ein signifikant verlängertes medianes Gesamtüberleben von 4,6 Monaten im Abirateron-Arm (15,8 vs. 11,2 Monate; HR 0,74; 95% KI: 0,64-0,86;  $p < 0,0001$ ) sowie ein signifikant längeres, medianes radiographisch progressionsfreies Überleben (5,6 vs. 3,6 Monate; HR 0,66; 95% KI: 0,58-0,76;  $p < 0,0001$ ). Auch die Ergebnisse weiterer sekundärer Endpunkte sprachen für die Therapie mit Abirateron (plus Prednison/Prednisolon) bei Progress nach vorausgegangener Docetaxel-Therapie (105). Vorteile von Abirateron sind die geringen Nebenwirkungen und die orale Verfügbarkeit.

Standardmäßige Dosierung ist 1000 mg/die in Kombination mit Prednison/Prednisolon (91).

Enzalutamid ist ein oraler Androgen-Rezeptor-Antagonist. Es inhibiert die Bindung der Androgene an ihren Rezeptor, dessen Translokation in den Zellkern und somit dessen Interaktion mit der DNA. Seit 2014 ist Enzalutamid in der Behandlung Chemotherapie-naiver mCRPC-Patienten nach Versagen der Androgenentzugstherapie zugelassen. Die PREVAIL-Studie mit 1.717 Patienten untersuchte als randomisierte Phase-III-Studie als primäre Endpunkte das radiografisch progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben bei Therapie mit Enzalutamid (160 mg 1x täglich) im Vergleich zu Placebo, vor Chemotherapie. Die Studie wurde nach einer Zwischenanalyse vorzeitig beendet, da sich in allen Endpunkten Vorteile im Enzalutamid-Arm ergaben (91, 106). Die Langzeitanalyse ergab ein signifikant längeres radiografisch progressionsfreies Überleben (20 vs. 5,4 Monate; HR 0,32; 95% KI: 0,28-0,36;  $p < 0,0001$ ) sowie medianes Gesamtüberleben (35,3 vs. 31,3 Monate; HR 0,77; 95% KI: 0,67-0,88;  $p = 0,0002$ ). Häufigste Nebenwirkungen waren Fatigue, Rückenschmerzen, Obstipation und Arthralgien (107). Enzalutamid-Therapie bei Docetaxel-vorbehandelten Patienten mit mCRPC wurde in der AFFIRM-Studie untersucht und Juni 2013 zugelassen (91). Insgesamt wurden 1.199 Patienten mit metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom in die randomisierte Phase-III-Studie eingeschlossen. Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben im Enzalutamid-Arm (160 mg 1 x täglich) im Vergleich zum Placebo-Arm. Es zeigte sich ein signifikanter Überlebensvorteil von 4,8 Monaten (18,4 vs. 13,6 Monate; HR 0,63; 95% KI: 0,53-0,75;  $p < 0,001$ ) unter Enzalutamid-Therapie. Ebenso konnte ein längeres progressionsfreies Überleben, eine längere Zeit bis zur PSA-Progression und eine Verbesserung der Lebensqualität im Enzalutamid-Arm festgestellt werden (108). Enzalutamid ist nebenwirkungsarm und oral verfügbar. Die standardmäßige Dosierung beträgt 160 mg/die (91).

### **Osteoprotektive Therapie**

Eine weitere Therapiemöglichkeit des fortgeschrittenen metastasierten hormonrefraktären Prostatakarzinoms ist die Frakturprophylaxe mit Bisphosphonaten oder Denosumab.

Das Bisphosphonat Zoledronsäure konnte in mehreren Studien bei Patienten mit hormonrefraktärem Prostatakarzinom und Knochenmetastasen das Risiko skelettassozii-

ierter Ereignisse (skeletal-related events, SREs) senken und tumorbedingte Schmerzen reduzieren (109–111). Des Weiteren zeigten Studien einen präventiven Effekt der Bisphosphonat-Gabe unter laufender androgener Deprivationstherapie, um Knochen-schwund und Osteopenie vorzubeugen (112, 113).

Auch Denosumab, ein humaner monoklonaler Antikörper gegen RANKL (Receptor Activator of NF- $\kappa$ B Ligand), eignet sich in der Therapie des mCRPC zur Prävention skelettassoziierter Ereignisse. In einer Phase-III-Studie mit insgesamt 1.904 Patienten (950 Denosumab, 951 Zoledronsäure) zeigten sich deutliche Vorteile der Denosumab-Therapie gegenüber der Therapie mit Zoledronsäure. Bis zum Auftreten erster skelettassoziierter Ereignisse vergingen im Denosumab-Arm im Median 20,7 Monate, im Zoledronsäure-Arm 17,1 Monate (HR 0,82; 95% KI: 0,71-0,95;  $p = 0,0002$  bzw.  $p = 0,008$ ) (114).

Um das Risiko einer Kieferosteonekrose zu reduzieren, werden vor Therapiebeginn mit Bisphosphonaten oder Denosumab eine zahnärztliche Untersuchung und während der Therapie eine strenge Mundhygiene empfohlen (4).

### **Lokale perkutane Strahlentherapie**

Die lokale perkutane Bestrahlung eignet sich in der palliativen Behandlung von mCRPC-Patienten mit Knochenmetastasen zur Linderung tumorbedingter Schmerzen, bei drohender spinaler Kompression, nach operativer Stabilisierung und bei erhöhtem Frakturrisiko (4). Mehrere Studien zeigten, dass eine einmalige Bestrahlung gleiche Wirkung und ähnliches Nebenwirkungsspektrum wie die mehrmalige Bestrahlung (fraktioniertes Schema) hat (115–117).

### **Nuklearmedizinische Therapien**

Zu den nuklearmedizinischen Behandlungsmethoden des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms zählen die Therapie mit dem Alpha-Strahler  $^{223}\text{Ra}$ -Radiumchlorid (Xofigo) und die gegen PSMA gerichtete Radioligandentherapie mit den  $^{177}\text{Lu}$ -markierten Liganden PSMA-617 oder PSMA-I&T (PSMA: Prostata-spezifisches Membranantigen).

$^{223}\text{Radiumchlorid}$  (Xofigo, Alpharadin) ist ein Kalziummimetikum und kann in der Therapie des ossär metastasierten hormonrefraktären Prostatakarzinoms angewendet werden. Als Alpha-Strahler hat es eine sehr geringe Reichweite von einigen  $\mu\text{m}$ . Die Xofigo-Therapie ist seit November 2013 bei mCRPC-Patienten mit symptomatischen Knochenmetastasen zugelassen. Im September 2018 wurde das Anwendungsgebiet

etwas eingeschränkt und ist ausschließlich bei Patienten mit Nachweis von mindestens sechs Knochenmetastasen, Ausschluss bekannter viszeraler Metastasen und nach mindestens zwei vorausgegangenen systemischen Therapien (außer LHRH-Analoga) zur Behandlung des mCRPC zugelassen, wenn darunter die Erkrankung weiter fortschreitet oder keine andere zugelassene systemische Therapie geeignet ist. Es wird sechsmal alle 4 Wochen ambulant infundiert und sollte ausschließlich als Monotherapie oder in Kombination mit einem LHRH-Analogen angewendet werden (91, 118, 119). Da  $^{223}\text{Ra}$  Radium vor allem in Regionen mit hohem Knochenumsatz akkumuliert, besteht bei degenerativer Knochenerkrankung (Osteoporose) oder kürzlich aufgetretenen (Mikro-) Frakturen ein erhöhtes Frakturrisiko. Bei entsprechendem Risiko ist eine gleichzeitige Gabe von Bisphosphonaten oder Denosumab als Frakturprophylaxe in Betracht zu ziehen (119). In der Zulassungsstudie (Phase-III-ALSYMPCA-Studie) wurden 921 Patienten randomisiert in einen Behandlungsarm mit  $^{223}\text{Ra}$ -Radiumchloridtherapie und einen Placebo-Arm eingeteilt. Die Studienteilnehmer hatten bereits eine Docetaxel-Therapie, waren hierfür nicht geeignet oder lehnten diese ab. Es wurden sechs Injektionen  $^{223}\text{Ra}$  Radiumchlorid (50 kBq pro Kilogramm Körpergewicht i. v.) oder entsprechende Mengen Placebo alle vier Wochen gegeben. Als primärer Endpunkt wurde das Gesamtüberleben gewählt. Die aktualisierte Auswertung zeigte einen signifikanten Überlebensvorteil der Patienten mit Xofigo-Therapie von 3,6 Monaten (14,9 Monate vs. 11,3 Monate; HR 0,70;  $p < 0,001$ ). Auch bei den sekundären Endpunkten, Sicherheit und Effektivität, zeigten sich deutliche Vorteile im Xofigo-Arm. Myelosuppressive Nebenwirkungen waren moderat ausgeprägt, Grad III/IV-Neutropenien und Grad III/IV-Thrombozytopenien waren selten (2,2% bzw. 6,3%) (20).

Laut einem Rote-Hand-Brief von August 2018 des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) ist  $^{223}\text{Ra}$ -Radiumchlorid in Kombination mit Abirateronacetat plus Prednison/Prednisolon kontraindiziert und sollte bei Patienten mit geringer Anzahl an osteoblastischen Knochenmetastasen, asymptomatischen Knochenmetastasen sowie in Kombination mit anderen systemischen Krebstherapien, außer LHRH-Analoga, nicht angewendet werden. Grund für die Einschränkung der Indikation der Xofigo-Therapie waren Ergebnisse der ERA-223 Phase-III-Studie, die eine erhöhte Mortalität und ein erhöhtes Risiko für Frakturen bei Xofigo-Therapie in Kombination mit Abirateron plus Prednison/Prednisolon zeigte (119, 120).

Zur PSMA-Radioligandentherapie siehe Kapitel 1.6.2 *PSMA-Liganden in der Therapie*.

## 1.6 PSMA-Liganden in der Theragnostik

Das Prostata-spezifische Membranantigen (PSMA), auch genannt Glutamatcarboxypeptidase II oder N-Acetyl-L-Aspartyl-L-Glutamatpeptidase I oder Folathydrolase I, ist ein Typ II-transmembranäres Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von ca. 100.000 kDa (121). Es wurde mithilfe des monoklonalen Antikörpers (mAb) 7E11-C5, der gegen die humane Prostatakarzinom Zelllinie LNCaP (Lymph node carcinoma of the prostate) gerichtet ist, erstmals nachgewiesen (122). PSMA wird vor allem von Prostataepithelzellen exprimiert und findet sich sowohl in gesundem als auch neoplastisch veränderten Prostatagewebe (123, 124). Der Name ist jedoch etwas irreführend, da PSMA nicht prostataspezifisch ist und in geringen Mengen auch in Kopf- und Bauchspeicheldrüsen, im Gehirn und in Dünndarmgewebe nachgewiesen wurde (123).

Schon *Wright et al.* fanden in ihrer Studie 1995 heraus, dass PSMA im schlecht differenzierten und im metastasierten Prostatakarzinom vermehrt exprimiert wird. Die Expressionsrate steigt mit zunehmendem pathologischem Grad und ist im hormonrefraktären Stadium am höchsten. Charakteristisch für das mCRPC ist demnach die Überexpression des PSMA (123, 124).

Da das PSMA anders als die anderen Marker für Prostatakarzinom, das Prostata-spezifische Antigen (PSA) und die Prostata-spezifische Saure Phosphatase (PAP), die im Sekret ausgeschieden werden, ein integrales Membranprotein ist, und es in jedem Tumorstadium exprimiert wird, hat PSMA in den letzten Jahren im Sinne des theragnostischen Konzepts sowohl in der Diagnostik als auch in der Therapie des Prostatakarzinoms vermehrt an Bedeutung gewonnen (125, 126).

### 1.6.1 PSMA-Liganden in der diagnostischen Bildgebung

Die ersten Versuche mit PSMA-Liganden in der diagnostischen Bildgebung wurden mit dem monoklonalen anti-PSMA-Antikörper 7E11-C5.3 unternommen (<sup>111</sup>In-Capromab-Pendetid; ProstaScint; Aytu BioScience, Inc.) (122, 127). Allerdings band <sup>111</sup>In-Capromab-Pendetid nur an intrazelluläre Epitope von PSMA, die bei lebenden Zellen nicht für Antikörper zugänglich sind, und konnte somit nur apoptotische oder nekrotische Zellen nachweisen (122, 128). Der monoklonale Antikörper J591 dagegen kann mit hoher Affinität an die extrazelluläre Domäne von PSMA binden (129). Nach Konjugation mit dem Chelator DOTA (1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1,4,7,10-tetra-Essigsäure) und Markierung mit <sup>111</sup>In fand der humane mAb J591 (hu591) Anwendung in

der bildgebenden Diagnostik. Radiomarkiert mit  $^{90}\text{Yttrium}$  oder  $^{177}\text{Lutetium}$  oder  $^{131}\text{Iod}$  wurde er in der Radioimmuntherapie des metastasierten hormonrefraktären Prostatakarzinoms eingesetzt. Studien zu planarer Szintigraphie und SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) mit  $^{111}\text{In-huJ591}$  und  $^{177}\text{Lu-huJ591}$  zeigten gute Ergebnisse beim Nachweis von Knochen- und Weichteilmetastasen (126). Jedoch ist die Effektivität der radiomarkierten Antikörper in der Diagnostik aufgrund bestimmter Eigenschaften der Antikörper beschränkt. So haben sie eine lange Plasma-Halbwertszeit und können Tumorgewebe nur schlecht durchdringen, zudem werden strahlenhygienisch ungünstige Radionuklide mit einer langen Halbwertszeit benötigt (126, 130). Ein weiterer Schritt in der PSMA-Bildgebung und -Therapie beim Prostatakarzinom war die Entwicklung kleinmolekularer PSMA-Inhibitoren, die mit verschiedenen Radionukliden (z.B.  $^{123}\text{I}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{111}\text{In}$ ,  $^{68}\text{Ga}$ ) markiert wurden (130). Mit den beiden kleinmolekularen Jod-123-markierten PSMA-Inhibitoren  $^{123}\text{I-MIP-1072}$  und  $^{123}\text{I-MIP-1095}$  konnten mittels SPECT/CT bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom Läsionen im Weichteilgewebe, Knochen und in der Prostataloge bereits innerhalb einer Stunde und bis 48 Stunden nach Injektion des Radiopharmakons dargestellt werden. Die beiden Liganden wiesen sehr gute pharmakokinetische und pharmakodynamische Eigenschaften auf und banden selektiv und mit hoher Affinität an PSMA (126, 130). Seit 2010 finden die mit  $^{99\text{m}}\text{Technetium(Tc)}$ -markierten und mit SAAC (single amino acid chelate) konjugierten PSMA-Inhibitoren MIP-1404 und MIP-1045 Anwendung in der SPECT-Bildgebung bei Patienten mit Prostatakrebs. Studien zeigten eine schnelle Anreicherung der Radiopharmaka in Knochen- und Lymphknotenmetastasen und im Vergleich zur herkömmlichen Szintigraphie einen sehr guten Kontrast sowie einen häufigeren Nachweis von Knochen- und Lymphknotenmetastasen (131–133). In einer Phase-I-Studie konnte  $^{99\text{m}}\text{Tc-MIP-1404}$  bei Patienten mit metastasierten Prostatakarzinom bereits nach einer Stunde mit hoher Sensitivität Läsionen in Lymphknoten und Knochengewebe nachweisen. Die Aufnahme von  $^{99\text{m}}\text{Tc-MIP-1404}$  in die Metastasen korrelierte mit dem Gleason-Score und der PSMA-Expression. Die effektive Dosis von ca. 6 mSv (Millisievert) war vergleichbar mit der einer herkömmlichen Knochen-Szintigraphie, wobei in der  $^{99\text{m}}\text{Tc-MIP-1404}$ -Bildgebung deutlich mehr Läsionen nachgewiesen werden konnten (126, 134). 2015 wurde eine Phase-III-Studie (proSPECT-AS-Studie) gestartet, um die Spezifität und Sensitivität von  $^{99\text{m}}\text{Tc-MIP-1404-SPECT/CT}$  beim Nachweis eines klinisch signifikanten Prostatakarzinoms im Vergleich zur Histologie zu untersuchen (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02615067) (135).

Die PSMA-PET/CT-Bildgebung fand ihre Anfänge 2010 mit dem Liganden  $^{18}\text{F}$ -Fluor-DCFBC (126). Kurz danach wurde ein anderer Fluor-18-markierter Ligand,  $^{18}\text{F}$ -DCFPyL (2-(3-{1-carboxy-5-[(6- $^{18}\text{F}$ ]fluoro-pyridine-3-carbonyl)-amino]-pentyl}-urido)-pentanedioic acid), eingeführt. In Studien zeigte sich eine Biodistribution gemäß der PSMA-Verteilung im Körper, ein gutes Toxizitätsprofil und eine starke Aufnahme des Radiopharmakons in den Primärtumor sowie in Metastasen (136).

Der Durchbruch in der PET/CT-Bildgebung mit PSMA als Angriffspunkt gelang mit dem  $^{68}\text{Ga}$ -Gallium(Ga)-markierten Liganden Glu-NH-CO-NH-Lys(-Ahx), konjugiert mit dem Chelator HBED-CC ( $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-HBED-CC;  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11). Er bindet mit hoher Affinität an die extrazelluläre Seite des PSMA und wird anschließend per Endozytose in die Prostatazelle aufgenommen. Die Substanz wird kaum in PSMA-negative Zellen aufgenommen und besitzt eine schnelle Clearance aus dem Blut sowie aus PSMA-negativem Gewebe (126, 137, 138). Mehrere Studien zeigten den potenziellen Nutzen der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT-Bildgebung in der Diagnostik des metastasierenden und rezidivierenden Prostatakarzinoms. Die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT arbeitet mit hohem Kontrast zwischen Tumorkläsionen und normalem Gewebe. So können PSMA-positive Herde im Vergleich zur vorher standardmäßigen  $^{18}\text{F}$ -Fluorcholin-PET/CT (vor allem bei niedrigem PSA-Spiegel und hohem Gleason-Score) mit höherem Kontrast dargestellt werden (139–141). Es zeigte sich eine physiologische Anreicherung von  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11, gemäß der PSMA-Verteilung, in den Nieren, Tränen- und Speicheldrüsen, in Leber, Milz und Darmabschnitten. Der restliche Tracer wird über Nieren und Harntrakt ausgeschieden (140). *Afshar-Oromieh et al.* untersuchten 2012 die Biodistribution von  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 in gesundem Gewebe und Tumorkläsionen. Die Auswertung der Tracer-Aufnahme in Tumorgewebe und verschiedene andere Organe erfolgte eine und drei Stunden nach Injektion. Bereits nach einer Stunde konnten Metastasen und ein rezidivierendes Prostatakarzinom mit hohem Kontrast und guter Detektionsrate, auch bei niedrigen PSA-Spiegeln, dargestellt werden (140). In einer größeren retrospektiven Studie (2011-2014) mit 319 Patienten untersuchten *Afshar-Oromieh et al.* die Bedeutung von  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-Liganden-PET/CT in der Diagnostik des metastasierten rezidivierenden Prostatakarzinoms und die Rolle potenzieller Einflussfaktoren. Bei 82,8% der Patienten wurde mindestens eine tumorsuspekte Kläsion nachgewiesen. Die Detektionsrate stieg mit höheren PSA-Spiegeln und unter laufender ADT. Die  $^{68}\text{Ga}$ -PET/CT-Bildgebung wies eine hohe Sensitivität (76,6%) und Spezifität (100%) auf, so-

wie einen hohen negativen prädiktiven Wert (91,4%) und einen hohen positiven prädiktiven Wert (100%). Eine systemische Therapie konnte, zugunsten einer lokalen Therapie des PCa, bei 43% der Patienten ausgehend von den Ergebnissen der PET/CT-Bildgebung hinausgezögert werden, und dadurch eine höhere Lebensqualität aufrechterhalten werden (142). In der prospektiven, randomisierten Studie von *Hofmann et al.* aus dem Jahr 2020 (proPSMA-Studie) konnte eine höhere Präzision der Detektion von Metastasen in der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET/CT im Vergleich zur CT-Bildgebung kombiniert mit Skelettszintigraphie nachgewiesen werden. In diese Studie wurden 302 Patienten, die an einem histologisch gesicherten Prostatakarzinom mit hohem Risiko erkrankt waren und, die für eine kurative Therapie mit einer radikalen Prostatektomie oder Strahlentherapie geeignet waren, eingeschlossen. Primärer Endpunkt war die Genauigkeit der Detektion von Metastasen in der ersten Bildgebung (N- oder M-Kategorie). Dabei wurden bei 30 % der Patienten Metastasen nachgewiesen. In der Interventionsgruppe, die eine  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET/CT erhielten, betrug die Präzision der Detektion von Metastasen 94 % vs. 75 % in der Kontrollgruppe. Auch hinsichtlich Sensitivität und Spezifität zeigten sich Vorteile der PSMA-PET/CT-Bildgebung (39). Auch andere Tracer mit ähnlichen Eigenschaften wie  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 werden in der PSMA-PET/CT-Bildgebung angewendet, darunter DCFPyL, PSMA-617, PSMA I&T und MIP-1095 (126).

Insgesamt zeigen  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET/CT-Aufnahmen eine hohe Spezifität und Sensitivität beim Nachweis von Metastasen und rezidivierenden Prostatakarzinomen. Vor allem bei niedrigen PSA-Werten bietet die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET/CT eine höhere Detektionsrate als andere bildgebende Verfahren. Dennoch gibt es bisher in Deutschland keine arzneimittelrechtliche Zulassung für die diagnostische Bildgebung mithilfe von PSMA-Liganden. Die erfolgsversprechenden Ergebnisse der proPSMA-Studie führten zur Aufnahme der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET/CT in der Ausbreitungsdiagnostik als offene Empfehlung in die aktuelle S3-Leitlinie Prostatakarzinom bei Patienten mit high-risk-Prostatakarzinom (4). Um den tatsächlichen Stellenwert der PSMA-PET/CT in der Ausbreitungs- und Rezidivdiagnostik des Prostatakarzinoms, insbesondere in Bezug auf eine Verlängerung des Gesamtüberlebens und anderer patientenrelevanter Endpunkte, zu bewerten, werden Langzeitergebnisse und weitere prospektive Studien benötigt. Derzeit laufen mehrere Phase-II- und Phase-III-Studien, die den Nutzen der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET/CT in der Diagnostik und Therapieplanung bei Prostatakarzinom untersuchen, um eine baldige Zulassung zu erhalten (143–146).

### 1.6.2 PSMA-Liganden in der Therapie

Wie bereits erwähnt, eignet sich das Prostata-spezifische Membranantigen aufgrund der hohen Spezifität im Prostatagewebe mit Expression im Primärtumor und in Metastasen sowie seiner Eigenschaften als Transmembranprotein ideal als Zielstruktur für die Radioligandentherapie (RLT). Dabei „wird der gegen PSMA gerichtete Ligand mit einem Beta- oder Alpha-Strahler markiert und kann zur palliativen Systemtherapie des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) genutzt werden“ (147, 148). Grundlage für die Effektivität der gegen PSMA gerichteten Therapien ist die Überexpression dieses Antigens bei Prostatakarzinom, mit zunehmender Expression bei metastasiertem Prostatakarzinom und bei der kastrationsresistenten Form (124, 149).

Der DOTA-konjugierte PSMA-Inhibitor (PSMA-617) wird mit dem  $\beta$ -Strahler  $^{177}\text{Lu}$  Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) markiert. PSMA besitzt in der extrazellulären Domäne eine katalytisch wirksame Ligandenbindungsstelle. Nach Bindung des Komplexes an PSMA auf den Zielzellen wird der Ligand per Endozytose aufgenommen und kann, aufgrund der kurzen Reichweite der  $\beta$ -Strahlung, zielgerichtet und spezifisch Tumorzellen zerstören (148). Ähnlich ist das Prinzip bei dem mit Lutetium-177 markierten Liganden PSMA-I&T (150, 151) und dem Alpha-Strahler  $^{225}\text{Ac}$  Actinium (152), ebenfalls an PSMA-617 gekoppelt.

Erste Versuche der Endoradiotherapie beim metastasierten hormonrefraktären Prostatakarzinom wurden mit dem Liganden  $^{131}\text{I}$ -MIP-1095 gestartet. *Zechmann et al.* behandelten in ihrer Studie, im Zeitraum von 2011 bis 2013, 28 Patienten mit einem Zyklus  $^{131}\text{I}$ -MIP-1095 (mittlere applizierte Aktivität: 4,8 GBq). Der Tracer wurde schnell in die Tumorkläsionen aufgenommen, wurde lange gespeichert und war auch nach 17 Tagen noch nachweisbar. Ein PSA-Abfall  $\geq 50\%$  zeigte sich bei 60,7 % der Patienten, ein PSA-Abfall  $\geq 75\%$  bei 25 % der Patienten. Zudem konnten eine Verbesserung der tumorbedingten Schmerzsymptomatik sowie eine gute Verträglichkeit ohne höhergradige Hämatotoxizität beobachtet werden (126, 153).

Seit 2014 hat sich die Radioligandentherapie mit Lutetium-177-markierten PSMA-Liganden (meist Lu-177-PSMA-617) in der Therapie des metastasierten hormonrefraktären Prostatakarzinoms in Deutschland zunehmend etabliert (147). Da es bisher noch keine arzneimittelrechtliche Zulassung gibt, wird die Therapie im Rahmen eines individuellen Heilversuchs nach Ausschöpfen aller anderen zugelassenen Therapiemöglichkeiten durchgeführt (4, 148). Vor Beginn der Therapie muss im Rahmen des

Stagings eine PSMA-Expression des überwiegenden Anteils des Tumorgewebes nachgewiesen werden, bevorzugt mithilfe der PSMA-PET/CT-Bildgebung. Ein Therapiezyklus wird nach 6-8 Wochen wiederholt (154, 155). Für weitere Informationen sei auf die Konsensusempfehlung der *Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)* zur Therapie mit Lu-177-markierten PSMA-Liganden verwiesen (155).

Ergebnisse erster Studien zur Therapie mit Lu-177-PSMA-617 zeigten eine gute Verträglichkeit, niedrige Toxizität und hohe Sicherheit (156, 157). *Ahmadzadehfar et al.* von der Bonner Arbeitsgruppe untersuchten in ihrer 2016 publizierte retrospektiven Studie das Therapieansprechen und Nebenwirkungen der <sup>177</sup>Lu-DKFZ-617-PSMA-Therapie an 24 Patienten (medianes Alter: 75,2 Jahre) mit metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom. Acht Wochen nach Therapiebeginn zeigten 19 Patienten (79,1 %) einen PSA-Abfall, 10 davon (41,6 %) einen Rückgang  $\geq 50$  %. Acht Wochen nach dem zweiten Zyklus zeigten 15 der 22 Patienten (68,2 %) einen Rückgang des PSA-Werts, davon 13 Patienten (60 %)  $\geq 50$  %. In der PSMA-PET/CT-Untersuchung nach zwei Zyklen zeigten 16 von 20 Patienten (80 %) eine partielle Remission, 4 von 20 Patienten (20 %) zeigten einen Tumorprogress. Nebenwirkungen waren insgesamt gering, am häufigsten wurde von Fatigue, Übelkeit und vorübergehender Mundtrockenheit berichtet. Zwei Patienten entwickelten eine Grad III-Anämie, ferner gab es keine relevanten nephrotoxischen, hepatotoxischen oder hämatotoxischen Ereignisse (148, 156). In den letzten Jahren wurden mehrere multizentrische Studien durchgeführt, mit dem Ziel, die Zulassung von PSMA-617 in der Therapie des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms zu erreichen. Die bisher größte deutsche retrospektive multizentrische Studie (12 Zentren deutschlandweit) wurde 2015 von der *Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin* initiiert. Es wurden Daten von 145 Patienten (medianes Alter: 73 Jahre) mit metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom und erfolgter Lutetium-177-PSMA-617-Therapie (1-4 Zyklen) retrospektiv ausgewertet. Primärer Endpunkt war das biochemische Ansprechen, definiert als PSA-Abfall  $\geq 50$  % (PCWG3-Kriterien, (158)) von Therapiebeginn bis spätestens zwei Wochen nach dem ersten Zyklus. 45 % der Patienten zeigten ein biochemisches Ansprechen auf die Therapie, 40 % davon bereits nach dem ersten Zyklus (159).

Die PSMA-gerichtete Radionuklidtherapie hat in den letzten Jahren, trotz bisher fehlender Zulassung, in Deutschland vermehrt an Bedeutung gewonnen und „wird inzwischen in zahlreichen nuklearmedizinischen Kliniken angeboten“ (148). Seit 2018 ist

diese nuklearmedizinische Therapieform in die S3-Leitlinie Prostatakrebs aufgenommen (4). Bisher sind größtenteils retrospektive Fallstudien zur Lutetium-177-PSMA-617-Therapie als Vollpublikation erschienen, in den letzten Jahren kommen jedoch zunehmend Ergebnisse prospektiver Phase-II und Phase-III-Studien hinzu. So wurde 2018 eine erste kleine Single-Center, Single-Arm, Phase-II-Studie von *Hofmann et al.* publiziert, die Therapieansprechen, Sicherheit und den Einfluss auf die Lebensqualität der Lu-177-PSMA-617-Therapie bei 30 Patienten mit progredienter mCRPC-Erkrankung nach leitliniengerechter Therapie untersuchte. Primärer Endpunkt war das PSA-Ansprechen, definiert als Rückgang des PSA-Werts um  $\geq 50\%$  des Ausgangswerts. 97% der Patienten erreichten einen PSA-Abfall, 57 % der Patienten erreichten einen Rückgang des PSA-Werts  $\geq 50\%$  und damit den primären Endpunkt. Die häufigsten leichtgradigen (Grad I-II) Nebenwirkungen waren Mundtrockenheit (87%), vorübergehende Übelkeit (50 %) und Fatigue (50 %). Als häufigste höhergradige Toxizitäten (Grad III-IV), die auf die Lu-177-PSMA-617-Therapie zurückzuführen waren, wurden Lymphozytopenie (37 %), Anämie (13 %) und Thrombozytopenie (13 %) beschrieben. Es wurden keine nephrotoxischen Ereignisse beobachtet. Zudem konnte bei allen Patienten, die vor Therapiebeginn Schmerzen angaben (90 %), im Verlauf der Therapie eine Schmerzreduktion erzielt werden. Das mediane Gesamtüberleben betrug 13,5 Monate, das mediane PSA-progressionsfreie Überleben 7,6 Monate bei einem medianen Nachbeobachtungszeitraum von 25 Monaten (160). In der 2021 publizierten multizentrischen, prospektiven, randomisierten Phase-II-Studie (TheraP-Studie) von *Hofmann et al.* wurde erstmalig das Therapieansprechen bei Patienten mit metastasiertem hormonrefraktärem Prostatakarzinom unter Radioligandentherapie mit Lu-177-PSMA-617 mit dem Therapieansprechen unter einer leitliniengerechten, in der Behandlung des mCRPC eingesetzten Substanz, dem Zytostatikum Cabazitaxel, untersucht. eingeschlossen wurden 200 mCRPC-Patienten, deren Prostatakreberkrankung nach Docetaxel-Therapie progredient war, oder Patienten, für die als nächster Therapieschritt Cabazitaxel geeignet war. Zudem mussten ausreichend PSMA-positive Herde in der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET/CT nachgewiesen werden und diese mit den Befunden der  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT-Aufnahme übereinstimmen. Die Randomisierung in die Lu-177-PSMA-617-Gruppe (Interventionsgruppe) oder Cabazitaxel-Gruppe (Kontrollgruppe) erfolgte im Verhältnis 1:1. Primärer Endpunkt war das PSA-Ansprechen, definiert als Rückgang des PSA-Werts um  $\geq 50\%$  des Ausgangswerts. 66 % der Patienten (65 von 99 Patienten; 95 % KI 56-75), die mit Lu-177-PSMA-617 therapiert wurden, erreichten

einen PSA-Abfall von  $\geq 50\%$  vs.  $37\%$  ( $37$  von  $101$  Patienten;  $95\%$  KI  $27-46$ ) in der Cabazitaxel-Gruppe ( $p < 0,0001$ ). Des Weiteren zeigte sich in der Lu-177-PSMA-617-Gruppe ein signifikant längeres PSA-progressionsfreies sowie radiographisch progressionsfreies Überleben und es wurden weniger Grad III und IV Toxizitäten mit Ausnahme einer Thrombozytopenie beobachtet ( $161$ ). Erste Ergebnisse der internationalen Phase-III-VISION-Studie wurden im September 2021 publiziert. Eingeschlossen wurden Patienten mit progressivem, PSMA-positiven metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom, die mindestens eines der neuen Medikamente zur sekundären Hormonmanipulation, wie Enzalutamid oder Abirateron, erhalten hatten und mit ein bis zwei Taxanen vorbehandelt waren.  $831$  Patienten erfüllten die Einschlusskriterien und wurden im Verhältnis  $2:1$  in die Gruppe, die Lu-177-PSMA-617 zusätzlich zu den etablierten Therapieoptionen (neue hormonelle Substanzen, Bisphosphonate, Denosumab, Radiotherapie, Glucocorticoide) erhielt oder in die Gruppe, die ausschließlich nach dem etablierten Therapieschema behandelt wurde, randomisiert. Primäre Endpunkte waren das mittels Bildgebung erfasste progressionsfreie Überleben sowie das Gesamtüberleben. Zu den sekundären Endpunkten zählten das objektive Therapieansprechen und die Kontrolle der Erkrankung nach RECIST-Kriterien sowie die Zeit bis zum Auftreten skelettaler Ereignisse. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug  $20,9$  Monate. Sowohl das mediane Gesamtüberleben ( $15,3$  vs.  $11,3$  Monate; HR  $0,62$ ;  $95\%$  KI:  $0,52-0,74$ ;  $p < 0,001$ ) als auch das mediane, mittels Bildgebung erfasste progressionsfreie Überleben ( $8,7$  vs.  $3,4$  Monate; HR  $0,40$ ;  $99,2\%$  KI:  $0,29-0,57$ ;  $p < 0,001$ ) waren in der Lu-177-PSMA-617-Gruppe signifikant verlängert. Auch die Ergebnisse der sekundären Endpunkte sprachen für die Gabe von Lu-177-PSMA-617 zusätzlich zu etablierten Therapieverfahren. Häufigste unerwünschte Wirkungen waren in der Lu-177-PSMA-617-Gruppe Fatigue, Mundtrockenheit und Übelkeit; diese traten überwiegend als leichtgradige Toxizitäten (Grad I-II) auf. Grad III-Toxizitäten traten in der Interventionsgruppe häufiger auf als in der Kontrollgruppe, insgesamt waren höhergradige Toxizitäten jedoch nicht häufig ( $162$ ).

Die Ergebnisse der ersten prospektiven Studien decken sich mit denen retrospektiver Studien und zeigen hohe Ansprechraten, eine gute Verträglichkeit sowie wenig Nebenwirkungen und Toxizitäten der Lu-177-PSMA-Therapie. Mit der VISION-Studie wurde erstmals in einer prospektiven, randomisierten Studie ein Überlebensvorteil durch die Radioligandentherapie mit Lu-177-PSMA-617 bei mCRPC-Patienten mit progredienter Erkrankung nach leitliniengerechter Therapie gezeigt. Und auch die

TheraP-Studie, die erstmalig das Therapieansprechen unter Lu-177-PSMA-617-Therapie gezielt mit einem etablierten Therapieverfahren verglich, zeigt erfolgsversprechende Ergebnisse.

Basierend auf den Ergebnissen der VISION-Studie ist Lu-177-PSMA-617 in den USA seit März 2022 in der Therapie von Patienten mit progressivem metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom und nachgewiesener PSMA-Expression zugelassen, die bereits mit einer taxanhaltigen Chemotherapie und mindestens einer der neuen hormonellen Substanzen behandelt wurden (163).

Weitere prospektive, randomisierte Studien sind nötig, um die Vorteile der Lu-177-PSMA-617-Therapie gegenüber anderen etablierten Therapieverfahren zu belegen und den Einsatz bereits in früheren Krankheitsstadien zu prüfen. Derzeit laufen mehrere Phase-II und Phase-III-Studien, die Therapieansprechen und Sicherheit unter Lu-177-PSMA-617-Therapie mit etablierten Therapieoptionen wie Enzalutamid und Docetaxel (NCT04419402, NCT04663997) bzw. Immun-Checkpoint-Inhibitoren (NCT03658447, NCT03805594) vergleichen und den Einsatz von Lu-177-PSMA-617 im hormonsensitiven Stadium des metastasierten Prostatakarzinoms untersuchen (NCT04720157, NCT04343885, NCT03828838).

## 1.7 Fragestellung

Die Radioligandentherapie des metastasierten hormonrefraktären Prostatakarzinoms mit Lutetium-177-PSMA-617 ist eine moderne zielgerichtete Behandlungsmöglichkeit und wurde 2018 in die S3-Leitlinie Prostatakrebs aufgenommen. Als Reserve-Verfahren nach leitliniengerechter Therapie gewinnt sie in Deutschland zunehmend an Bedeutung. Bisher gibt es nur wenige deutsche Studien zum Therapieansprechen und Gesamtüberleben der Patienten.

Ziel dieser retrospektiven Studie ist es, das Therapieansprechen und das Gesamtüberleben der Patienten mit erfolgter Lu-177-PSMA-617-Therapie bei metastasiertem Prostatakarzinom am Universitätsklinikum Regensburg im Zeitraum von Juni 2016 bis August 2019 zu untersuchen.

Primärer Endpunkt ist das Gesamtüberleben. Hierzu wird der Einfluss bestimmter patienten- und erkrankungsspezifischer Parameter auf das Gesamtüberleben untersucht. Welche Faktoren haben einen positiven prognostischen Einfluss auf das Gesamtüberleben und somit auf den Therapieerfolg?

Zur Beurteilung des biochemischen Ansprechens soll der PSA-Wert herangezogen werden (PSA-Abfall überhaupt, PSA-Abfall  $\geq 50\%$ , PSA-Abfall nach 8 Wochen).

Die Verträglichkeit der Therapie soll anhand der festgelegten Toxizitätskriterien der CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) für das hämatologische Blutbild und die Nieren dargestellt werden.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Datenerhebung und Erfassung

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse. In die Untersuchung wurden alle 23 Patienten mit histologisch nachgewiesenem, metastasierten Prostatakarzinom eingeschlossen, die seit Einführung dieser Therapie im Zeitraum von Juni 2016 bis August 2019 mit der Radioligandentherapie mit Lutetium-177-PSMA-617 am Universitätsklinikum Regensburg in der Abteilung für Nuklearmedizin behandelt wurden. Die Studie wurde von der Ethikkommission an der Universität Regensburg unter dem Aktenzeichen 18-1094-104 beraten und positiv beschieden. Die Patientendaten wurden aus den in der Klinik geführten Patientenakten (Papierform und elektronisch im Krankenhausinformationssystem SAP) zusammengetragen. Initiale Parameter und Nachbeobachtungsdaten, insbesondere Laborwerte und Überlebensdaten, die nicht aus den Patientenakten hervorgingen, wurden über Telefongespräche mit dem zuständigen Hausarzt oder Urologen gewonnen.

Anhand dieser Studie wurde mithilfe verschiedener Parameter das biochemische Ansprechen, das Gesamtüberleben sowie die Hämato- und Nephrotoxizität nach wiederholter Applikation von Lu-177-PSMA-617 ausgewertet.

Folgende Parameter wurden dafür erfasst:

- Klinische Basisparameter (Größe, Gewicht, Komorbiditäten)
- Klinisch-pathologische Informationen (Zeitpunkt der Erstdiagnose, Vortherapien, Tumorstadium, Gleason-Score)
- Laborchemische Parameter im Verlauf (Elektrolyte, PSA, ALP, kleines Blutbild, Kreatinin, GFR, ALAT, ASAT, Bilirubin)
- Therapiebezogene Daten (Zeitpunkt der Therapiezyklen, Anzahl und Aktivitätsmenge, Beschwerden während des stationären Aufenthaltes)
- Daten der PSMA-PET/CT-Bildgebung

Blutbildparameter und klinische Chemie wurden vor, während und nach der Therapie regelmäßig kontrolliert und dokumentiert. Ebenfalls wurden die Ergebnisse der PSMA-PET/CT-Bildgebung, die vor Therapiebeginn, nach dem zweiten, vierten und fünften Zyklus sowie nach Abschluss der Therapie durchgeführt wurde, dokumentiert. Hierzu wurde die PSMA-Anreicherung in der Prostataloge, in lokoregionären und retroperi-

tonealen Lymphknoten, im Skelettsystem und in Organen ausgewertet, um die Tumorausdehnung und Metastasierung (Lymphknotenmetastasen, Knochenmetastasen und viszerale Metastasen) zu dokumentieren.

## **2.2 Angewandtes Therapieschema**

### **2.2.1 Vorbereitung des Patienten**

Die Indikationsstellung zur Lu-177-PSMA-617 Therapie erfolgte mittels  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT-Bildgebung in Zusammenschau mit Laborwerten (Kreatinin, Alanin-Aminotransferase (ALAT), Aspartat Aminotransferase (ASAT), Leukozyten, Thrombozyten). Selektionskriterien für die Lu-177-PSMA-617-Therapie waren analog zur Konsensusempfehlung zur Therapie mit Lu-177-PSMA-Liganden der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V. von 2016 (155):

- Ein histologisch nachgewiesenes Prostatakarzinom
- Nicht-resektable Metastasen
- Tumorprogress unter leinliniengerechter Therapie
- Nachgewiesene PSMA-Expression des überwiegenden Anteils der Tumormanifestationen in einer aktuellen PSMA-Bildgebung (bevorzugt PSMA-PET/CT)
- Eine ausreichende Knochenmarkreserve (Leukozyten  $>3.000/\mu\text{l}$ , Thrombozyten  $>75.000/\mu\text{l}$ )
- Eine normale oder gering eingeschränkte Nierenfunktion (Kreatinin  $< 2x$  oberer Normwert), eine ausreichende Leberfunktion (AST oder ALT  $< 5x$  oberer Normwert), und
- Mehr als sechs Wochen Abstand zur letzten myelosuppressiven Vortherapie

Bei allen Patienten wurde vor Therapiebeginn eine prätherapeutische  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT-Untersuchung durchgeführt, um eine PSMA-Expression des Tumorgewebes nachzuweisen und das initiale Metastasierungsmuster zu erfassen. Zusätzlich wurden vor Beginn der Therapie eine  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Pertechnetat-Speicheldrüsenszintigraphie sowie eine  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAG3-Nierenfunktionsszintigraphie durchgeführt, um eine vorbestehende Schädigung der Speicheldrüsen oder Nieren auszuschließen.

Die Entscheidung für eine Therapie mit Lu-177-PSMA-617 wurde interdisziplinär mit den zuweisenden Onkologen, Urologen bzw. Strahlentherapeuten für jeden Patienten individuell getroffen. Alle Patienten wurden über den experimentellen Charakter der Therapie, die Risiken und Nebenwirkungen bzw. mögliche Komplikationen, vor allem

Knochenmarksschädigung, Speichel-/Tränendrüsenbeschädigung, Niereninsuffizienz, und den palliativen Charakter der Therapie aufgeklärt und haben ihr schriftliches Einverständnis gegeben.

### **2.2.2 Vorbereitung und Verabreichung von Lu-177-PSMA-617**

Die Herstellung von Lu-177-PSMA-617 erfolgt als Eigenherstellung nach §13(2) AMG (Arzneimittelgesetz) und wurde zuvor der zuständigen Aufsichtsbehörde gemäß §67 AMG angezeigt. Für weitere Details zu den Grundsätzen der Herstellung und Qualitätskontrolle sei auf die DGN-Leitlinie *Peptidrezeptor-Radionuklidtherapie Somatostatinrezeptor-exprimierender Tumore* verwiesen (164).

Am Therapietag erfolgte nach Blutentnahme und klinischer Untersuchung die Anlage eines sicheren venösen Zugangs und ggf. Gabe einer Emesisprophylaxe. Bei steriler und strahlenschutzadaptierter Abdeckung wurde das Lutetium-177-PSMA-617 langsam über ca. 30 Sekunden unter laufender Infusion mit 1500 ml physiologischer Kochsalzlösung infundiert. Eine Kühlung der Speicheldrüsen erfolgte 30 Minuten prätherapeutisch bis > 4 Stunden posttherapeutisch. Als Standardaktivität werden 6,0 GBq Lu-177-PSMA-617 pro Zyklus empfohlen.

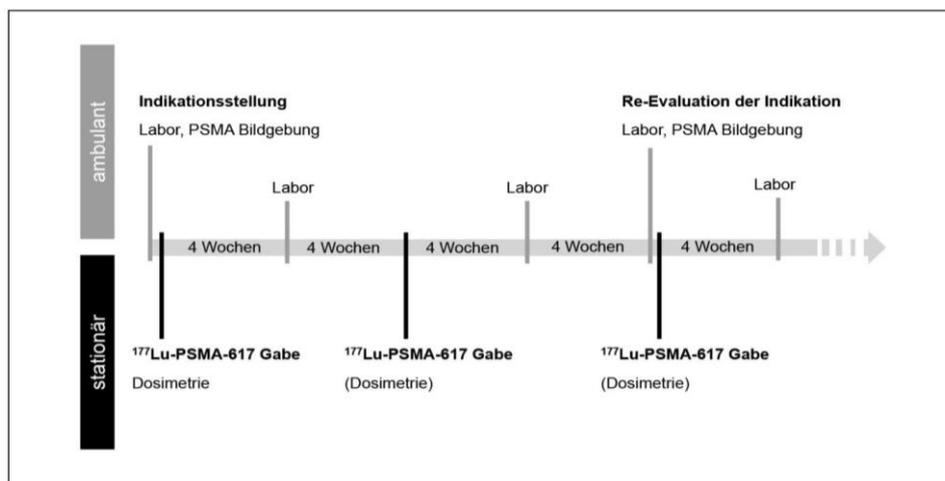
Nach jedem Therapiezyklus wurden planare Ganzkörperszintigraphien sowie SPECT- und SPECT/CT-Aufnahmen von Abdomen und Becken angefertigt, um eine erwartungsgemäße Distribution des Radiotherapeutikums bei disseminierter Metastasierung darzustellen. Die planaren Ganzkörperszintigraphien wurden 20 Minuten p.i., 2 Stunden p.i., 24 Stunden p.i., 48 Stunden p.i., 72 Stunden p.i. und 7 Tage p.i. durchgeführt, die SPECT- bzw. SPECT/CT-Aufnahmen von Abdomen und Becken wurden 24 Stunden p.i., 48 Stunden p.i., 72 Stunden p.i. und 96 Stunden p.i. durchgeführt. Dazu dienten SPECT- bzw. SPECT/CT-fähige Doppelkopf-Gammakameras, die mit Mittelenergiekollimatoren ausgestattet waren (NM 630 von GE Healthcare, Leverkusen; Anyscan SC von Mediso, Münster; Intevo Bold von Siemens Healthineers, Erlangen).

Alle Patienten wurden, basierend auf den gesetzlichen Strahlenschutzvorschriften und um mögliche unmittelbare Nebenwirkungen zu kontrollieren, für mindestens 48 Stunden p.i. stationär aufgenommen und wurden danach unter Beachtung der gesetzlichen Strahlenschutzvorschriften nach Hause entlassen.

Die Dosisabschätzung für Nieren und Knochenmark erfolgte anhand des MIRD-Konzepts (medical internal radiation dose). Die applizierte Aktivität, die Nierendosis und

die Knochenmarks-dosis wurden nach jedem Zyklus, bei Zuhilfenahme eines Therapieprotokolls, über Blutentnahmen und Ganzkörperszintigraphien bzw. SPECT/CT- und SPECT-Aufnahmen bestimmt (20 Minuten p.i., 60 Minuten p.i., 2 Stunden p.i., 24 Stunden p.i., 48 Stunden p.i., 72 Stunden p.i. und 7 Tage p.i.; s. auch Konsensusempfehlung der DGN (155)).

Geplant waren zunächst zwei Therapiezyklen im Abstand von 8 Wochen. Nach dem zweiten Zyklus wurde eine Reevaluation der Indikation für eine weitere Lu-177-PSMA-617-Therapie mittels  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT und Kontrolle der Laborwerte durchgeführt. Die Therapiezyklen wurden alle 8 Wochen wiederholt. Die Kontrolluntersuchungen erfolgten nach der Konsensusempfehlung der DGN (155).



**Abbildung 2:** Therapieschema der Lu-177-PSMA-617-Therapie und Nachsorgeuntersuchungen  
Quelle: Fendler et al., Nuklearmedizin 2016 (165)

## 2.3 Kontrolluntersuchungen

### 2.3.1 Bewertung der Toxizität

Das Blutbild, die klinische Chemie und der PSA-Serumspiegel wurden in regelmäßigen Abständen nach jedem Zyklus und nach Beendigung der Lu-177-PSMA-617-Therapie kontrolliert. Die regelmäßigen Laborkontrollen im Rahmen der Nachsorge wurden teils durch den Hausarzt, teils am Universitätsklinikum Regensburg durchgeführt.

Das hämato- und nephrotoxische Nebenwirkungsprofil der Therapie wurde gemäß den von dem National Cancer Institute erstellten Toxizitätskriterien (Common Toxicity Criteria for Adverse Events, Version 5, November 2017) evaluiert (166). Sie dienen der systematischen Einteilung von Nebenwirkungen.

### **2.3.2 Bewertung der Therapieantwort**

Die Therapieantwort wurde anhand des Serumspiegels des Prostata-spezifischen Antigens bewertet, wie von der *Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3* empfohlen (89). Dazu wurde vor dem ersten Therapiezyklus der prätherapeutische PSA-Wert bestimmt. Anschließend wurde die Entwicklung des PSA-Serumspiegels im gesamten Verlauf der Therapie, inklusive Nachbeobachtung, evaluiert und die beste PSA-Antwort erfasst. Um das initiale Therapieansprechen zu beurteilen, wurden die PSA-Werte 8 Wochen nach Therapiebeginn verwendet. Diese Zeitspanne wurde bereits in mehreren thematisch ähnlichen Studien angewendet (167–170). Das biochemische Ansprechen wurde entsprechend den PCWG3-Kriterien als PSA-Abfall  $\geq 50\%$  definiert. Patienten mit PSA-Progress während des gesamten Therapieverlaufs wurden als Therapieversager eingestuft.

Zudem wurden die PSMA-PET/CT-Aufnahmen zu den verschiedenen Zeitpunkten verglichen, insbesondere die prätherapeutische PET/CT-Aufnahme mit der Nachbeobachtungs-PET/CT-Aufnahme. Dabei wurden die PSMA-positiven Herde und damit das Metastasierungsmuster ausgewertet.

## **2.4 Statistische Analyse**

### **2.4.1 Deskriptive Statistik**

Die statistische Analyse erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS Version 25 und Microsoft Excel 2016. Die Auswertung des Patientenkollektivs und initialer klinischer Parameter erfolgte mittels deskriptiver Statistik. Dabei wurden Median und IQR (Interquartile Range) für kontinuierliche Variablen und Häufigkeiten für kategoriale Variablen angegeben. Die Häufigkeitsverteilung kategorialer Variablen wurde in Balkendiagrammen graphisch dargestellt.

Mit dem exakten Test nach Fisher wurden verschiedene dichotome Variablen auf ihre Unabhängigkeit geprüft.

Das PSA-Ansprechen nach 8 Wochen (initiales PSA-Ansprechen) und die beste PSA-Antwort wurden in Wasserfalldiagrammen graphisch dargestellt.

### 2.4.2 Überlebensanalyse

Der Überlebenszeitraum wurde definiert als Zeitraum von Beginn der Lutetium-177-PSMA-617-Therapie bis zum Tod oder dem letzten Kontakt (Zensierung). Die Nachbeobachtung wurde für die vorliegende Arbeit am 16.08.2019 beendet. Dabei wurden Todesfälle jeder Art berücksichtigt. Die Überlebenszeiten wurden mittels einer Kaplan-Meier-Kurve graphisch dargestellt und daraus die Überlebenswahrscheinlichkeiten berechnet. Dadurch konnte die Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses ermittelt werden und das mediane Gesamtüberleben in Wochen berechnet werden. Das Kaplan-Meier-Verfahren wurde ebenfalls für die Auswertung des Follow-Up-Zeitraums verwendet.

Mit Hilfe des Log-Rank-Tests wurde das Überleben in verschiedenen Subgruppen verglichen. Für die univariable Überlebensanalyse wurden die Patienten bei den Variablen Alter, Anzahl der Zyklen, prätherapeutischer PSA-Wert, initialer Gleason-Score und kumulierte applizierte Aktivität entsprechend der Median-Werte des Patientenkollektivs in je zwei Subgruppen klassifiziert. Bei dem Parameter prätherapeutischer ALP-Wert wurde ein Schwellwert von 220 U/l, welcher dem Zweifachen des oberen Normwerts entspricht, für die Klassifizierung in zwei Gruppen gewählt.

Des Weiteren wurde das Patientenkollektiv eingeteilt nach:

- PSA-Abfall überhaupt
- PSA-Abfall  $\geq 50$  %
- PSA-Abfall nach 8 Wochen
- PSA-Abfall  $\geq 50$  % nach 8 Wochen, und
- Vorhandensein viszeraler Metastasen

Die Ergebnisse des Log-Rank-Tests wurden zusammen mit den medianen Überlebenszeiten in Wochen mit korrespondierendem 95%-Konfidenzintervall (95% KI) angegeben. Anschließend wurde eine univariable sowie multivariable Cox-Regressionsanalyse, unter der Annahme proportionaler Hazards, durchgeführt. Eine multivariable Cox-Regressionsanalyse wurde für die Variablen durchgeführt, die sich bei dem Log-Rank-Test als statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ) erwiesen. Dabei erfolgte ein schrittweiser Ausschluss mit einer Schwelle von  $p > 0,1$ .

Es wurde ein Signifikanzniveau von 5% zugrunde gelegt.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Klinische Basisparameter

Klinische Basisparameter und Patientencharakteristika sind in Tabelle 3 angegeben. Das mediane Alter lag bei 69 Jahren (IQR: 62- 73).

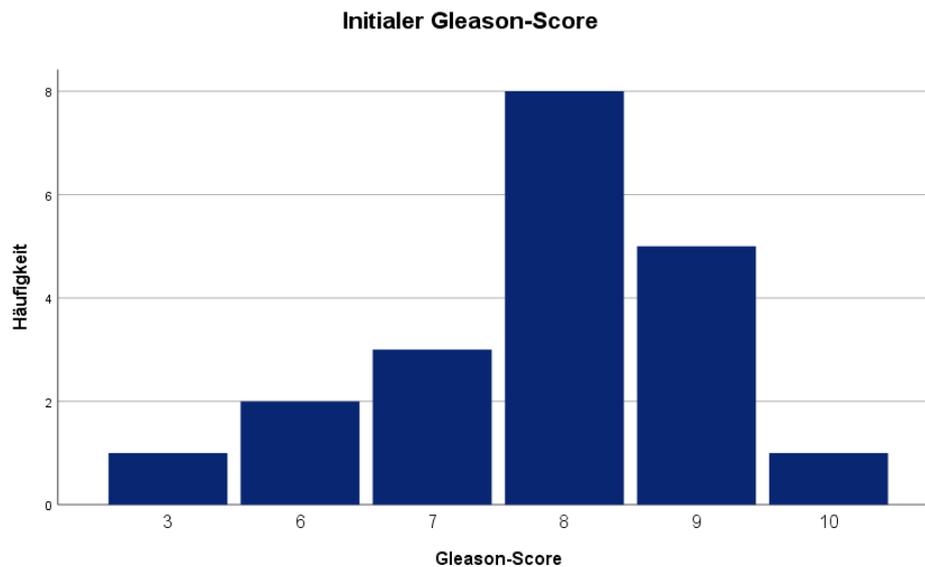
**Tabelle 3:** Klinische Basisparameter und Patientencharakteristika

Parameter	Werte	
Alter (Jahre)	69	(IQR: 62-73)
Initialer Gleason-Score	8	(3-10)
Prätherapeutischer PSA-Wert (ng/ml)	77,4	(IQR: 28,3-307,0)
Prätherapeutische Laborwerte		
Hämoglobin (g/dl)	11,3	(IQR: 10,3-12,5)
Erythrozyten ( $10^6/\mu\text{l}$ )	3,8	(IQR: 3,5-4,1)
Thrombozyten ( $10^3/\mu\text{l}$ )	214	(IQR: 157-284)
Leukozyten ( $10^3/\mu\text{l}$ )	5,4	(IQR: 4,7-7,0)
ALP (U/l)	107	(IQR: 80-316)
Kreatinin (mg/dl)	0,87	(IQR: 0,8-1,1)
GFR (ml/min)	90	(IQR: 64-95)
Anzahl Zyklen	2	(1-6)
Mediane Nachbeobachtung (Wochen)	49	(95% KI: 11-87)
Metastasen prätherapeutisch		
	n	(%)
Extrapelvine LK	15	(65 %)
Intrapelvine LK	15	(65 %)
Leber	2	(9 %)
Lunge	5	(22 %)
Knochen	22	(96 %)
Andere	4	(17 %)
Lokale Therapie		
	n	(%)
Prostatektomie	16	(70 %)
Bestrahlung	21	(91 %)
Systemische Therapie		
Chemotherapie	22	(96 %)
Antihormonelle Therapie	22	(96 %)
Radium-223	7	(30 %)
Frakturprophylaxe	6	(26 %)

PSA: Prostata-spezifisches Antigen ALP: Alkalische Phosphatase GFR: Glomeruläre Filtrationsrate

95% KI: 95%-Konfidenzintervall IQR: Interquartile range

Der initiale Gleason-Score konnte von 20 Patienten (87 %) erhoben werden und lag im Median bei 8 (3-10), s. Abbildung 3.



**Abbildung 3:** Häufigkeitsverteilung des initialen Gleason-Scores (n = 20)

Von allen 23 Patienten, die in die Analyse aufgenommen wurden, konnten Angaben über das prätherapeutische Metastasierungsmuster erhoben werden. Der Großteil der Patienten (22 Patienten, 96%) wies prätherapeutisch Knochenmetastasen auf. 16 der 23 Patienten (70%) präsentierten sich prätherapeutisch mit Lymphknotenmetastasen, 14 Patienten wiesen sowohl intrapelvine als auch extrapelvine Lymphknotenmetastasen auf, jeweils ein Patient ausschließlich intrapelvine bzw. extrapelvine Lymphknotenmetastasen. Viszerale Metastasen waren prätherapeutisch bei 6 Patienten (26%) präsent, davon ein Patient mit Lungen- und Pleurametastasen, drei Patienten ausschließlich mit Lungenmetastasen, ein Patient ausschließlich mit Lebermetastasen und ein Patient mit Lungen- und Lebermetastasen. Zwei Patienten wiesen initial Metastasen in den Nebennieren auf.

Die Befunde der prätherapeutischen PSMA-PET/CT-Bildgebung sind in Tabelle 4 dargestellt.

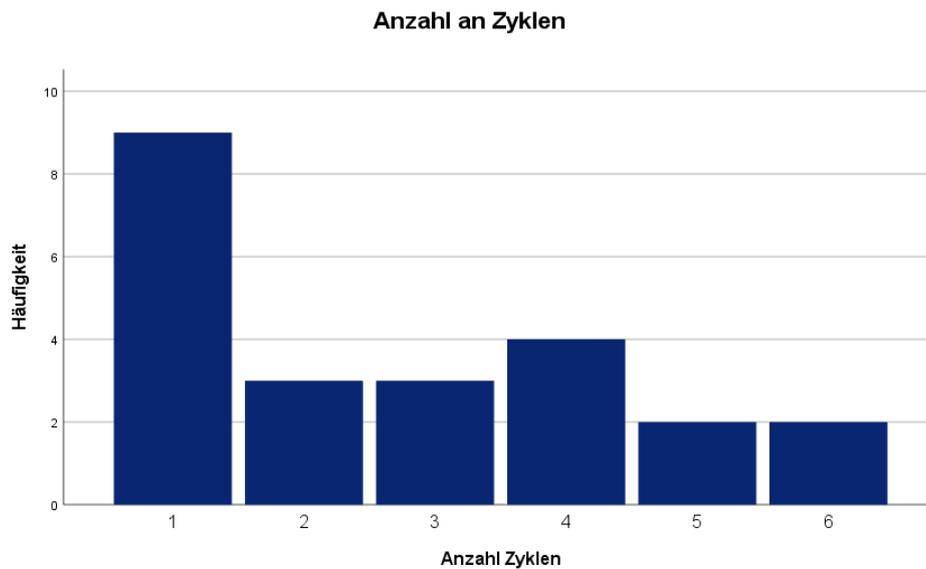
**Tabelle 4:** Lokalisation von Tumormanifestationen in der prätherapeutischen PSMA-PET/CT (n = 23)

Art	n
Prostataloge	11 (48%)
Lokoregionäre Lymphknoten	14 (61%)
Retroperitoneale Lymphknoten	17 (74%)
Fernmetastasen	22 (96%)
Knochen	22
Viszerale Metastasen	6

Mit Ausnahme eines Patienten, der als ärztlicher Kollege auf eigenen Wunsch hin mit Lutetium-177-PSMA-617 als primäre Therapie der lokal fortgeschrittenen Prostatakrebserkrankung behandelt wurde, waren alle Patienten entsprechend der aktuellen S3-Leitlinie Prostatakrebs vortherapiert bzw. ausbehandelt.

22 Patienten (96%) erhielten zuvor Chemotherapie (11 Patienten Docetaxel und Cabazitaxel, 10 Patienten ausschließlich Docetaxel, ein Patient ausschließlich Cabazitaxel), 22 Patienten (96%) erhielten zuvor eine antihormonelle Therapie (10 Patienten Abirateron und Enzalutamid, 4 Patienten ausschließlich Abirateron, 7 Patienten ausschließlich Enzalutamid, 1 Patient ausschließlich Bicalutamid), 7 Patienten (30%) waren mit Radium-223 (Xofigo®) vortherapiert, 6 Patienten (26%) erhielten eine Frakturprophylaxe (1 Patient mit Bisphosphonaten und Denosumab, 1 Patient mit Bisphosphonaten alleine, 4 Patienten mit Denosumab alleine), 16 Patienten hatten sich einer radikalen Prostatektomie (70%) und 21 Patienten (91%) einer primären Radiatio unterzogen.

Insgesamt wurden 62 Therapiezyklen Lutetium-177-PSMA-617-Therapie durchgeführt mit einem Median von 2 Zyklen (9 Patienten mit 1 Zyklus, 3 Patienten mit 2 Zyklen, 3 Patienten mit 3 Zyklen, 4 Patienten mit 4 Zyklen, 2 Patienten mit 5 Zyklen, 2 Patienten mit 6 Zyklen). Die mediane applizierte Aktivität pro Zyklus betrug 6,1 GBq (IQR: 6,0-6,2), die mediane kumulativ applizierte Aktivität lag bei 12,2 GBq (IQR: 6,2-24,2). Ursächlich für das Beenden der Therapie bei 9 Patienten bereits nach einem Zyklus waren primärer Krankheitsprogress oder Tod. In Abbildung 4 ist die Häufigkeitsverteilung anhand eines Histogramms dargestellt.

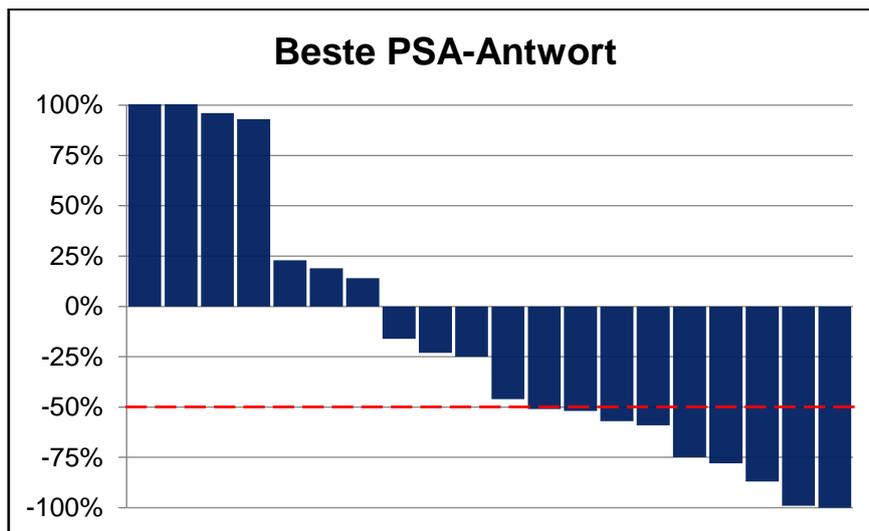


**Abbildung 4:** Häufigkeitsverteilung der Anzahl an Zyklen (n = 20)

Nachbeobachtungs-Laborwerte lagen bis zum Ende des Erhebungszeitraums von 17 Patienten vor, eine Nachbeobachtungs-PSMA-PET/CT lag von 11 Patienten vor. Der mediane Nachbeobachtungs-Zeitraum lag bei 49 Wochen (95% KI: 11-87). 11 Patienten verstarben innerhalb des Erhebungszeitraums.

### 3.2 Therapieansprechen

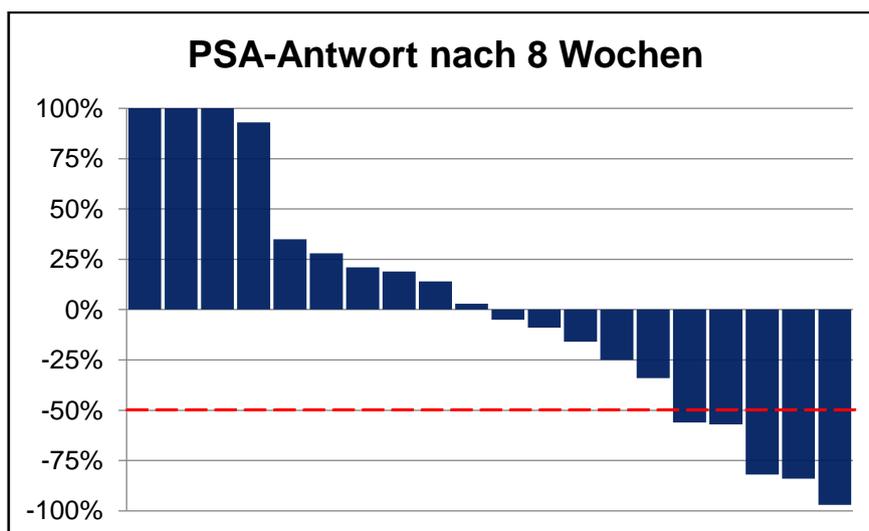
Für die Auswertung des Therapieansprechens anhand des PSA-Werts waren Daten von 20 der 23 Patienten verfügbar. Insgesamt erreichten 13 Patienten (65 %) einen PSA-Abfall, 9 Patienten (45 %) zeigten ein biochemisches Ansprechen mit einem PSA-Rückgang von mindestens 50 % und 7 Patienten (35 %) zeigten einen primären PSA-Progress. In Abbildung 5 ist die beste PSA-Antwort jedes Patienten im gesamten Beobachtungszeitraum prozentual dargestellt.



**Abbildung 5:** Wasserfalldiagramm der besten PSA-Antwort (n = 20)

PSA: Prostata-spezifisches Antigen; PSA-Anstieg >100% wurde aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht dargestellt

PSA-Werte nach dem ersten Zyklus der Lu-177-PSMA-617-Therapie waren von 20 Patienten vorhanden. Ein initialer PSA-Rückgang, 8 Wochen nach dem ersten Zyklus, konnte bei 10 Patienten (50%) beobachtet werden, einen initialen PSA-Rückgang von mindestens 50% erreichten 5 Patienten (25%). 10 Patienten zeigten nach dem ersten Zyklus einen PSA-Progress. Die Ergebnisse sind im Wasserfalldiagramm dargestellt (Abbildung 6).



**Abbildung 6:** Wasserfalldiagramm der PSA-Antwort nach 8 Wochen (n = 20)

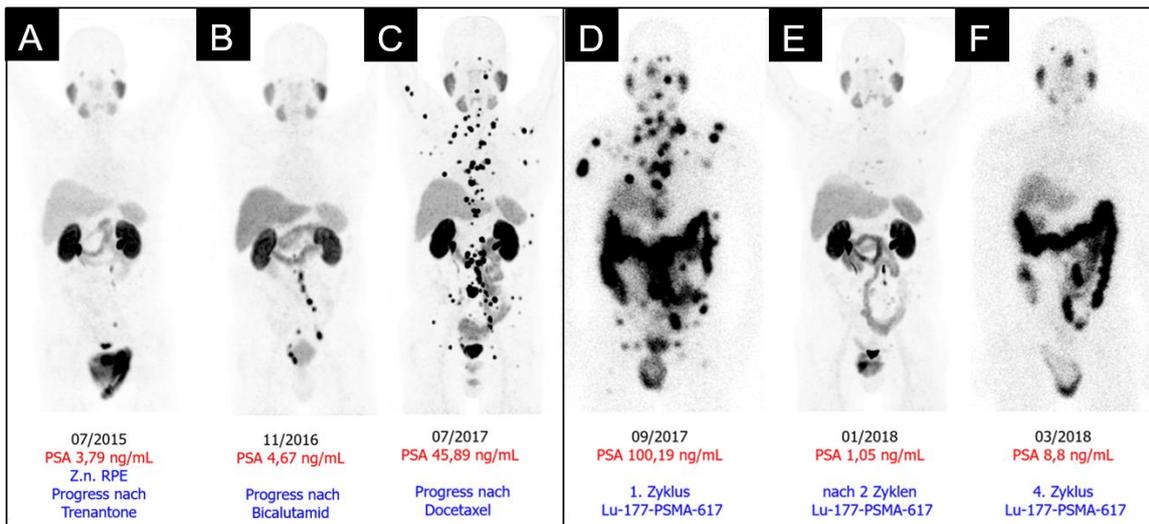
PSA: Prostata-spezifisches Antigen; PSA-Anstieg >100% wurde aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht dargestellt

Eine Nachbeobachtungs-PET/CT-Bildgebung wurde bis zum Ende des Erhebungszeitraums bei 11 Patienten durchgeführt mit einem medianen Abstand von 34 Wochen (17-109 Wochen) zur prätherapeutischen PSMA-PET/CT-Untersuchung. Dabei zeigten 3 Patienten eine regrediente Metastasierung, 6 Patienten zeigten eine progrediente Metastasierung und bei weiteren 2 Patienten blieb das Metastasierungsmuster, im Vergleich zu den Voruntersuchungen, weitestgehend konstant (s. Tabelle 5). Drei Patienten entwickelten während der Therapie Lebermetastasen und bei einem Patienten zeigten sich in der Nachbeobachtungs-PSMA-PET/CT neu aufgetretene Lungenmetastasen.

In Abbildung 7 sind PSMA-PET/CT-Aufnahmen einer erfolgreich durchgeführten Lu-177-PSMA-617-Therapie am Universitätsklinikum Regensburg dargestellt.

**Tabelle 5:** Befundlokalisationen in der Nachbeobachtungs-PSMA-PET/CT (n = 11)

Art	n
Prostataloge	7 (64%)
Lokoregionäre Lymphknoten	5 (45%)
Retroperitoneale Lymphknoten	6 (55%)
Fernmetastasen	10 (91%)
Knochen	10
Viszerale Metastasen	6



**Abbildung 7:** Erfolgreiche Lu-177-PSMA-617-Therapie bei einem mCRPC-Patienten mit kompletter Remission nach vier Therapiezyklen.

Dargestellt sind  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT-Aufnahmen eines Patienten vor (A-C) und während (D-F) der Radioligandentherapie mit Lu-177-PSMA-617.

Im rechten Bildabschnitt (A-C) sieht man eine zunehmende PSMA-Anreicherung von 07/2015-07/2017 im Sinne eines Progresses der Prostatakrebserkrankung nach Hormontherapie und Chemotherapie. In Bild C ist eine starke PSMA-Anreicherung in Lymphknoten und im Skelettsystem erkennbar als Korrelat einer nodalen und ossären Metastasierung.

Im linken Bildabschnitt (D-F) sind die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT-Aufnahmen zu Therapiebeginn, nach zwei Zyklen sowie zum Zeitpunkt des vierten Zyklus der Lu-177-PSMA-617-Therapie dargestellt. Erkennbar ist die deutlich rückläufige PSMA-Anreicherung in den Lymphknoten und im Skelettsystem und somit ein nahezu vollständiger Rückgang der Metastasierung bereits nach zwei Zyklen, korrelierend dazu zeigt sich ein deutlicher PSA-Rückgang um 99 % (E). Zum Zeitpunkt des vierten Zyklus sind keine Lymphknoten- und Knochenmetastasen mehr darstellbar (F).

Quelle: Universitätsklinikum Regensburg, Abteilung Nuklearmedizin

CT: Computertomographie, Ga: Gallium, Lu: Lutetium, mCRPC: Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom, PET: Positronen-Emissions-Tomographie, PSMA: Prostata-spezifisches Membranantigen

Die Auswertung des exakten Tests nach Fisher ergab für die Variablen *PSA-Abfall überhaupt* und *kumulierte applizierte Aktivität  $\geq 12,2$  GBq* keine signifikanten Testergebnisse, somit sind hier die beiden Parameter unabhängig voneinander, und es ist aus den eigenen Daten kein Zusammenhang erkennbar zwischen der kumulierten applizierten Aktivität und einem PSA-Rückgang im Verlauf der Therapie. Weiterhin ergab die Auswertung des exakten Tests nach Fisher im untersuchten Patientenkollektiv keinen Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von viszeralen Metastasen und einem PSA-Abfall.

### **3.3 Toxizität**

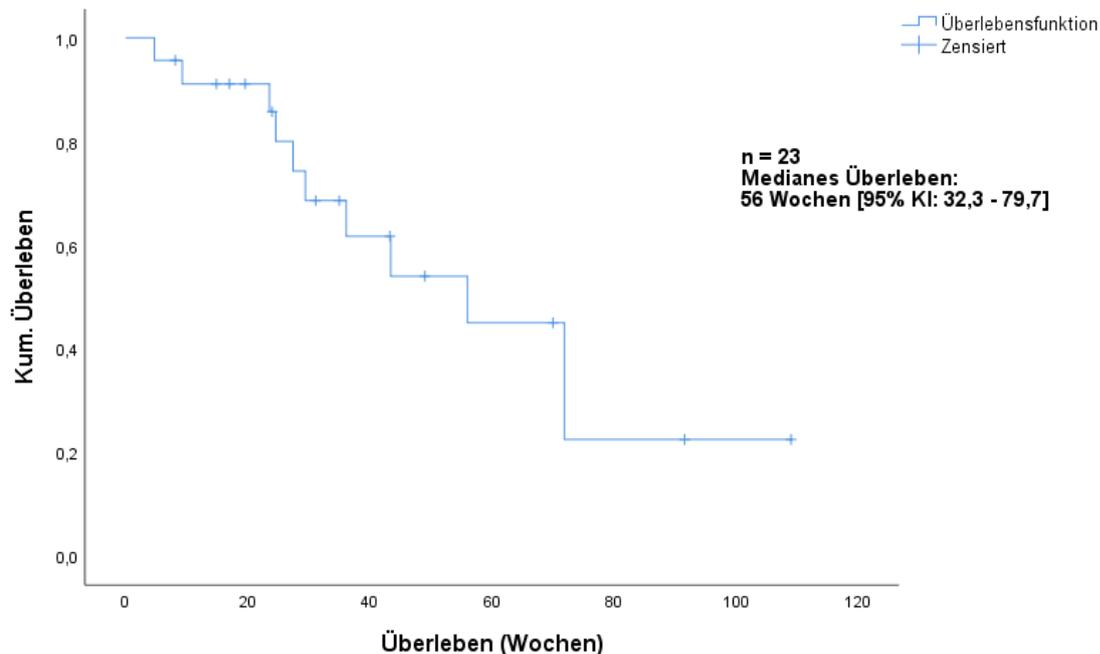
Insgesamt wurde die Lutetium-177-PSMA-617-Therapie gut vertragen. Mit Ausnahme von wenigen Patienten, die vorübergehend von Übelkeit berichteten, zeigten sich keine akuten Nebenwirkungen.

Eine niedriggradige Anämie (Grad I-II) war das am häufigsten beobachtete hämatotoxische Ereignis. Höhergradige anämische Ereignisse (Grad III-IV) konnten in der Nachbeobachtungs-Laborkontrolle bei 2 Patienten festgestellt werden. Diese Patienten erhielten bereits vor bzw. während der Lu-177-PSMA-617-Therapie Erythrozytenkonzentrate aufgrund einer bekannten Tumoranämie.

Es traten keine höhergradigen nephrotoxischen Ereignisse auf; lediglich 4 Patienten zeigten im Nachbeobachtungs-Zeitraum einen leicht erhöhten Kreatininwert (Grad I) und 6 Patienten wiesen in der Nachbeobachtungs-Laborkontrolle einen erniedrigten GFR-Wert auf (Grad I-II). Bei einem Patienten war bereits vor Therapiebeginn eine eingeschränkte Nierenfunktion nach Nierenzellkarzinom bekannt.

### **3.4 Gesamtüberleben und prognostische Faktoren**

Zum Zeitpunkt der Auswertung waren 11 Patienten verstorben. Das mediane Gesamtüberleben des untersuchten Patientenkollektivs lag bei 56 Wochen (95% KI: 32-80 Wochen, s. Abbildung 8).



**Abbildung 8:** Überlebenskurve nach Kaplan-Meier für das Gesamtüberleben

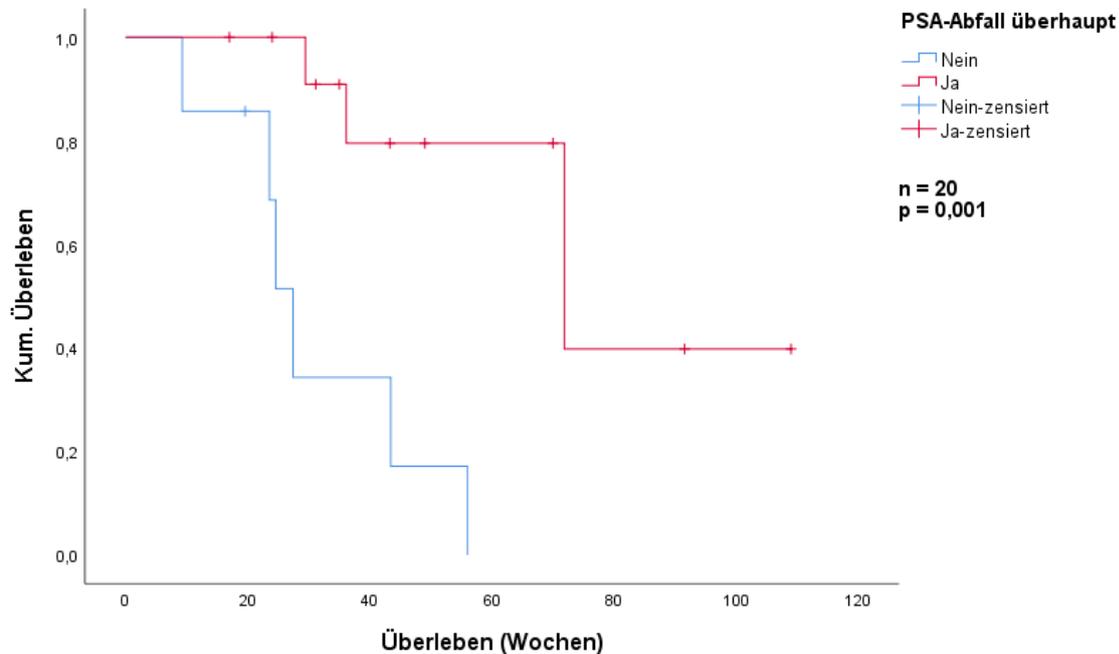
Bei der Untersuchung des Einflusses verschiedener Parameter auf das Gesamtüberleben erwiesen sich in der univariablen Analyse, mittels des Log-Rank-Tests, folgende Variablen als signifikant:

- Mehr als 2 Therapiezyklen
- Kumulierte applizierte Aktivität  $\geq 12,2$  GBq
- PSA-Abfall überhaupt
- PSA-Abfall  $\geq 50$  %
- PSA-Abfall nach 8 Wochen
- Prätherapeutischer PSA-Wert  $< 77,4$  ng/ml und
- Prätherapeutischer ALP-Wert  $< 220$  U/L

Die Ergebnisse des Log-Rank-Tests sind in Tabelle 6 angegeben.

Patienten mit PSA-Abfall im Therapieverlauf zeigten ein signifikant längeres Überleben von 45 Wochen gegenüber den Patienten mit PSA-Progress innerhalb des betrachteten Zeitraums (72 vs. 27 Wochen; 95% KI: 35-109 bzw. 23 vs. 32 Wochen; log-rank  $p = 0,001$ ; HR: 0,01; 95% KI: 0,02-0,49;  $p = 0,005$ , s. Abbildung 9). Darüber hinaus konnte bei einem PSA-Abfall um  $\geq 50$  % ein signifikanter Überlebensvorteil beobachtet werden, wobei zum Zeitpunkt der Auswertung das mediane Gesamtüberleben nicht

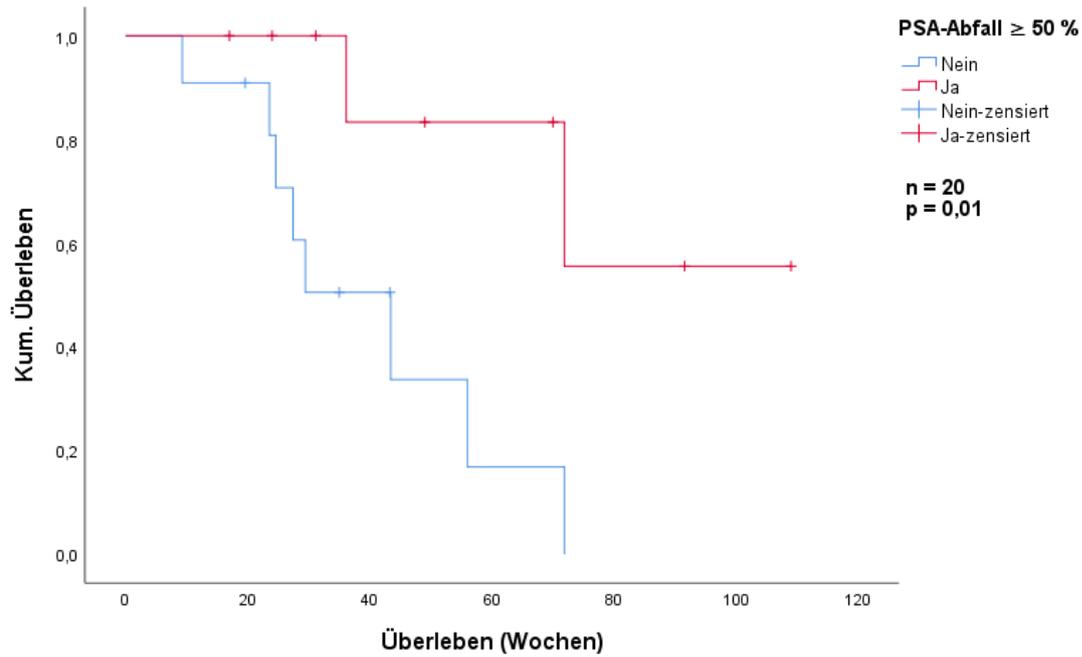
erreicht war (43 vs. >109 Wochen, log-rank  $p = 0,010$ ; HR: 0,17; 95% KI: 0,03-0,8;  $p = 0,025$ , s. Abbildung 10).



**Abbildung 9:** Vergleich der Überlebenszeiten von Patienten mit PSA-Abfall überhaupt und Patienten mit PSA-Progress, Überlebenskurven nach Kaplan-Meier

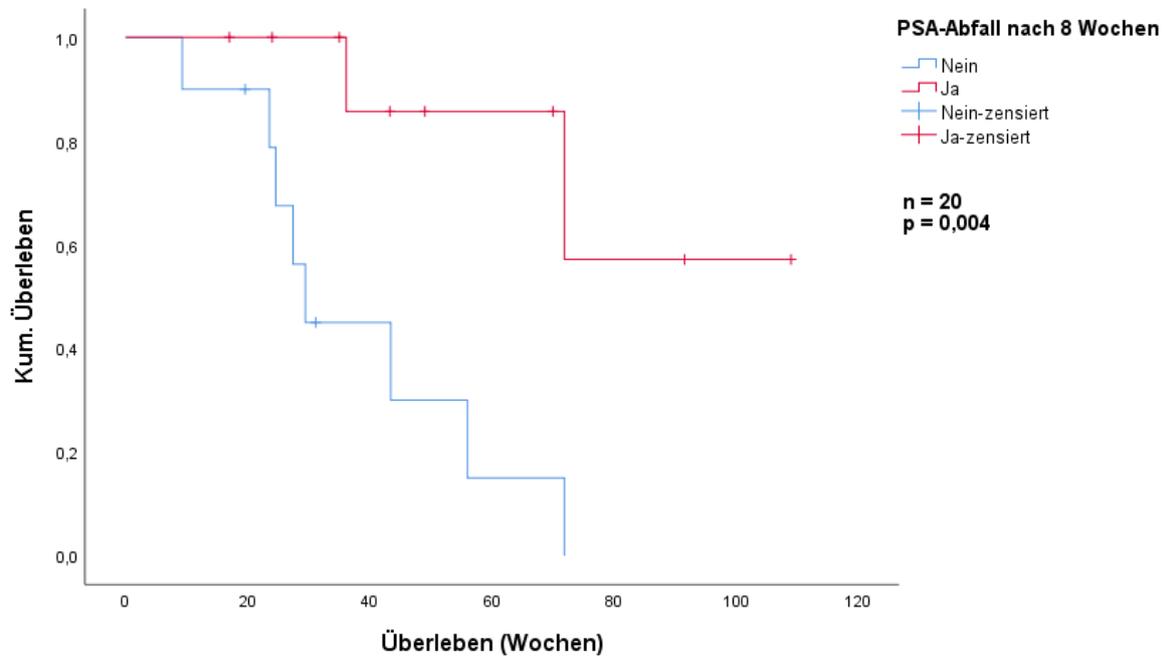
PSA: Prostata-spezifisches Antigen

Auch ein initialer PSA-Rückgang, 8 Wochen nach dem ersten Zyklus, konnte mit einem signifikant längeren Überleben assoziiert werden, jedoch wurde auch hier zum Zeitpunkt der Auswertung das mediane Gesamtüberleben nicht erreicht (29 vs. >109 Wochen, log-rank  $p = 0,004$ ; HR: 0,14; 95% KI: 0,03-1,86;  $p = 0,015$ , s. Abbildung 11). Dagegen zeigte ein PSA-Abfall  $\geq 50\%$  8 Wochen nach Therapiebeginn keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben ( $p = 0,118$ ).



**Abbildung 10:** Vergleich der Überlebenszeiten von Patienten mit PSA-Abfall  $\geq 50\%$  und Patienten mit PSA-Abfall  $< 50\%$  oder PSA-Progress, Überlebenskurven nach Kaplan-Meier

PSA: Prostata-spezifisches Antigen



**Abbildung 11:** Vergleich der Überlebenszeiten von Patienten mit PSA-Abfall und Patienten mit PSA-Progress nach 8 Wochen, Überlebenskurven nach Kaplan-Meier

PSA: Prostata-spezifisches Antigen

Sowohl Patienten mit einer kumulierten Aktivität  $\geq 12,2$  GBq als auch Patienten mit mehr als 2 Therapiezyklen konnten gegenüber der Vergleichsgruppe einen signifikanten Überlebensvorteil von 45 Wochen aufweisen ( $p = 0,002$  bzw.  $p < 0,001$ ).

Das Alter bei Therapiebeginn ( $p = 0,071$ ), der initiale Gleason-Score ( $p = 0,399$ ), ein initialer PSA-Abfall um  $\geq 50\%$  ( $p = 0,118$ ) und das Vorhandensein viszeraler Metastasen ( $p = 0,853$ ) zeigten in der univariablen Analyse keinen signifikanten prognostischen Einfluss auf das Gesamtüberleben.

In der multivariablen Cox-Regressionsanalyse mit den Variablen, die in der univariablen Analyse statistische Signifikanz zeigten, erwies sich lediglich eine Zyklenanzahl  $> 2$  als unabhängiger Parameter (HR: 0,05; 95% KI: 0,01-0,41;  $p = 0,006$ ).

**Tabelle 6:** Ergebnisse der univariablen Analyse mittels Log-Rank-Test und Cox-Regression, Einfluss verschiedener Parameter auf das Gesamtüberleben

Untergruppe	Anzahl Patienten	Anzahl Ereignisse	p-Wert Log-Rank	Medianes Überleben in Wochen (95% KI)	Hazard-Ratio (95% KI)	p-Wert
Alter						
< 69 Jahre	11	7	0,071	36 (15-57)	3,87 (0,80-18,81)	n. s.
≥ 69 Jahre	12	4		72 (27-117)		
Anzahl Zyklen						
> 2 Zyklen	11	4	<b>&lt;0,001</b>	72 (55-88)	0,05 (0,01-0,39)	<b>0,005</b>
≤ 2 Zyklen	12	7		27 (20-35)		
Prätherapeutischer PSA-Wert						
< 77,4 ng/ml	12	4	<b>0,044</b>	72 (23-121)	0,23 (0,05-1,1)	n. s.
≥ 77,4 ng/ml	11	7		36 (20-52)		
Prätherapeutischer ALP-Wert						
< 220 U/l	16	6	<b>0,047</b>	91 (31-112)	0,33 (0,10-1,09)	n. s.
≥ 220 U/l	7	5		25 (23-27)		
Initialer Gleason-Score						
< 8	6	2	0,399	43 (15-72)	0,54 (0,12-2,50)	n. s.
≥ 8	14	9		36 (7-65)		
PSA-Abfall überhaupt						
Ja	13	4	<b>0,001</b>	72 (35-109)	0,01 (0,02-0,49)	<b>0,005</b>
Nein	7	6		27 (23-32)		
PSA-Abfall ≥ 50%						
Ja	9	2	<b>0,010</b>	>109	0,17 (0,03-0,8)	<b>0,025</b>
Nein	11	8		43 (23-64)		
PSA-Abfall nach 8 Wochen						
Ja	10	8	<b>0,004</b>	>109	0,14 (0,03-1,86)	<b>0,015</b>
Nein	10	2		29 (24-35)		
PSA-Abfall ≥ 50% nach 8 Wochen						
Ja	5	1	0,118	72 (-)	0,23 (0,03-1,86)	n. s.
Nein	15	9		43 (24-63)		
Viszerale Metastasen						
Ja	6	3	0,853	72 (-)	0,89 (0,23-3,39)	n. s.
Nein	17	8		43 (23-64)		
Kumulierte applizierte Aktivität						
≥ 12,2 GBq	12	5	<b>0,002</b>	72 (55-89)	0,12 (0,02-0,57)	<b>0,009</b>
< 12,2 GBq	11	6		27 (22-33)		

PSA: Prostata-spezifisches Antigen ALP: Alkalische Phosphatase 95% KI: 95%-Konfidenzintervall n. s.: nicht signifikant

## 4 Diskussion

In dieser Arbeit wurden die Daten aller 23 Prostatakarzinom-Patienten retrospektiv ausgewertet, die seit Einführung der Behandlungsoption zwischen Juni 2016 und August 2019 am Universitätsklinikum Regensburg mit insgesamt 62 Zyklen Lu-177-PSMA-617-Therapie behandelt wurden. Der Schwerpunkt lag in der Analyse des Therapieansprechens und des Einflusses verschiedener patienten- und erkrankungsspezifischer Merkmale auf das Gesamtüberleben. Bei guter Verträglichkeit der Therapie können mit dem hier beobachteten Gesamtüberleben von im Median 56 Wochen die überzeugenden Ergebnisse bisheriger retrospektiver Analysen aus Deutschland am Regensburger Patientenkollektiv bestätigt werden.

### **Vergleich der Basisdaten des eigenen Patientenkollektives mit publizierten Studienpopulationen**

Das Patientenkollektiv von 23 Patienten ist vergleichbar mit anderen Single-Center-Studien zur PSMA-Radioligandentherapie (168, 170, 171). Das Alter der Patienten bei Therapiebeginn lag im Median bei 69 Jahren (IQR: 62-73). In anderen vergleichbaren Studien lag das mediane Alter zwischen 70 und 73 Jahren und damit im Streubereich des eigenen Kollektives (159, 167, 168, 172). Somit sind im Hinblick auf die Altersstruktur Vergleiche mit diesen Literaturdaten gerechtfertigt.

In der eigenen Studienpopulation wiesen 96 % der Patienten prätherapeutisch Knochenmetastasen auf, 70 % Lymphknotenmetastasen und 26 % viszerale Metastasen. Dieses Verteilungsmuster ist vergleichbar mit den Angaben in thematisch ähnlichen Publikationen (167, 168, 172). So berichteten *Bräuer et al.* von initialen Knochenmetastasen bei 93 %, Lymphknotenmetastasen bei 81 % und viszeralen Metastasen bei 51 % der Patienten (167). Im Patientenkollektiv von *Rahbar et al.* wiesen 97 % initial Knochenmetastasen, 77 % Lymphknotenmetastasen und 32 % viszerale Metastasen auf (172). Nicht nur im Vergleich mit Publikationen zur PSMA-Radioligandentherapie entspricht dies den Angaben in der Literatur, wonach das Prostatakarzinom in über 90% der Fälle ossär metastasiert, zudem häufig in die regionalen Lymphknoten und in einigen Fällen in Lunge, Leber, Pleura und Nebennieren streut (173, 174).

Unterschiede gibt es in der Höhe des prätherapeutischen PSA-Werts. So lag der prätherapeutische PSA-Wert im vorliegenden Patientenkollektiv im Median bei 77,4 ng/ml, während andere zum Vergleich herangezogene Studien Werte zwischen 200 und 300 ng/ml beschreiben (167, 169, 172, 175). Dies kann darauf hindeuten,

dass die Patienten in vergleichbaren retrospektiven Studien sich zu Therapiebeginn bereits in einem weiter fortgeschrittenen Krankheitsstadium befanden.

### **Vergleich der Wirksamkeit im eigenen Kollektiv mit publizierten Erfolgsraten**

Im gesamten Therapieverlauf zeigten 65 % der Patienten einen PSA-Abfall, und 45 % der Patienten erreichten einen PSA-Abfall von  $\geq 50$  % und somit ein biochemisches Ansprechen auf die Lu-177-PSMA-617-Therapie. In einer großen deutschen retrospektiven multizentrischen Studie aus dem Jahr 2017 von *Rahbar et al.* wurde die Sicherheit und Effektivität der Lu-177-PSMA-617-Therapie bei 145 Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom untersucht. Primärer Endpunkt für die Effektivität der Therapie war das biochemische Ansprechen (PSA-Rückgang  $\geq 50$  %). Hierfür waren PSA-Werte von 99 Patienten vorhanden. Den primären Endpunkt erreichten, über den gesamten Nachbeobachtungs-Zeitraum betrachtet, 45 % der Patienten und 60 % zeigten überhaupt einen PSA-Abfall. 40 % der Patienten erreichten ein biochemisches Ansprechen bereits nach einem Therapiezyklus und 57 % nach zwei Therapiezyklen (159). In anderen thematisch vergleichbaren Studien wurde ein PSA-Rückgang bei 80 % und 91 % der Patienten sowie ein Abfall des PSA-Werts um  $\geq 50$  % bei 53 % und 59 % beschrieben (157, 167). In der prospektiven, randomisierten, multizentrischen Phase-II-RECIST-Studie von *Calais et al.* aus dem Jahr 2021, in welcher die Effektivität der Lu-177-PSMA-617-Therapie mit einer applizierten Aktivität von 6,0 GBq vs. 7,4 GBq untersucht wurde, konnte ein PSA-Abfall  $\geq 50$  % bei 37 % der Patienten erreicht werden. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den beiden Gruppen (176). In einer weiteren prospektiven Studie erreichten 97 % der Patienten einen PSA-Rückgang und 57 % der Patienten biochemisches Ansprechen (160).

Einen PSA-Rückgang 8 Wochen nach dem ersten Zyklus zeigten in dem vorliegenden Kollektiv 50% der Patienten, und 25% der Patienten erreichten einen initialen PSA-Rückgang von mindestens 50%. In Studien, die ebenfalls das initiale Therapieansprechen anhand der PSA-Werte 8 Wochen nach Therapiebeginn analysierten, wurde bei 59%, 69%, 70% bzw. 81% der Patienten ein Rückgang der PSA-Werte beobachtet, und ein Rückgang der PSA-Werte um  $\geq 50$ % wurde bei 32%, 25%, 43% bzw. 44% der Patienten beschrieben (167, 168, 170, 177). Die biochemischen Ansprechraten nach 8 Wochen konnten in der RECIST-PC-Studie bestätigt werden. 28 % der Patienten erreichten in diesem Zeitraum einen PSA-Rückgang  $\geq 50$  % (176).

Beim Vergleich der Ergebnisse der verschiedenen Studien muss berücksichtigt werden, dass die Patienten sich bei Beginn der Therapie in unterschiedlich weit fortgeschrittenen Krankheitsstadien der Prostatakreberkrankung befanden. Wie bereits oben beschrieben, lag der prätherapeutische PSA-Wert im vorliegenden Patientenkollektiv deutlich niedriger als in vergleichbaren Studien. Dies könnte ein Grund für die unterschiedlichen Ergebnisse im Therapieansprechen auf die Radioligandentherapie mit Lu-177-PSMA-617 sein. Zudem dürfte die Höhe der PSMA-Expressionsrate des Tumorgewebes eine Rolle beim Therapieansprechen spielen, da der DOTA-konjugierte PSMA-Inhibitor (PSMA-617) gezielt gegen das Prostata-spezifische Membranantigen gerichtet ist und folglich gezielt Gewebe mit PSMA-Expression zerstört (148). Diese ist im metastasierten und kastrationsresistenten Stadium der PCa-Erkrankung am höchsten, unterscheidet sich aber dennoch individuell in der Ausprägung (123, 124).

#### **Vergleich des Ansprechens in der PSMA-PET/CT mit publizierten Remissionsmustern**

In der Nachbeobachtungs-PSMA-PET/CT-Bildgebung (n = 11) zeigten 3 Patienten (27 %) eine regrediente Metastasierung, 6 Patienten (55 %) zeigten eine progrediente Metastasierung und bei 2 Patienten (18 %) blieb das Metastasierungsmuster, im Vergleich zu den Voruntersuchungen, weitestgehend unverändert. Auch in der großen deutschen multizentrischen Studie von 2017 wurde zur Bewertung des Therapieansprechens u.a. die PSMA-PET/CT herangezogen. Hierfür waren Daten von 47 der 145 Patienten vorhanden. 45 % der Patienten zeigten nach Beendigung der Therapie ein partielles Ansprechen, und 28 % zeigten ein unverändertes Verteilungsmuster der PSMA-positiven Herde (159). Diese Unterschiede in den Ergebnissen der PSMA-PET/CT-Bildgebung könnten zum Teil am heterogenen Patientenkollektiv der Studien, mit unterschiedlichen Erkrankungsstadien und dementsprechend unterschiedlichem Metastasierungsmuster zu Beginn der Therapie, liegen. Zudem war der mediane Nachbeobachtungs-Zeitraum in der multizentrischen Studie von 2017 mit 16 Wochen deutlich kürzer als in der vorliegenden Arbeit (49 Wochen im Median). Diese Tatsache könnte u.a. das bessere Ansprechen in der genannten Studie erklären, da längerfristige Veränderungen in der PSMA-PET/CT nicht erfasst wurden. Jedoch stellte das Therapieansprechen anhand der PSMA-Bildgebung in beiden Arbeiten lediglich einen Nebenaspekt dar.

### **Vergleich der eigenen Überlebensanalyse mit publizierten Überlebensdaten**

Mit dem medianen Nachbeobachtungs-Zeitraum von 49 Wochen (95% KI: 11-87) war die Nachbeobachtung in dieser Studie, im Vergleich zu den einbezogenen Publikationen mit 16, 18 und 24 Wochen, deutlich länger (159, 167, 177). Dies stellt eine große Stärke der eigenen Studie dar, denn dies ermöglicht es, das Gesamtüberleben mit potentiellen Einflussfaktoren sowie das Therapieansprechen und den Verlauf der Laborparameter nach Therapie verlässlicher auszuwerten.

Das mediane Gesamtüberleben des untersuchten Patientenkollektivs lag in der vorliegenden Arbeit bei 56 Wochen (95% KI: 25-87). Dieser Wert deckt sich mit dem Ergebnis der Studie von *Rahbar et al.* aus dem Jahr 2017 (172). In diese retrospektive Studie wurden insgesamt 104 Patienten mit fortgeschrittenem metastasierten hormonrefraktären Prostatakarzinom und erfolgter Lu-177-PSMA-617-Therapie eingeschlossen. Dabei wurde das Gesamtüberleben als primärer Endpunkt gewählt und untersucht, ob sich bestimmte Parameter als prädiktive prognostische Faktoren erweisen. Das mediane Gesamtüberleben lag bei 56 Wochen (95% KI: 51-62). In anderen Studien wurde ein medianes Gesamtüberleben zwischen 29 und 60 Wochen erreicht (167–169, 177). Dies deckt sich auch mit den Ergebnissen zweier prospektiver Studien, die ein medianes Gesamtüberleben von 57 und 61 Wochen beschrieben (160, 176).

Eine Analyse des progressionsfreien Überlebens (PFS) anhand des PSA-Werts und der PSMA-PET/CT-Bildgebung war in der eigenen Studienpopulation nicht möglich, da nicht alle Daten zur Verfügung standen, um den Verlauf ausreichend genau retrospektiv rekonstruieren zu können. Dies bezieht sich insbesondere auf die PSMA-PET/CT-Aufnahmen. Auch in vergleichbaren retrospektiven Studien zur Lu-177-PSMA-617-Therapie wurde das progressionsfreie Überleben lediglich in 2 Studien untersucht. Ein PSA-Progress wurde, entsprechend den PCWG3-Kriterien, definiert als ein PSA-Anstieg  $\geq 25$  % des Ausgangswerts (89). In der Studie von *Baum et al.* aus dem Jahr 2016 wurde ein medianes PSA-progressionsfreies Überleben von 13,7 Monaten erreicht bei einem medianen Nachbeobachtungszeitraum von 15 Monaten, *Bräuer et al.* beschrieben ein PSA-progressionsfreies Überleben von im Median 4,5 Monaten bei einem medianen Nachbeobachtungszeitraum von 5,5 Monaten (157, 167). Dabei muss beachtet werden, dass sich die Patienten bei *Bräuer et al.* bereits in einem fortgeschritteneren Krankheitsstadium befanden als die Studienpopulation bei

*Baum et al.*, was die deutlichen Unterschiede im progressionsfreien Überlebenszeitraum erklären könnte. Bei *Baum et al.* wurden mittels PSMA-PET/CT-Bildgebung anhand des Vergleichs des  $SUV_{max}$  (Maximal Standardized Uptake Value) in der Tumorregion vor und nach Therapie mit Lu-177-PSMA-617 und CT-Bildgebung die Remissionsraten ausgewertet, jedoch konnte aus diesen Daten nicht das radiographisch progressionsfreie Überleben ermittelt werden (157).

Da es sich bei der Lu-177-PSMA-617-Radioligandentherapie um eine palliative Therapieoption handelt und somit die letzte Behandlungsmöglichkeit für die Patienten darstellt, kann die Effektivität der Therapie mit dem medianen Gesamtüberleben adäquat bewertet werden. Das progressionsfreie Überleben spielt hierbei eine untergeordnete Rolle.

### **Vergleich mit prognostischen Faktoren bei anderen Überlebensanalysen**

Ein PSA-Abfall im Verlauf der Therapie erwies sich in dieser Auswertung als signifikanter prognostischer Faktor für das Gesamtüberleben mit einem Überlebensvorteil von im Median 45 Wochen (72 vs. 27 Wochen,  $p = 0,001$ ). Auch ein PSA-Rückgang von  $\geq 50\%$  zeigte darauf einen signifikanten Einfluss ( $p = 0,01$ ). *Ahmadzadefhar et al.* konnten in ihrer 2017 veröffentlichten Studie einen Überlebensvorteil von 42 Wochen (71 vs. 29 Wochen,  $p < 0,0001$ ) bei einem PSA-Abfall im Therapieverlauf und von 21 Wochen (70 vs. 49 Wochen,  $p = 0,009$ ) bei einem PSA-Rückgang von  $\geq 50\%$  beobachten (169). Auch in der prospektiven, randomisierten RECIST-PC Studie erwies sich ein PSA-Rückgang  $\geq 50\%$  als signifikanter prognostischer Parameter für das Gesamtüberleben (20,8 vs. 10,8 Monate,  $p = 0,005$ ) (176).

Ein initialer PSA-Abfall, 8 Wochen nach dem ersten Zyklus, konnte in der vorliegenden Arbeit ebenfalls mit einem deutlich längeren Gesamtüberleben assoziiert werden ( $p = 0,004$ ). Das mediane Gesamtüberleben wurde in der Gruppe der Patienten mit initialem PSA-Abfall während des Nachbeobachtungszeitraums von 109 Wochen nicht erreicht, in der Gruppe ohne initialen Rückgang des PSA-Werts lag das mediane Gesamtüberleben bei 29 Wochen (95% KI: 23-35). Auch in der bereits erwähnten Studie von *Rahbar et al.* aus dem Jahr 2017 wurde der Einfluss eines initialen PSA-Abfalls auf das Gesamtüberleben untersucht. Es konnte ein signifikanter Überlebensvorteil von 16 Wochen (63 vs. 47 Wochen,  $p = 0,004$ ) mit einer Hazard Ratio von 0,38 (95% KI: 0,19-0,67;  $p = 0,005$ ) beobachtet werden (172). In der Studie von *Bräuer et*

al. aus dem Jahr 2017 wiesen Patienten mit initialem PSA-Abfall einen Überlebensvorteil von 27 Wochen (56 vs. 29 Wochen,  $p = 0,04$ ) auf (167). *Ahmadzadehfar et al.* identifizierten in ihrer Studie einen PSA-Abfall nach 8 Wochen (68 vs. 33 Wochen,  $p = 0,006$ ) und einen PSA-Abfall nach dem dritten Zyklus (70 vs. 32 Wochen,  $p < 0,0001$ ) als prädiktive Faktoren auf das Gesamtüberleben (177).

Ein PSA-Abfall  $\geq 50\%$  8 Wochen nach dem ersten Zyklus zeigte in dieser Auswertung lediglich einen Trend, jedoch keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben ( $p = 0,118$ ). In Studien von *Bräuer et al.* und *Ahmadzadehfar et al.* stellte sich ein initialer PSA-Rückgang um  $\geq 50\%$  ebenfalls nicht als signifikanter prognostischer Faktor heraus (167, 177). Auch bei *Rahbar et al.* konnte ein initialer PSA-Rückgang um  $\geq 50\%$  nicht mit einem signifikant längerem Gesamtüberleben assoziiert werden. In der genannten Studie konnte, nach Analyse mit schrittweiser Ermittlung einer optimalen Schwelle für den prozentualen frühen PSA-Rückgang, ein Abfall um  $\geq 20,87\%$  nach dem ersten Zyklus als starker prognostischer Einflussfaktor auf das Gesamtüberleben ermittelt werden. Das mediane Überleben bei einem frühen PSA-Rückgang  $\geq 20,87\%$  betrug 68 Wochen (95% KI: 58-78) vs. 44 Wochen bei einem frühen PSA-Rückgang  $< 20,87\%$  (95% KI: 39-50) mit einer Hazard Ratio von 0,28 (95% KI: 0,15-0,51) (172). In einer weiteren Studie von *Ahmadzadehfar et al.*, die den Einfluss verschiedener prätherapeutischer Parameter auf das Gesamtüberleben nach Radioligandentherapie mit Lu-177-PSMA-617 analysierte, stellte sich ein Rückgang des PSA-Werts um  $> 14\%$ , 8 Wochen nach Therapiebeginn, als Prognosefaktor mit dem größten Effekt auf das mediane Gesamtüberleben heraus. Patienten mit einem Rückgang des PSA-Werts um  $> 14\%$  zeigten ein signifikant längeres medianes Überleben von 88 vs. 29 Wochen ( $p < 0,0001$ ; HR: 6,9; 95% KI: 3,6-13,3) (169).

Die Ergebnisse der vorliegenden Auswertung sowie der zum Vergleich herangezogenen Publikationen legen nahe, dass ein initialer Abfall des PSA-Werts einen signifikanten Einflussfaktor für das Gesamtüberleben darstellt. Ein ausgeprägter PSA-Rückgang  $\geq 50\%$  (biochemisches Ansprechen) ist bei frühzeitigem Auftreten zwar nicht prognoserelevant, aber – sofern er überhaupt im gesamten Therapieverlauf auftritt – assoziiert mit einem signifikanten Überlebensvorteil (167, 169, 172, 177).

Der prätherapeutische ALP-Wert und der prätherapeutische PSA-Wert stellten sich in der vorliegenden Arbeit als Parameter heraus, die einen signifikanten prognostischen Einfluss auf das Gesamtüberleben haben. Patienten mit einem prätherapeutischen PSA-Wert  $< 77,4$  ng/ml zeigten einen signifikanten Überlebensvorteil von 36 Wochen

(72 vs. 36 Wochen,  $p = 0,044$ ), Patienten mit prätherapeutischer ALP  $< 220$  U/l wiesen einen Überlebensvorteil von 66 Wochen (91 vs. 25 Wochen,  $p = 0,047$ ) auf. Auch *Bräuer et al.* untersuchten in ihrer Studie den Einfluss prätherapeutischer PSA-Werte und prätherapeutischer ALP-Werte auf das Gesamtüberleben. Während eine prätherapeutische alkalische Phosphatase  $< 220$  U/l einen signifikanten Einfluss zeigte (56 vs. 28 Wochen,  $p < 0,01$ ; HR 0,3; 95% KI: 0,1-0,7;  $p < 0,01$ ), konnte der prätherapeutische PSA-Wert, mit einem Schwellenwert von 350 ng/ml entsprechend des Medians des Patientenkollektivs, keinen signifikanten Einfluss zeigen (167). Die Tatsache, dass in der vorliegenden Arbeit der mediane prätherapeutische PSA-Wert mit 77,4 ng/ml deutlich unter dem medianen PSA-Wert der Studie von *Bräuer et al.* mit 350 ng/ml liegt, könnte darauf hinweisen, dass die Patienten bei *Bräuer et al.* sich im Vergleich zu den Patienten am Universitätsklinikum Regensburg bei Therapiebeginn mit Lu-177-PSMA-617 bereits in einem fortgeschrittenerem Stadium befanden. Somit lässt sich vermuten, dass niedrigere prätherapeutische PSA-Werte mit einem besseren Therapieansprechen assoziiert sind. Ein prätherapeutischer ALP-Wert  $< 220$  U/l erwies sich auch bei *Rahbar et al.* als ein signifikanter prognostischer Faktor für das Gesamtüberleben (172).

Der Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von viszeralen Metastasen und der Therapieantwort bzw. dem Gesamtüberleben nach Lu-177-PSMA-617-Therapie wurde bereits in einigen Studien untersucht. So stellten sich viszerale Metastasen in der großen deutschen multizentrischen Studie von *Rahbar et al.* aus dem Jahr 2017 als negativer Prädiktor für ein biochemisches Ansprechen auf die Lu-177-PSMA-617-Therapie heraus (159). *Kessel et al.* beobachteten in ihrer 2019 publizierte Studie über 109 mCRPC-Patienten mit Lu-177-PSMA-617-Therapie, dass das Vorhandensein von viszeralen Metastasen mit einem um 10,5 Monate verringerten medianen Gesamtüberleben (5,9 vs. 16,4 Monate,  $p < 0,001$ ) assoziiert war. Dabei zeigten Lebermetastasen den größten Einfluss auf das Gesamtüberleben (175). In der vorliegenden Auswertung zeigten viszerale Metastasen keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben, jedoch wiesen in dem Patientenkollektiv lediglich 6 von 23 Patienten (26 %) viszerale Metastasen auf. Aufgrund dieser geringen Fallzahl und der dementsprechend geringen statistischen Power sollte dieses Ergebnis daher kritisch interpretiert werden.

Sowohl eine kumulierte applizierte Aktivität von  $\geq 12,2$  GBq als auch eine Zyklenanzahl  $> 2$  waren in der vorliegenden Arbeit statistisch signifikante prädiktive Faktoren. Auch

*Rahbar et. al* konnten in ihrer 2017 publizierte Studie einen Überlebensvorteil für Patienten, die mit einer kumulierten applizierten Aktivität von  $\geq 18,8$  GBq ( $\triangleq$  Median des Patientenkollektivs) behandelt wurden, feststellen (59 vs. 49 Wochen,  $p = 0,04$ ) (172). Diese Ergebnisse müssen unter dem Einfluss des Selektionsbias betrachtet werden, da es sich bei den Patientenkollektiven um heterogene Gruppen mit variierender Anzahl an durchgeführten Therapiezyklen handelt. Je länger das Überleben eines Patienten ist, desto mehr Zyklen können potenziell durchgeführt werden und dementsprechend kann eine größere kumulierte applizierte Aktivität erreicht werden.

In der multivariablen Cox-Regression zeigte lediglich eine Zyklenanzahl  $> 2$  einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben und erwies sich somit als einziger unabhängiger Prädiktor (HR 0,047; 95% KI: 0,01-0,41;  $p = 0,006$ ). Auch hier muss der Selektionsbias berücksichtigt werden. Zudem war die Anzahl an Ereignissen zu klein, um ein aussagekräftiges Ergebnis bei der multivariablen Cox-Regressionsanalyse zu erzielen.

### **Vergleich mit Nebenwirkungsraten in anderen Publikationen**

Nebenwirkungen der Therapie konnten aufgrund des retrospektiven Charakters der eigenen Studie nur begrenzt systematisch ausgewertet werden. Da es zur Lu-177-PSMA-617-Therapie keine prospektive Erfassung (z.B. mit systematischem Fragebogen) zu Nebenwirkungen gab und diese unterschiedlich detailliert in die Anamnese einbezogen wurden, konnten lediglich die in den Arztbriefen beschriebenen Beschwerden in die Auswertung aufgenommen werden. Hierbei zeigten sich als häufigste Nebenwirkungen Fatigue, vorübergehende Übelkeit und Xerostomie. Allgemein wurde die Therapie gut vertragen. Auch die meisten der zum Vergleich herangezogenen Studien zur Lu-177-PSMA-617-Therapie beschreiben ein mildes Nebenwirkungsspektrum. Vereinzelt traten vorübergehend Xerostomie, Übelkeit, Erbrechen und Fatigue auf (157, 159, 170). Die vorübergehende Xerostomie ist Folge der physiologischen Aufnahme des Radiopharmakons in die Speicheldrüsen und tritt häufig bei Radioligandentherapie auf. Erklärt werden kann dieses Phänomen dadurch, dass PSMA in geringen Mengen auch in den Speicheldrüsen exprimiert wird (123, 178).

Die Auswertung der Toxizität gemäß der CTCAE-Kriterien (166) ergab eine Anämie als häufigstes hämatotoxisches Ereignis. Höhergradige anämische Ereignisse (Grad III-IV) wurden in der Nachbeobachtungs-Laborkontrolle bei 2 Patienten festgestellt. Bei

diesen Patienten war allerdings bereits im Voraus eine Tumoranämie bekannt. Nephrotoxische Veränderungen waren ausschließlich leichtgradig ausgeprägt (Grad I-II). 4 Patienten zeigten im Nachbeobachtungs-Zeitraum einen leicht erhöhten Kreatininwert (Grad I) und 6 Patienten einen erniedrigten GFR-Wert (Grad I-II). Auch relevante Publikationen zur PSMA-Radioligandentherapie beschreiben vorwiegend nur gering ausgeprägte toxische Ereignisse (157, 159, 168, 170). So sind in der deutschen multizentrischen Studie von *Rahbar et al.* bei 18 Patienten (12 %) Grad III-IV Toxizitäten beschrieben, davon 10 % mit Anämie, 4 % mit Thrombozytopenie und 3 % mit Leukopenie. Es traten keine Grad III-IV nephrotoxischen Ereignisse auf (159). Bei *Kratochwil et al.* wurden vor allem Grad I-II Anämien, Thrombozytopenien und Leukopenien beschrieben. Bei 77 % der Patienten wurde ein mittlerer Abfall der Thrombozyten um 14 % 6-8 Wochen nach dem ersten Zyklus beschrieben, jedoch normalisierte sich die Thrombozytenzahl nach 8 Wochen wieder. Ein Patient wies eine Grad III-Anämie auf. Bei diesem waren jedoch bereits prätherapeutisch Veränderungen im Blutbild bekannt (170). Die Ergebnisse prospektiver Studien bestätigen die überwiegend leichtgradigen Nebenwirkungen. In der TheraP- und VISION-Studie traten als häufigste Nebenwirkungen Fatigue, Mundtrockenheit und Übelkeit auf. Häufigste höhergradige Toxizitäten (Grad III-IV) waren Anämie mit 8 % bzw. 13 %, Thrombozytopenie mit 8 % bzw. 11% und Lymphozytopenie mit 8 % (eine Lymphozytopenie wurde in der TheraP-Studie nicht beurteilt) (161, 162).

Insgesamt kann ein Zusammenhang zwischen den hämatotoxischen Ereignissen und der Radioligandentherapie mit Lu-177-PSMA-617 nicht eindeutig belegt werden, da für die Veränderungen im Blutbild auch die bereits weit fortgeschrittene Prostatakreberkrankung oder vorherige Therapien ursächlich sein können (159).

*Yordanova et al.* untersuchten in ihrer 2017 publizierte Studie die Auswirkungen mehrerer Zyklen der Lu-177-PSMA-617-Therapie bei mCRPC-Patienten auf die Nierenfunktion, da der Tracer hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden wird, und diese somit einen limitierenden Faktor darstellen. In der Gruppe der 55 Patienten traten keine Grad III-IV-nephrotoxischen Ereignisse auf. 14 Patienten wiesen nach abgeschlossener Therapie leicht erhöhte Kreatininwerte auf (Grad I-II), 16 Patienten leicht erniedrigte GFR-Werte (Grad I-II) und 32 Patienten zeigten erhöhte Cystatin C-Werte

(179). Somit zeigten sich auch in dieser Studie, ähnlich zu den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit, nur geringe toxische Wirkungen der Lu-177-PSMA-617-Therapie auf die Nieren.

### **Potentielle Limitationen der eigenen Studie**

Die Hauptlimitationen der hier dargestellten Studie waren der single-center-Charakter, mit einem entsprechend kleinen Patientenkollektiv von 23 Patienten, und das retrospektive Design. Somit lassen sich Aussagen über Wirkungen und Nebenwirkungen der Lu-177-PSMA-617-Therapie und den Einfluss verschiedener patientenspezifischer und erkrankungsspezifischer Parameter auf das Gesamtüberleben nur begrenzt treffen. Des Weiteren war eine Analyse des PSA-progressionsfreien und radiographisch progressionsfreien Überlebens aufgrund fehlender Daten nicht möglich. Da die Radioligandentherapie mit Lu-177-PSMA die letzte Therapieoption für Patienten darstellt, kann der Effekt der Therapie anhand des medianen Gesamtüberlebens adäquat bewertet werden. Auch können die Ergebnisse dieser Arbeit nicht uneingeschränkt mit den Resultaten anderer Studien zum Thema der Lu-177-PSMA-617-Therapie verglichen werden, da die Patienten unterschiedlich stark vortherapiert waren und sich bei Beginn der Radioligandentherapie in unterschiedlich weit fortgeschrittenen Stadien der Prostatakreberkrankung befanden. Diese und andere Faktoren haben Einfluss auf den Gesundheitszustand vor Beginn der Therapie und somit auf die Therapiewirkung, Nebenwirkungen, den Therapieerfolg und schließlich auf das Gesamtüberleben der Patienten.

### **Ausblick**

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit und zahlreicher retrospektiver Studien der letzten Jahre zeigen, dass die Radioligandentherapie mit Lu-177-PSMA-617 insgesamt eine sehr effektive, nebenwirkungsarme und gut verträgliche Therapie bei Patienten mit metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom ist, die leitliniengerecht vorbehandelt wurden bzw. nach den bisherigen Leitlinienempfehlungen austherapiert sind. Der Einfluss verschiedener patienten- und erkrankungsspezifischer Parameter, welche die Prognose der Patienten nach Lu-177-PSMA-617-Therapie maßgeblich beeinflussen, konnte hier gezeigt werden. Auch die 2021 publizierten, prospektiven randomisierten Studien (TheraP- und VISION-Studie) beschreiben hohe Ansprechraten, eine gute Verträglichkeit sowie überwiegend leichtgradige Nebenwirkungen und Toxizitäten und bestätigen somit die Ergebnisse der retrospektiven Studien zur Lu-177-

PSMA-617-Therapie (161, 162). Des Weiteren konnten in den prospektiven Studien von *Calais et al.* und *Hofmann et al.* die medianen Gesamtüberlebenszeiträume der eigenen sowie anderer retrospektiver Studien bestätigt werden (160, 176).

Interessant wäre auch die Auswertung des Gesamtüberlebens von Patienten, die vor der Lu-177-PSMA-617-Therapie keine Behandlung mit etablierten Therapieverfahren bei Prostatakarzinom erhalten haben, verglichen zu Patienten, die die etablierten Therapieverfahren bereits durchlaufen haben. Auch ließen sich noch weitere Parameter und deren Einfluss auf das Gesamtüberleben untersuchen. So wurde zum Beispiel in einer weiteren, am Universitätsklinikum Regensburg durchgeführten retrospektiven Studie der prognostische Stellenwert des PSMA-positiven Tumorumfanges in der prätherapeutischen PSMA-PET (PSMA-TV) auf das Gesamtüberleben nach Lu-177-PSMA-617-Therapie untersucht. Ein niedrigeres prätherapeutisches PSMA-Tumorumfang (TV) sowie ein niedrigeres PSMA-Structural Tumor Volume (STV) als der jeweilige Median konnten mit einem signifikanten Überlebensvorteil ( $85 \pm 13$  vs.  $44 \pm 8$  Wochen,  $p = 0,023$ ) assoziiert werden (180).

Um die mittelfristigen Folgen auf Nieren und Knochenmark genauer abschätzen zu können, sollte man weitere Studien mit Dosimetrie der Nieren und des Knochenmarks durchführen, da diese Organe dosislimitierende Faktoren für die Lu-177-PSMA-617-Therapie darstellen. Entsprechende Auswertungen am eigenen Patientenkollektiv wurden bereits initiiert und erste Ergebnisse publiziert. „Bei konsensuskonformer Behandlung des mCRPC mit Lu-177-PSMA-617 ist keine relevante Nephro- bzw. Hämatotoxizität zu beobachten“ (181). Zudem könnten durch zusätzliche Studien mit einem längeren Nachbeobachtungs-Zeitraum langanhaltende Remissionen und späte Nebenwirkungen der Therapie vollständiger erfasst werden.

Die 2018 gestartete Phase-III-Zulassungsstudie (VISION-Studie) verglich das mediane Gesamtüberleben sowie das mittels Bildgebung erfasste progressionsfreie Überleben bei mCRPC-Patienten, die entweder mit Lu-177-PSMA-617 zusätzlich zu den etablierten Therapieverfahren oder mit etablierten Therapieverfahren alleine behandelt wurden. Eingeschlossen wurden 831 Patienten, die mindestens eines der neuen Medikamente zur sekundären Hormonmanipulation, wie Enzalutamid oder Abirateron, erhalten hatten und mit ein bis zwei Taxanen vorbehandelt waren. Erste Ergebnisse der VISION-Studie wurden im September 2021 publiziert. Das mediane Gesamtüberleben sowie das mittels Bildgebung erfasste progressionsfreie Überleben waren in der

Lu-177-PSMA-617-Gruppe signifikant verlängert (15,3 vs. 11,3 Monate; HR 0,62;  $p < 0,001$  und 8,7 vs. 3,4 Monate; HR 0,40;  $p < 0,001$ ) und auch die Ergebnisse der sekundären Endpunkte sprechen für den Einsatz von Lu-177-PSMA-617 zusätzlich zu den etablierten Therapieverfahren. Es traten überwiegend leichtgradige Nebenwirkungen (Grad I-II) auf. Häufigste höhergradige Toxizitäten (Grad III-IV) der Lu-177-PSMA-617-Therapie waren Anämie (13 %), Thrombozytopenie (8 %) und Lymphozytopenie (8 %) (162).

Mit der VISION-Studie konnte erstmals in einer prospektiven, randomisierten Studie ein Überlebensvorteil durch die Radioligandentherapie mit Lu-177-PSMA-617 bei mCRPC-Patienten mit progredienter Erkrankung nach leitliniengerechter Therapie gezeigt werden. Basierend auf den vielversprechenden Ergebnissen der VISION-Studie ist Lu-177-PSMA-617 in den USA seit März 2022 in der Therapie von Patienten mit progressivem metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom und nachgewiesener PSMA-Expression zugelassen worden, die bereits mit einer taxanhaltigen Chemotherapie und mindestens einer der neuen hormonellen Substanzen behandelt wurden (163). Auch in Europa wird eine baldige Zulassung erwartet.

Derzeit laufen mehrere Phase-II und Phase-III-Studien, die Therapieansprechen und Sicherheit unter Lu-177-PSMA-617-Therapie mit etablierten Therapieoptionen wie Enzalutamid und Docetaxel (NCT04419402, NCT04663997) bzw. Immun-Checkpoint-Inhibitoren (NCT03658447, NCT03805594) vergleichen und den Einsatz von Lu-177-PSMA-617 im hormonsensitiven Stadium des metastasierten Prostatakarzinoms untersuchen (NCT04720157, NCT04343885, NCT03828838).

Es bleibt abzuwarten, wie sich diese moderne, zielgerichtete nuklearmedizinische Behandlungsmöglichkeit zukünftig in der Therapie der Prostatakrebserkrankung weiter etablieren wird.

## 5 Zusammenfassung

Das Prostatakarzinom ist mit ca. 60.000 Neuinfektionen pro Jahr die häufigste Krebserkrankung des Mannes in Deutschland und die zweithäufigste tödlich verlaufende Tumorerkrankung.

Trotz der inzwischen vielfältigen Therapiemöglichkeiten des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms mit Chemotherapie (Docetaxel und Cabazitaxel), Medikamenten der sekundären Hormonmanipulation (Abirateron und Enzalutamid; Apalutamid und Darolutamid im nicht-metastasierten Stadium), der Therapie mit Olaparib bei nachgewiesener BRCA1/2-Mutation und  $^{223}\text{Ra}$ -Radiumchlorid ist eine kurative Behandlung der Erkrankung in diesem Stadium nicht möglich, sodass die palliative Zielsetzung in den Vordergrund rückt.

Die Radioligandentherapie des metastasierten hormonrefraktären Prostatakarzinoms mit Lutetium-177-PSMA-617 ist eine moderne zielgerichtete Behandlungsmöglichkeit und wurde 2018 in die S3-Leitlinie Prostatakrebs aufgenommen. Als Reserve-Verfahren nach leitliniengerechter Therapie gewinnt sie in Deutschland seit 2014 zunehmend an Bedeutung.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, das Therapieansprechen und den Einfluss verschiedener patienten- und erkrankungsspezifischer Parameter auf das Gesamtüberleben nach Lu-177-PSMA-617-Therapie zu untersuchen. Hierfür wurden Daten aller 23 Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom ausgewertet, die seit Einführung dieser neuen Therapieform am Universitätsklinikum Regensburg von Juni 2016 bis August 2019 mit einem oder mehreren Zyklen Lu-177-PSMA-617-Therapie behandelt wurden.

Das mediane Patientenalter lag bei 69 Jahren, der mediane Gleason-Score betrug 8. Insgesamt wurden 62 Zyklen Lu-177-PSMA-617-Therapie, pro Patient mit einem Median von 2 Zyklen, durchgeführt. Pro Zyklus wurde eine mediane Aktivität von 6,1 GBq appliziert. Der mediane Nachbeobachtungs-Zeitraum betrug 49 Wochen. 11 Patienten verstarben während des Erhebungszeitraums.

Insgesamt konnte ein gutes Ansprechen auf die Lu-177-PSMA-617-Therapie beobachtet werden. 65 % der Patienten zeigten im Therapieverlauf einen PSA-Abfall; 45 % der Patienten erreichten einen Rückgang des PSA-Werts um  $\geq 50$  % und damit ein biochemisches Ansprechen. Vergleichbare Studien zur Radioligandentherapie mit Lu-117-PSMA-617 zeigten ähnliche Ansprechraten. Ein initialer PSA-Rückgang,

8 Wochen nach dem ersten Zyklus, konnte bei 50 % der Patienten beobachtet werden, ein initialer PSA-Rückgang von mindestens 50 % bei 25 % der Patienten. Die Therapie wurde insgesamt gut vertragen. Es zeigten sich keine höhergradigen (Grad III-IV) hämatotoxischen und nephrotoxischen Ereignisse.

Das mediane Gesamtüberleben im untersuchten Patientenkollektiv lag bei 56 Wochen (95% KI: 32-80). Es deckt sich damit exakt mit dem Wert der retrospektiven Studie von *Rahbar et al.* mit 104 Patienten aus dem Jahr 2017, deren Ziel die Auswertung des Gesamtüberlebens nach Lu-177-PSMA-617-Therapie und der prognostische Einfluss verschiedener Parameter war (172).

In der univariablen Analyse mittels Log-Rank-Test konnten folgende Parameter mit einem signifikant längeren Überleben assoziiert werden: PSA-Abfall überhaupt, PSA-Abfall  $\geq 50\%$ , PSA-Abfall innerhalb von 8 Wochen nach dem ersten Zyklus, prätherapeutischer PSA-Wert  $< 77,4$  ng/ml, prätherapeutischer ALP-Wert  $< 220$  U/L,  $> 2$  Therapiezyklen und eine kumulierte applizierte Aktivität  $\geq 12,2$  GBq. So wiesen Patienten mit einem PSA-Rückgang im Verlauf der Therapie ein signifikant längeres Überleben von 45 Wochen auf gegenüber Patienten mit primärem PSA-Progress (72 vs. 27 Wochen,  $p = 0,001$ ). Zudem stellten sich ein PSA-Rückgang  $\geq 50\%$  und ein initialer PSA-Rückgang, 8 Wochen nach Therapiebeginn, als signifikante Einflussfaktoren heraus, wobei zum Zeitpunkt der Auswertung das mediane Gesamtüberleben nicht erreicht war (43 vs.  $>109$  Wochen,  $p = 0,01$  bzw. 29 vs.  $>109$  Wochen,  $p = 0,004$ ). Ein initialer PSA-Abfall um  $\geq 50\%$  zeigte dagegen keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben. In der multivariablen Cox-Regressionsanalyse konnte lediglich eine Zyklenanzahl  $> 2$  als unabhängiger Prädiktor ermittelt werden.

Insgesamt scheint die Radioligandentherapie mit Lu-177-PSMA-617 eine sehr effektive, nebenwirkungsarme und gut verträgliche Therapie bei mCRPC-Patienten zu sein, die leitliniengerecht vorbehandelt wurden bzw. austherapiert sind. Verschiedene patienten- und erkrankungsspezifische Parameter konnten identifiziert werden, welche die Prognose der Patienten nach Lu-177-PSMA-617-Therapie maßgeblich beeinflussen. Die Resultate der vorliegenden Arbeit können somit an die Erkenntnisse zahlreicher retrospektiver Studien der letzten Jahre anknüpfen. Sowohl die prospektive, randomisierte VISION- als auch die TheraP-Studie bestätigen die Ergebnisse der retrospektiven Studien und zeigen eine hohe Effektivität und gute Verträglichkeit der Therapie bei überwiegend leichtgradigen Toxizitäten (161, 162). Mit der VISION-Studie wurde erst-

mals in einer prospektiven, randomisierten Studie ein Überlebensvorteil durch die Radioligandentherapie mit Lu-177-PSMA-617 bei mCRPC-Patienten mit progredienter Erkrankung nach leitliniengerechter Therapie gezeigt (162). In der TheraP-Studie wurden signifikante Vorteile der Radioligandentherapie mit Lu-177-PSMA-617 im biochemischen Ansprechen und progressionsfreien Überleben gegenüber Cabazitaxel festgestellt (161).

In den USA ist die Lu-177-PSMA-617-Therapie seit März 2022 bei Patienten mit PSMA-positivem, metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom und Progress nach leitliniengerechter Therapie zugelassen. Auch in Europa wird eine baldige Zulassung erwartet, nachdem die TheraP- und VISION-Studie zahlreiche Vorteile der Radioligandentherapie mit Lu-177-PSMA-617 gegenüber etablierten Therapieverfahren gezeigt haben. Weitere prospektive Phase-II und Phase-III-Studien werden derzeit durchgeführt, um Therapieansprechen und Sicherheit unter Lu-177-PSMA-617 mit anderen etablierten Therapieverfahren zu vergleichen (NCT04419402, NCT04663997) und den Einsatz von Lu-177-PSMA-617 im hormonsensitiven Stadium des metastasierten Prostatakarzinoms zu prüfen (NCT04720157, NCT04343885, NCT03828838). Es bleibt abzuwarten, wann die Radioligandentherapie mit Lu-177-PSMA-617 in Deutschland die Zulassung erhält und, ob sie in Zukunft auch bereits in früheren Krankheitsstadien der Prostatakreberkrankung bzw. bei Patienten ohne Vorbehandlung mit den derzeit etablierten Therapieverfahren eingesetzt wird.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Prostate cancer statistics - World Cancer Research Fund; 2018 [Stand: 13.08.2019]. Verfügbar unter: <https://www.wcrf.org/dietandcancer/cancer-trends/prostate-cancer-statistics>.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68(6):394–424. doi: 10.3322/caac.21492.
3. Robert Koch-Institut (RKI) und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEIKD). Krebs in Deutschland für 2017/2018 [Stand: 08.10.2022]. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2021/krebs\\_in\\_deutschland\\_2021.pdf;jsessionid=979C03C924FED36820B98EDF05642EFC.internet111?\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf;jsessionid=979C03C924FED36820B98EDF05642EFC.internet111?_blob=publicationFile).
4. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Prostatakarzinom, Langversion 6.2, 2021, AWMF Registernummer: 043/022O [Stand: 28.01.2022]. Verfügbar unter: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/043-022OLI\\_S3\\_Prostatakarzinom\\_2021-10.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022OLI_S3_Prostatakarzinom_2021-10.pdf).
5. Haas GP, Delongchamps N, Brawley OW, Wang CY, La Roza G de. The Worldwide Epidemiology of Prostate Cancer: Perspectives from Autopsy Studies. *Can J Urol* 2008; 15(1):3866–71.
6. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013; 49(6):1374–403. doi: 10.1016/j.ejca.2012.12.027.
7. Wittekind C, Hrsg. TNM: Klassifikation maligner Tumoren. 8. Auflage. Weinheim: Wiley-VCH; 2017.
8. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol* 2016; 40(2):244–52. doi: 10.1097/PAS.0000000000000530.
9. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998; 280(11):969–74. doi: 10.1001/jama.280.11.969.
10. Schlomm T, Sauter G. Beurteilung des Prostatakarzinoms: Gleason-Score – Status 2016 2016; (33-34):14–7 [Stand: 27.05.2019]. Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/181220/Beurteilung-des-Prostatakarzinoms-Gleason-Score-Status-2016>.
11. Helpap B, Egevad L. Die Wertigkeit des 2005 modifizierten Gleason-Gradings in der urologischen Diagnostik von Prostatakarzinomen. *Der Urologe* 2007; 46(1):59–62. doi: 10.1007/s00120-006-1238-9.

12. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375(15):1415–24. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27626136/>.
13. Mottet N., Cornford P., et al. EAU guidelines on prostate cancer; 2022 [Stand: 10.10.2022]. Verfügbar unter: <https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer>.
14. Isbarn H, Huland H, Graefen M. Results of radical prostatectomy in newly diagnosed prostate cancer: long-term survival rates in locally advanced and high-risk cancers. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110(29-30):497–503. doi: 10.3238/arztebl.2013.0497.
15. Grubmüller B, Jahrreiss V, Brönimann S, Quhal F, Mori K, Heidenreich A et al. Salvage Radical Prostatectomy for Radio-Recurrent Prostate Cancer: An Updated Systematic Review of Oncologic, Histopathologic and Functional Outcomes and Predictors of Good Response. *Curr Oncol* 2021; 28(4):2881–92. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34436018/>.
16. Shipley WU, Seiferheld W, Lukka HR, Major PP, Heney NM, Grignon DJ et al. Radiation with or without Antiandrogen Therapy in Recurrent Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2017; 376(5):417–28. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5444881/>.
17. Van den Bergh GPA, Kuppen MCP, Westgeest HM, Mehra N, Gerritsen WR, Aben KKH et al. Incidence and survival of castration-resistant prostate cancer patients with visceral metastases: results from the Dutch CAPRI-registry. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2022:1–8. Verfügbar unter: <https://www.nature.com/articles/s41391-022-00605-7>.
18. Siegel DA, O'Neil ME, Richards TB, Dowling NF, Weir HK. Prostate Cancer Incidence and Survival, by Stage and Race/Ethnicity - United States, 2001-2017. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report* 2020; 69(41):1473–80. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33056955/>.
19. Halabi S, Kelly WK, Ma H, Zhou H, Solomon NC, Fizazi K et al. Meta-Analysis Evaluating the Impact of Site of Metastasis on Overall Survival in Men With Castration-Resistant Prostate Cancer. *JCO* 2016; 34(14):1652–9. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4872320/>.
20. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013; 369(3):213–23. doi: 10.1056/NEJMoa1213755.
21. Gandaglia G, Karakiewicz PI, Briganti A, Passoni NM, Schiffmann J, Trudeau V et al. Impact of the Site of Metastases on Survival in Patients with Metastatic Prostate Cancer. *Eur Urol* 2015; 68(2):325–34. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25108577/>.
22. Määttänen L, Hakama M, Tammela TLJ, Ruutu M, Ala-Opas M, Juusela H et al. Specificity of serum prostate-specific antigen determination in the Finnish prostate cancer screening trial. *Br J Cancer* 2007; 96(1):56–60. doi: 10.1038/sj.bjc.6603522.

23. Mistry K, Cable G. Meta-Analysis of Prostate-Specific Antigen and Digital Rectal Examination as Screening Tests for Prostate Carcinoma. *The Journal of the American Board of Family Medicine* 2003; 16(2):95–101. doi: 10.3122/jabfm.16.2.95.
24. Hayes JH, Barry MJ. Screening for prostate cancer with the prostate-specific antigen test: a review of current evidence. *JAMA* 2014; 311(11):1143–9. doi: 10.1001/jama.2014.2085.
25. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TLJ, Zappa M, Nelen V et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *The Lancet* 2014; 384(9959):2027–35. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60525-0.
26. Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC et al. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology* 1993; 42(4):365–74. doi: 10.1016/0090-4295(93)90359-I.
27. Valerio M, Donaldson I, Emberton M, Ehdai B, Hadaschik BA, Marks LS et al. Detection of Clinically Significant Prostate Cancer Using Magnetic Resonance Imaging-Ultrasound Fusion Targeted Biopsy: A Systematic Review. *Eur Urol* 2015; 68(1):8–19. doi: 10.1016/j.eururo.2014.10.026.
28. Pokorny MR, Rooij M de, Duncan E, Schröder FH, Parkinson R, Barentsz JO et al. Prospective study of diagnostic accuracy comparing prostate cancer detection by transrectal ultrasound-guided biopsy versus magnetic resonance (MR) imaging with subsequent MR-guided biopsy in men without previous prostate biopsies. *Eur Urol* 2014; 66(1):22–9. doi: 10.1016/j.eururo.2014.03.002.
29. Drost F-JH, Osses DF, Nieboer D, Steyerberg EW, Bangma CH, Roobol MJ et al. Prostate MRI, with or without MRI-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 4:CD012663. doi: 10.1002/14651858.CD012663.pub2.
30. Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, Panebianco V, Mynderse LA, Vaarala MH et al. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *N Engl J Med* 2018; 378(19):1767–77. doi: 10.1056/NEJMoa1801993.
31. Schoots IG, Roobol MJ, Nieboer D, Bangma CH, Steyerberg EW, Hunink MGM. Magnetic resonance imaging-targeted biopsy may enhance the diagnostic accuracy of significant prostate cancer detection compared to standard transrectal ultrasound-guided biopsy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2015; 68(3):438–50. doi: 10.1016/j.eururo.2014.11.037.
32. Bratan F, Niaf E, Melodelima C, Chesnais AL, Souchon R, Mège-Lechevallier F et al. Influence of imaging and histological factors on prostate cancer detection and localisation on multiparametric MRI: a prospective study. *Eur Radiol* 2013; 23(7):2019–29. doi: 10.1007/s00330-013-2795-0.
33. Le JD, Tan N, Shkoliar E, Lu DY, Kwan L, Marks LS et al. Multifocality and prostate cancer detection by multiparametric magnetic resonance imaging: correlation with whole-mount histopathology. *Eur Urol* 2015; 67(3):569–76. doi: 10.1016/j.eururo.2014.08.079.

34. Van der Leest M, Cornel E, Israël B, Hendriks R, Padhani AR, Hoogenboom M et al. Head-to-head Comparison of Transrectal Ultrasound-guided Prostate Biopsy Versus Multiparametric Prostate Resonance Imaging with Subsequent Magnetic Resonance-guided Biopsy in Biopsy-naïve Men with Elevated Prostate-specific Antigen: A Large Prospective Multicenter Clinical Study. *Eur Urol* 2019; 75(4):570–8. doi: 10.1016/j.eururo.2018.11.023.
35. Filson CP, Natarajan S, Margolis DJA, Huang J, Lieu P, Dorey FJ et al. Prostate cancer detection with magnetic resonance-ultrasound fusion biopsy: The role of systematic and targeted biopsies. *Cancer* 2016; 122(6):884–92. doi: 10.1002/cncr.29874.
36. Gorski A de, Rouprêt M, Peyronnet B, Le Cossec C, Granger B, Comperat E et al. Accuracy of Magnetic Resonance Imaging/Ultrasound Fusion Targeted Biopsies to Diagnose Clinically Significant Prostate Cancer in Enlarged Compared to Smaller Prostates. *J Urol* 2015; 194(3):669–73. doi: 10.1016/j.juro.2015.03.025.
37. Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Turkbey B, George AK, Rothwax J, Shakir N et al. Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer. *JAMA* 2015; 313(4):390–7. doi: 10.1001/jama.2014.17942.
38. Wegelin O, van Melick HHE, Hooft L, Bosch JLHR, Reitsma HB, Barentsz JO et al. Comparing Three Different Techniques for Magnetic Resonance Imaging-targeted Prostate Biopsies: A Systematic Review of In-bore versus Magnetic Resonance Imaging-transrectal Ultrasound fusion versus Cognitive Registration. Is There a Preferred Technique? *Eur Urol* 2017; 71(4):517–31. doi: 10.1016/j.eururo.2016.07.041.
39. Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ, Tang C, Vela I, Thomas P et al. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet* 2020; 395(10231):1208–16. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32209449/>.
40. Afshar-Oromieh A, Zechmann CM, Malcher A, Eder M, Eisenhut M, Linhart HG et al. Comparison of PET imaging with a (68)Ga-labelled PSMA ligand and (18)F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014; 41(1):11–20. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24072344/>.
41. Herlemann A, Wenter V, Kretschmer A, Thierfelder KM, Bartenstein P, Faber C et al. 68Ga-PSMA Positron Emission Tomography/Computed Tomography Provides Accurate Staging of Lymph Node Regions Prior to Lymph Node Dissection in Patients with Prostate Cancer. *Eur Urol* 2016; 70(4):553–7. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26810345/>.
42. Morigi JJ, Stricker PD, van Leeuwen PJ, Tang R, Ho B, Nguyen Q et al. Prospective Comparison of 18F-Fluoromethylcholine Versus 68Ga-PSMA PET/CT in Prostate Cancer Patients Who Have Rising PSA After Curative Treatment and Are Being Considered for Targeted Therapy. *J Nucl Med* 2015; 56(8):1185–90. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26112024/>.

43. Pfister D, Porres D, Heidenreich A, Heidegger I, Knuechel R, Steib F et al. Detection of recurrent prostate cancer lesions before salvage lymphadenectomy is more accurate with (68)Ga-PSMA-HBED-CC than with (18)F-Fluoroethylcholine PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016; 43(8):1410–7. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26993315/>.
44. Basiri A, La Rosette JJ de, Tabatabaei S, Woo HH, Laguna MP, Shemshaki H. Comparison of retropubic, laparoscopic and robotic radical prostatectomy: who is the winner? *World J Urol* 2018; 36(4):609–21. Verfügbar unter: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00345-018-2174-1>.
45. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2014; 65(2):467–79. doi: 10.1016/j.eururo.2013.11.002.
46. Bill-Axelson A, Holmberg L, Filén F, Ruutu M, Garmo H, Busch C et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100(16):1144–54. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18695132/>.
47. Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M, Häggman M, Andersson S-O, Bratell S et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2005; 352(19):1977–84. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15888698/>.
48. La Isorna Martínez de Riva S, Belón López-Tomasety J, Marrero Domínguez R, Alvarez Cruz E, Santamaría Blanco P. Prostatectomía radical como monoterapia en el cancer de próstata localmente avanzado T3a: 12 años de seguimiento. *Archivos españoles de urología* 2004; 57(7):679–92. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15536949/>.
49. Joslyn SA, Konety BR. Impact of extent of lymphadenectomy on survival after radical prostatectomy for prostate cancer. *Urology* 2006; 68(1):121–5. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16806432/>.
50. Burkhard FC, Schumacher M, Studer UE. The role of lymphadenectomy in prostate cancer. *Nat Clin Pract Urol* 2005; 2(7):336–42. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16474786/>.
51. Yu T, Zhang Q, Zheng T, Shi H, Liu Y, Feng S et al. The Effectiveness of Intensity Modulated Radiation Therapy versus Three-Dimensional Radiation Therapy in Prostate Cancer: A Meta-Analysis of the Literatures. *PLoS ONE* 2016; 11(5):e0154499. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27171271/>.
52. Hodapp N. Vergleich der Kombination aus IMRT und IGRT mit konventioneller 3D-CRT bei der Bestrahlung des Prostatakarzinoms : Die Untersuchung des Vorteils hängt stark von den Bedingungen ab. *Strahlentherapie und Onkologie* 2017; 193(5):431–2. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28321456/>.

53. Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E, van den Broeck T, Cumberbatch MG, Santis M de et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II-2020 Update: Treatment of Relapsing and Metastatic Prostate Cancer. *Eur Urol* 2021; 79(2):263–82. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33039206/>.
54. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation. Beratungsverfahren nach § 135 Absatz 1 Satz 1, § 137c Absatz 1 SGB V und § 136 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V. Interstitielle Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom mit niedrigem Risikoprofil; 2020 [Stand: 20.03.2022]. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6889/2020-09-17\\_QS-Ma%C3%9Fnahmen\\_LDR-Brachytherapie\\_ZD.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6889/2020-09-17_QS-Ma%C3%9Fnahmen_LDR-Brachytherapie_ZD.pdf).
55. Awad MA, Gaither TW, Osterberg EC, Murphy GP, Baradaran N, Breyer BN. Prostate cancer radiation and urethral strictures: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2018; 21(2):168–74. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29296018/>.
56. Lardas M, Liew M, van den Bergh RC, Santis M de, Bellmunt J, van den Broeck T et al. Quality of Life Outcomes after Primary Treatment for Clinically Localised Prostate Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol* 2017; 72(6):869–85. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28757301/>.
57. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Qualitätssicherungs-Richtlinie zur interstitiellen LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom mit niedrigem Risikoprofil: Beschluss.; 2020 [Stand: 20.03.2022]. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4476/2020-09-17\\_QS-Ma%C3%9Fnahmen\\_LDR-Brachytherapie\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4476/2020-09-17_QS-Ma%C3%9Fnahmen_LDR-Brachytherapie_BAnz.pdf).
58. Hoskin PJ, Motohashi K, Bownes P, Bryant L, Ostler P. High dose rate brachytherapy in combination with external beam radiotherapy in the radical treatment of prostate cancer: initial results of a randomised phase three trial. *Radiother Oncol* 2007; 84(2):114–20. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17531335/>.
59. Martinez AA, Gustafson G, Gonzalez J, Armour E, Mitchell C, Edmundson G et al. Dose escalation using conformal high-dose-rate brachytherapy improves outcome in unfavorable prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics\*Physics* 2002; 53(2):316–27. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12023135/>.
60. Galalae RM, Martinez A, Nuernberg N, Edmundson G, Gustafson G, Gonzalez J et al. Hypofractionated conformal HDR brachytherapy in hormone naïve men with localized prostate cancer. Is escalation to very high biologically equivalent dose beneficial in all prognostic risk groups? *Strahlentherapie und Onkologie* 2006; 182(3):135–41. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16520907/>.
61. Attar RM, Takimoto CH, Gottardis MM. Castration-resistant prostate cancer: locking up the molecular escape routes. *Clin Cancer Res* 2009; 15(10):3251–5. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-1171.
62. Evans RM. The Steroid and Thyroid Hormone Receptor Superfamily. *Science* 1988; 240(4854):889–95.

63. Vogeler S, Galloway TS, Lyons BP, Bean TP. The nuclear receptor gene family in the Pacific oyster, *Crassostrea gigas*, contains a novel subfamily group. *BMC Genomics* 2014; 15. doi: 10.1186/1471-2164-15-369.
64. Balaji K. *Managing Metastatic Prostate Cancer In Your Urological Oncology Practice*. Cham: Springer International Publishing; 2016.
65. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *CA Cancer J Clin* 1972; 22(4):232–40.
66. Amaral TMS, Macedo D, Fernandes I, Costa L. Castration-resistant prostate cancer: mechanisms, targets, and treatment. *Prostate Cancer* 2012; 2012:327253. doi: 10.1155/2012/327253.
67. Kahn B, Collazo J, Kyprianou N. Androgen receptor as a driver of therapeutic resistance in advanced prostate cancer. *Int J Biol Sci* 2014; 10(6):588–95. doi: 10.7150/ijbs.8671.
68. Harris WP, Mostaghel EA, Nelson PS, Montgomery B. Androgen deprivation therapy: progress in understanding mechanisms of resistance and optimizing androgen depletion. *Nat Clin Pract Urol* 2009; 6(2):76–85. doi: 10.1038/ncpuro1296.
69. Limonta P, Montagnani Marelli M, Moretti RM. LHRH analogues as anticancer agents: pituitary and extrapituitary sites of action. *Expert Opin Investig Drugs* 2001; 10(4):709–20. doi: 10.1517/13543784.10.4.709.
70. Conn PM, Crowley WF. Gonadotropin-releasing hormone and its analogues. *N Engl J Med* 1991; 324(2):93–103. doi: 10.1056/NEJM199101103240205.
71. Crawford ED. Hormonal therapy in prostate cancer: historical approaches. *Rev Urol* 2004; 6 Suppl 7(Suppl 7):S3-S11.
72. Loblaw DA, Mendelson DS, Talcott JA, Virgo KS, Somerfield MR, Ben-Josef E et al. American Society of Clinical Oncology recommendations for the initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer. *JCO* 2004; 22(14):2927–41. doi: 10.1200/JCO.2004.04.579.
73. Nair B, Wilt T, MacDonald R, Rutks I. Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (1):CD003506. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11869665/>.
74. Gravis G, Fizazi K, Joly F, Oudard S, Priou F, Esterni B et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2013; 14(2):149–58. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70560-0.
75. Sathianathen NJ, Philippou YA, Kuntz GM, Konety BR, Gupta S, Lamb AD et al. Taxane-based chemohormonal therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 10:CD012816. doi: 10.1002/14651858.CD012816.pub2.

76. Gravis G, Boher J-M, Chen Y-H, Liu G, Fizazi K, Carducci MA et al. Burden of Metastatic Castrate naïve Prostate Cancer Patients, to Identify Men More Likely to Benefit from Early Docetaxel: Further Analyses of CHARTED and GETUG-AFU15 Studies. *Eur Urol* 2018; 73(6):847–55. doi: 10.1016/j.eururo.2018.02.001.
77. Sweeney CJ, Chen Y-H, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373(8):737–46. doi: 10.1056/NEJMoa1503747.
78. James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *The Lancet* 2016; 387(10024):1163–77. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01037-5.
79. James ND, Bono JS de, Spears MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Engl J Med* 2017; 377(4):338–51. doi: 10.1056/NEJMoa1702900.
80. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2017; 377(4):352–60. doi: 10.1056/NEJMoa1704174.
81. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2019; 20(5):686–700. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30082-8.
82. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, Chung BH, Pereira de Santana Gomes AJ, Given R et al. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2019; 381(1):13–24. doi: 10.1056/NEJMoa1903307.
83. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, Villers A, Azad A et al. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *JCO* 2019; 37(32):2974–86. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31329516/>.
84. Harle LK, Maggio M, Shahani S, Braga-Basaria M, Basaria S. Endocrine complications of androgen-deprivation therapy in men with prostate cancer. *Clin Adv Hematol Oncol* 2006; 4(9):687–96.
85. Smith MR, Boyce SP, Moyneur E, Duh MS, Raut MK, Brandman J. Risk of Clinical Fractures After Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Therapy for Prostate Cancer. *J Urol* 2006; 175(1):136–9. doi: 10.1016/S0022-5347(05)00033-9.
86. Smith MR, Lee WC, Brandman J, Wang Q, Botteman M, Pashos CL. Gonadotropin-releasing hormone agonists and fracture risk: a claims-based cohort study of men with nonmetastatic prostate cancer. *JCO* 2005; 23(31):7897–903. doi: 10.1200/JCO.2004.00.6908.
87. Pienta KJ, Bradley D. Mechanisms underlying the development of androgen-independent prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2006; 12(6):1665–71. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-0067.

88. K. Miller, P. Albers, R. Eichenauer, G. Geiges, M.-O. Grimm, F. König et al. Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom: Positionspapier für ein strukturiertes Therapiemonitoring. *Urologe A* 2014; (53):710–4. Verfügbar unter: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00120-014-3491-7>.
89. Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, Higano CS, Halabi S, Smith MR et al. The Prostate Cancer Working Group 3 (PCWG3) consensus for trials in castration-resistant prostate cancer (CRPC). *JCO* 2015; 33(15\_suppl):5000. doi: 10.1200/jco.2015.33.15\_suppl.5000.
90. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45(2):228–47. doi: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.
91. Kroenke M, Eiber M, Tauber R. Uroonkologische und nuklearmedizinische Behandlungsmöglichkeiten beim metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC). *Nuklearmediziner* 2019; 42(01):59–67. doi: 10.1055/a-0807-3626.
92. Marques RB, Dits NF, Erkens-Schulze S, van Weerden WM, Jenster G. Bypass mechanisms of the androgen receptor pathway in therapy-resistant prostate cancer cell models. *PLoS ONE* 2010; 5(10):e13500. doi: 10.1371/journal.pone.0013500.
93. Dutt SS, Gao AC. Molecular mechanisms of castration-resistant prostate cancer progression. *Future Oncol* 2009; 5(9):1403–13. doi: 10.2217/fon.09.117.
94. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, Ulys A, Vjaters E, Polyakov S et al. Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2019; 380(13):1235–46. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30763142/>.
95. Hussain M, Fizazi K, Saad F, Rathenborg P, Shore N, Ferreira U et al. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2018; 378(26):2465–74. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29949494/>.
96. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2018; 378(15):1408–18. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29420164/>.
97. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MHA, Lara PN, Jones JA, Taplin ME et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351(15):1513–20. doi: 10.1056/NEJMoa041318.
98. Tannock IF, Wit R de, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351(15):1502–12. doi: 10.1056/NEJMoa040720.
99. Bono JS de, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels J-P, Kocak I et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *The Lancet* 2010; 376(9747):1147–54. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61389-X.

100. Bahl A, Oudard S, Tombal B, Özgüroglu M, Hansen S, Kocak I et al. Impact of cabazitaxel on 2-year survival and palliation of tumour-related pain in men with metastatic castration-resistant prostate cancer treated in the TROPIC trial. *Ann Oncol* 2013; 24(9):2402–8. doi: 10.1093/annonc/mdt194.
101. Wit R de, Bono J de, Sternberg CN, Fizazi K, Tombal B, Wülfing C et al. Cabazitaxel versus Abiraterone or Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2019; 381(26):2506–18. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31566937/>.
102. Miller K, Carles J, Gschwend JE, van Poppel H, Diels J, Brookman-May SD. The Phase 3 COU-AA-302 Study of Abiraterone Acetate Plus Prednisone in Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Stratified Analysis Based on Pain, Prostate-specific Antigen, and Gleason Score. *Eur Urol* 2018; 74(1):17–23. doi: 10.1016/j.eururo.2017.08.035.
103. Rathkopf DE, Smith MR, Bono JS de, Logothetis CJ, Shore ND, Souza P de et al. Updated interim efficacy analysis and long-term safety of abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer patients without prior chemotherapy (COU-AA-302). *Eur Urol* 2014; 66(5):815–25. doi: 10.1016/j.eururo.2014.02.056.
104. Bono JS de, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011; 364(21):1995–2005. doi: 10.1056/NEJMoa1014618.
105. Fizazi K, Scher HI, Molina A, Logothetis CJ, Chi KN, Jones RJ et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *The Lancet Oncology* 2012; 13(10):983–92. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70379-0.
106. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014; 371(5):424–33. doi: 10.1056/NEJMoa1405095.
107. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf D, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS et al. Enzalutamide in Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Extended Analysis of the Phase 3 PREVAIL Study. *Eur Urol* 2017; 71(2):151–4. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27477525/>.
108. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin M-E, Sternberg CN, Miller K et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012; 367(13):1187–97. doi: 10.1056/NEJMoa1207506.
109. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94(19):1458–68. doi: 10.1093/jnci/94.19.1458.
110. Weinfurt KP, Anstrom KJ, Castel LD, Schulman KA, Saad F. Effect of zoledronic acid on pain associated with bone metastasis in patients with prostate cancer. *Ann Oncol* 2006; 17(6):986–9. doi: 10.1093/annonc/mdl041.

111. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96(11):879–82. doi: 10.1093/jnci/djh141.
112. Casey R, Gesztesz Z, Rochford J. Long term zoledronic acid during androgen blockade for prostate cancer. *Can J Urol* 2010; 17(3):5170–7.
113. Israeli RS, Rosenberg SJ, Saltzstein DR, Gottesman JE, Goldstein HR, Hull GW et al. The effect of zoledronic acid on bone mineral density in patients undergoing androgen deprivation therapy. *Clin Genitourin Cancer* 2007; 5(4):271–7. doi: 10.3816/CGC.2007.n.003.
114. Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damião R, Brown J, Karsh L et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *The Lancet* 2011; 377(9768):813–22. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62344-6.
115. Rich SE, Chow R, Raman S, Liang Zeng K, Lutz S, Lam H et al. Update of the systematic review of palliative radiation therapy fractionation for bone metastases. *Radiother Oncol* 2018; 126(3):547–57. doi: 10.1016/j.radonc.2018.01.003.
116. Hamouda WE, Roshdy W, Teema M. Single versus conventional fractionated radiotherapy in the palliation of painful bone metastases. *Gulf J Oncolog* 2007; 1(1):35–41.
117. Kaasa S, Brenne E, Lund J-A, Fayers P, Falkmer U, Holmberg M et al. Prospective randomised multicenter trial on single fraction radiotherapy (8 Gy x 1) versus multiple fractions (3 Gy x 10) in the treatment of painful bone metastases. *Radiother Oncol* 2006; 79(3):278–84. doi: 10.1016/j.radonc.2006.05.006.
118. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Radium-223-dichlorid: Gemeinsamer Bundesausschuss [Stand: 23.07.19]. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3552/2018-11-01\\_AM-RL-XII\\_Radium-223-dichlorid\\_Aenderung\\_D-094\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3552/2018-11-01_AM-RL-XII_Radium-223-dichlorid_Aenderung_D-094_BAnz.pdf).
119. Dr. K. Diefenbach, Dr. M.-R. Schmickler. 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.: Bayer Vital GmbH [Stand: 24.07.2019]. Verfügbar unter: [https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2018/rhb-xofigo2.pdf;jsessionid=427AD8BBB11B7CE5F582EB5E6D88E4E9.2\\_cid344?\\_\\_blob=publicationFile&v=5](https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2018/rhb-xofigo2.pdf;jsessionid=427AD8BBB11B7CE5F582EB5E6D88E4E9.2_cid344?__blob=publicationFile&v=5).
120. M.R. Smith, C.C. Parker, F. Saad, K. Miller, B. Tombal, Q.S. Ng, M. Bögemann, V. Matveev, J.M. Piulats, L.E. Zucca, A. Heidenreich, Y. Kakehi, A. Zhang, H. Krissel, J. Shen, V. Wagner, C. Higano. ERA 223 - A Phase 3 Trial of Ra-223 in Combination with Abiraterone Acetate & Prednisone for the Treatment of Asymptomatic or Mildly Symptomatic Chemotherapy-Naïve Patients with mCRPC; 2018.

121. Pinto JT, Suffoletto BP, Berzin TM, Qiao CH, Lin S, Tong WP et al. Prostate-specific membrane antigen: a novel folate hydrolase in human prostatic carcinoma cells. *Clin Cancer Res* 1996; 2(9):1445–51.
122. Horoszewicz JS, Kawinski E, Murphy GP. Monoclonal antibodies to a new antigenic marker in epithelial prostatic cells and serum of prostatic cancer patients. *Anticancer Res* 1987; 7(5B):927–35.
123. Israeli RS, Powell CT, Corr JG, Fair WR, Heston WD. Expression of the prostate-specific membrane antigen. *Cancer Res* 1994; 54(7):1807–11.
124. Wright GL, Haley C, Beckett ML, Schellhammer PF. Expression of prostate-specific membrane antigen in normal, benign, and malignant prostate tissues. *Urol Oncol* 1995; 1(1):18–28.
125. Israeli RS, Powell CT, Fair WR, Heston WD. Molecular cloning of a complementary DNA encoding a prostate-specific membrane antigen. *Cancer Res* 1993; 53(2):227–30.
126. Afshar-Oromieh A, Babich JW, Kratochwil C, Giesel FL, Eisenhut M, Kopka K et al. The Rise of PSMA Ligands for Diagnosis and Therapy of Prostate Cancer. *J Nucl Med* 2016; 57(Suppl 3):79S-89S. doi: 10.2967/jnumed.115.170720.
127. Rosenthal SA, Haseman MK, Polascik TJ. Utility of capromab pendetide (ProstaScint) imaging in the management of prostate cancer. *Tech Urol* 2001; 7(1):27–37.
128. Troyer JK, Beckett ML, Wright GL. Location of prostate-specific membrane antigen in the LNCaP prostate carcinoma cell line. *Prostate* 1997; 30(4):232–42. doi: 10.1002/(SICI)1097-0045(19970301)30:4<232::AID-PROS2>3.0.CO;2-N.
129. Liu H, Moy P, Kim S, Xia Y, Rajasekaran A, Navarro V et al. Monoclonal antibodies to the extracellular domain of prostate-specific membrane antigen also react with tumor vascular endothelium. *Cancer Res* 1997; 57(17):3629–34.
130. Barrett JA, Coleman RE, Goldsmith SJ, Vallabhajosula S, Petry NA, Cho S et al. First-in-man evaluation of 2 high-affinity PSMA-avid small molecules for imaging prostate cancer. *J Nucl Med* 2013; 54(3):380–7. doi: 10.2967/jnumed.112.111203.
131. Lu G, Maresca KP, Hillier SM, Zimmerman CN, Eckelman WC, Joyal JL et al. Synthesis and SAR of <sup>99m</sup>Tc/Re-labeled small molecule prostate specific membrane antigen inhibitors with novel polar chelates. *Bioorg Med Chem Lett* 2013; 23(5):1557–63. doi: 10.1016/j.bmcl.2012.09.014.
132. Hillier SM, Maresca KP, Lu G, Merkin RD, Marquis JC, Zimmerman CN et al. <sup>99m</sup>Tc-labeled small-molecule inhibitors of prostate-specific membrane antigen for molecular imaging of prostate cancer. *J Nucl Med* 2013; 54(8):1369–76. doi: 10.2967/jnumed.112.116624.
133. Vallabhajosula S, Nikolopoulou A, Babich JW, Osborne JR, Tagawa ST, Lipai I et al. <sup>99m</sup>Tc-labeled small-molecule inhibitors of prostate-specific membrane antigen: pharmacokinetics and biodistribution studies in healthy subjects and patients with metastatic prostate cancer. *J Nucl Med* 2014; 55(11):1791–8. doi: 10.2967/jnumed.114.140426.

134. Vallabhajosula S, Osborne J, Nikolopoulou A, et al. PSMA targeted SPECT imaging biomarker to detect local and metastatic prostate cancer (PCa): Phase I studies with 99mTc-MIP-1404. Soc Nucl Med Annu Meet Abstr 2013; 54:281 [Stand: 08.07.2019]. Verfügbar unter: [http://jnm.snmjournals.org/content/54/supplement\\_2/281](http://jnm.snmjournals.org/content/54/supplement_2/281).
135. Study to Evaluate 99mTc-MIP-1404 SPECT/CT Imaging in Men With Biopsy Proven Low-Grade Prostate Cancer - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Stand: 08.07.2019]. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02615067>.
136. Szabo Z, Mena E, Rowe SP, Plyku D, Nidal R, Eisenberger MA et al. Initial Evaluation of (18)FDCFPyL for Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA)-Targeted PET Imaging of Prostate Cancer. Mol Imaging Biol 2015; 17(4):565–74. doi: 10.1007/s11307-015-0850-8.
137. Eder M, Schäfer M, Bauder-Wüst U, Hull W-E, Wängler C, Mier W et al. 68Ga-complex lipophilicity and the targeting property of a urea-based PSMA inhibitor for PET imaging. Bioconjug Chem 2012; 23(4):688–97. doi: 10.1021/bc200279b.
138. Eder M, Neels O, Müller M, Bauder-Wüst U, Remde Y, Schäfer M et al. Novel Preclinical and Radiopharmaceutical Aspects of 68GaGa-PSMA-HBED-CC: A New PET Tracer for Imaging of Prostate Cancer. Pharmaceuticals (Basel) 2014; 7(7):779–96. doi: 10.3390/ph7070779.
139. Afshar-Oromieh A, Zechmann CM, Malcher A, Eder M, Eisenhut M, Linhart HG et al. Comparison of PET imaging with a (68)Ga-labelled PSMA ligand and (18)F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2014; 41(1):11–20. doi: 10.1007/s00259-013-2525-5.
140. Afshar-Oromieh A, Malcher A, Eder M, Eisenhut M, Linhart HG, Hadaschik BA et al. PET imaging with a 68Gagallium-labelled PSMA ligand for the diagnosis of prostate cancer: biodistribution in humans and first evaluation of tumour lesions. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2013; 40(4):486–95. doi: 10.1007/s00259-012-2298-2.
141. Afshar-Oromieh A, Haberkorn U, Eder M, Eisenhut M, Zechmann CM. 68Ga-Gallium-labelled PSMA ligand as superior PET tracer for the diagnosis of prostate cancer: comparison with 18F-FECH. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2012; 39(6):1085–6. doi: 10.1007/s00259-012-2069-0.
142. Afshar-Oromieh A, Avtzi E, Giesel FL, Holland-Letz T, Linhart HG, Eder M et al. The diagnostic value of PET/CT imaging with the (68)Ga-labelled PSMA ligand HBED-CC in the diagnosis of recurrent prostate cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2015; 42(2):197–209. doi: 10.1007/s00259-014-2949-6.
143. Indiana University. PSMA-PET for Biopsy and Treatment Guidance in Primary Prostate Cancer: NCT03429244, IUSCC-0658; 2020 [Stand: 16.10.2020]. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03429244>.
144. Jonsson Comprehensive Cancer Center. 68GA-PSMA-11 PET/CT Scan in Impacting Treatment Strategies for Patients With Prostate Cancer: NCT04050215, 17-001336; 2020 [Stand: 16.10.2020]. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04050215>.

145. Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Progenics Pharmaceuticals, Inc. Serial PSMA PET Imaging in the Assessment of Treatment Response in Patients With Progressive Prostate Cancer: NCT04030338, 19-170; 2020 [Stand: 16.10.2020]. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04030338>.
146. Ebrahim Delpassand, Radiomedix, Inc., Excel Diagnostics and Nuclear Oncology Center. 68Ga-PSMA (ProstaMedix™) PET-CT Scan for Diagnosis and Management of Prostate Cancer: NCT02282137, Ga PSMA124388; 2020 [Stand: 11.10.2022]. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02282137>.
147. Boegemann M, Schrader AJ, Rahbar K. 177Lu-PSMA-Therapie : Aktuelle Evidenzlage beim Einsatz in der Behandlung von Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom. *Urologe A* 2017; 56(11):1440–4. doi: 10.1007/s00120-017-0510-5.
148. Heck MM, Retz M, Tauber R, Knorr K, Kratochwil C, Eiber M. Radionuklidtherapie des Prostatakarzinoms mittels PSMA-Lutetium. *Urologe A* 2017; 56(1):32–9. doi: 10.1007/s00120-016-0274-3.
149. Ghosh A, Heston WDW. Tumor target prostate specific membrane antigen (PSMA) and its regulation in prostate cancer. *J Cell Biochem* 2004; 91(3):528–39. doi: 10.1002/jcb.10661.
150. Weineisen M, Schottelius M, Simecek J, Baum RP, Yildiz A, Beykan S et al. 68Ga- and 177Lu-Labeled PSMA I&T: Optimization of a PSMA-Targeted Theranostic Concept and First Proof-of-Concept Human Studies. *J Nucl Med* 2015; 56(8):1169–76. doi: 10.2967/jnumed.115.158550.
151. Heck MM, Retz M, D'Alessandria C, Rauscher I, Scheidhauer K, Maurer T et al. Systemic Radioligand Therapy with (177)Lu Labeled Prostate Specific Membrane Antigen Ligand for Imaging and Therapy in Patients with Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. *J Urol* 2016; 196(2):382–91. doi: 10.1016/j.juro.2016.02.2969.
152. Kratochwil C, Bruchertseifer F, Giesel FL, Weis M, Verburg FA, Mottaghy F et al. 225Ac-PSMA-617 for PSMA-Targeted  $\alpha$ -Radiation Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Nucl Med* 2016; 57(12):1941–4. doi: 10.2967/jnumed.116.178673.
153. Zechmann CM, Afshar-Oromieh A, Armor T, Stubbs JB, Mier W, Hadaschik B et al. Radiation dosimetry and first therapy results with a (124)I/ (131)I-labeled small molecule (MIP-1095) targeting PSMA for prostate cancer therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014; 41(7):1280–92. doi: 10.1007/s00259-014-2713-y.
154. Fendler W, Kratochwil C, Ahmadzadehfar H, Rahbar K, Baum R, Schmidt M et al. Therapie mit 177Lu-PSMA-617, Dosimetrie und Nachsorge beim metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom. *Nuklearmedizin* 2016; 55(03):123–8. doi: 10.1055/s-0037-1616480.
155. Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V. (DGN). Therapie mit Lu-177-PSMA, Dosimetrie und Nachsorge beim metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom: Konsensusempfehlung: Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V.; 2016 [Stand: 15.02.2020].

156. Ahmadzadehfar H, Eppard E, Kürpig S, Fimmers R, Yordanova A, Schlenkhoff CD et al. Therapeutic response and side effects of repeated radioligand therapy with <sup>177</sup>Lu-PSMA-DKFZ-617 of castrate-resistant metastatic prostate cancer. *Oncotarget* 2016; 7(11):12477–88. doi: 10.18632/oncotarget.7245.
157. Baum RP, Kulkarni HR, Schuchardt C, Singh A, Wirtz M, Wiessalla S et al. <sup>177</sup>Lu-Labeled Prostate-Specific Membrane Antigen Radioligand Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Safety and Efficacy. *J Nucl Med* 2016; 57(7):1006–13. doi: 10.2967/jnumed.115.168443.
158. Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, Higano C, Basch E, Fizazi K et al. Trial Design and Objectives for Castration-Resistant Prostate Cancer: Updated Recommendations From the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. *J Clin Oncol* 2016; 34(12):1402–18. doi: 10.1200/JCO.2015.64.2702.
159. Rahbar K, Ahmadzadehfar H, Kratochwil C, Haberkorn U, Schäfers M, Essler M et al. German Multicenter Study Investigating <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy in Advanced Prostate Cancer Patients. *J Nucl Med* 2017; 58(1):85–90. doi: 10.2967/jnumed.116.183194.
160. Hofman MS, Violet J, Hicks RJ, Ferdinandus J, Thang SP, Akhurst T et al. [<sup>177</sup>Lu]-PSMA-617 radionuclide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPSMA trial): a single-centre, single-arm, phase 2 study. *The Lancet Oncology* 2018; 19(6):825–33. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30198-0.
161. Hofman MS, Emmett L, Sandhu S, Irvani A, Joshua AM, Goh JC et al. [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet* 2021; 397(10276):797–804. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33581798/>.
162. Sartor O, Bono J de, Chi KN, Fizazi K, Herrmann K, Rahbar K et al. Lutetium-<sup>177</sup>-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2021; 385(12):1091–103. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34161051/>.
163. Food and Drug Administration (FDA). FDA approves Pluvicto for metastatic castration-resistant prostate cancer; 2022 [Stand: 11.10.2022]. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-pluvicto-metastatic-castration-resistant-prostate-cancer>.
164. Poeppel TD, Boy C, Bockisch A, Kotzerke J, Buchmann I, Ezziddin S et al. Peptidrezeptor-Radionuklidtherapie Somatostatinrezeptor-exprimierender Tumore. DGN-Leitlinie (S1). *Nuklearmedizin* 2015; 54(1):1-11; quiz N2.
165. Wolfgang P, Fendler, Clemens Kratochwil, Hojjat Ahmadzadehfar, Kambiz Rahbar, Richard P. Baum<sup>5</sup>, Matthias Schmidt et al. Therapie mit <sup>177</sup>Lu-PSMA-617, Dosimetrie und Nachsorge beim metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom: Konsensusempfehlung; 2016:123–8. Verfügbar unter: [nuklearmedizin-online.de](http://nuklearmedizin-online.de).
166. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0, 2017.

167. Bräuer A, Grubert LS, Roll W, Schrader AJ, Schäfers M, Bögemann M et al. <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 radioligand therapy and outcome in patients with metastasized castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017; 44(10):1663–70. doi: 10.1007/s00259-017-3751-z.
168. Rahbar K, Bode A, Weckesser M, Avramovic N, Claesener M, Stegger L et al. Radioligand Therapy With <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 as A Novel Therapeutic Option in Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. *Clin Nucl Med* 2016; 41(7):522–8. doi: 10.1097/RLU.0000000000001240.
169. Ahmadzadehfar H, Schlolaut S, Fimmers R, Yordanova A, Hirzebruch S, Schlenkhoff C et al. Predictors of overall survival in metastatic castration-resistant prostate cancer patients receiving <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 radioligand therapy. *Oncotarget* 2017; 8(61):103108–16. doi: 10.18632/oncotarget.21600.
170. Kratochwil C, Giesel FL, Stefanova M, Benešová M, Bronzel M, Afshar-Oromieh A et al. PSMA-Targeted Radionuclide Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer with <sup>177</sup>Lu-Labeled PSMA-617. *J Nucl Med* 2016; 57(8):1170–6. doi: 10.2967/jnumed.115.171397.
171. Yadav MP, Ballal S, Tripathi M, Damle NA, Sahoo RK, Seth A et al. <sup>177</sup>Lu-DKFZ-PSMA-617 therapy in metastatic castration resistant prostate cancer: safety, efficacy, and quality of life assessment. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017; 44(1):81–91. doi: 10.1007/s00259-016-3481-7.
172. Rahbar K, Boegemann M, Yordanova A, Eveslage M, Schäfers M, Essler M et al. PSMA targeted radioligandtherapy in metastatic castration resistant prostate cancer after chemotherapy, abiraterone and/or enzalutamide. A retrospective analysis of overall survival. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018; 45(1):12–9. doi: 10.1007/s00259-017-3848-4.
173. Bubendorf L, Schöpfer A, Wagner U, Sauter G, Moch H, Willi N et al. Metastatic patterns of prostate cancer: an autopsy study of 1,589 patients. *Human pathology* 2000; 31(5):578–83. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10836297/>.
174. Gasser T. *Basiswissen Urologie*. 6. Auflage. Berlin: Springer; 2015. (Springer-Lehrbuch). Verfügbar unter: [http://ebooks.ciando.com/book/index.cfm/bok\\_id/1868165](http://ebooks.ciando.com/book/index.cfm/bok_id/1868165).
175. Kessel K, Seifert R, Schafers M, Weckesser M, Schlack K, Boegemann M et al. Second line chemotherapy and visceral metastases are associated with poor survival in patients with mCRPC receiving (177)Lu-PSMA-617. *Theranostics* 2019; 9(17):4841–8. doi: 10.7150/thno.35759.
176. Calais J, Gafita A, Eiber M, Armstrong WR, Gartmann J, Thin P et al. Prospective phase 2 trial of PSMA-targeted molecular Radiotherapy with <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 for metastatic castration-resistant Prostate Cancer (RESIST-PC): efficacy results of the UCLA cohort. *J Nucl Med* 2021; 62(10):1440–6. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34016732/>.
177. Ahmadzadehfar H, Wegen S, Yordanova A, Fimmers R, Kürpig S, Eppard E et al. Overall survival and response pattern of castration-resistant metastatic prostate cancer to multiple cycles of radioligand therapy using <sup>177</sup>Lu-PSMA-617. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017; 44(9):1448–54. doi: 10.1007/s00259-017-3716-2.

178. Kulkarni HR, Singh A, Langbein T, Schuchardt C, Mueller D, Zhang J et al. Theranostics of prostate cancer: from molecular imaging to precision molecular radiotherapy targeting the prostate specific membrane antigen. *Br J Radiol* 2018; 91(1091):20180308. doi: 10.1259/bjr.20180308.
179. Yordanova A, Becker A, Eppard E, Kürpig S, Fisang C, Feldmann G et al. The impact of repeated cycles of radioligand therapy using <sup>177</sup>LuLu-PSMA-617 on renal function in patients with hormone refractory metastatic prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017; 44(9):1473–9. doi: 10.1007/s00259-017-3681-9.
180. Rath P, Scheck J, Moosbauer J, Menhart K, Grosse J, Schmiedel MN et al. Tumolvolumen in der prätherapeutischen PSMA-PET (PSMA-TV) als prognostischer Faktor für das Überleben nach Lu-177-PSMA-617-Therapie. In: *Nuklearmedizin Molecular Imaging and Therapy* 2020; 59(02):171. doi: 10.1055/s-0040-1708366
181. Kulova A, Scheck J, Rath P, Schmiedel MN, Grosse J, Menhart K et al. SPECT/CT-basierte Dosimetrie unter Therapie mit Lu-177-PSMA-617: Keine relevante Radiotoxizität für Blutbildung und Nierenfunktion bei konsensuskonformer Behandlung. In: *Nuklearmedizin Molecular Imaging and Therapy* 2020; 59(02):130. doi: 10.1055/s-0040-1708249

## 7 Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe.

Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten, Promotionsberater oder andere Personen in Anspruch genommen.

Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Regensburg, im November 2022

Julia Scheck

## 8 Danksagung

Zunächst möchte ich mich ausdrücklich bei Herrn Prof. Dr. med. Dirk Hellwig bedanken, der mir als Leiter der Abteilung für Nuklearmedizin am Universitätsklinikum Regensburg und als Betreuer meiner Dissertation mit seiner freundlichen Betreuung und Unterstützung die Möglichkeit gab und die notwendigen Mittel zur Verfügung stellte, um die vorliegende Dissertation zu realisieren. Besonders möchte ich mich auch für die ständige Erreichbarkeit und die gute wissenschaftliche Anleitung bedanken.

Bedanken möchte ich mich insbesondere auch bei Dr. med. Benedikt Schmidbauer für die fortwährende freundliche Unterstützung bei organisatorischen Fragen und der Hilfe bei der Datensuche, v.a. der Recherche nach fehlenden Laborwerten und dem Erfragen fehlender Patientendaten bei den zuständigen Hausärzten bzw. Urologen.

Ein herzliches Dankeschön geht auch an Frau Zalesky und Frau Koumpouris aus dem Sekretariat der Nuklearmedizin für die reibungslose Kommunikation und das wiederholte Heraussuchen der Patientenakten für meine Datenerhebung.

Zudem möchte ich mich bei Frau Eich, Frau Bocker und Frau Brännig aus der Leitstelle Nuklearmedizin bedanken, die mir stets die benötigten Patientenakten herausgaben und ggf. aus dem Archiv bestellten.

Auch möchte ich mich bei Dr. rer. nat. Schmidt aus der Medizinphysik bedanken, der sich die Zeit nahm, mir die physikalischen Grundlagen der Dosismittlung bei Radionuklid-Therapien zu erläutern und mir seine Folien zur Verfügung stellte.

Des Weiteren möchte ich mich bei den ärztlichen Kollegen der Nuklearmedizin für die Unterstützung beim Zusammentragen der Daten bedanken.

Zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie, insbesondere meinem Vater, bedanken, die mich während der gesamten Arbeit unterstützt und motiviert hat und mir mit Rat und Tat zur Seite stand.

## 9 Lebenslauf

