

Wirkung der ^{177}Lu -PSMA-617-Therapie auf Knochen- und Lymphknotenmetastasen sowie den Primärtumor bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Frauke Roenneke

aus Wermelskirchen

2024

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Dr. Dr. Ralph Alexander Bundschuh
2. Gutachter: Prof. Dr. Jörg Ellinger

Tag der Mündlichen Prüfung: 30.08.2024

Aus der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin

Direktor: Prof. Dr. med. Markus Essler

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	6
1. Einleitung	8
1.1 Prostata	8
1.2 Prostatakarzinom	9
1.2.1 Epidemiologie.....	9
1.2.2 Klinische Pathologie	10
1.2.3 Ätiologie.....	10
1.2.4 Risikofaktoren und Prävention.....	11
1.2.5 Früherkennung	13
1.2.6 Diagnostik und Stadieneinteilung	13
1.2.7 Staging	15
1.2.8 Therapie	18
1.3 Metastasiertes Prostatakarzinom	20
1.3.1 Therapie des metastasierten Prostatakarzinoms	21
1.3.1.1 Therapie des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (CRPC).....	21
1.3.1.2 Therapie der Knochenmetastasen beim mPCa.....	22
1.4 Palliative Therapie.....	23
1.5 Therapie mit ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 beim mCRPC	23
1.5.1 Prostataspezifisches Membranantigen (PSMA)	23
1.5.2 PSMA-PET.....	25
1.5.2.1 SUV.....	28
1.5.2.2 Hounsfield Units	30
1.5.3 PSMA gezielte Radionuklidtherapie (RNT) / Radioligandentherapie (RLT).....	30
1.5.4 Durchführung der ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617-Therapie.....	32

1.6.	Fragestellung und Ziel der Arbeit	39
2.	Materialien und Methoden	40
2.1	Auswertung und Patientenkollektiv.....	40
2.2	Aufnahmekriterien und Ausschlusskriterien.....	40
2.3	Durchführung der PET/CT-Untersuchung	45
2.4	Auswertung der Laborwerte	46
2.5	Intervention mit der ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617-Therapie	46
2.6	Datenerfassung und Zielvariablen.....	49
2.7	Statistische Auswertung der Daten	52
3.	Ergebnisse	55
3.1	Verlauf der Parameter SUVmax, SUVmean, HUmax und HUmean über den Zeitraum der ersten vier Therapiezyklen	56
3.2	Laborparameter.....	61
3.2.1	Prostata-spezifisches Antigen	61
3.2.2	Alkalische Phosphatase	67
3.2.3	Knochenspezifische alkalische Phosphatase	71
3.3	Vergleich der erhobenen Parameter zu den Zeitpunkten prätherapeutisch und posttherapeutisch nach dem dritten Therapiezyklus (ohne Berücksichtigung von PSA- und ALP-Werten)	76
3.3.1	SUVmax	77
3.3.2	SUVmean.....	81
3.3.3	HUmax	85
3.3.4	HUmean.....	88
3.4	Vergleich der erhobenen Parameter zu den Zeitpunkten prätherapeutisch und posttherapeutisch nach dem dritten Therapiezyklus bei Patienten mit PSA-Abfall > 20 % („Responder“).	92

3.4.1	SUVmax	92
3.4.2	SUVmean	97
3.4.3	HUmax	100
3.4.4	HUmean	103
3.5	Zusammenfassung der Ergebnisse	106
3.6	Statistische Analyse der Studie von Maffey-Steffan et al. (2020)	122
3.6.1	Vergleich der SUVmax-Werte zu den Zeitpunkten prätherapeutisch und posttherapeutisch nach dem dritten bzw. vierten Therapiezyklus	122
3.6.2	Vergleich der SUVmax-Werte zu den Zeitpunkten prätherapeutisch und posttherapeutisch nach dem zweiten Therapiezyklus	125
4.	Diskussion	127
4.1	Wirksamkeit der ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617-Therapie (anhand von PSA, knochenspezifischer ALP und SUV)	128
4.2	Vergleiche zwischen den Tumorlokalisationen anhand der HU-Werte	137
4.3	Vergleiche zwischen den Tumorlokalisationen anhand der SUV-Werte	142
4.4	Einschränkungen/Limitationen	152
4.5	Schlussfolgerung und Ausblick	154
5.	Zusammenfassung	156
6.	Abbildungsverzeichnis	158
7.	Tabellenverzeichnis	160
8.	Literaturverzeichnis	162
9.	Danksagung	179

Abkürzungsverzeichnis

ADT	Androgendeprivationstherapie
ALP	Alkalische Phosphatase
ALT	Alanin-Aminotransferase
AR	Androgenrezeptor
AS	Active Surveillance
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATM	Ataxia Telangiectasia Mutated (Serin-Proteinkinase)
BPH	Benigne Prostatahyperplasie
BRCA	BReast CAncer
CHEK	Checkpoint Kinase
CMV	Cytomegalievirus
CRPC	Kastrationsresistentes Prostatakarzinom
CTx	Chemotherapie
DRU	Digital-rektale Untersuchung
FSH	Follikel-stimulierendes Hormon
⁶⁸ Ga	⁶⁸ Gallium
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
GS	Gleason-Score
HDR	High-Dose-Rate
HIFU	High-Intensity Focused Ultrasound
HPV	Humane Papillomaviren
HUmax	Hounsfield Unit Maximum
HUmean	Hounsfield Unit gemittelt

kgKG	Kilogramm Körpergewicht
LDH	Lactatdehydrogenase
LDR	Low-Dose-Rate
LH	Luteinisierendes Hormon
¹⁷⁷ Lu-PSMA-617	Lutetium-177-Prostata-spezifisches Membranantigen-617
MAG3	^{99m} Tc-Mercapto-acetyltriglycin
mCRPC	metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom
mHSPC	metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom
mPCa	metastasiertes Prostatakarzinom
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PCa	Prostatakarzinom
PET/CT	Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PSMA	Prostata-spezifisches Membranantigen
²²³ Ra-Dichlorid	Radium-223-Dichlorid
RLT	Radioligandentherapie
RPE	Radikale Prostatektomie
RNT	Radionuklidtherapie
SPECT	Single-Photon-Emissionscomputertomographie
TNM	Tumor (T), Nodus (N) und Metastasen (M)
γGT	Gamma-Glutamyltransferase
SUVmax	Standardized Uptake Values Maximum
SUVmean	Standardized Uptake Values gemittelt
RTx	Radiotherapie/Strahlentherapie
WW	Watchful Waiting

1. Einleitung

1.1 Prostata

Die Prostata liegt als walnussgroßes (Toivanen und Shen, 2017), pyramidenförmiges Organ der Blase kaudal an und grenzt ventral an das Rektum (Ittmann, 2018). Von diesem aus ist sie als derbes Gebilde zu tasten, was in der Vorsorge zunutze gemacht wird (Lüllmann-Rauch und Asan, 2015). Es wird zwischen drei histologischen Zonen unterschieden. Die periphere Zone, welche den hinteren seitlichen kaudalen Bereich bildet und etwa 70 % des physiologischen Prostatagewebes ausmacht (Ittmann, 2018; Lüllmann-Rauch und Asan, 2015), ist der häufigste Entstehungsort des Prostatakarzinoms (PCa). Die der Urethra anliegende Transitionszone bildet nur 5 % des Gewebes und ist bei vielen älteren Männern aufgrund einer benignen Prostatahyperplasie (BPH) vergrößert. Die in dieser Zone entstehenden Karzinome unterscheiden sich in klinischen und biologischen Aspekten von den PCas der peripheren Zone. Sekundär kann die zentrale Zone (Ittmann, 2018), welche etwa 25 % des Gewebes ausmacht (Lüllmann-Rauch und Asan, 2015), befallen sein. Hierbei handelt es sich um ein kegelförmig aufgebautes Gewebe, dessen breite Seite der Prostatabasis anliegt. Histologisch liegt in der 15-20 g schweren Prostata ein glanduläres Epithel aus Acini und Ductus vor, wobei die Zellen der Acini verschiedene Bestandteile wie das prostataspezifische Antigen (PSA) sezernieren (Ittmann, 2018). Die Prostata steuert der Samenflüssigkeit insgesamt einen Anteil von 30 % bei. Das Sekret ist mit einem pH-Wert von 6,4 leicht sauer und beinhaltet die prostataspezifische Phosphatase und das prostataspezifische Antigen. Letzteres sorgt für die Verflüssigung des Ejakulats und dient der Diagnostik. Hierbei wird die im Blut vorliegende Menge des PSA bestimmt, welches im Falle eines PCas meist erhöht ist (Lüllmann-Rauch und Asan, 2015), jedoch auch als Reaktion auf andere Ursachen ansteigen kann (David und Leslie, 2022). Das Prostatagewebe wird insbesondere von 30-50 tubuloalveolären Einzeldrüsen in einem Stroma aus Bindegewebe gebildet. Die Drüsen münden mit 15-30 Ductuli prostatici in die Urethra (Lüllmann-Rauch und Asan, 2015). Bilateral dorsal der Prostata liegen die beiden Samenblasen an, die aus tubulären Strukturen mit einem zentralen Lumen bestehen, in welches sich die kleineren Drüsen entleeren. Eine Invasion der Samenblasen durch Adenokarzinomzellen der Prostata kommt häufig vor und ist mit einer schlechten Prognose verbunden. Primäre Neoplasien sind hier jedoch sehr selten (Ittmann,

2018). Die Organfunktion der Prostata sowie das Wachstum während der Pubertät sind von der Steuerung durch Dihydrotestosteron abhängig (Lüllmann-Rauch und Asan, 2015). Sie gilt als anfälliger für onkogene Transformationen als andere sekundäre Geschlechtsorgane (Toivanen und Shen, 2017).

1.2 Prostatakarzinom

1.2.1 Epidemiologie

Das PCa ist mit ungefähr 1,6 Millionen Fällen und 366.000 Todesfällen das häufigste Karzinom bei Männern weltweit, welches nicht die Haut betrifft (Wang et al., 2018). Es befindet sich mit 11,3 % auf dem zweiten Platz der tödlich verlaufenden Krebserkrankungen. Als Todesursache bei Männern belegt es insgesamt mit 3,1 % Platz sechs (Schlemmer, 2018). 2018 erkrankten in Deutschland 65.200 Männer an einem PCa, 14.963 starben (Robert Koch-Institut, 2021). U.a. beeinflusst die Häufigkeit der durchgeführten PSA-Tests die Epidemiologie, sodass eine vermehrte Nutzung des Tests zu einer erhöhten Inzidenz, früheren Diagnose und rechnerisch höheren Überlebensraten führt (Hermann und Kraywinkel, 2019). In Deutschland konnte für das Jahr 2018 eine altersstandardisierte Inzidenz von 99,1/100.000 festgestellt werden (Robert Koch-Institut, 2021). Die Inzidenz des PCas ist insbesondere vom Lebensalter abhängig, sodass sie ab dem 55. Lebensjahr ansteigt und im 70. Lebensjahr den Höhepunkt erreicht (Schlemmer, 2018). Bei Männern zwischen 45 und 49 Jahren beträgt sie lediglich 17,3/100.000, während sie bei 70- bis 74-Jährigen auf 653,7/100.000 ansteigt und bei über 85-Jährigen mit 692,7/100.000 stagniert (Deutsche Krebsgesellschaft, 2021; Robert Koch-Institut, 2017). Je nach Autor finden sich verschiedene 5-Jahres-Überlebensraten. In ihren Arbeiten beschreiben sowohl Bernard et al. als auch Ruigrok et al. die Überlebensrate bei Patienten mit lokalem bzw. regionalem PCa mit 99-100 %, bei Patienten mit metastasiertem Karzinom jedoch lediglich mit 30 % (Bernard et al., 2020; Ruigrok et al., 2019). In einer weiteren Publikation beziffert sich die relative 5-Jahres-Überlebensrate auf 89 % und die 10-Jahres-Überlebensrate auf 88 %. Diese hohen Raten könnten dadurch erklärt werden, dass zwei Drittel der Tumoren in frühen Stadien (UICC I/II) diagnostiziert werden und somit noch lokal begrenzt vorliegen (Robert Koch-Institut, 2021). Wird jedoch ausschließlich das UICC-Stadium IV betrachtet, wird deutlich, dass hier das relative 10-Jahres-Überleben lediglich zwischen 68 % und

79 % liegt, falls keine Fernmetastasen vorliegen. Sind diese jedoch vorhanden, reduziert es sich auf 15 % (Hermann und Kraywinkel, 2019). 30 % der Patienten, die zuvor in kurativer Intention eine Behandlung erhielten, erleiden ein biochemisches Rezidiv mit PSA-Anstieg im Blut. Von diesen entwickeln anschließend 40 % eine Metastasierung, wovon 100 % versterben. Alle der aufgrund eines PCas verstorbenen und obduzierten Männer wiesen vom Karzinom befallene Knochen auf (van der Toom et al., 2019).

1.2.2 Klinische Pathologie

Da jeder siebte Mann im Laufe seiner Lebenszeit die Diagnose des PCas erhält, rückt die Untersuchung der Pathobiologie sowie der Therapieverbesserung stärker in den Fokus (Toivanen und Shen, 2017). Der Tumor tritt in 70 % der Fälle in der peripheren Zone auf (Lüllmann-Rauch und Asan, 2015) und führt zu einer Destruktion der physiologischen Drüsenstruktur. Histologisch wird anhand der morphologischen Eigenschaften mithilfe des Gleason-Score-(GS-)Systems von Gleason und Mellinger aus dem Jahr 1974 klassifiziert. Zusätzlich zur Prostata kann das Karzinom die benachbarten Samenbläschen befallen und hämatogen sowie lymphogen metastasieren (Munkley et al., 2017a). Initial wird die Entwicklung des PCas durch androgene Steroidhormone mithilfe des Androgenrezeptor-(AR-) Transkriptionsfaktors angetrieben (Munkley et al., 2017b). Typischerweise treten zunächst keine Symptome auf. In fortgeschrittenen Tumorstadien können diese jedoch zum Teil beobachtet werden, wenn z.B. eine Urinabflussstörung auftritt (Munkley et al., 2017a). Das Karzinom ist prognostisch sehr heterogen (Munkley et al., 2017b), weshalb manche PCas schon zu Erkrankungsbeginn klinisch relevant sind, während andere erst nach mehreren Jahren eine klinische Relevanz erreichen. Oft entwickeln sich hochgradige intraepitheliale Neoplasien zu PCas. Viele Karzinome bleiben jedoch für 10 bis 15 Jahre oder länger indolent (Geisler et al., 2015). Aufgrund dieser Heterogenität ist die Suche nach einem Biomarker relevant, welcher in der Lage ist, indolente von aggressiven Verläufen zu differenzieren (Munkley et al., 2017b).

1.2.3 Ätiologie

Bei der Ätiologie des PCas sind vor allem die Familiengeschichte und der ethnische Hintergrund zu beachten. Dabei werden die erbliche und die familiäre Form des Karzinoms unterschieden. Die erbliche Form liegt vor, wenn mindestens drei betroffene Verwandte erkrankt sind, mindestens zwei Männer vor ihrem 55. Lebensjahr an einer Erkrankung

leiden oder das PCa in drei aufeinanderfolgenden Generationen auftritt. Das erblich bedingte Karzinom tritt etwa sechs bis sieben Jahre früher als die nicht-erbliche Variante auf. In Verlauf und Aggressivität unterscheiden sie sich jedoch nicht voneinander. Die familiäre Form wird dadurch definiert, dass die Krankheit mindestens zwei Familienmitglieder, welche erst- oder zweitgradig miteinander verwandt sind, betrifft (Mottet et al., 2023). Von den Patienten weisen 15-17 % eine Keimbahnmutation auf, wobei die Mutationen bei Patienten mit nicht-metastasiertem PCa am häufigsten die Gene BRCA2 (4,5 %), CHEK2 (2,2 %), ATM (1,8 %) und BRCA1 (1,1 %) betreffen (Giri et al., 2019; Mottet et al., 2023). Eine Assoziation zwischen einer Trägerschaft des BRCA2-Gens und dem Vorliegen eines aggressiven PCas wurde festgestellt (Cuzick et al., 2014; Mottet et al., 2023; Nyberg et al., 2020), wobei eine solche Mutation bei unter 65-Jährigen das Erkrankungsrisiko um das 8,6fache erhöht (Cuzick et al., 2014). Bei der Entstehung des PCas kommt es zu genomischen Veränderungen, welche die Progression der Krankheit veranlassen. Die Veränderungen, die zu einer malignen Entartung führen, beinhalten den Verlust der Telomeraseaktivität, der Telomererosion, des p53 sowie den Ausfall der Reparatur von Zellschäden. Es kann anschließend zu einer chromosomalen Instabilität kommen (Miyahira et al., 2020). Für eine maligne Transformation der Prostata muss ein mehrstufiger Prozess ablaufen. Hierbei entwickelt sich aus dem normalen Prostatagewebe eine intraepitheliale Neoplasie, aus der ein lokalisiertes PCa entstehen kann, welches im Verlauf als Adenokarzinom invasiv in die Umgebung infiltrieren sowie ggf. fernmetastasieren kann (Wang et al., 2018). Meist verläuft die Entstehung des PCas in mehreren Schritten, welche histologisch zunächst aus präkanzerösen Veränderungen bestehen. In diesen sind genetische sowie epigenetische Abweichungen vorhanden (Wirth und Hakenberg, 2005).

1.2.4 Risikofaktoren und Prävention

Da die Inzidenz des PCas ansteigt, wird die Identifikation von Risikofaktoren relevanter, um diese nachhaltig zu senken und der Entstehung vorzubeugen. Es wird zwischen drei Faktoren unterschieden. Dazu gehören nicht-modifizierbare Faktoren, wie genetische Mutationen und Polymorphismen, externe Expositionen, bei denen eine Lebensstilmodifikation möglich ist, und blutbasierte Marker. Das Alter spielt die entscheidende Rolle bei den nicht-modifizierbaren Faktoren. In nicht-gescreenten Populationen hat das PCa die

steilste Altersinzidenzkurve aller Karzinomarten und nur 25 % der PCas werden vor dem 65. Lebensjahr diagnostiziert (Cuzick et al., 2014). Auch der ethnische Hintergrund und die geographische Lage sind für die Analyse der Häufigkeitsraten relevant (Rebbeck, 2017). Beispielsweise ist die altersstandardisierte Inzidenz weltweit unterschiedlich und beträgt bei US-afroamerikanischen Männern 185,4/100.000, womit diese Bevölkerungsgruppe die weltweit höchste Inzidenz aufweist (Haas et al., 2008). Zudem sind genetische Aspekte zu beachten. In ihrer Arbeit erwähnen Albright et al., dass 42 % des familiären PCa-Risikos durch das genetische Risiko gebildet werden (Albright et al., 2015). Allerdings sind lediglich 35 % des familiären Risikos durch bekannte Gene erklärbar. Des Weiteren können Infektionen, insbesondere durch chronische intraprostatistische Entzündungen, eine Rolle spielen. Männer, die gehäuft an Harnwegsinfektionen litten, hatten laut mehrerer Studien ein erhöhtes Risiko für eine Entstehung des PCas (Cuzick et al., 2014). U.a. erwies sich die Modifikation einiger Lebensstilfaktoren als risikosenkend, wie z.B. der Rauch-Stopp (Cuzick et al., 2014), sportliche Bewegung, Gewichtsreduktion sowie eine gesunde ausgewogene Ernährung (Kushi et al., 2006). Zudem wird in Studien auf Korrelationen zwischen Adipositas und dem PCa hingewiesen, die jedoch komplexe Zusammenhänge aufweisen. Positive Assoziationen wurden beim fortgeschrittenen, hochgradigen und tödlichen PCa beobachtet (Davies et al., 2015). Weitere Bestandteile des metabolischen Syndroms gelten ebenso als Risikofaktoren (Mottet et al., 2023), wobei inverse Zusammenhänge zwischen Diabetes mellitus und dem lokalen PCa festgestellt wurden (Bonovas et al., 2004; Kasper und Giovannucci, 2006). In einer Studie von 1993 wurde der präventive Aspekt des 5-alpha-Reduktase-Hemmers Typ-II (Finasterid) nachgewiesen (Deutsche Krebsgesellschaft, 2021; Thompson et al., 2003), allerdings ist dieser nach aktuellem Stand nicht zur Prävention zugelassen (Deutsche Krebsgesellschaft, 2021). Zusammenfassend lässt sich zu den Risikofaktoren sagen, dass die Wahrscheinlichkeit einer Erkrankung mit dem Alter ansteigt und bei Männern mit familiärem PCa aufgrund der Vererbung erhöht ist. Allerdings darf auch die ethnische Zugehörigkeit nicht vernachlässigt werden (Nguyen-Nielsen und Borre, 2016). Die zuverlässige Identifikation von potenziell veränderbaren Risikofaktoren ist jedoch insgesamt schwer erfassbar (Davies et al., 2015).

1.2.5 Früherkennung

Solange keine spezifischen primären Präventionsmaßnahmen bekannt sind, ist die Sekundärprävention durch Screenings in der Früherkennung wichtig, um die Krankheit in frühen Stadien diagnostizieren zu können (Schlemmer, 2018). Männer ab einem Alter von 45 Jahren mit einer Lebenserwartung von über zehn Jahren sollten über eine solche Früherkennung informiert werden. Liegt ein erhöhtes Risiko für eine Erkrankung vor, z.B. aufgrund der familiären Vorgeschichte, kann die Altersgrenze um fünf Jahre reduziert werden. Dabei wird über Vor- und Nachteile der Vorsorge sowie die Aussagekraft der jeweiligen Untersuchungen aufgeklärt (Deutsche Krebsgesellschaft, 2021; Lilja et al., 2011). Zur jährlichen Früherkennung gehören die Frage nach Beschwerden oder gesundheitlichen Veränderungen, eine Untersuchung der äußeren Geschlechtsorgane sowie die Tastuntersuchung der Prostata und Lymphknoten. Der PSA-Test, mit welchem laborchemisch der Spiegel des PSA erhoben wird, ist in Deutschland nicht in der gesetzlichen Früherkennung enthalten, da der Nutzen nicht eindeutig belegt werden konnte (Robert Koch-Institut, 2021). Bei Wahrnehmung der Früherkennung werden dennoch ein PSA-Screening sowie eine digital-rektale Untersuchung (DRU) angeboten, wodurch PCas in frühen lokalisierten Stadien zu 83,4 % erkannt werden (Mistry und Cable, 2003). Dadurch kann ein Karzinomleiden früher als allein durch klinische Symptome erkannt werden (Harris und Lohr, 2002). Bildgebende Verfahren sind nicht als Screeningmethode etabliert. Bei erhöhtem PSA sollen weitere laborchemische Kontrollen stattfinden, wobei die Intervalle der Durchführung des PSA-Screenings von der Höhe des vorherigen Werts abhängen (Deutsche Krebsgesellschaft, 2021). Eine Prostatabiopsie wird empfohlen, wenn in der Früherkennung ein PSA von mindestens 4 ng/ml unter der Berücksichtigung von Einflussfaktoren vorliegt (Catalona et al., 1994; Stephan et al., 2006), bei der DRU eine karzinomverdächtige Anomalie getastet wird (Catalona et al., 1994) oder der PSA-Wert angestiegen ist (Loeb et al., 2007). Der Grenzwert für den Anstieg mit einer anschließenden engmaschigen Nachsorge lag in der Arbeit von Loeb et al. bei 0,4 ng/ml pro Jahr (Loeb et al., 2007).

1.2.6 Diagnostik und Stadieneinteilung

In Studien wurde gezeigt, dass keine Anzeichen und Symptome bekannt sind, die das Vorliegen eines PCas in hohem Maß und mit großer Zuverlässigkeit vorhersagen. Einige

der Patienten zeigen jedoch Symptome der unteren Harnwege (z.B. Nykturie oder Harnverhalt), weshalb bei solchen Beschwerden ein PCa ausgeschlossen werden sollte (Salehi et al., 2019). Auch eine erektile Dysfunktion oder sichtbare Hämaturien können auf ein Karzinom hinweisen, treten jedoch auch bei weiteren Erkrankungen wie einer Prostatitis oder der BPH auf (Merriel et al., 2018). Bei Verdacht auf ein PCa erhalten die Patienten ein PSA-Screening und eine DRU. Werden hierbei Auffälligkeiten entdeckt, sollte eine Überweisung an einen Urologen zur genaueren Untersuchung sowie zur Differenzierung zwischen einem PCa und einer BPH vorgenommen werden (Salehi et al., 2019). Karzinomverdächtig sind eine positive Palpation im Zuge der DRU und/oder ein hoher PSA-Wert im Blut (Geisler et al., 2015). In 18 % der Fälle wird das PCa lediglich aufgrund der DRU detektiert, unabhängig von der Höhe des PSA-Werts (Mottet et al., 2023). Hierbei wird besonders auf Größe und Anomalien der Prostata geachtet (Sekhoacha et al., 2022). Die Messung des PSA-Spiegels stellt aktuell die beste laborchemische Methode zur Feststellung eines erhöhten Risikos für ein lokalisiertes PCa dar (Cosma et al., 2016) und ist der am weitesten verbreitete Biomarker für die Diagnose eines PCas (Matin et al., 2018). Da das PSA mit dem Alter tendenziell ansteigt, wurden altersspezifische Grenzwerte ermittelt, die mit einem erhöhten Karzinomrisiko einhergehen (Merriel et al., 2023). Hohe bzw. ansteigende PSA-Werte können ein Indikator, jedoch kein Beweis für ein PCa sein (Cosma et al., 2016), da der PSA-Wert auch bei Entzündungen wie einer Prostatitis (Salehi et al., 2019), einer BPH (Geisler et al., 2015; Salehi et al., 2019), Infektionen wie die der Harnwege, Fahrradfahren und im fortschreitenden Alter erhöht sein kann (Salehi et al., 2019). Deshalb schließt ein Wert innerhalb des Normbereichs ein Karzinom nicht aus (Cosma et al., 2016). Da es im Zusammenhang mit den PSA-Tests Schwierigkeiten aufgrund einer mangelnden Spezifität und hohen Überdiagnose- und Überbehandlungsraten gibt, besteht weiterhin der Bedarf an besseren diagnostischen Mitteln (Matin et al., 2018). Bei bestehendem Verdacht auf ein PCa wird im Anschluss an die PSA-Messung und die DRU in der Regel ein transrektaler Ultraschall durchgeführt (Tamsel et al., 2008). Hinsichtlich der Detektion des PCas bildet dieser zwar aktuell das Standardverfahren, jedoch gibt es Zweifel an dessen Reliabilität (Bonekamp und Salomon, 2019). Studien zufolge kann die Primärdiagnostik durch den Einsatz der multiparametrischen Magnetresonanztomographie (MRT), welche die Lokalisation karzinomverdächtiger Herdbefunde für eine gezielte Biopsie der Prostata darstellen kann,

signifikant verbessert werden. Eine gezieltere Biopsie ermöglicht eine exaktere pathologische Diagnose (Schlemmer, 2018). Optimalerweise werden die MRT-Aufnahmen zum Zeitpunkt vor der Durchführung von Stanzbiopsien angefertigt (Parker et al., 2020). Somit sind keine fälschlicherweise als maligne einzustufende Läsionen durch Entzündungsprozesse oder Einblutungen innerhalb der Prostata darstellbar, welche durch eine Biopsie entstehen können (Bonekamp und Salomon, 2019). Aktuelle Leitlinien empfehlen ebenfalls die Anfertigung von MRT-Aufnahmen vor den Biopsien, welche anschließend mithilfe des transrektalen Ultraschalls oder unter MRT-Sicht durchgeführt werden. Ziel des Vorgehens ist eine Minimierung der biopsiebedingten Komplikationen wie eine vorübergehende erektile Dysfunktion, Hämaturie und das Auftreten von Symptomen der unteren Harnwege (Sekhoacha et al., 2022). Eine Verbesserung der gezielteren Therapieentscheidung und -planung soll durch ein genaueres lokales T-Staging erreicht werden, da besagte MRT-Aufnahmen die Karzinomlokalisationen und -ausdehnungen innerhalb der Prostata besser darstellen können (Schlemmer, 2018). Mithilfe des histopathologischen Nachweises von Adenokarzinomzellen in den entnommenen Prostatabiopsien kann die endgültige Diagnose bestätigt werden (Mottet et al., 2023). Die Gewebebiopsie bildet den Standard in der Diagnostik eines Karzinoms (Litwin und Tan, 2017), wobei unter transrektal-sonographischer Sicht zehn bis zwölf Gewebezylinder entnommen (Lee et al., 2009) sowie in der Bildgebung suspekta sowie palpatorisch auffällige Areale zusätzlich biopsiert werden (Deutsche Krebsgesellschaft, 2021). Meist liegen azinäre Adenokarzinome vor, welche anhand histologischer Kriterien wie Architekturstörungen, Kernatypien und durch den Ausschluss benigner Läsionen bestimmt werden. Anschließend wird der Tumorgrad anhand der Kriterien der WHO bestimmt (Deutsche Krebsgesellschaft, 2021). Prognostisch relevant sind die erhobenen Parameter der Tumor-Graduierung anhand des GS (Lopez-Beltran et al., 2006), die TNM-Klassifikation und die R-Klassifizierung des Tumorrandes, welche angibt, inwiefern die Resektionsränder postoperativ tumorfrei sind (Bostwick et al., 2000).

1.2.7 Staging

Um die richtige Therapie einleiten zu können, muss der Patient einer kompletten Evaluation unterzogen werden. Dazu gehören die DRU, laborchemische Messungen des PSA und der Leberfunktion, die Erfassung von Lebenserwartung und Komorbiditäten sowie

eine abdomino-pelvine CT, MRT und ggf. eine Knochenszintigraphie. Auf Grundlage dieser Untersuchungen und der Einteilung des klinischen Tumorstadiums unter Einbezug des GS, des Tumolvolumens, der Invasion und Metastasierung werden die Patienten in Risikogruppen mit niedrigem, intermediärem, hohem und sehr hohem Risiko eingeteilt. Zudem kann das PCa in lokal begrenzt, lokal fortgeschritten und metastasiert eingeteilt werden (Salehi et al., 2019). Das Gradingssystem nach Gleason ist eines der stärksten prognostischen Prädiktoren beim PCa. Die richtige Diagnose und das Grading sind essenziell für Prognose und Auswahl der therapeutischen Optionen des Patienten. Der GS basiert auf einer Studie aus den Jahren 1959 bis 1964, welche von der Veteran`s Affairs Cooperative Research Group (VACURG) durchgeführt wurde. In dieser wurden 270 Männer mit PCa begutachtet, bevor Dr. Donald Gleason anschließend auf Grundlage der verschiedenen histologischen Muster ein Gradingssystem erstellte, in welchem fünf verschiedene Drüsenmuster differenziert werden (Gordetsky und Epstein, 2016). Die Einstufung basiert auf den architektonischen Mustern des Tumors, wobei den verschiedenen histologischen Mustern Nummern von eins (gut differenziert) bis fünf (schlecht differenziert) zugeordnet wurden (Arvaniti et al., 2018). Dabei besteht das Gleasonmuster 3 aus gut geformten eigenständigen sowie verzweigten Drüsen von verschiedenen Größen und verzweigten Drüsen (Gordetsky und Epstein, 2016), Muster 4 beinhaltet fusionierte Drüsen mit kribriformen und glomeruloiden Anteilen sowie schlecht geformten Drüsen (Arvaniti et al., 2018; Gordetsky und Epstein, 2016). Das Gleasonmuster 5 zeigt schlecht differenzierte Zellen, Tumorschichten, solide Nester, Zellstränge sowie Komedonekrosen. Der GS setzt sich aus der Summe der beiden dominantesten Muster in der Biopsie zusammen, sodass in der klinischen Praxis der niedrigste Score 6 (3+3) beträgt (Arvaniti et al., 2018). Ein Score von 6 geht mit einem geringeren Risiko des Übergangs in einen invasiven, aggressiven Tumor einher. Bei einem Wert von 7 liegt ein intermediäres Risiko vor, wobei die Summe aus 3+4 mit einer geringeren Aggressivität als die Summe aus 4+3 einhergeht. Die erstgenannte Summe beinhaltet mehr auffällige Strukturen des Musters 3 als 4. Die zweitgenannte Summe enthält mehr Drüsenstrukturen des Musters 4 als 3. Bei 8 bis 10 ist das Risiko der Entstehung eines aggressiven PCas hoch (Cosma et al., 2016). Die TNM-Klassifikation, bestehend aus den Stufen T1 bis T4, wird sowohl klinisch als auch histopathologisch genutzt (Mottet et al., 2023). Sie ist das am meisten verbreitete Stagingssystem des PCas und beschreibt das Ausmaß des Primärtumors (T) und die An-

oder Abwesenheit von beteiligten Lymphknoten (N) sowie entfernten Metastasen (M). T1 und T2 stellen eine lokale Ausbreitung dar, welche organbeschränkt ist. T3 beschreibt einen sich außerhalb der Prostata ausdehnenden Tumor mit zusätzlicher Kapselüberschreitung bzw. Invasion der Samenbläschen. Im Stadium T4 sind zusätzlich Nachbarorgane exklusive der Samenbläschen betroffen (Mazhar und Waxman, 2002). Mithilfe einer Lymphadenektomie kann die Tumorausdehnung in den Lymphknoten ermittelt werden. Die entnommenen Lymphknoten werden makroskopisch und mikroskopisch untersucht, um die pN-Kategorie (N1 oder N0) festzustellen. Die anschließende Stadieneinteilung erfolgt nach der UICC-Klassifikation. Dabei befindet sich das lokal begrenzte PCa in den Stadien T1-2 N0 M0 (Deutsche Krebsgesellschaft, 2021). Die Patienten werden innerhalb der Gruppe des lokal begrenzten PCas in Risikogruppen bezüglich einer Rezidiventwicklung eingeteilt. Dabei wird anhand des PSA, des GS und des TNM-Stadiums zwischen niedrigem, intermediärem und hohem Risiko differenziert (D'Amico et al., 1998; Deutsche Krebsgesellschaft, 2021). Das lokal fortgeschrittene PCa umfasst die Stadien T3-4 N0 M0, während die Stadien N1 und/oder M1 das Vorliegen eines fortgeschrittenen bzw. metastasierten PCas bedeuten (Deutsche Krebsgesellschaft, 2021). Eine Skelettszintigraphie im Rahmen des Stagings sollten nur Patienten mit einem histologisch gesicherten PCa sowie Knochenschmerzen, einem PSA-Wert von > 10 ng/ml (Deutsche Krebsgesellschaft, 2021) bzw. mindestens 20 ng/ml (Abuzallouf et al., 2004), einem Gleason-Score von mindestens 8 oder einer T-Kategorie cT3/4 erhalten (Abuzallouf et al., 2004). Das ^{68}Ga -PSMA-PET/CT löst die üblicherweise genutzten Stagingmethoden wie CT und Knochen-Scans zunehmend ab (Combes et al., 2022). Es wird insbesondere bei Patienten mit einem Hochrisiko-PCa oder Rezidiven empfohlen, um das klinische Staging zu verbessern (Pepe et al., 2023). Zudem wies es im Gegensatz zur konventionellen Bildgebung weniger unklare Befunde in der Detektion von Metastasen auf, sodass es als potenzielle Diagnostik zur Metastasensuche genutzt werden kann (Hofman et al., 2020). Gemeinsam mit den klinischen Daten, der DRU, den erhobenen PSA-Werten und den Biopsieergebnissen werden Nomogramme für die Prognosen erstellt, deren Präzision mit 70 % allerdings noch gering ist (Geisler et al., 2015).

1.2.8 Therapie

In der Therapie des lokalen PCas wird zwischen der Behandlung des lokal begrenzten und des lokal fortgeschrittenen Karzinoms unterschieden. Für die Therapie des lokal begrenzten Karzinoms ist die Einteilung in niedriges, intermediäres und hohes Risiko relevant (Parker et al., 2020). Es stehen einige bewährte Therapieoptionen zur Verfügung, wie z.B. Watchful Waiting (WW), Active Surveillance (AS), radikale Prostatektomie (RPE), Strahlentherapie/Radiotherapie (RTx) und Androgendeprivationstherapie (ADT) (Ilic et al., 2017; Salehi et al., 2019). Durch den Einsatz der konservativen Möglichkeiten, wie dem WW und der AS, sollen insbesondere Überbehandlungen minimiert werden (Salehi et al., 2019). Beim Vorgang des WW wird abgewartet, bis der Patient neue Symptome entwickelt oder bestehende Symptome aggravieren (Salehi et al., 2019). Im Zuge der AS werden die Patienten regelmäßig durch Untersuchungen wie DRU, Messungen des PSA, Biopsien und MRT kontrolliert. Wenn es zur Progression kommt, kann überlegt werden, auf weitere Therapieoptionen zurückzugreifen (Salehi et al., 2019). Die RPE und die RTx sind die am häufigsten gewählten Optionen beim lokal begrenzten und lokal fortgeschrittenen PCa, da diese hinsichtlich der kurativen Behandlung die vielversprechendsten Methoden darstellen und keine der beiden Therapieoptionen der anderen überlegen ist (Salehi et al., 2019). Mit der RPE sowie der RTx wird das Ziel einer kompletten Entfernung des Karzinoms bei gleichzeitiger Erhaltung der Beckenorganfunktion verfolgt (Mottet et al., 2023). Neben der kompletten Resektion inklusive der Samenbläschen (Mottet et al., 2023) liegt das Ziel in der Erhaltung der Harnkontinenz sowie der Potenz (Salehi et al., 2019). Chirurgisch werden tumorfreie Resektionsränder angestrebt (Swindle et al., 2008). Zur Nachsorge der RPE wird die PSA-Messung genutzt, wobei je nach Autor verschiedene Grenzwerte für ein biochemisches Rezidiv beschrieben werden. Amling et al. und Stephenson et al. nennen einen PSA-Wert von 0,4 ng/ml (Amling et al., 2001; Stephenson et al., 2006), Freedland et al. hingegen 0,2 ng/ml (Freedland et al., 2003). Ein Rezidiv nach alleiniger Behandlung durch eine RTx wird hingegen durch einen PSA-Anstieg um mehr als 2 ng/ml definiert (Horwitz et al., 2005). Bis zu 40 % der Patienten entwickeln nach einer konventionellen Radikaltherapie ein biochemisches Rezidiv (Aoun et al., 2014). Zusätzlich zur RPE kann eine pelvine Lymphadenektomie mit der Entnahme von mindestens zehn Lymphknoten durchgeführt werden, um beim Vorliegen von Metastasen frühzeitig eine adjuvante Behandlung einleiten zu können sowie das Staging zu

optimieren (Deutsche Krebsgesellschaft, 2021). Die RTx kann als primäre Therapie bei Patienten mit lokal begrenztem und auch lokal fortgeschrittenem PCa eingesetzt werden (Deutsche Krebsgesellschaft, 2021). Beim lokal begrenzten Karzinom wird mit einer Standardfraktionierung bestehend aus einer Dosis von mindestens 74 Gy bis 80 Gy therapiert (Deutsche Krebsgesellschaft, 2021; Goldner et al., 2009). Eine weitere Therapieform ist die Brachytherapie (Brawley et al., 2018), welche als Low-Dose-Rate- (LDR-) (Giberti et al., 2017) oder High-Dose-Rate- (HDR-) Brachytherapie herangezogen werden kann (Deutsche Krebsgesellschaft, 2021). Weitere Möglichkeiten sind fokale Therapieformen, welche bei lokal begrenzten unilateralen PCas niedrigen Risikos eingesetzt werden können (Deutsche Krebsgesellschaft, 2021). Da demnach einige Therapieoptionen zur Verfügung stehen, sollte je nach Tumor und Patient die passende Methode gewählt werden (Salehi et al., 2019).

Das lokal fortgeschrittene PCa wird in der TNM-Klassifikation mit den Stadien T3-T4 N0 M0 beschrieben (Deutsche Krebsgesellschaft, 2021). Auch hier besteht die primäre Therapie aus einer RPE (Carver et al., 2006), wobei jedoch das Risiko eines postoperativen R1-Status mit tumorpositiven Resektionsrändern und anschließendem Rezidiv bestehen bleibt. Auf die Operation folgend können dementsprechend weitere Schritte, wie eine ADT oder eine RTx, notwendig sein. Liegt ein Karzinom mit hohem Risiko vor, kann zusätzlich zu der RPE eine pelvine Lymphadenektomie vollzogen werden (Deutsche Krebsgesellschaft, 2021). Als weitere primäre Therapie sind eine Kombination aus perkutaner RTx und ADT über drei Jahre (Akakura et al., 2006; Bolla et al., 2002) oder die Durchführung einer RTx gemeinsam mit der HDR-Brachytherapie möglich (Deger et al., 2002; Kälkner et al., 2007). Charakteristisch für das PCa ist die hormonelle Ansprechbarkeit (Wang et al., 2018). Androgene regulieren das Wachstum von normalem und malignem Prostatagewebe durch Wirkung des AR in Epithel- und Stromazellen (Rycaj et al., 2017). Ein Androgenentzug kann hormonell erreicht werden, indem die Sekretion von testikulären Androgenen oder die Wirkung von zirkulierenden Androgenen auf der Ebene ihres Rezeptors gehemmt werden. Beide Varianten sind zudem kombinierbar. Außerdem ist die chirurgische Kastration durch eine bilaterale Orchiectomie möglich (Mottet et al., 2023), sodass der Testosteronspiegel auf meist unter 15 ng/ml gesenkt wird. Da die Orchiectomie irreversibel ist, wird die ADT mit Medikamenten aus den Gruppen der Agonisten (Leuprorelin, Goserelin, Triptorelin) und Antagonisten (Degarelix, Abirateron) des

Gonadotropin-Releasing-Hormons (GnRH) sowie nicht-steroidalen Antiandrogenen (Bicalutamid, Flutamid, Nilutamid) vorgezogen (Salehi et al., 2019). Es werden zudem auch steroidale Antiandrogene wie Cyproteronacetat, Megestrolacetat und Medroxyprogesteronacetat verabreicht. Die Antiandrogene konkurrieren mit Androgenen auf Rezeptorebene. Auch eine Behandlung mit Östrogenen führt zu einer Testosteronsuppression. Des Weiteren sind investigative Therapien wie die Kryotherapie zur Zelldehydrierung sowie HIFU zur mechanischen und thermischen Schädigung des Gewebes bekannt (Mottet et al., 2023). Für Patienten mit einem Rezidiv nach kurativem Ansatz wird in den Guidelines der European Association of Urology (EAU) eine Salvage-RTx beim Vorliegen eines biochemisch festgestellten Rezidivs empfohlen. Alternativ kann die Salvage-Kryoablation oder eine Brachytherapie eingesetzt werden. Bei einem die Lymphknoten betreffenden Rückfall besteht die Therapie aus einer Lymphknotendisektion. Ein Teil der Patienten mit ADT entwickelt mit der Zeit trotz niedrigem Testosteron-Spiegel eine Kastrationsresistenz, sodass es zu einer biochemischen oder radiologischen Progression kommt (Salehi et al., 2019). Das kastrationsresistente PCa entwickelt sich meist zwei bis drei Jahre nach einer ADT. Die Therapiemöglichkeiten sind in dieser Situation begrenzt und die Prognose bereitet tendenziell eine schlechte Aussicht (Munkley et al., 2017b). Hier besteht die first-line Therapie aus einer Chemotherapie (CTx) mit Abirateron, Enzalutamid oder Docetaxel. Die Optionen in zweiter Linie sind von der zuvor gewählten Erstlinientherapie abhängig (Salehi et al., 2019).

1.3 Metastasiertes Prostatakarzinom

90 % der Patienten mit einem metastasierten Prostatakarzinom (mPCa) entwickeln Knochenmetastasen (Faltermeier et al., 2016), weitere potenzielle Lokalisationen von Metastasen sind in Lymphknoten, Leber, Nebennieren und Lunge zu finden (Faltermeier et al., 2016). Eine Metastasierung gilt in über 90 % der krebsabhängigen Todesfälle als ursächlich (Rycaj et al., 2017), ist mit einer erhöhten Mortalität sowie einer geringeren Lebensqualität verbunden und gilt als unheilbar (Desai et al., 2021), sodass die erwartete mittlere Überlebenszeit lediglich bei zwei bis drei Jahren liegt (Chandran et al., 2022). Das 5-Jahres-Überleben bei Patienten mit mPCa beträgt je nach Autor 28 % (Aoun et al., 2014) bzw. etwa 30 % (Ruigrok et al., 2021), während es beim lokalisierten PCa bei nahezu

100 % liegt (Ahmadzadehfar et al., 2016). Die Metastasierung erfolgt sowohl hämatogen als auch lymphogen, wobei sich die ersten Metastasen oft in den angrenzenden Lymphknoten finden, anschließend häufig in Leber, Lunge und Knochen. Die Knochenmetastasen stellen sich meist als osteoblastische Läsionen mit gemischten osteolytischen Arealen dar, was zu starken Schmerzen, Frakturen und Hyperkalzämien führen kann (Wang et al., 2018). Bei lediglich unter 5 % der Patienten wird zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eine synchrone metastatische Erkrankung festgestellt (Aoun et al., 2014). Oft treten Metastasen metachron, Jahre nach der primären Therapie, auf. Dies lässt vermuten, dass sich einige Tumorzellen bereits vor der Therapie vom Primärtumor lösen und ausstreuen. Damit entgehen diese Zellen sowohl der bildgebenden Diagnostik als auch der Therapie. Bislang ist das mPCa nicht heilbar (van der Toom et al., 2019).

1.3.1 Therapie des metastasierten Prostatakarzinoms

Die aktuellen Therapien des mPCa setzen am AR an (Abirateronacetat, Enzalutamid), beinhalten eine taxanhaltige Tubulin-bindende CTx (Docetaxel, Cabazitaxel), Immuntherapien (Sipuleucel-T) und zielgerichtete knochenbezogene Radiopharmaka (^{223}Ra -Dichlorid) (Rycaj et al., 2017). Die systemische ADT stellt jedoch die primäre Therapie dar (Desai et al., 2021; Faltermeier et al., 2016). Dadurch kann zwar beim Großteil der Patienten für eine gewisse Zeit eine Kontrolle der Krankheit gelingen, allerdings werden die Krebszellen mit der Zeit kastrationsresistent, sodass die Krankheit nicht mehr durch den Androgenentzug aufgehalten wird (Rycaj et al., 2017). Second-line Therapien, wie CTx oder RTx, führen lediglich zu einer mittleren Lebensverlängerung von zwei bis vier Monaten (Faltermeier et al., 2016). Eine Ausnahme stellt das oligometastasierte PCa mit höchstens vier ossären Metastasen dar, welches polytherapeutisch mit einer zusätzlichen perkutanen RTx behandelt werden kann (Burdett et al., 2019). Die Durchführung einer RPE stellt beim mPCa nur nach individueller interdisziplinärer Entscheidungsfindung eine Therapieoption dar (Heidenreich und Pfister, 2020).

1.3.1.1 Therapie des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (CRPC)

Es wird das nicht-metastasierte vom metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC) unterschieden (Parker et al., 2020). Definiert wird das CRPC in der S3 Leitlinie durch mehrere Faktoren: Ein GnRH-Agonist bzw. GnRH-Antagonist oder eine bilaterale Orchiektomie muss Teil der Therapie gewesen sein, dazu muss das PSA in drei

aufeinanderfolgenden laborchemischen Untersuchungen angestiegen sein. Zusätzlich liegen entweder ein PSA-Wert über 2 ng/ml oder ein radiologischer Progress vor. Der nachgewiesene Testosteronspiegel beträgt beim CRPC unter 50 ng/dl. Da eine Heilung der Patienten nicht mehr möglich ist, liegt eine palliative Situation vor. Jedoch stehen Behandlungsmöglichkeiten optional zur Verfügung. Für die Therapiewahl müssen die vorliegende Symptomatik, potenziell eintretende Nebenwirkungen der Therapien, Patientenpräferenzen, Komorbiditäten, Lebenserwartung und -qualität, die Dynamik der Tumorprogression und auch die Lokalisationen von Metastasen sowie die Tumorlast einbezogen werden. In der Therapiefindung arbeiten die einzelnen Fachdisziplinen in einer interdisziplinären Tumorkonferenz zusammen (Deutsche Krebsgesellschaft, 2021). Liegen keine Metastasen vor, erhalten die Patienten eine ADT gemeinsam mit Apalutamid, Darolutamid oder Enzalutamid. Dies sorgte für eine Verlängerung der medianen metastasenfren Überlebenszeit der Patienten (Parker et al., 2020). Sind Metastasen vorhanden, kann als Erstlinientherapie eine Strategie mit abwartendem Verhalten (Deutsche Krebsgesellschaft, 2021) oder eine Therapie mit Abirateron in Kombination mit Prednison (Ryan et al., 2013), Docetaxel gemeinsam mit Prednison (Berthold et al., 2008) oder Enzalutamid gewählt werden (Beer et al., 2014), um das Gesamtüberleben zu verlängern (Beer et al., 2014; Berthold et al., 2008; Ryan et al., 2013). Erweisen sich alle der hier genannten Therapieoptionen als wirkungslos, kann eine Therapie mit ^{177}Lu -PSMA-617 eingeleitet werden (Yadav et al., 2019).

1.3.1.2 Therapie der Knochenmetastasen beim mPCa

Patienten mit symptomatischen ossären Metastasen sollen zusätzlich zu den bisher genannten Maßnahmen weitere Therapieoptionen erhalten (Deutsche Krebsgesellschaft, 2021). Dazu gehört eine Behandlung durch RTx, welche bei etwa 60-80 % der Patienten zu einer Schmerzlinderung führt sowie einen Rückgang von Komplikationen wie Rückenmarkskompressionen oder pathologischen Frakturen bewirkt (Falkmer et al., 2003). Zusätzlich stehen weitere Optionen, wie eine medikamentöse Schmerztherapie und operative Interventionen, welche mit einer Bestrahlung kombiniert werden können, zur Verfügung (Deutsche Krebsgesellschaft, 2021). Um medikamentös Knochenschmerzen zu reduzieren sowie Skelettereignissen vorzubeugen, wird Patienten mit mPCa eine osteoklastenhemmende Behandlung mit Bisphosphonaten (Yuen et al., 2006) oder Denosumab

angeboten (Fizazi et al., 2011). Zudem konnte durch ^{223}Ra -Dichlorid bei Patienten, die an einem symptomatischen mPCa mit Knochenmetastasen leiden, die Überlebenszeit um 2,8 Monate im Vergleich zur Placebo-Gruppe verlängert werden, wenn neben den Knochenmetastasen keine weiteren viszeralen Metastasen vorlagen (Ramnarain und Sartor, 2023). Zusätzlich wird eine Verlängerung der Zeit bis zum ersten symptomatischen Skelettereignis sowie eine Verbesserung der Lebensqualität erreicht (Parker et al., 2013).

1.4 Palliative Therapie

Bei der palliativen und supportiven Therapie des PCas liegt das Ziel in der Verbesserung der Lebensqualität der Patienten und deren Angehörigen. Schmerzen sollen in einem multimodalen Ansatz früh erkannt und gelindert werden. Dafür wird u.a. das dreistufige WHO-Schema, bestehend aus Nicht-Opioid-Analgetika und Opioiden, eingesetzt. Zudem erfolgt eine psychosoziale Begleitung. Bei den verschiedenen Standardtherapieformen des PCas sowie durch die Erkrankung des Tumors selbst können typische Nebenwirkungen auftreten, welche spezifisch behandelt und möglichst bereits prophylaktisch therapiert werden sollten. Aufgrund der vielfältigen Problematik sollte Unterstützung auf verschiedenen interdisziplinären Ebenen erfolgen (Deutsche Krebsgesellschaft, 2021). Zusätzlich kann eine externe RTx zur Behandlung lokalisierter Metastasen als palliative Maßnahme eingesetzt werden (Hofman et al., 2019). Kommt es zu einer Kompression des Rückenmarks, sollte eine hochdosierte Kortikosteroidtherapie begonnen werden, welche mit einer entlastenden Operation der Wirbelsäule kombiniert werden kann. Um pathologische Frakturen oder Kompressionen zu verhindern, wird den Patienten eine ADT angeboten (Mottet et al., 2023).

1.5 Therapie mit ^{177}Lu -PSMA-617 beim mCRPC

1.5.1 Prostataspezifisches Membranantigen (PSMA)

Das PSMA ist ein Protein der Zellmembran, welches von gesunden Zellen der Prostata sowie PCa-Zellen exprimiert wird und auch Folathydrolase I oder Glutamatcarboxypeptidase II genannt wird (Fendler et al., 2017; Gupta et al., 2019). Es fungiert auf der Oberfläche als Rezeptor, an welchem kleine niedermolekulare Peptide mit hoher

Bindungsaffinität binden können. Auf Grundlage dieser Affinität zum PSMA-Rezeptor kann eine hochspezifische PET-Bildgebung sowie eine Radionuklidtherapie (RNT) des PCas durchgeführt werden. Bei der zielgerichteten Therapie werden vorwiegend mit ¹⁷⁷Lu markierte PSMA-Peptide, welche an den PSMA-Rezeptor binden, genutzt. Klinische Studien zur Sicherheit und Bewertung der Therapie zeigten vielversprechende Ergebnisse im Ansprechen für das mPCa. Bei diesen Patienten waren andere Therapien bereits fehlgeschlagen oder im Therapieverlauf wirkungslos geworden. Da aktuell keine kurative Therapie für Männer mit einem fortgeschrittenen mPCa bekannt ist, werden fortlaufend weitere mögliche Therapieoptionen gesucht. Aus diesem Grund wurde die PSMA-Therapie als eine solche therapeutische Option erhoben (Emmett et al., 2017). Das transmembranäre Glykoprotein PSMA wurde 1987 in mPCa-Zelllinien entdeckt. Es wird vom FOLH1-Gen auf Chromosom 11 codiert und besteht aus intrazellulären, transmembranären und extrazellulären Anteilen, welche insgesamt 750 Aminosäuren enthalten (Galiza Barbosa et al., 2020). Nachdem der Ligand an den PSMA-Rezeptor bindet, wird der PSMA-Ligandenkomplex nach Bindung über Clathrin-beschichtete Pits und Endosomenakkumulation internalisiert (Lenzo et al., 2018). Der Rezeptor besteht aus zwei Monomeren. Wenn sich beide Monomere zur homodimeren Form vereinigen, entsteht die enzymatisch aktive Form (Fendler et al., 2017). Vom normalen Prostataepithel wird das PSMA in niedrigem Maße exprimiert (Emmett et al., 2017) und befindet sich im apikalen Epithel der Sekretionsgänge. Während bei benignen Erkrankungen wie der BPH keine Überexpression festgestellt werden konnte (Lenzo et al., 2018), wird von nahezu allen PCas vonseiten der Tumorzellen verstärkt PSMA exprimiert (Emmett et al., 2017; Farolfi et al., 2021), sodass dieses in einem bis zu 1000fach höheren Level vorliegt (Emmett et al., 2017; Gupta et al., 2019; Patell et al., 2023). Durch die Überexpression kommt es zu einer vermehrten Angiogenese, einem gesteigerten Metabolismus polyglutamierter Folate sowie einer vermehrten Aufnahme von monoglutamierten Folaten. Dies stellt einen proliferativen Vorteil dar (Lenzo et al., 2018). Das verstärkt exprimierte PSMA korreliert mit einem erhöhten PSA und ist zusätzlich mit einem schlechteren Gesamtüberleben sowie einem höheren Schweregrad der International Society of Urologic Pathologists (ISUP) bei der Diagnose assoziiert (Farolfi et al., 2021). Auch die Höhe des GS korreliert mit der Dichte der PSMA-Expression auf den Tumorzellen (Gupta et al., 2019; Patell et al., 2023). Aufgrund der Internalisierung des PSMA-Liganden-Komplexes von der Zelloberfläche in das Zellinnere

können PSMA-markierte Radioisotope innerhalb der Zelle konzentriert werden. Die Expressionsdichte der Rezeptoren auf den Zellen des PCas steigt mit der Höhe des GS und mit dem Status eines CRPC an. Dadurch wird der Rezeptor zum geeigneten Ziel für die RNT (Emmett et al., 2017). Da die PSMA-Expression in Metastasen auch nach mehreren Therapiezyklen auf einem hohen Niveau bleibt, sind systemische Radioligandentherapien (RLT) durch wiederholten intravenösen Einsatz des Radioliganden möglich (Fendler et al., 2017). Zusätzlich wird das PSMA in neovaskularisierten Arealen vieler solider Tumoren exprimiert (Rahbar et al., 2018a). Es ist nicht komplett organspezifisch, sondern wird auch von weiteren physiologischen Geweben wie den proximalen Nierentubuli, dem Dünndarm, Speichel- (Emmett et al., 2017; Patell et al., 2023) und Tränendrüsen exprimiert (Patell et al., 2023). Diese Tatsache spielt eine entscheidende Rolle bei möglicherweise auftretenden Nebenwirkungen (Ruigrok et al., 2021), da eine gewisse Strahlendosis an gesunde Organe abgegeben wird. Die Nebenwirkungen aufgrund der Radiotoxizität (Emmett et al., 2017) können zu einer Reduktion der Lebensqualität führen. Neben den zuvor genannten Organen gehören auch das zentrale Nervensystem und die Prostata zu den gefährdeten Organen (Ruigrok et al., 2021). Darüber hinaus findet in einigen Organen eine starke Anreicherung des PSMA statt. Insbesondere Tränen-, Parotis- und Submandibulardrüsen, Dünndarm, proximale Nierentubuli, Leber, Milz und Harnblase zeigen eine hohe Aufnahme. Eine leichte bis mäßige Anreicherung wird in der Nasen- und Speiseröhrenschleimhaut, den Stimmbändern, der Gallenblase und den Gallenwegen, den trachealen und proximalen Bronchien, den axillären, mediastinalen und inguinalen Lymphknoten, bei einer Gynäkomastie und in den sympathischen Ganglien beobachtet (Galiza Barbosa et al., 2020).

1.5.2 PSMA-PET

Ursprünglich wurde die PSMA-PET-Bildgebung genutzt, um biochemische Rezidive des PCas beurteilen zu können. Mittlerweile spielt sie auch bei Erkennung, Staging und Beurteilung des Therapieansprechens eine relevante Rolle (Galiza Barbosa et al., 2020). Mithilfe der PSMA-PET/CT-Bildgebung ist es möglich, die molekulare Expression des PSMA in vivo zu beurteilen (Seifert et al., 2020). Für die Detektion von Lymphknotenmetastasen im Beckenbereich sowie Fernmetastasen hat sich bei Patienten mit primärem PCa eine Überlegenheit der Bildgebung mittels PSMA-PET gegenüber anderen

Querschnittsbildgebungen gezeigt. Indem Metastasen ausgeschlossen werden, kann die Anzahl der durchgeführten systemischen Therapien reduziert werden. Außerdem können der Tumor innerhalb der Prostata lokalisiert sowie Rezidive erkannt werden, was vor allem bei Rezidiven mit niedrigem PSA hilfreich ist. Die Lokalisation eines Primärtumors kann gemeinsam mit der multiparametrischen MRT zu einem verbesserten Ergebnis führen (Farolfi et al., 2021). Knochenmetastasen treten meist bei PCa-Patienten mit hohem Risiko auf. Diese zeigen sich vornehmlich als multiple osteoblastische Läsionen in den Bereichen des Beckens und der Wirbelsäule. Bei malignen Läsionen ist die PSMA-Avidität höher als bei benignen Pathologien, bei welchen in der Regel nur eine geringe bis mäßige Aufnahme vorzufinden ist. Auch zwischen den Tumorsubgruppen gibt es Unterschiede im Aufnahmeverhalten der PSMA-Liganden. Die Metastasen bei einem Patienten mit einem mCRPC weisen im Vergleich zum mHSPC eine höhere PSMA-Expression auf (Galiza Barbosa et al., 2020). Es findet sich eine starke Korrelation zwischen der PSMA-Expression und dem Fortschreiten der Krankheit (Ruigrok et al., 2019). Falsch positive Traceraufnahmen sind bei gutartigen Neubildungen wie Weichteilläsionen, abnormalen Gefäßproliferationen, Läsionen mit neurogenen Ursprüngen, Thymomen oder Adenomen zu sehen. Aufgrund ihrer Lage im Körper, der Stärke der Aufnahme sowie der morphologischen und klinischen Merkmale können diese meist gut vom PCa abgegrenzt werden. Maligne Tumoren wie Nierenzellkarzinome, Primärtumore des zentralen Nervensystems, intestinale Karzinome, Magen- und Bauchspeicheldrüsenkarzinome (Galiza Barbosa et al., 2020) sowie hepatozelluläre Karzinome können zudem ebenso eine PSMA-Expression aufweisen (Patell et al., 2023).

Im Jahr 2020 wurde die Durchführung des ^{68}Ga -PSMA-11-PET durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) und die U.S. Food and Drug Administration (FDA) zugelassen (Farolfi et al., 2021). Mit dieser Untersuchung können ein Staging des PCas mit mittlerem bis hohem Risiko vorgenommen und Patienten mit biochemischem Versagen beurteilt werden. Dafür wurden niedermolekulare Inhibitoren des PSMA entwickelt, welche an der extrazellulären Komponente des PSMA-Rezeptors binden und anschließend teilweise internalisiert werden. Um sie in der Bildgebung sichtbar machen zu können, wurden die Inhibitoren mit dem Isotop ^{68}Ga markiert (Kuten et al., 2019). Dieses besitzt eine kurze Halbwertszeit. Für die Untersuchung wird die Ligandenkomplexlösung mit einer Aktivität von 1,8-2,2 MBq/kgKG intravenös appliziert. Um Artefakte zu verhindern, ist es

insbesondere aufgrund der hohen Aktivität des ^{68}Ga -PSMA-11-Liganden in der Blase sinnvoll, den PET-Scan an Patienten nach Entleerung der Harnblase stattfinden zu lassen, was durch einen zusätzlichen Einsatz von Diuretika unterstützt werden kann. Zu Beginn der Untersuchung wird ein diagnostischer oder low-dose CT-Scan von der Schädelbasis bis zum Bereich mittig des Oberschenkels angefertigt. Dies geschieht in der portalvenösen Phase 80 Sekunden nach der intravenösen Injektion des Kontrastmittels, wie zum Beispiel Imeron 300. Es werden 1,5 ml/kgKG injiziert und anschließend wird der PET-Scan durchgeführt. Meist läuft dieser von der Mitte des Oberschenkels nach kranial zum Schädel, damit die Blase in einer Phase aufgenommen wird, in der sich dort noch keine große Menge des Liganden angesammelt hat. Optimalerweise sollten bei PCa-Patienten, welche eine ^{68}Ga -PSMA-11-Liganden-PET/CT-Untersuchung erhalten, einige klinische und technische Informationen für den Bericht der Untersuchung erhoben werden. Dazu gehören das Datum und die Art der Bestätigung der Diagnose (Biopsieergebnisse, Biopsiezeitpunkt, GS), der aktuelle PSA-Wert, frühere Ergebnisse von Bildgebungen und weitere relevante Diagnosen (z.B. Niereninsuffizienz, maligne Erkrankungen). Bei Patienten mit biochemischen Rezidiven sind Informationen wie frühere Operationen und Therapien (z.B. ADT, RTx, CTx) und der initiale PSA-Wert erforderlich. Dabei spielen auch der bislang niedrigste gemessene PSA-Wert und die PSA-Kinetik eine Rolle. Zudem sind technische Details erwähnenswert. Der Name des radiopharmazeutischen Mittels und der angewandten Aktivität, der Zeitpunkt des Scanbeginns im Anschluss an die Injektion, die Anzahl und Zeit der Bettpositionen, das Körpergewicht, Informationen über während der Vorbereitung verabreichte Medikamente und Informationen des CT-Protokolls sind zu nennen. Im zuvor genannten Protokoll werden zudem Angaben zur Kontrastmittelanwendung (oral/rektal/intravenös, Konzentration, Volumen, nativ, arteriell, portalvenös) und zum gescannten Körperteil gemacht. In der Auswertung der Ergebnisse wird auf die Lokalisationen, das Ausmaß und die Intensität der pathologischen ^{68}Ga -PSMA-11-Ligandenansammlungen eingegangen. Die Lokalisationen in Prostata, Lymphknoten, Knochen und viszerale Organen werden getrennt beschrieben. Daraufhin kann eine Diagnose oder die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Tumorerkrankung erstellt werden. Die Bildgebung mittels ^{68}Ga -PSMA-11-Liganden-PET/CT ist als primäres Staging den herkömmlichen Bildgebungen wie der CT oder der MRT vorzuziehen, welche sich vorwiegend auf morphologische Aspekte beziehen und eine Lymphknotenbeteiligung anhand

derer Größe beurteilen. Bei der PET/CT-Bildgebung wird die morphologische mit der funktionellen Komponente kombiniert, sodass eine genauere Diagnostik gelingt. Studien zeigen für die PET/CT mit ^{68}Ga -PSMA-11-Liganden eine höhere diagnostische Wirksamkeit gegenüber konventionellen Bildgebungen, wie auch für PET-Aufnahmen mit anderen Tracern, wie beispielsweise ^{18}F -Cholin oder ^{11}C -Cholin. Durch diese genauere Darstellung ist eine abgestimmte und exakte Therapieeinleitung möglich (Rauscher et al., 2016). Besonders bei Patienten mit einem niedrigen PSA-Spiegel ist das ^{68}Ga -PSMA-11-PET/CT vorteilhaft. Allerdings stößt diese Form der Bildgebung auf ihre Grenzen, wenn ein PSMA-negatives PCa vorliegt, was bei circa 8 % der Patienten der Fall ist (Rauscher et al., 2016). Vor dem ersten Therapiezyklus mit ^{177}Lu -PSMA-617 sollte bei den Patienten eine bildgebende PSMA-PET/CT-Untersuchung mit ^{68}Ga -PSMA-11 vollzogen werden, um die Zielläsionen durch Aufnahme des Tracers darzustellen (Seifert et al., 2020). Damit soll festgestellt werden, ob der Tumor und die Metastasen PSMA anreichern und die Patienten für eine RLT infrage kommen (Kuten et al., 2019). Eine solche Anreicherung ist obligat für die Therapie mit ^{177}Lu -PSMA-617 (Kuten et al., 2019) und der SUVmax-Wert der Metastasen sollte mindestens 1,5fach so hoch sein wie der SUVmean-Wert der Leber (Kratochwil et al., 2019; Lunger et al., 2021). SUV steht für den „Standardized Uptake Value“, wobei SUVmax die maximale standardisierte Aufnahme (Demirci et al., 2019) und SUVmean die mittlere Aufnahme in einer Läsion angeben (Huang et al., 2021). Zusätzlich wird in den EANM-Leitlinien gefordert, FDG-PET/CT-Aufnahmen anzufertigen. Damit können Patienten herausgefiltert werden, welche zwar FDG-positive, jedoch PSMA-negative Metastasen aufweisen (Kratochwil et al., 2019; Lunger et al., 2021). Zusammenfassend können mithilfe des PSMA-PET/CT ein optimaler Behandlungsansatz gefunden und Patienten ausgewählt werden, die von einer RNT profitieren könnten (Galiza Barbosa et al., 2020).

1.5.2.1 SUV

Der SUV gibt die Aufnahme des ^{68}Ga -PSMA-11 im betrachteten Gewebe an und wird anhand der PET/CT-Aufnahmen erhoben. Die Konzentration des Radiotracer ist im Primärtumor im Gegensatz zum gesunden Prostatagewebe erhöht, weshalb im Tumorgewebe ein hoher SUVmax-Wert gemessen werden kann (Demirci et al., 2019). Niedrige SUVmax- und SUVmean-Werte gelten als negative Prädiktoren für ein Ansprechen auf

die Behandlung (van der Sar et al., 2022). In einer Studie von Pepe et al. (2023) wurden 160 Männer mit PCa untersucht. Der mediane intraprostatisch gemessene ^{68}Ga -PSMA-SUVmax betrug bei den 145 Patienten, die ein klinisch signifikantes Karzinom aufwiesen, 33 bei einem Bereich von 7,8 bis 164. Die intraprostatischen SUVmax-Werte der 15 Patienten mit einem klinisch nicht signifikanten Karzinom lagen im Median bei 7,5. Hier betrug die Spannweite 2,7 bis 12,5. Für die Gesamtheit der 160 Patienten konnte ein medianer intraprostatischer SUVmax-Wert von 26,1 erhoben werden. Für die Knochen- und Lymphknotenmetastasen lagen die medianen SUVmax-Werte bei 47 (Spannweite 24,5 bis 65) für die Patienten mit klinisch signifikantem Karzinom, bzw. 52,7 (Spannweite 25,3 bis 92,8) für die Patienten ohne klinisch signifikantes Karzinom (Pepe et al., 2023). Die SUVmax-Werte korrelieren signifikant mit dem Grad und Risikofaktor des Primärtumors. Je nach Höhe der Aufnahme und somit je nach Höhe des SUVmax-Werts können benigne von malignen Läsionen unterschieden werden. Dies gelingt, da die Intensität der PSMA-Expression mit steigendem Tumorgrad zunimmt und bei höherer Expression somit die ^{68}Ga -PSMA-11-Aufnahme ansteigt. Der Nachweis des PCas wird dadurch mit einer hohen Empfindlichkeit und Spezifität ermöglicht. In einer retrospektiven Studie von Demirci et al. (2019) wurden 141 Patienten untersucht, welche eine RPE und ein ^{68}Ga -PSMA-11-PET/CT erhalten haben. Der Mittelwert der SUVmax-Werte lag bei 13,2, während der Median 8,8 betrug, wobei die Spannweite einen Bereich von 2,1 bis 62,4 umfasste. Dabei waren die mittleren Werte des SUVmax mit 18,9 bei den Hochrisikopatienten höher als die der Patienten mit niedrigem Risiko (7,16), womit sie sich signifikant voneinander unterschieden. Nach ersten Berichten kann zusammengefasst werden, dass sich die SUVmax-Werte bei einem GS von 8 oder 9 höher darstellen und bei einem niedrigeren GS geringer ausfallen. Zusätzlich wurde gezeigt, dass eine Korrelation zwischen der Aufnahme des Tracers und dem Primärtumor vorliegt, sodass die Lokalisation innerhalb der Prostata auch bei Tumoren niedrigen Grades vorhergesagt werden kann. Somit kann die Genauigkeit des für die Biopsie relevanten Ortes innerhalb der Prostata gesteigert und die Anzahl der falsch-negativen Ergebnisse in der Biopsie reduziert werden (Demirci et al., 2019). Mehrere Grenzwerte in einem Bereich des SUVmax-Werts von 3,15 bis 9,1 wurden zur Detektion des klinisch signifikanten PCas vorgeschlagen. Hierbei korrelieren verschiedene Faktoren mit dem Vorhandensein des klinisch signifikanten Karzinoms. Dazu gehören der gemessene SUVmax-Wert, die maximalen Ausmaße der PET-aviden

Läsionen sowie das Vorliegen fokaler Uptakes im PET/CT (Pepe et al., 2023). In einer Studie von Jiao et al. (2021) wurde retrospektiv analysiert, anhand welcher SUVmax-Grenzwerte das klinisch signifikante PCa von der BPH unterschieden werden kann. Dabei wurde ein Wert von 5,3 ermittelt. Sowohl die SUVmax-Werte als auch die PSMA-Expression der Karzinompatienten waren höher als die der Patienten mit einer Hyperplasie, wobei sie sich signifikant voneinander unterschieden (Jiao et al., 2021).

1.5.2.2 Hounsfield Units

Die Hounsfield Units (HU) werden radiologisch zur Auswertung von Schnittbildern der CT genutzt. Dabei findet eine relative quantitative Messung der Röntgenopazität statt. Der Absorptionskoeffizient der Strahlung wird verwendet, um ein Graustufenbild während der CT-Rekonstruktion zu erzeugen, wobei die Absorption proportional zur physikalischen Dichte des Gewebes ist (DenOtter und Schubert, 2023). Die Grauwerte aus den CT-Aufnahmen werden als Hounsfield Units quantifiziert, wobei jedes Bildvoxel einen eigenen Wert auf der Skala erhält. Die Hounsfield Units werden als lineare Transformationen der gemessenen Schwächungskoeffizienten des Röntgenstrahls in Bezug auf Wasser definiert (Pauwels et al., 2015). Luft wird mit -1000 HU definiert, reines Wasser stellt den Nullpunkt dar und Knochengewebe weist Werte bis zu 1000 HU auf (Selvaraj et al., 2022). Je höher die Dichte eines Gewebes ist, desto positiver ist der Wert auf der HU-Skala und desto heller erscheint das Gewebe (DenOtter und Schubert, 2023).

1.5.3 PSMA gezielte Radionuklidtherapie (RNT) / Radioligandentherapie (RLT)

Durch die erhöhte Expression von PSMA auf der Membran der Zellen, welche bei 90-100 % der Patienten mit PCa vorliegt (Ruigrok et al., 2019), kann die PSMA-RNT gezielt zur Behandlung des therapierefraktären mPCas genutzt werden (Ahmadzadehfar et al., 2016). Es werden dafür Tracer mit verschiedenen Arten von Radionukliden markiert (Ruigrok et al., 2019). Das diagnostisch eingesetzte positronenemittierende ^{68}Ga -PSMA-11 bildet gemeinsam mit dem β -Strahler ^{177}Lu -PSMA-617 oder auch dem α -Strahler ^{225}Ac -Actinium-PSMA ein theranostisches Paar, sodass PSMA-Peptid-Inhibitor-Moleküle zur zielgerichteten Bildgebung und Therapie eingesetzt werden. Zur Behandlung PSMA-avidere Metastasen des PCas können sowohl ^{177}Lu -PSMA-617 als auch ^{225}Ac -Actinium-PSMA verwendet werden (Lenzo et al., 2018). Das aktuell am häufigsten zur zielgerichteten Therapie mittels PSMA-Liganden eingesetzte ^{177}Lu weist eine β^- -Partikelemission und eine

Halbwertszeit von 6,7 Tagen auf. Die radioaktiv markierten Tracer werden intravenös verabreicht und akkumulieren anschließend an den Tumorstellen, da sie als Liganden an das PSMA der Tumorzellen binden und teilweise auch internalisiert werden. Der Zerfall der Radionuklide setzt α - und β -Teilchen frei, welche Zellschäden induzieren und den Zelltod der Tumorzellen herbeiführen können (Ruigrok et al., 2019). Durch die zielgerichtete Therapie mit einer geringen Reichweite wird das umliegende Gewebe weitestgehend geschont (Lenzen-Schulte, 2017). Es sprechen jedoch nicht alle Patienten auf diese Art der RNT an, sodass sich im Rahmen von klinischen Studien auf eine gezielte RNT mit ^{177}Lu bei 30 % der Patienten keine Therapiewirkung zeigte. Aus u.a. diesem Grund wird nach weiteren Tracern gesucht, welche die gesunden Organe radiotoxisch weniger belasten und gleichzeitig die Aufnahme durch die Tumorzellen verbessern. Es kann zwischen mehreren Kategorien von Radionuklidemissionen, welche zelluläre oder DNA-Schäden verursachen können und demzufolge für Therapien nützlich sind, unterschieden werden. Dazu gehören β^- - und α -Emissionen sowie Auger-/Konversionselektronen. Der lineare Energietransfer ist nicht bei allen Emissionen gleichermaßen intensiv. Für die Auger-/Konversionselektronen liegt er bei einigen eV, während er bis zu mehrere MeV für α -Partikel erreicht. Auch die Reichweiten divergieren. α - und β -Strahlen erreichen eine Weite von 40-100 μm bzw. 50-12.000 μm , während Auger-/Konversionselektronen eine sehr kurze Reichweite von nur 0,002-0,5 μm besitzen. Da bei letzterer Emissionsart die Reichweite gering ist, muss die Abgabe der radioaktiv markierten Verbindungen in direkter Nähe zum Zellkern erfolgen, um einen DNA-Schaden hervorrufen zu können. Aktuell wird meist ^{177}Lu zur Therapie eingesetzt. Es weist eine mittlere Reichweite von 670 μm und Energien der β -Partikel von 0,1-2,2 MeV auf. Dementsprechend kann es optimal zur Behandlung von Mikrometastasen verwendet werden. ^{177}Lu gibt darüber hinaus γ -Strahlen während seines Verfallvorgangs ab. Diese können zur Einzelphotonenemissions-Computertomografie (SPECT) verwendet werden und liefern diagnostische Werte, welche zur Beurteilung der Therapieeffizienz nützlich sind. Alternativ und vergleichbar zu ^{177}Lu werden ^{67}Cu , ^{47}Sc und ^{161}Tb als β -emittierende Radionuklide verwendet, da sie ähnliche Energieemissionen wie ^{177}Lu aufweisen. α -Teilchen weisen im Vergleich zu β -Teilchen einen höheren Energietransfer sowie eine kürzere Reichweite auf. Deshalb kann der α -Zerfall durch mehrere Ionisationsereignisse direkt an der DNA zu einer großen Menge an Doppelstrangbrüchen in einem kurzen Bereich führen, sodass mehr DNA pro Zelle

geschädigt wird. Dies wiederum erhöht jedoch die Toxizität. Nieren und Speicheldrüsen exprimieren im gesunden Gewebe physiologisch PSMA-Rezeptoren, sodass es zur Xerostomie durch Schäden an den Speichel- und Tränendrüsen kommen kann sowie zur Nephrotoxizität durch den hohen Traceruptake in den Nieren. Schutzmaßnahmen der Speicheldrüsen wie z.B. eine externe Kühlung, Kochsalzlösungen zum Spülen, Steroid- oder Botulinumtoxininjektionen und eine orale Gabe von Folsäure-Polyglutamat-Tabletten stellten sich nicht als signifikant nützlich dar. Allerdings liegen zum aktuellen Zeitpunkt nicht ausreichend Studien zum Schutz der Speicheldrüsen vor (Ruigrok et al., 2019). PSMA-Liganden verhalten sich in den unterschiedlichen Geweben nicht identisch. Die niedermolekularen Verbindungen verteilen sich zunächst schnell, jedoch verändert sich die Aufnahme mit der Zeit. Im PCa-Gewebe nimmt die Aufnahme nach der schnellen Verteilung zu und im gesunden Gewebe ab. Speicheldrüsen sind das gesunde Gewebe mit der höchsten PSMA-Bindung, gefolgt vom Nierengewebe. Die Strahlendosis, welche auf das Knochenmark einwirkte, wies einen niedrigeren Wert auf als die der Glandula Parotis und der Nieren, wobei der Unterschied signifikant war (Awang et al., 2018). In einer Studie von Gaertner et al. (2017) wurde festgestellt, dass die Aufnahme der PSMA-Liganden in normalem Gewebe von der Größe der Tumorlast abhängt und eine hohe Tumorlast zu einer geringeren Toxizität in den Organen führt, welche kein Ziel der Therapie darstellen. Individuelle Dosimetrie kann sowohl die Wirksamkeit als auch die Sicherheit der Therapie erhöhen und sollte dementsprechend eingesetzt werden (Awang et al., 2018; Gaertner et al., 2017).

1.5.4 Durchführung der ^{177}Lu -PSMA-617-Therapie

Am 23. März 2022 wurde die RLT mit ^{177}Lu -PSMA-617 von der U.S. Food and Drug Administration zugelassen (Ramnarain und Sartor, 2023). Die Behandlung gilt nach aktuellem Stand als sicher und nebenwirkungsarm, sodass sie aufgrund des guten Ansprechens zur Therapie des PCas eingesetzt werden kann (Ahmadzadehfar et al., 2016). Dabei weisen insbesondere die Nieren, Tränen- und Speicheldrüsen sowie der proximale Dünndarm eine hohe Aufnahme auf (Fendler et al., 2017). Zwischen 2013 und 2018 wurden in Deutschland bereits mehr als 800 Patienten mit der ^{177}Lu -PSMA-617-Therapie behandelt. In mehreren Studien wurden die vorhandene Therapieeffizienz und die geringe Toxizität bei Patienten mit mCRPC gezeigt (Rahbar et al., 2018b). Da die RLT bei bis zu

30 % der Patienten jedoch zu keiner Abnahme des PSA führt, ist die Nutzung prätherapeutischer Biomarker für die Patientenauswahl sinnvoll. Damit könnte eine Effizienzsteigerung erreicht werden (Khurshid et al., 2018). Einige prätherapeutische Parameter wurden analysiert, um ihren Einfluss auf die Therapie zu bestimmen (Ahmadzadehfar und Essler, 2018). Liegen bei Männern mit PCa hohe Thrombozytenzahlen und eine häufige Anwendung von Analgetika gegen Knochenschmerzen vor, zieht dies eine negative Vorhersage für das Therapieansprechen mit sich (Ahmadzadehfar und Essler, 2018; Ferdinandus et al., 2017; Khurshid et al., 2018). In ihrer Arbeit stellten Ferdinandus et al. weitere Parameter dar, die sich analytisch als negativ auf den Therapieerfolg in Form der Reaktion des PSA auswirkten. Dazu gehörten ein jüngeres Alter, ein höherer GS, ein höherer Wert des C-reaktiven Proteins, ein höherer laborchemisch erhobener Spiegel der γ -Glutamyltransferase, ein niedrigerer Hämoglobinwert zu Therapiebeginn sowie eine höhere Lactatdehydrogenase (LDH) (Ferdinandus et al., 2017). Ein Vorliegen von viszeralen Metastasen oder ein Wert der Alkalischen Phosphatase (ALP) von mindestens 220 U/l im Serum deuten auf eine fortgeschrittene Knochenbeteiligung hin (Fendler et al., 2017). Aktuell ist noch unklar, inwieweit prätherapeutische Parameter, wie das Ausmaß der PSMA-Expression im ^{68}Ga -PSMA-11-PET oder frühere Therapien, das Therapieansprechen hinsichtlich des PSA beeinflussen können (Ferdinandus et al., 2017). Allerdings scheinen sowohl vorherige Behandlungen als auch die im PET/CT mit ^{68}Ga -PSMA-11 erhobenen SUVmax-Werte keinen gravierenden Einfluss auf das Ansprechen der Therapie mit ^{177}Lu -PSMA-617 zu haben (Ahmadzadehfar und Essler, 2018; Ferdinandus et al., 2017). Zeigten Patienten bereits nach dem ersten Therapiezyklus eine PSA-Reaktion, sprachen 88-93 % von ihnen auch auf folgende Zyklen an. Sprachten sie auf den ersten Zyklus nicht an, zeigte sich nur bei 40 % der Patienten in späteren Zyklen eine PSA-Reaktion. Die Definition für das Ansprechen auf die Therapie wurde auf die Abnahme des PSA bezogen. Sinkt er während der Therapie um mindestens 50 %, liegt ein Ansprechen vor. Dadurch wird das PSA zu einem der relevantesten Parameter in Hinsicht auf das Gesamtüberleben. Patienten mit einem PSA-Rückgang zwei Monate nach Therapie haben mit 63-71 Wochen eine höhere mediane Überlebenszeit als Patienten ohne einen PSA-Rückgang, wie in Studien gezeigt wurde. Liegt kein PSA-Rückgang vor, betrug die mediane Überlebenszeit lediglich 33-47 Wochen (Ahmadzadehfar und Essler, 2018). Die Indikation für eine Therapie mit ^{177}Lu -PSMA-617 wird anhand verschiedener Faktoren gestellt. Sie

ist beim mCRPC mit PSMA-positiver metastatischer Erkrankung, bei Patienten mit viszeralen Metastasen oder diffusen Knochenmetastasen, bei welchen eine ^{223}Ra -Dichlorid-Therapie nicht adäquat ist, oder bei einer Entscheidung durch interdisziplinäre Tumorboards indiziert. Des Weiteren wird ein Krankheitsprogress trotz neuer ADT mit Abirateron oder Enzalutamid oder einer absolvierten CTx mit Docetaxel oder Cabazitaxel vorausgesetzt. Die RLT ist zusätzlich für Patienten geeignet, welche für eine CTx nicht in Frage kommen (Rahbar et al., 2018a). Von der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin wurden 2016 die aktuellen Einschlusskriterien festgelegt: Es muss ein histologisch nachgewiesenes PCa mit nicht-resezierbaren Metastasen vorliegen, wobei es unter leitliniengerechter Therapie zu einer Tumorprogression gekommen ist. Außerdem muss das Karzinom PSMA auf seiner Zelloberfläche exprimieren (Awang et al., 2018). Mithilfe der PSMA-gesteuerten Bildgebung wie PET oder SPECT wird vor Therapiebeginn geprüft, ob eine PSMA-Expression des Tumors und der Metastasen vorliegt (Fendler et al., 2017). Das Knochenmark (Leukozytenzahl über 2×10^9 /Liter, Thrombozytenzahl über 75×10^9 /Liter), die Nieren (Kreatinin unterhalb des Zweifachen des oberen Grenzwerts) sowie die Leber (AST oder ALT unterhalb des Fünffachen des oberen Grenzwerts) müssen über eine ausreichend hohe Funktion verfügen. Zudem gilt ein mindestens sechswöchiger Abstand zur letzten myelosuppressiven Therapie als Einschlusskriterium (Awang et al., 2018). Ein Performance Status von einem Maximalwert von zwei nach der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) gilt ebenfalls als Voraussetzung für eine RLT (Rahbar et al., 2018a). Außerdem sollte eine Nierenzintigraphie bei Patienten mit Erkrankungen der Nieren oder Harnwege vor jedem Zyklus getätigt werden (Fendler et al., 2017), sowie eine Kontrolle der Nierenfunktion mittels $^{99\text{mTc}}$ -MAG3-Nierenzintigraphie vor Therapiebeginn (Khurshid et al., 2018).

Die RLT wird in folgendem Schema verabreicht: Es werden zwei bis sechs Zyklen in einem Intervall von sechs bis acht Wochen durchgeführt. Die Anzahl der Zyklen hängt von Faktoren wie dem Ansprechen auf die Therapie, der Prognose und den renalen Risikofaktoren ab. Außerdem werden der Gesundheitszustand, ein aktuelles Blutbild sowie die Ein- und Ausschlusskriterien für die Therapie vor jedem Zyklus erneut bewertet (Kratochwil et al., 2019). Zudem wird in den Zeiträumen zwischen den Zyklen alle zwei bis vier Wochen ein Blutbild erstellt, um eine potenziell auftretende Hämatotoxizität erkennen zu können (Fendler et al., 2017). Ein möglicher Ablauf eines Therapiezyklus beginnt

mit dem Kühlen der Speicheldrüsen 30 Minuten vor und bis zu vier Stunden nach Injektion des ^{177}Lu -PSMA-617. Auch die Nutzung eines Harnkatheters in den ersten 48 Stunden bei inkontinenten Patienten kann sinnvoll sein, um einer Kontamination vorzubeugen. Anschließend kann eine Dosis von 6,0 bis 7,4 GBq des ^{177}Lu -PSMA-617 intravenös als langsamer Bolus über einen Zeitraum von 30 Sekunden injiziert werden. Nachfolgend werden 1000 ml Ringerlösung oder Natriumchlorid verabreicht (Rahbar et al., 2018a), je nachdem wie der kardiovaskuläre Zustand des Patienten erscheint (Fendler et al., 2017). Die Organe, die potenziell unter einer kritischen Strahlendosis leiden, sind insbesondere die Speicheldrüsen und Nieren. Für andere Organe, wie Knochenmark, Milz und Leber, liegt die Dosis unterhalb der kritischen Grenzwerte (Lunger et al., 2021). Um Nebenwirkungen vorzubeugen, können verschiedene medikamentöse und nicht-medikamentöse Maßnahmen in Betracht gezogen werden. Dazu gehört neben der Kühlung der Speicheldrüsen zur Verringerung des Blutflusses eine Diuretikagabe bei Harnflussstörungen und die Zufuhr von Laxanzien bei Obstipation. Beide zuletzt genannten Maßnahmen sollen eine rasche Clearance von ungebundenem ^{177}Lu -PSMA-617 erreichen (Fendler et al., 2017). Um prophylaktisch einer Emesis vorzubeugen, kann der Patient eine antiemetische Behandlung, z.B. mit Ondansetron, erhalten. Falls zerebrale oder spinale Metastasen vorliegen, können Kortikosteroide einer Schwellung vorbeugen und somit Obstruktionen verhindern (Fendler et al., 2017; Kratochwil et al., 2019). Bei 12 % der mit ^{177}Lu -PSMA-617-Therapie behandelten Patienten traten laut einer multizentrischen Studie schwere hämatologische Nebenwirkungen auf, weshalb eine potenziell myelosuppressive Therapie mindestens sechs Wochen vor Therapiebeginn einer RLT beendet werden sollte. Eine schwere Hämatotoxizität wird durch eine zu Beginn niedrige Zellzahl im Blutbild sowie eine Beteiligung des Knochenmarks begünstigt (Fendler et al., 2017). Auch eine Bestrahlung des Knochenmarks während der RLT und zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführte myelotoxische Therapien können zu einer Verschlechterung des hämatopoetischen Systems führen (Groener et al., 2021). In Studien wurde neben leichten Hämatotoxizitäten keine relevante Toxizität von Nieren oder Leber beobachtet (Rahbar et al., 2018a). Durch eine hohe Aufnahme von ^{177}Lu -PSMA-617 und daraus resultierenden Strahlendosen von über 40 Gy, kann es zu einer Xerostomie kommen. In Studien wurde geäußert, dass die chronische Xerostomie unter Verwendung von β -Strahlern wie ^{177}Lu -PSMA-617 tendenziell selten eintritt (Rahbar et al., 2017). In ihrer Arbeit beschreiben Hofman et al. (2018) die

häufigsten Nebenwirkungen der Therapie mit ^{177}Lu -PSMA-617. Bei 30 eingeschlossenen Patienten trat die Xerostomie Grad 1 am häufigsten auf (87 %), bei der Hälfte der Patienten ließen sich Übelkeit und Müdigkeit von Grad 1 und 2 feststellen und eine Thrombozytopenie Grad 3 oder 4 erlitten 13 % der Patienten (Hofman et al., 2018). Lunger et al. beziffern das Auftreten einer geringgradigen Xerostomie durch die Strahlentoxizität auf lediglich 15-24 % der Patienten in einem Zeitraum von ein bis zwei Wochen nach einem Therapiezyklus. Die Inzidenz der Nephrotoxizität aufgrund der Behandlung liegt bei 9,5 % (Lunger et al., 2021). Bei Betrachtung der Möglichkeiten der Kombination weiterer Therapien zusätzlich zur RNT, lässt sich festhalten, dass eine kombinierte Therapieform sinnvoll sein kann. In Studien wurde gezeigt, dass durch eine ADT die PSMA-Expression erhöht wird und sie deshalb mit einer akzeptablen Sicherheit mit einer ^{177}Lu -PSMA-617-Therapie kombiniert werden kann (Fendler et al., 2017). Eine Kombination mit Therapien wie der Immuntherapie kann synergistisch die Wirksamkeit steigern (Ahmadzadehfar und Essler, 2018). Ein Gesamtüberlebensvorteil bei der RLT im Vergleich zu Kontrollgruppen konnte in Untersuchungen nachgewiesen werden. Dabei lag das geschätzte mediane Überleben der Patienten mit einer ^{177}Lu -PSMA-617-Therapie bei 29,4 Wochen, während es in der Kontrollgruppe mit 19,7 Wochen knapp zehn Wochen kürzer war (Rahbar et al., 2018a). Durch den Rückgang des PSA wird deutlich, dass ein Ansprechen der Therapie bei bis zu 80 % der Karzinompatienten beobachtet wird. Bei 32-60 % der Patienten in Studien mit ^{177}Lu -PSMA-617 und ^{177}Lu -PSMA-I & T reduzierte sich das PSA um mindestens 50 % (Ahmadzadehfar und Essler, 2018; Awang et al., 2018). Zudem zeigte sich bei 47 % der Patienten eine stabile Erkrankung (Awang et al., 2018). Dass ein Teil der Patienten, welcher in der Arbeit von Ahmadzadehfar und Essler auf 20 % geschätzt wurde, nicht auf die Therapie anspricht, kann an verschiedenen Problemen liegen. Bei ihnen könnten potenziell aggressivere Karzinomarten vorliegen, welche neuroendokrine Veränderungen, somatische Genomänderungen oder spezifische Keimbahnmutationen (z.B. in BRCA2) aufweisen. Aus diesem Grund sollten die zuvor genannten Einschlusskriterien zur Auswahl bestimmter Patienten für die Therapie in die Entscheidungsfindung einbezogen werden (Ahmadzadehfar und Essler, 2018). In einer anderen Studie wurden bei 99 von 145 Patienten serielle PSA-Spiegel gemessen. Von diesen zeigten 45 % einen PSA-Rückgang um mindestens 50 %, sodass sie in dieser Studie als biochemische Responder galten. Ein PSA-Rückgang jeglichen Ausmaßes lag bei 60 % der Patienten vor. Bei den

meisten Respondern fand sich bereits nach dem ersten Zyklus eine Verringerung des PSA um mindestens 50 %. Bei mehr als der Hälfte der Patienten kann eine biochemische Reaktion nach wiederholter RLT und bei mehr als einem Drittel aller Patienten ein partielles Ansprechen in der Bildgebung erwartet werden (Fendler et al., 2017). Da laut aktuellem Forschungsstand eine gute Sicherheit und Effizienz der RLT mit ^{177}Lu -PSMA-617 vorliegt, was bei einer großen Anzahl an Patienten bestätigt wurde, könnte sie andere third-line Therapien übertreffen (Rahbar et al., 2017). Laut einer anderen Studie ist sie bereits hinsichtlich der Therapieergebnisse und der Nebenwirkungen anderen Drittlinietherapien überlegen (Eyben et al., 2018). Aktuell werden weitere Phase-II und -III-Studien vorbereitet, um die Therapie in Hinsicht auf ein verlängertes Gesamtüberleben zu analysieren (Rahbar et al., 2017). In einer Studie von Ahmadzadehfar et al. mit 24 Patienten konnte acht Wochen nach einem Therapiezyklus mit der ^{177}Lu -PSMA-617 ein Rückgang des PSA um 79,1 % und acht Wochen nach dem zweiten Zyklus eine Reduktion um 68,2 % vergleichend zum prätherapeutischen Ausgangswert beobachtet werden (Ahmadzadehfar et al., 2016). Mit einer systematischen Literaturrecherche wurde die Wirkung der ^{177}Lu -PSMA-617-Therapie beim mCRPC überprüft (Patell et al., 2023). In einer Studie von Rahbar et al. (2016b) in welcher 82 Patienten eingeschlossen waren und letztendlich die Daten von 74 Patienten zur Verfügung standen, zeigten 64 % einen Rückgang des PSA-Werts. 31 % der Patienten wiesen einen Rückgang um mehr als 50 % auf. Bei 23 % konnte ein PSA-Anstieg um mehr als 25 % festgestellt werden (Patell et al., 2023; Rahbar et al., 2016b). In einer anderen retrospektiven Studie erhielten 43 PCa-Patienten im Median drei Therapiezyklen. Hier konnte bei 65,1 % der Patienten ein Rückgang des PSA dokumentiert werden. Einen Rückgang um mindestens 50 % wiesen 39,5 % auf und ein Rückgang um mindestens 90 % konnte bei 23,3 % der Patienten beobachtet werden (Patell et al., 2023; Zarehparvar Moghadam et al., 2022). Eine weitere retrospektive Studie mit 30 Patienten beurteilte die Wirksamkeit der ^{177}Lu -PSMA-617-Therapie anhand der erhobenen PSA-Werte. 18 von 30 Patienten zeigten einen Abfall um mehr als 25 %, 13 Patienten einen Rückgang um mehr als 50 %. Elf Patienten erhielten drei Therapiezyklen, wobei bei neun Männern der PSA-Wert anhaltend rückläufig war. In erneuten Bildgebungen zeigte sich bei zehn der elf Patienten mit andauerndem PSA-Rückgang ein positives Ansprechen auf die Therapie. Bei sechs Patienten, welche zudem eine Bildgebung mittels PSMA-PET/CT erhielten, lag ein Rückgang des SUVmax-Durchschnitts der

Indexläsionen um mehr als 50 % vor (Kratochwil et al., 2016; Patell et al., 2023). In einer retrospektiven Kohortenanalyse mit 191 Patienten, welche an einem PCa litten, wurde zunächst mittels ^{68}Ga -PSMA-11-PET/CT das Vorliegen von PSMA-exprimierenden Läsionen dokumentiert. Die Patienten hatten zu einem großen Anteil von 89,5 % zuvor systemische Therapieformen durchlaufen, bevor die RLT mit bis zu fünf Zyklen durchgeführt wurde. 56 % der Patienten zeigten einen PSA-Abfall um mindestens 50 %. Das Gesamtüberleben lag im Median bei zwölf Monaten, das radiologisch progressionsfreie Überleben bei sechs Monaten und das mediane Überleben ohne PSA-Progression bei vier Monaten (Meyrick et al., 2021; Patell et al., 2023). In der VISION-Studie, einer prospektiven randomisierten Phase-III-Studie, wurden 581 Patienten mit einem PSMA-positiven mCRPC in zwei Gruppen eingeteilt. Die Behandlungsgruppe (385 Patienten) erhielt bereits Standardtherapien (z.B. Hormon- und Strahlentherapien, Bisphosphonate, Denosumab sowie Glukokortikoide) als die Therapie mit ^{177}Lu -PSMA-617 durchgeführt wurde. Die Kontrollgruppe, bestehend aus 196 Patienten, erhielt lediglich die Standardtherapieformen. In der Gruppe mit RLT lag der Median für das Gesamtüberleben bei 15,3 Monaten, das mediane progressionsfreie Überleben bei 8,7 Monaten und das mediane follow-up bei 20,3 Monaten. In der Kontrollgruppe hingegen betrug das mediane Gesamtüberleben 11,3 Monate und lag somit vier Monate unterhalb des Überlebens der Behandlungsgruppe. Der Median des progressionsfreien Überlebens lag bei 3,4 Monaten und die mediane Nachbeobachtungszeit bei 19,8 Monaten. Der Anteil der Patienten, die einen PSA-Rückgang um 50 % bzw. 80 % aufwiesen, lag in der Behandlungsgruppe über dem in der Kontrollgruppe (Patell et al., 2023; Sartor et al., 2021). In einer Studie von Gupta et al. konnte zusätzlich zum PSA-Rückgang eine Schmerzlinderung durch die Therapie bei Patienten mit niedrigem Leistungsstatus und starker Vorbehandlung erreicht werden (Gupta et al., 2019). Insgesamt weist die RLT mit ^{177}Lu -PSMA-617 beim mPCa eine gute Verträglichkeit sowie ein geringes Toxizitätsprofil auf. Im Anschluss an ADT und CTx stellt sie eine wirksame Therapiemöglichkeit dar. Diese Wirksamkeit wurde in mehreren Studien gezeigt, welche sowohl retrospektiv als auch prospektiv klinisch durchgeführt wurden. Aktuell gibt es weitere laufende prospektive Studien, in welchen meist die Kombination der RLT mit anderen Therapien geprüft wird (Patell et al., 2023).

1.6. Fragestellung und Ziel der Arbeit

Das mCRPC geht mit einer schlechteren Prognose und Therapierbarkeit als das lokal begrenzte Prostatakarzinom einher. Oftmals wurde ein Großteil der Therapiemöglichkeiten bereits ausgenutzt, sodass als zusätzlich vorhandene Option eine Therapie mit dem radioaktiven ^{177}Lu -PSMA-617 besteht, um eine Lebensverlängerung um einige Monate zu erreichen und die Lebensqualität zu steigern. Jedoch ist diese Form der Therapie, welche im Jahr 2022 zugelassen wurde, nicht kurativ, sondern palliativ ausgelegt und soll die Größe der Metastasen und, wenn noch vorhanden, auch des Primärtumors verringern.

Ziel dieser Arbeit ist ein Vergleich der Wirkung der ^{177}Lu -PSMA-617-Therapie auf Lymphknotenmetastasen, Knochenmetastasen und den Primärtumor beim mCRPC. Dabei wurde das Therapieansprechen im Hinblick auf die Veränderungen verschiedener Werte, welche im ^{68}Ga -PSMA-PET/CT gemessen wurden, bewertet. Anhand mehrerer ausgewählter Parameter und deren Veränderungen im Therapieverlauf sollte die Therapiewirkung auf die erhobenen Parameter festgestellt und die Signifikanz dieser Veränderung berechnet werden. Somit kann Kenntnis davon erlangt werden, ob die ^{177}Lu -PSMA-617-Therapie besser auf die Metastasen in Knochen oder Lymphknoten oder auf den Primärtumor in der Prostata wirkt. Je nach Ansprechen der betroffenen Regionen ergibt sich daraus eine Konsequenz für die weitere Therapie beim mCRPC. Falls sich die RLT mit ^{177}Lu -PSMA-617 z.B. günstiger auf die Metastasen auswirkt, kann im Anschluss an die Therapie bei den Patienten eine zusätzliche RTx des Primärtumors angedacht werden. Durch diese Kombinationstherapie könnte sowohl die Ausbreitung der Metastasen durch die ^{177}Lu -PSMA-617-Therapie verringert als auch die Behandlung des Primärtumors mit einer lokal wirksamen RTx durchgeführt werden. Auch eine mögliche unterschiedliche Wirkung auf ossäre oder lymphogene Metastasen kann bei der Therapieplanung eine Rolle spielen. Mithilfe der vorliegenden Arbeit soll eine Tendenz der Therapieeinsätze beim mCRPC, bei welchem andere Therapieformen nicht mehr ausreichend wirksam sind, herausgestellt werden. Es soll insgesamt erhoben werden, ob sich der Einsatz einer ^{177}Lu -PSMA-617-Therapie bei einer vorliegenden individuellen Metastasierung lohnen könnte.

2. Materialien und Methoden

2.1 Auswertung und Patientenkollektiv

In der vorliegenden Arbeit wurde die Auswertung an Bildmaterial von PET/CT-Untersuchungen bei einer Gruppe von Patienten vorgenommen, welche im Rahmen ihres mCRPC eine Therapie mit dem Radioliganden ^{177}Lu -PSMA-617 in der Klinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Bonn erhalten haben. Die Daten wurden retrospektiv im Sinne eines Längsschnitts zu mindestens zwei Zeitpunkten erhoben. Die Patientendaten und die Bilddateien der PET/CT-Untersuchungen, anhand derer die Werte gemessen wurden, stammen aus den Jahren 2014 bis 2019. Es wurden insgesamt die Daten von 55 Patienten erhoben, welche ausschließlich männlichen Geschlechts sind. Die Männer waren zu Therapiebeginn zwischen 43 und 86 Jahre alt, wobei der Altersdurchschnitt bei 70 Jahren lag (69,6 Jahre).

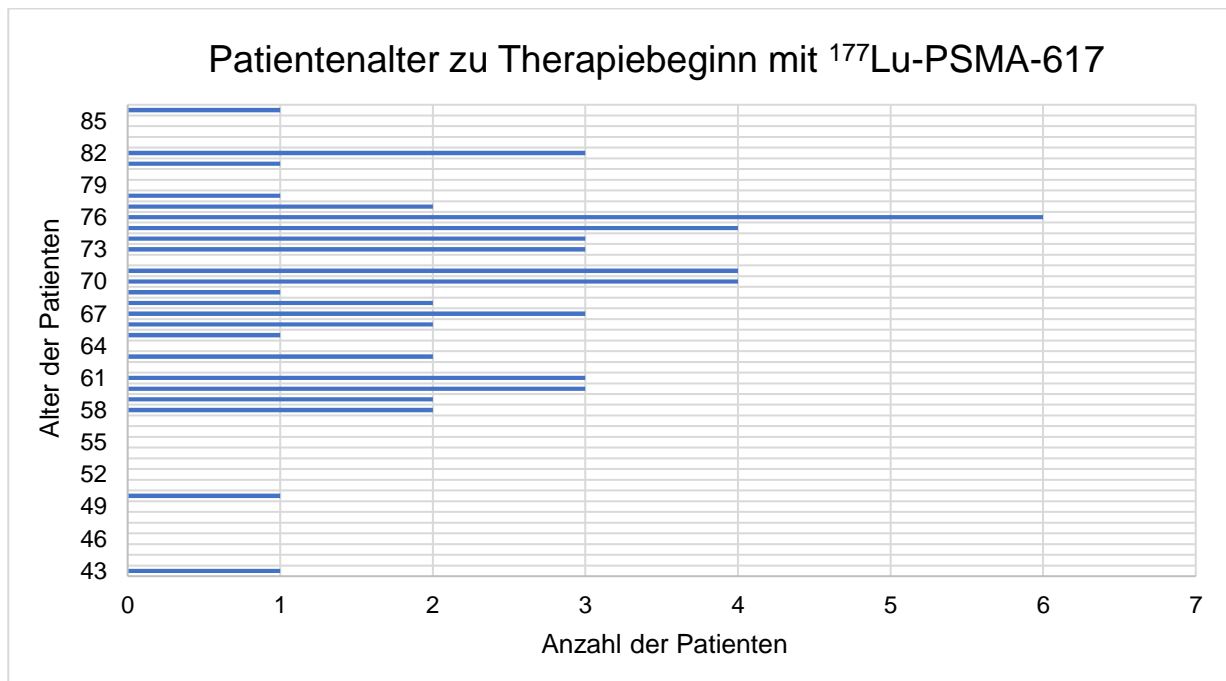


Abb. 1: Altersverteilung der 55 Patienten zu Therapiebeginn. Es wird deutlich, dass der größte Anteil der Patienten zu Therapiebeginn zwischen 60 und 80 Jahre alt war.

2.2 Aufnahmekriterien und Ausschlusskriterien

Für die Datenerhebung wurden Patienten ausgewählt, bei denen ein diagnostiziertes kastrationsresistentes mPCa vorlag und andere bereits durchgeführte Therapieoptionen

nicht mehr ausreichend anschlugen. Im Auswertezeitraum handelte es sich bei der RLT mit ^{177}Lu -PSMA-617 noch nicht um ein Routineverfahren, d. h., es wurde jeweils für die Patienten geprüft, ob diese Form der Therapie als individueller Heilversuch in Frage kommt. Die Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (2016) empfiehlt jedoch einige Kriterien, die vor Therapiebeginn vorliegen sollten, und welche auch bei den Patienten in der Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Bonn für die vorliegende Arbeit beachtet wurden: Die Patienten leiden unter einem histologisch nachgewiesenen PCa mit einer nicht-resektablen Metastasierung. Trotz leitliniengerechter Behandlung kommt es zu einem Tumorprogress, wobei sich das PCa als kastrationsresistent darstellt. Therapien mit Xofigo/Abirateron/Enzalutamid oder eine CTx bestehend aus Docetaxel/Cabazitaxel weisen keine ausreichend vorhandene Wirkung auf bzw. die körperlichen Reserven des Individuums fehlen für eine Chemotherapie. Zusätzlich sollte eine ausreichende PSMA-Expression des Primärtumors sowie der Metastasen mittels eines PSMA-PET/CT nachgewiesen werden, um eine Wirkung durch die RLT zu erreichen. In der laborchemischen Kontrolle ist eine Knochenmarkreserve mit einer Leukozytenzahl von mehr als 3.000/ μl und einer Thrombozytenzahl von mehr als 75.000/ μl relevant. Zudem darf die Nierenfunktion allenfalls gering eingeschränkt sein, um eine verminderte Ausscheidung und eine damit einhergehende Akkumulation des Radiopharmakons im Körper zu verhindern. Der Wert des Kreatinins sollte dafür unter dem zweifachen Wert des oberen Normwerts liegen. AST oder ALT sollten bestenfalls unter dem Fünffachen des oberen Normwerts liegen. Zur letzten myelosuppressiven Therapie wird normalerweise ein Mindestabstand von sechs Wochen eingehalten (Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin, 2016). Die Patienten wurden unabhängig von der histologischen Entität des PCas und des GS eingeschlossen. Es wurden Patienten ausgewählt, welche im Verlauf ihrer Tumorerkrankung der Prostata Lymphknoten- und/oder Knochenmetastasen aufwiesen. Dabei war nicht relevant, ob zudem noch weitere Metastasen wie im Gehirn oder anderen Organen vorlagen. Bei allen eingeschlossenen 55 Patienten lag zur ersten PET/CT-Untersuchung eine Anreicherung des Radioliganden in der Prostataloge vor. Bei 49 Patienten waren Lymphknotenmetastasen und bei 51 Patienten Knochenmetastasen feststellbar. Die Männer waren ausschließlich Patienten der Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Bonn. Nach Diagnosestellung eines PCas erhielt ein Teil der Patienten zunächst einmal eine RPE oder eine lokale Bestrahlung des Tumors. Da häufig Rezidive entstanden oder auch bei bereits

primär vorliegender Metastasierung, wurde die Therapie auf eine Hormontherapie ausgeweitet, welche jedoch im Verlauf aufgrund von Resistenzentstehungen nicht mehr ausreichend wirksam war. Auch systemisch durchgeführte CTx waren nach einiger Zeit wirkungslos. Die Patienten erhielten die ^{177}Lu -PSMA-617-Therapie somit nur, wenn alle anderen Möglichkeiten der lokalen und systemischen Therapieoptionen ausgeschöpft waren. Einzelne Patienten hatten bereits zuvor eine Therapie mit ^{177}Lu -PSMA-617 in auswärtigen Kliniken erhalten, bevor sie am Universitätsklinikum Bonn vorstellig wurden. Diese können aufgrund fehlender vorhandener Bildgebung jedoch nicht in dieser Arbeit berücksichtigt werden.

Da die RLT nur beim mCRPC zur Behandlung genutzt wird und in fortgeschrittenen Stadien keine kurative Wirkung zu erwarten ist, stellt sie nicht die first-line Therapie beim PCa dar. Aus diesem Grund haben alle 55 Patienten zuvor mindestens eine weitere, meistens jedoch mehrere, Therapieformen erhalten. Dabei wurden gleiche, aber auch teilweise sehr unterschiedliche Behandlungen bei den einzelnen Patienten gewählt. Am häufigsten wurde mittels ADT behandelt. Bei 52 der 55 Patienten war dies der Fall. Hier wurde vor allem die antihormonelle Therapie mit Antiandrogenen und GnRH-Analoga in Kombination oder in Einzelform verabreicht. Oft steigt zu Beginn der Gabe von GnRH-Analoga das Testosteron an, sodass eine zusätzliche Gabe von Antiandrogenen indiziert ist. Insgesamt erhielten 26 Patienten eine Therapie mit Antiandrogenen, wobei bei 18 Patienten Bicalutamid, bei drei Flutamid, bei zwei Cyproteronacetat und bei drei Patienten eine unbekannte Androgendeprivation eingesetzt wurden. Bei fünf Patienten wurde die antihormonelle Behandlung während der ^{177}Lu -PSMA-Therapie fortgesetzt. GnRH-Analoga erhielten 37 Patienten, davon 18 Leuprorelin, fünf Buserelin, vier Goserelin, drei Triptorelin und sieben ein unbekanntes GnRH-Analogon. Während der RLT wurde die Gabe bei 16 Patienten fortgeführt. Zur Hemmung der Testosteron-Produktion wurde bei 30 Patienten Zytiga (Abirateron) verwendet. Bei zehn Männern war das Medikament auch während der ^{177}Lu -PSMA-617-Therapie weiterhin Bestandteil der Therapie. 32 Patienten hatten zuvor bereits eine Therapie mit Xtandi (Enzalutamid) erhalten, 15 davon auch während der RLT. Auch GnRH-Antagonisten in Form von Degarelix waren zuvor bei fünf Patienten eingesetzt worden. Im Rahmen einer RPE wurde bei 15 Patienten nach Diagnosestellung eines PCas die Prostata entfernt, wobei meistens eine transurethrale Resektion vorgenommen wurde, teilweise auch mit Resektion von Anteilen der Blase. Bei 14 Patienten wurde eine

Radiatio der Prostata durchgeführt, wobei fünf dieser Patienten zuvor bereits eine Resektion der Prostata erhalten hatten. Bei den ausgeführten CTx handelte es sich um Taxane, wobei Docetaxel und auch Cabazitaxel die Zytostatika der ersten Wahl waren. Bei insgesamt 34 der 55 Patienten war die CTx Teil der Behandlung. Es wurden durchschnittlich sieben Zyklen durchgeführt. Die RNT mit Xofigo (radioaktives ^{223}Ra -Dichlorid) wurde bei 18 Patienten mit ein bis sechs Zyklen eingesetzt. Im Mittel wurden 4,5 Zyklen durchgeführt. Bei einem der 55 Patienten wurde eine zweifache Laserablation der Prostata vorgenommen. Zusätzlich zu weiteren Therapiemöglichkeiten wurden bei einigen Patienten lokale RTx der Lymphknoten- und Knochenmetastasen sowie stabilisierende Operationen vollzogen. 20 Patienten erhielten eine ossäre Bestrahlung einer oder mehrerer Metastasen. Bei zwei Patienten wurden Lymphknotenregionen, bei weiteren zwei Patienten die Mamillen und bei je einem Patienten der Sehnerv und eine Hirnmetastase bestrahlt. Operativ wurde bei drei Patienten die Wirbelsäule teilweise stabilisiert, zwei bekamen eine Lymphadenektomie, einem wurde eine occipitale Metastase entfernt und ein weiterer Patient erhielt eine Harnleiterschiene. Zur ossären Protektion wurde bei über 50 % der Patienten eine Therapie mit Xgeva (Denosumab) oder Zometa (Zoledronsäure) verordnet. 21 Patienten erhielten den Antikörper Denosumab zur Prävention von ossären Komplikationen wie pathologischen Frakturen bei Metastasenbildung. Dieser stellt einen Antikörper gegen den RANK-Liganden dar und hemmt die Osteoklastenaktivierung. Bei 13 der 21 Patienten wurde die Therapie auch während der ^{177}Lu -PSMA-617-Therapie fortgesetzt. Bei 13 Patienten wurde die Knochenprotektion mithilfe des Bisphosphonats Zoledronsäure ausgeführt, fünf erhielten das Medikament auch während der RLT. Acht Patienten waren bereits zuvor schon mit der ^{177}Lu -PSMA-617-Therapie behandelt worden. Dabei wurden zwischen einem und fünf Zyklen durchgeführt, im Durchschnitt waren es 3,1 Zyklen. Bei jeweils einem Patienten wurden eine Hyperthermie-Therapie, eine HIFU-Behandlung, Brachytherapie und Misteltherapie vorgenommen.

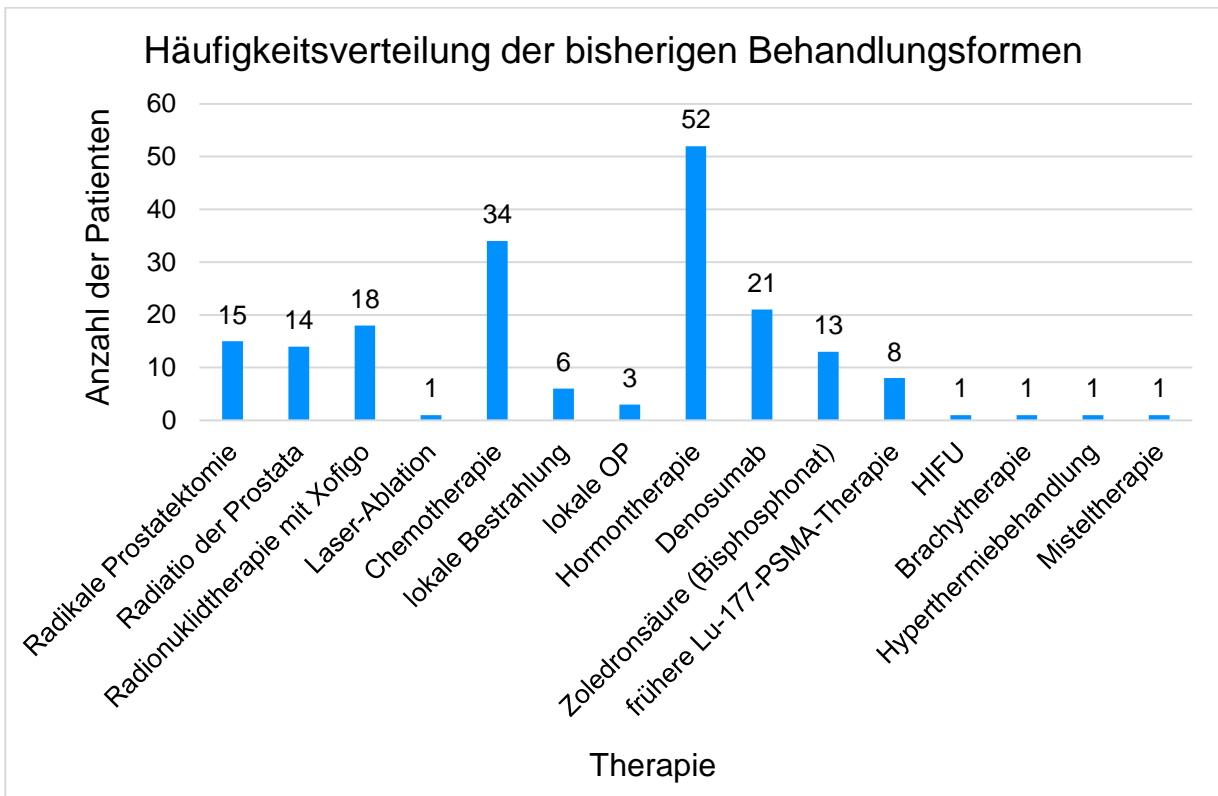


Abb. 2: Häufigkeitsverteilung der zuvor eingesetzten Behandlungsformen. Insbesondere Hormon- und Chemotherapien waren häufig Teil der Therapie.

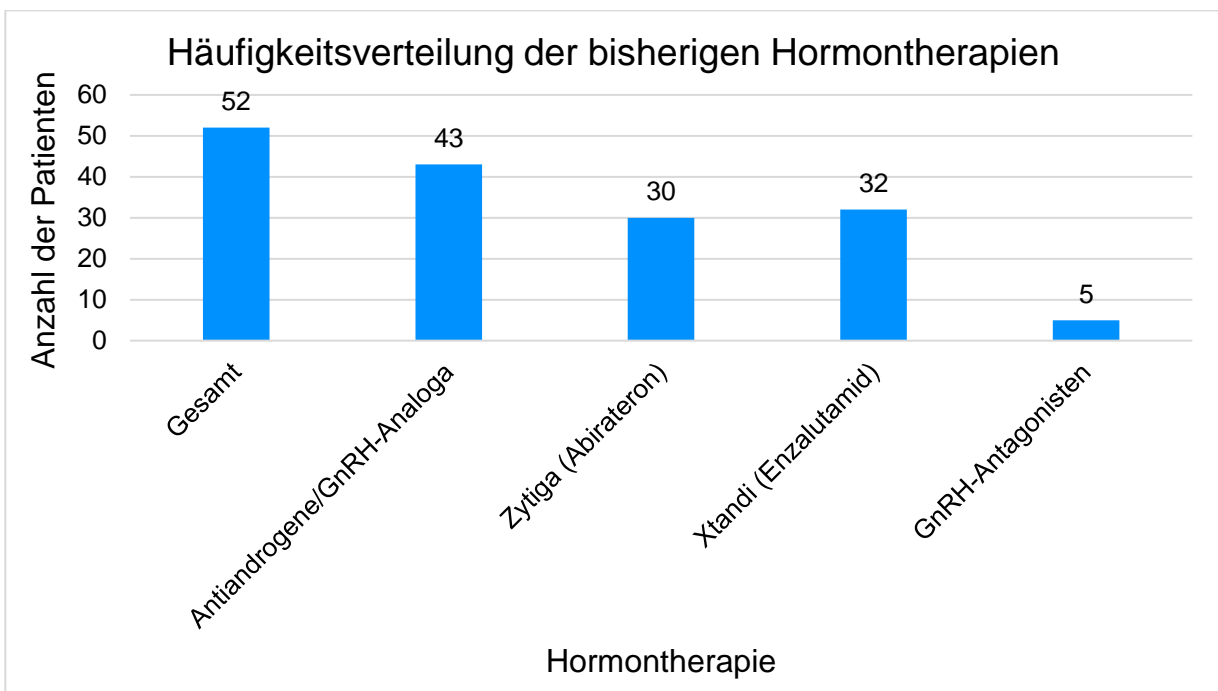


Abb. 3: Häufigkeitsverteilung der zuvor eingesetzten Hormontherapien. Bei einigen Patienten wurden mehrere Medikamente in Kombination gegeben. Am häufigsten waren Antiandrogene/GnRH-Analoga Teil der Hormontherapie.

2.3 Durchführung der PET/CT-Untersuchung

Um den Zustand der Metastasierung sowie die PSMA-Expression festzustellen, wurde bei allen Patienten vor dem ersten Zyklus der ^{177}Lu -PSMA-617-Therapie und nach dem letzten Zyklus eine diagnostische Bildgebung mittels Ganzkörper-PSMA-PET/CT durchgeführt. Bei einigen Patienten fanden zusätzlich zwischen den einzelnen Therapiezyklen weitere PET/CT-Aufnahmen statt. Dabei wurden PET- und CT-Daten innerhalb einer Untersuchung als Hybridverfahren erhoben.

Die PET/CT-Aufnahmen wurden in der Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Bonn mit einem Biograph Sensation 2 PET/CT-Gerät der Firma Siemens (Siemens Healthineers in Erlangen) durchgeführt. Das axiale Gesichtsfeld der PET-Komponente betrug 16,2 cm und das transversale Gesichtsfeld 58,5 cm. Bei einem Radius von 10 mm lagen die axiale und die transversale Auflösung bei 6,0 mm bzw. 6,5 mm. Bei den CT-Aufnahmen wurde eine native Zweischicht-Spiral-CT in low-dose-Technik verwendet. Vor der Bildaufnahme sollte die Blase entleert werden, um die Anreicherung des Tracers innerhalb der Prostataloge optimal messen zu können. Da die PSMA-Liganden hauptsächlich über die Nieren und somit die Harnblase ausgeschieden werden, ist die prädiagnostische Harnblasenentleerung relevant. Jedem Patienten wurde eine gewichtsspezifische Menge von 1,8 bis 2,2 MBq/kgKG des PSMA-Liganden ^{68}Ga -DKFZ-PSMA-11 intravenös injiziert. Die Applikation wurde gemeinsam mit einer Nachinjektion von 10 ml Kochsalzlösung (0,9 %) in Form eines Bolus verabreicht. Vor Injektion fand eine Kontrolle der ^{68}Ga -DKFZ-PSMA-11 Lösung statt, bei der visuell eine farblose, klare Lösung ohne sichtbare Partikel vorliegen sollte. Mit einem pH-Indikatorstreifen wurde ein pH-Wert von vier bis acht bestätigt (Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin, 2019). Zur besseren Darstellung des Harnabflustraktes wurden den Patienten im Anschluss 20 mg Furosemid und Flüssigkeit post injectionem verabreicht. Der Aufnahmebeginn lag ungefähr bei 50 bis 70 Minuten nach Injektion. Insgesamt wurden sieben bis acht Bettpositionen durchgeführt, welche jeweils vier Minuten andauerten. Bei jeder PET-Aufnahme beinhaltete der Ausschnitt die Höhe des Vertex (Scheitel) bis zum proximalen Oberschenkel des Patienten. Die Patienten wurden, soweit möglich, darauf hingewiesen, die Arme während der Untersuchung oberhalb des Kopfes zu positionieren, sodass auf den Aufnahmen nur der proximale Oberarm sichtbar war. Die Bilder wurden für die CT-Aufnahmen in 512 x 512

Pixel und für die PET-Aufnahmen mittels Ordered-Subset Expectation Maximization (OSEM) Algorithmus mit vier Iterationen und sechzehn Subsets in 128 x 128 Pixel rekonstruiert. Die Rekonstruktion fand in axialer, coronaler und sagittaler Schnittführung statt. Die Größe der Voxel lag bei 5,3 mm x 5,3 mm x 5 mm. Die Umsetzung der Schwächungs- und Streu-Korrektur erfolgte CT-basiert. Im Anschluss an die Therapie wurde bei jedem Patienten erneut eine PET/CT-Aufnahme angeordnet, um den Vergleich zum prätherapeutischen Zustand anfertigen zu können. Diese PSMA-PET/CT-Aufnahme erfolgte meist ca. sechs bis acht Wochen im Anschluss an den letzten geplanten Therapiezyklus. Teilweise wurden bereits zwischen den einzelnen Zyklen Aufnahmen angefertigt, um einen Zwischenstand zu erhalten und die folgende Therapieplanung optimieren zu können. Dabei war relevant, dass die Patienten jeweils in der exakt gleichen Position wie bei den Voraufnahmen gelagert wurden, um eine optimale Vergleichbarkeit zu schaffen.

2.4 Auswertung der Laborwerte

Des Weiteren wurden durch Blutentnahmen mehrere Laborparameter wie beispielsweise Tumormarker erhoben. Die hier relevanten Marker waren PSA, ALP und knochenspezifische ALP. Sie wurden während der gesamten Therapie regelmäßig erhoben, wobei die Blutentnahme meist am Tag vor jedem Therapiezyklus stattfand. Eine Abnahme der Tumormarker PSA, ALP und knochenspezifische ALP wurde als Therapieansprechen gewertet. Anhand der Veränderung der erhobenen Werte im Verlauf konnten die Patienten in Gruppen mit „Respondern“ und „Non-Respondern“ eingeteilt werden. „Responder“ waren Patienten mit Absinken der erhobenen Werte im Therapieverlauf. Diese Einteilung wurde für mehrere Zeitpunkte vorgenommen.

2.5 Intervention mit der ¹⁷⁷Lu-PSMA-617-Therapie

Die Therapie mit ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 wurde meist in mehreren Zyklen geplant. Bei den eingeschlossenen 55 Patienten wurden anschließend zwischen einem und acht Zyklen durchgeführt, im Durchschnitt waren es 3,1 Zyklen pro Patienten. Für die Durchführung eines Therapiezyklus erfolgte ein stationärer Aufenthalt auf der nuklearmedizinischen Station von drei Tagen. Dabei wurden die Patienten vor jedem Zyklus über den

Therapieablauf, die Strahlenschutzmaßnahmen und die potenziell auftretenden Nebenwirkungen aufgeklärt. Vor Beginn des ersten Zyklus wurde zusätzlich eine MAG3-Nierenzintigraphie durchgeführt, um eine Abflussstörung der Harnwege auszuschließen und das damit einhergehende Risiko der Akkumulation des Liganden im Körper zu reduzieren. Da das radioaktive ^{177}Lu über die Nieren ausgeschieden wird, wäre eine Abflussstörung eine relevante Kontraindikation, da es ansonsten im Körper verbleiben könnte. Beim Auftreten relevanter Nierenfunktionseinschränkungen im Rahmen der laborchemischen Kontrollen oder anderen nephrologischen Untersuchungen ist eine erneute Szintigraphie der Nieren in Betracht zu ziehen. Die Verringerung der Nierenfunktion gehört zu den relevanten Nebenwirkungen der ^{177}Lu -PSMA-617-Therapie. Sie ist häufig ausscheidungsbedingt. Eine weitere potenziell auftretende zu erwähnende Nebenwirkung ist die Xerostomie, da sich vermehrt PSMA-Liganden in den Speicheldrüsen anreichern. Die Anreicherung wird auch in den PET/CT-Aufnahmen deutlich. Fakultativ kann die Durchführung einer Speicheldrüsenzintigraphie angeordnet werden. Zudem sind eine Hämatotoxizität durch die Nähe ossärer Metastasen zum Knochenmark, Abgeschlagenheit und ein reduzierter Allgemeinzustand möglich. Dementsprechend sind regelmäßige laborchemische Blutentnahmen erforderlich. Die Kontrollen erfolgten mindestens zu jedem durchgeführten Therapiezyklus in der nuklearmedizinischen Abteilung. Im ambulanten Rahmen sollen in einem Abstand von drei bis vier Wochen zum vorausgegangenen Therapiezyklus Laborkontrollen erfolgen. Neben den zuvor erwähnten Nierenfunktionsparametern und einem Differentialblutbild sind prätherapeutisch vor allem PSA, ALP und knochenspezifische ALP relevant. Obligate Laborparameter sind Kalium, Chlorid, Kreatinin, LDL, Bilirubin gesamt, AST, CRP, kleines Blutbild, ALP und PSA (Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin, 2016). Im Anschluss an die Auswertung des durchgeführten PSMA-PET/CT und der Blutentnahme mit Bestimmung der relevanten Laborparameter wurde mit der eigentlichen Therapie, basierend auf der Substanz ^{177}Lu -PSMA-617, begonnen. Dafür wurde bei den Patienten ab 30 Minuten vor Infusion mit einer Kühlung der Speicheldrüsen begonnen, um einer starken Durchblutung selbiger vorzubeugen. Da während der Therapie ^{177}Lu -PSMA-617 von den Speicheldrüsen aufgenommen wird, soll durch die Verringerung der Durchblutung eine verstärkte Aufnahme des ^{177}Lu -PSMA-617 verhindert werden. Zusätzlich erfolgte 30 Minuten vor Injektion der RLT eine Einnahme eines Antiemetikums, z.B. Ondansetron. Auf das Antiemetikum folgte intravenös langsam die

Verabreichung des ^{177}Lu -PSMA-617 gemeinsam mit einer Flüssigkeitsgabe von 500-1.000 ml als Infusion. Am Universitätsklinikum Bonn wird den Patienten des nuklearmedizinischen Fachbereichs eine Standardaktivität von 6,4 GBq injiziert. Damit wird der Empfehlung einer Standardaktivität von 6 GBq nachgegangen (Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin, 2016). Im Anschluss an die Applikation wurden die Speicheldrüsen zur Prävention einer möglicherweise auftretenden Xerostomie für weitere vier Stunden gekühlt. Abhängig vom Metastasierungsmuster soll zusätzlich mithilfe von Prednisolon die Entstehung von Ödemen, welche durch den Tumorzerfall und eine dadurch bedingte Obstruktion entstehen können, verhindert werden. Das Kortikosteroid wird prophylaktisch ab dem Tag der Therapie für 14 Tage verabreicht, wobei meist mit einer Anfangsdosis von 20 mg am Tag per os begonnen wird. Nach einer gewissen Zeit ist die Verteilung des ^{177}Lu -PSMA-617 im Körper abgeschlossen, sodass am zweiten Tag des stationären Aufenthalts, welcher somit den Folgetag der Therapieinfusion darstellt, in der nuklearmedizinischen Abteilung regelhaft eine Ganzkörperaufnahme mittels Szintigraphie durchgeführt werden kann. Mit der planaren Ganzkörperszintigraphie kann die Verteilung und Bindung des Radiopharmakons ^{177}Lu -PSMA-617 an den Primärtumor und die Metastasen untersucht werden. Ggf. kann zusätzlich zur Ganzkörperszintigraphie eine SPECT/CT-Aufnahme ergänzend erfolgen. In der Darstellung können bereits Anreicherungen an den betroffenen Stellen festgestellt werden. In der post-therapeutischen Phase dient dies u.a. der Qualitätskontrolle. 48 bis 72 Stunden nach der Infusion konnte die Entlassung der Patienten erfolgen. Dieser Zeitraum der Überwachung im Rahmen des Aufenthalts nach Applikation der Therapie ist aus strahlenschutzrechtlichen Gründen aufgrund der direkten Gamma-Emission und der Ausscheidung des Nuklids über den Urin notwendig. Hierbei sollte die Gamma-Emission mittels Dosimetrie überprüft werden. Meist wurden zunächst zwei Therapiezyklen in einem Abstand von acht Wochen geplant. Nach einer Re-Evaluation der Indikation, ungefähr vier bis sieben Wochen nach dem zweiten Zyklus, können weitere Behandlungen mit ^{177}Lu -PSMA-617 geplant werden. In der Zeitspanne zwischen den Therapiezyklen soll die medizinische Betreuung vom behandelnden Onkologen bzw. Urologen sowie die ambulante Blutentnahme zwischen den Zyklen vorgenommen werden. Obligate Laborparameter sind Kalium, Chlorid, Kreatinin, LDH, Bilirubin gesamt, AST, CRP, kleines Blutbild, ALP und PSA regelmäßig alle vier Wochen. Achtwöchentlich bzw. fakultativ kann die laborchemische Untersuchung von Natrium, ein

Differentialblutbild, Testosteron, TSH, Gerinnungsparameter und Urin-Stix angeordnet werden. Zudem findet zu jedem Zyklus eine klinische Untersuchung statt. Fakultativ kann nach je zwei Zyklen erneut eine MAG3-Nierenszintigraphie und auch eine Speicheldrüsenszintigraphie erfolgen. Empfohlen ist eine PSMA-Bildgebung nach jeweils zwei Therapiezyklen mit ^{177}Lu -PSMA-617, wobei die Bildgebung mit einem PSMA-PET/CT präferiert wird (Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin, 2016). Hierbei kann der aktuelle Stand der Metastasierung und die Wirksamkeit der Therapie erhoben werden.

2.6 Datenerfassung und Zielvariablen

Es wurden in der Datenerfassung retrospektiv verschiedene Werte in den PET/CT-Aufnahmen ausgemessen. Dazu wurden die Anreicherungen im PSMA-PET anhand der Intensität ihrer Nuklidanreicherung und die dazu gehörige morphologische Korrelation in den low-dose-CT-Aufnahmen hinzugezogen. Im PSMA-PET wurden bei jedem Patienten die Tracer-Anreicherung beim Primärtumor in der Prostataloge und aufgrund ihrer deutlichen Größe ausgewählte Metastasen in den Lymphknoten und Knochen gemessen.

Folgende Werte wurden jeweils in der Prostataloge, bei Lymphknoten- und Knochenmetastasen ausgemessen:

- SUVmax
- SUVmean
- HUmax
- HUmean

Die Abkürzung SUV steht für den „Standardized Uptake Value“ und beschreibt die Tracer-Anreicherung aufgrund der PSMA-Bindung des Liganden an die PSMA-Rezeptor-exprimierenden Tumorzellen. Es wurde sowohl der maximale Wert (SUVmax) als auch der durchschnittliche Wert (SUVmean) innerhalb einer Metastase/Anreicherung erhoben. Die HU-Werte stehen für „Hounsfield Units“ und auch hier wurden der maximale und der durchschnittliche Wert der gewählten Metastasen in den CT-Aufnahmen gemessen.

Die Anzahl der relevanten Strukturen schwankte bei den Patienten stark. Bei jedem Patienten wurden, falls vorhanden, mindestens je fünf Anreicherungen in Lymphknoten und in Knochen ausgemessen. Da einige Patienten jedoch weniger als fünf oder gar keine Metastasen in den erwähnten Organen aufwiesen, wurden die bei diesen Patienten in

geringerer Anzahl vorliegenden Anreicherungen erfasst. In der Prostataloge hingegen konnten bei allen 55 Patienten die gewählten Werte bestimmt werden.

SUVmax und SUVmean wurden je nach Intensität der Tracer-Anreicherung in den PET-Aufnahmen vermessen. Dazu wurden an jeder relevanten Stelle am Punkt der maximalen Ausbreitung des Tumors bzw. der Metastase manuell die Werte in der PET-Aufnahme bestimmt. Dabei wurde darauf geachtet, die richtige Größe des Tumors bzw. der Metastase auszumessen und nicht weitere anreichernde Korrelationen einzubeziehen.

Im morphologischen Korrelat konnten zudem für die Primärtumoren und die Metastasen die HUmax- und HUmean-Werte in den CT-Aufnahmen ausgemessen werden.

In den Abbildungen 4, 5 und 6 sind beispielhaft Messungen der SUV- und HU-Werte dargestellt.

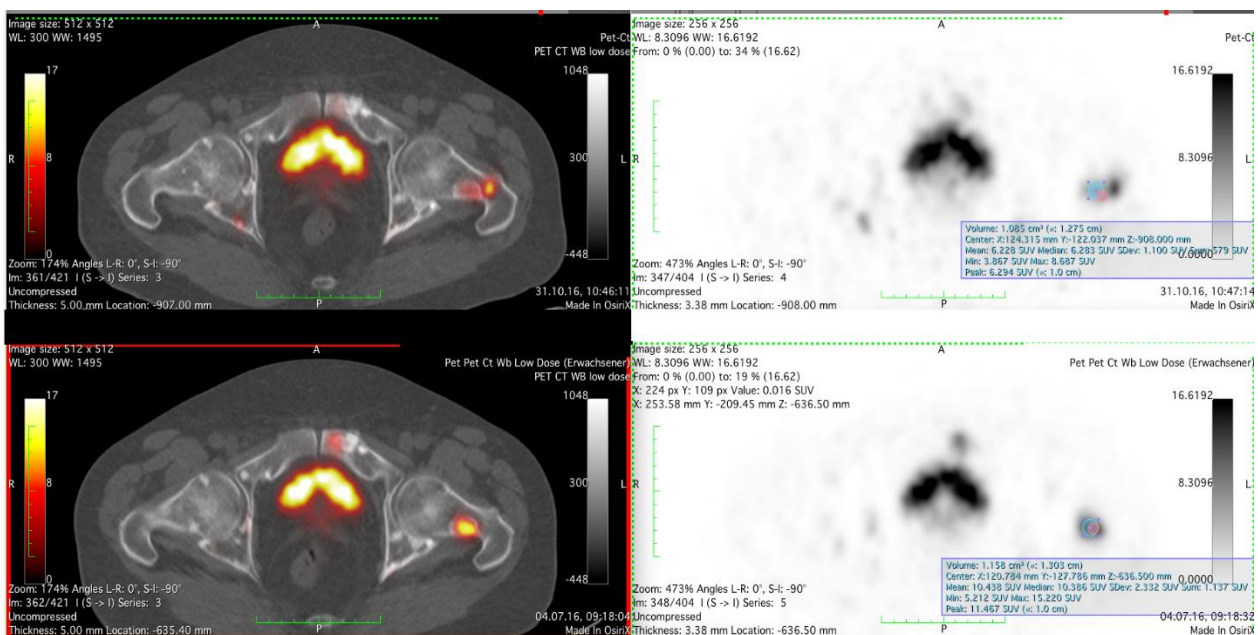


Abb. 4: PET/CT-Aufnahme des Femurkopfs mit SUV-Messung. Auf der Aufnahme der Hüfte ist im linken Femurhals dorsalseitig eine Metastase erkennbar. In der unteren Hälfte der Abbildung sind Aufnahmen vom Zeitpunkt vor dem ersten Zyklus und im oberen Anteil Aufnahmen posttherapeutisch nach dem zweiten Zyklus abgebildet. Hierbei wurden jeweils für beide Zeitpunkte die Parameter SUVmax und SUVmean ausgemessen. Vor der Therapie betrug der hier gemessene SUVmax-Wert 15,22, nach dem zweiten Zyklus verringerte sich die Anreicherung auf 8,69. Der SUVmean-Wert sank von 10,44 auf 6,23. Somit betrug die Abnahme von SUVmax für diese Metastase für den Zeitraum der ersten beiden Zyklen 6,53 und die von SUVmean 4,21.

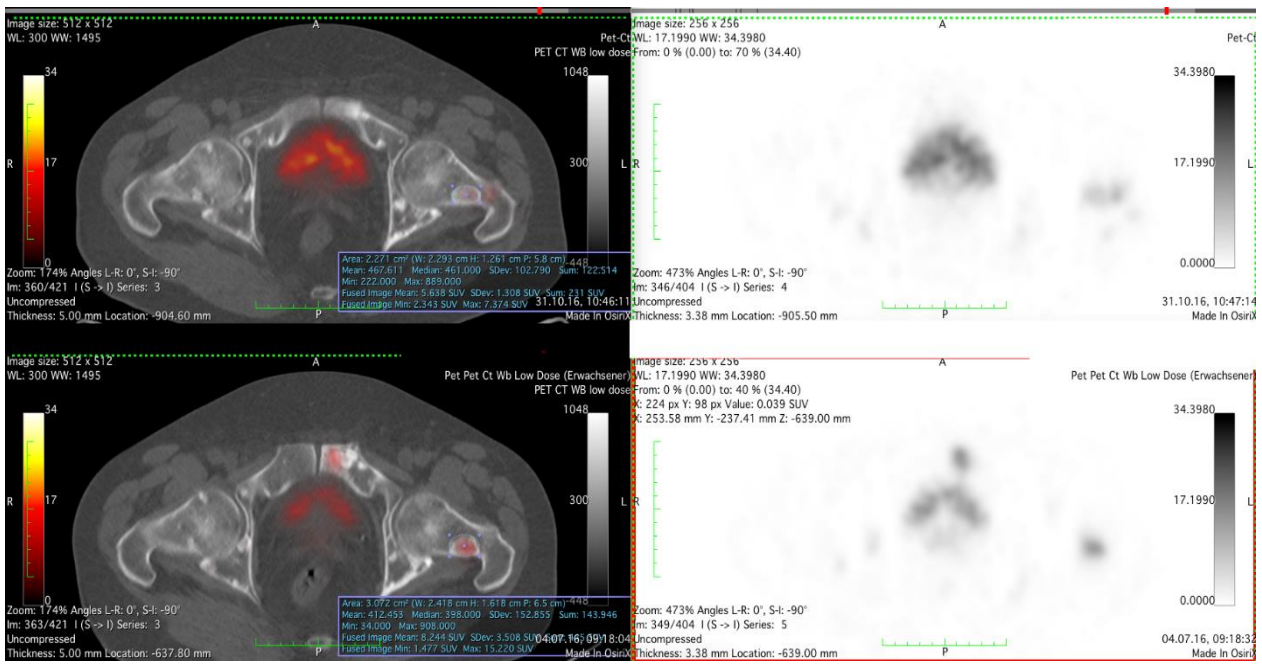


Abb. 5: PET/CT-Aufnahme des Femurkopfs mit HU-Messung. Auf der Aufnahme der Hüfte ist eine Metastase im linken Femurkopf (gleiche Position wie in Abbildung 4) erkennbar. Auf der unteren Hälfte ist die Aufnahme vor dem ersten Therapiezyklus und auf der oberen Hälfte posttherapeutisch nach dem zweiten Zyklus zu erkennen. Hier wurden HUmax und HUmean gemessen. Dazu wurde die Metastase im CT-morphologischen Korrelat ausgemessen. Der HUmax-Wert betrug im vorliegenden Fall vor der Therapie 908 HU, nach der Therapie 889 HU. Der HUmean-Wert lag vorher bei 412,5 HU und nachher bei 467,6 HU. Somit konnte für HUmax ein Abfall um 19 HU und für HUmean ein Anstieg um 55,1 HU berechnet werden.

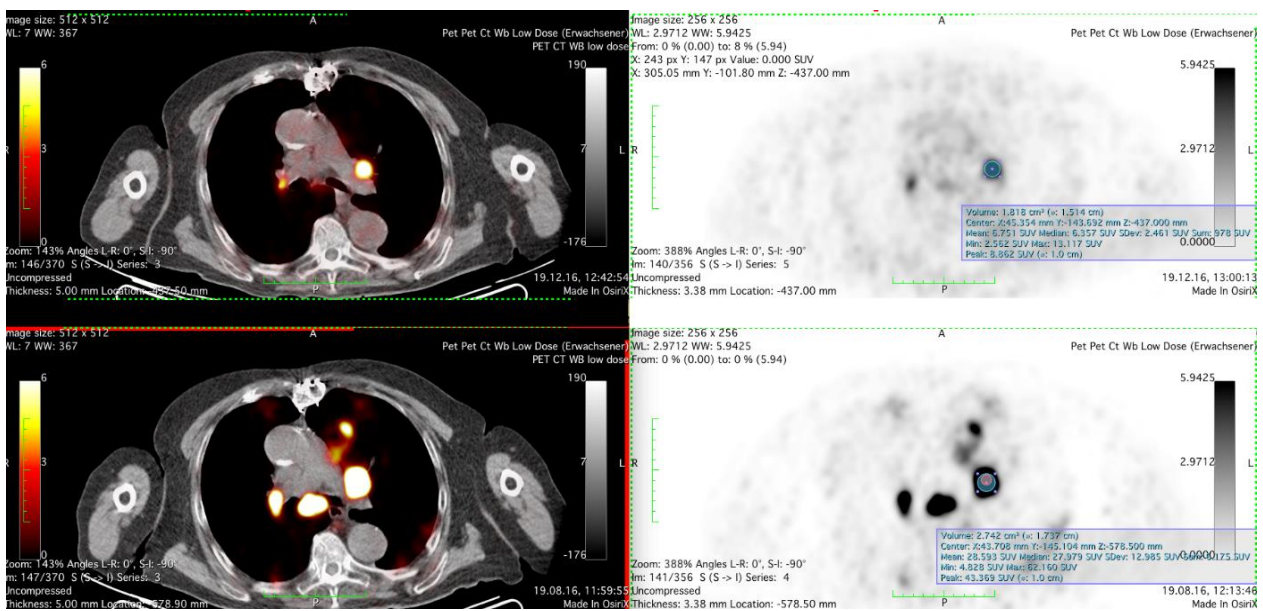


Abb. 6: PET/CT-Aufnahme des Mediastinums mit SUV-Messung. In der Abbildung sind mehrere Lymphknotenmetastasen im Bereich des Hilus zu erkennen. Beispielhaft wurde die Anreicherung einer der Lymphknoten gemessen. Prätherapeutisch (untere Hälfte der Abbildung) wurde bei dem im linken Mediastinum hilusnah gelegenen Lymphknoten ein SUVmax-Wert von 62,16 und posttherapeutisch (obere Hälfte) nach zwei Zyklen ein SUVmax-Wert von 13,12 gemessen. Der SUVmean-Wert betrug vorher 28,59 (untere Bildhälfte) und nachher (obere Bildhälfte) 6,75. Somit lag die Abnahme von SUVmax bei 49,04 und die von SUVmean bei 21,84.

2.7 Statistische Auswertung der Daten

Sowohl die statistische Auswertung der Daten als auch die Erstellung der Diagramme erfolgte mit der Software Microsoft Excel Version 2307 und IBM SPSS Statistics Version 29.0.0.0 (241). Für die statistische Auswertung wurden verschiedene Zeitpunkte (nach dem ersten, zweiten, dritten und vierten Zyklus) zur Analyse gewählt und getestet, wie sich die Therapie zu den verschiedenen Zeitpunkten jeweils auf den Primärtumor und die Lymphknoten- sowie Knochenmetastasen auswirkt. Es wurden Mittelwerte berechnet und die Veränderungen der gemessenen Parameter zu den verschiedenen Zeitpunkten mit der ^{177}Lu -PSMA-617-Therapie grafisch dargestellt. Zusätzlich wurden die Patienten in Gruppen je nach Anstieg oder Abfall der PSA- und knochenspezifischen ALP-Werte eingeteilt und anschließend betrachtet, wie sich die Therapie innerhalb der jeweiligen Gruppe auswirkte. Außerdem wurden Boxplots zur visuellen Darstellung der Veränderung der Werte an den gemessenen Läsionsorten erstellt. In diesen sind oberes und unteres Quartil, Minimum und Maximum sowie die Ausreißer abgebildet. Die Daten aller untersuchten

Kollektive wurden mithilfe der Gesamtbetrachtung von analytischen (Kolmogorov-Smirnov- und Shapiro-Wilk-Test) und grafischen Tests (Histogramm und Q-Q-Diagramm) sowie der Darstellung der Daten als Boxplot-Diagramm auf Normalverteilung geprüft. Hierbei lagen die meisten Datenreihen nicht normalverteilt vor. Da zudem bei allen Patienten mehrere Metastasen vermessen wurden, lag keine Unabhängigkeit der Daten vor. Aus diesem Grund wurden zur Berechnung lineare gemischte Modelle herangezogen, um zu prüfen, ob es eine Assoziation zwischen den untersuchten Parametern für alle drei Tumorlokalisationen über den Therapieverlauf gibt. Außerdem konnte mithilfe der linearen gemischten Modelle getestet werden, ob die Therapie bei einer der drei Lokalisationen zu größeren Veränderungen führt als bei den anderen.

Mithilfe des Programms SPSS wurde modelliert, wie auf Basis einer Gleichung von der betrachteten Gruppe auf die Gesamtheit aller PCa-Patienten geschlossen werden könnte. Die Prädiktorvariablen, welche zur Modellerstellung hinzugezogen wurden, bestanden aus Dummy-kodierten kategorialen Faktoren: den drei Lokalisations- und fünf Zeitpunkt-Variablen (vor dem ersten Zyklus, nach dem ersten, zweiten, dritten und vierten Zyklus), sowie aus der Interaktion dieser Faktoren. Die Lokalisation in der Prostata sowie der Zeitpunkt vor dem ersten Therapiezyklus wurden als Referenzkategorien definiert. Diese Variablen bilden die zu untersuchenden festen Effekte. Jedoch wurde darüber hinaus auch die Lokalisation in den Knochenmetastasen als Referenzkategorie festgelegt, um zusätzlich Vergleiche zwischen den Metastasen in Knochen und Lymphknoten ziehen zu können. Um die Messwiederholungen in den Patienten zu berücksichtigen, die sowohl über die Zeit als auch über die Lokalisationen vorliegen, wurde zusätzlich ein zufälliger Effekt in Form eines konstanten Terms für jeden einzelnen Patienten in das Modell aufgenommen. Mithilfe der erstellten Gleichung konnten im Anschluss die Assoziationen der verschiedenen Lokalisationen über mehrere Zeiträume berechnet werden, sodass inklusive des konstanten Terms 15 Parameterschätzer (β -Wert) mit p-Wert betrachtet werden konnten. In den Modellen der Untergruppen mit den „Respondern“ wurde jeweils nur ein Zeitraum betrachtet, sodass hier nur sechs Schätzer angegeben wurden. Durchgehend wurde ein Signifikanzniveau von 5 % gewählt. Da es sich um eine nichtkonfirmatorische Analyse handelt, wird auf das Adjustieren von p-Werten verzichtet.

Mithilfe von zweiseitigen Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests wurde zudem bei einem Signifikanzniveau von 5 % geprüft, ob in den verschiedenen Therapiezeiträumen eine signifikante Veränderung der einzelnen Laborparameter (PSA, ALP und knochenspezifische ALP) vorlag.

3. Ergebnisse

Im folgenden Kapitel werden die Ergebnisse der Arbeit vorgestellt. Der Fokus liegt vor-dergründig auf dem Vergleich der Wirksamkeit der ^{177}Lu -PSMA-617-Therapie auf den Primärtumor und die Metastasen in Knochen und Lymphknoten. Dabei wird zu verschiedenen Zeitpunkten erfasst, inwiefern die erhobenen Laborwerte mit den im PET/CT gemessenen Werten korrelieren.

Insgesamt wurden die Daten von 55 Patienten, welche in der Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Bonn im Zeitraum von 2014 bis 2019 mit der ^{177}Lu -PSMA-617-Therapie behandelt wurden, erhoben und ausgewertet. Dabei wurden von jedem Patienten sowohl vor Therapiebeginn als auch zu späteren Zeitpunkten, z.B. zwischen Therapiezyklen oder nach Abschluss der Behandlung, PET/CT-Aufnahmen angefertigt. In der vorliegenden Arbeit wurde zu vier verschiedenen Zeitpunkten die Wirkung der RLT betrachtet sowie insbesondere der Zeitraum von drei Zyklen analysiert. Für den Untersuchungszeitraum von einem Zyklus wurden 17 Patienten und für zwei Zyklen 22 Patienten eingeschlossen, für drei Zyklen 21 und für vier Zyklen 16 Patienten. Zudem wurden isoliert Gruppen betrachtet, bei denen im untersuchten Zeitraum der PSA-Wert oder der knochenspezifische ALP-Wert abgefallen war.

Der Ergebnisteil ist in mehrere Abschnitte gegliedert. Zu Beginn wird allgemein die Veränderung der in den PET/CT-Aufnahmen gemessenen Werte (SUVmax, SUVmean, HUm_{max}, HUmean) im Verlauf der Therapiezyklen grafisch dargestellt. Für die vier Parameter wird der Therapieverlauf anhand der Werte der drei relevanten Lokalisationen des Tumors (Prostata, Knochenmetastasen, Lymphknotenmetastasen) abgebildet. Der nächste Abschnitt beinhaltet die durch Blutentnahmen erhobenen Laborparameter PSA, ALP, und knochenspezifische ALP. Zusätzlich werden die Patienten je nach Ansprechen der Therapie aufgrund einer Laborwertveränderung in Gruppen, bestehend aus „Respondern“ und „Non-Respondern“, eingeteilt. Anschließend wird genauer darauf eingegangen, welche Veränderungen der Parameter aus den PET/CT-Aufnahmen nach drei Therapiezyklen vorlagen. Hier steht insbesondere der Vergleich zwischen Prostata, Knochen- und Lymphknotenmetastasen und deren Signifikanz-Test im Vordergrund. Dabei wird mithilfe von linearen gemischten Modellen geprüft, ob sich bei einem Signifikanzniveau von 5 % die erhobenen Parameter einer Tumorkonlokalisierung stärker verändert haben als die

Parameter der anderen Lokalisationen. Dem gegenübergestellt wird im Anschluss der Vergleich der Tumorlokalisationen bei ausschließlich der Patientengruppe, deren PSA-Wert über den Verlauf von drei Therapiezyklen um mehr als 20 % gesunken ist, sogenannte „Responder“. Im letzten Abschnitt des Ergebnisteils werden zusammenfassend verschiedene Daten tabellarisch für die Gesamtgruppe über die Zeiträume von ein, zwei, drei und vier Therapiezyklen sowie deren jeweiligen Untergruppen mit Patienten mit Abnahme des PSA-Werts oder der knochenspezifischen ALP dargestellt. Dabei wird auf die Anzahl und Mittelwerte der erhobenen Parameter zu den jeweiligen Zeitpunkten für die drei Tumorlokalisationen eingegangen. Zudem wird sich mit der Fragestellung befasst, ob die einzelnen Parameter im Therapieverlauf signifikant gesunken sind. In den abschließenden Tabellen sind die Ergebnisse der linearen gemischten Modelle, mit welchen die Unterschiede der Veränderungen von Prostata, Knochen- und Lymphknotenmetastasen zu den untersuchten Zeiträumen vergleichend auf deren Signifikanz getestet wurden, dargestellt.

3.1 Verlauf der Parameter SUVmax, SUVmean, HUmax und HUmean über den Zeitraum der ersten vier Therapiezyklen

Zur allgemeinen Übersicht werden zu Beginn die Mittelwerte für jeden Parameter im Verlauf der Therapiezyklen in Form von Diagrammen dargestellt. Dafür wurden die Werte aller gemessenen Läsionen der Patienten jeweils für die Kategorien Prostata, Knochenmetastasen und Lymphknotenmetastasen für jeden Zeitpunkt arithmetisch gemittelt. Dazu wurde für jeden einzelnen Patienten ein Mittelwert für jede der drei Lokalisationen gebildet und aus den Mittelwerten aller Patienten anschließend ein arithmetisches Mittel gebildet. Der Zeitpunkt „Null“ steht hierbei für die gemessenen Werte in den PET/CT-Aufnahmen vor dem ersten Therapiezyklus. Der Zeitpunkt „Eins“ steht für die Mittelwerte in Aufnahmen, welche nach dem ersten Zyklus durchgeführt wurden, usw. Somit ergibt sich die grafische Darstellung für den Verlauf der Mittelwerte.

In Abbildung 7 ist SUVmax abgebildet. Vor dem ersten Therapiezyklus lag das unter allen Mittelwerten der Patienten errechnete arithmetische Mittel für die Prostata bei einem SUVmax-Wert von 16,65, für die Knochenmetastasen bei 14,93 und für die Lymphknotenmetastasen bei 13,28. Wie im Diagramm erkennbar ist, sind die Mittelwerte für alle drei

untersuchten Tumorzellokalisierungen über die ersten drei Zyklen rückläufig. Der Mittelwert der in der Prostataloge gemessenen SUVmax-Werte reduzierte sich durch den ersten Therapiezyklus auf 15,39, betrug nach dem zweiten 10,56 und nach dem dritten Zyklus 7,16. Nach dem vierten Zyklus zeigte sich der Mittelwert mit 8,84 als erneut ansteigend. Da jedoch nicht alle Patienten nach jedem Therapiezyklus PET/CT-Aufnahmen erhielten und bei einigen Patienten gar nicht erst vier Zyklen durchgeführt wurden, nahm die Anzahl der Werte mit dem Fortschreiten des Therapieverlaufs kontinuierlich ab. U.a. wird dadurch die Berechnung der Mittelwerte beeinflusst. Zudem kann der Anstieg des Mittelwerts nach dem vierten Zyklus auch durch ein Fortschreiten des Tumorleidens zustande kommen. Für die Knochenmetastasen ergab sich eine leichte Reduktion des Mittelwerts auf 14,18 nach dem ersten Zyklus. Durch den zweiten Zyklus mit ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 resultierte ein stärkerer Rückgang auf 10,53 und schließlich auf 8,97 nach dem dritten Zyklus. Die Werte der Knochenmetastasen blieben im Gegensatz zur Prostata im Zuge des vierten Zyklus konstant und der Mittelwert betrug schließlich 8,92. Der SUVmax-Mittelwert der Lymphknotenmetastasen lag kontinuierlich während des gesamten Behandlungszeitraums unterhalb der Werte von Prostata und Knochenmetastasen. Durch den ersten Zyklus fand eine deutliche Reduktion des Mittelwerts auf 8,44 statt. Nach dem zweiten Zyklus betrug er 6,11, nach dem dritten 5,92. Nach dem vierten Zyklus war er jedoch wieder auf 6,46 angestiegen.

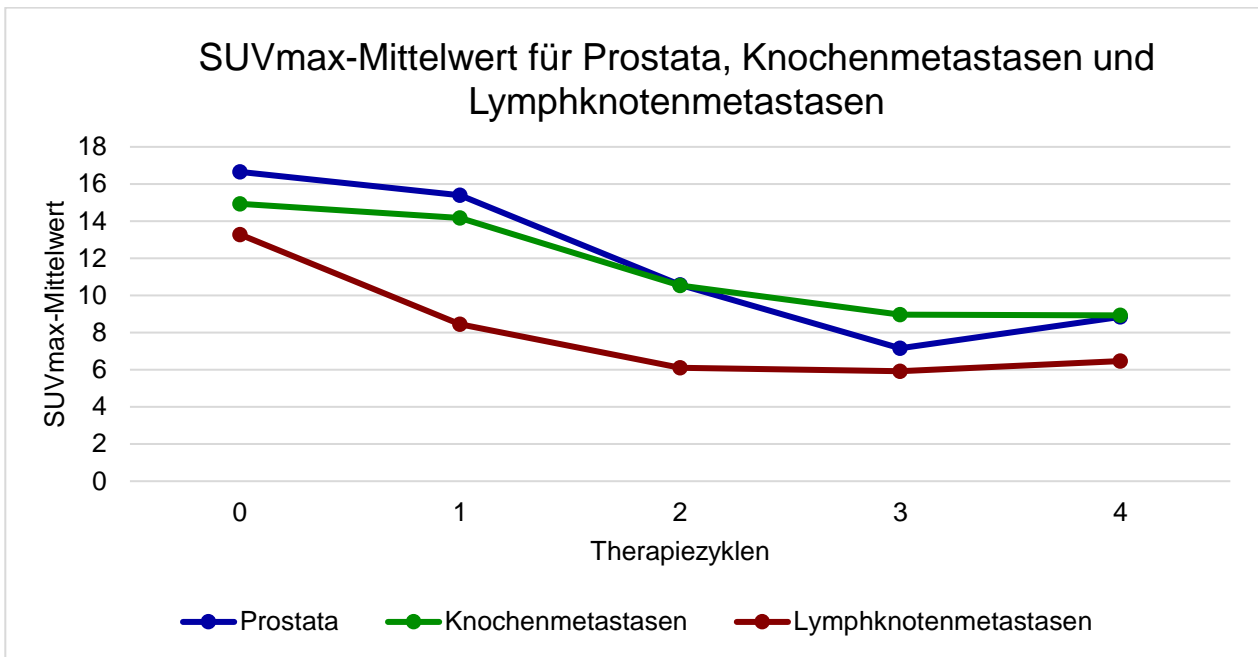


Abb. 7: Veränderung des SUVmax-Mittelwerts im Verlauf der vier Therapiezyklen. Das Diagramm zeigt, dass die SUVmax-Werte bei allen drei untersuchten Lokalisationen rückläufig sind.

In Abbildung 8 wird der Verlauf des SUVmean-Mittelwerts dargestellt. Auch hier ist, wie zuvor im Diagramm mit den SUVmax-Werten, eine rückläufige Tendenz erkennbar. Bei allen drei untersuchten Tumorlokalisationen zeigte sich, wie bereits in der Abbildung mit SUVmax, eine Reduktion des Mittelwerts während der ersten drei Therapiezyklen, bevor dieser anschließend stagnierte oder erneut anstieg. Der SUVmean-Mittelwert für die Prostata begann prätherapeutisch mit 10,72, sank nach dem ersten Therapiezyklus auf 9,82, nach dem zweiten auf 8,16, nach dem dritten auf 5,17 und stieg schließlich im Rahmen des vierten Zyklus auf 5,55 an. Somit zeigt sich hier eine ähnliche Tendenz wie bei den errechneten SUVmax-Mittelwerten. Jedoch lag der prätherapeutische SUVmean-Mittelwert für die Prostata, anders als der SUVmax-Mittelwert, unterhalb der anderen beiden Lokalisationen und wies somit einen niedrigeren mittleren Wert auf. Bei den Werten der Knochenmetastasen ist eine Parallele zu SUVmax erkennbar. Zunächst fiel der Mittelwert während des ersten Therapiezyklus von 13,69 auf 13,49, es lag lediglich ein geringer Rückgang vor. Im Laufe des zweiten Zyklus war die Abnahme jedoch erheblich größer und der Mittelwert betrug nun 9,03. Nach dem dritten Zyklus lag er bei 7,66 und nach dem vierten bei 7,06. Ebenfalls fiel der Mittelwert der Lymphknotenmetastasen nach dem ersten Therapiezyklus stark ab. Zu Beginn lag er bei 11,43, nach dem ersten bei 8,08 und

nach dem zweiten Zyklus bei 4,98. Im Rahmen des dritten Zyklus fiel er nur leicht auf 4,87 und stieg anschließend auf 4,94 leicht an. Somit zeigen sich Analogien in der Entwicklung der Mittelwerte von SUVmean zu den Werten von SUVmax.

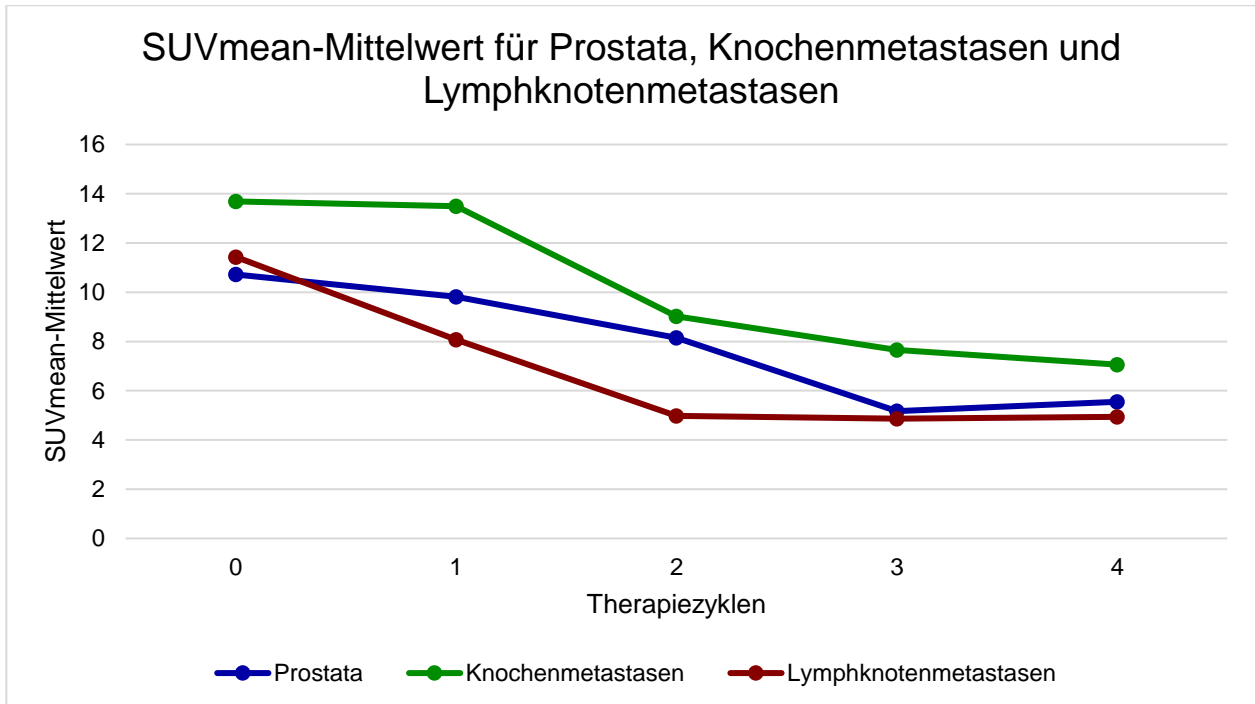


Abb. 8: Veränderung des SUVmean-Mittelwerts im Verlauf der vier Therapiezyklen. Das Diagramm zeigt, dass die SUVmean-Werte bei allen drei untersuchten Lokalisationen rückläufig sind.

In den Abbildungen 9 und 10 wird auf die gemessenen Hounsfield Units eingegangen. Abbildung 9 befasst sich mit den HUmax-Werten, den höchsten innerhalb einer Metastase gemessenen HU-Werten. Wie in der Grafik erkennbar, lagen die HU-Werte der ossären Metastasen über den gesamten Therapiezeitraum deutlich über den Werten von Prostata und Lymphknotenmetastasen. Während der HUmax-Mittelwert für die Knochenmetastasen im Zuge des ersten Therapiezyklus absank, stieg er im Zeitraum der folgenden beiden Zyklen erneut an. Der prätherapeutische Ausgangswert lag hier bei 721,3 HU, betrug nach zwei Zyklen 757,5 HU und nach drei Zyklen 798 HU. Anschließend sank die Röntgenopazität in den Aufnahmen, welche im Anschluss an den vierten Zyklus durchgeführt wurden, erneut auf 743,2 HU ab. Die Werte für Prostata und Lymphknoten ähnelten sich im Verlauf der Therapie. Sie sanken über die ersten drei Zyklen und durchliefen im Zeitraum des vierten Zyklus einen Anstieg. Der HUmax-Mittelwert für den Primärtumor der

Prostata betrug prätherapeutisch 100 HU, sank während der drei ersten Zyklen auf letztendlich 85,3 HU ab und stieg erneut auf 102 HU. Die gemessenen Mittelwerte für die Lymphknotenmetastasen lagen zu Beginn bei durchschnittlich 94,9 HU, sanken ebenso kontinuierlich während der ersten Zyklen auf 76,1 HU und stiegen auf 98,5 HU nach dem vierten Therapiezyklus. Somit war der HUmax-Wert der beiden letztgenannten Lokalisationen nach einer Therapie von vier Zyklen im Mittel höher als der Ausgangswert.

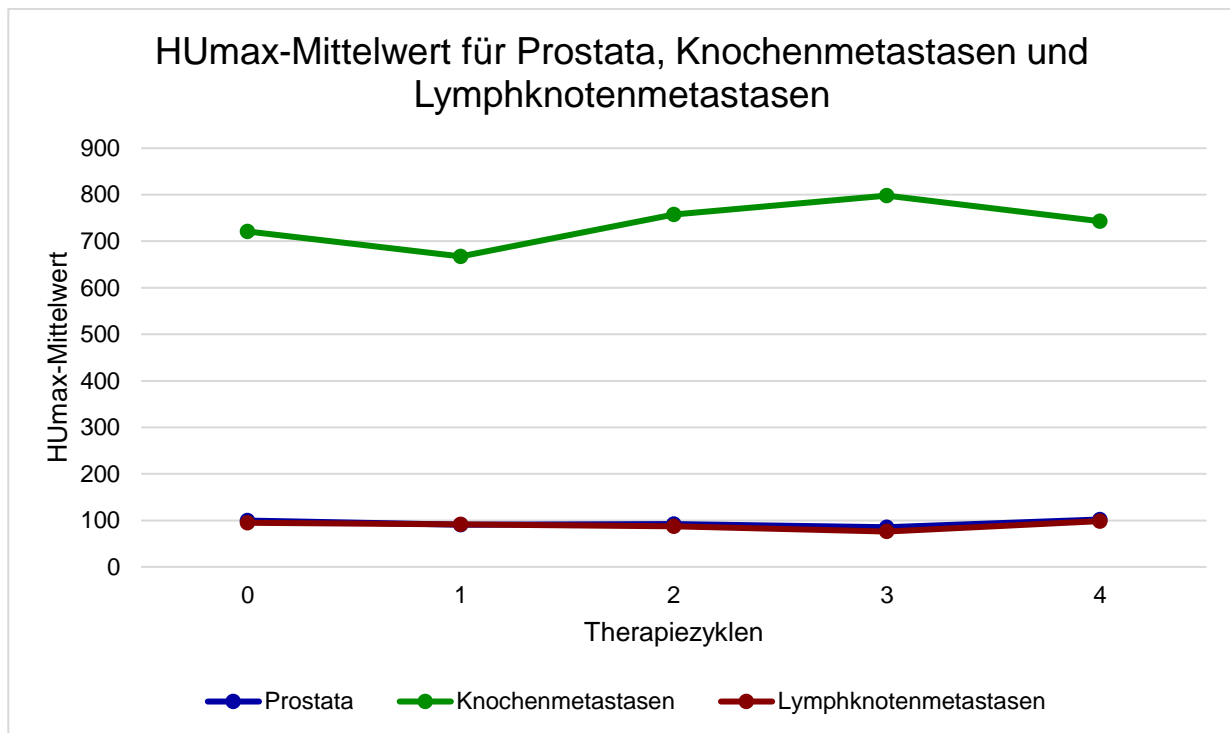


Abb. 9: Veränderung des HUmax-Mittelwerts im Verlauf der vier Therapiezyklen. Das Diagramm zeigt, dass die HUmax-Werte annähernd konstant geblieben sind.

In der anschließenden Abbildung erfolgt die Darstellung der HUmean-Mittelwerte im Verlauf (Abb. 10). Erneut lagen für die ossären Metastasen deutlich höhere Werte vor. Die Mittelwerte der Prostata und der Lymphknotenmetastasen zeigten einen ähnlichen Verlauf, wobei, wie im vorherigen Diagramm, die Mittelwerte der Prostata leicht oberhalb der Werte der Lymphknotenmetastasen liegen. Im Mittel sanken auch hier die HUmean-Werte für die Knochenmetastasen von 409,6 HU auf 376,3 HU nach dem ersten Therapiezyklus mit $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$ und stiegen über die folgenden beiden Zyklen erheblich auf 484,3 HU an. Im Verlauf des vierten Zyklus zeigte sich der Mittelwert wieder leicht rückläufig auf 476,9 HU. Der Mittelwert des HUmean der Prostata aller Patienten lag prätherapeutisch bei 39,6 HU und schwankte im Verlauf der vier Zyklen im Bereich von 35 bis

40 HU. Auch der HUmean-Mittelwert bei den gemessenen Metastasen in Lymphknoten schwankte in einem Bereich von 15 bis 25 HU. Nur im Anschluss an den vierten Therapiezyklus sank er deutlicher ab.

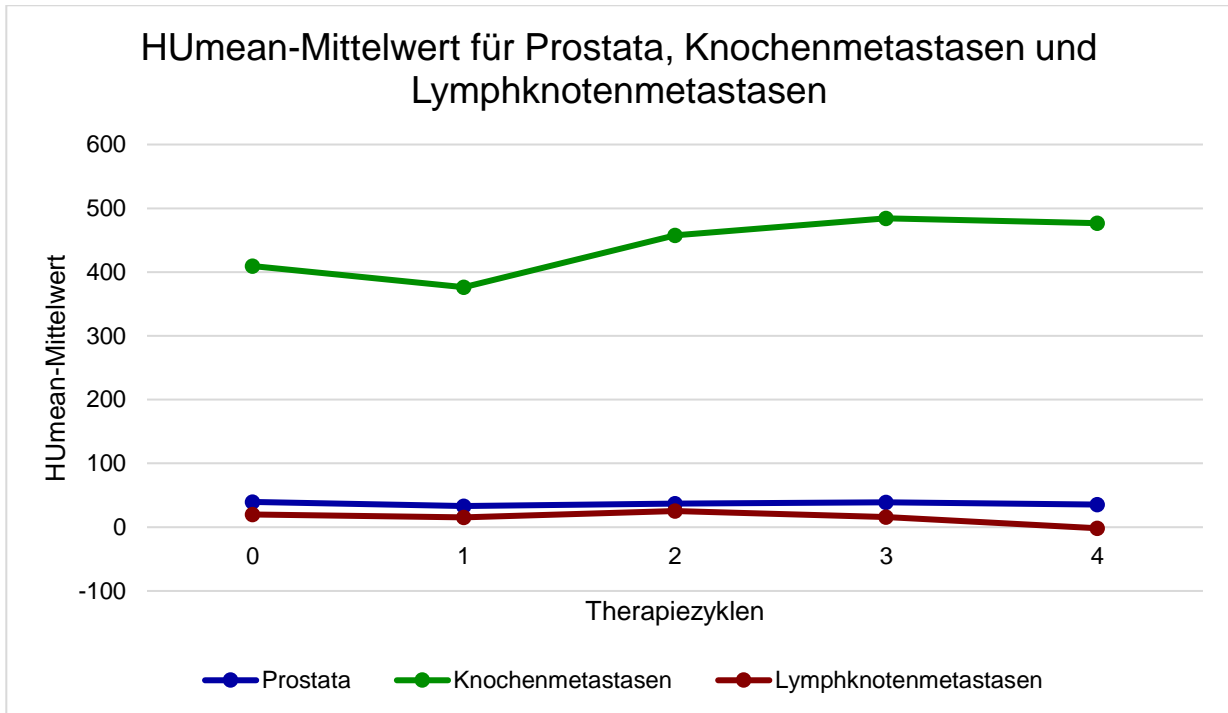


Abb. 10: Veränderung des HUmean-Mittelwerts im Verlauf der vier Therapiezyklen. Das Diagramm zeigt, dass die HUmean-Werte keine großen Schwankungen aufweisen.

3.2 Laborparameter

Im Therapieverlauf der RLT wurde den Patienten mit mPCa in regelmäßigen Abständen Blut entnommen, um u.a. die Laborparameter PSA, ALP und knochenspezifische ALP zu erhalten und daraus schließen zu können, inwiefern die Therapie angeschlagen hat bzw. eine Progredienz vorliegen könnte. Im folgenden Abschnitt des Ergebnisteils wird nun auf die Laborwerte und deren Veränderungen eingegangen. Hierbei wird der Zeitraum vor dem ersten Therapiezyklus (prätherapeutisch) bis nach dem vierten Zyklus (posttherapeutisch) betrachtet.

3.2.1 Prostataspezifisches Antigen

In der folgenden Tabelle (Tab. 1) sind alle ermittelten Werte des PSA aufgelistet. Vor Durchführung des ersten Therapiezyklus wurde von jedem Patienten ein Ausgangswert erhoben. Im Anschluss an jeden durchlaufenen Zyklus wurde eine weitere Laboranalyse

durchgeführt. Im Zeitraum zwischen den Zyklen erhielten die Patienten teilweise in der Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Bonn sowie ambulant bei ihrem Urologen zur Kontrolle zusätzliche Laborentnahmen. Auf diese wird hier jedoch nicht weiter eingegangen. Wie in der Tabelle erkennbar, lag die Spannweite des PSA-Ausgangswerts bei Werten von < 1 ng/ml bis 2360 ng/ml. Der Ausgangswert unterschied sich somit je nach Patienten und Metastasierungsstatus um mehr als drei Größenordnungen voneinander. Aus diesem Grund wird neben dem arithmetischen Mittel auch der Median zur Beschreibung der Werte herangezogen. Der Median stellt ein Lagemaß in der deskriptiven Statistik dar und beschreibt den Wert einer Messreihe, welcher exakt in der Mitte der nach der Größe sortierten Messreihe liegt. Somit ist die Hälfte der Werte größer und die andere Hälfte der Werte kleiner. Der Vorteil des Medians liegt darin, dass er nicht durch Ausreißer verfälscht wird. Das arithmetische Mittel hingegen, welches ebenso ein Lagemaß darstellt, reagiert sensibler auf Ausreißer. Der Median für den Zeitpunkt vor dem ersten Zyklus der RLT betrug 125 ng/ml. In der an den ersten Zyklus folgenden Messung lag der Median bei 66,7 ng/ml. Er reduzierte sich im Anschluss weiter und betrug nach dem zweiten 59,25 ng/ml und nach dem dritten Zyklus 43 ng/ml. Ein Anstieg war nach dem vierten Zyklus zu beobachten, als der Median der PSA-Werte der Patienten 143 ng/ml betrug.

Tab. 1: PSA-Werte im Verlauf der ersten vier Therapiezyklen für alle Patienten in der Einheit ng/ml. Jede Zeile beinhaltet die Werte eines der 55 Patienten, wobei nicht zu jedem Zeitpunkt jeweils alle PSA-Werte vorlagen.

vor 1. Zyklus	nach 1. Zyklus	nach 2. Zyklus	nach 3. Zyklus	nach 4. Zyklus
226	529	916	899	567
4,7	2,75			
59,6	12,7	5,9	9,3	32,9
0,45	0,25	1,78		
482	175	176	451	118
32,1	17,1	8,92	5,08	5,08
3,84	2,61	1,84	1,19	1,13
1331	822	591	573	
144	183	149	9,79	
93,9	64,2	27	15	63,9
4,15	0,34	0,08		

vor 1. Zyklus	nach 1. Zyklus	nach 2. Zyklus	nach 3. Zyklus	nach 4. Zyklus
188	28,6	28,3	25,9	143
1,22	0,6			
301	157	102	103	238
0,4	0,15	0,07	0,05	
1650	19,2	13,2		
9,82	9,87	121	389	
765	377	344	561	2009
1500	1080	161	53,1	228
139	273	96,7	83,5	159
379	466	707		
15	50,2	33,5	62,1	98
402	332	361	463	541
214	131	435	7,84	
21,3	20,1	24,8	33,2	
64,1	66,7	83,3	311	
43,5	34,7	22,6	21,1	
674	145	95,2	37,7	
728	135	36	815	1200
34,2	40,4	35,1	40,1	54,7
106	35,2	14,8	6,04	
29,7	9,94	5,7	3,79	
16,5	25	14,6	9,35	17,4
191	62,5	32,4	543	423
65,9	332	358		
27,7	25,7	17,4	11,1	7,58
43,5	47,8	47,6		
111	301	687		
56,4	29	15,4	13,6	60,2
0,73	1,68	0,9		
146	99,5	157	222	
265	36,8	15,5		

vor 1. Zyklus	nach 1. Zyklus	nach 2. Zyklus	nach 3. Zyklus	nach 4. Zyklus
445	178	116	45,9	385
208	211	300	700	544
350	812	1290	1110	
17,1	7,01	3,91	4,54	
30,2	50,9	70,9		
1030	417	39,3	11,4	82,7
2360	1810	2520	2840	
193	97,5	38	16,9	19,8
395	574	536		
841	503	325	131	242
376	141	167		
334	243	315	456	350
65	165			

Eine statistische Signifikanz der Veränderung der erhobenen PSA-Werte lag über mehrere Zeiträume vor. Der Vergleich der PSA-Werte zwischen den Aufnahmen vor und nach dem ersten Zyklus ($n = 55$) zeigte im zweiseitigen Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test eine signifikante Reduktion der Werte mit $p = 0,007$. Auch die Gegenüberstellung der Zeitpunkte vor dem ersten und nach dem zweiten Zyklus ($n = 52$) wies auf eine statistisch signifikante Abnahme der PSA-Werte hin ($p = 0,042$). Die Veränderungen von vor dem ersten Zyklus bis hin zu den Zeitpunkten nach dem dritten ($n = 40, p = 0,221$) bzw. vierten Zyklus ($n = 25, p = 0,696$) zeigten keine Signifikanz in ihrem Ausmaß. Auch die Zunahme der PSA-Werte vom Zeitpunkt nach dem ersten bis zum Zeitpunkt nach dem vierten Zyklus ($n = 25$) war nicht signifikant ($p = 0,221$).

Der mittlere prätherapeutisch gemessene PSA-Wert der insgesamt 55 eingeschlossenen Patienten lag bei 313 ng/ml und sank im Zuge des ersten Therapiezyklus um 105,89 ng/ml auf 207,11 ng/ml. Anschließend stieg der Mittelwert über die folgenden drei Zyklen kontinuierlich an. Nach insgesamt zwei durchgeführten Zyklen betrug dieser 224,32 ng/ml, nach drei 277,36 ng/ml und nach dem vierten näherte er sich beinahe dem Ausgangswert an und lag bei 303,62 ng/ml. Durch die große Streuung der PSA-Werte wurde der

Mittelwert stark beeinflusst. Somit ergab sich hier die Tendenz, dass der Mittelwert zunächst einmal über den ersten Therapiezyklus sank und anschließend kontinuierlich über die folgenden Zyklen anstieg.

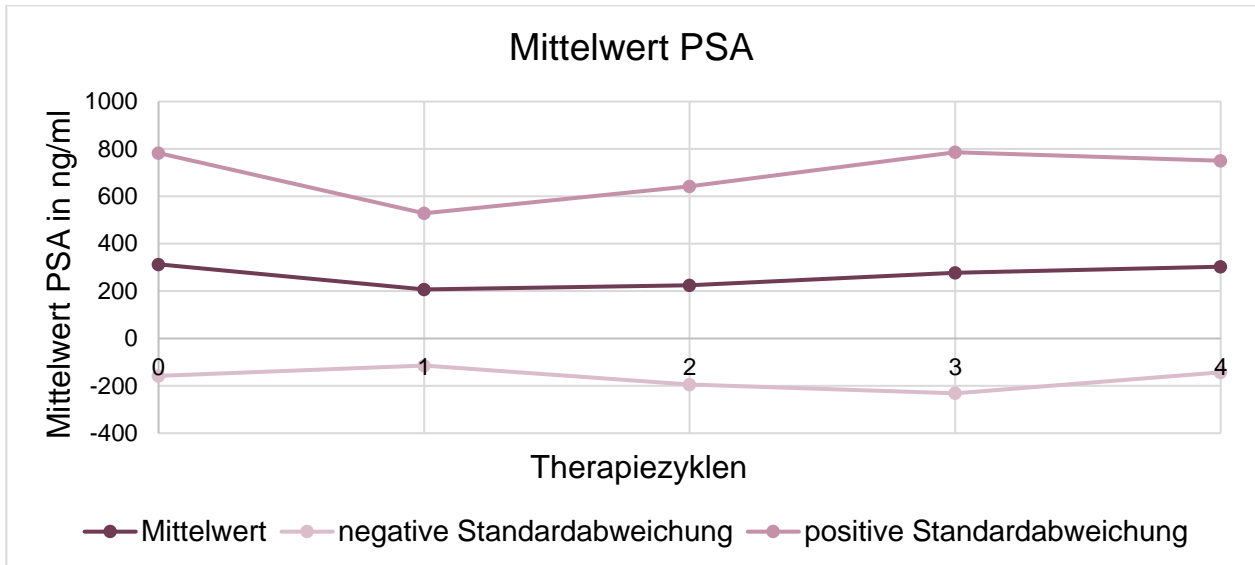


Abb. 11: PSA-Mittelwert der Patienten im Verlauf der vier Therapiezyklen in der Einheit ng/ml. Der Zeitpunkt „Null“ steht für die prätherapeutische Messung vor dem ersten Zyklus, Zeitpunkt „Eins“ für die auf den ersten Zyklus erfolgte Messung, usw.

Zur Differenzierung der Patienten wurden diese je nach Abfall oder Anstieg des PSA in Untergruppen eingeteilt. Lag der PSA-Abfall bei über 20 %, galten sie als „Responder“. Stieg der Wert um mehr als 20 % an, galt der Patient als „Non-Responder“. Wenn der Anstieg bzw. Abfall unter 20 % lag und somit keine wesentliche Veränderung im Therapieverlauf aufwies, wurde der Patient in die Gruppe „Stable“ eingeordnet. Die Einteilung wird im weiteren Verlauf dieser Arbeit relevant, wenn die Gruppe der „Responder“ mit einem PSA-Abfall von über 20 % isoliert betrachtet wird.

In Tabelle 2 sind die Patienten je nach Ansprechen anhand des PSA-Werts im Rahmen von zwei Therapiezyklen eingeteilt. Somit wurden nur Patienten eingeschlossen, bei denen mindestens über zwei Zyklen der RLT Laborwerte erhoben wurden, was bei 53 der 55 Patienten der Fall war. In dieser Einteilung blieb der PSA-Wert bei 17,3 % und somit neun der Patienten stabil, sodass sie die Gruppe „Stable“ bilden. Bei 29 Patienten (55,8 %) konnte ein Abfall des PSA-Werts festgestellt werden und somit bilden sie die Gruppe der „Responder“, während vierzehn Patienten (26,9 %) einen PSA-Anstieg verzeichnen konnten und in die Gruppe der „Non-Responder“ eingeteilt wurden.

Tab. 2: Einteilung der Patienten in „Responder“, „Stable“ und „Non-Responder“ zum Zeitpunkt nach zwei Therapiezyklen anhand ihres erhobenen PSA-Werts.

Responder	PSA-Abfall um mehr als 20 %	29 Patienten	55,8 %
Stable		9 Patienten	17,3 %
Non-Responder	PSA-Anstieg um mehr als 20 %	14 Patienten	26,9 %

Die gleiche Einteilung in „Responder“, „Stable“ und „Non-Responder“ wurde für den Zeitpunkt nach dem dritten Zyklus vorgenommen (Tab. 3). Dabei konnten 40 Patienten eingeschlossen werden, von denen jeder mindestens drei Therapiezyklen durchlaufen hatte. 10 % (vier von 40 Patienten) waren der Gruppe „Stable“ zugehörig. Bei 62,5 % der Patienten konnte ein PSA-Abfall um mehr als 20 % festgestellt werden und bei 27,5 % stieg der PSA-Wert im Verlauf der drei Therapiezyklen relevant an.

Tab. 3: Einteilung der Patienten in „Responder“, „Stable“ und „Non-Responder“ zum Zeitpunkt nach drei Therapiezyklen anhand ihres erhobenen PSA-Werts.

Responder	PSA-Abfall um mehr als 20 %	25 Patienten	62,5 %
Stable		4 Patienten	10 %
Non-Responder	PSA-Anstieg um mehr als 20 %	11 Patienten	27,5 %

Ebenso nach vier Zyklen wurden der PSA-Abfall und -Anstieg gemessen. Da jedoch ein Großteil der Patienten weniger als vier Therapiezyklen durchlief, konnten nur 24 Patienten berücksichtigt werden. In der folgenden Tabelle (Tab. 4) wurde für den Zeitraum von vier Zyklen die Einteilung in „Responder“, „Stable“ und „Non-Responder“ vorgenommen. Bei knapp unter der Hälfte der 24 Patienten lag eine Reduktion des PSA-Werts vor (elf Patienten), bei einem Viertel blieb der Wert stabil und bei sieben Patienten, welche einen Anteil von 29,2 % der Patienten ausmachten, stieg der PSA-Wert deutlich an.

Tab. 4: Einteilung der Patienten in „Responder“, „Stable“ und „Non-Responder“ zum Zeitpunkt nach vier Therapiezyklen anhand ihres erhobenen PSA-Werts.

Responder	PSA-Abfall um mehr als 20 %	11 Patienten	45,8 %
Stable		6 Patienten	25 %
Non-Responder	PSA-Anstieg um mehr als 20 %	7 Patienten	29,2 %

3.2.2 Alkalische Phosphatase

In Tabelle 5 sind die vor, während und nach der Therapie mit ^{177}Lu -PSMA-617 laborchemisch erhobenen Parameter der ALP aufgelistet. Bei jedem Patienten wurde prätherapeutisch ein Ausgangswert erhoben. Dieser lag im Median bei 122,5 U/l, wobei die Spannweite der Werte aller Patienten von 37 U/l bis 1891 U/l reichte. Die Betrachtung des Medians ist hier sinnvoll, da der Mittelwert durch die Ausreißer gravierend beeinflusst wird. Nach dem ersten Therapiezyklus lag der Median bei 115,5 U/l, nach dem zweiten bei 116 U/l, nach dem dritten bei 110 U/l und nach dem vierten Zyklus bei 99 U/l. Insgesamt reduzierte sich somit der Median über den Verlauf der vier Therapiezyklen kontinuierlich leicht.

Tab. 5: ALP-Werte im Verlauf der ersten vier Therapiezyklen für alle Patienten in U/l. Jede Zeile beinhaltet die Werte eines der 55 Patienten, wobei nicht zu jedem Zeitpunkt jeweils alle ALP-Werte vorlagen.

vor 1. Zyklus	nach 1. Zyklus	nach 2. Zyklus	nach 3. Zyklus	nach 4. Zyklus
147	229	364	354	
59	59			
84	102	91	81	143
141	82	284		
565	229	158	362	314
87	71	74	79	
96	72	80	80	69
75	101	142	118	
475	499	713	477	
58	56	58	71	95

vor 1. Zyklus	nach 1. Zyklus	nach 2. Zyklus	nach 3. Zyklus	nach 4. Zyklus
69	81	70		
387	229	164	235	572
40				
156	134	127	133	226
143	122	164	140	
329	213	127		
55	50	194	572	
774	504	429	336	636
135	127	177	180	148
147	188	156	106	129
125	143			
37	46	45	64	
114	146	154	180	247
1891	896	418	533	
70	60	82	111	
210	233	233	477	
130	134	112	110	
58	55	68	51	
63	71	69	69	56
41	48	41	47	54
117	84	77	68	
297	123	120	92	
92	66	71	103	87
80	41	57	70	83
906	354	270		
175	139	116	111	103
109	132	137		
43	44	48		
64	71	57	70	87
88	76	46		
191	299	469	704	

vor 1. Zyklus	nach 1. Zyklus	nach 2. Zyklus	nach 3. Zyklus	nach 4. Zyklus
111	109	110		
179	142	77	61	71
62	64	65	69	68
269	513	476	488	
111	92	90		
181	229	130		
77	73	78	87	82
438	441	435	582	
120	96	75	82	70
457	250	237		
112	101	91	106	130
148	85	72		
435	240	320	493	358
162	599			

Mithilfe des zweiseitigen Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests wurden die ALP-Werte zu verschiedenen Zeitpunkten miteinander verglichen und geprüft, ob sie sich während des Therapieverlaufs signifikant voneinander unterschieden. Die gemessenen Werte zum prätherapeutischen Zeitpunkt wurden den Werten nach jedem durchgeführten Zyklus gegenübergestellt. Der Vergleich zwischen prätherapeutischen und posttherapeutisch, nach dem ersten Zyklus, gemessenen ALP-Werten ($n = 54$) zeigte keinen statistisch signifikanten Rückgang ($p = 0,086$). Auch nach dem zweiten ($n = 51, p = 0,148$), dritten ($n = 39, p = 0,823$) und vierten Zyklus ($n = 22, p = 0,833$) ergaben sich keine statistisch signifikanten Veränderungen im Vergleich zum prätherapeutischen Zustand. Somit haben sich die ALP-Werte der Patienten im Therapieverlauf nicht signifikant geändert. Im Zeitraum vor dem dritten bis nach dem dritten Therapiezyklus ($n = 39$) nahmen die ALP-Werte jedoch wieder signifikant zu ($p = 0,037$).

Zusätzlich zum Median wurde der Mittelwert der ALP-Werte bei den Patienten berechnet. Dieser wird grafisch in Abbildung 12 zu den verschiedenen Zeitpunkten dargestellt. Prätherapeutisch vor dem ersten Zyklus betrug er gemittelt über alle 55 Patienten 214,27 U/l. Zum Zeitpunkt nach dem ersten Therapiezyklus lag der Mittelwert bei

174,87 U/l und reduzierte sich somit im Vergleich zum vorherigen Zeitpunkt um 39,4 U/l. Nach dem zweiten Zyklus betrug er 167,02 U/l, was ebenfalls eine Abnahme zeigt. Im Anschluss daran stieg er auf 209,03 U/l an, bevor sich der gemittelte Wert zum Messpunkt nach dem vierten Zyklus erneut auf 174 U/l reduzierte.

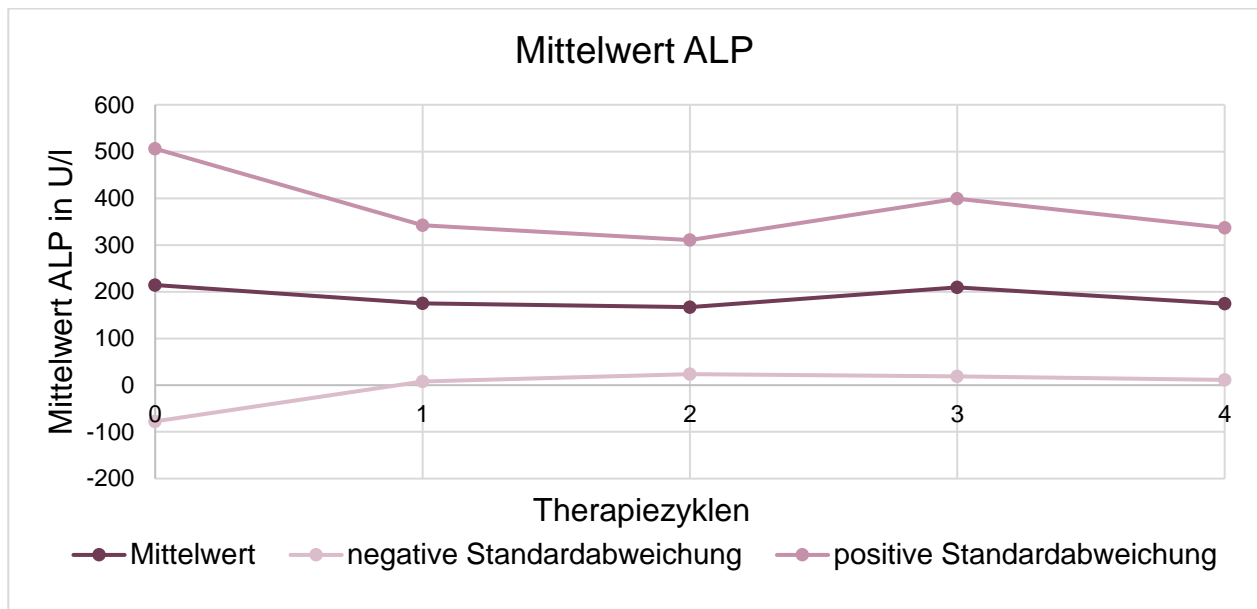


Abb. 12: ALP-Mittelwert der Patienten im Verlauf der vier Therapiezyklen in der Einheit U/l. Der Zeitpunkt „Null“ steht für die prätherapeutische Messung vor dem ersten Zyklus, Zeitpunkt „Eins“ für die auf den ersten Zyklus erfolgte Messung, usw.

Je nach Veränderung der gemessenen ALP-Werte wurden die Patienten zu drei Zeitpunkten (nach dem zweiten, dritten und vierten Zyklus) in die Gruppen „Responder“ und „Non-Responder“ eingeteilt. Die Einteilung bezieht sich, wie bereits zuvor beschrieben, jeweils auf den Vergleich der prätherapeutischen Werte vor dem ersten Zyklus zu dem jeweils zu betrachtenden Zyklus. Die ALP und auch eine Unterform, die knochenspezifische ALP, sind beim mPCa oft erhöht. Durch die überwiegend osteoblastischen Knochenmetastasen ist der Umsatz der Knochenbildung erhöht und es wird mehr knochenspezifische ALP und somit Gesamt-ALP gebildet. Die Gruppe „Responder“ besteht aus jenen Patienten, welche im Rahmen der RLT eine Reduktion der ALP aufwiesen. Dabei gilt hier und auch für die knochenspezifische ALP, anders als in der PSA-„Responder“-Gruppe, in der eine Abnahme um mehr als 20 % vorliegen musste, grundsätzlich jede Abnahme als Reduktion. Nach zwei Therapiezyklen (Tab. 6) war dies bei 29 von 51 Patienten (56,9 %) der Fall. 22 Patienten zeigten einen Anstieg der ALP und wurden in die Gruppe der „Non-Responder“

eingeteilt. Nach der Durchführung von drei Zyklen (Tab. 7) wurde laborchemisch bei 39 Patienten ein ALP-Wert erhoben. Davon wiesen 19 Patienten und somit knapp unter 50 % der für die genannte Zeitspanne eingeschlossenen Patienten einen Abfall des Werts auf und wurden in die Gruppe der „Responder“ eingeteilt. Bei 20 Patienten kam es zu einem Anstieg der ALP. Nach vier Therapiezyklen (Tab. 8) lagen laborchemische Messungen von 22 Patienten vor, von denen zehn den „Respondern“ und zwölf den „Non-Respondern“ zugeteilt wurden.

Tab. 6: Einteilung der Patienten in „Responder“ und „Non-Responder“ zum Zeitpunkt nach zwei Therapiezyklen anhand ihres erhobenen ALP-Werts.

Responder	Abfall der ALP	29 Patienten	56,9 %
Non-Responder	Anstieg der ALP	22 Patienten	43,1 %

Tab. 7: Einteilung der Patienten in „Responder“ und „Non-Responder“ zum Zeitpunkt nach drei Therapiezyklen anhand ihres erhobenen ALP-Werts.

Responder	Abfall der ALP	19 Patienten	48,7 %
Non-Responder	Anstieg der ALP	20 Patienten	51,3 %

Tab. 8: Einteilung der Patienten in „Responder“ und „Non-Responder“ zum Zeitpunkt nach vier Therapiezyklen anhand ihres erhobenen ALP-Werts.

Responder	Abfall der ALP	10 Patienten	45,5 %
Non-Responder	Anstieg der ALP	12 Patienten	54,5 %

3.2.3 Knochenspezifische alkalische Phosphatase

Neben den Parametern PSA und ALP wurde auch die knochenspezifische ALP zu mehreren Zeitpunkten der Therapie erhoben. Von 54 Patienten lag ein Wert vor, welcher prätherapeutisch vor dem ersten Therapiezyklus der RLT gemessen wurde. Im Median betrug dieser 32,5 U/l. Die Spannweite erstreckte sich von 6,3 bis 419 U/l. Beim Betrachten des Medians fällt auf, dass dieser nach jedem Zyklus kontinuierlich sank. Nach einem Zyklus lag er bei 28,45 U/l, nach zwei bei 27,2 U/l, nach drei bei 25,1 U/l und nach vier Zyklen bei 23,95 U/l. Je mehr Zyklen in diese Betrachtung einbezogen werden, desto

geringer wurde die Anzahl der Patienten, von denen laborchemisch erhobene Werte der knochenspezifischen ALP vorlagen. Nach vier Zyklen konnten lediglich 22 Patienten einbezogen werden mit einer Spannweite der Daten von Werten, welche aufgrund ihrer geringfügigkeit nicht messbar waren, bis hin zu hohen Werten von 328,1 U/l.

Tab. 9: Knochenspezifische ALP-Werte im Verlauf der ersten vier Therapiezyklen für alle Patienten in U/l. Jede Zeile beinhaltet die Werte eines der 55 Patienten, wobei nicht zu jedem Zeitpunkt jeweils alle knochenspezifischen ALP-Werte vorlagen.

vor 1. Zyklus	nach 1. Zyklus	nach 2. Zyklus	nach 3. Zyklus	nach 4. Zyklus
37,8	63,6	116,8	155,4	
14,6	16,5			
18,9	24,7	26,2	23,3	46,8
42,6	25,9	90,6		
268,5	96,8	65,2	151,5	134,5
28,4	20,4	22,8	21	
12,4	11,8	11,6	7,7	10,7
14,3	19,8	44,6	37	
232,8	227,6	350,1	232,4	
15,3	14,3	16,9	19,3	21,7
20,9	20,5	14,8		
188,2	121,1	71,2	91,7	258,1
54,2	34,2	32,1	34,9	70,5
32,2	22,1	21,9	20,8	
87,5	86,4	49,4		
13,3	11,9	84,6	291,8	
312,5	197,1	152,4	135,3	328,1
32,8	41,6	55,8	51,7	37,2
26,4	55,9	39	32,1	31,7
30,5	36,4			
7,6	10,5	9,6	18,4	
33,7	44,2	52,2	53,7	68
> 400	343,6	147	219,4	
13	13,7	15,1	17,9	
65,4	65,5	63,2	138,1	

vor 1. Zyklus	nach 1. Zyklus	nach 2. Zyklus	nach 3. Zyklus	nach 4. Zyklus
37,9	39,4	29,1	31,1	
10,7	9,6	8,8	7,2	
12,9	13,7	16,4	14,1	13,8
6,3	7,2	6	7,8	9,9
26,8	22,2	17,3	13,6	
104,6	31	22,9	13	
19,6	10,8	10,3	25,1	23,3
				zu gering zum Messen
17,3	8,1	8	15,4	
419	154,1	90,2		
65,8	43,4	28,3	25,1	24,6
35,2	45,1	46,1		
6,5	7,1	6,9		
11,7	14,4	10,9	11,5	19,8
21,2	12			
71,7	113,3	227,8	316,2	
22	18,1	23,6		
65,2	51,1	24,1	15,8	16,4
8,3	11,1	11,3	9,7	8,6
85,6	180,2	158,3	166,1	
27,9	16,7	11,6		
46,2	62,9	28,2		
12,4	12,2	12,2	12,7	13,1
182,1	215,5	161,2	189,6	
40,3	34,3	20	21,9	18,7
200,8	91,9	90		
26,9	23,6	20,2	21,8	31,2
37	19,4	12,1		
175,3	84	127,5	228,5	130,3
62,1	255,4			

Wie schon zuvor bei den Werten der ALP wurde mithilfe des zweiseitigen Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests geprüft, inwiefern sich die Werte der knochenspezifischen ALP im Verlauf von einem oder mehreren Therapiezyklen statistisch signifikant verringern oder erhöhen. Durch einen Vergleich der Werte nach jedem Zyklus mit den prätherapeutischen Ausgangswerten vor Therapiebeginn lässt sich festhalten, dass sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Werten zu den verschiedenen Therapiezeitpunkten zeigten. Im Vergleich zwischen den Werten, welche von Messungen vor der Therapie stammten, und denen, die nach dem ersten Zyklus erhoben wurden ($n = 54$), lag kein statistisch signifikanter Unterschied vor ($p = 0,139$). Auch die Werte zum Zeitpunkt nach dem zweiten Zyklus ($n = 50$) unterschieden sich nicht signifikant von den prätherapeutischen Werten ($p = 0,094$). Die weiteren Vergleiche zu verschiedenen Messzeitpunkten erbrachten ebenso keinen Hinweis auf eine statistische Signifikanz in der Veränderung der Werte über einen bestimmten Zeitraum seit dem Ausgangswert.

In der folgenden Abbildung (Abb. 13) ist der Mittelwert im Verlauf der vier betrachteten Therapiezyklen inklusive Standardabweichung dargestellt. Vor Therapiebeginn wurde ein Mittelwert von 71,54 U/l berechnet. Über die ersten zwei Zyklen sank der Mittelwert der knochenspezifischen ALP zunächst auf 59,89 U/l nach einem Zyklus und auf 55,65 U/l nach dem zweiten Zyklus. Anschließend stieg er zum Zeitpunkt nach dem dritten Zyklus wieder auf 74,35 U/l an, bevor er nach dem vierten Zyklus auf 59,86 U/l fiel.

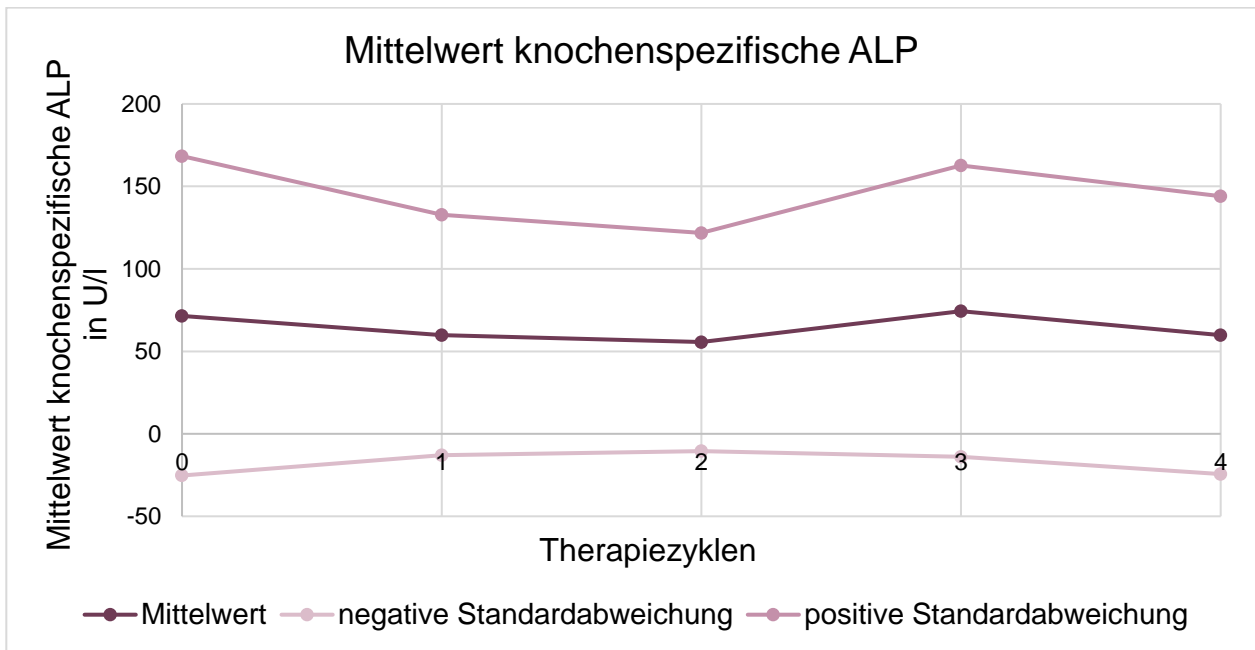


Abb. 13: Knochenspezifischer ALP-Mittelwert der Patienten im Verlauf der vier Therapiezyklen in der Einheit U/l. Der Zeitpunkt „Null“ steht für die prätherapeutische Messung vor dem ersten Zyklus, Zeitpunkt „Eins für die auf den ersten Zyklus erfolgte Messung, usw.

Je nach Veränderung der gemessenen Werte der knochenspezifischen ALP wurden die Patienten wie zuvor bei den beiden anderen Laborparametern zu drei Zeitpunkten (nach dem zweiten, dritten und vierten Zyklus) in die Gruppen „Responder“ und „Non-Responder“ eingeteilt. Die Einteilung fand im Vergleich zu den Werten vor dem ersten Zyklus statt. Da, wie zuvor bereits erwähnt, durch die osteoblastischen Knochenmetastasen vermehrt knochenspezifische ALP entsteht und in das Blut übergeht, ist der Wert bei Messungen der PCa-Patienten oft erhöht. „Responder“ sind Patienten, bei denen die knochenspezifische ALP im Therapieverlauf abgefallen ist. „Non-Responder“ hingegen weisen einen Anstieg des Werts auf. In Tabelle 10 wird deutlich, dass von den 50 Patienten, bei denen Messungen zum Zeitpunkt nach dem zweiten Zyklus vorlagen, 31 Patienten und somit 62 % einen Rückgang des Werts zeigten. Bei 19 Patienten (38 %) stieg er hingegen an. Nach dem dritten Zyklus (Tab. 11) lag bei 19 und somit etwas weniger als der Hälfte der Patienten (48,7 %) ein Abfall vor, während der Wert der knochenspezifischen ALP bei 20 Patienten (51,3 %) anstieg. Nach vier Therapiezyklen (Tab. 12) fiel der Wert bei sechs von 21 Patienten (28,6 %) im Vergleich zum prätherapeutischen Zustand und stieg bei den restlichen 15 Patienten (71,4 %) an.

Tab. 10: Einteilung der Patienten in „Responder“ und „Non-Responder“ zum Zeitpunkt nach zwei Therapiezyklen anhand ihres erhobenen knochenspezifischen ALP-Werts.

Responder	Abfall der knochenspezifischen ALP	31 Patienten	62 %
Non-Responder	Anstieg der knochenspezifischen ALP	19 Patienten	38 %

Tab. 11: Einteilung der Patienten in „Responder“ und „Non-Responder“ zum Zeitpunkt nach drei Therapiezyklen anhand ihres erhobenen knochenspezifischen ALP-Werts.

Responder	Abfall der knochenspezifischen ALP	19 Patienten	48,7 %
Non-Responder	Anstieg der knochenspezifischen ALP	20 Patienten	51,3 %

Tab. 12: Einteilung der Patienten in „Responder“ und „Non-Responder“ zum Zeitpunkt nach vier Therapiezyklen anhand ihres erhobenen knochenspezifischen ALP-Werts.

Responder	Abfall der knochenspezifischen ALP	6 Patienten	28,6 %
Non-Responder	Anstieg der knochenspezifischen ALP	15 Patienten	71,4 %

3.3 Vergleich der erhobenen Parameter zu den Zeitpunkten prätherapeutisch und posttherapeutisch nach dem dritten Therapiezyklus (ohne Berücksichtigung von PSA- und ALP-Werten)

Im folgenden Abschnitt werden die in den PET/CT-Aufnahmen erhobenen Parameter betrachtet. Dabei richtet sich die Aufmerksamkeit zunächst auf Vergleiche der Werte der Aufnahmen zum Zeitpunkt unmittelbar vor dem ersten Zyklus mit den Werten der Aufnahmen, welche umgehend an den dritten Zyklus angeschlossen durchgeführt wurden. Im folgenden Abschnitt wird nicht auf die Laborparameter (PSA, ALP, knochenspezifische ALP) der Patienten eingegangen, es findet keine Einteilung in Gruppen aufgrund der laborchemischen Parameter statt. Auf diese wird im anschließenden Kapitel (3.4) eingegangen. Jedes Unterkapitel widmet sich im Folgenden einem der vier in den PET/CT-

Aufnahmen erhobenen Parameter (SUVmax, SUVmean, HUmax, HUmean). Hierbei wird letztendlich immer auf eine vorhandene oder nicht vorhandene statistische Signifikanz im Vergleich zwischen den drei Tumorlokalisationen eingegangen.

3.3.1 SUVmax

Nachfolgend werden zunächst einmal die gemessenen Parameter des Zeitpunkts vor dem ersten mit denen nach dem dritten Therapiezyklus verglichen. Dabei lagen nach dem dritten Zyklus deutlich weniger Daten als zum prätherapeutischen Zeitpunkt vor. Vor der Therapie wurden die Daten von 55 Patienten und im Anschluss an den dritten Therapiezyklus von 21 Patienten einbezogen. Aus den Bildaufnahmen der 55 Patienten konnten 66 SUVmax-Werte aus Prostataläsionen, 350 Werte aus Lymphknotenmetastasen sowie 1026 Werte aus Knochenmetastasen gewonnen werden. Posttherapeutisch kamen insgesamt 22 Werte zum Primärtumor in der Prostata, 130 zu Lymphknotenmetastasen und 420 zu Knochenmetastasen zusammen. Im Anschluss daran wurden die Werte der jeweiligen Lokalisationen aus allen gemessenen Werten zu beiden Zeitpunkten arithmetisch gemittelt und die Differenz aus den Werten vor dem ersten Zyklus und den Werten nach dem dritten Zyklus berechnet. Im Folgenden werden u.a. die SUVmax-Werte vor dem ersten und nach dem dritten Zyklus dargestellt (Abb. 14). Der SUVmax-Mittelwert für die Prostata reduzierte sich von 19,35 auf 7,83 und somit um 11,52 (59,5 %). Für die Knochenmetastasen wurde eine Verminderung von 16,7 auf 9,32 berechnet und für die Lymphknotenmetastasen von 16,63 auf 5,43. Es lag zu Therapiebeginn ein durchschnittlich höherer SUVmax-Wert für den Primärtumor in der Prostata als für die Metastasen vor. Zudem zeigte sich prätherapeutisch in den ossären Metastasen ein ähnlich hoher SUVmax-Wert (16,7) wie in den Lymphknoten (16,63). Bei den Knochenmetastasen betrug die Reduktion im Therapieverlauf von drei Zyklen 7,38, was einer Abnahme von 44,2 % entspricht, und bei den Lymphknotenmetastasen 11,2. Prozentual bedeutet dies, dass die SUVmax-Werte der Lymphknotenmetastasen über drei Therapiezyklen im Mittel um 67,3 % abnahmen. Somit ist die Reduktion der Werte für die Knochenmetastasen sowohl absolut als auch prozentual über drei Therapiezyklen am geringsten. Die mittlere Reduktion der Werte der Lymphknotenmetastasen ist relativ gesehen am stärksten, was insbesondere durch einen Rückgang um mehr als zwei Drittel verdeutlicht wird.

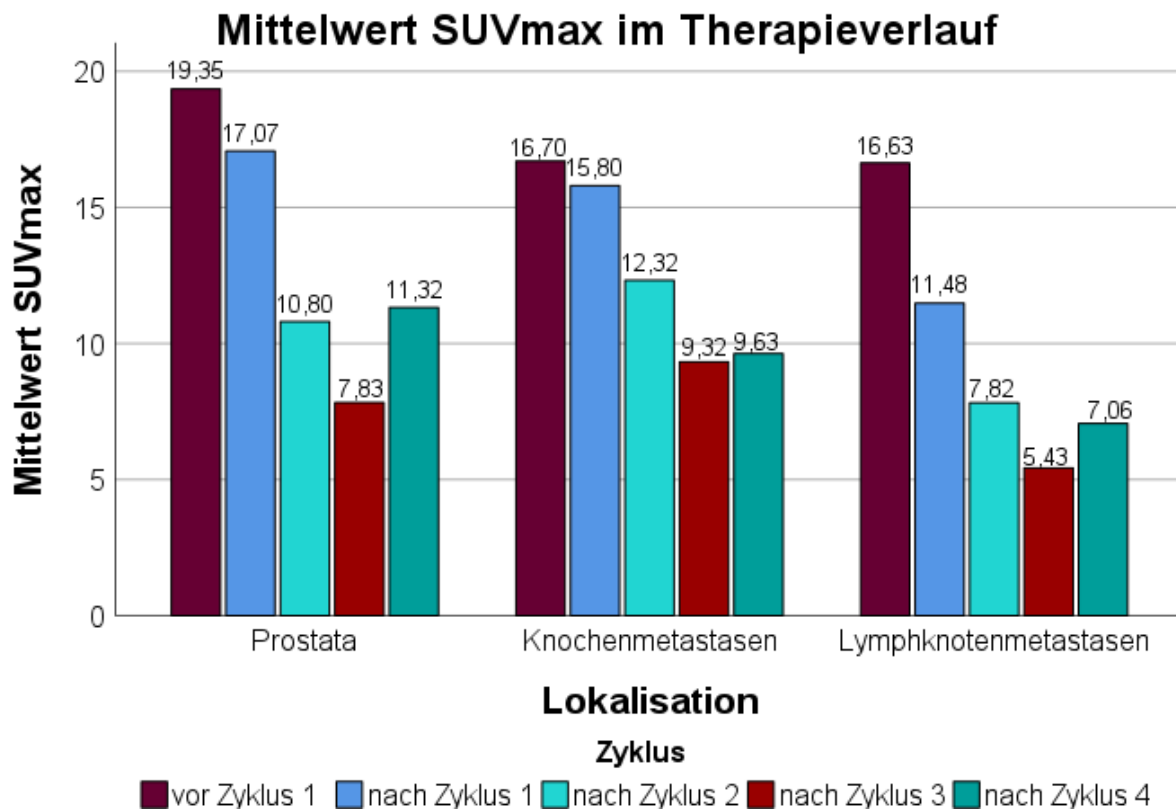


Abb. 14: SUVmax-Mittelwerte im Therapieverlauf für Prostata, Knochen- und Lymphknotenmetastasen.

Im folgenden Diagramm (Abb. 15) werden mithilfe von Boxplot-Darstellungen die in den PET/CT-Aufnahmen erhobenen SUVmax-Werte aller Patienten abgebildet. Dabei liegt für jede der drei untersuchten Tumorzelllokalisationen (Prostata, Knochen- und Lymphknotenmetastasen) ein Boxplot für die Zeitpunkte der PET/CT-Aufnahmen vor Therapiebeginn und zu den Zeitpunkten nach jedem der vier Therapiezyklen vor. Dementsprechend können nun die Werte in ihrer Gesamtheit untersucht und verglichen werden. Insbesondere wird hier wie im gesamten Kapitel der Fokus auf die Veränderungen der Werte im Zeitraum von drei Zyklen gelegt. Deutlich erkennbar ist eine Verschiebung der Boxplots aller drei untersuchten Lokalisationen auf der y-Achse in Richtung Nullpunkt und eine damit einhergehende Abnahme der SUVmax-Werte im Therapieverlauf. Lediglich im Anschluss an den vierten Zyklus ist ein erneuter Anstieg der Werte erkennbar. Dies wurde bereits im vorherigen Diagramm (Abb. 14) deutlich. Bei einem Vergleich der Werte der Prostata fällt auf, dass der Median prätherapeutisch bei 13,1 lag und sich durch drei Therapiezyklen auf 6,25 reduziert hat. Auch das untere und obere Quartil haben sich deutlich

angenähert, was bedeutet, dass die Streuung der Werte vergleichend zum prätherapeutischen Zustand abgenommen hat. Der Rückgang der Spannweite ist auch bei den Knochen- und Lymphknotenmetastasen erkennbar. Bei den gemessenen SUVmax-Werten der Knochenmetastasen hat sich der Median von zuvor 13,3 auf 7,1 und bei denen der Lymphknotenmetastasen von 10,95 auf 3,65 nach dem dritten Zyklus reduziert. In einem Vergleich zu den oben beschriebenen Mittelwerten wird deutlich, dass der Median für alle drei Lokalisationen zu jedem Zeitpunkt einen durchgehend kleineren Wert als der Mittelwert aufweist, da letzterer anfälliger für Ausreißer ist. Diese sind insbesondere bei den beiden Metastasen zahlreich vorhanden, nehmen jedoch während der Therapie sowohl beim Primärtumor als auch den Metastasen in ihrer Höhe ab. Zusammenfassend lässt sich somit feststellen, dass sowohl der Median als auch die Spannweite der Werte und somit die Größe der Boxplots im Zuge der drei durchgeführten Therapiezyklen rückläufig sind.

Werden mithilfe der Erstellung eines linearen gemischten Modells die gemessenen SUVmax-Werte vor dem ersten Zyklus mit den Werten nach dem dritten Zyklus verglichen, so lässt sich für die Prostata bei einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ eine statistisch signifikante Reduktion des SUVmax über die drei Zyklen feststellen ($\beta = -10,658, p < 0,001$). Auch für die SUVmax-Werte der ossären Metastasen ($\beta = -6,233$) und der Lymphknotenmetastasen ($\beta = -9,825$) liegen mit jeweils $p < 0,001$ statistisch signifikante Abnahmen vor. Demnach sinken die SUVmax-Werte aller drei betrachteten Lokalisationen im Therapiezeitraum von drei Zyklen. Zur Übersicht sei auf Tabelle 17 verwiesen.

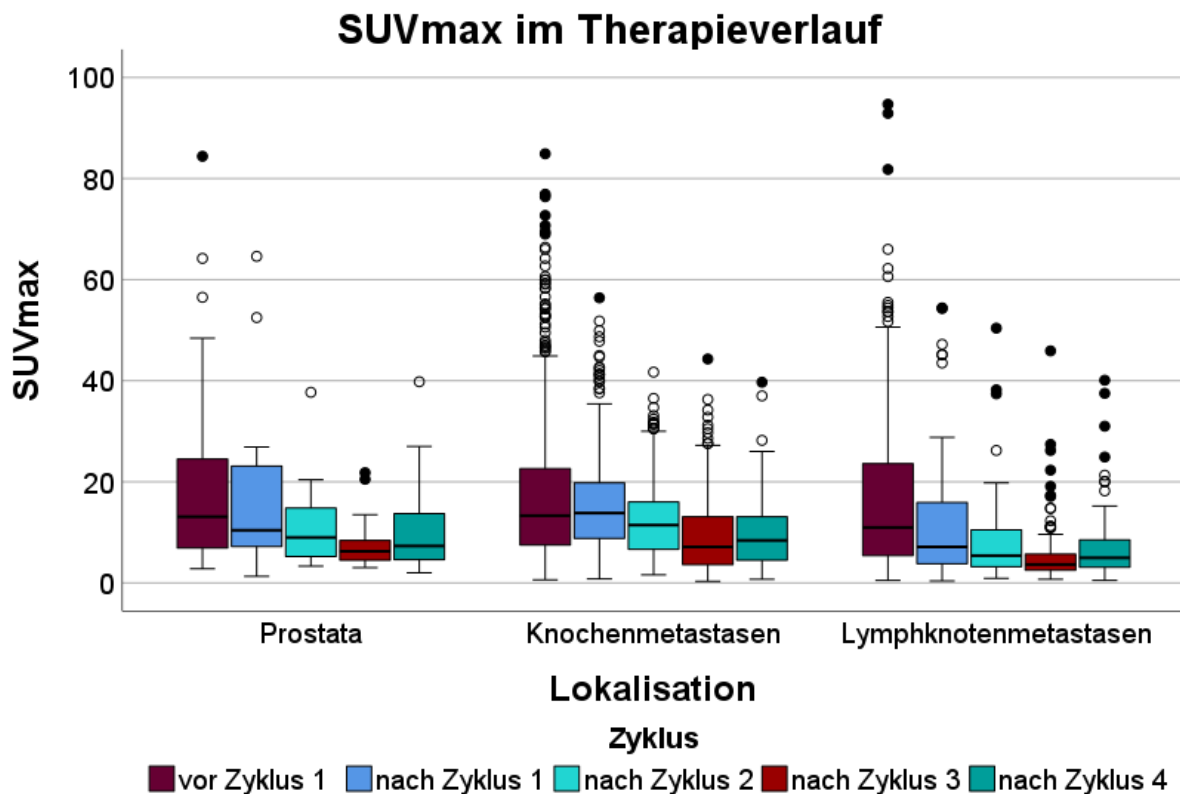


Abb. 15: Boxplot-Diagramm für die SUVmax-Werte im Therapieverlauf für Prostata, Knochen- und Lymphknotenmetastasen.

Mithilfe des bereits zuvor genannten linearen gemischten Modells konnten zudem auch die Veränderungen über drei Therapiezyklen zwischen den verschiedenen Lokalisationen verglichen werden und geprüft werden, ob sich die SUVmax-Werte einer der Lokalisationen signifikant von den Änderungen an einer anderen Lokalisation unterscheiden. Dabei wurden die Werte von Prostata, Knochen- und Lymphknotenmetastasen jeweils miteinander verglichen, um zu testen, ob die Abnahme der SUVmax-Werte bei einer Tumorzellokalisation signifikant und stärker war als die bei einer anderen Lokalisation. Dies wurde schließlich anhand der jeweiligen Schätzer der Interaktionen beurteilt. Zunächst wurden die Werte der Metastasen an Knochen und Lymphknoten im Vergleich zur Referenz Prostata betrachtet. Der Vergleich zum prätherapeutischen Zeitpunkt erbrachte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Werten des Primärtumors in der Prostata und denen der Knochenmetastasen ($\beta = -3,092, p = 0,116$). Über den Verlauf von drei Zyklen mit $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$ nahmen jedoch die Werte der Prostata stärker ab als die der Knochenmetastasen ($\beta = 4,425, p = 0,048$).

Im Vergleich der SUVmax-Werte vor der Therapie zeigte sich ebenso kein signifikanter Unterschied zwischen den Werten der Prostata (Referenz) und der Lymphknotenmetastasen ($\beta = -3,635, p = 0,082$) und auch keine statistische Signifikanz im Vergleich der Veränderungen über drei Therapiezyklen zwischen beiden Lokalisationen ($\beta = 0,834, p = 0,724$). Beim Vergleich zwischen den beiden untersuchten Metastasenlokalisationen lag zu Therapiebeginn kein signifikanter Unterschied in den SUVmax-Werten zwischen Knochen- (Referenz) und Lymphknotenmetastasen vor ($\beta = -0,542, p = 0,548$). Im Verlauf der drei Zyklen nahmen jedoch die Werte der Lymphknotenmetastasen signifikant und stärker als die der Knochenmetastasen ab ($\beta = -3,592, p < 0,001$). Demnach haben sich die SUVmax-Werte der Knochenmetastasen weniger reduziert als die der beiden anderen Lokalisationen. Tabelle 19 liefert eine Übersicht der Parameterschätzer und p-Werte.

3.3.2 SUVmean

Dieser Abschnitt der Arbeit beschäftigt sich mit dem Vergleich der SUVmean-Werte zu den Zeitpunkten vor dem ersten und nach dem dritten Therapiezyklus. Es wurden für diese Zeitspanne 55 Patienten vor dem ersten sowie 21 Patienten nach dem dritten Zyklus eingeschlossen. Bei den Patienten wurden PET/CT-Aufnahmen angefertigt, aus welchen auch die SUVmean-Werte erhoben werden konnten. Insgesamt wurden prätherapeutisch 59 Werte in den Primärtumoren der Prostata, 252 in den Knochen- und 194 in den Lymphknotenmetastasen ausgemessen. Posttherapeutisch konnten 22 Werte zum Primärtumor, 100 zu Knochenmetastasen und 76 Werte zu Lymphknotenmetastasen erhoben werden. Aus allen Werten wurden, wie bereits bei SUVmax, zu beiden Zeitpunkten jeweils für die drei betrachteten Lokalisationen Mittelwerte berechnet (Abb. 16). Das arithmetische Mittel für die Werte der Prostata lag vor Therapiebeginn bei 10,97 und nach dem dritten Therapiezyklus bei 5,73. Der mittlere SUVmean-Wert der aus den Knochenmetastasen erhobenen Werte betrug zunächst 13,63 und reduzierte sich auf 7,66 nach dem dritten Therapiezyklus. Auch das arithmetische Mittel der Werte der Lymphknotenmetastasen verringerte sich durch die RLT von 12,8 auf 4,66. Anders als zuvor in Kapitel 3.3.1 zu beobachten war, lagen die Mittelwerte der Metastasen prätherapeutisch höher als die des Primärtumors in der Prostata. Die Werte des SUVmean für den Primärtumor in der Prostata haben sich im Mittel um 5,24 reduziert, was einem Rückgang von 47,8 % entspricht. Für

die Knochenmetastasen betrug die Abnahme 5,97 und für die Lymphknotenmetastasen 8,14. Im Mittel sind die SUVmean-Werte der Knochenmetastasen um 43,8 % und die der Lymphknotenmetastasen um 63,6 % gesunken. Zusammenfassend ist in der untersuchten Gruppe im Zeitraum von drei Therapiezyklen die mittlere Abnahme von SUVmean in den Lymphknotenmetastasen am höchsten.

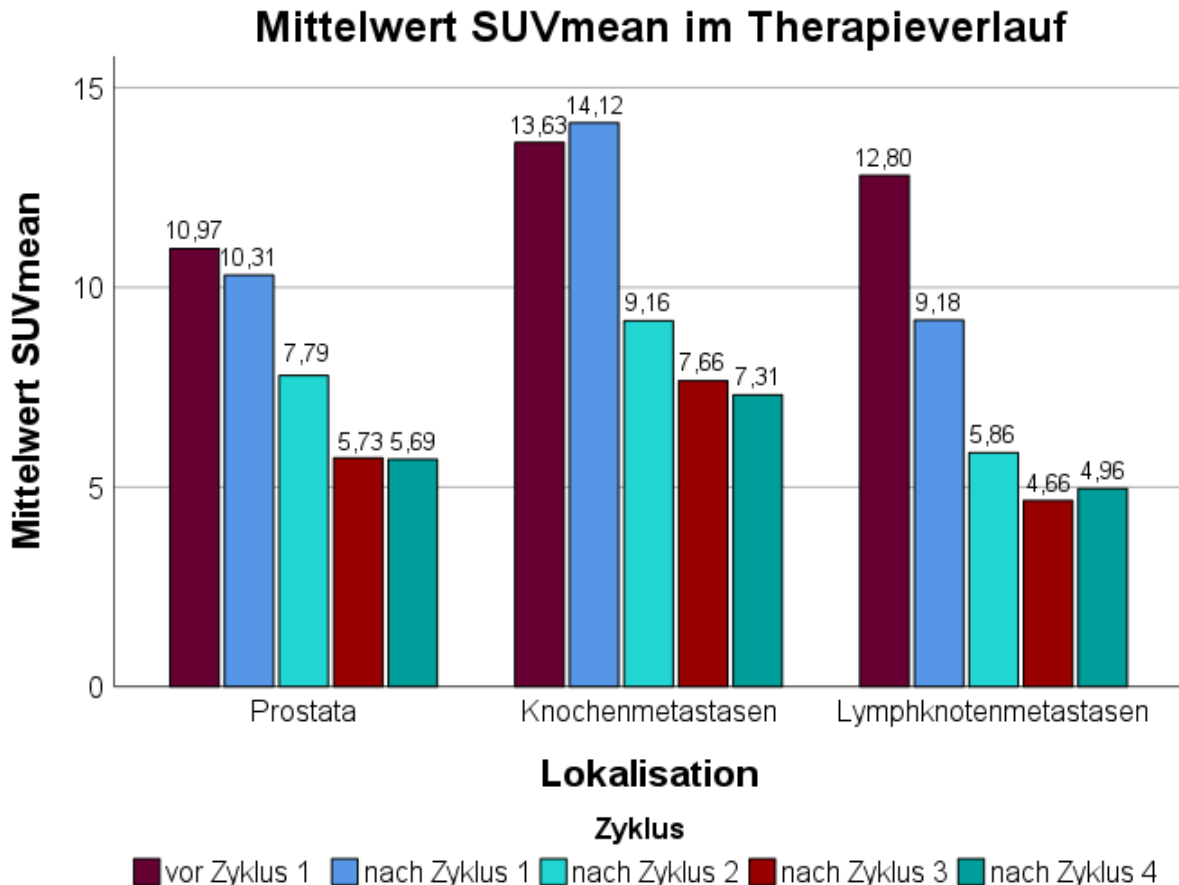


Abb. 16: SUVmean-Mittelwerte im Therapieverlauf für Prostata, Knochen- und Lymphknotenmetastasen.

Neben dem Mittelwert ist auch der Median der Werte im Therapieverlauf tendenziell gesunken. Das bedeutet, dass sowohl die Ausreißer als auch die Ballung ähnlicher Werte gleichermaßen abgenommen haben. Zusätzlich lassen sich in Boxplot-Diagrammen die Verteilungen der SUVmean-Werte für beide Zeitpunkte darlegen (Abb. 17). Für die Werte der Prostata lässt sich feststellen, dass der Median prätherapeutisch bei 7,8 und im Anschluss an den dritten Zyklus bei 4,65 lag, wobei er zwischenzeitlich im Rahmen des ersten Therapiezyklus auf 8,6 angestiegen war. Bei den Knochenmetastasen hat sich der

Median von 11,5 auf 6,3 und bei den Lymphknotenmetastasen von 8,7 auf 2,85 reduziert. Zusammenfassend nahmen die Mediane aller drei Tumorlokalisationen im Therapieverlauf über drei Zyklen ab, bevor sie über den vierten Zyklus erneut leicht anstiegen. Wie bereits zuvor bei den SUVmax-Werten zu beobachten war, ist auch hier die Spannweite der Werte nach dem dritten Therapiezyklus deutlich geringer als vor Therapiebeginn. Bei der Boxplot-Darstellung der Prostata war der Bereich zwischen dem 25. (4,9) und dem 75. Perzentil (15,1) prätherapeutisch deutlich größer als posttherapeutisch. Dort lagen nach dem dritten Zyklus die mittleren 50 % der SUVmean-Werte zwischen 3,18 und 5,88. Auch für die Metastasen ist im Vergleich zum prätherapeutischen Zustand eine Verschiebung der Boxplots auf der y-Achse nach unten erkennbar, die Streuung der Werte ist vermindert.

Im Vergleich der SUVmean-Werte zum Zeitpunkt vor dem ersten und nach dem dritten Zyklus für die jeweilige Tumorzelllokalisation lässt sich eine auffällige Abnahme für die Metastasen feststellen. Mithilfe eines linearen gemischten Modells konnte verdeutlicht werden, dass die Abnahme der SUVmean-Werte über die drei Zyklen mit $p < 0,001$ sowohl für die Knochen- ($\beta = -5,335$) als auch für die Lymphknotenmetastasen ($\beta = -7,315$) statistisch signifikant ist. Für die Abnahme der erhobenen SUVmean-Werte der Prostata lässt sich ebenso eine statistische Signifikanz für diesen Zeitraum feststellen ($\beta = -4,885, p < 0,001$) (Tab. 17).

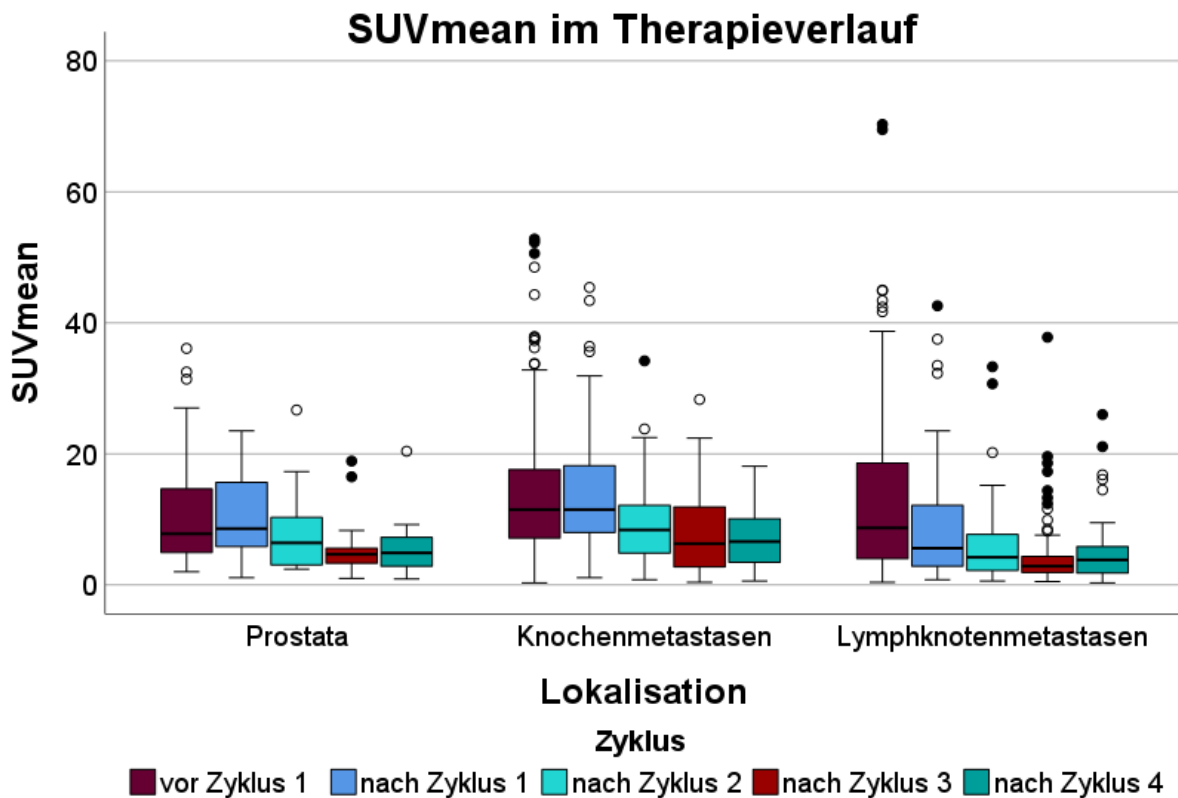


Abb. 17: Boxplot-Diagramm für die SUVmean-Werte im Therapieverlauf für Prostata, Knochen- und Lymphknotenmetastasen.

Zudem wurde im erstellten linearen gemischten Modell, wie bereits zuvor für die SUVmax-Werte, geprüft, ob die Veränderung der SUVmean-Werte über drei Therapiezyklen für eine der Tumorlokalisationen stärker war als bei anderen Lokalisationen. Erneut wurde die Lokalisation Prostata als Referenz gewählt. Prätherapeutisch wiesen die Werte der Knochenmetastasen höhere Werte als die der Prostataläsionen auf ($\beta = 2,609, p = 0,018$). Zwischen den Werten der Prostata und der Lymphknotenmetastasen ließ sich jedoch vor Therapiebeginn kein signifikanter Unterschied feststellen ($\beta = 1,412, p = 0,259$). Beim Vergleich der SUVmean-Werte der Lokalisationen im Therapieverlauf nahmen die Werte beider untersuchter Metastasen nicht stärker als die der Prostata ab. Zwischen Prostata (Referenz) und Knochenmetastasen ($\beta = -0,449, p = 0,75$) und zwischen Prostata (Referenz) und Lymphknotenmetastasen ($\beta = -2,429, p = 0,127$) lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor. Zusätzlich wurden die beiden Metastasen miteinander verglichen. Vor Therapiebeginn ergab sich kein signifikanter Unterschied der SUVmean-Werte ($\beta = -1,197, p = 0,201$) bei der Referenz

Knochenmetastasen. Auch hier wurde deutlich, dass im Therapieverlauf über drei Zyklen kein signifikanter Unterschied zwischen den Werten der Knochen- (Referenz) und denen der Lymphknotenmetastasen vorlag ($\beta = -1,98, p = 0,095$). Die Abnahme der Werte war zwar für die Lymphknotenmetastasen stärker, jedoch nicht in signifikantem Ausmaß. Für die ^{177}Lu -PSMA-617-Therapie lässt sich somit keine stärkere Wirkung bezüglich der SUVmean-Werte während drei Therapiezyklen auf eine der Lokalisationen in der Gesamtgruppe feststellen. Zur Übersicht sind die Parameterschätzer und p-Werte in Tabelle 19 aufgelistet.

3.3.3 HUmax

Als dritter Parameter wurde HUmax in den PET/CT-Aufnahmen erhoben. Im Folgenden wird darauf eingegangen, wie sich die Werte im Verlauf der ersten drei Therapiezyklen verändert haben und ob die Therapie auf eine der Lokalisationen (Prostata, Knochen- oder Lymphknotenmetastasen) eine stärkere Wirkung zeigt als auf die anderen beiden. Auch hier fand eine Auswertung der PET/CT-Aufnahmen prätherapeutisch von 55 und posttherapeutisch von 21 Patienten statt. Dabei wurden vor Therapiebeginn 59 HUmax-Werte der Läsionen der Prostata, 252 aus Knochen- und 193 aus Lymphknotenmetastasen gemessen. Nach dem dritten Zyklus wurden 22 Werte aus dem Primärtumor der Prostata, 100 aus Knochen- und 76 aus Lymphknotenmetastasen der Patienten erhoben. Aus den gesammelten HUmax-Werten wurden Mittelwerte zu u.a. beiden hier betrachteten Zeitpunkten berechnet (Abb. 18). Der HUmax-Mittelwert für den Primärtumor der Prostata betrug vor Therapiebeginn 98,9 HU und nach drei Zyklen 89,3 HU. Die mittlere Reduktion betrug demnach 9,6 HU (9,7 %). Bei den Knochenmetastasen lag der Mittelwert bei 731,4 HU und stieg im Therapieverlauf auf 812,9 HU, während er bei den Lymphknotenmetastasen von 94,2 HU auf 81,3 HU gesunken ist. Wie im Diagramm erkennbar ist, liegen die HUmax-Mittelwerte sowohl prä- als auch posttherapeutisch für die Knochenmetastasen in einem deutlich höheren Bereich der Hounsfield Units als die anderen beiden Lokalisationen. Die Röntgenopazität ist demnach deutlich stärker ausgeprägt und steigt im Zuge der Therapie weiter an. Die Werte der Knochenmetastasen stiegen im Mittel um 81,5 HU während der Therapie an, was einem Anstieg von 11,1 % über den Verlauf von drei Therapiezyklen entspricht. Wie bereits bei den Werten der Prostata ging der

gemittelte Wert der Lymphknotenmetastasen um 12,9 HU zurück und lag damit nach der Therapie 13,7 % unterhalb der Werte, welche vor Therapiebeginn erhoben wurden.

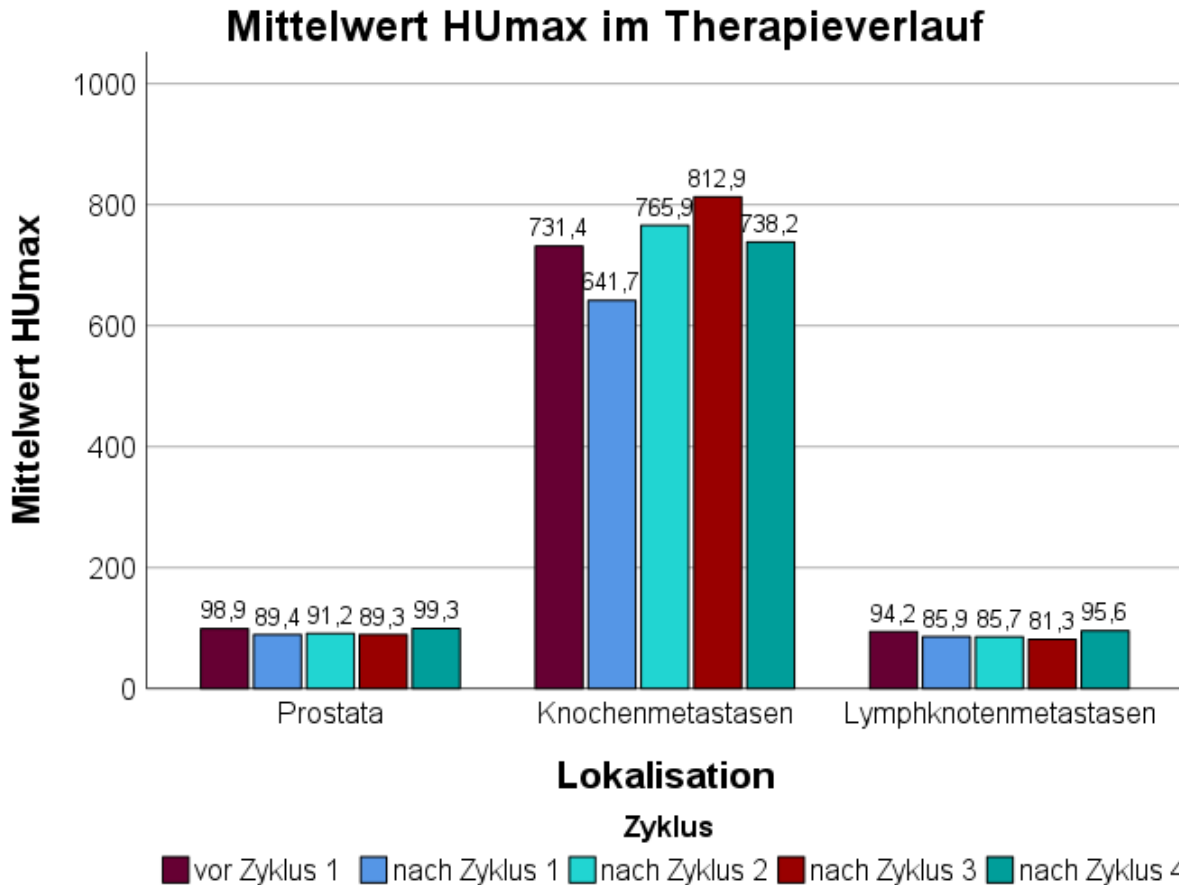


Abb. 18: HUmax-Mittelwerte im Therapieverlauf für Prostata, Knochen- und Lymphknotenmetastasen.

Im Anschluss ist die Verteilung der HUmax-Werte in einem Boxplot-Diagramm dargestellt (Abb. 19). Für jede Tumorzelllokalisierung gibt es einen Boxplot für den prätherapeutischen Zustand und Boxplots für die posttherapeutischen Zeitpunkte. Beim Betrachten der Abbildung wird deutlich, dass sowohl die Werte der Prostata als auch die der Lymphknotenmetastasen eine geringe Streuung aufweisen und sich alle Werte in einem Bereich von unter 225 HU befinden. Bei den in den Knochenmetastasen erhobenen Werten ist die Streuung deutlich größer und die HUmax-Werte liegen jeweils mit unterem und oberem Quartil in einem Bereich von 500-1000 HU. Für die Werte der Prostata hat sich der Median im Verlauf der drei Therapiezyklen nur geringfügig verändert und sich dabei von 91 HU auf 88 HU nach dem dritten Zyklus verringert. Der Median der HUmax-Werte der

Knochenmetastasen steigerte sich im Verlauf von drei Zyklen von 725,5 HU auf 831 HU und der Median der Lymphknotenmetastasen sank von 98 HU auf 81 HU. Anders als bei den Boxplot-Abbildungen zu den SUV-Werten sind in der Abbildung 19 lediglich wenige Ausreißer vorhanden. Somit findet keine starke Verzerrung der Mittelwerte statt, sodass diese jeweils beinahe identisch zu den Medianen sind.

Wie auch für die anderen in PET/CT-Aufnahmen erhobenen Parameter wurde für HUmax ein eigenes lineares gemischtes Modell erstellt, anhand dessen untersucht wurde, ob die Veränderung der Werte in den drei Lokalisationen im Verlauf von drei Therapiezyklen statistisch signifikant war. Dazu wurde erneut ein Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ gewählt. Die HUmax-Werte der Knochenmetastasen wiesen in ihrem Anstieg eine statistische Signifikanz auf ($\beta = 83,942, p = 0,005$) und die der Lymphknotenmetastasen reduzierten sich signifikant ($\beta = -11,264, p = 0,023$). Lediglich die HUmax-Werte der Prostataläsionen zeigten keinen signifikanten Abfall ($\beta = -7,6, p = 0,184$) (Tab. 17).

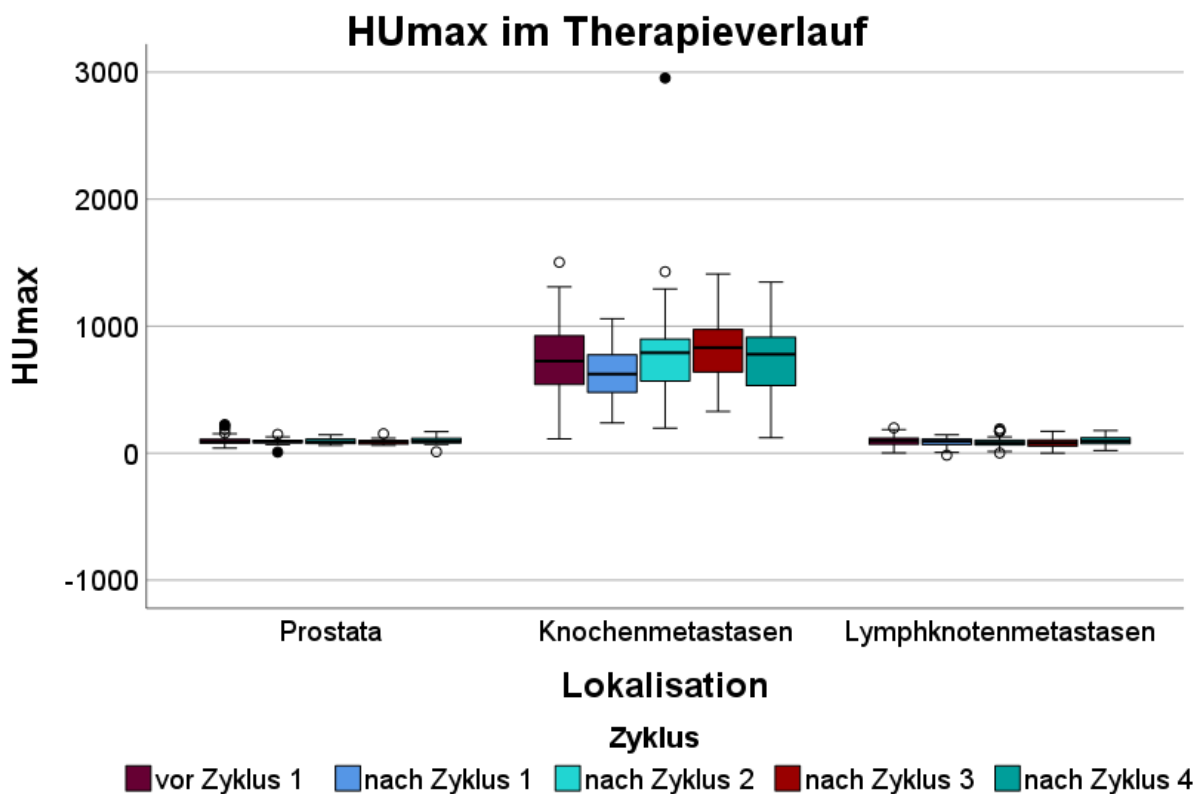


Abb. 19: Boxplot-Diagramm für die HUmax-Werte im Therapieverlauf für Prostata, Knochen- und Lymphknotenmetastasen.

Mithilfe des linearen gemischten Modells wurden zusätzlich die Veränderungen der HUmax-Werte zwischen den Lokalisationen miteinander verglichen. Auch hier lag das Signifikanzniveau bei $\alpha = 0,05$ und die Läsion Prostata galt erneut als Referenz. Prätherapeutisch unterschieden sich die Werte der Prostata deutlich von denen der Knochenmetastasen, wobei die Werte der Prostata niedriger lagen ($\beta = 631,069, p < 0,001$). Auch über den zeitlichen Verlauf von drei Therapiezyklen nahmen die HUmax-Werte der Knochenmetastasen stärker zu als die der Prostataläsionen ($\beta = 91,542, p = 0,003$). Vor Therapiebeginn unterschieden sich die Werte der Prostata (Referenz) von denen der Lymphknotenmetastasen nicht signifikant voneinander ($\beta = -5,967, p = 0,213$) und auch über die drei Therapiezyklen ergab sich keine statistische Signifikanz im Vergleich der Veränderungen der beiden Lokalisationen ($\beta = -3,664, p = 0,609$). Für den Vergleich der Werte der beiden Metastasenlokalisationen wurden die Knochenmetastasen als Referenz gewählt. Es wurde deutlich, dass sich diese bereits vor dem ersten Therapiezyklus der RLT von den HUmax-Werten der Lymphknotenmetastasen unterschieden ($\beta = -637,036, p < 0,001$). Zudem nahmen sie im Therapieverlauf stärker als die Werte der Lymphknotenmetastasen zu ($\beta = -95,206, p = 0,002$). Demnach lässt sich zusammenfassen, dass die HUmax-Werte der Knochenmetastasen stärker als die der beiden anderen Lokalisationen anstiegen. Tabelle 19 liefert eine Übersicht der Parameterschätzer und der p-Werte.

3.3.4 HUmean

Im folgenden Abschnitt werden die HUmean-Werte (in einer Läsion durchschnittlich vorliegende HU-Werte) dargestellt. Es lagen im Anschluss an den dritten Therapiezyklus Daten von 21 Patienten vor, von denen PET/CT-Aufnahmen angefertigt wurden. Prätherapeutisch konnten 55 Patienten eingeschlossen werden, von welchen 66 HUmean-Werte aus den Primärtumoren der Prostata, 1026 aus Knochen- sowie 347 aus den Lymphknotenmetastasen erhoben werden konnten. Nach drei Zyklen wurden 22 Werte aus dem Primärtumor der Prostata, 420 aus Knochen- und 130 aus Lymphknotenmetastasen gewonnen. Für das Balkendiagramm in Abbildung 20 wurden die Werte u.a. zu beiden hier untersuchten Zeitpunkten für Prostata, Knochen- und Lymphknotenmetastasen arithmetisch gemittelt. Für die Werte der Prostata lag zu Therapiebeginn ein Mittelwert von 39,5 HU vor, welcher sich durch die RLT um 0,6 HU (1,5 %) auf 38,9 HU reduzierte. Wie

bei den HUmax-Werten lagen die Mittelwerte der aus den Knochenmetastasen gemessenen Werte deutlich über denen der anderen Lokalisationen. Zu Beginn lag der Mittelwert bei 408,1 HU und stieg um durchschnittlich 67,2 HU (16,5 %) auf 475,3 HU an. Der Mittelwert der Lymphknotenmetastasen sank von 20,7 HU auf 13,3 HU nach dem dritten Zyklus und somit um 7,4 HU (35,7 %). Wie zusammenfassend in dem Diagramm erkennbar ist, hat die Röntgenopazität nur im Bereich der Knochenmetastasen zugenommen.

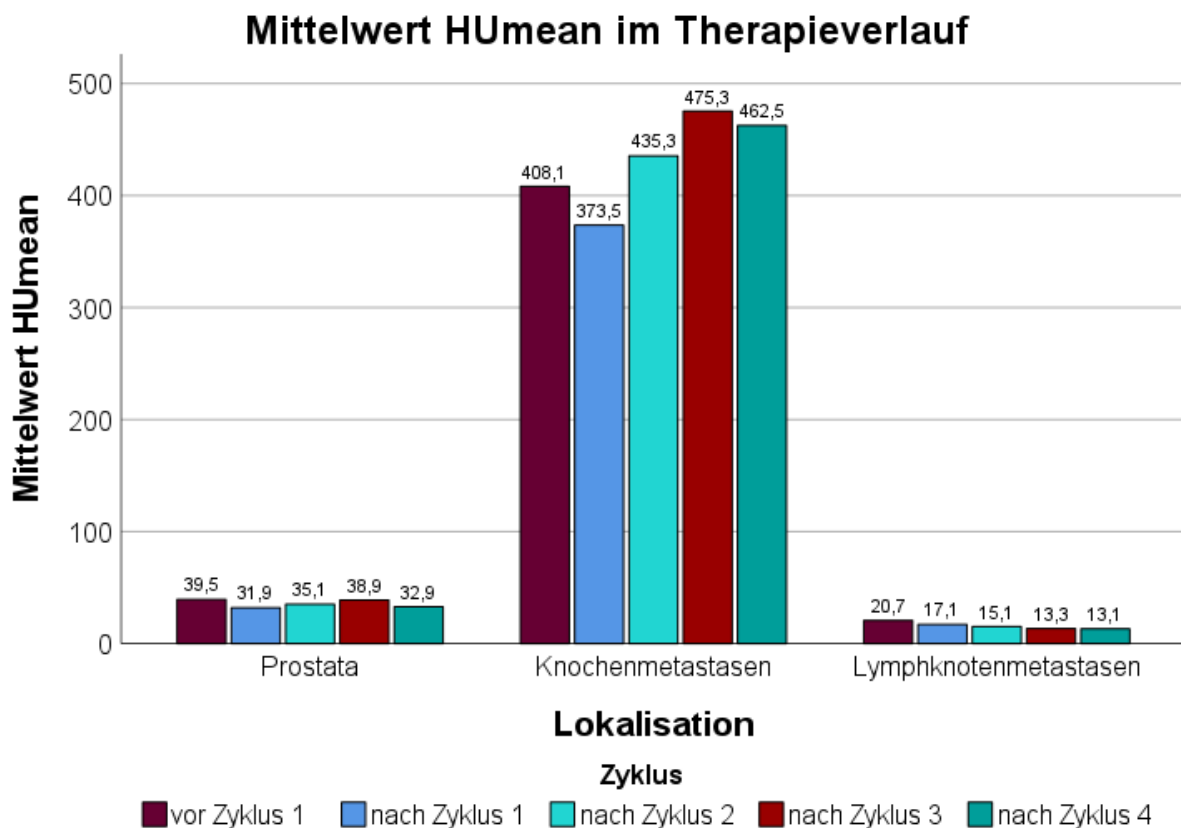


Abb. 20: HUmean-Mittelwerte im Therapieverlauf für Prostata, Knochen- und Lymphknotenmetastasen.

In Form eines Boxplot-Diagramms werden vergleichend die Werte zum Zeitpunkt vor der Therapie und den Zeitpunkten nach den Zyklen dargestellt (Abb. 21). Anhand derer kann ein Vergleich der Veränderung der HUmean-Werte gezogen werden. Konkordant zum Boxplot-Diagramm der HUmax-Werte (Abb. 19) ist erkennbar, dass die Streuung der gemessenen Werte von Prostata und Lymphknotenmetastasen beträchtlich geringer als die der Knochenmetastasen ist. Bei diesen liegen die HUmean-Werte generell in einem höheren und weiter umfassenden Bereich. Für die HUmean-Werte der Prostata lag

prätherapeutisch das untere Quartil bei 30,5 HU, das obere bei 49,3 HU. Nach drei Therapiezyklen lagen die mittleren 50 % der Werte in einem Bereich von 26 bis 49 HU. Bei den Werten der Lymphknotenmetastasen betrug der Bereich zwischen dem unteren und dem oberen Quartil vor der Therapie 6,6 bis 39,8 HU, nach der Therapie 2,3 bis 33,1 HU. Somit sank sowohl der obere als auch der untere Quartil-Wert und der Körper des Boxplots wurde auf der y-Achse leicht in Richtung des Nullbereichs geschoben. Bei einem Vergleich der Werte wird deutlich, dass der Median der Prostatawerte von 38,9 HU zu Therapiebeginn minimal auf 41 HU nach Zyklus drei angestiegen ist. Der Median der Knochenmetastasen stieg von 384,2 HU auf 444,9 HU an, der der Lymphknotenmetastasen sank von 23,4 HU auf 14,7 HU nach dem dritten Therapiezyklus.

Im Rahmen der Erstellung des linearen gemischten Modells wurden die Veränderungen der HUmean-Werte betrachtet. Dabei wurde bei einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ der Zeitpunkt nach dem dritten mit dem Zeitpunkt vor dem ersten Zyklus verglichen. Für die Werte der Prostataläsionen ist lediglich eine geringe Veränderung im Verlauf von drei Therapiezyklen erkennbar ($\beta = -1,665, p = 0,79$). Bei den Werten der Knochenmetastasen wird hingegen ein statistisch signifikanter Anstieg der HUmean-Werte deutlich ($\beta = 68,048, p < 0,001$). Auch die Veränderung der erhobenen Werte der Lymphknotenmetastasen weist eine statistische Signifikanz auf ($\beta = -6,671, p = 0,048$), wobei sich diese im Gegensatz zu den Knochenmetastasen reduzierten (Tab. 17).

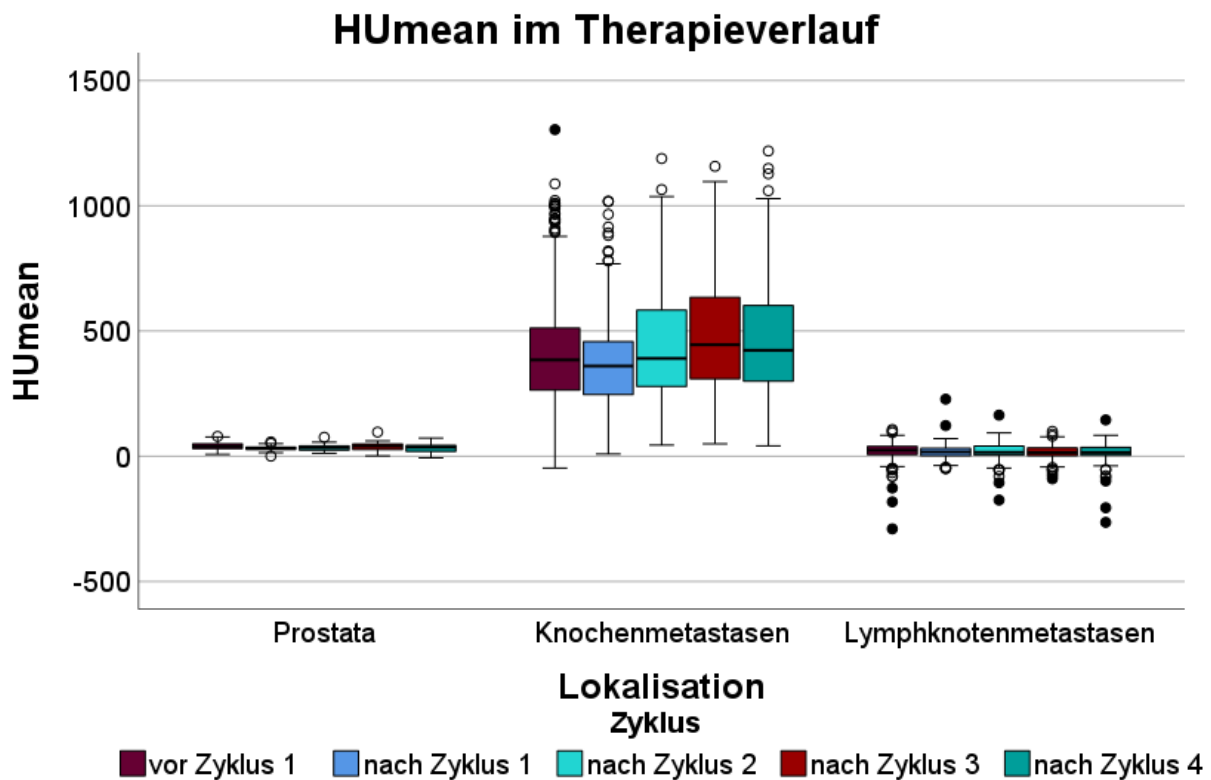


Abb. 21: Boxplot-Diagramm für die HUmean-Werte im Therapieverlauf für Prostata, Knochen- und Lymphknotenmetastasen.

Auch Vergleiche der Veränderungen in den Lokalisationen konnten im linearen gemischten Modell betrachtet werden. Dabei wurden die HUmean-Werte zwischen den drei Tumorlokalisationen verglichen. Wie schon zuvor wurden die Prostata als Referenz-Lokalisation sowie ein Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ gewählt. Bereits in den PET/CT-Aufnahmen vor der Therapie unterschieden sich die Werte der Prostata signifikant von denen der Metastasen. Sie lagen deutlich niedriger als die Werte der Knochenmetastasen ($\beta = 366,052, p < 0,001$) sowie höher als die der Lymphknotenmetastasen ($\beta = -20,353, p < 0,001$). Über den Therapieverlauf von drei Zyklen fielen die Werte der Lymphknotenmetastasen nicht deutlich stärker ab als die der Prostataläsionen ($\beta = -5,006, p = 0,467$). Dagegen stiegen die HUmean-Werte der Knochenmetastasen signifikant und stärker als die der Prostata an ($\beta = 69,713, p < 0,001$). Im Vergleich der beiden Metastasen ergab sich ebenfalls ein stärkerer Anstieg der Knochenmetastasen ($\beta = -74,719, p < 0,001$), wobei die Knochenmetastasen als Referenz dienten. Bereits vor Therapiebeginn lagen die HUmean-Werte der Knochenmetastasen deutlich über

denen der Lymphknotenmetastasen ($\beta = -386,405, p < 0,001$). Zusammenfassend stiegen die HUmean-Werte der Knochenmetastasen signifikant und stärker als die der beiden anderen Tumorlokalisationen. In Tabelle 19 sind sowohl die Parameterschätzer als auch die p-Werte übersichtlich dargestellt.

3.4 Vergleich der erhobenen Parameter zu den Zeitpunkten prätherapeutisch und posttherapeutisch nach dem dritten Therapiezyklus bei Patienten mit PSA-Abfall > 20 % („Responder“)

Der Beobachtungszeitraum, der in diesem Kapitel der Arbeit herangezogen wird, beinhaltet, wie bereits im vorherigen Kapitel beschrieben, den Zeitraum vor dem ersten bis nach dem dritten Therapiezyklus. Eingegangen wird nun auf die Patienten, welche innerhalb des genannten Zeitraums einen Abfall des PSA-Werts um mehr als 20 % aufweisen konnten und somit als „Responder“ gelten. Es wird demnach eine Untergruppe der Gruppe des vorherigen Kapitels untersucht und geschaut, inwiefern sie sich in der Wirksamkeit der Therapie auf die unterschiedlichen Metastasen und den Primärtumor voneinander unterscheidet. Dabei fließen die gemessenen Werte der ALP und der knochenspezifischen ALP nicht in die Betrachtung mit ein. Auch in diesem Kapitel wird in den kommenden Abschnitten jedem der vier in den PET/CT-Aufnahmen erhobenen Parametern (SUVmax, SUVmean, HUmax, HUmean) ein Unterkapitel gewidmet.

Bei allen im Kapitel 3.4 abgebildeten Diagrammen wurden ausschließlich die Werte von Patienten berücksichtigt, welche einen Abfall des PSA-Werts > 20 % im Zeitraum der drei Therapiezyklen aufwiesen (PSA-„Responder“).

3.4.1 SUVmax

Zunächst wird die Veränderung des SUVmax-Werts über drei Therapiezyklen bei der Gruppe der PSA-„Responder“ betrachtet. Neun Patienten konnten dieser Untergruppe zugeordnet werden. Dabei wurden hier auch prätherapeutisch lediglich die Patienten betrachtet, die drei Therapiezyklen durchliefen und dabei als PSA-„Responder“ galten. Von den neun Patienten konnten neun Werte zur Prostata, 189 zu den Knochenmetastasen und 39 zu den Lymphknotenmetastasen gewonnen werden. Bei Betrachtung der Mittelwerte zu beiden Zeitpunkten (Abb. 22), fällt auf, dass diese, wie bereits zuvor in Kapitel

3.3.1, für die Metastasen und den Primärtumor in der Prostata rückläufig sind. Jedoch liegen die gemittelten Werte der Prostata bei den Patienten mit PSA-Rückgang zum prätherapeutischen Zeitpunkt unter den Mittelwerten der beiden anderen Lokalisationen, also gegensätzlich zur Gesamtgruppe der Patienten (Kapitel 3.3.1). Der Mittelwert der SUVmax-Werte der Prostataläsionen hat von 10,03 auf 7,03 abgenommen. Dies entspricht einem Rückgang um 29,9 %. Die SUVmax-Werte der Knochenmetastasen betragen vor der Therapie im Mittel 18,72 und im Anschluss an die Therapie mit 6,17 weniger als ein Drittel des Ausgangswerts. Auch der Mittelwert der Lymphknotenmetastasen lag zunächst bei 12,75 und ging um 8,18 (64,2 %) auf 4,57 zurück. Absolut und prozentual nahmen die SUVmax-Mittelwerte der Metastasen am stärksten ab. Durch Berechnung der Differenzen der Mittelwerte wird deutlich, dass die aus dem Primärtumor der Prostata erhobenen SUVmax-Werte im Mittel gegenüber den beiden anderen Lokalisationen am geringsten rückläufig waren. Durchschnittlich nahmen sie um 3 ab. Demgegenüber sind die Werte der Knochenmetastasen im Mittel um 12,55 zurückgegangen, nahmen insofern im Vergleich zum Ausgangswert um mehr als zwei Drittel ab. Die Reduktion der Werte der Prostata lag demnach deutlich unter der Reduktion der Werte der Metastasen.

Mittelwert SUVmax vor dem ersten und nach dem dritten Therapiezyklus bei PSA-„Responder“

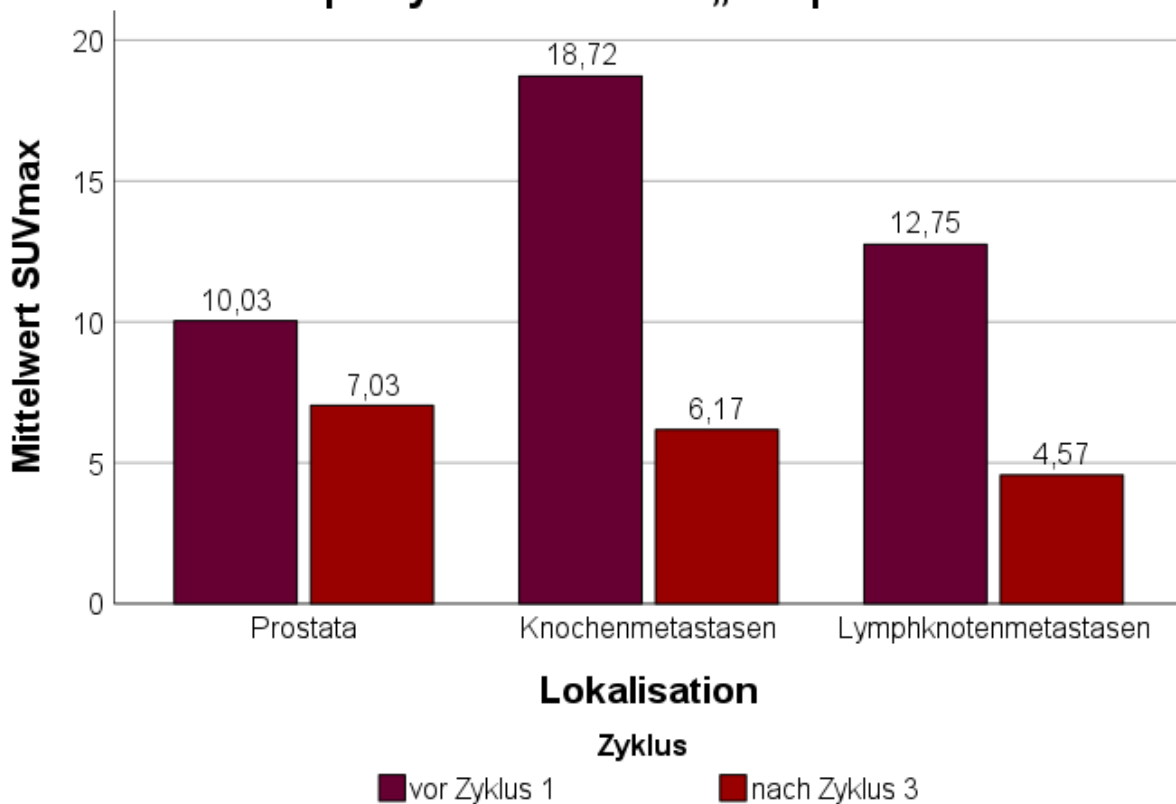


Abb. 22: SUVmax-Mittelwerte der PSA-„Responder“ vor dem ersten und nach dem dritten Therapiezyklus für Prostata, Knochen- und Lymphknotenmetastasen.

Das folgende Diagramm (Abb. 23) stellt mithilfe von Boxplots die von allen neun Patienten erhobenen SUVmax-Werte zu den beiden Zeitpunkten für die PSA-„Responder“ dar. Für Prostata, Knochen- und Lymphknotenmetastasen wird je ein Boxplot für den prätherapeutischen Zeitpunkt und einer für den Zustand im Anschluss an den dritten Therapiezyklus verwendet. Wie auch schon in der thematisch gleichen Darstellung (Abb. 15) ist eine Verschiebung der SUVmax-Werte zum Zeitpunkt nach der RLT gegenüber dem Zeitpunkt der Aufnahmen vor der Therapie auf der y-Achse nach unten erkennbar. Die Boxplots liegen demnach posttherapeutisch niedriger, oberes und unteres Quartil nehmen sichtbar kleinere Werte an. Auch die jeweiligen Mediane haben sich im Vergleich verschoben. Vor Therapiebeginn lag der Median der SUVmax-Werte der Prostata in der Gruppe der „Responder“ bei 6,9, später bei 6,3. Der Median der beiden Metastasen hat sich deutlich stärker reduziert. Bei den Knochenmetastasen betrug er prä- 14,9 und posttherapeutisch 5,1

und bei den Lymphknotenmetastasen vorher 8,5 und nachher 2,8. Für alle untersuchten Tumorzellokalisierungen haben sich das untere und obere Quartil posttherapeutisch einander angenähert, sodass die Streuung vermindert ist. Die Mittelwerte liegen durchgehend für jeden Boxplot über den Werten der Mediane. Dies liegt begründet in den in Abbildung 23 erkennbaren Ausreißern, welche den dafür sensiblen Mittelwert nach oben verschieben.

Wie schon bei der Gesamtgruppe der Patienten wurde auch für die Untergruppe der PSA-„Responder“ ein lineares gemischtes Modell erstellt, wobei ein Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ gewählt wurde. Um eine allgemeine Therapiewirkung festzustellen, wurde die Veränderung der SUVmax-Werte für alle drei Lokalisationen über drei Therapiezyklen betrachtet. Dabei zeigten sowohl die Knochen- ($n = 189, \beta = -12,546, p < 0,001$) als auch die Lymphknotenmetastasen ($n = 39, \beta = -8,185, p = 0,001$) einen Rückgang der Werte. Der SUVmax der Prostata reduzierte sich im Mittel zwar auch, allerdings unterschieden sich die posttherapeutischen Werte nicht signifikant von den prätherapeutischen Werten ($n = 9, \beta = -3, p = 0,302$) (Tab. 18).

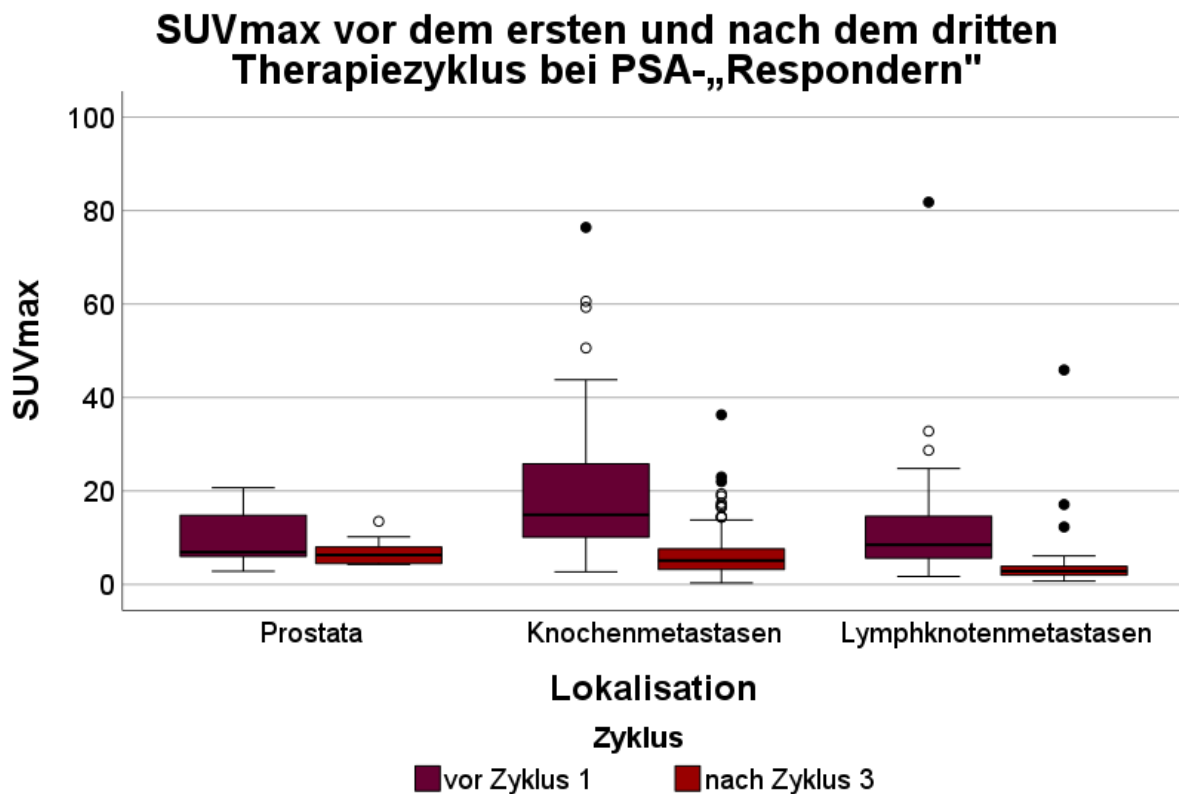


Abb. 23: Boxplot-Diagramm für die SUVmax-Werte der PSA-„Responder“ vor dem ersten und nach dem dritten Therapiezyklus für Prostata, Knochen- und Lymphknotenmetastasen.

Mit dem linearen gemischten Modell wurde zudem erneut geprüft, ob sich die SUVmax-Werte einer der Lokalisationen im Verlauf von drei Therapiezyklen stärker verringern als in anderen Lokalisationen. Referenz war wiederholt die Lokalisation Prostata und das Signifikanzniveau betrug $\alpha = 0,05$. Prätherapeutisch unterschieden sich die Werte der Prostata ($n = 9$) signifikant von denen der Knochenmetastasen ($n = 189$), welche deutlich höhere Werte aufwiesen ($\beta = 8,519, p = 0,007$). Im zeitlichen Verlauf über drei Zyklen nahmen die SUVmax-Werte der Knochenmetastasen schließlich stärker als die der Prostata ab ($\beta = -9,546, p = 0,005$). Zwischen Prostata und Lymphknotenmetastasen ($n = 39$) lag zu Therapiebeginn kein signifikanter Unterschied vor ($\beta = 2,657, p = 0,415$). Auch die Abnahmen der Werte über den Therapieverlauf unterschieden sich nicht statistisch signifikant ($\beta = -5,185, p = 0,17$). Für den Vergleich der Metastasen untereinander wurden die Knochenmetastasen als Referenz definiert. Dabei lagen die SUVmax-Werte der Knochenmetastasen bereits vor der Therapie in einem höheren Bereich ($\beta = -5,862, p = 0,014$). Im Therapieverlauf erwies sich jedoch keine der beiden Lokalisationen als deutlich

stärker ansteigend der anderen gegenüber ($\beta = 4,361, p = 0,096$). Somit war lediglich die Abnahme der SUVmax-Werte der Knochenmetastasen größer als die der Prostata, jedoch nicht als die der Lymphknotenmetastasen. Demnach zeigte sich ein Unterschied zur Gesamtgruppe der Patienten. Dort lag eine stärkere Abnahme der SUVmax-Werte der Prostata sowie der Lymphknotenmetastasen gegenüber denen der Knochenmetastasen über drei Therapiezyklen vor (siehe Kapitel 3.3.1). Tabelle 20 liefert eine Übersicht der Parameterschätzer und p-Werte.

3.4.2 SUVmean

Um die Veränderung der SUVmean-Werte über den Therapieverlauf von drei Zyklen aufzuzeigen, wurden für Abbildung 24 die Werte der Prostata, Knochen- und Lymphknotenmetastasen zu den Zeitpunkten prä- und posttherapeutisch arithmetisch gemittelt. Für diese Zeitspanne konnten neun Patienten eingeschlossen werden, von denen insgesamt neun Werte zum Primärtumor in der Prostata, 45 zu Knochenmetastasen und 26 zu Lymphknotenmetastasen gewonnen wurden. Der daraus berechnete SUVmean-Mittelwert lag für die Werte der Prostata vor Therapiebeginn bei 6,77 und im Anschluss an den dritten Zyklus wurde in den Messungen der Werte in den PET/CT-Aufnahmen ein mittlerer SUVmean von 4,63 errechnet. Dies zeigt eine relative Abnahme von 31,6 % des Ausgangswerts. Bei den Werten der Knochenmetastasen betrug der Mittelwert zu Beginn 13,6 und nach der Therapie 5,55. Dies bedeutet eine fast 60 %ige Reduktion des Messwerts. Der Mittelwert der SUVmean-Werte der Lymphknotenmetastasen reduzierte sich ebenso um über die Hälfte von 11,7 auf 4,22. Die hier vorliegenden SUVmean-Mittelwerte der Patientengruppe PSA-„Responder“ lagen durchgehend leicht unterhalb der Werte der Gesamtgruppe von Patienten. Die SUVmean-Werte der „Responder“ haben sich demnach in der Prostata im Mittel um 2,14 reduziert, in den Knochenmetastasen um 8,05 und in den Lymphknotenmetastasen um 7,48 (63,9 %).

Mittelwert SUVmean vor dem ersten und nach dem dritten Therapiezyklus bei PSA-„Responder“

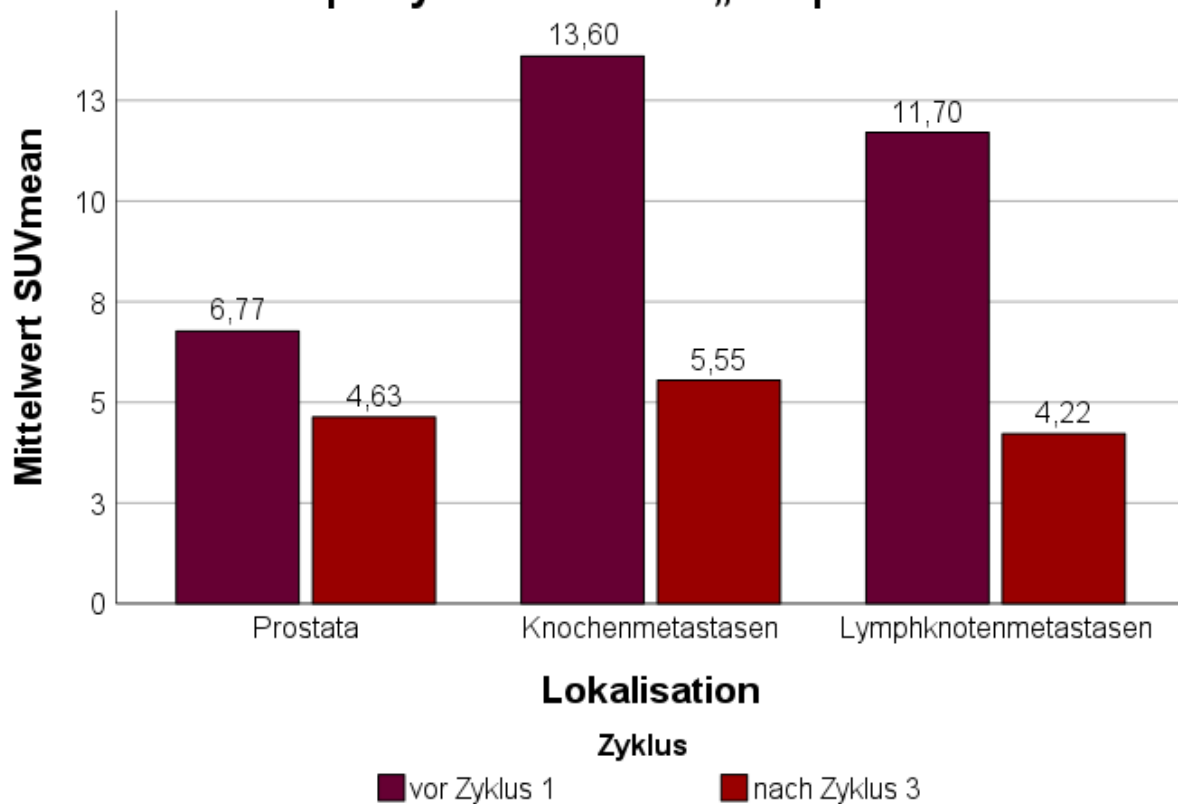


Abb. 24: SUVmean-Mittelwerte der PSA-„Responder“ vor dem ersten und nach dem dritten Therapiezyklus für Prostata, Knochen- und Lymphknotenmetastasen.

Zur Darstellung aller SUVmean-Werte zu beiden hier relevanten Zeitpunkten dient Abbildung 25, in welcher die Veränderung der Werte durch die RLT in Form von Boxplots verdeutlicht wird. Der Median für die Werte der Prostata lag prätherapeutisch bei 5,9, posttherapeutisch bei 4,8. In den Knochenmetastasen betrug der Median zu Therapiebeginn 10,9 und reduzierte sich im Verlauf der Therapiezyklen auf 4. Schließlich nahm der Median in den Lymphknotenmetastasen im Therapieverlauf von 7,95 auf 1,9 ab. Auch hier wiesen die Boxplots zum Zeitpunkt nach der Therapie eine verminderte Streuung auf und sind auf der y-Achse nach unten verschoben.

Wie zuvor für die Gesamtgruppe der Patienten wurde auch für die Untergruppe der PSA-„Responder“ ein lineares gemischtes Modell erstellt. Dabei wurde modelliert, ob die SUVmean-Werte im Therapieverlauf gesunken sind. Als Signifikanzniveau wurde $\alpha = 0,05$ gewählt. Beim Vergleich zwischen den Zeitpunkten vor dem ersten und nach dem

dritten Therapiezyklus fällt auf, dass die SUVmean-Werte der Prostata keinen signifikanten Rückgang aufwiesen ($n = 9, \beta = -2,133, p = 0,294$). Die Werte der Knochen- ($n = 45, \beta = -8,051, p < 0,001$) und der Lymphknotenmetastasen ($n = 26, \beta = -7,485, p = 0,008$) sanken hingegen statistisch signifikant (Tab. 18).

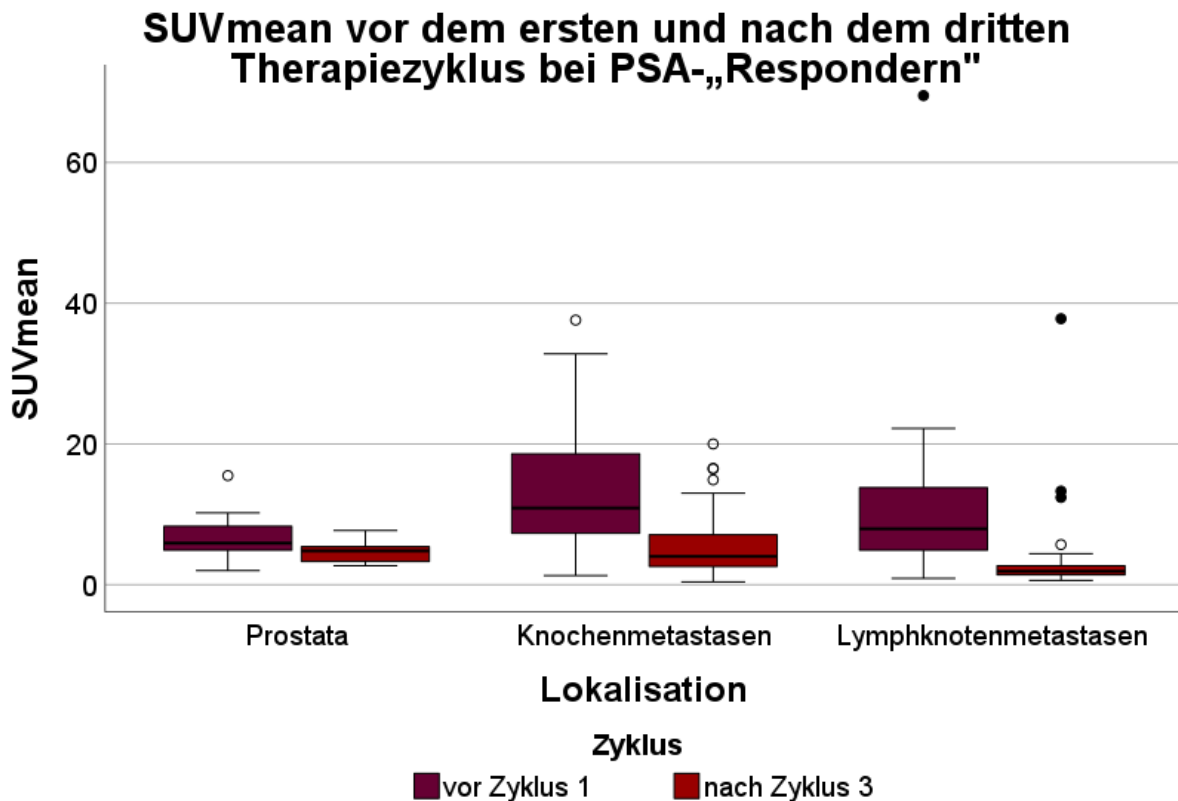


Abb. 25: Boxplot-Diagramm für die SUVmean-Werte der PSA-„Responder“ vor dem ersten und nach dem dritten Therapiezyklus für Prostata, Knochen- und Lymphknotenmetastasen.

Im linearen gemischten Modell wurde betrachtet, inwiefern sich die SUVmean-Werte einer der Lokalisationen signifikant und stärker im Verlauf der drei Therapiezyklen reduzieren als die der anderen. Dazu wurde bei einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ erneut die Prostata als Referenzkategorie definiert. Prätherapeutisch lagen die Werte der Metastasen deutlich über denen der Prostata. Dabei war der Unterschied zwischen Prostata ($n = 9$) und Knochenmetastasen ($n = 45$) statistisch signifikant ($\beta = 6,831, p = 0,003$), der Unterschied zwischen Prostata und Lymphknotenmetastasen ($n = 26$) hingegen nicht ($\beta = 4,751, p = 0,103$). Im Therapieverlauf sanken anschließend die SUVmean-Werte der Knochenmetastasen stärker als die der Prostata ($\beta = -5,918, p = 0,017$). Die Werte der

Lymphknotenmetastasen wiesen zwar ebenso eine stärkere Reduktion als die der Prostata auf, jedoch war dieser Unterschied nicht signifikant ($\beta = -5,351, p = 0,11$). Für den Vergleich der Metastasen untereinander wurde erneut die Lokalisation Knochenmetastasen als Referenz bestimmt. Vor Therapiebeginn lagen die SUVmean-Werte der Lymphknotenmetastasen nur geringfügig niedriger als die der ossären Metastasen ($\beta = -2,08, p = 0,424$). Auch im anschließenden Therapieverlauf ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Werten der beiden Metastasenlokalisationen ($\beta = 0,566, p = 0,847$). Es lässt sich demnach festhalten, dass bei den Patienten mit einem PSA-Abfall um mehr als 20 % durch drei Zyklen der RLT die Abnahme der SUVmean-Werte bei den Metastasen stärker als die der Prostata war. In Tabelle 20 werden die Parameterschätzer und p-Werte übersichtlich dargestellt.

3.4.3 HUmax

Als weiterer Parameter wurden die maximalen Hounsfield Units für jede Metastase und den Primärtumor der Prostata in den PET/CT-Aufnahmen erhoben, um anschließend die Auswertung der HUmax-Werte bei der Gruppe der PSA-„Responder“ vorzunehmen. Diese Untergruppe beinhaltet neun Patienten mit neun Werten aus der Prostata, 45 aus den Knochen- und 26 aus den Lymphknotenmetastasen. Zu den Zeitpunkten vor dem ersten und nach dem dritten Zyklus wurden Mittelwerte für jede der drei Tumorlokalisationen berechnet (Abb. 26). Dieser lag prätherapeutisch für die Prostata bei 84,3 HU und posttherapeutisch bei 93,4 HU, er stieg demnach um 9,1 HU (10,8 %) an. In den Knochenmetastasen ließ sich ein Mittelwert von 731,1 HU berechnen, welcher im Therapieverlauf um 125,7 HU (17,2 %) auf 856,8 HU anstieg. Der Mittelwert der Lymphknotenmetastasen reduzierte sich im genannten Zeitraum von 80,6 HU auf 74,7 HU. Ähnlich wie bei den HUmax-Mittelwerten der Gesamtgruppe der Patienten zeigte sich im Verlauf der Therapie im Mittel ein Anstieg der Werte der Knochenmetastasen und ein durchschnittlicher Abfall der Werte der Lymphknotenmetastasen. Letztgenannte fielen im Mittel um 5,9 HU (7,3 %) ab.

Mittelwert HUmax vor dem ersten und nach dem dritten Therapiezyklus bei PSA-„Respondern“

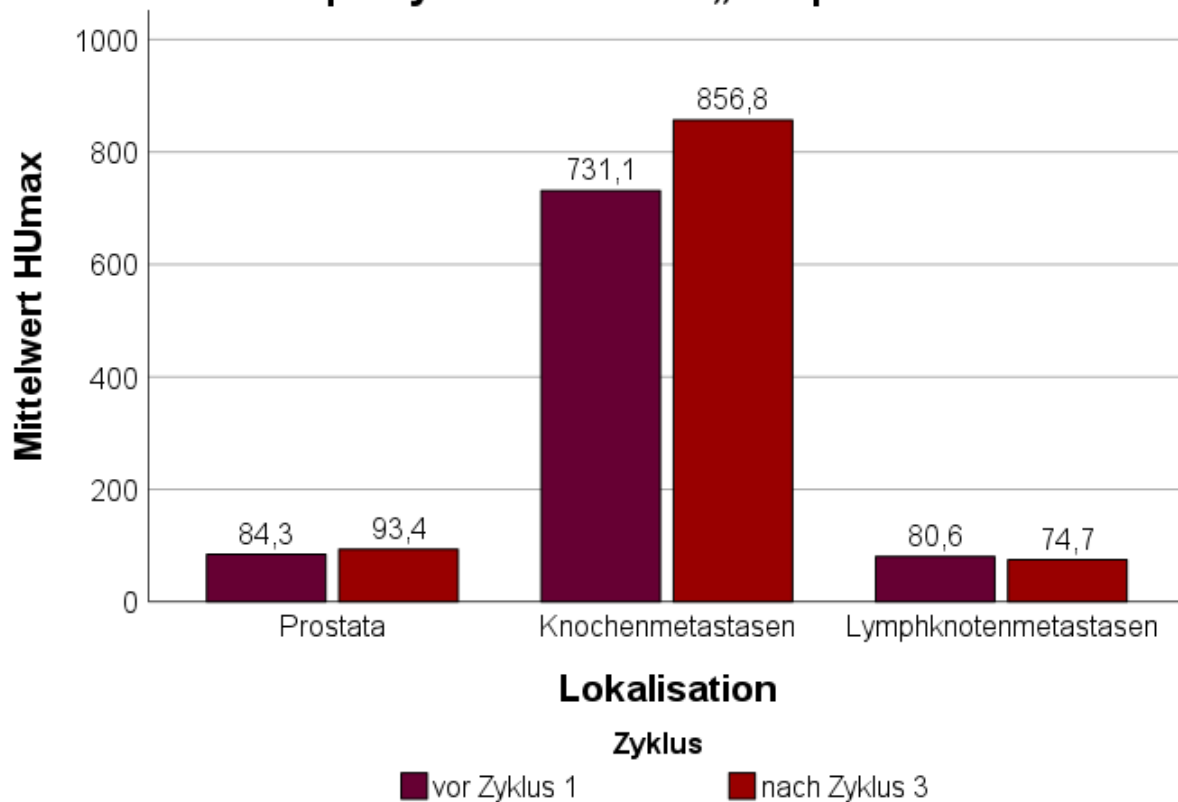


Abb. 26: HUmax-Mittelwerte der PSA-„Responder“ vor dem ersten und nach dem dritten Therapiezyklus für Prostata, Knochen- und Lymphknotenmetastasen.

Im folgenden Diagramm (Abb. 27) sind alle erhobenen HUmax-Werte der neun Patienten zu beiden Zeitpunkten in Form von Boxplots dargestellt. Das Aussehen der Boxplots der PSA-„Responder“ ähnelt denen der Gesamtgruppe von Patienten (Abb. 19), wobei in beiden Diagrammen eine große Streuung der Werte der Knochenmetastasen vorliegt und diese insgesamt höhere Werte als die anderen beiden Lokalisationen aufweisen. Prostata und Lymphknotenmetastasen zeigen sowohl prä- als auch posttherapeutisch niedrigere Werte mit einer deutlich geringeren Spannweite. Wie bereits in der Gruppe mit allen Patienten (Abb. 19), sind im Therapiezeitraum von drei Zyklen für die HUmax-Werte beinahe keine Ausreißer erkennbar. Der Median des HUmax lag vor der RLT in der Prostata bei 81 HU und posttherapeutisch bei 91 HU. In den Knochenmetastasen stieg er von 686 HU auf 867 HU an und in den Lymphknotenmetastasen sank er von 75 HU auf 71 HU.

Im Rahmen des linearen gemischten Modells wurden die Veränderungen der HUmax-Werte über die drei Therapiezyklen auf statistische Signifikanz geprüft. Bei einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ veränderten sich lediglich die Werte der Knochenmetastasen statistisch signifikant im Therapieverlauf ($n = 45, \beta = 125,711, p = 0,037$), wobei ein Anstieg vorlag. Die beiden anderen Lokalisationen veränderten sich nur wenig. Sowohl der HUmax-Anstieg der Prostata ($n = 9, \beta = 9,111, p = 0,312$) als auch der Abfall der Lymphknotenmetastasen ($n = 26, \beta = -5,885, p = 0,522$) war nicht statistisch signifikant. Im zeitlichen Verlauf haben sich somit nur die HUmax-Werte der Knochenmetastasen signifikant geändert (Tab. 18).

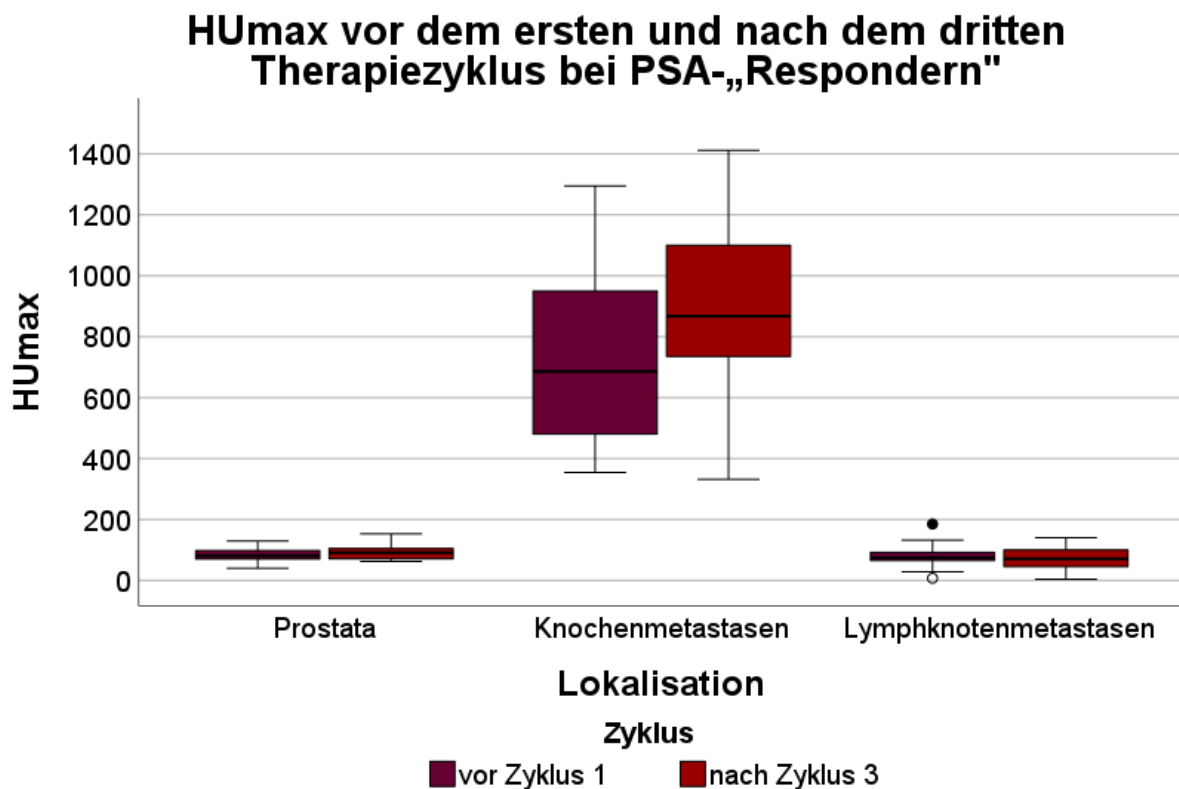


Abb. 27: Boxplot-Diagramm für die HUmax-Werte der PSA-„Responder“ vor dem ersten und nach dem dritten Therapiezyklus für Prostata, Knochen- und Lymphknotenmetastasen.

Im linearen gemischten Modell wurde zudem die Veränderung von HUmax über drei Therapiezyklen vergleichend zwischen den drei Tumorlokalisationen geprüft. Bei einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ und der Referenzkategorie Prostata zeigte sich, dass zum Zeitpunkt vor Beginn der Therapie kein signifikanter Unterschied zwischen den Werten

der Prostata ($n = 9$) und denen der Lymphknotenmetastasen ($n = 26$) vorlag ($\beta = -8,535, p = 0,34$). Auch die Veränderung über die drei Therapiezyklen zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden genannten Lokalisationen ($\beta = -14,996, p = 0,239$). Zwischen den HUmax-Werten der Prostata und denen der Knochenmetastasen ($n = 45$) lag prätherapeutisch jedoch ein statistisch signifikanter Unterschied vor, wobei die Werte der ossären Metastasen deutlich höhere Zahlenwerte aufwiesen ($\beta = 646,8, p < 0,001$). Über den Verlauf der Therapie stiegen die Werte der Knochenmetastasen zwar deutlich stärker als die der Prostata an, jedoch lag das Ergebnis lediglich knapp nicht innerhalb des Signifikanzniveaus ($\beta = 116,6, p = 0,054$). Im Vergleich der beiden Metastasenlokalisationen mit der Referenz Knochenmetastasen wurde deutlich, dass bereits vor der Therapie höhere Werte der Knochen- gegenüber denen der Lymphknotenmetastasen vorlagen ($\beta = -655,335, p < 0,001$). Über den Therapieverlauf konnte zudem ein stärkerer Anstieg der HUmax-Werte der Knochenmetastasen im Vergleich zu den Lymphknotenmetastasen festgestellt werden ($\beta = -131,596, p = 0,031$). Wie schon bei HUmax der Gesamtgruppe von Patienten (Kapitel 3.3.3) ist auffällig, dass die gemessenen Werte der Knochenmetastasen stärker ansteigen als die der anderen beiden Tumorlokalisationen. Zur Übersicht sei auf Tabelle 20 verwiesen, wo Parameterschätzer und p-Werte aufgelistet sind.

3.4.4 HUmean

Abschließend wurden die Werte der durchschnittlichen Hounsfield Units jeder Lokalisation untersucht. Für den HUmean-Wert wurden die PET/CT-Aufnahmen von neun Patienten betrachtet, welche der Untergruppe der „Responder“ zugeteilt wurden. Dabei wurden neun Werte aus dem Primärtumor der Prostata, 189 aus Knochen- und 39 Werte aus Lymphknotenmetastasen erhoben. Im folgenden Balkendiagramm (Abb. 28) sind für beide Zeitpunkte die Mittelwerte der drei Tumorzelllokalisationen abgebildet. Der Mittelwert der HUmean-Werte der Prostata lag vor Therapie bei 37,1 HU, im Anschluss an den dritten Zyklus ist er um 6,5 HU (17,5 %) auf 43,6 HU angestiegen. Aus den Knochenmetastasen konnte ein mittlerer Wert von 402,7 HU abgeleitet werden, welcher um 127,7 HU bis auf 530,4 HU anstieg. Dies entspricht einem relativen Anstieg von fast einem Drittel. Der Mittelwert der Lymphknotenmetastasen betrug zunächst 10,9 HU und sank im Mittel

um 12,8 HU auf -1,9 HU, wobei die Metastasen morphologisch in den CT-Aufnahmen teilweise kaum mehr detektierbar waren.

Mittelwert HUmean vor dem ersten und nach dem dritten Therapiezyklus bei PSA-„Responder“

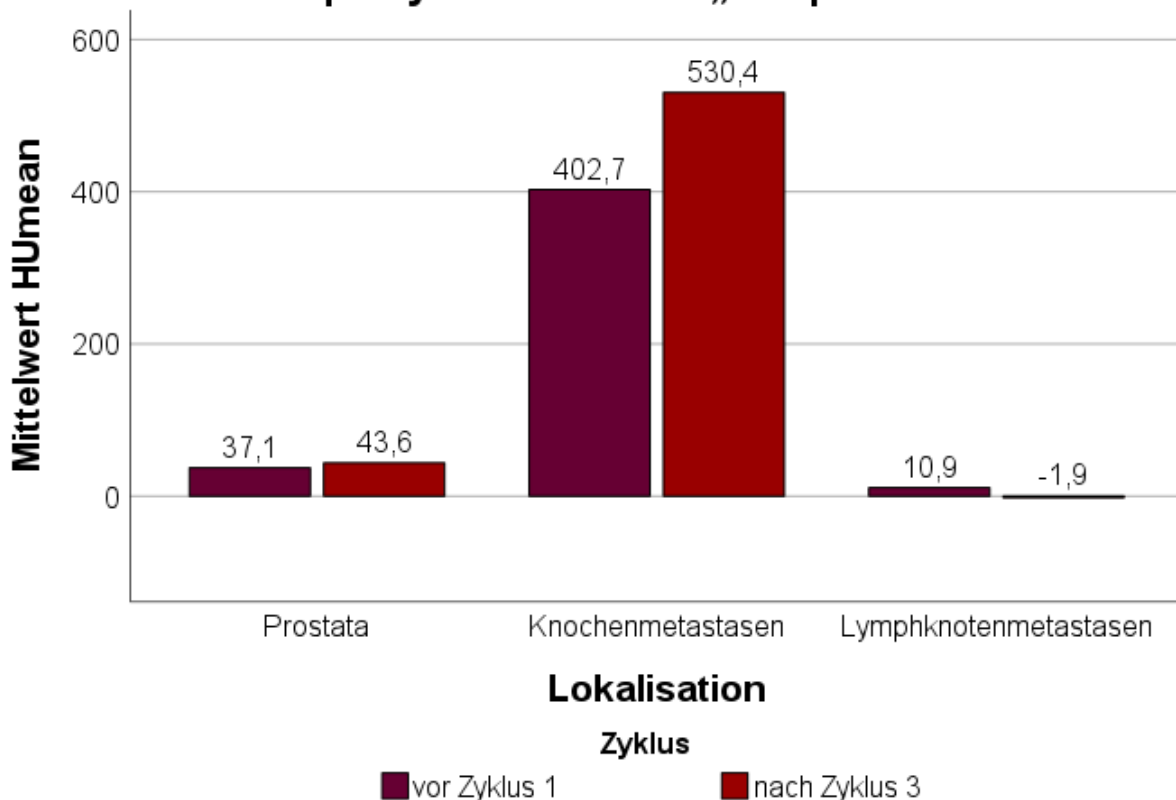


Abb. 28: HUmean-Mittelwerte der PSA-„Responder“ vor dem ersten und nach dem dritten Therapiezyklus für Prostata, Knochen- und Lymphknotenmetastasen.

Alle in den PET/CT-Aufnahmen zum prä- und posttherapeutischen Zeitpunkt erhobenen HUmean-Werte der PSA-„Responder“ nach drei Zyklen sind in Abbildung 29 in einem Boxplot-Diagramm abgebildet. Über die Werte der Prostata lässt sich sagen, dass diese größtenteils konstant geblieben sind. Der Median betrug zuvor 41,9 HU und nachher 42,5 HU. Der Boxplot der Knochenmetastasen hat sich im Therapieverlauf auf der y-Achse nach oben verschoben, der Median stieg von 374,4 HU auf 517,4 HU. Bei den Werten der Lymphknotenmetastasen lag der Median vor Therapiebeginn bei 11,2 HU und nachher bei 3,6 HU. Insgesamt sind die hier dargestellten Boxplots den Boxplots der Gesamtgruppe der Patienten (Abb. 21) ähnlich.

Auch hier konnte ein lineares gemischtes Modell erstellt werden, anhand dessen geschaut wurde, ob sich die HUmean-Werte der jeweiligen Lokalisationen im Therapieverlauf von drei Zyklen signifikant verändern. Als Signifikanzniveau wurde $\alpha = 0,05$ gewählt. Die HUmean-Werte der Prostataläsionen haben im Therapieverlauf von drei Zyklen zugenommen. Allerdings war diese Zunahme nur marginal, sodass der Anstieg keine statistische Signifikanz aufwies ($\beta = 6,489, p = 0,703$). Die Werte der Knochen- sowie der Lymphknotenmetastasen veränderten sich hingegen signifikant über die drei Zyklen. Sowohl der Anstieg der HUmean-Werte der Knochenmetastasen ($\beta = 127,707, p < 0,001$) als auch der Abfall der Werte der Lymphknotenmetastasen ($\beta = -12,81, p = 0,021$) waren statistisch signifikant (Tab. 18).

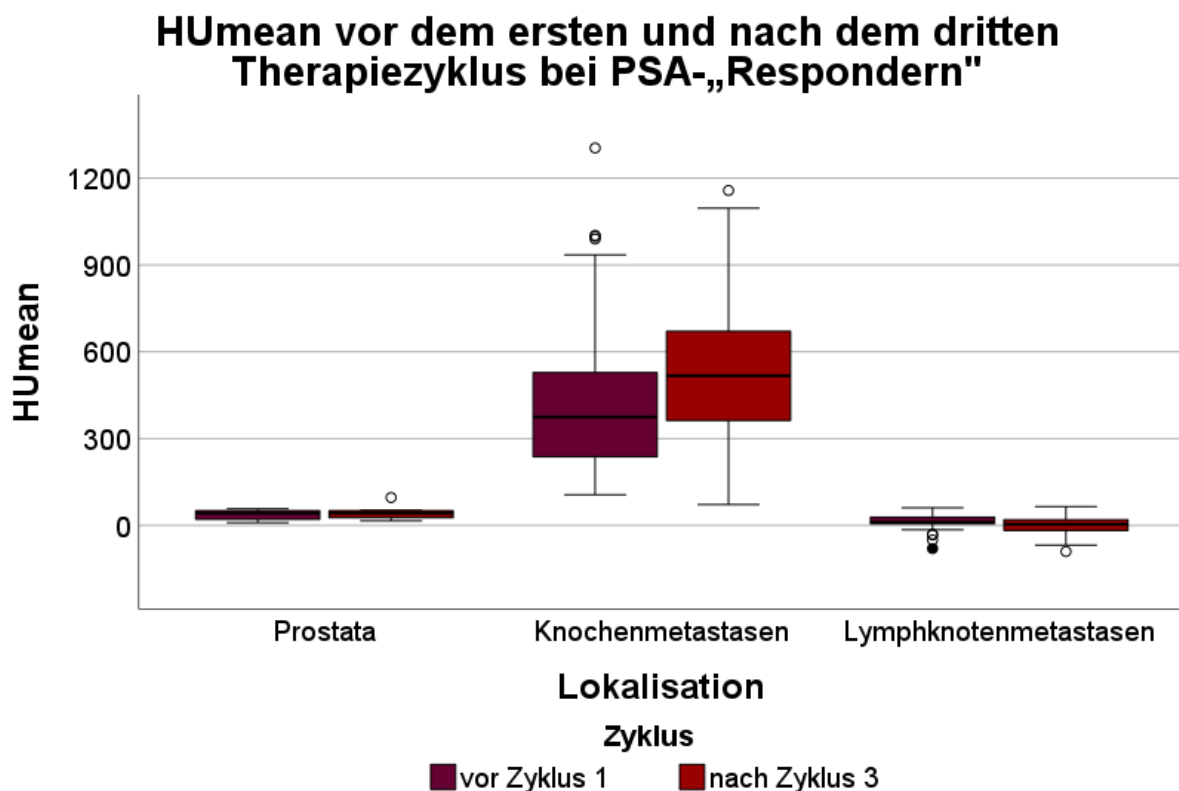


Abb. 29: Boxplot-Diagramm für die HUmean-Werte der PSA-„Responder“ vor dem ersten und nach dem dritten Therapiezyklus für Prostata, Knochen- und Lymphknotenmetastasen.

Mit der Erstellung eines linearen gemischten Modells wurde zudem geprüft, ob eine der Lokalisationen eine stärkere Veränderung der HUmean-Werte im zeitlichen Verlauf aufweist. Dazu wurden die Veränderungen der Werte der Tumorlokalisationen einander

gegenübergestellt. Somit wurde getestet, ob die Therapie hinsichtlich des HUmean auf eine der Lokalisationen eine größere Wirkung hat als auf die anderen. Erneut wurden ein Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ gewählt sowie die Läsion Prostata als Referenzkategorie festgelegt. Vor Therapiebeginn unterschieden sich die Werte beider Metastasen signifikant von denen der Prostata. Die Werte der Knochenmetastasen ($n = 189$) lagen höher ($\beta = 359,388, p < 0,001$) und die Werte der Lymphknotenmetastasen ($n = 39$) niedriger ($\beta = -24,404, p = 0,037$) als die Werte der Prostata ($n = 9$). Im Vergleich der Werte zwischen den Zeitpunkten vor dem ersten und nach dem dritten Zyklus, lässt sich berechnen, dass die Werte der Knochenmetastasen über drei Therapiezyklen stärker angestiegen sind als die der Prostata ($\beta = 121,219, p < 0,001$). Die Veränderungen der HUmean-Werte unterschieden sich zwischen den Lymphknotenmetastasen und der Prostata hingegen nicht signifikant ($\beta = -19,299, p = 0,288$). Im Vergleich zwischen Knochen- und Lymphknotenmetastasen bei der Referenzkategorie Knochenmetastasen lagen prätherapeutisch und auch im Therapieverlauf signifikante Unterschiede vor. Vor Therapiebeginn lagen die Werte der Knochenmetastasen höher ($\beta = -383,793, p < 0,001$) und stiegen auch während der drei Zyklen stärker an ($\beta = -140,518, p < 0,001$). Somit lässt sich zusammenfassen, dass während der drei Therapiezyklen die Gruppe der „Responder“ einen stärkeren Anstieg der HUmean-Werte der Knochenmetastasen gegenüber den beiden anderen Lokalisationen aufwies. Zur Übersicht sei auf Tabelle 20 verwiesen.

3.5 Zusammenfassung der Ergebnisse

Zunächst sind in Tabelle 13 und 14 die jeweiligen Anzahlen der erhobenen Werte aller Parameter zu den unterschiedlichen Zeitpunkten aufgelistet, wobei in Tabelle 13 die Werte der Gesamtgruppe und in Tabelle 14 die Werte der Untergruppen mit PSA- und knochenspezifischen ALP-„Respondern“ dargestellt sind. Die Anzahl der erhobenen Parameter unterscheidet sich teilweise deutlich, da nicht bei allen Patienten nach jedem Therapiezyklus PET/CT-Aufnahmen durchgeführt wurden und einige Patienten weniger als vier Zyklen der ^{177}Lu -PSMA-617-Therapie erhielten. Zudem konnte bei den meisten Patienten im Primärtumor der Prostata nur eine Läsion vermessen werden. Bei anderen Patienten waren es mehrere, da verstreut zwei oder mehr Läsionen in dem Organ vorlagen. Dadurch ergab sich die meist geringere Anzahl an Läsionen in der Prostata. In den

Skelettanteilen der Patienten lagen deutlich mehr Metastasen vor, sodass die Anzahl an Werten aus den Knochenmetastasen die der anderen übersteigt.

Tab. 13: Anzahl der in den PET/CT-Aufnahmen für die Gesamtgruppe gemessenen Parameter (SUVmax, SUVmean, HUmax, HUmean) zu den verschiedenen Zeitpunkten der Aufnahmen jeweils für Prostata, Knochen- und Lymphknotenmetastasen.

Anzahl der erhobenen Parameter der Gesamtgruppe				
		Prostata	Knochen	Lymphknoten
<u>vor Zyklus 1</u>	SUVmax	66	1026	350
	SUVmean	59	252	194
	HUmax	59	252	193
	HUmean	66	1026	347
<u>nach Zyklus 1</u>	SUVmax	21	405	110
	SUVmean	19	69	52
	HUmax	19	69	52
	HUmean	21	404	110
<u>nach Zyklus 2</u>	SUVmax	25	448	101
	SUVmean	24	108	74
	HUmax	24	108	74
	HUmean	25	448	101
<u>nach Zyklus 3</u>	SUVmax	22	420	130
	SUVmean	22	100	76
	HUmax	22	100	76
	HUmean	22	420	130
<u>nach Zyklus 4</u>	SUVmax	21	289	116
	SUVmean	16	79	67
	HUmax	16	79	62
	HUmean	21	289	116

Tab. 14: Anzahl der in den PET/CT-Aufnahmen für die Untergruppen gemessenen Parameter (SUVmax, SUVmean, HUmax, HUmean) zu den verschiedenen Zeitpunkten der Aufnahmen jeweils für Prostata, Knochen- und Lymphknotenmetastasen.

Anzahl der erhobenen Parameter bei den Untergruppen				
		Prostata	Knochen	Lymphknoten
<u>Nach Zyklus 2 bei PSA-Abfall > 20 %</u>	SUVmax	10	146	44
	SUVmean	10	43	37
	HUmax	10	43	37
	HUmean	10	146	44
<u>Nach Zyklus 2 bei Knochen-ALP-Abfall</u>	SUVmax	14	265	61
	SUVmean	13	63	51
	HUmax	13	63	51
	HUmean	14	265	61
<u>Nach Zyklus 3 bei PSA-Abfall > 20 %</u>	SUVmax	9	189	39
	SUVmean	9	45	26
	HUmax	9	45	26
	HUmean	9	189	39
<u>Nach Zyklus 4 bei PSA-Abfall > 20 %</u>	SUVmax	13	113	57
	SUVmean	8	39	33
	HUmax	8	39	28
	HUmean	13	113	57

Zusammenfassend sind in Tabelle 15 und 16 die Mittelwerte der einzelnen Parameter der Patienten für jede Lokalisation zu den verschiedenen Zeitpunkten aufgelistet. In Tabelle 15 sind die Mittelwerte der Gesamtgruppe und in Tabelle 16 die der einzelnen Untergruppen aufgeführt. Dazu zählen die Gruppen der Patienten mit einem Abfall ihres PSA-Werts über 20 % nach zwei, drei und vier Zyklen sowie die Gruppe bestehend aus Patienten mit einem Abfall der knochenspezifischen ALP über den Zeitraum von zwei Therapiezyklen.

In Tabelle 15 werden die Werte vor dem ersten und nach jedem der ersten vier Therapiezyklen mit ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 aufgeführt. Bei den errechneten Mittelwerten der SUVmax- und SUVmean-Werte ist auffällig, dass diese über die ersten drei Therapiezyklen fast durchgehend sinken, bevor sie während des vierten Zyklus erneut leicht ansteigen.

Insgesamt sind die SUV-Werte im Verlauf der RLT rückläufig. Dies gilt sowohl für die in der Prostata erhobenen Werte als auch für die Werte aus Knochen- und Lymphknotenmetastasen. Jedoch unterscheidet sich für die jeweiligen Zeiträume und Tumorlokalisationen die Stärke der durchschnittlichen Abnahme. Teilweise sind die SUV-Werte für die Prostata verstärkt rückläufig und partiell weisen die Werte der Knochen- oder Lymphknotenmetastasen eine im Durchschnitt höhere Abnahme auf. Auffällig ist zudem, dass die absolute Abnahme der SUV-Mittelwerte im Rahmen des ersten durchgeführten Therapiezyklus tendenziell gering ausfällt. Dies gilt insbesondere für die Werte der Prostata und der Knochenmetastasen. Bei letztgenannter Lokalisation steigen im Verlauf des ersten Zyklus die SUVmean-Werte im Mittel sogar an. Die gemessenen Werte der Hounsfield Units zeigen sowohl Zu- als auch Abnahmen je nach Lokalisation. Die HU-Werte der Knochenmetastasen steigen tendenziell im Mittel mit dem Therapieverlauf an, nachdem sie im Rahmen des ersten Zyklus zunächst einmal gesunken sind. Zudem fallen sowohl HUmax als auch HUmean im Durchschnitt während des vierten Zyklus erneut ab. Für HU der Prostata ist keine klare Tendenz eines Anstiegs bzw. Rückgangs erkennbar. Hier kommt es teilweise zum Ansteigen und teilweise zum Absinken im Therapieverlauf. Sowohl HUmax als auch HUmean der Lymphknotenmetastasen sinken im Mittel kontinuierlich über den Verlauf der Therapie ab. Lediglich im Rahmen des vierten Zyklus steigt der HUmax-Mittelwert erneut auf ein Maß an, welches jedoch oberhalb des prätherapeutischen Ausgangswerts liegt. Insgesamt lässt sich festhalten, dass die Zu- oder Abnahme der HU-Werte für die Prostata und die Lymphknotenmetastasen meist im einstelligen oder niedrigen zweistelligen Bereich liegt, während die Zunahme der Werte der Knochenmetastasen durchschnittlich im hohen zweistelligen oder niedrigen dreistelligen Bereich liegt.

Tab. 15: Mittelwerte der Parameter (SUVmax, SUVmean, HUmax, HUmean) für die Gesamtgruppe im Verlauf der Therapiezyklen für Prostata, Knochen- und Lymphknotenmetastasen.

Mittelwerte der Parameter im Therapieverlauf der Gesamtgruppe				
		Prostata	Knochen	Lymphknoten
vor Zyklus 1	SUVmax	19,35	16,7	16,63
	SUVmean	10,97	13,63	12,8
	HUmax	98,9	731,4	94,2
	HUmean	39,5	408,1	20,7
nach Zyklus 1	SUVmax	17,07	15,8	11,48
	SUVmean	10,31	14,12	9,18
	HUmax	89,4	641,7	85,9
	HUmean	31,9	373,5	17,1
nach Zyklus 2	SUVmax	10,8	12,32	7,82
	SUVmean	7,79	9,16	5,86
	HUmax	91,2	765,9	85,7
	HUmean	35,1	435,3	15,1
nach Zyklus 3	SUVmax	7,83	9,32	5,43
	SUVmean	5,73	7,66	4,66
	HUmax	89,3	812,9	81,3
	HUmean	38,9	475,3	13,3
nach Zyklus 4	SUVmax	11,32	9,63	7,06
	SUVmean	5,69	7,31	4,96
	HUmax	99,3	738,2	95,6
	HUmean	32,9	462,5	13,1

In Tabelle 16 werden ebenso wie in der Tabelle zuvor die Mittelwerte zu unterschiedlichen Zeitpunkten für die vier Parameter in jeder Lokalisation aufgelistet. Hierbei werden jedoch für die verschiedenen Zeiträume (zwei, drei, vier Zyklen) lediglich die Patienten eingeschlossen, welche als „Responder“ gelten. Da unterschiedliche Gruppen betrachtet werden, gelten für jede Untergruppe andere Ausgangswerte, sodass für jeden Mittelwert auch der Ausgangswert zum Zeitpunkt vor dem ersten Therapiezyklus aufgeführt wird. Für die SUVmax- und SUVmean-Mittelwerte lässt sich zusammenfassen, dass diese bei jeder Untergruppe für die jeweiligen Zeiträume im Rahmen der RLT deutlich zurückgehen. Dies gilt für alle drei untersuchten Lokalisationen. Bei den Werten der Prostataläsionen ist in

Hinblick auf HU erkennbar, dass sowohl HUmax als auch HUmean bei den Untergruppen über zwei und auch vier Therapiezyklen rückläufig ist. Lediglich über den Zeitraum von drei Zyklen bei den PSA-„Respondern“ ist für beide Parameter ein Anstieg erkennbar. Die HU-Werte der Knochenmetastasen steigen hingegen deutlich an, wobei bloß der HUmax-Wert für den Zeitraum von vor der Therapie bis nach dem vierten Therapiezyklus bei der Patientengruppe der „PSA-Responder“ einen geringen Rückgang des Mittelwerts anzeigt. Ansonsten steigen die HUmax- und HUmean-Werte im Therapieverlauf an. Für die HU-Werte der Lymphknotenmetastasen gilt, dass sowohl HUmax als auch HUmean rückläufig sind. Es wird in Tabelle 16 deutlich, dass dies für jeden Zeitraum der Therapie und der damit durchgeführten PET/CT-Aufnahmen zutrifft. Auch hier lässt sich zusammenfassen, dass die Zu- oder Abnahme der HU-Werte für die Prostata und die Lymphknotenmetastasen meist im einstelligen oder niedrigen zweistelligen Bereich und somit nah am Nullbereich liegt, während die Zunahme der Werte der Knochenmetastasen durchschnittlich im hohen zweistelligen oder niedrigen dreistelligen Bereich zu finden ist.

Tab. 16: Mittelwerte der Parameter (SUVmax, SUVmean, HUmax, HUmean) für die Untergruppen im Verlauf der Therapiezyklen für Prostata, Knochen- und Lymphknotenmetastasen.

<u>Mittelwerte der Parameter im Therapieverlauf der „Responder“</u>					
			Pros- tata	Kno- chen	Lymph- knoten
<u>Nach Zyklus 2 bei PSA-Abfall > 20 %</u>	SUVmax	vor Zyklus 1	15,86	18,72	12,62
		nach Zyklus 2	8,56	8,07	4,3
	SUVmean	vor Zyklus 1	10,88	13,72	10,13
		nach Zyklus 2	6,09	5,87	3,35
	HUmax	vor Zyklus 1	97,2	718,9	88,2
		nach Zyklus 2	81,6	758,6	79,6
	HUmean	vor Zyklus 1	38,5	380,1	16,5
		nach Zyklus 2	31,9	449,8	8,9
<u>Nach Zyklus 2 bei Knochen-ALP-Abfall</u>	SUVmax	vor Zyklus 1	21,91	21,36	14,69
		nach Zyklus 2	12,11	12,2	8,42
	SUVmean	vor Zyklus 1	11,68	16,52	10,46
		nach Zyklus 2	8,5	8,95	6,18

Mittelwerte der Parameter im Therapieverlauf der „Responder“						
			Prostata	Knochen	Lymphknoten	
<u>Nach Zyklus 2 bei Knochen-ALP-Abfall</u>	HUmax	vor Zyklus 1	108,3	740,7	95,3	
		nach Zyklus 2	92,3	764,9	83,8	
	HUmean	vor Zyklus 1	41,3	403,3	27,2	
		nach Zyklus 2	34,2	452,9	16,1	
<u>Nach Zyklus 3 bei PSA-Abfall > 20 %</u>	SUVmax	vor Zyklus 1	10,03	18,72	12,75	
		nach Zyklus 3	7,03	6,17	4,57	
		SUVmean	vor Zyklus 1	6,77	13,6	11,7
		nach Zyklus 3	4,63	5,55	4,22	
	HUmax	vor Zyklus 1	84,3	731,1	80,6	
		nach Zyklus 3	93,4	856,8	74,7	
		HUmean	vor Zyklus 1	37,1	402,7	10,9
		nach Zyklus 3	43,6	530,4	-1,9	
<u>Nach Zyklus 4 bei PSA-Abfall > 20 %</u>	SUVmax	vor Zyklus 1	28,31	13,91	25,54	
		nach Zyklus 4	11,82	6,92	8,25	
		SUVmean	vor Zyklus 1	11,85	11,87	19,74
		nach Zyklus 4	4,53	5,9	6,06	
	HUmax	vor Zyklus 1	125,9	724,3	110,6	
		nach Zyklus 4	101,5	717,2	99,6	
		HUmean	vor Zyklus 1	38,6	494,3	22,6
		nach Zyklus 4	32,8	543,1	14,1	

In Tabelle 17 und 18 sind die Ergebnisse der linearen gemischten Modelle aufgezeigt, mit welchen geprüft wurde, ob sich die Werte der Parameter für die einzelnen Lokalisationen im Therapieverlauf über verschiedene Zeitpunkte signifikant verändern. Dabei wird in Tabelle 17 die Gesamtgruppe betrachtet. Hier wurden die Werte der unterschiedlichen posttherapeutischen Zeitpunkte mit denen zum prätherapeutischen Zeitpunkt verglichen. In Tabelle 18 sind die Ergebnisse der Untergruppen mit den PSA- und knochenspezifischen ALP-„Respondern“ aufgeführt.

In Tabelle 17 wird deutlich, dass sich die SUVmax- und SUVmean-Werte aller drei Lokalisationen im Verlauf der Therapie signifikant verringern. Dies gilt insbesondere für den Therapiezeitraum von zwei, drei sowie vier Zyklen. Lediglich im Rahmen von einem

durchgeführten Zyklus zeigen sich die SUV-Werte der Prostata als nicht signifikant verringert (SUVmax: $\beta = -3,521, p = 0,328$, SUVmean: $\beta = -1,921, p = 0,224$). Auch die SUVmean-Werte der Knochenmetastasen verringerten sich zwar im Verlauf des ersten Zyklus, jedoch war diese Veränderung nicht statistisch signifikant ($\beta = -1,463, p = 0,178$). Die HUmax und HUmean-Werte der Knochenmetastasen verringern sich im Therapieverlauf zunächst signifikant durch den ersten Zyklus, bevor sie anschließend über den Verlauf der weiteren Zyklen signifikant ansteigen. Die HU-Werte der Prostata hingegen sinken nicht statistisch signifikant. Ebenso weist auch der Abfall der HUmax- und HUmean-Werte der Lymphknotenmetastasen keine statistische Signifikanz auf. Lediglich über den Zeitraum von drei Therapiezyklen ist eine signifikante Reduktion erkennbar.

Tab. 17: Signifikanz-Prüfung der einzelnen Parameter für alle drei Lokalisationen (Prostata, Knochen, Lymphknoten) bei der Gesamtgruppe von Patienten mithilfe der Erstellung von linearen gemischten Modellen über mehrere Zeiträume der Therapie mit $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$. Es wurde ein Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ gewählt. Alle Werte unterhalb des Signifikanzniveaus sind rot markiert, diese weisen auf eine signifikante Veränderung im Verlauf der Therapie hin.

Veränderung der Parameter im Therapieverlauf					
			Prostata	Knochen	Lymphknoten
nach Zyklus 1	SUVmax	β	-3,521	-3,2	-7,69
		p-Wert	0,328	<0,001	<0,001
	SUVmean	β	-1,921	-1,463	-5,684
		p-Wert	0,224	0,178	<0,001
	HUmax	β	-6,237	-86,689	-4,648
		p-Wert	0,402	0,003	0,424
	HUmean	β	-6,888	-32,715	-4,604
		p-Wert	0,146	0,001	0,228
nach Zyklus 2	SUVmax	β	-9,105	-5,784	-10,016
		p-Wert	<0,001	<0,001	<0,001
	SUVmean	β	-3,252	-4,591	-7,291
		p-Wert	0,009	<0,001	<0,001
	HUmax	β	-6,038	36,588	-6,437
		p-Wert	0,348	0,297	0,176
	HUmean	β	-5,873	27,826	-5,463
		p-Wert	0,207	0,013	0,216

Veränderung der Parameter im Therapieverlauf					
			Prostata	Knochen	Lymphknoten
nach Zyklus 3	SUVmax	β	-10,658	-6,233	-9,825
		p-Wert	<0,001	<0,001	<0,001
	SUVmean	β	-4,885	-5,335	-7,315
		p-Wert	<0,001	<0,001	<0,001
	HUmax	β	-7,6	83,942	-11,264
		p-Wert	0,184	0,005	0,023
	HUmean	β	-1,665	68,048	-6,671
		p-Wert	0,79	<0,001	0,048
nach Zyklus 4	SUVmax	β	-9,437	-8,669	-9,971
		p-Wert	<0,001	<0,001	<0,001
	SUVmean	β	-6,043	-7,043	-8,026
		p-Wert	<0,001	<0,001	<0,001
	HUmax	β	-3,738	4,174	0,533
		p-Wert	0,694	0,904	0,919
	HUmean	β	-3,903	58,091	-8,04
		p-Wert	0,536	<0,001	0,083

In Tabelle 18 wird nun auf die Veränderungen der Parameter der Untergruppen eingegangen. Bei den PSA-„Respondern“ wird über zwei, drei und vier Therapiezyklen deutlich, dass sich die SUVmax- und SUVmean-Werte der drei untersuchten Tumorlokalisationen signifikant verringern. Nur im Zeitraum von drei Zyklen ist die Abnahme der Werte der Prostata nicht statistisch signifikant (SUVmax: $\beta = -3, p = 0,302$, SUVmean: $\beta = -2,133, p = 0,294$). Ebenso nehmen die SUVmax und SUVmean-Werte der knochenspezifischen ALP-„Responder“ über zwei Therapiezyklen in den beiden Metastasen signifikant ab. Auch die SUV-Werte der Prostata sind rückläufig, jedoch ist diese Abnahme nicht statistisch signifikant (SUVmax: $\beta = -9,8, p = 0,077$, SUVmean: $\beta = -3,185, p = 0,139$). Für die HU-Werte der Prostata und der Lymphknotenmetastasen ist bei den Untergruppen keine generelle signifikante Abnahme erkennbar. Währenddessen steigt HUmean und teilweise auch HUmax der Knochenmetastasen im Therapieverlauf signifikant an.

Tab. 18: Signifikanz-Prüfung der einzelnen Parameter für alle drei Lokalisationen (Prostata, Knochen, Lymphknoten) bei den Untergruppen („Responder“) mithilfe der Erstellung von linearen gemischten Modellen über mehrere Zeiträume der Therapie mit ^{177}Lu -PSMA-617. Es wurde ein Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ gewählt. Alle Werte unterhalb des Signifikanzniveaus sind rot markiert, diese weisen auf eine signifikante Veränderung im Verlauf der Therapie hin.

Veränderungen der Parameter im Therapieverlauf der „Responder“					
			Prostata	Knochen	Lymphknoten
nach Zyklus 2 bei PSA-Abfall > 20 %	SUVmax	β	-7,3	-10,656	-8,316
		p-Wert	0,015	<0,001	<0,001
	SUVmean	β	-4,79	-7,856	-6,776
		p-Wert	0,03	<0,001	<0,001
	HUmax	β	-15,6	39,721	-8,595
		p-Wert	0,134	0,491	0,285
	HUmean	β	-6,65	69,775	-7,589
		p-Wert	0,687	0,004	0,367
nach Zyklus 2 bei Knochen-ALP-Abfall	SUVmax	β	-9,8	-9,159	-6,274
		p-Wert	0,077	<0,001	<0,001
	SUVmean	β	-3,185	-7,568	-4,278
		p-Wert	0,139	<0,001	0,001
	HUmax	β	-16	24,159	-11,471
		p-Wert	0,218	0,53	0,111
	HUmean	β	-7,05	49,593	-11,057
		p-Wert	0,43	0,005	0,094
nach Zyklus 3 bei PSA-Abfall > 20 %	SUVmax	β	-3	-12,546	-8,185
		p-Wert	0,302	<0,001	0,001
	SUVmean	β	-2,133	-8,051	-7,485
		p-Wert	0,294	<0,001	0,008
	HUmax	β	9,111	125,711	-5,885
		p-Wert	0,312	0,037	0,522
	HUmean	β	6,489	127,707	-12,81
		p-Wert	0,703	<0,001	0,021

Veränderungen der Parameter im Therapieverlauf der „Responder“					
			Prostata	Knochen	Lymphknoten
nach Zyklus 4 bei PSA-Abfall > 20 %	SUVmax	β	-16,492	-6,989	-17,286
		p-Wert	0,006	<0,001	<0,001
	SUVmean	β	-7,325	-5,94	-13,676
		p-Wert	0,028	<0,001	<0,001
	HUmax	β	-24,375	-7,29	-10,118
		p-Wert	0,317	0,913	0,236
	HUmean	β	-5,769	48,808	-8,504
		p-Wert	0,614	0,112	0,242

In den Tabellen 19 und 20 sind die Ergebnisse der Hauptfragestellung dieser Arbeit aufgelistet. Hier werden über verschiedene Zeiträume (ein, zwei, drei und vier Zyklen) die drei Lokalisationen anhand mehrerer Parameter (SUVmax, SUVmean, HUmax, HUmean) miteinander verglichen und geprüft, ob sich die Werte einer Tumorlokalisierung stärker als die der anderen verändern. Es wurden dafür lineare gemischte Modelle erstellt, anhand derer bereits die zuvor genannten Ergebnisse erhoben werden konnten. Als Signifikanzniveau wurde $\alpha = 0,05$ gewählt. In Tabelle 19 wird zunächst nur auf die Gesamtgruppe eingegangen, bevor in Tabelle 20 die Ergebnisse der Untergruppen mit PSA- und knochenspezifischen ALP-„Respondern“ aufgelistet werden. Zum Vergleich der Lokalisationen sind für jeden Zeitraum die β - und p-Werte angegeben. Liegt der p-Wert unterhalb des Signifikanzniveaus, ist er rot markiert.

In Tabelle 19 werden die Veränderungen der Parameter innerhalb der Gesamtgruppe miteinander verglichen. Dabei wurden die Zeiträume von einem, zwei, drei und vier Zyklen betrachtet. Für den Vergleich der Prostata mit den Metastasen wurde die Lokalisation Prostata als Referenzkategorie gewählt und für die Gegenüberstellung der beiden Metastasen wurde die Lokalisation Knochenmetastasen als Referenz definiert. Über den Verlauf von einem Therapiezyklus gab es bei den Veränderungen der SUVmax- und SUVmean-Werte keine signifikanten Unterschiede zwischen der Lokalisation Prostata und den beiden Metastasen. Die Werte der Lymphknotenmetastasen zeigten jedoch einen stärkeren Abfall der beiden Parameter als die der Knochenmetastasen (SUVmax:

$\beta = -4,494, p = 0,003$, SUVmean: $\beta = -4,222, p = 0,014$). Für den Zeitraum von zwei Zyklen konnte ebenso berechnet werden, dass die SUV-Werte der Lymphknotenmetastasen stärker zurückgingen als die der ossären Läsionen (SUVmax: $\beta = -4,232, p < 0,001$, SUVmean: $\beta = -2,701, p = 0,024$). Die SUVmean-Werte der Lymphknotenmetastasen nahmen im Gegensatz zu den SUVmax-Werten, bei denen der Unterschied nur geringfügig war ($\beta = -0,911, p = 0,706$), zudem stärker als die der Prostata ab ($\beta = -4,04, p = 0,01$). Über drei Therapiezyklen wiesen die Abnahmen der SUVmean-Werte der drei Tumorlokalisationen keine signifikanten Unterschiede auf. Allerdings nahmen die SUVmax-Werte der Knochenmetastasen weniger als die Werte der Prostata ($\beta = 4,425, p = 0,048$) und der Lymphknotenmetastasen ($\beta = -3,592, p < 0,001$) ab. Über vier Therapiezyklen waren weder die Veränderungen der SUVmax- noch der SUVmean-Werte signifikant unterschiedlich. Bei den HU-Werten war die gegensätzliche Tendenz der Veränderung zwischen den ossären Metastasen und den beiden weiteren Tumorlokalisationen auffällig. Die Werte der Knochenmetastasen nahmen innerhalb der Therapie in Bezug auf die Röntgenopazität zu, die aus den Läsionen der Prostata und der Lymphknotenmetastasen nahmen jedoch tendenziell ab. Im Therapieverlauf nahmen die HUmax- und HUmean-Werte der Knochenmetastasen stärker zu als die Werte der Prostataläsionen und der Lymphknotenmetastasen. Jedoch war der Unterschied nicht durchgehend statistisch signifikant. Zwischen beiden letztgenannten Lokalisationen konnte jedoch kein signifikanter Unterschied in der Zu- bzw. Abnahme festgestellt werden.

Tab. 19: Darstellung der β - und p-Werte als Ergebnisse der erstellten linearen gemischten Modelle für die Gesamtgruppe der Patienten. Dabei wurden die Parameter SUVmax, SUVmean, HUmax und HUmean zu mehreren Zeitpunkten der Therapie mit ^{177}Lu -PSMA-617 betrachtet. „P/K“ steht für den Vergleich der Veränderung der Werte zwischen Prostata und Knochenmetastasen, „P/LK“ für den Vergleich von Prostata und Lymphknotenmetastasen und „K/LK“ für den Vergleich von Knochen- und Lymphknotenmetastasen. Es wurde ein Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ gewählt. Alle Werte unterhalb des Signifikanzniveaus sind rot markiert.

Vergleiche zwischen den Lokalisationen über den Therapieverlauf					
			P/K	P/LK	K/LK
nach Zyklus 1	SUVmax	β	0,324	-4,169	-4,494
		p-Wert	0,929	0,278	0,003
	SUVmean	β	0,459	-3,763	-4,222
		p-Wert	0,804	0,068	0,014
	HUmax	β	-80,451	1,589	82,04
		p-Wert	0,007	0,86	0,005
	HUmean	β	-25,827	2,284	28,11
		p-Wert	0,02	0,689	0,009
nach Zyklus 2	SUVmax	β	3,322	-0,911	-4,232
		p-Wert	0,135	0,706	<0,001
	SUVmean	β	-1,339	-4,04	-2,701
		p-Wert	0,323	0,01	0,024
	HUmax	β	42,626	-0,399	-
		p-Wert	0,231	0,959	0,223
	HUmean	β	33,699	0,41	-
		p-Wert	0,005	0,947	0,005
nach Zyklus 3	SUVmax	β	4,425	0,834	-3,592
		p-Wert	0,048	0,724	<0,001
	SUVmean	β	-0,449	-2,429	-1,98
		p-Wert	0,75	0,127	0,095
	HUmax	β	91,542	-3,664	95,206
		p-Wert	0,003	0,609	0,002
	HUmean	β	69,713	-5,006	74,719
		p-Wert	<0,001	0,467	<0,001

Vergleiche zwischen den Lokalisationen über den Therapieverlauf					
			P/K	P/LK	K/LK
nach Zyklus 4	SUVmax	β	0,768	-0,533	-1,302
		p-Wert	0,773	0,849	0,26
	SUVmean	β	-1	-1,983	-0,983
		p-Wert	0,465	0,198	0,428
	HUmax	β	7,913	4,272	-3,641
		p-Wert	0,825	0,684	0,917
	HUmean	β	61,994	-4,138	66,131
		p-Wert	<0,001	0,583	<0,001

In Tabelle 20 wurden die Vergleiche der Parameterveränderungen bei den verschiedenen Untergruppen auf ihre Signifikanz geprüft. Hier wurden erneut die Prostata als Referenzkategorie für die Vergleiche mit den Metastasen sowie die Knochenmetastasen für die Vergleiche zwischen den beiden Metastasen gewählt. Das Signifikanzniveau lag wie bereits zuvor bei $\alpha = 0,05$. Bei der Untergruppe der PSA-„Responder“ konnte sich über zwei Therapiezyklen in Hinblick auf die SUV-Werte keine der drei Lokalisationen als stärker abnehmend den anderen beiden Lokalisationen gegenüber zeigen. Über den Verlauf von drei Therapiezyklen waren die SUVmax- ($\beta = -9,546, p = 0,005$) und SUVmean-Werte ($\beta = -5,918, p = 0,017$) der Knochenmetastasen stärker rückläufig als die der Prostata. In den weiteren Vergleichen der SUV-Werte nach drei Zyklen ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Im Therapieverlauf von vier Zyklen konnten lediglich die SUV-Werte der Lymphknotenmetastasen stärker als die der ossären Läsionen abnehmen (SUVmax: $\beta = -10,297, p < 0,001$, SUVmean: $\beta = -7,736, p = 0,01$). Vergleiche mit den Werten der Prostata wiesen keine signifikanten Abweichungen auf. Für die HU-Werte kann bei der Untergruppe der PSA-„Responder“ zusammengefasst werden, dass sich die Veränderungen der Lokalisationen Prostata und Lymphknotenmetastasen nicht signifikant voneinander unterscheiden. Die Werte der Knochenmetastasen nahmen hingegen bei mehreren Gegenüberstellungen, insbesondere bei den HUmean-Werten, signifikant und stärker als die Werte der anderen Tumorlokalisationen zu. In der Untergruppe der knochenspezifischen ALP-„Responder“ lag weder für die SUVmax- noch die SUVmean- oder HUmax-Werte ein signifikanter Unterschied in deren Veränderungen zwischen den

drei Tumorlokalisationen vor. Lediglich die HUmean-Werte der Knochenmetastasen nahmen stärker als die Werte der Prostata ($\beta = 56,643, p = 0,004$) und der Lymphknotenmetastasen ($\beta = -60,65, p = 0,001$) zu.

Tab. 20: Darstellung der β - und p-Werte als Ergebnisse der erstellten linearen gemischten Modelle für die Untergruppen der Patienten. Dabei wurden die Parameter SUVmax, SUVmean, HUmax und HUmean zu mehreren Zeitpunkten der Therapie mit $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$ betrachtet. „P/K“ steht für den Vergleich der Veränderung der Werte zwischen Prostata und Knochenmetastasen, „P/LK“ für den Vergleich von Prostata und Lymphknotenmetastasen und „K/LK“ für den Vergleich von Knochen- und Lymphknotenmetastasen. Es wurde ein Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ gewählt. Alle Werte unterhalb des Signifikanzniveaus sind rot markiert.

Vergleiche zwischen den Lokalisationen über den Therapieverlauf der „Responder“					
			P/K	P/LK	K/LK
nach Zyklus 2 bei PSA-Abfall > 20 %	SUVmax	β	-3,356	-1,016	2,34
		p-Wert	0,24	0,728	0,097
	SUVmean	β	-3,066	-1,986	1,08
		p-Wert	0,196	0,379	0,469
	HUmax	β	55,321	7,005	-48,316
		p-Wert	0,345	0,586	0,407
HUmean	β	76,425	-0,939	-77,363	
	p-Wert	0,009	0,959	0,002	
nach Zyklus 2 bei Knochen-ALP-Abfall	SUVmax	β	0,641	3,526	2,885
		p-Wert	0,905	0,525	0,119
	SUVmean	β	-4,384	-1,094	3,29
		p-Wert	0,073	0,656	0,061
	HUmax	β	40,159	4,529	-35,629
		p-Wert	0,321	0,756	0,363
HUmean	β	56,643	-4,007	-60,65	
	p-Wert	0,004	0,713	0,001	
nach Zyklus 3 bei PSA-Abfall > 20 %	SUVmax	β	-9,546	-5,185	4,316
		p-Wert	0,005	0,17	0,096
	SUVmean	β	-5,918	-5,351	0,566
		p-Wert	0,017	0,11	0,847

Vergleiche zwischen den Lokalisationen über den Therapieverlauf der „Responder“					
			P/K	P/LK	K/LK
nach Zyklus 3 bei PSA-Abfall > 20 %	HUmax	β	116,6	-14,996	-
		p-Wert	0,054	0,239	0,031
	HUmean	β	121,219	-19,299	-
		p-Wert	<0,001	0,288	<0,001
nach Zyklus 4 bei PSA-Abfall > 20 %	SUVmax	β	9,503	-0,794	-10,297
		p-Wert	0,093	0,894	<0,001
	SUVmean	β	1,385	-6,351	-7,736
		p-Wert	0,647	0,111	0,01
	HUmax	β	17,085	14,257	-2,828
		p-Wert	0,809	0,575	0,966
	HUmean	β	54,577	-2,734	-57,311
		p-Wert	0,094	0,838	0,069

3.6 Statistische Analyse der Studie von Maffey-Steffan et al. (2020)

In ihrer Studie erhoben Maffey-Steffan et al. (2020) u.a. prätherapeutisch sowie posttherapeutisch SUVmax-Werte anhand von ^{68}Ga -PSMA-11-PET/CT-Aufnahmen. Diese wurden zu den Zeitpunkten vor dem ersten, nach dem zweiten sowie nach dem dritten bzw. vierten Therapiezyklus durchgeführt. Insgesamt wurden Daten von 15 Patienten zum Zeitraum von zwei Zyklen und von 22 Patienten zum Zeitraum von drei bzw. vier Zyklen gesammelt (Maffey-Steffan et al., 2020). Im Unterschied zur hier vorliegenden retrospektiven Auswertung wurden jedoch lediglich Werte in den Metastasen (Knochen- und Lymphknotenmetastasen) gemessen. Dementsprechend fehlt der Vergleich mit Werten der Prostata. Zudem lag für jeden Patienten zu dem jeweiligen Zeitpunkt nur ein Wert für die Knochen- und ein Wert für die Lymphknotenmetastasen vor. Da somit, anders als in der hier durchgeführten retrospektiven Datenauswertung, die Daten als unabhängig voneinander angenommen werden konnten, wurden der zweiseitige Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test sowie der zweiseitige Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Dies war nötig, da die Daten der Patienten nicht normalverteilt vorlagen.

3.6.1 Vergleich der SUVmax-Werte zu den Zeitpunkten prätherapeutisch und posttherapeutisch nach dem dritten bzw. vierten Therapiezyklus

Für den Zeitraum von drei bzw. vier Therapiezyklen wurden 18 SUVmax-Werte zu Knochenmetastasen und 16 Werte zu Lymphknotenmetastasen erhoben. Die Daten stammten von 22 verschiedenen Patienten.

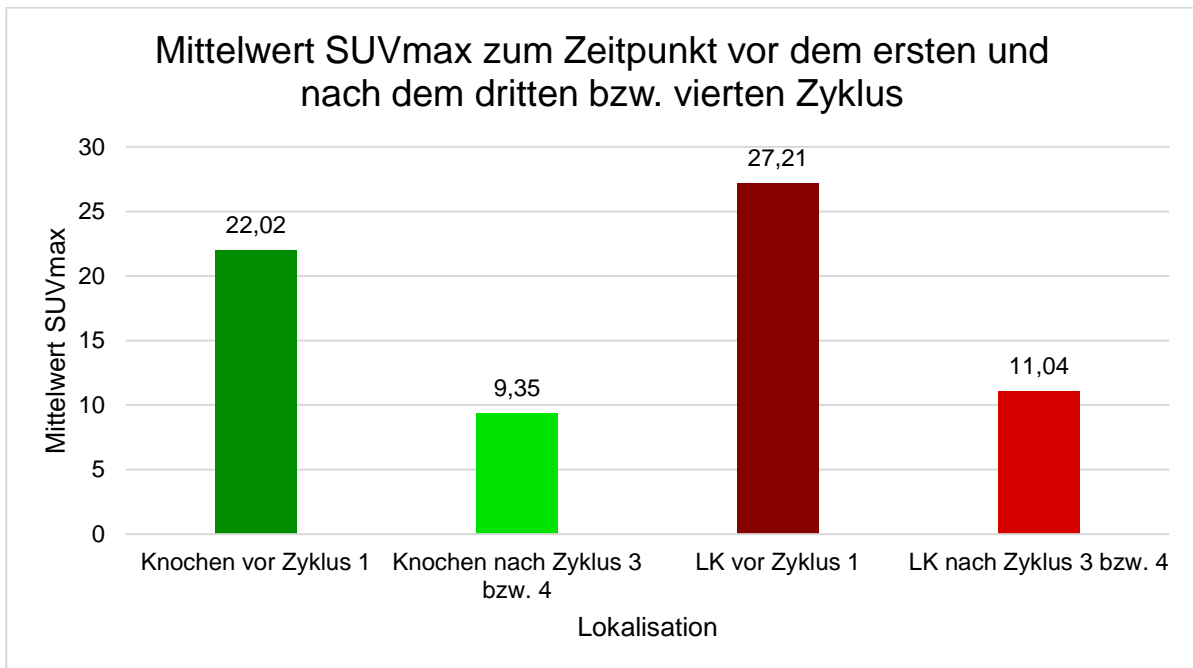


Abb. 30: Studie von Maffey-Steffan et al. (2020): SUVmax-Mittelwerte vor dem ersten und nach dem dritten bzw. vierten Therapiezyklus für Knochenmetastasen („Knochen“) und Lymphknotenmetastasen („LK“).

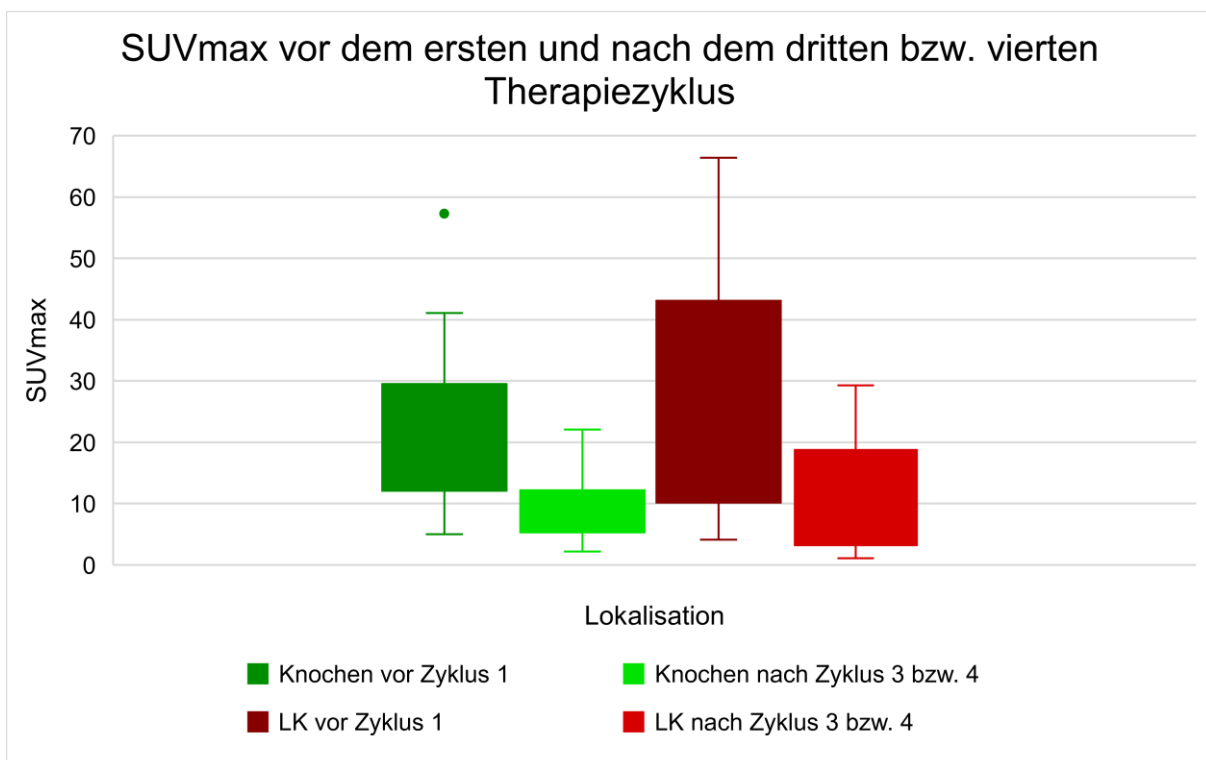


Abb. 31: Studie von Maffey-Steffan et al. (2020): Boxplot-Diagramm für die SUVmax-Werte vor dem ersten und nach dem dritten bzw. vierten Therapiezyklus für Knochenmetastasen („Knochen“) und Lymphknotenmetastasen („LK“).

Der Median der SUVmax-Werte der Knochenmetastasen betrug prätherapeutisch 18,56 und posttherapeutisch 8,96. Für die Werte der Lymphknotenmetastasen konnte ein Median von 17,7 erhoben werden, welcher sich über drei bzw. vier Therapiezyklen auf 8,27 reduzierte.

Um Vergleiche zur hier vorliegenden Arbeit stellen zu können, wurde mithilfe von zweiseitigen Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests geprüft, ob sich die SUVmax-Werte der Metastasen im Rahmen der RLT signifikant verändern. Dabei wurde festgestellt, dass die SUVmax-Werte sowohl der Knochen- ($n = 18, p < 0,001$) als auch der Lymphknotenmetastasen ($n = 16, p = 0,008$) im Verlauf von drei bzw. vier Therapiezyklen signifikant abnehmen.

Anhand eines zweiseitigen Mann-Whitney-U-Tests wurde anschließend geprüft, ob sich die SUVmax-Werte einer der beiden Lokalisationen stärker als die der anderen verändert haben. Im Vergleich zwischen Knochen- ($n = 18$) und Lymphknotenmetastasen ($n = 16$) konnte bei einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ jedoch keine stärkere Reduktion für eine der beiden Lokalisationen festgestellt werden ($p = 0,851$). Somit verringerten sich die SUVmax-Werte zwar im Therapieverlauf in beiden Lokalisationen signifikant, allerdings war die Reduktion in keiner der beiden Lokalisationen stärker als die der anderen.

3.6.2 Vergleich der SUVmax-Werte zu den Zeitpunkten prätherapeutisch und posttherapeutisch nach dem zweiten Therapiezyklus

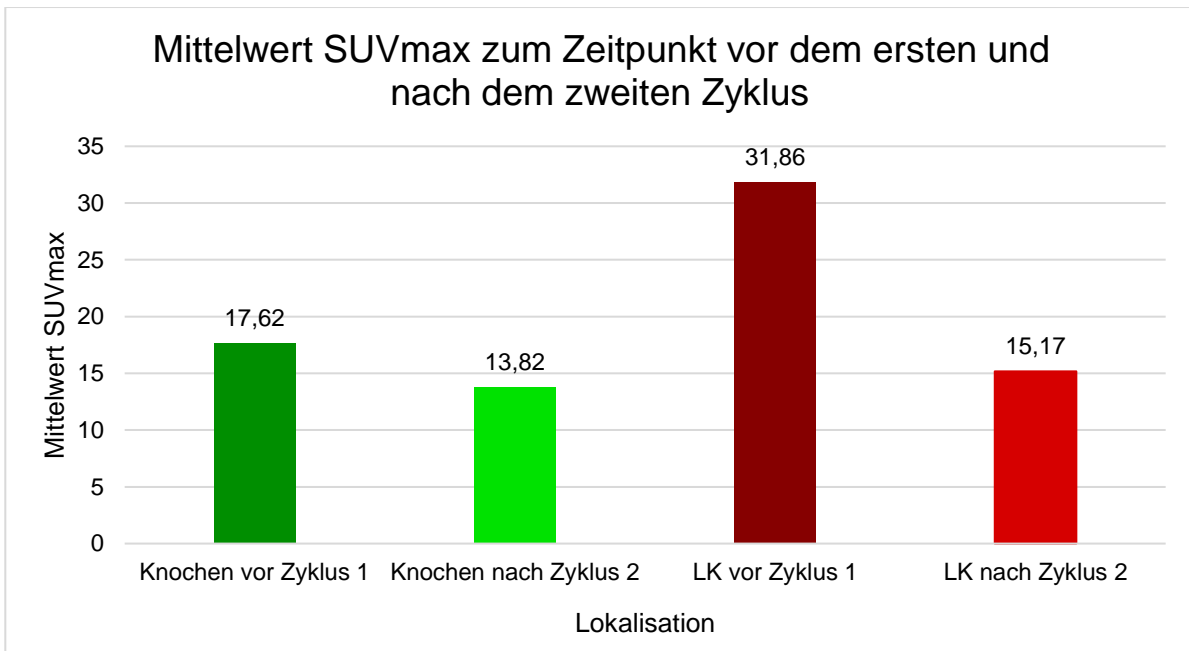


Abb. 32: Studie von Maffey-Steffan et al. (2020): SUVmax-Mittelwerte vor dem ersten und nach dem zweiten Therapiezyklus für Knochenmetastasen („Knochen“) und Lymphknotenmetastasen („LK“).

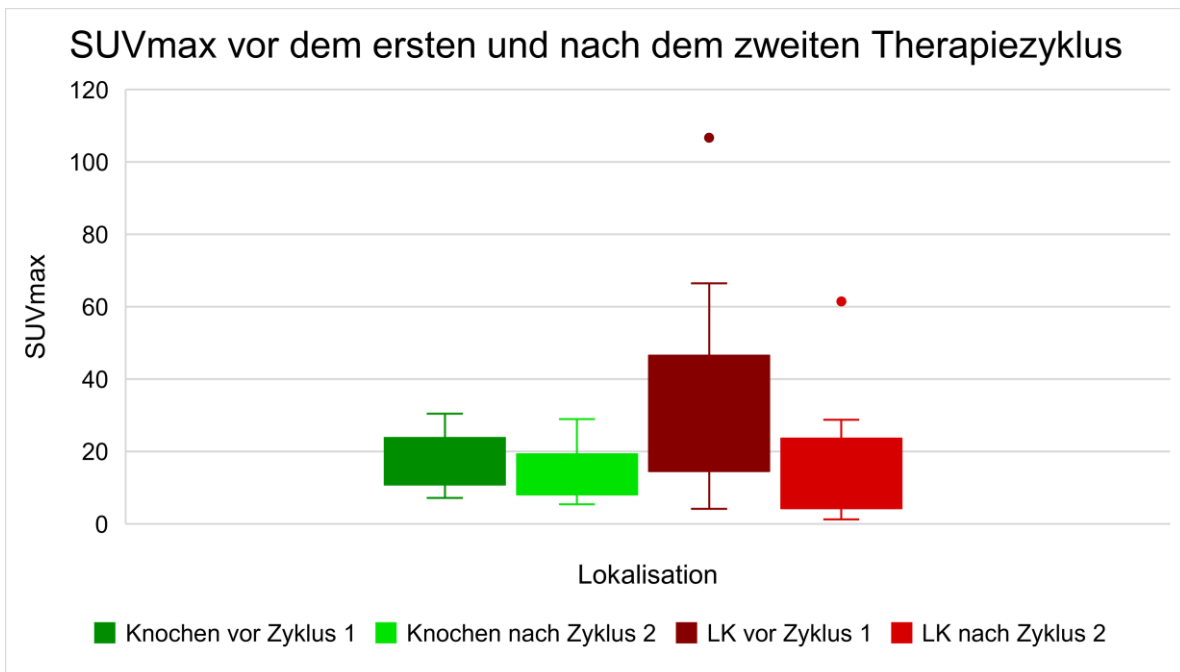


Abb. 33: Studie von Maffey-Steffan et al. (2020): Boxplot-Diagramm für die SUVmax-Werte vor dem ersten und nach dem zweiten Therapiezyklus für Knochenmetastasen („Knochen“) und Lymphknotenmetastasen („LK“).

Für die SUVmax-Werte der Patienten konnte in den Knochenmetastasen vor der Therapie ein Median von 16,56 erhoben werden, welcher sich jedoch nach zwei Zyklen der RLT auf 13,06 reduzierte. Der Median der in den Lymphknotenmetastasen erhobenen SUVmax-Werte betrug zuvor 18,79 und nach der Therapie 6,7. Dementsprechend ist für die Werte der Lymphknotenmetastasen ein stärkerer Rückgang ersichtlich. Der Median der Werte der Knochenmetastasen zeigte einen deutlich geringeren Rückgang über den Zeitraum von zwei Therapiezyklen als über den längeren Zeitraum von drei bzw. vier Zyklen.

Auch für den Zeitraum von zwei Therapiezyklen wurde anhand eines zweiseitigen Mann-Whitney-U-Tests getestet, ob sich die SUVmax-Werte einer der beiden Metastasenlokalisationen im genannten Zeitraum signifikant und stärker als die der anderen verringern. Dazu wurden die Werte der Knochen- ($n = 14$) mit denen der Lymphknotenmetastasen ($n = 9$) verglichen. Hierbei konnte jedoch, ebenso wie im Zeitraum von drei bzw. vier Zyklen, kein signifikanter Unterschied zwischen den Lokalisationen in deren Reduktionen festgestellt werden ($p = 0,084$). Jedoch fällt bei Betrachtung der Abbildung 32 auf, dass die Werte der Lymphknotenmetastasen im Mittel stärker sinken als die der Knochenmetastasen. Zudem ist hier der Unterschied zwischen den beiden Lokalisationen größer als nach drei bzw. vier Zyklen (Abb. 30). Es lässt sich festhalten, dass der hier ermittelte p-Wert mit $p = 0,084$ deutlich geringer als der im vorherigen Abschnitt für den Zeitraum von drei bzw. vier Zyklen berechnete p-Wert ($p = 0,851$) ausfällt. Somit ist die Wahrscheinlichkeit für den Zeitraum von zwei Zyklen beträchtlich größer, dass der hier ermittelte Unterschied zwischen den Veränderungen der SUVmax-Werte der Knochen- und der Lymphknotenmetastasen kein reiner Zufall war.

4. Diskussion

Im folgenden Abschnitt der Arbeit werden im Zusammenhang der Diskussion die Ergebnisse zusammengefasst und mit der internationalen Fachliteratur zum Thema verglichen. Dabei liegt der Fokus insbesondere auf der Wirkung der ^{177}Lu -PSMA-617-Therapie auf die verschiedenen hier untersuchten Tumorzelllokalisationen und der Einordnung dieser Ergebnisse in den aktuellen Forschungsstand.

Die RLT, z.B. mittels ^{177}Lu -PSMA-617, stellt eine wichtige Option in der Therapie des kastrationsresistenten metastasierten Prostatakarzinoms dar und wurde im März 2022 von der U.S. Food and Drug Administration zugelassen (Ramnarain und Sartor, 2023). Auch nach erwiesener Wirksamkeit und Zulassung der RLT gibt es hinsichtlich der Wirkung auf die verschiedenen Lokalisationen des Tumors bislang nicht genügend Studien, die sich damit befassen, ob sich die Therapie auf den Primärtumor bzw. auf eine der Metastasen besonders positiv auswirkt.

In der vorliegenden Arbeit wurde im Rahmen einer retrospektiven Auswertung der Einfluss der ^{177}Lu -PSMA-617-Therapie auf verschiedene Tumorlokalisationen des mPCas bei 55 Patienten untersucht. Dabei wurden die Auswirkungen auf den Primärtumor der Prostata, die Knochen- sowie die Lymphknotenmetastasen vergleichend dargestellt. Der Effekt dieser Wirkung wurde anhand der Parameter SUVmax, SUVmean, HUmax und HUmean ermittelt. Auch die Laborparameter PSA, ALP und knochenspezifische ALP fanden ihre Berücksichtigung in der retrospektiven Datenerhebung. Da mehrere Zeitpunkte im Verlauf der RLT betrachtet wurden, entstanden je nach Anzahl an Therapiezyklen verschiedene Ergebnisse. Jedoch kann für die Zeiträume von bis zu drei Zyklen zusammengefasst werden, dass die Therapie zu einer stärkeren Abnahme der SUV-Werte (SUVmax und SUVmean) in den Lymphknotenmetastasen gegenüber denen in den Knochenmetastasen führt. Der Vergleich der Werte zwischen Prostata und Lymphknotenmetastasen ergab, dass die SUV-Werte der Letztgenannten zwar einen tendenziell größeren Rückgang zeigen, jedoch nicht in einem signifikanten Umfang. Zwischen den Lokalisationen Prostata und Knochenmetastasen ist kein durchweg signifikanter Unterschied nachweisbar. Es ist jedoch der Trend erkennbar, dass die SUVmax-Werte der Prostata sowie die SUVmean-Werte der Knochenmetastasen die jeweils stärkere Abnahme aufweisen. Die durch die retrospektive Auswertung ermittelte statistische Signifikanz ($p < 0,05$) für die Abnahme

der Werte der Lymphknotenmetastasen weist somit auf eine verstärkte Wirkung der ^{177}Lu -PSMA-617-Therapie auf diese im Vergleich zu den Knochenmetastasen und dem Primärtumor der Prostata hin. Für den Zeitraum von vier Therapiezyklen, welcher nur grob angedeutet wurde, zeigten sich jedoch keine signifikanten Unterschiede in den Reduktionen der SUV-Werte.

Studien zum Nachweis der Wirksamkeit der ^{177}Lu -PSMA-617-Therapie gibt es mittlerweile in großer Menge, wobei aktuell noch mehrere Studien laufen bzw. geplant sind. Durch diese konnten in den letzten zehn Jahren zahlreiche Erkenntnisse zur Sicherheit und Effizienz der Therapie erlangt werden, was mittlerweile in der Zulassung der Behandlung resultierte. Auch in der hier vorliegenden Auswertung wird auf die Wirksamkeit eingegangen. Zu Vergleichen zwischen den verschiedenen Tumorlokalisationen bzw. zur Wirksamkeit auf die einzelnen Arten der Metastasen in Gegenüberstellung zum Primärtumor existieren jedoch bislang keine standardisierten Daten. Lediglich eine weitere Studie zur differenzierten Wirkung auf verschiedene Lokalisationen konnte gefunden werden.

4.1 Wirksamkeit der ^{177}Lu -PSMA-617-Therapie (anhand von PSA, knochenspezifischer ALP und SUV)

Die Wirksamkeit der RLT wurde in der vorliegenden Arbeit, wenn auch nicht als primäre Fragestellung, anhand mehrerer bildgebender Parameter wie den SUV- (SUVmax und SUVmean) und den HU- (HUmax und HUmean) Werten sowie den Laborparametern festgestellt. Zunächst einmal wird das PSA betrachtet, welches in den meisten Studien den Parameter darstellt, der zur Erhebung des Therapieerfolgs herangezogen wird. Die Zu- bzw. Abnahme des PSA wurde insbesondere über zwei, drei und vier Therapiezyklen untersucht. Dabei galten die Patienten als „Responder“, wenn der Wert im Rahmen der Therapie um mehr als 20 % sank. In den meisten bisherigen Studien wurde jedoch ein Rückgang des Werts um mehr als 50 % gewählt, um eine Therapie als anschlagend bezeichnen zu können. Dieser Unterschied sorgt für eine suboptimale Vergleichbarkeit mit anderen Studien. Aus diesem Grund werden nachfolgend zusätzlich die Patienten mit einer PSA-Abnahme von mehr als 50 % erwähnt. In dieser Arbeit wurden für den Zeitraum von zwei Zyklen 52 Patienten untersucht, von denen 29 zu den „Respondern“ mit einem PSA-Rückgang um mehr als 20 % gezählt wurden. Von den 29 Patienten zeigten 26 einen

Rückgang um mehr als 50 %. Dementsprechend konnte bei der Hälfte der Patienten für den Zeitraum von zwei Therapiezyklen ein PSA-Abfall um mehr als 50 % festgestellt werden. Nach drei Zyklen zeigten 25 von 40 Patienten einen PSA-Rückgang um mehr als 20 % und 22 der 40 Patienten einen Abfall um mehr als 50 %. Das entspricht respektive einem Anteil von 62,5 % bzw. 55 % an der Gesamtgruppe der Patienten, bei denen nach dem dritten Zyklus laborchemisch das PSA gemessen wurde. Nach vier Therapiezyklen konnte bei elf von 24 Patienten (45,8 %) eine Abnahme des PSA um mehr als 20 % und bei acht von 24 Patienten (33,3 %) um mehr als 50 % festgestellt werden. In den statistischen Untersuchungen unterschieden sich lediglich die PSA-Werte nach dem ersten ($n = 55, p = 0,007$) bzw. nach dem zweiten Zyklus ($n = 52, p = 0,042$) statistisch signifikant von den Werten vor der Therapie. Im Folgenden werden die Veränderungen der PSA-Werte vergleichend zu anderen Studien dargestellt.

In einer von Rahbar et al. 2017 publizierten multizentrischen Studie zur Untersuchung der RLT bei Patienten mit fortgeschrittenem PCa erhielten 145 Patienten mit mCRPC zwischen Februar 2014 und Juli 2015 ein bis vier Zyklen der ^{177}Lu -PSMA-617-Therapie. Alle Patienten litten unter einem progressiven kastrationsresistenten PCa mit PSMA-Expression der Läsionen, zeigten unter einer ADT oder CTx eine Progression bzw. waren ungeeignet für eine CTx und hatten teilweise zuvor eine Therapie mit ^{223}Ra -Dichlorid erhalten. Es galten demnach die gleichen Einschlusskriterien wie bei den Patienten der hier vorliegenden retrospektiven Auswertung. Das Durchschnittsalter lag bei 73 Jahren mit einer Spannweite von 43 bis 88 Jahren (Rahbar et al., 2017). Vergleichend hierzu betrug das mittlere Alter der Patienten der hier durchgeführten retrospektiven Auswertung 70 Jahre mit einer Spannweite von 43 bis 86 Jahren, was demnach in etwa dem Kollektiv der multizentrischen Studie entsprach. In der Arbeit von Rahbar et al. wurden von 99 Patienten seriell laborchemisch PSA-Werte erhoben. Bei 35 von 61 Patienten, welche nach dem zweiten Therapiezyklus eine PSA-Messung erhielten, konnte eine PSA-Abnahme um mindestens 50 % festgestellt werden, was einem Anteil von 57 % entspricht und mit der hier vorliegenden retrospektiven Auswertung mit einem Anteil von 50 % vergleichbar ist. Nach drei Therapiezyklen zeigten 13 von 20 Patienten (65 %) und somit etwas mehr als in der hier vorliegenden retrospektiven Auswertung (55 %) in der Studie von Rahbar et al. einen Rückgang des PSA um mindestens 50 %. Nach vier Zyklen waren es in der Arbeit von Rahbar et al. 100 % (drei von drei Patienten), die einen PSA-Rückgang um

mindestens 50 % aufwiesen. In der hier vorliegenden Datenauswertung zeigten lediglich 33,3 % (acht von 24 Patienten) der Patienten einen Abfall um mehr als 50 %. Im Vergleich ist dies ein deutlich geringerer Anteil bei jedoch einem Patientenkollektiv des Sechsfachen der Studie von Rahbar et al. (2017). Zu den vorherigen Zeitpunkten (nach dem zweiten und dritten Zyklus) war der prozentuale Anteil der Patienten mit einem PSA-Rückgang bei der multizentrischen Studie von Rahbar et al. dem Anteil der hier vorliegenden Arbeit lediglich leicht überlegen und somit vergleichbar. Aus diesem Grund kann zusammengefasst werden, dass die Patientenkollektive ähnliche Anteile an PSA-„Respondern“ enthielten und die hier durchgeführte retrospektive Auswertung durchaus mit anderen Studien in dieser Hinsicht übereinstimmt und mit der aktuellen Fachliteratur vergleichbar ist. Dies trifft auch auf eine weitere Studie von Zarehparvar Moghadam et al. (2022) zu. Hier wurde die Wirksamkeit der RLT anhand der biochemischen Reaktion durch Messungen des PSA bei 43 mehrfach vorbehandelten Patienten analysiert. Die Patienten wiesen, ähnlich zur vorliegenden Arbeit, ein Durchschnittsalter von 71 Jahren (Spannweite: 51 bis 88 Jahre) auf. Sie erhielten ein bis sechs Therapiezyklen, im Median drei Zyklen. Dabei wiesen 39,5 % der Patienten einen PSA-Rückgang um mindestens 50 % auf (Zarehparvar Moghadam et al., 2022). Verglichen mit den Patienten in der hier vorliegenden retrospektiven Auswertung war der prozentuale Anteil der Patienten mit PSA-Abfall somit geringer. Dabei betrug der Anteil der Patienten mit Abnahme über 50 % nach zwei Zyklen 50 % und nach drei Zyklen 55 %. Lediglich nach dem vierten Zyklus wiesen bloß 33,3 % der Patienten einen Abfall um mehr als 50 % auf.

Weitere neben dem PSA laborchemisch erhobene Parameter waren die ALP und ein Isoenzym der ALP, die knochenspezifische ALP. In einer Studie von Ying et al. (2023) waren die Werte der (knochenspezifischen) ALP bei Patienten mit Knochenmetastasen im Vergleich zu Patienten ohne Knochenmetastasen erhöht. Die knochenspezifische ALP wies im Vergleich eine höhere Sensitivität bei der Diagnose der Knochenmetastasen auf (Ying et al., 2023). In einer weiteren Arbeit von Zaninotto et al. wurden 1995 jedoch 33 gesunde Patienten mit 65 PCa-Patienten verglichen und das Ergebnis erhoben, dass beide eine vergleichbare Sensitivität (ca. 65 %) aufwiesen, die knochenspezifische ALP jedoch spezifischer (90 %) als die ALP (57 %) war. Zudem korrelieren die Werte der knochenspezifischen ALP mit dem Verlauf der ossären Symptomatik. Somit können objektive Rückschlüsse auf ein Therapieansprechen gezogen werden (Zaninotto et al., 1995). Im

Vergleich dazu sind die Werte der Gesamt-ALP und der knochenspezifischen ALP der Patienten in der hier vorliegenden Arbeit erhöht. Der ALP-Mittelwert reduziert sich von 214,27 U/l auf 174,87 U/l nach dem ersten, 167,02 U/l nach dem zweiten und 209,03 U/l nach dem dritten Zyklus. Demnach kommt es zunächst zu einer Reduktion, welche jedoch keine statistische Signifikanz aufweist, und anschließend zu einem erneuten Anstieg im Verlauf der Therapie. Der Median hingegen betrug zunächst 122,4 U/l, nach dem zweiten 116 U/l, nach dem dritten 110 U/l und nach dem vierten Zyklus 88 U/l. Somit sank er kontinuierlich im Verlauf der untersuchten Therapiezyklen. Für die knochenspezifische ALP gilt Ähnliches. Der Mittelwert ist dauerhaft erhöht, nimmt jedoch über die ersten beiden Zyklen ab, bevor er schließlich erneut ansteigt. Eine signifikante Abnahme ist nicht feststellbar. Der Median zeigt einen zwar nur leichten aber konstanten Rückgang der Werte an. Demnach kann durch den Rückgang der Werte der ALP und knochenspezifischen ALP ein Ansprechen auf die Therapie angenommen werden, sodass ein verminderter Knochenumsatz aus der RLT resultiert. Jedoch ist zu beachten, dass die Abnahme der Werte zwar vorhanden, jedoch nicht signifikant war. Die Rückgänge der ALP und der knochenspezifischen ALP weisen in den meisten beobachteten Zeiträumen jeweils keine statistische Signifikanz auf. Dies bedeutet, dass der Rückgang zu einem gewissen Prozentsatz Zufall sein kann. Somit darf nicht von der hier untersuchten Patientengruppe auf die Gesamtheit aller PCa-Patienten geschlossen werden, dass die (knochenspezifische) ALP durch die Therapie abnimmt. Im Vergleich dazu zeigten die PSA-Werte in der hier vorliegenden retrospektiven Auswertung eine signifikante Abnahme über den Verlauf der ersten beiden Therapiezyklen, sodass Rückschlüsse auf andere Patienten gezogen werden dürfen. Da bereits in anderen Arbeiten ein PSA-Rückgang und damit einhergehend ein Zusammenhang zwischen der Abnahme und einem verlängerten Überleben nachgewiesen werden konnte und auch in der hier vorliegenden retrospektiven Auswertung zumindest für die ersten beiden Therapiezyklen eine Abnahme gezeigt wurde, scheint das PSA der aktuell beste laborchemische Parameter zu sein. Dennoch können alle drei hier untersuchten Laborparameter durch andere Erkrankungen oder Umstände erhöht und beeinflusst werden. Die knochenspezifische ALP ist ein spezifisches Isoenzym für den Knochen und demnach in der Theorie am besten geeignet, um die Therapiewirkung auf die Knochenmetastasen zu beurteilen. Allerdings fehlen hier weitere Einschätzungen und Studien, um die Zusammenhänge zwischen dem mPCa und der (knochenspezifischen)

ALP darzustellen und es in der Diagnostik sowie Therapieüberwachung optimal nutzen zu können. In der hier durchgeführten retrospektiven Auswertung wurde der Therapieverlauf u.a. anhand der regelmäßig erhobenen ALP-Werte beurteilt. Auch Wajsman et al. erwähnen, dass der Spiegel der knochenspezifischen ALP neben der Funktion als Prädiktor auch zur Therapieüberwachung genutzt werden kann (Wajsman et al., 1978).

Als weitere Verlaufparameter in der retrospektiven Auswertung wurden neben den Laborparametern die SUVmax- und SUVmean-Werte gewählt. In einer Studie von Zhang et al. wurden 2021 in den drei hier betrachteten Tumorlokalisationen die SUVmax-Werte im ^{68}Ga -DOTA-DiPSMA-PET/CT erhoben. Im Mittel betragen diese für den Primärtumor der Prostata $4,41 \pm 2,72$, für die Knochenmetastasen $2,95 \pm 1,11$ und die Beckenlymphknotenmetastasen $3,26 \pm 1,2$. Allerdings wurden hier lediglich neu diagnostizierte PCa-Patienten ohne vorherige Therapie betrachtet (Zhang et al., 2021). Im Vergleich zu den prätherapeutisch in der hier vorliegenden Arbeit erhobenen mittleren SUVmax-Werten lagen die Werte der Studie von Zhang et al. deutlich unter den Werten dieser Arbeit. Hier betrug der mittlere SUVmax-Wert prätherapeutisch 19,35 für die Prostata, 16,7 für die Knochenmetastasen und 16,63 für die Lymphknotenmetastasen. Neben der deutlichen Differenz zwischen den SUVmax-Werten der beiden Arbeiten ist jedoch erkennbar, dass der Mittelwert der Prostata jeweils den höchsten der drei Lokalisationen aufweist. Die unterschiedliche Höhe der SUVmax-Werte kann mit den unterschiedlichen Tumorstadien begründet werden. Die PSMA-Expression steigt sowohl mit dem Fortschreiten der Erkrankung (Ruigrok et al., 2019) als auch beim Vorliegen eines mCRPC im Gegensatz zum mHSPC (Galiza Barbosa et al., 2020). Dementsprechend liegen die SUVmax-Werte der Patienten in der Studie von Zhang et al. (2021), welche ein neu diagnostiziertes PCa aufwiesen, unterhalb der Werte der hier betrachteten retrospektiven Auswertung bei Patienten mit fortgeschrittenem PCa.

Anhand der Veränderung der SUV-Werte kann zudem die Wirksamkeit der RLT mithilfe der Bildgebung beurteilt werden. In der hier vorliegenden Arbeit wurde die Veränderung der SUVmax- und SUVmean-Werte über die Zeiträume von ein, zwei, drei und vier Therapiezyklen erhoben und das arithmetische Mittel der Parameter zu den verschiedenen Zeitpunkten berechnet. Für alle drei Läsionsorte (Prostata, Knochen- und Lymphknotenmetastasen) wurde anschließend ermittelt, ob die jeweilige Abnahme über die

Therapiezyklen statistisch signifikant mit einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ war. Für alle drei Läsionsorte ergab sich hierbei eine signifikante Abnahme nach zwei, drei und vier Zyklen. Lediglich über den Zeitraum von einem Therapiezyklus zeigte sich in Hinblick auf die Prostata kein signifikanter Rückgang der SUV-Werte.

In einer experimentellen Studie von Kratochwil et al. (2016) zur Therapie mit ^{177}Lu -PSMA-617 beim mCRPC wurden Daten von 30 Patienten analysiert. Alle Patienten hatten zuvor Behandlungen mit ADT und/oder CTx sowie teilweise eine ^{223}Ra -Dichlorid-Therapie erhalten. Zudem wies jeder Patient ein PSMA-positives PCa in der Bildgebung (SPECT/CT oder PSMA-PET/CT) auf, wobei in den PET/CT-Aufnahmen quantifizierende Messungen der SUVmax-Werte in den Läsionen vorgenommen wurden. Allerdings wurden Patienten ausgeschlossen, die aufgrund einer diffusen Knochenmarksbeteiligung ein höheres Risiko für eine Hämatotoxizität trugen. Im Anschluss an den dritten Therapiezyklus wurde ein Restaging mittels Bildgebung ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIP1427 SPECT/CT oder ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT) durchgeführt. Acht von elf Patienten (72,7 %) zeigten nach drei Therapiezyklen einen PSA-Rückgang um mehr als 50 % (Kratochwil et al., 2016), was über der Rate der hier vorliegenden retrospektiven Auswertung (dabei waren es genau 50 % der Patienten) liegt. Zudem wurde in der Bildgebung des Restagings deutlich, dass zehn von elf Patienten positiv auf die Therapie ansprachen. Sechs Patienten erhielten nach drei Zyklen erneut eine Bildgebung mittels PSMA-PET/CT, derweil konnte bei jedem der Patienten ein Rückgang des SUVmax-Werts der Indexläsionen um durchschnittlich mehr als 50 % festgestellt werden (Kratochwil et al., 2016). Vergleichend dazu reduzierte sich der SUVmax-Wert der Prostata in der hier vorliegenden retrospektiven Auswertung im Rahmen der drei Therapiezyklen im Mittel um 59,5 % im Vergleich zum Ausgangswert, der der Knochenmetastasen um 44,2 % und der der Lymphknotenmetastasen um 67,3 %. Somit ist der Rückgang des SUVmax-Werts in der experimentellen Studie von Kratochwil et al. höher als die hier errechnete Abnahme der Werte der Knochenmetastasen, während die Reduktion der Werte der Lymphknotenmetastasen sowie der Prostata in einem ähnlichen Bereich oder auch höher als in der Arbeit von Kratochwil et al. liegt. Erschwerend für die Gegenüberstellung ist an dieser Stelle jedoch, dass Kratochwil et al. keine Trennung der verschiedenen Läsionen vornehmen, sodass sich der Durchschnitt aus allen Läsionsorten im PSMA-PET/CT ergibt. Zudem erwähnen sie in ihrer Arbeit nicht, ob die Reduktion der SUVmax-Werte statistisch signifikant ist (Kratochwil et al., 2016). In der hier vorliegenden

retrospektiven Auswertung wurde jedoch geprüft, ob und welche der drei Tumorlokalisationen eine statistisch signifikante Abnahme des SUVmax-Werts im Verlauf der drei Therapiezyklen aufweist. Dabei nahmen die Werte der Prostata ($\beta = -10,658$), der Knochen ($\beta = -6,233$) sowie der Lymphknotenmetastasen ($\beta = -9,825$) mit jeweils $p < 0,001$ statistisch signifikant ab.

In einer Studie von Eyben et al. wurde 2017 über einen Patienten mit Lymphknotenmetastasen beim mPCa berichtet, welcher aufgrund einer dritten Episode mit ansteigendem PSA zwei Zyklen der ^{177}Lu -PSMA-Therapie mit 6 GBq erhielt (Eyben et al., 2017). In der hier vorliegenden retrospektiven Auswertung wurden ebenso Patienten, welche u.a. an Lymphknotenmetastasen litten, behandelt. Dabei betrug die Standardaktivität 6,4 GBq, womit sich an der Aktivität von 6 GBq, welche die Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (2016) empfiehlt, orientiert wurde. Vor der Therapie wurden bei dem Patienten im Rahmen des Stagings mit ^{68}Ga -PSMA-PET/CT-Aufnahmen ein mediastinaler Lymphknoten mit einem SUVmax von 21,6 sowie mehrere infradiaphragmale Lymphknoten gefunden. Im Anschluss an die beiden Therapiezyklen zeigte der Patient einen deutlichen Rückgang der Traceraufnahme im mediastinalen Lymphknoten um 60,2 % auf 8,6. Die vor der Therapie erhobenen pathologischen Stellen zeigten sich normalisiert (Eyben et al., 2017). In der hier vorliegenden retrospektiven Auswertung lag der SUVmax-Mittelwert der Lymphknotenmetastasen vor der Therapie bei 16,63 und nach dem zweiten Zyklus bei 7,82, relativ sanken die Werte im Mittel um 53 %. Der Ausgangswert sowie die relative und absolute Abnahme waren demnach im Mittel niedriger. Jedoch wurde, anders als in der Studie von Eyben et al., nicht nur ein einziger Wert im Verlauf gemessen, sondern zahlreiche Werte von mehreren Patienten. Bei der Untergruppe der Patienten mit einem PSA-Abfall um mehr als 20 % sank der SUVmax-Mittelwert der Lymphknotenmetastasen um 65,9 % von 12,62 auf 4,3 nach zwei Zyklen und bei der Untergruppe mit Abfall der knochenspezifischen ALP von 14,69 auf 8,42 (mittlere Abnahme um 42,7 %). Die relative Abnahme war in der Untergruppe der PSA-„Responder“ demnach am höchsten und kam der relativen Abnahme des SUVmax der mediastinalen Lymphknotenmetastase in der Arbeit von Eyben et al. (2017) am nächsten bzw. übertraf diesen.

In einer weiteren Studie erhielten neun Patienten drei Zyklen der RLT mit ^{177}Lu -PSMA-617 (Stangl-Kremser et al., 2021). Fünf der neun Patienten zeigten eine Reaktion des

SUVmax mit einer Abnahme von 33 bis 43 % nach dem dritten Zyklus. Dabei wurde nicht differenziert, aus welchem Tumorgewebe die Läsion stammte (Stangl-Kremser et al., 2021). Primäres Ziel der hier vorliegenden retrospektiven Auswertung war jedoch, zwischen den verschiedenen Tumorlokalisationen zu unterscheiden. Dabei nahmen die SUVmax-Werte der Prostata über den Verlauf von drei Therapiezyklen in der Gesamtgruppe der Patienten im Mittel um 59,5 %, die der Knochenmetastasen um 44,2 % und der Lymphknotenmetastasen um 67,3 % ab. Demnach lag die Reduktion der SUVmax-Werte der Knochenmetastasen in einem ähnlichen Bereich wie die der Studie von Stangl-Kremser et al., wobei die Werte der Lymphknotenmetastasen und der Prostata deutlich stärker abnahmen. Da jedoch in der Studie von Stangl-Kremser et al. zusätzlich zur fehlenden Differenzierung lediglich eine sehr geringe Anzahl an in den Läsionen gemessenen SUVmax-Werten vorlag, ist eine Gegenüberstellung mit der hier vorliegenden Arbeit weniger aussagekräftig.

In einer Studie wurde 2017 von Schmuck et al. geprüft, ob eine Korrelation zwischen der Änderung der SUV- und der PSA-Werte vorliegt. Als Einschlusskriterium galt u.a., dass die Patienten nach einer RPE bei PCa einen messbaren PSA-Wert und nachweisbare Läsionen im ^{68}Ga -PSMA PET/CT aufwiesen. Zudem wurde hier mit ^{68}Ga -PSMA I&T ein anderer Ligand im PET/CT gewählt (Schmuck et al., 2017). Im Gegensatz dazu war das Patientenkollektiv in der hier vorliegenden Arbeit inhomogener, da die Spannweite der Anzahl der Metastasen von metastasenfrei bis hin zu diffuser Metastasierung in Knochen und Lymphknoten reichte. In der Arbeit von Schmuck et al. wurde schließlich die Traceraufnahme mittels SUV quantifiziert. Dabei wurden bei 101 Patienten insgesamt 304 Läsionen eingeschlossen, sodass von jedem Patienten im Mittel drei Läsionen erfasst wurden. Im anschließenden Vergleich der SUV-Werte mit den PSA-Werten wurde festgestellt, dass weder für den SUVmax ($p = 0,22$) noch den SUVmean ($p = 0,45$) eine statistisch signifikante Korrelation mit den PSA-Werten belegt werden konnte. Ein Ansprechen bzw. Versagen auf die RLT wurde bei zehn Patienten anhand von Folge-PET/CT-Aufnahmen posttherapeutisch definiert. Hierbei zeigten weder die Änderungen von SUVmax ($p = 1,0$) noch von SUVmean ($p = 1,0$) eine Übereinstimmung mit den Veränderungen der PSA-Werte (Schmuck et al., 2017). In der hier vorliegenden retrospektiven Auswertung wurden die Veränderungen der SUVmax- und SUVmean-Werte während der ^{177}Lu -PSMA-617-Therapie sowohl bei der Gesamtgruppe der Patienten unabhängig von der

Veränderung des PSA-Werts als auch bei Patienten mit einem PSA-Rückgang um mehr als 20 % getestet. Jedoch hatten, anders als in der Studie von Schmuck et al., nicht alle Patienten zuvor eine RPE erhalten. Zudem wurden in der Studie von Schmuck et al. Patienten mit mehr als zehn PSMA-positiven Läsionen aufgrund des Aufwands ausgeschlossen (Schmuck et al., 2017). Die Anzahl der Läsionen spielte bei der hiesigen Auswertung hingegen keine Rolle. In der hier vorliegenden Arbeit war jeweils die Reduktion der SUVmax- und SUVmean-Werte der Gesamtgruppe für Prostata, Knochen- und Lymphknotenmetastasen über zwei, drei und vier Zyklen statistisch signifikant. Auch in der isoliert betrachteten Gruppe der PSA-„Responder“ reduzierten sich beide SUV-Werte ebenfalls über zwei und vier Zyklen signifikant. Lediglich über den Zeitraum von drei Therapiezyklen kam es nur in den Metastasen zu einem statistisch signifikanten Rückgang. Die Werte der Prostata wiesen ebenfalls eine Abnahme auf, jedoch nicht in signifikantem Umfang (SUVmax: $\beta = -3, p = 0,302$, SUVmean: $\beta = -2,133, p = 0,294$). Unter dieser Prämisse kann zusammengefasst werden, dass die Abnahmen der SUV-Werte für die isoliert betrachtete Gruppe der PSA-„Responder“ und auch die Abnahmen bei der Gesamtgruppe jeweils statistisch signifikant sind. Für konkrete Parameterschätzer und p-Werte sei auf die Tabellen 17 und 18 verwiesen. Demnach wird hier ersichtlich, dass sich die Ergebnisse und die Überlegungen von Schmuck et al. nicht widersprechen, da sich der SUV-Wert je nach PSA-Abfall oder -Anstieg nicht deutlich anders verhält.

Möglicherweise beruht die Annahme von Schmuck et al. (2017), laut welcher sich der SUV-Wert nicht zur Beurteilung der Tumorlast eignet, u.a. darauf, dass die Therapiezyklen mit ^{177}Lu -PSMA-617 zu einem Rückgang der PSMA-Rezeptoren in der Membran der Karzinomzellen führen könnten. In einer Studie von Fendler et al. wurde jedoch u.a. erwähnt, dass die PSMA-Expression in Metastasen auch nach mehreren Therapiezyklen auf einem hohen Niveau bleibt (Fendler et al., 2017). Unter der Annahme, dass die Karzinomzellen nicht weniger PSMA exprimieren, die SUV-Werte jedoch im Rahmen der Therapie sinken, liegt demnach eine Verringerung der Metastasengröße und damit einhergehend eine Verringerung der Karzinomzellanzahl in den Metastasen vor. Aus diesem Grund werden in der hier vorliegenden retrospektiven Auswertung zur Beurteilung des Therapieansprechens ebenso SUVmax und SUVmean ungeachtet der Ergebnisse von Schmuck et al. (2017) herangezogen. Wird sich diesen Erkenntnissen bedient, so sollte zwar das PSA weiterhin als Verlaufsparemeter gewählt werden, da dessen Abnahme wie

zuvor erwähnt mit u.a. einem verlängerten Überleben einhergeht, jedoch sollten auch weitere Parameter wie SUV in Betracht gezogen werden. Die exakte Erhebung aller Metastasen ist zwar sehr zeit- sowie kostenaufwendig, könnte jedoch anhand der Bildgebung, und nicht wie meist laborchemisch, ein Therapieansprechen anzeigen und auch eine Wirkung der RLT bei Patienten ohne relevanten PSA-Abfall aufzeigen. Zudem kann der PSA-Wert durch weitere Umstände beeinflusst werden, die auch während der Therapie einen Anstieg des Werts verursachen. Eine Kombination der verschiedenen Parameter als Verlaufparameter wäre möglicherweise die günstigste Option, um die Therapiewirkung beurteilen zu können, damit sowohl ein laborchemisches als auch ein Anschlagen in der Bildgebung erkannt wird.

Insgesamt lässt sich festhalten, dass der im PET/CT gemessene SUVmax und auch der SUVmean geeignet sind, um eine Reduktion der Tumormasse und der Metastasen in der Bildgebung zu erkennen. In der hier vorliegenden Arbeit konnte eine statistisch signifikante Minderung der SUVmax- und SUVmean-Werte für Prostata, Knochen- und Lymphknotenmetastasen über den Therapieverlauf festgestellt werden. Dies galt sowohl für die Gesamtgruppe der Patienten als auch größtenteils für die Untergruppen mit den „Respondern“.

4.2 Vergleiche zwischen den Tumorlokalisationen anhand der HU-Werte

Nach aktuellem Stand existieren wenige Studien zu der Thematik, inwiefern und wie stark sich die HU-Werte für die drei Tumorlokalisationen im Rahmen der ^{177}Lu -PSMA-617-Therapie verändern. Bislang liegen insbesondere Arbeiten über ossäre Metastasen beim PCa zu Messungen zum Zeitpunkt vor der Therapie vor, jedoch nicht zu Veränderungen im Verlauf der Therapie. Eine Studie beschäftigte sich zudem mit der Abnahme der HU-Werte der Prostataläsionen im Therapieverlauf.

In einer Arbeit von Smits et al. wurden 2020 die Auswirkungen der ^{68}Ga -PSMA-PET/CT-Bildgebung und der HU-Werte auf die Auswahl der Biopsiestellen von Knochenmetastasen analysiert. Dabei wurden insbesondere Knochenanteile mit niedrigen HU-Werten biopsiert, was zu einer höheren Erfolgsrate führte. In die Studie wurden 110 Biopsien von 96 Patienten einbezogen (Smits et al., 2020). In der hier vorliegenden Arbeit wurden die HU-Werte (HUmax und HUmean) u.a. der Knochenmetastasen sowohl prä- als auch

posttherapeutisch zu verschiedenen Zeitpunkten erhoben. Dabei konnte durchgehend festgestellt werden, dass die HUmax- und HUmean-Werte vor Therapiebeginn im Durchschnitt niedriger als nach zwei oder mehr Therapiezyklen waren. Lediglich in der Untergruppe der PSA-„Responder“ über vier Zyklen lag im Mittel eine Reduktion des HUmax-Werts vor ($\beta = -7,29, p = 0,913$). Somit kann vergleichend zur Arbeit von Smits et al. (2020) festgehalten werden, dass die HU-Werte der Knochenmetastasen gegenüber gesundem Knochengewebe verringert sind und durch eine erfolgreiche Therapie mit Rückgang der Metastasengröße eine Steigerung der HU-Werte erreicht wird, wofür die hier vorliegende Arbeit weitere Evidenz liefert.

Eine weitere Studie von Chavoshi et al. aus dem Jahr 2023 betrachtet, inwiefern eine niedrig dosierte Ganzkörper-CT zur Erkennung von Knochenmetastasen beim mPCa genutzt und eine Differenzierung dieser zu benignen Läsionen gelingen kann. Die Unterscheidung in Metastase und benigne Läsion wurde u.a. anhand des gemessenen HU-Werts getroffen. Dabei sprach ein HU-Wert von mehr als 900 HU mit einer Spezifität von 93 % für das Vorliegen einer benignen Läsion. In der Analyse wurden 305 Metastasen mit einem mittleren HU-Wert von $537 \pm 244,3$ HU und 204 gutartige Läsionen mit einem mittleren HU-Wert von $809,4 \pm 376,5$ HU gemessen. Dabei konnte mit $p < 0,001$ bei einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ ein signifikanter Unterschied zwischen maligne und benigne festgestellt werden. Ob jedoch HUmax- oder HUmean-Werte gemessen und analysiert wurden, ist nicht beschrieben (Chavoshi et al., 2023). Vergleichend hierzu wurde in der hier vorliegenden retrospektiven Arbeit getestet, ob eine signifikante Steigerung der HUmax- und HUmean-Werte der Knochenmetastasen im Rahmen der RLT vorlag. Im Zeitraum von drei Therapiezyklen stieg der HUmax-Wert von im Mittel 731,4 HU auf 812,9 HU an, was einer statistisch signifikanten Steigerung mit $p = 0,005$ ($\beta = 83,942$) entsprach. Ebenso stiegen die HUmean-Werte im Durchschnitt von 408,1 HU auf 475,3 HU und somit signifikant an ($p < 0,001, \beta = 68,048$). Auch bei der Patientengruppe der „Responder“ mit einem PSA-Abfall um mindestens 20 % lag ein Anstieg der HUmax ($\beta = 125,711, p = 0,037$) und HUmean-Werte ($\beta = 127,707, p < 0,001$) der ossären Metastasen über drei Therapiezyklen vor. Dementsprechend lagen die HU-Werte der unbehandelten ossären Metastasen niedriger als die HU-Werte der behandelten Metastasen nach drei Therapiezyklen mit der RLT. Ebenso signifikant war der Unterschied zwischen benignen und malignen Läsionen. Aus diesem Grund könnte ein Rückgang der

Metastasen und somit ein Anstieg der HU-Werte mit einem Ansprechen der Knochenmetastasen auf die Therapie zusammenhängen.

Bei Betrachtung der HU-Werte der Prostata sowie der Lymphknotenmetastasen ist jedoch auffällig, dass sich diese über den Zeitraum von drei Therapiezyklen nicht so eindrücklich verändern wie die Werte der Knochenmetastasen. HUmax und HUmean sind für die Lymphknotenmetastasen beider betrachteter Gruppen (Gesamtgruppe und PSA-„Responder“) rückläufig. Die Abnahme der HUmean-Werte der Lymphknotenmetastasen ist sowohl für die Gesamtgruppe ($\beta = -6,671, p = 0,048$) als auch für die Gruppe der PSA-„Responder“ ($\beta = -12,81, p = 0,021$) im Verlauf von drei Therapiezyklen statistisch signifikant. Ebenso ist auch die Abnahme der HUmax-Werte in der Gesamtgruppe signifikant ($\beta = -11,264, p = 0,023$). Für die „Responder“ liegt zwar eine Abnahme des HUmax vor, jedoch unterscheiden sich die Werte nach dem dritten Zyklus nicht signifikant von denen vor der Therapie ($\beta = -5,885, p = 0,522$). Die HU-Werte der Prostata verhalten sich tendenziell konstant bis leicht schwankend im Therapieverlauf. Jedoch konnte für die Veränderung der Werte bei beiden Gruppen keine Signifikanz berechnet werden. Beim Betrachten weiterer Therapiezeiträume fällt auf, dass die HU-Werte (sowohl HUmax als auch HUmean) der Lymphknotenmetastasen im Mittel bei der Gesamtgruppe der Patienten und allen Untergruppen für die Zeiträume von zwei und vier Zyklen im ein- bis niedrigen zweistelligen Bereich rückläufig sind. Für die Werte der Prostata lässt sich zusammenfassen, dass je nach Zeitraum und betrachteter Gruppe sowohl zu- als auch abnehmende Mittelwerte vorliegen. Demnach kann anhand der im ^{68}Ga -PSMA-11-PET/CT gemessenen HU-Werte für die Lymphknotenmetastasen zwar möglicherweise ein Anschlagen der Therapie festgestellt werden, für die Prostata gilt dies jedoch nicht, da hier die Veränderung der Werte keine eindeutige Tendenz aufweist. Demgegenüber eignen sich die HU-Werte der Knochenmetastasen am ehesten, um eine Wirkung der Therapie festzustellen, da hier bereits in Studien beschrieben wurde, inwiefern sich maligne von benignen Läsionen unterscheiden lassen und in welchen HU-Bereichen diese jeweils anzuordnen sind.

In einer Studie von Jong et al. (2020) wurden 60 Patienten mit mPCa vor der Biopsie von Knochenmetastasen einer ^{68}Ga -PSMA-PET/CT-Untersuchung unterzogen. Die Biopsien, in welchen Tumoranteile gefunden wurden, wiesen eine vermehrte Aufnahme des ^{68}Ga -PSMA ($p = 0,008$) sowie eine niedrigere Röntgenopazität ($p = 0,006$) auf, was durch die

Strahlenundurchlässigkeit für Röntgenstrahlung definiert ist. Dementsprechend wurden hohe SUVmax- und SUVmean-Werte sowie niedrige HUmean-Werte als starke Prädiktoren einer positiven Biopsie eingeschätzt. Tumorpositive Biopsien wiesen einen höheren SUVmax- und SUVmean-Wert (beide $p < 0,001$) als tumornegative Biopsien auf (Jong et al., 2020). Vergleichend dazu können die Ergebnisse der hier vorliegenden retrospektiven Auswertung dahingehend zusammengefasst werden, dass die SUVmax-Werte der Knochenmetastasen im Rahmen der RLT sinken und die HUmean-Werte ansteigen. Bei Knochenbiopsien mit einem Tumoranteil von mindestens 30 % wiesen die Patienten in der Studie von Jong et al. einen Median des SUVmax von 20,9 und des SUVmean von 10,3 auf. Die Biopsien mit einem Tumoranteil von höchstens 30 % zeigten einen medianen SUVmax von 6,7 und einen medianen SUVmean von 3,4 (Jong et al., 2020). In der hier vorliegenden Arbeit betrug der SUVmax-Median der ossären Metastasen prätherapeutisch 13,3 und posttherapeutisch nach dem dritten Zyklus 7,1 und der SUVmean-Median zuvor 11,5 und nach der Therapie 6,3. Bei den PSA-„Respondern“ reduzierte sich der SUVmax-Median von 14,9 auf 5,1 und der SUVmean-Median von 10,9 auf 4. Somit lag zwar der Median der SUVmax-Werte zum unbehandelten Zeitpunkt im Vergleich zum Median der Biopsien mit hohem Tumoranteil der Arbeit von Jong et al. niedriger, der SUVmean-Median jedoch in einem vergleichbaren Bereich. Durch die RLT verringerte sich der Tumoranteil in den Knochenmetastasen bei den Patienten in der hier vorliegenden Arbeit und dementsprechend könnten die Werte des geringeren Tumoranteils aus der Arbeit von Jong et al. mit den posttherapeutischen Werten verglichen werden, bei denen optimalerweise eine Verringerung des Tumoranteils abgelaufen ist. Dabei können folgende Parallelen gezogen werden. Der Median der SUVmax-Werte von Biopsien mit einem geringen Tumoranteil lag mit 6,7 niedriger als bei hohem Tumoranteil (Jong et al., 2020), was demnach den posttherapeutisch in dieser Arbeit gemessenen SUVmax-Werten entsprach. Hier lag der Median bei 7,1 bzw. 5,1 in der Gruppe der PSA-„Responder“. Der SUVmean lag hingegen bei Biopsien mit geringem Tumoranteil mit 3,4 (Jong et al., 2020) leicht unterhalb der posttherapeutischen SUVmean-Werte (6,3 bzw. 4). Insgesamt befinden sich jedoch die prätherapeutisch erhobenen SUV-Werte in einem ähnlichen Bereich wie die Biopsien mit einem hohen Tumoranteil und die posttherapeutischen Werte wie die Biopsien mit geringem Tumoranteil. Zusätzlich zu den SUV-Werten wurden HU-Werte erhoben. Der mediane HUmax-Wert bei den Biopsien mit einem Tumoranteil

von mindestens 30 % betrug in der Studie von Jong et al. 786 HU und der mediane HUmean 294 HU. Bei einem Tumoranteil von höchstens 30 % lag der Median des HUmax bei 1019 HU und der des HUmean bei 524 HU (Jong et al., 2020). In der hier vorliegenden Arbeit konnte prätherapeutisch ein HUmax-Median der ossären Metastasen von 725,5 HU und posttherapeutisch nach drei Therapiezyklen von 831 HU festgestellt werden. Der mediane HUmean stieg von 384,2 HU auf 444,9 HU an. Für die PSA-„Responder“ konnte ein Anstieg des Medians der HUmax-Werte von 686 HU auf 867 HU nach dem dritten Zyklus festgestellt werden. Der HUmean-Median der „Responder“ betrug zunächst 374,4 HU und posttherapeutisch 517,4 HU. Zwar stimmen die Werte der Biopsien mit einem hohen Tumoranteil und die Werte der unbehandelten Knochenmetastasen nicht uneingeschränkt miteinander überein, jedoch sind sie allesamt niedriger als die posttherapeutischen Werte bzw. die Biopsien mit geringerem Tumoranteil. Damit können Parallelen in einem Anstieg der HU-Werte durch die Therapie mit erhöhten Werten der Biopsien mit geringem Tumoranteil gegenüber denen mit hohem Tumoranteil gezogen werden. Dementsprechend weist SUVmax bei unbehandelten Knochenmetastasen höhere Werte und HUmean niedrigere Werte auf, was mit den Ergebnissen der Studie von Jong et al. (2020) übereinstimmt.

In einer anderen Studie von Adnan und Basu (2020) wurden vor und nach der RLT mithilfe von ⁶⁸Ga-PSMA-PET/CT-Aufnahmen mehrere Parameter wie HU erhoben. Bei einem Patienten verringerte sich der in der Prostataläsion gemessene HU-Wert von 100 HU auf 70 HU nach einem Therapiezyklus, während der PSA-Wert im selben Zeitraum von 65,128 auf 33,062 ng/ml abnahm. Bei einem weiteren Patienten sank der HU-Wert der Prostataläsion von 125 HU auf 108 HU. Er zeigte jedoch eine anatomische und biochemische Progression mit einem PSA-Anstieg auf bis zu 1100 ng/ml. Bei beiden Patienten kam es demnach zu einer Senkung der HU-Werte in der Prostata, wobei nicht bekannt ist, ob HUmax oder HUmean erhoben wurde. Der Rückgang der HU-Werte betrug 30 % bzw. 13,6 %. Ein biochemisches Ansprechen zeigte lediglich erstgenannter Patient. Eine physiologische Prostata weist aufgrund ihrer Weichteilstruktur in der zentralen Zone Werte zwischen 40 und 60 HU und in der peripheren Zone zwischen 10 und 25 HU auf. Erhöhte Werte deuten auf eine pathologische Beteiligung bzw. eine Malignität hin (Adnan und Basu, 2020). Die Werte der beiden Patienten können mit den Werten der hier vorliegenden retrospektiven Auswertung verglichen werden, wobei der Zeitraum von einem

Therapiezyklus betrachtet wurde. Bei der Gesamtgruppe der Patienten haben sich die HU_{max}-Werte der Prostataläsion im Mittel um 9,6 % von 98,9 auf 89,4 HU reduziert. Der HU_{mean}-Mittelwert ging im Rahmen des einen Zyklus von 39,5 HU um 19,2 % auf 31,9 HU zurück. Dementsprechend lag bei den beiden Patienten der Studie von Adnan und Basu ein ähnlicher bis stärkerer Rückgang vor als bei den Patienten der hier vorliegenden Auswertung. Die HU-Werte lagen in der retrospektiven Auswertung im Mittel erhöht vor, sodass ein Ansprechen auf die Therapie zu einem Rückgang der HU-Werte führen würde. Die PSA-Werte verringerten sich im Mittel zudem im Zeitraum des ersten Therapiezyklus von 313 auf 207,11 ng/ml, was einer relativen Abnahme um 33,8 % entsprach und somit geringer als der PSA-Abfall des erstgenannten Patienten war. Da bei der Gesamtgruppe ein Rückgang der HU-Werte im Zuge des Therapiezyklus vorlag, die Patienten zudem laborchemisch anhand des PSA und auch anhand der SUV-Werte in der Bildgebung ein Therapieansprechen zeigten, können die HU-Werte in der hier betrachteten retrospektiven Auswertung möglicherweise ebenso zur Beurteilung eines Therapieansprechens herangezogen werden. Für die vorhandenen Differenzen der beiden Arbeiten finden sich mögliche Erklärungsmuster. Zum einen lagen wesentliche Unterschiede in der Patientenanzahl vor, zum anderen gab es in der Studie von Adnan und Basu keine Angabe dazu, welcher HU-Wert erhoben wurde. Zusätzlich müssen potenzielle Messfehler beachtet werden, da in der hier vorliegenden Arbeit jegliche Werte händisch vermessen wurden. Um eine genauere Aussage zu Vergleichen zu Studien treffen zu können, sind weitere Studien mit einer größeren Patientenanzahl nötig. Dabei sollte betrachtet werden, wie sich die HU-Werte der verschiedenen Läsionen im Therapieverlauf verändern und, ob durchgehend ein Absinken der Werte der Prostataläsionen, wie bereits bei einzelnen Patienten in der Studie von Adnan und Basu (2020) und auch in der hier vorliegenden retrospektiven Auswertung ersichtlich, festgestellt werden kann.

4.3 Vergleiche zwischen den Tumorlokalisationen anhand der SUV-Werte

Das primäre Ziel der retrospektiven Auswertung war der Vergleich der Veränderungen bestimmter Parameter von Prostata, Knochen- und Lymphknotenmetastasen im Therapieverlauf. Bisher gibt es hierzu keine Studien, mit denen präzise die gleichen Ergebnisse verglichen werden könnten.

Betrachtet wurden die Gesamtgruppe der Patienten sowie die Untergruppen mit PSA-„Respondern“ für die Zeiträume von zwei, drei und vier Therapiezyklen. Zusätzlich wurden die „Responder“ der knochenspezifischen ALP über zwei Zyklen analysiert. Zu jedem Zeitpunkt und für jede Untergruppe wurden die Veränderungen der SUV-Werte (SUVmax und SUVmean) für den Primärtumor der Prostata, die Knochenmetastasen und die Lymphknotenmetastasen dargestellt sowie diese Veränderungen verglichen. In den Tabellen 17 bis 20 sind die Parameterschätzer und p-Werte vollständig und übersichtlich aufgelistet.

Über den Zeitraum des ersten Therapiezyklus nahmen die SUVmax- und SUVmean-Werte der drei untersuchten Lokalisationen teilweise signifikant ab. Im Vergleich der einzelnen Lokalisationen konnten sich jedoch lediglich die Metastasen signifikant voneinander unterscheiden. Die SUV-Werte der Lymphknotenmetastasen nahmen dabei stärker als die der Knochenmetastasen ab (SUVmax: $\beta = -4,494, p = 0,003$, SUVmean: $\beta = -4,222, p = 0,014$). Im Vergleich der Werte der Prostata mit den beiden Metastasenlokalisationen konnte sich allerdings keine Abnahme als signifikant der anderen gegenüber herausstellen.

Nach zwei Zyklen nahmen bei allen drei Tumorlokalisationen sowohl die SUVmax- als auch die SUVmean-Werte signifikant ab. Dies galt sowohl für die Gesamtgruppe als auch die beiden Untergruppen der „Responder“. Hier war lediglich der Rückgang der SUV-Werte der Prostataläsionen in der Gruppe der knochenspezifischen ALP-„Responder“ nicht signifikant (SUVmax: $\beta = -9,8, p = 0,077$, SUVmean: $\beta = -3,185, p = 0,139$). Im Vergleich der verschiedenen Lokalisationen miteinander konnte wie bereits bei der Therapielänge von einem Zyklus für die Gesamtgruppe ein stärkerer Rückgang der SUV-Werte der Lymphknoten- gegenüber denen der Knochenmetastasen beobachtet werden (SUVmax: $\beta = -4,232, p < 0,001$, SUVmean: $\beta = -2,701, p = 0,024$). Zudem zeigten auch die SUVmean-Werte der Lymphknotenmetastasen im Vergleich zu den Werten der Prostata einen größeren Rückgang ($\beta = -4,04, p = 0,01$). Die Vergleiche zwischen Prostata und Knochenmetastasen erbrachten in der Gesamtgruppe keine signifikant unterschiedlichen Veränderungen im Verlauf von zwei Therapiezyklen (SUVmax: $\beta = 3,322, p = 0,135$, SUVmean: $\beta = -1,339, p = 0,323$). Anders sieht es jedoch bei den Untergruppen aus. Hier konnte sich sowohl bei den PSA- als auch den knochenspezifischen

ALP-„Respondern“ keine der betrachteten Tumorlokalisationen als stärker abnehmend gegenüber den anderen Lokalisationen herausstellen. Bei den „Respondern“ der knochenspezifischen ALP konnte jedoch tendenziell eine größere Abnahme der SUV-Werte in den Knochenmetastasen beobachtet werden. Da die Abnahme der Werte der Knochenmetastasen in dieser Untergruppe zudem auch im Vergleich zum prätherapeutischen Zeitpunkt signifikant war, könnte hier die Vermutung aufgestellt werden, dass der Rückgang der SUV-Werte der Knochenmetastasen mit einem Rückgang der knochenspezifischen ALP korreliert. Nahmen bei Patienten die gemessenen Level der knochenspezifischen ALP ab, so zeigten diese Patienten einen signifikanten SUVmax- ($\beta = -9,159, p < 0,001$) und SUVmean-Rückgang ($\beta = -7,568, p < 0,001$). Allerdings wiesen auch die Patienten der Gesamtgruppe sowie der PSA-„Responder“ einen signifikanten Rückgang der SUV-Werte der Knochenmetastasen auf. Eine ausführliche statistische Analyse der Korrelation ist im Rahmen dieser Arbeit nicht realisierbar. Weitere Untersuchungen sowie Studien an deutlich größeren Populationen sind nötig, um die Vermutung zu überprüfen.

Da mehrere Studien zuvor ebenso die Werte vor der Therapie und nach dem dritten Therapiezyklus analysierten, liegt auch hier der Fokus auf dem Zeitraum von drei Zyklen, um eine bessere Vergleichbarkeit zu gewährleisten. Wie bereits erwähnt, lag für die Lokalisationen in der Gesamt- und Untergruppe mit PSA-„Respondern“ sowohl für die SUVmax- als auch die SUVmean-Werte eine statistisch signifikante Reduktion der Werte vor. Lediglich die Abnahme der SUV-Werte der Prostataläsionen in der Gruppe der PSA-„Responder“ war nicht signifikant (SUVmax: $\beta = -3, p = 0,302$, SUVmean: $\beta = -2,133, p = 0,294$). Bei der Gegenüberstellung der Veränderungen der Tumorlokalisationen im Therapieverlauf fiel in der Gesamtgruppe auf, dass die Abnahme der SUV-Werte in den Lymphknotenmetastasen tendenziell größer als in den anderen beiden Lokalisationen ist. Dies konnte bereits in den Zeiträumen von einem und zwei Therapiezyklen beobachtet werden. Im Vergleich der SUVmax-Werte konnten stärkere Abnahmen der Lymphknotenmetastasen ($\beta = -3,592, p < 0,001$) und der Prostata ($\beta = 4,425, p = 0,048$) gegenüber den Knochenmetastasen festgestellt werden. Bei Betrachtung der SUVmean-Werte war jedoch in keinem Vergleich die Veränderung der Werte einer Lokalisation signifikant unterschiedlich zu einer anderen Lokalisation. Wird jedoch die Gruppe der PSA-„Responder“ betrachtet, finden sich gegensätzliche Ergebnisse zu denen der Gesamtgruppe. Hier nahmen sowohl die SUVmax- ($\beta = -9,546, p = 0,005$) als auch SUVmean-Werte ($\beta =$

$-5,918, p = 0,017$) der Knochenmetastasen stärker als die der Prostata ab. Auch die Werte der Lymphknotenmetastasen wiesen eine größere Abnahme als die der Prostata auf, allerdings nicht in signifikantem Ausmaß (SUVmax: $\beta = -5,185, p = 0,17$, SUVmean: $\beta = -5,351, p = 0,11$). Dies galt auch für die Gegenüberstellung der beiden Metastasen, bei denen die Werte der Knochenmetastasen stärker abnahmen (SUVmax: $\beta = 4,316, p = 0,096$, SUVmean: $\beta = 0,566, p = 0,847$).

Im Verlauf von vier Therapiezyklen wurde ebenfalls eine signifikante Abnahme der SUVmax- und SUVmean-Werte in allen drei untersuchten Tumorlokalisationen deutlich. Dies galt sowohl für die Gesamtgruppe als auch die PSA-„Responder“. Auch nach dem vierten Zyklus wurde geprüft, in welcher Lokalisation die stärkste Abnahme der SUV-Werte vorliegt. Hierbei fällt in der Gesamtgruppe auf, dass die SUVmax- und SUVmean-Werte in keiner der drei Lokalisationen einen stärkeren Rückgang als in den anderen beiden Lokalisationen aufweisen. Der Unterschied ist marginal, sodass die Werte der Prostata und der Metastasen in einem ähnlichen Umfang abnehmen. Wird jedoch die Gruppe der PSA-„Responder“ betrachtet, fällt auf, dass hier die Abnahme der SUVmax- ($\beta = -10,297, p < 0,001$) und SUVmean-Werte ($\beta = -7,736, p = 0,01$) in den Lymphknotenmetastasen größer als die in den Knochenmetastasen war. Im Vergleich zwischen den Werten der Prostata und denen der Knochenmetastasen wurde deutlich, dass die SUV-Werte der Prostata zwar stärker rückläufig, aber nicht statistisch signifikant waren ($\beta = 9,503, p = 0,093$). Die SUVmean-Werte der beiden Läsionsorte änderten sich nicht signifikant unterschiedlich ($\beta = 1,385, p = 0,647$). Auch die SUV-Werte der Prostata und der Lymphknotenmetastasen zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede (SUVmax: $\beta = -0,794, p = 0,894$, SUVmean: $\beta = -6,351, p = 0,111$). Bei der Interpretation ist allerdings zu beachten, dass nur wenige Patienten vier Therapiezyklen erhielten und somit die Anzahl der erhobenen Werte geringer ist.

Bei zusammenfassender Betrachtung der untersuchten Therapiezeiträume lässt sich sagen, dass kein eindeutiges Muster erkennbar ist, auf welche der drei Tumorlokalisationen die RLT mit $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$ die größte Wirkung bezüglich der SUV-Werte zeigt. Da jedoch teilweise signifikante Unterschiede erkennbar waren, sollte anhand weiterer Studien erhoben werden, inwiefern eine der Lokalisationen eine deutlich stärkere Wirkung zeigen könnte. In der hier durchgeführten retrospektiven Auswertung sind lediglich Tendenzen

erkennbar. Diese deuten darauf hin, dass die SUVmax- und SUVmean-Werte der Lymphknotenmetastasen mit einer deutlich größeren Abnahme auf die Therapie reagieren. Diese Beobachtung konnte über mehrere Zeiträume angestellt werden. Für weitere Studien wäre ergänzend nötig, eine Patientengruppe prospektiv zu begleiten und nach jedem Zyklus den aktuellen Stand der Metastasierung und der SUV-Werte zu erheben, um somit ein genaueres Ergebnis zu erhalten, welche Lokalisation am stärksten profitiert. Sind dies die Metastasen, so wäre eine zusätzliche Behandlung des Tumors in der Prostata erdenklich.

Die starken Unterschiede der Ergebnisse zwischen den verschiedenen Anzahlen der Therapiezyklen lassen sich u.a. dadurch erklären, dass nicht nach jedem Zyklus bei sämtlichen Patienten Aufnahmen mittels PET/CT durchgeführt wurden, sodass die Gruppe der Patienten nicht über jegliche Therapiezyklen beständig ist. Dies erschwert die Vergleichbarkeit der Therapiezyklen miteinander. Zudem weist die PSMA-Expression eine starke intra- und interpatientäre Heterogenität auf (Paschalis et al., 2019), sodass die Therapie nicht auf alle Läsionen eines Patienten die exakt gleiche Wirkung ausübt. Aus diesem Grund kann die Wirkung der Therapie sehr individuell ausfallen. Demnach sollte geprüft werden, ob zur Wirksamkeit eine prätherapeutische Vorhersage gemacht werden kann, um optimal geeignete Patienten auszuwählen. Hierbei könnte eine genaue Betrachtung der individuellen Stärke der PSMA-Expression für die einzelnen Läsionen relevant sein.

In einer Studie von Maffey-Steffan et al. (2020) wurden u.a. prä- und posttherapeutische SUVmax-Werte von 32 eingeschlossenen Patienten erhoben. Die Patienten erhielten zwischen zwei und sechs Zyklen der ^{177}Lu -PSMA-617-Therapie mit jeweils 6 GBq, was somit vergleichbar mit der hier vorliegenden Arbeit ist. Dabei wurden insbesondere die Zeiträume von drei bzw. vier Zyklen sowie von zwei Zyklen betrachtet. Anhand der Intensität der Aufnahme in Metastasen wurde das Ansprechen beurteilt. Dazu wurden die SUVmax-Werte der Metastasen im ^{68}Ga -PSMA-11-PET/CT vermessen, wobei eine Tumorprogression durch das Neuauftreten oder die Zunahme von Läsionen definiert wurde. Nahmen jedoch die Aufnahmen ab oder waren Läsionen nicht mehr erkennbar, so sprach dies für eine Remission. Zu beachten ist darüber hinaus, dass in der Studie nicht auf den Primärtumor der Prostata eingegangen wurde, sondern lediglich auf die Metastasen. Wie auch in der hier vorliegenden Arbeit wiesen die Patienten Läsionen in verschiedenen

Organsystemen auf, sodass diese in die Analyse des SUVmax einbezogen wurden (Maffey-Steffan et al., 2020). In der Studie fanden sich lediglich die einzelnen tabellarisch dargestellten SUVmax-Werte für alle Patienten sowie die daraus errechneten Mittelwerte. Um eine bessere Vergleichbarkeit zur untersuchten retrospektiven Auswertung zu erreichen, wurden die Mediane erhoben und geprüft, ob die Therapie auf eine der Metastasenlokalisationen in Hinblick auf SUVmax besser wirkt. Diese Berechnungen sind in Kapitel 3.6 einsehbar.

Über den Zeitraum von drei bzw. vier Therapiezyklen nahmen die SUVmax-Werte der Knochenmetastasen im Mittel um 12,68 (57,6 %) und die der Lymphknotenmetastasen um 16,16 (59,4 %) ab. Vor der Therapie betrug der Mittelwert der Knochenmetastasen 22,02 und nachher 9,35. Der Mittelwert der SUVmax-Werte der Lymphknotenmetastasen lag zuvor bei 27,21 und anschließend bei 11,04 (Maffey-Steffan et al., 2020). Im Vergleich dazu lag der prätherapeutische SUVmax-Mittelwert der Knochenmetastasen in der hier vorliegenden retrospektiven Auswertung mit 16,7 in der Gesamtgruppe der Patienten ein wenig niedriger, die posttherapeutischen Werte nach drei Zyklen mit 9,32 und nach vier Zyklen mit 9,63 jedoch in einem sehr ähnlichen Bereich. Die SUVmax-Werte reduzierten sich im Mittel um 7,38 nach drei Zyklen, was einem Anteil von 44,2 % entsprach, und um 7,07 nach vier Zyklen (42,3 %). Somit lag die prozentuale Abnahme der Werte niedriger als in der Studie von Maffey-Steffan et al. (2020). Die Werte der Lymphknotenmetastasen hingegen betragen vor Therapiebeginn durchschnittlich 16,63 und anschließend 5,43 nach drei Zyklen und 7,06 nach vier Zyklen. Sie nahmen in der hier vorliegenden Arbeit im Mittel um 11,2 (67,3 %) bzw. 9,57 (57,5 %) ab. Dies entspricht etwa dem in der Studie von Maffey-Steffan et al. erhobenen prozentualen Rückgang von 59,4 %. In der hier vorliegenden retrospektiven Auswertung wurden zusätzlich die Änderungen der SUVmax-Werte bei der Untergruppe der PSA-„Responder“ isoliert analysiert. Dabei fiel auf, dass sich die Werte der Knochenmetastasen um durchschnittlich 67 % (nach drei Zyklen) bzw. 50,3 % (nach vier Zyklen) und die der Lymphknotenmetastasen um 64,2 % (nach drei Zyklen) bzw. 67,7 % (nach vier Zyklen) reduzierten. In dieser Untergruppe lagen somit die Reduktionen tendenziell leicht über denen in der Studie von Maffey-Steffan et al.. Zusätzlich zu den Mittelwerten kann die Entwicklung des Medians zwischen der Studie von Maffey-Steffan et al. und der hier vorliegenden retrospektiven Auswertung verglichen werden. Der Median der SUVmax-Werte der Knochenmetastasen betrug in der Arbeit von

Maffey-Steffan et al. prätherapeutisch 18,56 und nach drei bzw. vier Zyklen 8,96 und für die Lymphknotenmetastasen zuvor 17,7, anschließend 8,27 (Maffey-Steffan et al., 2020). In der hier durchgeführten retrospektiven Auswertung reduzierte sich der Median der Werte der Knochenmetastasen von 13,3 auf 7,1 nach dem dritten und 8,4 nach dem vierten Therapiezyklus. Somit liegt eine dem Rückgang in der Studie ähnliche, lediglich etwas geringere Abnahme des SUVmax-Medians vor. Jedoch wiesen sowohl der Ausgangswert als auch der posttherapeutische Median in der hier vorliegenden Arbeit einen niedrigeren Wert auf. Der Median der SUVmax-Werte der Lymphknotenmetastasen nahm von 10,95 auf 3,65 nach drei und 4,95 nach vier Zyklen ab. Somit lag dieser zuvor sowie an die Therapie anschließend sogar deutlich niedriger als in der Studie von Maffey-Steffan et al.. Trotz dieser leichten Abweichungen voneinander, lässt sich festhalten, dass bei beiden zu vergleichenden Arbeiten jeweils der Median der Werte der Knochenmetastasen sowohl prä- als auch posttherapeutisch einen höheren Wert als der der Lymphknotenmetastasen aufwies. Demnach sind Parallelen über die drei bzw. vier Therapiezyklen erkennbar. Für jeweils beide Lokalisationen konnte geprüft werden, ob es während der Therapie zu einem statistisch signifikanten Rückgang der SUVmax-Werte kam. Für die Werte der Studie von Maffey-Steffan et al. konnte bei einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ eine signifikante Abnahme der Werte der Knochenmetastasen ($n = 18, p < 0,001$) und auch der Lymphknotenmetastasen ($n = 16, p = 0,008$) festgestellt werden (Maffey-Steffan et al., 2020). Konkordant dazu konnten in der hier vorliegenden Arbeit ebenso signifikante Rückgänge der SUVmax-Werte der Knochen- und Lymphknotenmetastasen mit jeweils $p < 0,001$ im Zeitraum von drei (Knochenmetastasen: $\beta = -6,233$, Lymphknotenmetastasen: $\beta = -9,825$) und vier Therapiezyklen (Knochenmetastasen: $\beta = -8,669$, Lymphknotenmetastasen: $\beta = -9,971$) berechnet werden. Bei einem Vergleich der beiden Lokalisationen (Knochen- und Lymphknotenmetastasen) wurde für keine der beiden Lokalisationen eine stärkere Abnahme der SUVmax-Werte der Arbeit von Maffey-Steffan et al. festgestellt ($p = 0,851$). Demnach war die Wirkung der RLT in der Studie von Maffey-Steffan et al. auf keine der Metastasenlokalisationen deutlich größer (Maffey-Steffan et al., 2020). In der hier vorliegenden Arbeit konnte ebenso in der Gesamtgruppe der Patienten keine stärkere Abnahme für Knochen- oder Lymphknotenmetastasen nach vier Therapiezyklen gezeigt werden ($\beta = -1,302, p = 0,26$). Im Zeitraum von drei Zyklen nahmen jedoch die SUVmax-Werte der Lymphknotenmetastasen verstärkt ab ($\beta = -3,592, p < 0,001$). Beim

Betrachten der Untergruppe mit PSA-„Respondern“ fällt auf, dass hier die SUVmax-Werte der Knochenmetastasen über den Verlauf von vier Zyklen eine geringere Reduktion im Vergleich zu denen der Lymphknotenmetastasen aufwiesen ($\beta = -10,297, p < 0,001$). Im Zeitraum von drei Therapiezyklen gab es keinen signifikanten Unterschied ($\beta = 4,316, p = 0,096$), wobei die SUVmax-Werte der Knochenmetastasen stärker abnahmen. In der Arbeit von Maffey-Steffan et al. lag zwar kein signifikanter Unterschied in der SUVmax-Reduktion vor, allerdings ist sowohl absolut als auch relativ eine größere Abnahme bei den Werten der Lymphknotenmetastasen erkennbar. Diese Tendenz ist, teilweise auch statistisch signifikant, ebenso anhand des Ergebnisses der hier vorliegenden Arbeit erkennbar.

Der zweite untersuchte Zeitraum in der Studie von Maffey-Steffan et al. (2020) betraf zwei Therapiezyklen. Hierbei fiel auf, dass die SUVmax-Werte der Lymphknotenmetastasen im Mittel deutlich höhere Werte vor Therapiebeginn und eine deutlich stärkere Reduktion der Werte im Verlauf der zwei Zyklen aufwiesen. Der Unterschied zwischen den Werten der Knochen- und Lymphknotenmetastasen ist auffallend größer als nach drei bzw. vier Zyklen. Die SUVmax-Werte der Knochenmetastasen reduzierten sich durchschnittlich von 17,62 um 3,8 (21,6 %) auf 13,82 und die der Lymphknotenmetastasen von 31,86 um 16,69 (52,4 %) auf 15,17 (Maffey-Steffan et al., 2020). In der hier vorliegenden Arbeit hingegen zeigten beide Metastasenlokalisationen vor der Therapie ähnlich hohe SUVmax-Werte an, wobei sich die Werte der Knochenmetastasen im Mittel weniger reduzierten. Sie wiesen durchschnittlich eine Abnahme von 16,7 um 4,38 (26,2 %) auf 12,32 auf. Die Werte der Lymphknotenmetastasen reduzierten sich von 16,63 um 8,81 (53 %) auf 7,82. Demnach war, wie in der Studie von Maffey-Steffan et al., die relative Abnahme der Werte der Lymphknoten- gegenüber denen der Knochenmetastasen größer. Zudem wurden für den Therapiezeitraum von zwei Zyklen die Veränderungen des Medians betrachtet. Dieser nahm bei den Werten der Knochenmetastasen von 16,56 auf 13,06 und bei den Lymphknotenmetastasen von 18,79 auf 6,7 ab (Maffey-Steffan et al., 2020). Der absolute und prozentuale Rückgang sowohl des Mittelwerts als auch des Medians liegt für die Lymphknotenmetastasen somit deutlich höher (Maffey-Steffan et al., 2020). Dies gilt ebenso für die hier vorliegende retrospektive Auswertung: Der Median der SUVmax-Werte in den Knochenmetastasen betrug vor Therapiebeginn 13,3 und nach dem zweiten Zyklus 11,45. Der Median der Werte in den Lymphknotenmetastasen wies

eine Reduktion von 10,95 auf 5,4 auf. Hier zeigten somit die Werte der Knochenmetastasen einen ähnlich geringen Rückgang des Medians auf wie in der Studie von Maffey-Steffan et al.. Ein größerer Unterschied ist im Vergleich der Mediane der SUVmax-Werte der Lymphknotenmetastasen erkennbar. In der hier vorliegenden retrospektiven Auswertung liegt der Wert des Medians zu beiden Zeitpunkten niedriger und auch die relative Abnahme ist ersichtlich geringer als in der zu vergleichenden Studie. Bei zusammenfassender Betrachtung der relativen Veränderung der Mediane und Mittelwerte fällt auf, dass der Rückgang der Werte der Lymphknotenmetastasen in beiden zu vergleichenden Arbeiten über zwei Zyklen deutlich stärker als der der Knochenmetastasen ausfiel. Über den Zeitraum von drei bzw. vier Zyklen fiel jedoch der Unterschied zwischen den Knochen- und den Lymphknotenmetastasen bei beiden Arbeiten geringer aus. Hier nahmen dennoch die Werte der Knochenmetastasen im Mittel und Median relativ gesehen stärker ab als nach zwei Zyklen. Möglicherweise können die Ergebnisse des Vergleichs darauf hinweisen, dass insbesondere die Knochenmetastasen nach zwei Zyklen noch nicht ausreichend auf die RLT anschlagen. Sowohl in der hier vorliegenden Arbeit als auch in der Studie von Maffey-Steffan et al. war der mittlere Rückgang der SUVmax-Werte der Knochenmetastasen nach drei Zyklen deutlich stärker als nach einem Zeitraum von lediglich zwei Zyklen. Der Median der Werte der Knochenmetastasen war nach zwei Therapiezyklen bei Maffey-Steffan et al. um 21,1 % und in der retrospektiven Analyse um 13,9 % reduziert. Nach drei Therapiezyklen hingegen zeigte sich der Median als deutlich stärker reduziert. Hier lag ein Rückgang um 51,7 % (Maffey-Steffan et al., 2020) respektive 46,6 % vor. Die vorliegenden Ergebnisse können demnach insgesamt ein Hinweis darauf sein, dass die Knochenmetastasen vordergründig erst nach drei Therapiezyklen anschlagen und nach zwei Zyklen eine geringere Wirkung der RLT auf die ossären Metastasen vorliegt. Im Anschluss wurde getestet, ob eine der beiden Lokalisationen eine stärkere Abnahme des SUVmax über den Zeitraum von zwei Therapiezyklen aufweist. Hierbei stellte sich in der retrospektiven Auswertung die Lokalisation Lymphknotenmetastasen als stärker abnehmend als die Knochenmetastasen heraus. Der Rückgang der SUVmax-Werte der Lymphknotenmetastasen war deutlich größer im Verlauf der zwei Zyklen ($\beta = -4,232, p < 0,001$). Anders sah es jedoch für die Untergruppen der PSA-„Responder“ ($\beta = 2,34, p = 0,097$) und der knochenspezifischen ALP-„Responder“ ($\beta = 2,885, p = 0,119$) aus. Hier

sanken die SUVmax-Werte der Knochenmetastasen zwar stärker als die der Lymphknotenmetastasen, aber der Unterschied war nicht statistisch signifikant. Ebenso konnte für die erhobenen Werte der Metastasen der Studie von Maffey-Steffan et al. geprüft werden, ob hier ein deutlicher Unterschied bestand. Dabei stellte sich heraus, dass kein signifikanter Unterschied in der Abnahme der SUVmax-Werte zwischen den Knochen- ($n = 14$) und den Lymphknotenmetastasen ($n = 9$) vorlag ($p = 0,084$) (Maffey-Steffan et al., 2020). Hier nahmen, wie auch in der Gesamtgruppe der retrospektiven Datenauswertung, die SUVmax-Werte der Lymphknotenmetastasen stärker ab.

Somit konnten nach zwei und auch nach drei bzw. vier Zyklen bei den Patienten sowohl der Studie von Maffey-Steffan et al. (2020) als auch in der hier vorliegenden Arbeit bei den Untergruppen der „Responder“ keine signifikanten Unterschiede in der Abnahme des SUVmax-Werts zwischen den beiden Metastasenarten während der Therapie festgestellt werden, wohingegen für die Gesamtgruppe eine stärkere Abnahme der SUVmax-Werte der Lymphknotenmetastasen gegenüber denen der Knochenmetastasen gezeigt werden konnte. Allerdings wurden in der Studie von Maffey-Steffan et al. keine Angaben zu SUVmax-Werten der Prostata gemacht, sodass diese im hier durchgeführten Vergleich nicht berücksichtigt werden konnten. Zusätzlich fiel bei Betrachtung der Mittelwerte sowie der Mediane auf, dass sich diese in beiden Arbeiten ähnlich verhalten: Während beide statistisch deskriptiven Werte über zwei Therapiezyklen einen geringeren prozentualen Rückgang der Knochen- gegenüber den Lymphknotenmetastasen zeigten, wiesen über drei bzw. vier Zyklen beide Metastasenarten für beide Werte einen ähnlichen relativen Rückgang auf. Demnach zeigten die Knochenmetastasen anhand dieser Werte über drei bzw. vier Therapiezyklen einen stärkeren Rückgang als zuvor. Möglicherweise wäre daraus zu schließen, dass insbesondere Patienten mit ossären Metastasen mindestens drei Therapiezyklen erhalten sollten, um diese optimal behandeln zu können. Liegen jedoch vordergründig Lymphknoten- und keine Knochenmetastasen bei einem Patienten vor, so könnten diese bereits von einer geringeren Anzahl an durchgeführten Zyklen der RLT profitieren. Zur Überprüfung dieser Hypothese sind weitere Studien mit größeren Patientenkollektiven notwendig. Zusammenfassend nahmen die SUVmax-Werte der Lymphknotenmetastasen sowohl in der retrospektiven Datenauswertung (Gesamtgruppe) als auch in der Studie von Maffey-Steffan et al. im Therapieverlauf stärker als die Werte

der Knochenmetastasen ab. Somit würde die zitierte Studie die hier erhobenen Ergebnisse bestätigen.

Zusätzlich wurden in der Studie von Maffey-Steffan et al. (2020) PSA-„Responder“ mit einem PSA-Abfall um mehr als 50 % definiert. Dabei erfüllten nach zwei Therapiezyklen 16 von 32 (50 %), nach dem dritten Zyklus 13 von 28 (46,4 %) und nach dem vierten Zyklus zwei von 13 Patienten (15,4 %) diese Bedingung (Maffey-Steffan et al., 2020). Das entspricht in etwa den „Respondern“ der hier vorliegenden Arbeit. Hier wiesen nach dem zweiten Zyklus 26 von 52 Patienten (50 %) einen mehr als 50 %igen Rückgang des PSA auf, was somit dem Anteil der Studie von Maffey-Steffan et al. entspricht. Nach drei Zyklen zeigten 22 von 40 (55 %) und nach vier Zyklen acht von 24 Patienten (33,3 %) einen Abfall um mehr als 50 %, was demnach jeweils leicht über den Ergebnissen der Studie von Maffey-Steffan et al. liegt.

4.4 Einschränkungen/Limitationen

Für die Interpretation der hier vorliegenden Arbeit sind mehrere limitierende Faktoren zu beachten. Einerseits gehört hierzu die geringe Anzahl der eingeschlossenen Patienten und andererseits die Regelmäßigkeit der durchgeführten PET/CT-Untersuchungen. Insgesamt wurden die Parameter von lediglich 55 Patienten zu mehreren Therapiezyklen erhoben. Da jedoch einige Patienten nur einen Zyklus und andere zwei bis drei Zyklen der RLT erhielten, fand keine durchgehende Beobachtung über den gesamten Zeitraum von vier Zyklen statt. Zudem liegen, auch wenn die Therapie über mehrere Zyklen durchgeführt wurde, nicht nach jedem einzelnen Therapiezyklus von sämtlichen Patienten PET/CT-Aufnahmen vor. Das beeinflusst die Ergebnisse ebenso, da hierdurch die Anzahl der Messwerte reduziert wird. Insbesondere bei der Anzahl der Daten der in der Prostata gemessenen Parameter SUVmax, SUVmean, HUmax und HUmean wird die zu geringe Menge der Werte deutlich. Da bei den meisten Patienten lediglich eine Läsion in der Prostata oder deren Loge vermessen werden konnte, während jedoch eine große Anzahl an Metastasen vorlag, übersteigt die Anzahl der Werte der Metastasen die der Prostata deutlich. Im Vergleich zwischen Knochen- und Lymphknotenmetastasen ist zudem erkennbar, dass die Patienten insgesamt mehr ossäre Metastasen aufwiesen, sodass die Anzahl derer Messwerte wiederum die der Lymphknotenmetastasen überragt. Durch diese

Ungleichheiten in der Anzahl der Messwerte werden die Ergebnisse des linearen gemischten Modells beeinflusst. Unabhängig der Tumorlokalisationen wurde für jeden Patienten für die Parameter (SUVmax, SUVmean, HUmax, HUmean) jeweils ein konstanter Term als zufälliger Effekt modelliert. Dieses Vorgehen führt bei HU aufgrund der deutlichen Unterschiede der HUmax- und HUmean-Werte zwischen den Lokalisationen zu einem unpräziseren Ergebnis. Ein konstanter Term für jede der drei Lokalisationen würde jedoch die Komplexität des Modells erhöhen, sodass ein Rückschluss auf die Gesamtheit aller Patienten mit mCRPC erschwert würde. Bei SUV ist aufgrund der ähnlichen Größenordnungen der Werte zwischen den Lokalisationen in dieser Hinsicht allerdings keine Limitation des Modells zu erwarten. Ein weiteres Problem ist zudem die große Heterogenität an Tumorstadien, die bei den Patienten vorlagen. Zwar litten alle an einem mCRPC, allerdings ergaben sich große Differenzen in der Anzahl der Metastasen und der Größe des Primärtumors. Darüber hinaus können Fehler beim Ausmessen der Tumorlokalisationen nicht ausgeschlossen werden, da dieses händisch vollzogen wurde und somit anfälliger für Messungenauigkeiten ist, welche das Ergebnis beeinflussen können. SUVmean weist im Gegensatz zu SUVmax eine höhere Interrater-variability und eine limitierte Reproduzierbarkeit auf (Huang et al., 2021). Diese Beobachtung konnte bei der Erhebung der Parameter in der hier vorliegenden Arbeit ebenso gemacht werden, sodass die Messung des SUVmean eine größere Ungenauigkeit mit sich zieht. Im Gegensatz dazu konnte der SUVmax mit einer exakteren Genauigkeit vermessen werden. Ein weiterer limitierender Faktor ist das gewählte Studiendesign. Aufgrund der retrospektiven Datenauswertung gibt es hinsichtlich der Nachsorge und der Nachbeobachtungszeit Unterschiede zwischen den Patienten bzw. keine vorliegenden Daten. Zudem erhielten die Patienten vor und während der RLT zwar ähnliche leitliniengerechte Therapieschemata, allerdings wiesen diese teilweise Divergenzen auf und wurden patientenindividuell geplant und durchgeführt. Auch Nebendiagnosen wurden in dieser Arbeit nicht berücksichtigt, da sie retrospektiv aufgrund mangelnder Dokumentation nicht lückenlos ermittelbar waren. Aus diesem Grund können andere simultan vorliegende Erkrankungen ebenso einen Einfluss auf das Überleben und die Laborwerte ausüben. Beispielsweise können einem steigenden PSA andere Ursachen zugrunde liegen.

4.5 Schlussfolgerung und Ausblick

Die RLT mit ^{177}Lu -PSMA-617 zeigte sich als third-line Option den bisherigen Therapieformen hinsichtlich der Ergebnisse sowie der Nebenwirkungen überlegen (Eyben et al., 2018). Bereits vor der Zulassung im Jahr 2022 (Ramnaraign und Sartor, 2023) wurde die RLT in Kliniken meist im Rahmen eines individuellen Heilversuches oder in Form von Studien eingesetzt. Hierbei konnte eine Wirksamkeit der Therapie beobachtet werden (Rahbar et al., 2016a). Bislang hat sich die Messung des PSA als sinnvolle Möglichkeit erwiesen, um den Therapieerfolg zu überprüfen. Allerdings kommt es bei 30 % der Patienten nicht zu einer Abnahme des PSA und somit zu einem fehlenden Therapieansprechen (Khurshid et al., 2018). In der hier vorliegenden retrospektiven Auswertung zeigten 35 % einen Anstieg des PSA im Rahmen von drei Therapiezyklen, folglich einen vergleichbaren Anteil. Zudem korrelierten die Veränderungen der PSA- und SUV-Werte nicht miteinander. In der Studie von Schmuck et al. wiesen vier Patienten trotz ansteigendem PSA einen Rückgang der SUV-Werte auf (Schmuck et al., 2017). Dies könnte darauf hindeuten, dass das PSA als alleiniger Verlaufsparemeter nicht aussagekräftig genug ist und mit weiteren Parametern, womöglich in der Bildgebung anhand von SUV, kombiniert werden müsste, um jegliches Therapieansprechen zu detektieren, insbesondere wenn verschiedene Tumorlokalisationen unterschiedlich ansprechen. Dementsprechend wird die Durchführung weiterer Studien benötigt, um herauszustellen, inwiefern sich ALP, knochenspezifische ALP und andere Laborparameter verändern und evtl. vorteilhafter mit einem Ansprechen korrelieren als PSA. In der hier vorliegenden Auswertung korrelierte ein Rückgang der knochenspezifischen ALP jedoch nicht mit einer offensichtlich verbesserten Therapiewirkung auf die entsprechende Untergruppe an Patienten. Beim Betrachten des im PET/CT gemessenen HU-Werts (HU_{max} und HU_{mean}) stellte sich heraus, dass sich dieser insbesondere für die Tumorlokalisationen Prostata und Lymphknotenmetastasen suboptimal eignet, um eine Therapiewirkung festzustellen. Der HU-Wert der Knochenmetastasen stieg jedoch im Mittel durchgehend an. Dementsprechend könnte eine Zunahme der Werte mit einem Anschlagen der Therapie in Verbindung gebracht werden. Auch hier könnte anhand prospektiver Arbeiten geprüft werden, ob ein Ansteigen der HU-Werte der Knochenmetastasen tatsächlich mit einem Ansprechen auf die Therapie korreliert. Ebenso könnte die Therapiewirkung auf den Primärtumor sowie die Lymphknotenmetastasen begutachtet werden. Hierzu waren die Ergebnisse der retrospektiven Auswertung

noch ungenau bzw. schwer analysierbar, sodass die HU-Werte der Prostata und der Lymphknotenmetastasen laut der vorliegenden Arbeit als ungeeignet zur Detektion des Therapieansprechens eingeordnet werden.

Mithilfe von SUV hingegen kann ein Ansprechen der Therapie in der Bildgebung festgestellt werden. Die Studienlage ist jedoch bislang nicht ausreichend, sodass es weiterer Studien bedarf, um zu prüfen, inwiefern sich die Therapie differenziert auf die Metastasen und den Primärtumor auswirkt. In der hier vorliegenden retrospektiven Auswertung wirkte die Therapie nicht durchgehend in jedem Zeitraum auf eine Tumorlokalisierung stärker, jedoch konnte sich eine Tendenz abzeichnen. Zu mehreren Zeitpunkten waren die Auswirkungen der RLT auf die SUVmax- und SUVmean-Werte der Lymphknotenmetastasen größer als auf die der Knochenmetastasen. In den anderen Vergleichen wirkte sie zudem teilweise auf die Lymphknotenmetastasen stärker als auf die Prostata und teilweise auf die Prostata stärker als auf die Knochenmetastasen. Aus diesem Grund könnte angedacht werden, z.B. eine zusätzliche lokale RTx der Prostataloge oder eine gezielte Bestrahlung großer bzw. schmerzhafter ossärer Metastasen durchzuführen. Möglicherweise könnte eine Kombinationstherapie alle drei Tumorlokalisierungen abdecken und behandeln und somit das Überleben verlängern. Bislang wird meist monotherapeutisch behandelt. Allerdings konnte bereits eine verbesserte Wirkung der RLT durch den zusätzlichen Einsatz der ADT festgestellt werden (Fendler et al., 2017). Demnach sollten in prospektiven Studien mögliche Kombinationstherapien geprüft werden, falls durch weitere Studien in der Zukunft eine geringwertigere Behandlung der Knochenmetastasen oder des Primärtumors durch die RLT bestätigt werden kann. Außerdem können mithilfe einer individuellen Patientenwahl möglichst genau die Patienten mit der RLT behandelt werden, die mit der höchsten Wahrscheinlichkeit von der Therapie profitieren und keine gravierenden Nebenwirkungen erleiden. Da die Therapie laut dieser retrospektiven Auswertung zu einer geringeren Reduktion der SUV-Werte der Knochenmetastasen gegenüber denen der Lymphknotenmetastasen führt, kann angedacht werden, die Therapie insbesondere den Patienten mit einer starken Lymphknoten-Beteiligung zukommen zu lassen. Möglicherweise könnten diese am stärksten profitieren. Allerdings ist auch eine Betrachtung des individuellen Patienten relevant, da einzelne Patienten eine verstärkte Wirkung auf die Prostata und die Knochenmetastasen zeigten. Demnach sollten weitere Studien, im besten Fall auch prospektiv randomisiert, mit einem größeren Patientenkollektiv erfolgen.

5. Zusammenfassung

Das Prostatakarzinom weist die höchste Inzidenz der krebsbedingten Erkrankungen des männlichen Geschlechts in Europa auf (Huang et al., 2021). Im lokal begrenzten Tumorstadium sind zwar mehrere kurative Therapieoptionen bekannt (Spohn und Grosu, 2021), mit dem Fortschreiten der Erkrankung tritt jedoch eine ungünstige Prognose ein, sodass das metastasierte Stadium des Prostatakarzinoms bislang als unheilbar gilt (van der Toom et al., 2019). In diesem Stadium werden die Androgendeprivationstherapie bei Hormonsensitivität des Karzinoms, eine Therapie mit Radium-223-Dichlorid, Chemotherapien (Deutsche Krebsgesellschaft, 2021) sowie Radiotherapien eingesetzt (Burdett et al., 2019). Weitere Therapieformen werden aktuell erforscht (Emmett et al., 2017). Im Anschluss an Studien und dem Etablieren in der Klinik wurde die Radioligandentherapie mit Lutetium-177-Prostata-spezifisches-Membranantigen-617 im Jahr 2022 zugelassen (Ramnarain und Sartor, 2023). Ebenso wurden die Wirksamkeit und ein Gesamtüberlebensvorteil im Vergleich zu Placebo bereits in Studien nachgewiesen (Rahbar et al., 2018a). Die Therapie beruht auf der Bindung radioaktiv markierter Tracer an den Prostata-spezifischen-Membranantigen-Rezeptoren der Tumorzellen im Primärtumor und den Metastasen. Anschließend werden diese internalisiert und setzen bei ihrem Zerfall β -Teilchen frei, die Zellschäden und somit den Zelltod auslösen können (Ruigrok et al., 2019). Durch die zielgerichtete Therapie wird das umliegende Gewebe geschont (Lenzen-Schulte, 2017). Bislang wurde ein Ansprechen auf die Therapie meist mit einem Rückgang des prostata-spezifischen Antigens (Ahmadzadehfar und Essler, 2018) sowie teilweise anhand der abnehmenden Traceraufnahme der Tumorzellen in der auf dem Prostata-spezifischen-Membranantigen basierenden Bildgebung festgestellt (Kratochwil et al., 2016).

Ziel dieser Arbeit war die retrospektive Untersuchung der unterschiedlichen Wirkung der Lutetium-177-Prostata-spezifisches-Membranantigen-617-Therapie auf verschiedene Tumorlokalisationen. Dabei wurde das Therapieansprechen anhand des maximalen und gemittelten Standardized Uptake Values sowie der maximalen und gemittelten Hounsfield Units zwischen dem Primärtumor, Knochen- und Lymphknotenmetastasen miteinander verglichen und herausgestellt, welche Lokalisation am stärksten profitiert. 55 Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, die im Zeitraum von 2014

bis 2019 am Universitätsklinikum Bonn eine Radioligandentherapie mit Lutetium-177-Prostata-spezifisches-Membranantigen-617 erhielten, wurden eingeschlossen. Die ausgewählten Parameter wurden sowohl prätherapeutisch als auch jeweils im Anschluss an die ersten vier Zyklen erhoben. Zudem wurden Untergruppen mit „Respondern“, welche einen Abfall des prostata-spezifischen Antigens oder der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase aufwiesen, isoliert betrachtet. Wie bereits in zuvor durchgeführten Studien teilweise gezeigt werden konnte, wiesen die Patienten über den Verlauf der Therapiezyklen einen signifikanten Rückgang des Standardized Uptake Values sowohl für die Prostata als auch für die Knochen- und Lymphknotenmetastasen auf. Die Hounsfield Units, welche für die Knochenmetastasen relevant waren, zeigten für die genannte Lokalisation einen signifikanten Anstieg und somit eine positive Reaktion auf die Therapie. Im Vergleich der Therapiewirkung auf die verschiedenen Tumorlokalisationen konnten teilweise signifikant unterschiedlich starke Reduktionen des Standardized Uptake Values festgestellt werden. Nach ein, zwei sowie drei Therapiezyklen konnte insbesondere für die Gesamtgruppe eine stärkere Reduktion des Standardized Uptake Values der Lymphknotenmetastasen gegenüber denen der Knochenmetastasen gezeigt werden. Beim Vergleich zwischen der Prostata und den Metastasen nahm der Standardized Uptake Value keiner der Lokalisationen durchgehend stärker als der der anderen Lokalisationen ab. Jedoch fielen die Vergleiche in den Gruppen der „Responder“ sowie bei vier Therapiezyklen tendenziell disparat aus, wobei teils die Werte der Prostata und teilweise die der Metastasen stärker abnahmen. Aus diesem Grund kann anhand der hier vorgenommenen Datenauswertung keine eindeutige Aussage getroffen werden, welche der Lokalisationen die in Bezug auf den Standardized Uptake Value stärkste Therapiereaktion über alle Therapiezeiträume hinweg zeigte. Aufgrund der sehr unterschiedlichen Ergebnisse je nach betrachteten Zeiträumen und Untergruppen werden weitere Studien mit einem größeren Patientenkollektiv benötigt, um die Aussage der hier vorliegenden Arbeit zu prüfen. Zudem ist die weitere Forschung zu Kombinationstherapien relevant, um den weniger von der Radioligandentherapie profitierenden Lokalisationen zusätzliche Behandlungsformen zukommen zu lassen.

6. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Altersverteilung der 55 Patienten zu Therapiebeginn.....	40
Abb. 2:	Häufigkeitsverteilung der zuvor eingesetzten Behandlungsformen.....	44
Abb. 3:	Häufigkeitsverteilung der zuvor eingesetzten Hormontherapien.	44
Abb. 4:	PET/CT-Aufnahme des Femurkopfs mit SUV-Messung.....	50
Abb. 5:	PET/CT-Aufnahme des Femurkopfs mit HU-Messung.....	51
Abb. 6:	PET/CT-Aufnahme des Mediastinums mit SUV-Messung.	52
Abb. 7:	Veränderung des SUVmax-Mittelwerts im Verlauf der vier Therapiezyklen.....	58
Abb. 8:	Veränderung des SUVmean-Mittelwerts im Verlauf der vier Therapiezyklen.....	59
Abb. 9:	Veränderung des HUmax-Mittelwerts im Verlauf der vier Therapiezyklen. ...	60
Abb. 10:	Veränderung des HUmean-Mittelwerts im Verlauf der vier Therapiezyklen.....	61
Abb. 11:	PSA-Mittelwert der Patienten im Verlauf der vier Therapiezyklen	65
Abb. 12:	ALP-Mittelwert der Patienten im Verlauf der vier Therapiezyklen	70
Abb. 13:	Knochenspezifischer ALP-Mittelwert der Patienten im Verlauf der vier Therapiezyklen.....	75
Abb. 14:	SUVmax-Mittelwerte im Therapieverlauf	78
Abb. 15:	Boxplot-Diagramm für die SUVmax-Werte im Therapieverlauf	80
Abb. 16:	SUVmean-Mittelwerte im Therapieverlauf.....	82
Abb. 17:	Boxplot-Diagramm für die SUVmean-Werte im Therapieverlauf	84
Abb. 18:	HUmax-Mittelwerte im Therapieverlauf	86
Abb. 19:	Boxplot-Diagramm für die HUmax-Werte im Therapieverlauf	87
Abb. 20:	HUmean-Mittelwerte im Therapieverlauf	89
Abb. 21:	Boxplot-Diagramm für die HUmean-Werte im Therapieverlauf	91

Abb. 22: SUVmax-Mittelwerte der PSA-„Responder“ vor dem ersten und nach dem dritten Therapiezyklus	94
Abb. 23: Boxplot-Diagramm für die SUVmax-Werte der PSA-„Responder“ vor dem ersten und nach dem dritten Therapiezyklus.....	96
Abb. 24: SUVmean-Mittelwerte der PSA-„Responder“ vor dem ersten und nach dem dritten Therapiezyklus	98
Abb. 25: Boxplot-Diagramm für die SUVmean-Werte der PSA-„Responder“ vor dem ersten und nach dem dritten Therapiezyklus.....	99
Abb. 26: HUmax-Mittelwerte der PSA-„Responder“ vor dem ersten und nach dem dritten Therapiezyklus	101
Abb. 27: Boxplot-Diagramm für die HUmax-Werte der PSA-„Responder“ vor dem ersten und nach dem dritten Therapiezyklus.....	102
Abb. 28: HUmean-Mittelwerte der PSA-„Responder“ vor dem ersten und nach dem dritten Therapiezyklus	104
Abb. 29: Boxplot-Diagramm für die HUmean-Werte der PSA-„Responder“ vor dem ersten und nach dem dritten Therapiezyklus.....	105
Abb. 30: Studie von Maffey-Steffan et al. (2020): SUVmax-Mittelwerte vor dem ersten und nach dem dritten bzw. vierten Therapiezyklus.....	123
Abb. 31: Studie von Maffey-Steffan et al. (2020): Boxplot-Diagramm für die SUVmax-Werte vor dem ersten und nach dem dritten bzw. vierten Therapiezyklus	123
Abb. 32: Studie von Maffey-Steffan et al. (2020): SUVmax-Mittelwerte vor dem ersten und nach dem zweiten Therapiezyklus	125
Abb. 33: Studie von Maffey-Steffan et al. (2020): Boxplot-Diagramm für die SUVmax-Werte vor dem ersten und nach dem zweiten Therapiezyklus.....	125

7. Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	PSA-Werte im Verlauf der ersten vier Therapiezyklen	62
Tab. 2:	Einteilung der Patienten in „Responder“, „Stable“ und „Non-Responder“ zum Zeitpunkt nach zwei Therapiezyklen anhand ihres erhobenen PSA-Werts.....	66
Tab. 3:	Einteilung der Patienten in „Responder“, „Stable“ und „Non-Responder“ zum Zeitpunkt nach drei Therapiezyklen anhand ihres erhobenen PSA-Werts.....	66
Tab. 4:	Einteilung der Patienten in „Responder“, „Stable“ und „Non-Responder“ zum Zeitpunkt nach vier Therapiezyklen anhand ihres erhobenen PSA-Werts.....	67
Tab. 5:	ALP-Werte im Verlauf der ersten vier Therapiezyklen.....	67
Tab. 6:	Einteilung der Patienten in „Responder“ und „Non-Responder“ zum Zeitpunkt nach zwei Therapiezyklen anhand ihres erhobenen ALP-Werts.	71
Tab. 7:	Einteilung der Patienten in „Responder“ und „Non-Responder“ zum Zeitpunkt nach drei Therapiezyklen anhand ihres erhobenen ALP-Werts.....	71
Tab. 8:	Einteilung der Patienten in „Responder“ und „Non-Responder“ zum Zeitpunkt nach vier Therapiezyklen anhand ihres erhobenen ALP-Werts.....	71
Tab. 9:	Knochenspezifische ALP-Werte im Verlauf der ersten vier Therapiezyklen	72
Tab. 10:	Einteilung der Patienten in „Responder“ und „Non-Responder“ zum Zeitpunkt nach zwei Therapiezyklen anhand ihres erhobenen knochenspezifischen ALP-Werts.....	76
Tab. 11:	Einteilung der Patienten in „Responder“ und „Non-Responder“ zum Zeitpunkt nach drei Therapiezyklen anhand ihres erhobenen knochenspezifischen ALP-Werts.....	76

Tab. 12: Einteilung der Patienten in „Responder“ und „Non-Responder“ zum Zeitpunkt nach vier Therapiezyklen anhand ihres erhobenen knochenspezifischen ALP-Werts.....	76
Tab. 13: Anzahl der in den PET/CT-Aufnahmen für die Gesamtgruppe gemessenen Parameter	107
Tab. 14: Anzahl der in den PET/CT-Aufnahmen für die Untergruppen gemessenen Parameter	108
Tab. 15: Mittelwerte der Parameter (SUVmax, SUVmean, HUmax, HUmean) für die Gesamtgruppe im Verlauf der Therapiezyklen	110
Tab. 16: Mittelwerte der Parameter (SUVmax, SUVmean, HUmax, HUmean) für die Untergruppen im Verlauf der Therapiezyklen	111
Tab. 17: Signifikanz-Prüfung der einzelnen Parameter für alle drei Lokalisationen (Prostata, Knochen, Lymphknoten) bei der Gesamtgruppe	113
Tab. 18: Signifikanz-Prüfung der einzelnen Parameter für alle drei Lokalisationen (Prostata, Knochen, Lymphknoten) bei den Untergruppen („Responder“) ..	115
Tab. 19: Darstellung der β - und p-Werte als Ergebnisse der erstellten linearen gemischten Modelle für die Gesamtgruppe.....	118
Tab. 20: Darstellung der β - und p-Werte als Ergebnisse der erstellten linearen gemischten Modelle für die Untergruppen.....	120

8. Literaturverzeichnis

Abuzallouf S, Dayes I, Lukka H. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. *J Urol* 2004; 171: 2122–2127

Adnan A, Basu S. Comparison of Dual-Tracer PET and CT Features to Conventional Risk Categories in Assessing Response to ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 Therapy for Metastatic Prostate Adenocarcinoma with Urinary Bladder Involvement. *J Nucl Med Technol* 2020; 48: 148–153

Ahmadzadehfar H, Eppard E, Kürpig S, Fimmers R, Yordanova A, Schlenkhoff CD, Gärtner F, Rogenhofer S, Essler M. Therapeutic response and side effects of repeated radioligand therapy with ¹⁷⁷Lu-PSMA-DKFZ-617 of castrate-resistant metastatic prostate cancer. *Oncotarget* 2016; 7: 12477–12488

Ahmadzadehfar H, Essler M. Predictive Factors of Response and Overall Survival in Patients with Castration-Resistant Metastatic Prostate Cancer Undergoing ¹⁷⁷Lu-PSMA Therapy. *J Nucl Med* 2018; 59: 1033–1034

Akakura K, Suzuki H, Ichikawa T, Fujimoto H, Maeda O, Usami M, Hirano D, Takimoto Y, Kamoto T, Ogawa O, Sumiyoshi Y, Shimazaki J, Kakizoe T. A randomized trial comparing radical prostatectomy plus endocrine therapy versus external beam radiotherapy plus endocrine therapy for locally advanced prostate cancer: results at median follow-up of 102 months. *Jpn J Clin Oncol* 2006; 36: 789–793

Albright F, Stephenson RA, Agarwal N, Teerlink CC, Lowrance WT, Farnham JM, Albright LAC. Prostate cancer risk prediction based on complete prostate cancer family history. *Prostate* 2015; 75: 390–398

Amling CL, Bergstralh EJ, Blute ML, Slezak JM, Zincke H. Defining prostate specific antigen progression after radical prostatectomy: what is the most appropriate cut point? *J Urol* 2001; 165: 1146–1151

Aoun F, Peltier A, van Velthoven R. A comprehensive review of contemporary role of local treatment of the primary tumor and/or the metastases in metastatic prostate cancer. *Bio-med Res Int* 2014; 2014: 501213

Arvaniti E, Fricker KS, Moret M, Rupp N, Hermanns T, Fankhauser C, Wey N, Wild PJ, Rüschoff JH, Claassen M. Automated Gleason grading of prostate cancer tissue microarrays via deep learning. *Sci Rep* 2018; 8: 12054

Awang ZH, Essler M, Ahmadzadehfar H. Radioligand therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: current approaches. *Radiat Oncol* 2018; 13: 98

Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, Iversen P, Bhattacharya S, Carles J, Chowdhury S, Davis ID, Bono JS de, Evans CP, Fizazi K, Joshua AM, Kim C-S, Kimura G, Mainwaring P, Mansbach H, Miller K, Noonberg SB, Perabo F, de Phung, Saad F, Scher HI, Taplin M-E, Venner PM, Tombal B. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014; 371: 424–433

Bernard B, Burnett C, Sweeney CJ, Rider JR, Sridhar SS. Impact of age at diagnosis of de novo metastatic prostate cancer on survival. *Cancer* 2020; 126: 986–993

Berthold DR, Pond GR, Soban F, Wit R de, Eisenberger M, Tannock IF. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 242–245

Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff R-O, Storme G, Bernier J, Kuten A, Sternberg C, Mattelaer J, Lopez Torecilla J, Pfeffer JR, Lino Cutajar C, Zurlo A, Pierart M. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet* 2002; 360: 103–106

Bonekamp D, Salomon G. Bildgebung im Rahmen der Primärdiagnostik beim lokal begrenzten Prostatakarzinom. *Urologe A* 2019; 58: 494–503

Bonovas S, Filioussi K, Tsantes A. Diabetes mellitus and risk of prostate cancer: a meta-analysis. *Diabetologia* 2004; 47: 1071–1078

Bostwick DG, Grignon DJ, Hammond ME, Amin MB, Cohen M, Crawford D, Gospodarowicz M, Kaplan RS, Miller DS, Montironi R, Pajak TF, Pollack A, Srigley JR, Yarbro JW. Prognostic factors in prostate cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 995–1000

Brawley S, Mohan R, Nein CD. Localized Prostate Cancer: Treatment Options. *Am Fam Physician* 2018; 97: 798–805

Burdett S, Boevé LM, Ingleby FC, Fisher DJ, Rydzewska LH, Vale CL, van Andel G, Clarke NW, Hulshof MC, James ND, Parker CC, Parmar MK, Sweeney CJ, Sydes MR, Tombal B, Verhagen PC, Tierney JF. Prostate Radiotherapy for Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A STPCAP Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol* 2019; 76: 115–124

Carver BS, Bianco FJ, Scardino PT, Eastham JA. Long-term outcome following radical prostatectomy in men with clinical stage T3 prostate cancer. *J Urol* 2006; 176: 564–568

Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson M'LA, Scardino PT, Flanigan RC, DeKernion JB, Ratliff TL, Kavoussi LR, Dalkin BL, Waters WB, MacFarlane MT, Southwick PC. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol* 1994; 151: 1283–1290

Chandran E, Figg WD, Madan R. Lutetium-177-PSMA-617: A Vision of the Future. *Cancer Biol Ther* 2022; 23: 186–190

Chavoshi M, Mirshahvalad SA, Zamani S, Radmard AR, Fallahi B, Mousavi SA. Whole-body low-dose CT can be of value in prostate cancer decision-making: a retrospective study on 601 patients. *Insights Imaging* 2023; 14: 124

Combes AD, Palma CA, Calopedos R, Wen L, Woo H, Fulham M, Leslie S. PSMA PET-CT in the Diagnosis and Staging of Prostate Cancer. *Diagnostics (Basel)* 2022; 12: 2594

Cosma G, Acampora G, Brown D, Rees RC, Khan M, Pockley AG. Prediction of Pathological Stage in Patients with Prostate Cancer: A Neuro-Fuzzy Model. *PloS one* 2016; 11: e0155856

Cuzick J, Thorat MA, Andriole G, Brawley OW, Brown PH, Culig Z, Eeles RA, Ford LG, Hamdy FC, Holmberg L, Ilic D, Key TJ, La Vecchia C, Lilja H, Marberger M, Meyskens FL, Minasian LM, Parker C, Parnes HL, Perner S, Rittenhouse H, Schalken J, Schmid H-P, Schmitz-Dräger BJ, Schröder FH, Stenzl A, Tombal B, Wilt TJ, Wolk A. Prevention and early detection of prostate cancer. *Lancet Oncol* 2014; 15: e484-e492

D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, Tomaszewski JE, Renshaw AA, Kaplan I, Beard CJ, Wein A. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998; 280: 969–974

David MK, Leslie SW. Prostate Specific Antigen. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022

Davies NM, Gaunt TR, Lewis SJ, Holly J, Donovan JL, Hamdy FC, Kemp JP, Eeles R, Easton D, Kote-Jarai Z, Al Olama AA, Benlloch S, Muir K, Giles GG, Wiklund F, Gronberg H, Haiman CA, Schleutker J, Nordestgaard BG, Travis RC, Neal D, Pashayan N, Khaw K-T, Stanford JL, Blot WJ, Thibodeau S, Maier C, Kibel AS, Cybulski C, Cannon-Albright L, Brenner H, Park J, Kaneva R, Batra J, Teixeira MR, Pandha H, Lathrop M, Smith GD, Martin RM. 2015. The effects of height and BMI on prostate cancer incidence and mortality: a Mendelian randomization study in 20,848 cases and 20,214 controls from the PRACTICAL consortium. Verfügbar unter <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4596899/> (Zugriffsdatum: 03.10.2023)

Deger S, Boehmer D, Türk I, Roigas J, Wernecke KD, Wiegel T, Hinkelbein W, Dinges S, Budach V, Loening SA. High dose rate brachytherapy of localized prostate cancer. *Eur Urol* 2002; 41: 420–426

Demirci E, Kabasakal L, Şahin OE, Akgün E, Gültekin MH, Doğanca T, Tuna MB, Öbek C, Kiliç M, Esen T, Kural AR. Can SUVmax values of Ga-68-PSMA PET/CT scan predict the clinically significant prostate cancer? *Nucl Med Commun* 2019; 40: 86–91

DenOtter TD, Schubert J. Hounsfield Unit. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023

Desai K, McManus JM, Sharifi N. Hormonal Therapy for Prostate Cancer. *Endocr Rev* 2021; 42: 354–373

Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin. 2016. Konsensusempfehlung: Therapie mit Lu-177-PSMA, Dosimetrie und Nachsorge beim metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom, Stand: 24.02.2016. Verfügbar unter https://www.nuklearmedizin.de/docs/Lu-177-PSMA_160224.pdf (Zugriffsdatum: 01.08.2023)

Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin. 2019. Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie): PSMA-Liganden-PET/CT in der Diagnostik des Prostatakarzinoms, Stand: 10/2019, AWMF-Registernummer: 031-055. Verfügbar unter https://www.nuklearmedizin.de/leistungen/leitlinien/docs/031-055_10-2019.pdf (Zugriffsdatum: 01.08.2023)

Deutsche Krebsgesellschaft. 2021. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Prostatakarzinom, Langversion 6.2, 2021, AWMF Registernummer: 043/022OL. Verfügbar unter <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/> (Zugriffsdatum: 10.10.2023)

Emmett L, Willowson K, Violet J, Shin J, Blanksby A, Lee J. Lutetium 177 PSMA radionuclide therapy for men with prostate cancer: a review of the current literature and discussion of practical aspects of therapy. *J Med Radiat Sci* 2017; 64: 52–60

Eyben FE von, Kiljunen T, Joensuu T, Kairemo K, Uprimny C, Virgolini I. 177Lu-PSMA-617 radioligand therapy for a patient with lymph node metastatic prostate cancer. *Oncotarget* 2017; 8: 66112–66116

Eyben FE von, Roviello G, Kiljunen T, Uprimny C, Virgolini I, Kairemo K, Joensuu T. Third-line treatment and 177Lu-PSMA radioligand therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018; 45: 496–508

Falkmer U, Järhult J, Wersäll P, Cavallin-Ståhl E. A systematic overview of radiation therapy effects in skeletal metastases. *Acta Oncol* 2003; 42: 620–633

Faltermeier CM, Drake JM, Clark PM, Smith BA, Zong Y, Volpe C, Mathis C, Morrissey C, Castor B, Huang J, Witte ON. Functional screen identifies kinases driving prostate cancer visceral and bone metastasis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016; 113: E172–181

Farolfi A, Calderoni L, Mattana F, Mei R, Telo S, Fanti S, Castellucci P. Current and Emerging Clinical Applications of PSMA PET Diagnostic Imaging for Prostate Cancer. *J Nucl Med* 2021; 62: 596–604

Fendler WP, Rahbar K, Herrmann K, Kratochwil C, Eiber M. 177Lu-PSMA Radioligand Therapy for Prostate Cancer. *J Nucl Med* 2017; 58: 1196–1200

Ferdinandus J, Eppard E, Gaertner FC, Kürpig S, Fimmers R, Yordanova A, Hauser S, Feldmann G, Essler M, Ahmadzadehfar H. Predictors of Response to Radioligand

Therapy of Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer with ¹⁷⁷Lu-PSMA-617. *J Nucl Med* 2017; 58: 312–319

Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damião R, Brown J, Karsh L, Milecki P, Shore N, Rader M, Wang H, Jiang Q, Tadros S, Dansey R, Goessl C. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 2011; 377: 813–822

Freedland SJ, Sutter ME, Dorey F, Aronson WJ. Defining the ideal cutpoint for determining PSA recurrence after radical prostatectomy. *Prostate-specific antigen. Urology* 2003; 61: 365–369

Gaertner FC, Halabi K, Ahmadzadehfar H, Kürpig S, Eppard E, Kotsikopoulos C, Liakos N, Bundschuh RA, Strunk H, Essler M. Uptake of PSMA-ligands in normal tissues is dependent on tumor load in patients with prostate cancer. *Oncotarget* 2017; 8: 55094–55103

Galiza Barbosa F de, Queiroz MA, Nunes RF, Costa LB, Zaniboni EC, Marin JFG, Cerri GG, Buchpiguel CA. Nonprostatic diseases on PSMA PET imaging: a spectrum of benign and malignant findings. *Cancer Imaging* 2020; 20: 23

Geisler C, Gaisa NT, Pfister D, Fuessel S, Kristiansen G, Braunschweig T, Gostek S, Beine B, Diehl HC, Jackson AM, Borchers CH, Heidenreich A, Meyer HE, Knüchel R, Henkel C. Identification and validation of potential new biomarkers for prostate cancer diagnosis and prognosis using 2D-DIGE and MS. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 454256

Giberti C, Gallo F, Schenone M, Gastaldi E, Cortese P, Ninotta G, Becco D. Robotic prostatectomy versus brachytherapy for the treatment of low risk prostate cancer. *Can J Urol* 2017; 24: 8728–8733

Giri VN, Hegarty SE, Hyatt C, O'Leary E, Garcia J, Knudsen KE, Kelly WK, Gomella LG. Germline genetic testing for inherited prostate cancer in practice: Implications for genetic testing, precision therapy, and cascade testing. *Prostate* 2019; 79: 333–339

Goldner G, Bombosch V, Geinitz H, Becker G, Wachter S, Glocker S, Zimmermann F, Wachter-Gerstner N, Schrott A, Bamberg M, Molls M, Feldmann H, Pötter R. Moderate risk-adapted dose escalation with three-dimensional conformal radiotherapy of localized prostate cancer from 70 to 74 Gy. First report on 5-year morbidity and biochemical control

from a prospective Austrian-German multicenter phase II trial. *Strahlenther Onkol* 2009; 185: 94–100

Gordetsky J, Epstein J. Grading of prostatic adenocarcinoma: current state and prognostic implications. *Diagn Pathol* 2016; 11: 25

Groener D, Nguyen CT, Baumgarten J, Bockisch B, Davis K, Happel C, Mader N, Nguyen Ngoc C, Wichert J, Banek S, Mandel P, Chun FKH, Tselis N, Grünwald F, Sabet A. Hematologic safety of 177Lu-PSMA-617 radioligand therapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *EJNMMI Res* 2021; 11: 61

Gupta M, Choudhury PS, Rawal S, Karthikeyan G, Talwar V, Dutta KD, Singh A. Safety Profile and Therapeutic Efficacy of One Cycle of Lu177-PSMA in End-Stage Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Patients with Low Performance Status. *Nucl Med Mol Imaging* 2019; 53: 423–431

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: 3866–3871

Harris R, Lohr KN. Screening for prostate cancer: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002; 137: 917–929

Heidenreich A, Pfister D. Radical cytoreductive prostatectomy in men with prostate cancer and oligometastatic disease. *Curr Opin Urol* 2020; 30: 90–97

Hermann S, Kraywinkel K. Epidemiologie des Prostatakarzinoms in Deutschland. *Onkologie* 2019; 25: 294–303

Hofman MS, Emmett L, Violet J, Y Zhang A, Lawrence NJ, Stockler M, Francis RJ, Iravani A, Williams S, Azad A, Martin A, McJannett M, Davis ID. TheraP: a randomized phase 2 trial of 177 Lu-PSMA-617 theranostic treatment vs cabazitaxel in progressive metastatic castration-resistant prostate cancer (Clinical Trial Protocol ANZUP 1603). *BJU Int* 2019; 124 Suppl 1: 5–13

Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ, Tang C, Vela I, Thomas P, Rutherford N, Martin JM, Frydenberg M, Shakher R, Wong L-M, Taubman K, Ting Lee S, Hsiao E, Roach P, Nottage M, Kirkwood I, Hayne D, Link E, Marusic P, Matera A, Herschtal A, Iravani A,

Hicks RJ, Williams S, Murphy DG. 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: 1208–1216

Hofman MS, Violet J, Hicks RJ, Ferdinandus J, Thang SP, Akhurst T, Iravani A, Kong G, Ravi Kumar A, Murphy DG, Eu P, Jackson P, Scalzo M, Williams SG, Sandhu S. ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 radionuclide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPSMA trial): a single-centre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2018; 19: 825–833

Horwitz EM, Thames HD, Kuban DA, Levy LB, Kupelian PA, Martinez AA, Michalski JM, Pisansky TM, Sandler HM, Shipley WU, Zelefsky MJ, Hanks GE, Zietman AL. Definitions of biochemical failure that best predict clinical failure in patients with prostate cancer treated with external beam radiation alone: a multi-institutional pooled analysis. *J Urol* 2005; 173: 797–802

Huang K, Schatka I, Rogasch JMM, Lindquist RL, Santis M de, Erber B, Radojewski P, Brenner W, Amthauer H. Explorative analysis of a score predicting the therapy response of patients with metastatic, castration resistant prostate cancer undergoing radioligand therapy with ¹⁷⁷Lu-labeled prostate-specific membrane antigen. *Ann Nucl Med* 2021; 35: 314–320

Ilic D, Evans SM, Allan CA, Jung JH, Murphy D, Frydenberg M. Laparoscopic and robotic-assisted versus open radical prostatectomy for the treatment of localised prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 9: CD009625

Ittmann M. 2018. Anatomy and Histology of the Human and Murine Prostate. Verfügbar unter <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5932577/> (Zugriffsdatum: 26.09.2023)

Jiao J, Kang F, Zhang J, Quan Z, Wen W, Zhao X, Ma S, Wu P, Yang F, Guo W, Yang X, Yuan J, Shi Y, Wang J, Qin W. Establishment and prospective validation of an SUVmax cutoff value to discriminate clinically significant prostate cancer from benign prostate diseases in patients with suspected prostate cancer by ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT: a real-world study. *Theranostics* 2021; 11: 8396–8411

Jong AC de, Smits M, van Riet J, Fütterer JJ, Brabander T, Hamberg P, van Oort IM, Wit R de, Lolkema MP, Mehra N, Segbers M, van der Veldt AAM. 68Ga-PSMA-Guided Bone Biopsies for Molecular Diagnostics in Patients with Metastatic Prostate Cancer. *J Nucl Med* 2020; 61: 1607–1614

Kälkner KM, Wahlgren T, Ryberg M, Cohn-Cedermark G, Castellanos E, Zimmerman R, Nilsson J, Lundell M, Fowler J, Levitt S, Hellström M, Nilsson S. Clinical outcome in patients with prostate cancer treated with external beam radiotherapy and high dose-rate iridium 192 brachytherapy boost: a 6-year follow-up. *Acta Oncol* 2007; 46: 909–917

Kasper JS, Giovannucci E. A meta-analysis of diabetes mellitus and the risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 2056–2062

Khurshid Z, Ahmadzadehfar H, Gaertner FC, Papp L, Zsóter N, Essler M, Bundschuh RA. Role of textural heterogeneity parameters in patient selection for 177Lu-PSMA therapy via response prediction. *Oncotarget* 2018; 9: 33312–33321

Kratochwil C, Fendler WP, Eiber M, Baum R, Bozkurt MF, Czernin J, Delgado Bolton RC, Ezziddin S, Forrer F, Hicks RJ, Hope TA, Kabasakal L, Konijnenberg M, Kopka K, Lassmann M, Mottaghy FM, Oyen W, Rahbar K, Schöder H, Virgolini I, Wester H-J, Bodei L, Fanti S, Haberkorn U, Herrmann K. EANM procedure guidelines for radionuclide therapy with 177Lu-labelled PSMA-ligands (177Lu-PSMA-RLT). *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019; 46: 2536–2544

Kratochwil C, Giesel FL, Stefanova M, Benešová M, Bronzel M, Afshar-Oromieh A, Mier W, Eder M, Kopka K, Haberkorn U. PSMA-Targeted Radionuclide Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer with 177Lu-Labeled PSMA-617. *J Nucl Med* 2016; 57: 1170–1176

Kushi LH, Byers T, Doyle C, Bandera EV, McCullough M, McTiernan A, Gansler T, Andrews KS, Thun MJ. American Cancer Society Guidelines on Nutrition and Physical Activity for cancer prevention: reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. *CA Cancer J Clin* 2006; 56: 254-281

Kuten J, Sarid D, Yossepowitch O, Mabjeesh NJ, Even-Sapir E. 68Ga-PSMA-11 PET/CT for monitoring response to treatment in metastatic prostate cancer: is there any added value over standard follow-up? *EJNMMI Res* 2019; 9: 84

- Lee HY, Lee HJ, Byun S-S, Lee SE, Hong SK, Kim SH. Classification of focal prostatic lesions on transrectal ultrasound (TRUS) and the accuracy of TRUS to diagnose prostate cancer. *Korean J Radiol* 2009; 10: 244–251
- Lenzen-Schulte M. Radioligandentherapie: Die Ultima Ratio beim Prostatakrebs. *Dtsch Arztebl* 2017; 114: 2036
- Lenzo NP, Meyrick D, Turner JH. Review of Gallium-68 PSMA PET/CT Imaging in the Management of Prostate Cancer. *Diagnostics (Basel)* 2018; 8: 16
- Lilja H, Cronin AM, Dahlin A, Manjer J, Nilsson PM, Eastham JA, Bjartell AS, Scardino PT, Ulmert D, Vickers AJ. Prediction of significant prostate cancer diagnosed 20 to 30 years later with a single measure of prostate-specific antigen at or before age 50. *Cancer* 2011; 117: 1210–1219
- Litwin MS, Tan H-J. The Diagnosis and Treatment of Prostate Cancer: A Review. *JAMA* 2017; 317: 2532–2542
- Loeb S, Roehl KA, Catalona WJ, Nadler RB. Prostate specific antigen velocity threshold for predicting prostate cancer in young men. *J Urol* 2007; 177: 899–902
- Lopez-Beltran A, Mikuz G, Luque RJ, Mazzucchelli R, Montironi R. Current practice of Gleason grading of prostate carcinoma. *Virchows Arch* 2006; 448: 111–118
- Lüllmann-Rauch R, Asan E. Taschenbuch Histologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; Georg Thieme Verlag 2015
- Lunger L, Tauber R, Feuerecker B, Gschwend JE, Eiber M, Heck MM. Narrative review: prostate-specific membrane antigen-radioligand therapy in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Transl Androl Urol* 2021; 10: 3963–3971
- Maffey-Steffan J, Scarpa L, Sviridenka A, Nilica B, Mair C, Buxbaum S, Bektic J, Guggenberg E von, Uprimny C, Horninger W, Virgolini I. The 68Ga/177Lu-theragnostic concept in PSMA-targeting of metastatic castration-resistant prostate cancer: impact of post-therapeutic whole-body scintigraphy in the follow-up. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2020; 47: 695–712
- Matin F, Jeet V, Moya L, Selth LA, Chambers S, Clements JA, Batra J. A Plasma Biomarker Panel of Four MicroRNAs for the Diagnosis of Prostate Cancer. *Sci Rep* 2018; 8: 6653

Mazhar D, Waxman J. Prostate cancer. *Postgrad Med J* 2002; 78: 590–595

Merriel SWD, Funston G, Hamilton W. Prostate Cancer in Primary Care. *Adv Ther* 2018; 35: 1285–1294

Merriel SWD, Seggie A, Ahmed H. Diagnosis of prostate cancer in primary care: navigating updated clinical guidance. *Br J Gen Pract* 2023; 73: 54–55

Meyrick D, Gallyamov M, Sabarimurugan S, Falzone N, Lenzo N. Real-World Data Analysis of Efficacy and Survival After Lutetium-177 Labelled PSMA Ligand Therapy in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Target Oncol* 2021; 16: 369–380

Mistry K, Cable G. Meta-analysis of prostate-specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate carcinoma. *J Am Board Fam Pract* 2003; 16: 95–101

Miyahira AK, Sharp A, Ellis L, Jones J, Kaochar S, Larman HB, Quigley DA, Ye H, Simons JW, Pienta KJ, Soule HR. Prostate cancer research: The next generation; report from the 2019 Coffey-Holden Prostate Cancer Academy Meeting. *Prostate* 2020; 80: 113–132

Mottet N, Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E, Eberli D, Meerleer G de, Santis M de, Gillessen S, Grummet J, Henry AM, van den Kwast TH, van Leenders GJLH, Mason MD, O'Hanlon S, van Oort IM, Oprea-Lager DE, Ploussard G, Rouvière O, Schoots IG, Stranne J, Tilki D, Wiegel T, van den Broeck T, Farolfi A, Gandaglia G, Grivas N, Lardas M, Liew M, Linares Espinós E, Willemse P-PM. 2023. EAU - EANM - ESTRO - ESUR - ISUP - SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Verfügbar unter https://d56boch-luxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2023_2023-06-13-141145.pdf (Zugriffsdatum: 27.09.2023)

Munkley J, Livermore K, Rajan P, Elliott DJ. RNA splicing and splicing regulator changes in prostate cancer pathology. *Hum Genet* 2017a; 136: 1143–1154

Munkley J, McClurg UL, Livermore KE, Ehrmann I, Knight B, McCullagh P, Mcgrath J, Crundwell M, Harries LW, Leung HY, Mills IG, Robson CN, Rajan P, Elliott DJ. The cancer-associated cell migration protein TSPAN1 is under control of androgens and its upregulation increases prostate cancer cell migration. *Sci Rep* 2017b; 7: 5249

Nguyen-Nielsen M, Borre M. Diagnostic and Therapeutic Strategies for Prostate Cancer. *Semin Nucl Med* 2016; 46: 484–490

Nyberg T, Frost D, Barrowdale D, Evans DG, Bancroft E, Adlard J, Ahmed M, Barwell J, Brady AF, Brewer C, Cook J, Davidson R, Donaldson A, Eason J, Gregory H, Henderson A, Izatt L, Kennedy MJ, Miller C, Morrison PJ, Murray A, Ong K-R, Porteous M, Pottinger C, Rogers MT, Side L, Snape K, Walker L, Tischkowitz M, Eeles R, Easton DF, Antoniou AC. Prostate Cancer Risks for Male BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: A Prospective Cohort Study. *Eur Urol* 2020; 77: 24–35

Parker C, Castro E, Fizazi K, Heidenreich A, Ost P, Procopio G, Tombal B, Gillessen S. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020; 31: 1119–1134

Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, Chodacki A, Wiechno P, Logue J, Seke M, Widmark A, Johannessen DC, Hoskin P, Bottomley D, James ND, Solberg A, Syndikus I, Kliment J, Wedel S, Boehmer S, Dall'Oglio M, Franzén L, Coleman R, Vogelzang NJ, O'Bryan-Tear CG, Staudacher K, Garcia-Vargas J, Shan M, Bruland ØS, Sartor O. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013; 369: 213–223

Paschalis A, Sheehan B, Riisnaes R, Rodrigues DN, Gurel B, Bertan C, Ferreira A, Lambros MBK, Seed G, Yuan W, Dolling D, Welti JC, Neeb A, Sumanasuriya S, Rescigno P, Bianchini D, Tunariu N, Carreira S, Sharp A, Oyen W, Bono JS de. Prostate-specific Membrane Antigen Heterogeneity and DNA Repair Defects in Prostate Cancer. *Eur Urol* 2019; 76: 469–478

Patell K, Kurian M, Garcia JA, Mendiratta P, Barata PC, Jia AY, Spratt DE, Brown JR. Lutetium-177 PSMA for the treatment of metastatic castrate resistant prostate cancer: a systematic review. *Expert Rev Anticancer Ther* 2023; 23: 731–744

Pauwels R, Jacobs R, Singer SR, Mupparapu M. CBCT-based bone quality assessment: are Hounsfield units applicable? *Dentomaxillofac Radiol* 2015; 44: 20140238

Pepe P, Pepe L, Tamburo M, Marletta G, Savoca F, Pennisi M, Fraggetta F. 68Ga-PSMA PET/CT and Prostate Cancer Diagnosis: Which SUVmax Value? *In Vivo* 2023; 37: 1318–1322

Rahbar K, Afshar-Oromieh A, Jadvar H, Ahmadzadehfar H. PSMA Theranostics: Current Status and Future Directions. *Mol Imaging* 2018a; 17: 1-9

Rahbar K, Ahmadzadehfar H, Kratochwil C, Haberkorn U, Schäfers M, Essler M, Baum RP, Kulkarni HR, Schmidt M, Drzezga A, Bartenstein P, Pfestroff A, Luster M, Lützen U, Marx M, Prasad V, Brenner W, Heinzel A, Mottaghy FM, Ruf J, Meyer PT, Heuschkel M, Eveslage M, Bögemann M, Fendler WP, Krause BJ. German Multicenter Study Investigating ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy in Advanced Prostate Cancer Patients. *J Nucl Med* 2017; 58: 85–90

Rahbar K, Ahmadzadehfar H, Seifert R, Boegemann M. [¹⁷⁷ Lu]-PSMA-617 radionuclide therapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Lancet Oncol* 2018b; 19: e371

Rahbar K, Bode A, Weckesser M, Avramovic N, Claesener M, Stegger L, Bögemann M. Radioligand Therapy With ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 as A Novel Therapeutic Option in Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. *Clin Nucl Med* 2016a; 41: 522–528

Rahbar K, Schmidt M, Heinzel A, Eppard E, Bode A, Yordanova A, Claesener M, Ahmadzadehfar H. Response and Tolerability of a Single Dose of ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Multicenter Retrospective Analysis. *J Nucl Med* 2016b; 57: 1334–1338

Ramnaraign B, Sartor O. PSMA-Targeted Radiopharmaceuticals in Prostate Cancer: Current Data and New Trials. *Oncologist* 2023; 28: 392–401

Rauscher I, Maurer T, Fendler WP, Sommer WH, Schwaiger M, Eiber M. (68)Ga-PSMA ligand PET/CT in patients with prostate cancer: How we review and report. *Cancer Imaging* 2016; 16: 14

Rebbeck TR. Prostate Cancer Genetics: Variation by Race, Ethnicity, and Geography. *Semin Radiat Oncol* 2017; 27: 3–10

Robert Koch-Institut. 2017. Krebs in Deutschland für 2013/2014, 11. Ausgabe. Verfügbar unter https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf?__blob=publicationFile (Zugriffsdatum: 10.10.2023)

Robert Koch-Institut. 2021. Krebs in Deutschland für 2017/2018, 13. Ausgabe. Verfügbar unter https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf?__blob=publicationFile (Zugriffsdatum: 10.10.2023)

Ruigrok EAM, van Vliet N, Dalm SU, Blois E de, van Gent DC, Haeck J, Ridder C de, Stuurman D, Konijnenberg MW, van Weerden WM, Jong M de, Nonnekens J. Extensive preclinical evaluation of lutetium-177-labeled PSMA-specific tracers for prostate cancer radionuclide therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021; 48: 1339–1350

Ruigrok EAM, van Weerden WM, Nonnekens J, Jong M de. The Future of PSMA-Targeted Radionuclide Therapy: An Overview of Recent Preclinical Research. *Pharmaceutics* 2019; 11: 560

Ryan CJ, Smith MR, Bono JS de, Molina A, Logothetis CJ, Souza P de, Fizazi K, Mainwaring P, Piulats JM, Ng S, Carles J, Mulders PFA, Basch E, Small EJ, Saad F, Schrijvers D, van Poppel H, Mukherjee SD, Suttman H, Gerritsen WR, Flaig TW, George DJ, Yu EY, Efstathiou E, Pantuck A, Winkler E, Higano CS, Taplin M-E, Park Y, Kheoh T, Griffin T, Scher HI, Rathkopf DE. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013; 368: 138–148

Rycaj K, Li H, Zhou J, Chen X, Tang DG. Cellular determinants and microenvironmental regulation of prostate cancer metastasis. *Semin Cancer Biol* 2017; 44: 83–97

Salehi B, Fokou PVT, Yamthe LRT, Tali BT, Adetunji CO, Rahavian A, Mudau FN, Martorell M, Setzer WN, Rodrigues CF, Martins N, Cho WC, Sharifi-Rad J. Phytochemicals in Prostate Cancer: From Bioactive Molecules to Upcoming Therapeutic Agents. *Nutrients* 2019; 11: 1483

Sartor O, Bono J de, Chi KN, Fizazi K, Herrmann K, Rahbar K, Tagawa ST, Nordquist LT, Vaishampayan N, El-Haddad G, Park CH, Beer TM, Armour A, Pérez-Contreras WJ, DeSilvio M, Kpamegan E, Gericke G, Messmann RA, Morris MJ, Krause BJ. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2021; 385: 1091–1103

Schlemmer H-P. Multiparametrische Prostata-MRT: Vorzüge und Grenzen. *Dtsch Arztebl* 2018; 115: 4

Schmuck S, Klot CA von, Henkenberens C, Sohns JM, Christiansen H, Wester H-J, Ross TL, Bengel FM, Derlin T. Initial Experience with Volumetric ^{68}Ga -PSMA I&T PET/CT for Assessment of Whole-Body Tumor Burden as a Quantitative Imaging Biomarker in Patients with Prostate Cancer. *J Nucl Med* 2017; 58: 1962–1968

Seifert R, Seitzer K, Herrmann K, Kessel K, Schäfers M, Kleesiek J, Weckesser M, Boegemann M, Rahbar K. Analysis of PSMA expression and outcome in patients with advanced Prostate Cancer receiving ^{177}Lu -PSMA-617 Radioligand Therapy. *Theranostics* 2020; 10: 7812–7820

Sekhoacha M, Riet K, Motloung P, Gumenku L, Adegoke A, Mashele S. Prostate Cancer Review: Genetics, Diagnosis, Treatment Options, and Alternative Approaches. *Molecules* 2022; 27: 5730

Selvaraj A, Jain RK, Nagi R, Balasubramaniam A. Correlation between gray values of cone-beam computed tomograms and Hounsfield units of computed tomograms: A systematic review and meta-analysis. *Imaging Sci Dent* 2022; 52: 133–140

Smits M, Ekici K, Pamidimarri Naga S, van Oort IM, Sedelaar MJP, Schalken JA, Nagarajah J, Scheenen TWJ, Gerritsen WR, Fütterer JJ, Mehra N. Prior PSMA PET-CT Imaging and Hounsfield Unit Impact on Tumor Yield and Success of Molecular Analyses from Bone Biopsies in Metastatic Prostate Cancer. *Cancers (Basel)* 2020; 12: 3756

Spohn SKB, Grosu A-L. 10-Jahres-Letalität, Krankheitsprogress und behandlungsassoziierte Nebenwirkungen bei Männern mit lokalisierendem Prostatakarzinom aus der randomisierten, kontrollierten ProtecT-Studie, analysiert nach erhaltener Therapie. *Strahlenther Onkol* 2021; 197: 651–654

Stangl-Kremser J, Rasul S, Tosoian JJ, Salami SS, Zaslavsky A, Udager A, Mazal P, Kain R, Comperat E, Hacker M, Haug A, Mitterhauser M, Pozo-Salido C, Steinbach C, Hassler MR, Kramer G, Shariat SF, Palapattu GS. Single-lesion Prostate-specific Membrane Antigen Protein Expression (PSMA) and Response to ^{177}Lu -PSMA-ligand Therapy in Patients with Castration-resistant Prostate Cancer. *Eur Urol Open Sci* 2021; 30: 63–66

Stephan C, Klaas M, Müller C, Schnorr D, Loening SA, Jung K. Interchangeability of measurements of total and free prostate-specific antigen in serum with 5 frequently used assay combinations: an update. *Clin Chem* 2006; 52: 59–64

Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, Dotan ZA, Bianco FJ, Lilja H, Scardino PT. Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a proposal for a standardized definition. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3973–3978

Swindle P, Eastham JA, Ohori M, Kattan MW, Wheeler T, Maru N, Slawin K, Scardino PT. Do margins matter? The prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 2008; 179: S47-51

Tamsel S, Killi R, Hekimgil M, Altay B, Soydan S, Demirpolat G. Transrectal ultrasound in detecting prostate cancer compared with serum total prostate-specific antigen levels. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2008; 52: 24–28

Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Miller GJ, Ford LG, Lieber MM, Cespedes RD, Atkins JN, Lippman SM, Carlin SM, Ryan A, Szczepanek CM, Crowley JJ, Coltman CA. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 215–224

Toivanen R, Shen MM. 2017. Prostate organogenesis: tissue induction, hormonal regulation and cell type specification. Verfügbar unter <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5399670/> (Zugriffsdatum: 08.10.2023)

van der Sar ECA, Kühr AJS, Ebbers SC, Henderson AM, Keizer B de, Lam MGEH, Braat AJAT. Baseline Imaging Derived Predictive Factors of Response Following ¹⁷⁷LuLu-PSMA-617 Therapy in Salvage Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Lesion- and Patient-Based Analysis. *Biomedicines* 2022; 10: 1575

van der Toom EE, Axelrod HD, La Rosette JJ de, Reijke TM de, Pienta KJ, Valkenburg KC. Prostate-specific markers to identify rare prostate cancer cells in liquid biopsies. *Nat Rev Urol* 2019; 16: 7–22

Wajzman Z, Chu TM, Bross D, Saroff J, Murphy GP, Johnson DE, Scott WW, Gibbons RP, Prout GR, Schmidt JD. Clinical significance of serum alkaline phosphatase isoenzyme levels in advanced prostatic carcinoma. *J Urol* 1978; 119: 244–246

Wang G, Di Zhao, Spring DJ, DePinho RA. Genetics and biology of prostate cancer. *Genes Dev* 2018; 32: 1105–1140

Wirth MP, Hakenberg OW. Prävention des Prostatakarzinoms. *Dtsch Med Wochenschr* 2005; 130: 2002–2004

Yadav MP, Ballal S, Sahoo RK, Dwivedi SN, Bal C. Radioligand Therapy With ¹⁷⁷Lu-PSMA for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2019; 213: 275–285

Ying M, Mao J, Sheng L, Wu H, Bai G, Zhong Z, Pan Z. Biomarkers for Prostate Cancer Bone Metastasis Detection and Prediction. *J Pers Med* 2023; 13: 705

Yuen KK, Shelley M, Sze WM, Wilt T, Mason MD. Bisphosphonates for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 18: CD006250

Zaninotto M, Secchiero S, Rubin D, Sciacovelli L, Trovò M, Bortolus R, Plebani M. Serum bone alkaline phosphatase in the follow-up of skeletal metastases. *Anticancer Res* 1995; 15: 2223–2228

Zarehparvar Moghadam S, Askari E, Divband G, Shakeri S, Aryana K. Efficacy, safety and prognostic factors affecting overall survival among metastatic prostate cancer patients undergoing treatment with ¹⁷⁷Lu-PSMA-617: A single center study. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2022; 41: 239–246

Zhang J, Lin Z, Zhang X, Lin R, Cui M, Miao W, Yao S. ⁶⁸Ga-DOTA-DiPSMA PET/CT Imaging: Biodistribution, Dosimetry, and Preliminary Application in Prostate Cancer. *Front Bioeng Biotechnol* 2021; 9: 811972

9. Danksagung

Ich möchte meinem Doktorvater, Herrn Dr. med. Dr. rer. nat. Ralph Bundschuh, ganz herzlich für die Überlassung des Themas sowie die Betreuung während der letzten Jahre danken.

Des Weiteren möchte ich mich bei Frau Charlotte Behning für die kompetente und sehr zuverlässige Hilfe bei der statistischen Auswertung bedanken.

Danken möchte ich auch Lisa Genn und Simon Dimpker für das Korrekturlesen und ihre fortwährende Motivation, diese Arbeit niederzuschreiben.

Meiner Familie und meinen Freunden gilt zudem größter Dank für die gesamte Unterstützung und Ermutigung während des Promotionsvorhabens.