

# **Einfluss von Knochendichteparametern auf die <sup>177</sup>Lu-PSMA-Radioligandentherapie**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

**Anna Katharina Bühl**

aus Aachen

2025

Angefertigt mit der Genehmigung  
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Ralph A. Bundschuh
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Guido Fechner

Tag der Mündlichen Prüfung: 25.02.2025

Aus der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin

Meinen Eltern gewidmet



## Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>7</b>
<b>1. Einleitung.....</b>	<b>8</b>
1.1 Das Prostatakarzinom.....	8
1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie.....	8
1.1.2 Pathologische Einteilung.....	10
1.1.3 Diagnostik .....	10
1.1.4 Prostataspezifisches Antigen.....	11
1.1.5 Alkalische Phosphatase.....	13
1.1.6 Klassifikation: Gleason Score .....	13
1.1.7 Klassifikation: Stadieneinteilung und Staging .....	15
1.1.8 Metastasierung und Prognose .....	17
1.2 Therapie.....	18
1.2.1 Therapie des nicht-metastasierten Prostatakarzinoms.....	18
1.2.2 Therapie des metastasierten Prostatakarzinoms.....	19
1.3 Nuklearmedizinische Radioliganden-Therapie des metastasierten Prostatakarzinoms.....	21
1.3.1 Prostataspezifisches Membranantigen (PSMA) .....	21
1.3.2 <sup>177</sup> Lu-PSMA-Radioligandentherapie .....	22
1.3.3 Indikationsstellung .....	24
1.3.4 Therapieansprechen der <sup>177</sup> Lutetium-PSMA-Ligandentherapie .....	26
1.4 Knochendichte .....	28
1.4.1 Messung der Knochendichte .....	29
1.4.2 DXA.....	30
1.4.3 Hounsfield-Einheiten in der CT .....	30
1.5 Zielsetzung und Fragestellung der vorliegenden Arbeit .....	32
<b>2. Material und Methoden.....</b>	<b>33</b>
2.1 Patienten.....	33
2.1.1 Subgruppenanalyse .....	35
2.1.2 Ansprechen der Behandlung .....	35

2.2	Methoden.....	36
2.2.1	Knochendichtemessung.....	36
2.2.2	Statistische Analysemethoden.....	37
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>38</b>
3.1	Patientencharakteristika.....	38
3.2	Vorthérapien .....	40
3.3	Therapieansprechen .....	41
3.3.1	BMD und Hounsfield-Einheiten im Vergleich .....	45
3.4	Teststatistische Auswertung .....	49
3.4.1	Mann-Whitney-U-Tests .....	50
<b>4.</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>53</b>
4.1	Patientenkollektiv .....	53
4.2	Therapieansprechen der Subgruppen verschiedener Knochendichte.....	59
4.2.1	Laborchemisches Ansprechen.....	59
4.2.2	Patienten-berichtetes Ansprechen.....	61
4.2.3	Einordnung des Vergleichs der Knochendichte .....	61
4.3	Limitierende Faktoren .....	64
4.4	Schlussfolgerung und Ausblick .....	66
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>68</b>
<b>6.</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>70</b>
6.1	Tests auf Normalverteilung.....	70
6.2	Daten der DXA-Messungen .....	71
<b>7.</b>	<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>73</b>
<b>8.</b>	<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>74</b>
<b>9.</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>75</b>
<b>10.</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>87</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ADT	Androgendeprivationstherapie
ALP	Alkalische Phosphatase
CT	Computertomographie
DRU	Digital-rektale Untersuchung
DXA	Dual-Röntgen-Absorptiometrie
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
<sup>68</sup> Ga	Gallium-68
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
HE	Hounsfield Einheiten
LDH	Lactatdehydrogenase
LHRH	Luteinisierendes Hormon Releasing-Hormon
<sup>177</sup> Lu	Lutetium-177
<sup>177</sup> Lu-PSMA-617	Lutetium-177-Vipivotid-Tetraxetan
MAG3	Mercaptoacetyltriglycin
MRT	Magnetresonanztomographie
NRS	Numerische Ratingskala
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PSMA	Prostata-spezifisches Membran-Antigen
RANK-Ligand	Receptor Activator of NF-κB (nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells) Ligand
RKI	Robert-Koch-Institut
TNM-Klassifikation	Tumor-Nodus-Metastasen-Klassifikation
TRUS	Transrektaler Ultraschall
UICC	Union internationale contre le cancer
UKB	Universitätsklinikum Bonn
WHO	World Health Organisation

# 1. Einleitung

## 1.1 Das Prostatakarzinom

Das Prostatakarzinom ist eine bösartige Tumorerkrankung, die vom Drüsengewebe der akzessorischen Geschlechtsdrüse Prostata ausgeht.

### 1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie

Das Prostatakarzinom ist laut Daten des statistischen Bundesamtes mit 25 % Anteil aller Tumorlokalisationen die häufigste Krebserkrankung des Mannes und nach dem Bronchialkarzinom die zweithäufigste Krebstodesursache des Mannes in Deutschland (RKI, 2023). Im Jahr 2020 erkrankten laut der aktuellen Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten des RKI 65820 Männer neu am Prostatakarzinom (RKI, 2023).

Die genaue Ätiologie des Prostatakarzinoms ist unbekannt. Das Prostatakarzinom betrifft mehrheitlich den älteren Mann, das mittlere Erkrankungsalter liegt in Deutschland bei 71 Jahren. Die altersstandardisierte Erkrankungsrate ist nach einem Anstieg ab der Jahrtausendwende seit 2011 leicht rückläufig und verläuft in den letzten Jahren konstant (RKI, 2023). Dies mag auf eine zunächst häufigere und nun abnehmende bzw. stagnierende Bestimmung des Prostataspezifischen Antigens (PSA) als Tumormarker zurückzuführen sein.

Bis zu 40 % der Männer in westlichen Ländern tragen das Risiko, im Laufe ihres Lebens ein Prostatakarzinom zu entwickeln. Es werden allerdings nur 10 % symptomatisch und 3 % versterben an dem Prostatakarzinom. Das Tumorwachstum ist für gewöhnlich langsam. Viele Prostatakarzinome verbleiben lebenslang asymptomatisch und verkürzen die Lebenserwartung eines Patienten nicht. Es konnte bisher kein Nutzen eines bevölkerungsweiten PSA-Screenings nachgewiesen werden, weshalb die PSA-Testung kontrovers und umstritten ist. Überdiagnosen und Übertherapien tragen das Risiko der therapieassoziierten Morbidität und führen zudem zu hohen Kosten für das Gesundheitssystem (Bott et al., 2003, Leitlinienprogramm Onkologie, 2021).

Laut Daten des Statistischen Bundesamtes ist die Sterberate des Prostatakarzinoms seit 2007 stabil, im Jahr 2022 verstarben 15590 Männer am Prostatakarzinom. Das mittlere Sterbealter lag 2021 bei 81 Jahren. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 91 %. Allerdings treten Sterbefälle durch das langsam progrediente Tumorstadium auch nach längerem Verlauf noch auf und die 5-Jahres-Überlebensrate sinkt auf etwa 31 %, wenn Fernmetastasen vorliegen (Jemal et al., 2010).

Gesicherte Risikofaktoren für das Prostatakarzinom sind das steigende Lebensalter, familiäre Prädisposition sowie der Lebensort. Bezüglich des Lebensalters konnte untersucht werden, dass im Alter von 35 Jahren für Männer das Erkrankungsrisiko unter 0,1% beträgt, mit 75 Jahren liegt es bei 7 % (RKI, 2023).

Männer, deren Väter oder Brüder an einem Prostatakarzinom erkrankt sind, haben ein zweifach erhöhtes Risiko ebenfalls im Laufe ihres Lebens ein Prostatakarzinom zu entwickeln (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021).

Global betrachtet besteht sowohl ein West-Ost- als auch ein Nord-Süd-Gefälle.

Das Prostatakarzinom tritt in Nordamerika und Europa häufiger auf als im asiatischen Raum und in Nordeuropa mehr als in Südeuropa. Dies wird mit sozioökonomischen Faktoren und Ernährungsgewohnheiten in Verbindung gebracht. Die höchste Inzidenz weltweit findet sich bei US-amerikanischen Männern, insbesondere bei afroamerikanischen Männern (Leitzmann und Rohrmann, 2012).

Migrationsstudien konnten zeigen, dass bei Umsiedlung in die USA das Prostatakarzinomrisiko für japanische und chinesische Männer steigt. In der 2. Generation ist das Erkrankungsrisiko der asiatischen Einwanderer dem Erkrankungsrisiko der amerikanischen Männer bereits sehr ähnlich (Hakenberg, 2014).

Es gibt eine Vielzahl von weiteren, untergeordneten Faktoren, die mit der Entwicklung des Prostatakarzinoms in Verbindung gebracht werden. Nikotinkonsum und Alkoholkonsum erhöhen grundsätzlich das Krebsrisiko. Zudem scheinen sexuell übertragbare Erkrankungen und chronische Entzündungen der Prostata das Prostatakarzinomrisiko zu erhöhen (RKI, 2023).

Es wird präventiv keine besondere Ernährungsform empfohlen, jedoch konnte gezeigt werden, dass beispielsweise der regelmäßige Konsum von Tomatenprodukten das Risiko des Auftretens eines Prostatakarzinoms senkt (Miller et al., 2002).

### **1.1.2 Pathologische Einteilung**

Rund 95 % der malignen Tumoren der Prostata sind epitheliale Adenokarzinome. Selten kommen auch andere Prostatakarzinome vor, zu ihnen zählen Siegelringkarzinome, Angiosarkome, intraduktale Karzinome, Spindelzellkarzinome und neuroendokrine Tumore (Hakenberg, 2014).

Anatomisch kann die Prostata nach McNeal nach ihrer Embryogenese in verschiedene Zonen eingeteilt werden. In der peripheren Zone, die der bindegewebigen Kapsel der Prostata Drüse anliegt, entstehen 85 % der Karzinome. Der überwiegende Rest der Prostatakarzinome befindet sich in der Transitionalzone, hier periurethral oder anterior. 85 % der Prostatakarzinome treten multifokal auf (Hakenberg, 2014).

Der Differenzierungsgrad des Adenokarzinoms der Prostata wird durch den Gleason-Score beschrieben, siehe Kapitel 1.1.6.

### **1.1.3 Diagnostik**

Das Prostatakarzinom ist bei den meisten Männern langsam-progredient wachsend, in den frühen Stadien asymptomatisch und wird für gewöhnlich in einer Früherkennungsuntersuchung zufällig detektiert. Mögliche Symptome entstehen aufgrund der häufigen Lage in der peripheren Zone meist erst im lokal fortgeschrittenen Stadium. Die Symptome umfassen irritative oder obstruktive Miktionsbeschwerden, Hämaturie und Impotenz. Teilweise entstehen Symptome auch erst aufgrund von Metastasen, hier beobachtet man Anämie oder Knochenschmerzen (Hakenberg, 2014).

Aufgrund der späten Symptomatik des Prostatakarzinoms gibt es in Deutschland Früherkennungsmaßnahmen. Mittel der Wahl zur Früherkennung eines Prostatakarzinoms sind die digital-rektale Untersuchung und die Bestimmung des PSA-Wertes im Blutserum.

Bei Auffälligkeiten wird ergänzend die sonographiegesteuerte, transrektale Prostatastanzbiopsie zur Abklärung empfohlen

(Graefen, 2014; Deutsche Krebsgesellschaft et al., 2014).

Die digital-rektale Untersuchung (DRU) ist allen Männern in Deutschland grundsätzlich als jährliche Vorsorgeuntersuchung ab einem Alter von 45 Jahren empfohlen und wird als Leistung von den gesetzlichen Krankenkassen getragen. Die DRU wird als Basisdiagnostik bei Verdacht auf ein Prostatakarzinom durchgeführt (Hakenberg, 2014).

Da die meisten Prostatakarzinome in der peripheren Zone der Prostata lokalisiert sind, können sie oft ertastet werden. Auffällig im Tastbefund sind lokalisierte derbe Areale oder Asymmetrien, die Prostata ist schmerzlos. Befunde sind sehr untersucherabhängig, die DRU hat eine niedrige Sensitivität und reicht deshalb als alleinige Untersuchung nicht aus. Die DRU wird deshalb nach Aufklärung des Patienten um die Bestimmung des PSA-Wertes ergänzt (Börgermann und Rübber, 2006). Die Bestimmung des PSA-Wertes ist jedoch kein Teil der gesetzlich vorgesehenen Vorsorgeuntersuchung.

#### **1.1.4 Prostataspezifisches Antigen**

Das Prostataspezifische Antigen (PSA) ist eine für die Prostata organspezifische Serinprotease. Das PSA ist der wichtigste Tumormarker zur Früherkennung eines Prostatakarzinoms und Detektion eines Tumorrezidivs (Jocham und Miller, 2007). Ein erhöhter PSA-Wert im Serum kann bei Prostatakarzinomen vorkommen, ebenfalls jedoch auch bei Manipulation der Prostata, Prostatitis oder benigner Prostatiahyperplasie. Der PSA-Wert ist auch abhängig von der Größe der Prostata. Suspekt für ein Karzinom sind hierbei Werte  $> 4$  ng/ml oder ein Anstieg des PSA-Wertes  $> 0,75$  ng/ml/Jahr (Hakenberg, 2014). Eine Erhöhung des PSA-Wertes ist beim Prostatakarzinom nicht obligat (Michel et al., 2016).

Seit Bestimmung des PSA-Wertes in den 1980er-Jahren ist die Detektionsrate und damit die Inzidenz deutlich gestiegen, besonders auch bei jüngeren Männern. Die Bestimmung des PSA-Wertes ist umstritten, da die Gefahr der Überdiagnostik und Übertherapie besteht.

Es müssen 1.055 Männer gescreent werden, um einen Todesfall durch das Prostatakarzinom zu verhindern (Schröder et al., 2012). Ein generelles Screening wird nicht empfohlen.

Eine große amerikanische Studie, welche 76693 Probanden umfasste, zeigte keine Abnahme der Mortalität durch ein regelmäßiges PSA-Screening (Andriole et al., 2009). Dennoch besteht die Chance zur vermehrten Diagnose von lokalisierten Prostatakarzinomen, die kurativ zu heilen sind und den Patienten eine verbesserte Überlebenschance durch niedrigere Rezidivraten ermöglichen. Wünscht ein Patient eine Früherkennungsuntersuchung, soll nach S3-Leitlinie die PSA-Testung angeboten werden. Je nach Ergebnis schließt sich ein weiterer Vorsorgezyklus an:

Bei PSA-Werten  $< 1$  ng/ml soll alle vier Jahre eine erneute Testung veranlasst werden, bei Werten von 1-2 ng/ml wird eine Testung alle zwei Jahre empfohlen und bei Werten  $> 2$  ng/ml sollte nach einem Jahr eine erneute PSA-Wert-Bestimmung erfolgen. Bei Patienten mit einem Lebensalter von über 70 Jahren und einem PSA-Wert von  $< 1$  ng/ml wird eine weitere PSA-gestützte Früherkennung nicht mehr empfohlen.

Der Tumormarker PSA ist auch ein wichtiges Instrument in der Tumornachsorge zur frühzeitigen biochemischen Erkennung von Rezidiven. Nach einer radikalen Prostatektomie sollte das PSA beispielsweise rasch unter die Nachweisgrenze abfallen. Ein erneuter Anstieg des PSA ist Zeichen eines Rezidivs oder Metastasierung (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021).

Bei suspektem Tastbefund in der DRU und/ oder erstmals auffälligem PSA-Wert von  $> 4$  ng/ml bzw. einem auffälligem PSA-Anstieg bei gleichgebliebenem Testverfahren sollte zur Diagnosesicherung unter sonographischer Kontrolle eine Biopsie erfolgen. Es werden unter Lokalanästhesie und Antibiotikaschutz 10-12 Gewebezylinder entnommen (Hakenberg, 2014).

Ein transrektaler Ultraschall (TRUS) kann zur Beurteilung des Volumens der Prostata und möglicherweise des T-Stadiums herangezogen werden, wenn sich beispielsweise zeigt, dass die Kapsel der Prostata von Tumorgewebe durchbrochen wurde. Da die lokale Ausbreitung im Ultraschall nicht eindeutig beurteilbar ist, eignet sich der TRUS nicht zur Früherkennung des Prostatakarzinoms (Hegele et al., 2016).

Die Biopsie wird nur empfohlen, wenn sich eine therapeutische Konsequenz ergibt und eine Lebenserwartung von noch mindestens 10 Jahren besteht (Hakenberg, 2014).

Mittels Biopsieergebnis erfolgt die Diagnose und eine Graduierung nach Gleason.

### **1.1.5 Alkalische Phosphatase**

Die alkalischen Phosphatasen (ALP) sind zytoplasmatische Enzyme, die Phosphorsäuremonoester abspalten. Die Bestimmung der ALP im Serum dient als Hinweis zu Veränderungen des Knochenstoffwechsels, der Fokus liegt auf Erhöhungen des Wertes. Allerdings ist der ALP-Wert nicht knochenspezifisch und kann auch durch Erkrankungen der Leber und der Gallenwege erhöht sein (Breul und Paul, 1999).

Bei der Gesamt-ALP liegen die Referenzwerte nach dem 17. Lebensjahr bei Männern im Bereich von 40 bis 130 U/l (Hakenberg, 2014).

Patienten mit ausgeprägter ossärer Metastasierung zeigen eine ALP-Erhöhung. Da es im fortgeschrittenen Stadium des Prostatakarzinoms häufig zu Knochenmetastasen kommt, eignet sich die Bestimmung der ALP zur Verlaufskontrolle. Die diagnostische Aussage des ALP-Wertes ist gering und ohne klinische Relevanz (Hakenberg, 2014).

Das PSA und die ALP sind wichtige Werte eines Krankheitsprogresses und eignen sich zur Dokumentation des Therapieansprechens.

### **1.1.6 Klassifikation: Gleason Score**

Der Gleason-Score ist eine histologische Klassifikation des Prostatakarzinoms. Er ist ein prognostischer Parameter für das Adenokarzinom der Prostata, der den Differenzierungsgrad der Zellen und die Muster der Drüsenarchitektur histologisch beurteilt. Es wird zwischen fünf Graden der Differenzierung unterschieden, wobei von Grad 1 bis 5 der Grad der Entdifferenzierung zunimmt. Es werden jeweils zwei Gleason-Grade addiert, je nach Material unterscheidet sich jedoch die Berechnung.

Zur mikroskopischen Einschätzung dienen entweder die Proben einer Prostatastanzbiopsie oder ein Prostatektomiepräparat (Hakenberg, 2014).

Bei der Prostatastanzbiopsie wird das vorherrschende Muster und das Muster mit der schlechtesten Differenzierung zu einer Summe, dem Gleason-Score, zusammengefasst. Bei einem Prostatektomiepräparat werden zur Berechnung des Gleason-Scores der häufigste und der am zweithäufigsten vorkommende Entdifferenzierungsgrad addiert. Bei Vorhandensein eines Prostatakarzinoms finden sich meist viele verschiedene Drüsenformationen in unterschiedlichen Entartungsstufen. Tabelle 1 zeigt die morphologischen Kriterien zur histologischen Einteilung des Prostatakarzinoms nach Gleason.

**Tab. 1:** Aktuelle Gleason-Graduierung, modifiziert durch die International Society of Urological Pathology (ISUP) Konsensus Konferenz 2014 und Epstein et al., 2016

Gleason	Histologische Kriterien
1 – 2	Umschriebene Knoten von dicht gepackten, aber scharf begrenzten mittelgroßen Drüsen, rundlich bis oval, von mittlerer Größe (größere Drüsen als in Grad 3). Keine Invasion in das Stroma. Mit aktuellen Methoden der Immunhistochemie wird Grad 1–2 sehr selten zugewiesen.
3	Diskrete Drüseneinheiten; kleinere Drüsen als in Grad 1 und 2. Tumorzellinfiltrate in das Stroma und in nicht neoplastischen Drüsen. Deutliche Variationen in Größe und Form, mitunter umschriebene kleinste kribriiforme Tumorknoten.
4	Fusionierte mikroazinäre Drüsen; wenig differenzierte Drüsen mit schwach ausgebildeten Drüsenlichtungen, oft hypernephroides Muster. Die Tumorzellinfiltrate sind unscharf begrenzt, oft große kribriiforme Drüsen.
5	Keine klare Drüsenformationen, stattdessen solide Epithelstränge oder Komplexe oder Einzelzellen. Zentrale Drüsennekrosen, entsprechend einem Komedokarzinom, umgeben von papillären, kribriiformen oder soliden Tumormassen.

### 1.1.7 Klassifikation: Stadieneinteilung und Staging

Nach Diagnose eines Prostatakarzinoms in der Biopsie schließen sich Untersuchungen zum Staging an. Zur pathologischen Stadieneinteilung des Tumors wird die aktuelle TNM-Klassifikation der Union internationale contre le cancer (UICC) für maligne Tumoren herangezogen. Hierbei gibt das T-Stadium Hinweise auf die Ausdehnung des Primärtumors, das N-Stadium die Zahl und Lage der befallenen, regionalen Lymphknoten und M beschreibt das Vorhandensein von Fernmetastasen.

Tabelle 2 zeigt die TNM-Klassifikation des Adenokarzinoms der Prostata.

**Tab. 2:** TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms  
(adaptiert nach Wittekind und Meyer, 2010)

<b>T: Primärtumor</b>	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Hinweis auf einen Primärtumor
T1	Klinisch unauffälliger, nicht tastbarer Tumor
T1a	Zufälliger Nachweis eines Tumors in der histologischen Untersuchung operativ entfernten Prostatagewebes, höchstens 5 % des Gewebes betroffen
T1b	Zufälliger Nachweis eines Tumors in der histologischen Untersuchung operativ entfernten Prostatagewebes, mehr als 5 % des Gewebes betroffen
T1c	Tumornachweis durch Nadelbiopsie, die z. B. aufgrund eines erhöhten PSA-Wertes durchgeführt wurde
T2	Tastbarer Tumor, der auf die Prostata beschränkt ist
T2a	Maximal die Hälfte eines Prostatalappens betroffen
T2b	Mehr als die Hälfte eines Prostatalappens betroffen, der andere Lappen ist nicht betroffen
T2c	Beide Prostatalappen betroffen
T3	Ausdehnung des Tumors über die Prostata kapsel hinaus. (Ausbreitung eines Tumors bis in die Prostataspitze oder in die Prostata kapsel (aber nicht darüber hinaus) wird nicht als T3-, sondern als T2-Tumor gewertet.)
T3a	Tumorausbreitung ein- oder beidseitig über Prostata kapsel hinaus, Samenblasen tumorfrei
T3b	Ausbreitung bis in die Samenblase(n)
T4	Tumor ist fixiert oder hat sich auf benachbarte Strukturen (außer der Samenblase) wie Schließmuskeln, Rektum und/oder Beckenboden ausgebreitet

<b>N: Lymphknotenmetastasen</b>	
NX	Regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen nachweisbar
N1	Regionale Lymphknotenmetastasen nachweisbar
<b>M: Fernmetastasen</b>	
M0	Keine Fernmetastasen nachweisbar
M1	Fernmetastasen nachweisbar
M1a	Nichtregionale Lymphknoten betroffen
M1b	Knochenmetastasen nachweisbar
M1c	Andere Organe betroffen

Dabei wird ferner nach der UICC-Klassifikation unterschieden (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021):

- Lokal begrenztes Prostatakarzinom (UICC I-II): T1-2 N0 M0
- Lokal fortgeschrittenes Prostatakarzinom (UICC III): T3-4 N0 M0
- Fortgeschrittenes/metastasiertes Prostatakarzinom (UICC IV): N1 und/oder M1

Nach Einschätzung der klinischen T-Kategorie mittels DRU wird für das Staging weitere Bildgebung durchgeführt. Ab einer T-Kategorie von cT3-4 sollen die Patienten zur Beurteilung der lokalen Tumorausbreitung vor weiterer Therapieplanung eine MRT- oder CT-Untersuchung der Beckenorgane erhalten. Die CT hat hierbei eine geringere Sensitivität und wird primär zur Detektion von Fernmetastasen eingesetzt. Zur Detektion von Knochenmetastasen sollen Patienten bei Vorliegen der T-Kategorie cT3-4 oder PSA-Wert > 10 ng/ml oder Gleason-Score ab 8 oder Knochenschmerzen eine Skelettszintigraphie erhalten (Leitlinienprogramm, Onkologie, 2021).

Bei Tumorrezidiv kann das PSMA-PET/CT zur Ausbreitungsdiagnostik eingesetzt werden. Das PSMA-PET/CT hat eine höhere Empfindlichkeit gegenüber der konventionellen Bildgebung und ist zum Nachweis eines Rezidivs des Prostatakarzinoms die aktuell spezifischste Methode (Hofman et al., 2020).

### 1.1.8 Metastasierung und Prognose

Laut der Krebsregisterdaten Deutschlands von 2023 befinden sich bei Erstdiagnose bereits 18 % der Fälle im UICC-Stadium 4, was dem metastasierten Prostatakarzinom entspricht.

In absteigender Häufigkeit metastasiert das Prostatakarzinom in Lymphknoten und Knochen, später in Lunge, Leber, Harnblase, Nebenniere und Hoden (Wein et al., 2016). Die lymphatische Ausbreitung erfolgt zunächst in pelvine und retroperitoneale Lymphknoten (Hakenberg, 2014).

Knochenmetastasen sind der häufigste Ort der hämatogenen Filialisierung und die führende Todesursache beim Prostatakarzinom (Zhang, 2019). Bei fortgeschrittenem Prostatakarzinom haben bis zu 90 % der Patienten Knochenmetastasen und ein drastisch reduziertes 5-Jahres-Überleben von 29,8 % (Gandaglia et al., 2015). Die Knochenmetastasen finden sich zu 90 % in der Wirbelsäule. (Bubendorf et al., 2000). Knochenmetastasen führen zu beeinträchtigter Knochendichte und pathologischen skelettalen Ereignissen („skeletal-related events“). Die häufigste Komplikation sind pathologische Frakturen des Skelettsystems, welche von Knochenschmerzen, Hyperkalzämie, Nervenkompressionssyndromen, eingeschränkter Mobilität sowie reduzierter Lebensqualität begleitet werden (Ibrahim et al., 2003). Dies erhöht Morbidität und die Mortalitätsrate (Howard et al., 2016).

Das Prostatakarzinom führt mehrheitlich zur Bildung osteoblastischer Metastasen, jedoch finden sich auch osteolytische Metastasen. Die Knochendichte ist zwar in den Metastasen erhöht, durch die umstrukturierte Knochenarchitektur ist die Knochenfestigkeit dennoch herabgesetzt (Roudier et al., 2008).

Zur Prognose werden drei Faktoren herangezogen:

TNM-Klassifikation, Gleason-Score und Resektionsrandstatus.

## 1.2 Therapie

Die Therapie des Prostatakarzinoms richtet sich nach der Tumor-Nodus-Metastasen-(TNM)-Klassifikation sowie den individuellen Faktoren wie Alter und möglicher Lebenserwartung, Allgemeinzustand, Begleiterkrankungen und dem Wunsch des Patienten (Mottet et al., 2023).

### 1.2.1 Therapie des nicht-metastasierten Prostatakarzinoms

Beim nicht-metastasierten Prostatakarzinom bestehen zwei gleichberechtigte kurative Therapieoptionen.

Es kann bei lokaler Begrenzung des Tumors (entsprechend TNM-Klassifikation T1-2 N0 M0) und geringem Risikoprofil nach D'Amico eine radikale Prostatektomie, ggf. in Kombination mit einer Lymphadenektomie, oder eine perkutane Radiatio der Prostataloge angeboten werden. Bei geringem Risiko gibt es darüber hinaus noch zwei alternative Therapiestrategien, die LDR-Brachytherapie oder das Konzept der Active Surveillance. Bei letzterer Option wird durch engmaschige Überwachung eine kurative Therapie erst bei Tumorprogress eingeleitet (Leitlinienprogramm, Onkologie, 2021).

Das lokal fortgeschrittene Prostatakarzinom (entsprechend TNM-Klassifikation T3-4 N0 M0) kann zunächst mittels primärer radikaler Prostatektomie und meist Lymphadenektomie behandelt werden. Bei Tumorgewebe im Schnitttrand, also unvollständiger Entfernung des Tumors, oder Risikofaktoren, wie z.B. einer Infiltration der Samenblase sowie positivem Lymphknotenstatus N1, ist danach eine adjuvante Strahlentherapie angeraten. Eine weitere Option ist eine externe Radiatio mit kombinierter Hormontherapie für 2-3 Jahre. Die Hormontherapie (Androgendeprivation) erzielt eine chemische Kastration, Mittel der Wahl sind GnRH-Analoga oder GnRH-Blocker in Kombination mit Androgen-Rezeptor-Antagonisten. Alternativ ist die operative beidseitige Orchiektomie möglich (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021).

Bei biochemischem Rezidiv, definiert durch PSA-Anstieg, nach radikaler Prostatektomie auf  $> 0,2$  ng/ml in zwei Messungen bzw. nach perkutaner Strahlentherapie auf  $> 2$  ng/ml oder PSA-Persistenz, wird nach radikaler Prostatektomie eine sogenannte Salvage-Strahlentherapie des ehemaligen Tumorgebiets mit mindestens 66 Gy durchgeführt.

Nach primärer Radiatio erfolgt als Salvage-Prostatektomie die Entfernung der Prostata.

Die Salvage-Prostatektomie birgt im Vergleich zur primären Prostatektomie ein erhöhtes Risiko für eine Beeinträchtigung von Kontinenz und Potenz (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021). Etwa 27-53 % der Patienten weisen in den ersten 10 Jahren nach kurativer Therapie ein PSA-Rezidiv auf. In den ersten 5 Jahren nach Therapieende benötigen 16-35 % der Patienten eine Sekundärtherapie (Hakenberg, 2014).

Im Rahmen der Rezidivdiagnostik kann ein PSMA-PET/CT durchgeführt werden, um den Ort des Rezidivs möglichst genau zu lokalisieren (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021). Zur Nachsorge des Prostatakarzinoms eignet sich der Tumormarker PSA (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021).

### **1.2.2 Therapie des metastasierten Prostatakarzinoms**

Im metastasierten Stadium des Prostatakarzinoms wird palliativ behandelt. Ziele der palliativen Therapie sind die Reduktion der Wachstumsgeschwindigkeit, Symptomkontrolle, etwa die Verhinderung einer Harnwegsobstruktion und insgesamt die Verbesserung der Lebensqualität. Eine adäquate Schmerztherapie ist obligat und steht bei palliativer Behandlung im Vordergrund (Hakenberg, 2014).

Bei Patienten mit einer Lebenserwartung  $\leq 10$  Jahren oder bei schweren Begleiterkrankungen kann das palliative Konzept Watchful Waiting angewandt werden, bei dem ein noch möglicher kurativer Ansatz unberücksichtigt bleibt und von Beginn an auf eine palliative und symptomorientierte Therapie gesetzt wird. Der Beginn der palliativen Interventionen hängt von den Symptomen des Patienten ab (Heidenreich et al., 2011).

Gemäß der aktuellen S3-Leitlinie stellt für Patienten mit metastasierten hormon-sensitiven Prostatakarzinom in gutem Allgemeinzustand die Kombinationstherapie der Androgendeprivationstherapie (ADT) mit den neuen hormonellen Substanzen Abirateron/Prednison, Apalutamid oder Enzalutamid bzw. mit dem antimittotisch wirksamen Chemotherapeutikum Docetaxel heutzutage die Therapie der Wahl dar. Testosteron fördert das Tumorwachstum, sodass bei systemischer Therapie immer antihormonell behandelt werden soll.

Kommt es trotz antihormoneller Therapie zum Krankheitsprogress, spricht man vom metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom.

Als kastrationsresistent wird ein Prostatakarzinom laut EAU-Leitlinien bezeichnet, wenn unter einem Serumtestosteron  $< 50$  ng/dl der PSA-Wert in drei aufeinanderfolgenden Wochen ansteigt (davon zwei Mal mindestens doppelt so hoch wie der PSA-Nadir und über 2 ng/ml), oder ein radiologischer Progress vorliegt (Mottet et al., 2023).

Das metastasierte kastrationsresistente Prostatakarzinom wird immer palliativ behandelt. Verwendete Pharmaka sind Abirateron (selektiver Inhibitor des Enzyms  $17\alpha$ -Hydroxylase) in Kombination mit Steroiden, Enzalutamid (Inhibitor des Androgen-Rezeptor-Signalwegs) und die Chemotherapie mit Docetaxel bzw. in der Drittlinie mit Cabazitaxel. Bei symptomatischen ossären Metastasen ohne bekannte viszerale Metastasen und bereits anderen vorausgegangenen systemischen Therapieregimen kann in der dritten Linie ein Therapieversuch mittels  $^{223}\text{Radium}$  erfolgen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021). Dies ist ein hochenergetischer Alpha-Strahler, der durch hohe Ähnlichkeit zu Calcium in Arealen mit hohem Knochenumsatz, etwa Metastasen und deren Randzonen, schnell als Substrat in das mineralische Hydroxylapatitgitter des neu gebildeten Knochens eingebaut wird. Es eradiziert hoch lokalisiert benachbarte Tumorzellen (Nilsson et al., 2005). Wichtig ist in diesem Stadium der Krankheit auch Begleitmedikation zur Symptomkontrolle, vor allem zur Schmerzreduktion. Knochenmetastasen können mittels Bisphosphonaten oder mittels des humanen monoklonalen Antikörpers Denosomab therapiert werden. Beide führen zu einer Reduktion der Aktivität von Osteoklasten und sollen so Frakturen und Instabilität verhindern. Zur Schmerzreduktion können Knochenmetastasen bestrahlt werden (Hakenberg, 2014).

Im metastasierten kastrationsresistenten Stadium sind mit zunehmender Behandlungszeit meist alle leitliniengerechten Therapieoptionen ausgeschöpft und die Patienten überleben zu diesem Zeitpunkt durchschnittlich weniger als 20 Monate (Fendler et al., 2016).

Patienten können nach einer Verordnung des Europäischen Parlaments von 2004 auch mit einem nicht zugelassenen Arzneimittel behandelt werden, wenn ihre Krankheit als lebensbedrohlich gilt und mit einem zugelassenen Arzneimittel nicht zufriedenstellend zu behandeln ist. Die Therapie erfolgt dann als individueller Heilversuch (Europäisches Parlament, 1998-2019).

Radioligandentherapien, wie die  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-Radioligandentherapie, sind ein neuer Ansatz der Behandlung. Zunächst als individueller Heilversuch, werden in Deutschland seit 2014 ausgewählte Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom mit der  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-Radioligandentherapie, als möglicher Drittlinietherapie, behandelt. Die in der hier vorliegenden Arbeit untersuchten Patienten wurden auf Basis dieser Verordnung eines individuellen Heilversuchs therapiert. Das neue Medikament  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 (Handelsname Pluvicto<sup>®</sup>, Hersteller Novartis) hat im Dezember 2022 durch die Europäische Kommission die Zulassung für Europa erhalten. Die  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-Radioligandentherapie ist mittlerweile auch Bestandteil der S3 Leitlinien zur Therapie des Prostatakarzinoms.

### **1.3 Nuklearmedizinische Radioliganden-Therapie des metastasierten Prostatakarzinoms**

Die PSMA-Radioligandentherapie ist eine zielgerichtete Endoradiotherapie im fortgeschrittenen Krankheitsstadium für Patienten mit einem metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021).

In der aktuellen S3-Leitlinie wird die  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-Radioligandentherapie für Patienten in gutem Allgemeinzustand mit kastrationsresistentem, progredientem Prostatakarzinom und nach ausgeschöpfter Erst- und Zweitlinientherapie empfohlen. Seit Dezember 2022 ist die  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-Radioligandentherapie zugelassen, die S3-Leitlinie wird derzeit überarbeitet.

#### **1.3.1 Prostataspezifisches Membranantigen (PSMA)**

Das prostataspezifische Membranantigen (PSMA) ist eine membrangebundene, aus 750 Aminosäuren bestehende, Glutamatcarboxypeptidase und somit ein Protein mit enzymatischer Funktion, das insbesondere auf dem Prostataepithel exprimiert wird.

Die genaue Funktion des Proteins ist bis auf Weiteres unklar (Jones et al., 2020).

Das PSMA hat eine intrazelluläre, extrazelluläre sowie transmembrane Domäne und wird bei malignen Zellen, statt an der apikalen Zellseite, an der luminalen Zellmembran exprimiert (Jones et al., 2020).

Das PSMA verfügt über die Fähigkeit zur Endozytose, weshalb von einer Transportfunktion ausgegangen wird. Die Endozytose wird in der Therapie genutzt und ermöglicht über das PSMA das Einbringen einer radioaktiven Substanz in die Zelle (Jones et al., 2020).

Das PSMA wird auf Prostatakarzinomzellen stark überexprimiert (Israeli et al., 1993). 80 % der Prostatakarzinomzellen exprimieren PSMA, wohingegen nur etwa 69,5 % der benignen Prostatazellen PSMA exprimieren. Die Expression korreliert zudem mit der Aggressivität und dem Progress des Tumors, bei zunehmender Dedifferenzierung, steigendem Gleason-Score und metastasierter Erkrankung erhöht sich die Expression des PSMA. Jedoch kann es im weiteren Verlauf der Erkrankung zu einer weiteren Dedifferenzierung der Tumorzellen kommen, die in Folge die Eigenschaft, PSMA zu exprimieren, wieder verlieren. Die Androgendeprivationstherapie führt ebenfalls zu einer Hochregulierung der PSMA-Expression (Evans et al., 2011).

Es konnte zudem gezeigt werden, dass das PSMA an der Neoangiogenese in Tumorgewebe generell beteiligt ist und somit auch andere Tumore dargestellt werden können oder es zu entsprechenden Nebenbefunden kommen kann (Conway et al., 2016).

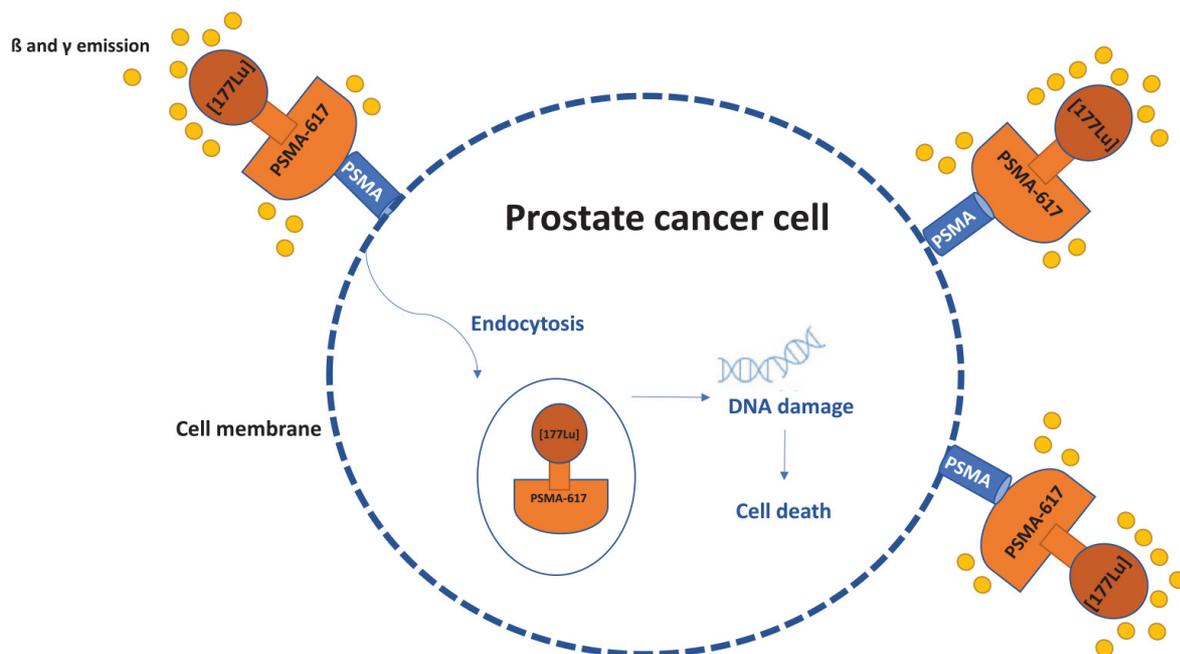
Das PSMA ist kein organspezifischer Marker, so findet sich beispielsweise auch PSMA-Expression in den Nieren, im Duodenum, Colon, und in den Speicheldrüsen, allerdings in erheblich geringerer Anzahl im Vergleich zu malignen Prostatazellen (Silver et al., 1997). Dies ist bei möglichen Nebenwirkungen der Therapie auf gesundes Gewebe zu beachten.

### **1.3.2 <sup>177</sup>Lu-PSMA-Radioligandentherapie**

Bei der <sup>177</sup>Lu-PSMA-Radioligandentherapie wird das PSMA als spezifisches Therapieziel genutzt, um Prostatakarzinomzellen lokal zu bestrahlen. Hierfür wird das Radionuklid <sup>177</sup>Lutetium (<sup>177</sup>Lu) an einen für das PSMA spezifischen Liganden, gekoppelt. Als Liganden dienen kleine molekulare Inhibitoren des PSMA (Tateishi, 2020). Der kombinierte  $\beta$ - und  $\gamma$ -Strahler <sup>177</sup>Lutetium (<sup>177</sup>Lu) hat sich als therapeutisches Isotop bewährt und ist das am häufigsten genutzte Radionuklid in der PSMA-Radioligandentherapie.

Es ist mit einer mittleren Reichweite von 0,7 mm und einer Maximalenergie von 0,5 MeV im Weichgewebe ideal für die Behandlung von Mikrometastasen geeignet und trifft nur wenig das umliegende Gewebe (Ahmadzadehfar et al. 2020). Als Arzneistoff Pluvicto® zugelassen ist die Komplexverbindung des strahlentherapeutisch wirksamen  $^{177}\text{Lu}$ -Kations mit dem Chelatbildner PSMA-617.

Nach Bindung des mit  $^{177}\text{Lu}$  markierten Liganden an die extrazelluläre Domäne des PSMA kommt es zur Internalisierung des Enzyms und des Radiopharmakons. Möglichst nebenwirkungsarm können so lokal die metastatischen Zellen und gegebenenfalls auch der Primarius noch bestrahlt werden. Über die Radioligandentherapie kann vor allem bei einer größeren Anzahl Metastasen eine höhere und effektivere Strahlendosis gegen maligne Zellen gerichtet werden, als bei einer Radiatio von außerhalb des Körpers (Baum et al., 2017).



**Abb. 1:**  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-Ligandentherapie (Heidegger et al., 2022; mit Genehmigung)

Es handelt sich um eine individuell auf den Patienten zugeschnittene Therapie, die von persönlichen Krankheitsmerkmalen wie unter anderem der Intensität des Uptakes im  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET-CT vor Therapie, der renalen Funktion und des Allgemeinzustandes des Patienten abhängt (Baum et al., 2017).

Unter Berücksichtigung aller patienteneigenen Faktoren wird die zu applizierende Aktivität, die Anzahl der Behandlungszyklen und das Zeitintervall zwischen den einzelnen Therapiekursen bestimmt (Baum et al., 2017).

Laut der Konsensusempfehlung der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin wird das  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA in mehreren Therapiezyklen in Abständen von etwa acht Wochen appliziert. Nach zwei Therapiezyklen wird mittels PSMA-Bildgebung die Therapieindikation reevaluiert und es können bei Bestätigung der Therapieindikation und guter Verträglichkeit weitere Therapiezyklen nach individueller Indikation folgen. Aufgrund des Strahlenschutzes werden die Zyklen der  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-Radioligandentherapie stationär durchgeführt und der Patient verbleibt für mindestens 48-72 Stunden auf Station.

Seit Dezember 2022 ist die  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-Radioligandentherapie durch die Europäische Kommission in Europa zugelassen.

Da die Zulassung der Radioligandentherapie durch die Europäische Kommission erst nach Abschluss der Patientenrekrutierung der in dieser Arbeit untersuchten Patienten erfolgte, wurden diese Patienten mittels individuellem Heilversuch nach § 13 Absatz 2b Arzneimittelgesetz behandelt.

Dieser ehemalige individuelle Heilversuch wurde am Universitätsklinikum Bonn seit Oktober 2014 als Therapie angeboten.

Der Wirkstoff aus der Kombination des theranostischen Markers PSMA und des Betastrahlers  $^{177}\text{Lu}$  wurde von Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern der Heidelberger Study Group entwickelt und patentiert (Benešová, 2015).

Die Zulassung der Therapie ist aktuell beschränkt auf Patienten, die zuvor eine Chemotherapie durchlaufen haben und nicht auf Hormondeprivation ansprechen, also leitliniengemäß die aktuell konventionellen Therapieansätze durchlaufen haben.

### **1.3.3 Indikationsstellung**

Vor Durchführung der  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-Radioligandentherapie wird von den behandelnden Urologen/ Onkologen und Nuklearmedizinern sowie Radioonkologen in einem interdisziplinären Tumorboard gemeinsam die Indikation zur Therapie gestellt.

Folgende Einschlusskriterien wurden als Konsensusempfehlung von der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin herausgegeben und sollten zur Durchführung der  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-Radioligandentherapie vorliegen (Fendler et al., 2016):

1. Histologisch nachgewiesenes kastrationsresistentes Prostatakarzinom
2. Nicht-resektable Metastasierung
3. Tumorprogress unter leitliniengerechter Therapie
  - Kastrationsresistenz
  - nach  $^{223}\text{Radium}$  / Abirateron/ Enzalutamid
  - nach Docetaxel/ Cabazitaxel
  - unfit for chemotherapy
4. Nachgewiesene PSMA Expression des überwiegenden Anteils der Tumormanifestationen in einer aktuellen PSMA Bildgebung (mittels  $^{68}\text{Ga}$ -PSMAPET/CT)
5. Ausreichende Knochenmarksreserve
  - Leukozytenzahl > 3.000/ $\mu\text{l}$
  - Thrombozytenzahl > 75.000/ $\mu\text{l}$
6. Normale oder allenfalls gering eingeschränkte Nierenfunktion: Kreatinin < 2x der oberen Normgrenze und unauffällige Nierenzintigrafie
7. Ausreichende Leberfunktion: AST oder ALT < 5x der oberen Normgrenze
8. > 6 Wochen Abstand zur letzten myelosuppressiven Vortherapie

Die Patienten werden über den Therapieablauf sowie mögliche Nebenwirkungen aufgeklärt und geben ihr schriftliches Einverständnis.

Nach der Indikationsstellung finden zunächst eine Blutentnahme und eine  $^{99\text{m}}$ Technetium-Mercaptoacetyltriglycin(MAG3)-Nierenzintigraphie statt (Fendler et al., 2016).

Laborchemisch werden die Elektrolyte, das Blutbild, die Leberenzyme und das Gesamtbilirubin, das Kreatinin, das CRP, der PSA-Wert sowie ALP-Wert und die LDH bestimmt (Fendler et al., 2016).

In der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET-CT wird untersucht, ob der Tumor bzw. die Metastasen ausreichend PSMA anreichern. Hierfür gibt es keinen harten Cut-off-Wert, die Aufnahme sollte allerdings höher sein als jener der Organe mit physiologischer Aufnahme, etwa der Speicheldrüsen (Grunert et al., 2021; Kratochwil et al, 2019).

Die MAG3-Nierenzintigrafie ist ein diagnostisches Verfahren zur Darstellung, Perfusion und Funktion der Nieren und dient zum Ausschluss obstruktiver Harnabflussstörungen. Die Nieren können hierbei seitengetreunt erfasst und beurteilt werden.  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA wird renal eliminiert. Eine hochgradig eingeschränkte Nierenfunktion ist eine Kontraindikation der Therapie, da sonst therapeutisch appliziertes Radiopharmakon, welches nicht von Tumorzellen aufgenommen wurde, im Nierenbeckenkelchsystem akkumuliert und nicht optimal ausgeschieden werden kann (Grunert et al., 2021).

Weitere Kontraindikationen sind eine hochgradig eingeschränkte Leberfunktion, Knochenmarksfunktion, Interventionen in absehbarer Zeit z.B. instabile Frakturen oder Affektion des Rückenmarks durch Tumorgewebe oder eine Lebenserwartung von < 6 Monaten (Grunert et al., 2021).

#### **1.3.4 Therapieansprechen der $^{177}\text{Lu}$ -Lutetium-PSMA-Ligandentherapie**

Es handelt sich bei der  $^{177}\text{Lu}$ -Lutetium-PSMA-Ligandentherapie um ein neues Verfahren, dessen Wirksamkeit, Nebenwirkungen und klinische Bedeutung aktuell in einer Vielzahl von retrospektiven und zunehmend auch in prospektiven Studien untersucht werden.

Das Therapieansprechen der  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-Radioligandentherapie zeigt sich in bisherigen Studien heterogen. Viele Studien zeigen, dass Tumore in ihrem Wachstum gebremst oder stark verkleinert werden können. Es konnten der Rückgang von Schmerzen, ein Abfall des PSA-Wertes und eine dadurch bedeutend verbesserte Lebensqualität bei vielen Patienten dokumentiert werden. Ein Abfall des PSA-Wertes im Serum > 50 % zeigt sich in der Literatur bei 30-70 % der Patienten. Bis zu einem Drittel der Patienten zeigen unter Therapie einen PSA-Progress der Erkrankung (Emmett et al., 2017). Es werden verschiedene Faktoren diskutiert, die das Therapieansprechen beeinflussen könnten: Trotz Basisstaging mittels  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT-Untersuchung zeigen sich Tumorzellen heterogen und exprimieren nicht alle in der gleichen Dichte die therapeutische Zielstruktur, den PSMA-Rezeptor.

Es besteht der Eindruck, dass Knochenmetastasen schlechter auf die Therapie ansprechen als Lymphknoten- und viszerale Metastasen. Der erhöhte Bedarf an Schmerzmedikation sowie die Thrombozytenzahl scheinen ebenfalls eine Rolle bei schlechterem Therapieansprechen zu spielen. Es gibt bisher keine Definitionen für die optimale Therapiedosis oder ein festgelegtes Therapieschema (Emmett et al., 2017; Violet et al., 2020).

Als häufigste Nebenwirkungen zeigten sich in einer prospektiven Studie von Khreish et al. Fatigue, Anämie, Thrombozytopenie und Lymphozytopenie sowie eine durch die Radioligandentherapie bedingte Xerostomie. Längerfristige Beobachtungen der Nebenwirkungen zeigten geringe Toxizität, insbesondere keine Hämatotoxizität und Dysfunktion der Speicheldrüsen (Khreish et al., 2022).

Auch zeigten sich in Langzeitbeobachtungen über mehrere Jahre trotz hoher Aktivitätsanreicherung in den Nieren keinerlei renale Nebenwirkungen (Baum et al., 2017).

Die geringere Reichweite und Strahlendosis von  $^{177}\text{Lu}$  führt im Vergleich mit anderen Nukliden seltener zu einer Myelosuppression (Bouchelouche et al. 2016).

Das Gesamtüberleben der Patienten zeigt sich vergleichbar mit anderen Dritt-Linien-Therapien, etwa Cabazitaxel. In der TheraP-Studie wurde eine Patientengruppe unter Cabazitaxel-Therapie, als wichtigste Standard-Drittlinientherapie, mit einer Patientengruppe die eine  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-Radioligandentherapie erhalten hatte, verglichen und es konnte sowohl ein besseres PSA-Ansprechen, als auch eine niedrigere Toxizitätsrate in der Gruppe der mit  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-Radioligandentherapie behandelten Patienten nachgewiesen werden (Jones et al., 2020; Hofman et al., 2021).

Als Ergebnis der internationalen, randomisierten Phase-III Zulassungs-Studie VISION, über eine mediane Nachbeobachtungszeit von 20,9 Monaten, zeigte sich eine um einen Median von 4 Monaten erhöhte Gesamtüberlebensrate (15,3 Monate vs. 11,3 Monate) sowie eine Verzögerung des Krankheitsprogresses um einen Median von 5,3 Monaten, bei Patienten, die sich einer Kombination aus  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-Radioligandentherapie und der besten Standardtherapie unterzogen hatten, im Vergleich zur Kontrollgruppe unter der besten Standardtherapie allein (Sartor et al., 2021).

## 1.4 Knochendichte

Die Knochendichte beschreibt das Verhältnis der mineralisierten Knochensubstanz zu einem definierten Volumen.

Im Laufe des Lebens nimmt der Mineralsalzgehalt des Knochens bei jedem Menschen progredient ab. Über die im nächsten Unterkapitel beschriebene DXA kann eine Osteopenie und Osteoporose nach Ausschluss anderer, den Mineralsalzgehalt vermin- dernder Krankheiten anhand des T-Scores diagnostiziert werden.

Von Osteoporose sind vorwiegend postmenopausale Frauen betroffen, doch liegt laut einer multizentrischen Studie auch bei 17 % der über 70-jährigen Männer in Deutschland eine Osteoporose vor (Scheidt-Nave et al., 1997).

Damit einher geht, auch bei bereits geringer Kraffteinwirkung, ein deutlich erhöhtes Risiko für Knochenbrüche. Etwa 90 % der Frakturen im höheren Lebensalter, die zu einer Hospi- talisierung führen, sind mit Osteoporose assoziiert (Bogoch et al., 2006).

Beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom ist zudem durch Knochenmetastasen die mikroarchitektonische Grundstruktur des Knochens verändert, was zu Instabilität führt.

Auch die intensive Krebstherapie kann zu Verlust von Knochendichte führen („CTIBL“: Cancer treatment-induced bone loss). Sowohl Chemotherapie als auch Androgen- deprivationstherapie und Glucocorticoide können zu CTIBL und hiermit assoziierten Frakturen führen (Taxel et al., 2018). Taxan-haltige Chemotherapien induzieren eine Myelosuppression. Glucocorticoide, die oft unterstützend gegeben werden, inhibieren als Nebenwirkung Osteoblasten und induzieren die Apoptose von Osteozyten, was langfristig zu verminderter Knochenqualität führt (Briot und Roux, 2015). Sowohl Glucocorticoide als auch die ADT bewirken einen Hypogonadismus. Die ADT führt durch therapeutisch erzielte niedrige Androgen- sowie, durch die fehlende Konversion von Testosteron zu Östrogen, indirekt herbeigeführte niedrige Östrogen-Spiegel zu einem erhöhten Knochen- umsatz.

Die Prävalenz der Osteoporose liegt bei mit ADT-behandelten Prostatakarzinom- patienten in einer Metaanalyse von Lassemlante et al. bei bis zu 53 % im Vergleich zu 38 % ohne ADT.

Östrogene sind natürliche Suppressoren des RANK-Liganden, es kommt durch die Östrogensuppression zur Hochregulierung der Osteoklasten-differenzierung und das Gleichgewicht zwischen Knochenaufbau und Knochenabbau kippt zugunsten des Knochenabbaus. Osteoklasten werden rekrutiert und aktiviert, sodass es resultativ zu einem Verlust von Knochensubstanz kommt. Androgen- und Östrogenmangel reduziert die Dicke der Kortikalis und die Dicke und Anzahl der Trabekel in der Knochenspongiosa, was zudem zu geringerer Verbindung der Trabekel untereinander führt. Dies prädisponiert für eine erhöhte Knochenbrüchigkeit. Die durch den Testosteronmangel verstärkte Sarkopenie steigert zudem das Sturzrisiko (Cianferotti et al., 2017). Bei Behandlung mit ADT beläuft sich die Rate des Knochenverlusts auf 4-4,6 % jährlich; dies übersteigt die Raten des alternden Mannes und postmenopausaler Frauen (Cianferotti et al., 2017).

Um dem gegenzusteuern dient bei bereits manifester Osteoporose, deren Vorbeugung oder aufgetretenen Knochenbrüchen die Therapie mit Bisphosphonaten oder Denusomab (Serpa Neto et al., 2012; Smith et al., 2009). Grundsätzlich ist auf genügende Versorgung mit z.B. 800 IU/Tag Vitamin D und 1000 mg/Tag Calcium zu achten, moderate körperliche Aktivität wird empfohlen (Smith et al., 2009). Trotz dieser antiresorptiven Maßnahmen entwickeln 15-20 % der Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom innerhalb von 2-3 Jahren Frakturen (Saad et al., 2004). Zuträglich für ein verlängertes frakturfreies und Gesamtüberleben sind die systemisch wirksamen Substanzen Abirateron und Enzalutamid (de Bono et al., 2011; Scher et al., 2012).

#### **1.4.1 Messung der Knochendichte**

Die Knochendichtemessung ist eine Niedrigdosis-Röntgenuntersuchung, die den Mineralgehalt des Knochens misst. Sie dient zur Diagnostik und Kontrolle von Knochenstoffwechselstörungen wie Osteoporose, die mit einem erhöhten Frakturrisiko einhergehen. Als Standardverfahren wird die Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DXA) genutzt. Aufgrund der fehlenden Vergleichbarkeit verschiedener Methoden und Geräte wird als Ergebnis keine absolute Knochenflächendichte angegeben, sondern Abweichungen vom geschlechtsspezifischen Normalwert in Vielfachen einer Standardabweichung (sog. T-Wert) (Krugh und Langaker, 2024).

Als normal dient hierbei der Wert einer geschlechtsgleichen, knochengesunden 30-jährigen Person, an diesem Zeitpunkt ist der Maximalwert der Knochenmineraldichte (sog. peak bone mass) erreicht (Krugh und Langaker, 2024).

### **1.4.2 DXA**

Die Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DXA) ist ein Verfahren zur Bestimmung der Zusammensetzung des Körpers, das besonders zur Osteodensitometrie genutzt wird. Bei der DXA werden zwei Aufnahmen des zu untersuchenden Körperareals mit zwei verschiedenen Röntgenquellen gemacht, die unterschiedliche Energie nutzen. Es wird die Absorption der Röntgenstrahlung erfasst. Durch Subtraktion des Anteils der Absorption, welcher durch Weichgewebe zustande kommt, kann die Flächendichte des Knochens ermittelt werden (Krugh und Langaker, 2024).

Als planares Messverfahren gibt die DXA die Knochendichte auf eine Fläche bezogen an. Der ermittelte Mineralgehalt der Kalziumkristalle pro Flächeneinheit wird in  $\text{g}/\text{cm}^2$  angegeben.

Die DXA ist aktuell der Goldstandard zur Osteodensitometrie und Diagnostik der Osteoporose.

Die Messung findet standardmäßig an Lendenwirbelkörpern und am proximalen Femur statt (Krugh und Langaker, 2024).

Vorteile sind die international weite Verbreitung der Messgeräte, das Vorliegen internationaler Vergleichswerte und damit eine höhere Sicherheit bei der Interpretation der Ergebnisse, eine geringe Strahlenbelastung von ca. 10-30  $\mu\text{S}$  und eine schmerzfreie Messung (Damilakis et al., 2010).

### **1.4.3 Hounsfield-Einheiten in der CT**

Die Computertomographie (CT) ist eine röntgenologische Schichtbildgebung zur Anfertigung von überlagerungsfreien transversalen Schnittbildern des Körpers in hoher Kontrast- und Ortsauflösung. Es kann mittels digitaler Rekonstruktion eine zweidimensionale Darstellung von unterschiedlichen Geweben und Organen ermöglicht werden.

Als Pixel werden die kleinsten Elemente eines zweidimensionalen CT-Schnittbildes bezeichnet. Sie repräsentieren durch die gegebene Schichtdicke eines Schnittbildes jeweils ein Volumenelement, das sogenannte Voxel. Bei der Bildverarbeitung wird jedem Voxel ein Dichtewert in Hounsfield-Einheiten zugeordnet, der beschreibt, inwieweit die Röntgenstrahlung der CT innerhalb eines Voxels absorbiert und damit geschwächt wird (Reiser et al., 2017).

Hounsfield-Einheiten (HE) beschreiben auf der definierten Hounsfield Skala in der CT die Abschwächung von Röntgenstrahlung in Gewebe. Zugewiesene Referenzwerte haben hierbei Wasser (0 HE) und Luft (-1000 HE). Die Schwächung der Röntgenstrahlen in der CT versucht man verschiedenen Geweben zuzuordnen ebenso wie Pathologien im gesunden Gewebe zu identifizieren. Die Skalenwerte können als Graustufen dargestellt werden (Schreiber et al., 2011).

Der HE-Wert für Knochen liegt typischerweise zwischen 300 und 3000 (Schreiber et al., 2011).

Hounsfield-Einheiten können zur Diagnostik der Osteoporose genutzt werden. Es zeigte sich in diversen Arbeiten eine signifikante Korrelation zwischen dem T-score der DXA-Messung und den gemessenen HE in der CT (Schreiber et al., 2011). Da die meisten Patienten im Rahmen von Staging-Untersuchungen und Therapieplanung eine CT-Untersuchung durchlaufen, ergibt sich für das HE-basierte Screening für Osteoporose keine zusätzliche Strahlenbelastung oder Kosten für den einzelnen Patienten. Kritisch betrachtet wird allerdings die fehlende Berücksichtigung des Patientenalters und Geschlechts für die Definition von Grenzwerten der Knochengesundheit (Scheyerer et al., 2019).

## 1.5 Zielsetzung und Fragestellung der vorliegenden Arbeit

Das Prostatakarzinom stellt als häufigste Neoplasie des Mannes eine häufige Erkrankung dar, wobei besonders das metastasierte, kastrationsresistente Stadium die Medizin vor eine Herausforderung stellt.

Mittels zuvor beschriebener bewährter Therapiemöglichkeiten wird das metastasierte, kastrationsresistente Prostatakarzinom palliativ behandelt und bleibt inkurabel mit fatalem Verlauf. Trotz eines multimodalen Therapiekonzeptes werden oft alle Optionen bei den Patienten ausgeschöpft und es kommt dennoch zu einem Krankheitsprogress.

Um das progressionsfreie Überleben von an Prostatakarzinom erkrankten Patienten zu verlängern und die Lebensqualität zu erhalten, wird in die Entwicklung neuer Behandlungsmöglichkeiten investiert.

Einen neuen Ansatz der Therapie stellt die Behandlung mit  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-Radioligandentherapie dar. Die Radioligandentherapie ermöglicht durch spezifische Ligandenbindung eine intrazelluläre Wirkung von radioaktiver Strahlung gezielt auf Tumorzellen.

Die  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-Radioligandentherapie wird derzeit erst als letzte Therapieoption eingesetzt, sodass viele Patienten bereits symptomatisch sind und nur noch eine begrenzte Überlebenszeit haben. Da die  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-Radioligandentherapie heterogene Ansprechraten zeigt, sollten die Patienten selektiert werden, die besonders von der Behandlung profitieren.

Die Fragestellung dieser Arbeit ist, ob die vor Therapiebeginn bestimmte Knochendichte eines Patienten einen Einfluss auf das Ansprechen der  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-Radioligandentherapie hat. Hierbei soll neben laborchemischen Veränderungen der klinische Zustand des Patienten erfasst werden.

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Patienten

Zwischen Oktober 2019 und Januar 2022 führten wir in der Klinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Bonn eine retrospektive Analyse durch. Diese inkludiert 67 Patienten.

Folgende Einschlusskriterien wurden festgelegt: Alle diese Patienten leiden unter einem im Vorfeld gesicherten metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom und wurden im Folgenden mit mindestens einem Zyklus  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA therapiert. Die in der Analyse miteinbezogenen Patienten wurden erstmalig mit  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA therapiert und durchliefen zuvor eine intensive Vorbehandlung entsprechend der aktuellen Leitlinien. Nahezu 75 % erhielten vorausgehend Chemotherapie. 80 % erhielten Abirateron sowie 61 % Enzalutamid zur antiandrogenen Therapie. 94 % der Patienten haben zu Therapiebeginn Knochenmetastasen, 82 % Lymphknotenmetastasen, sowie 24 % viszerale Metastasen, etwa hepatische oder pulmonale Metastasen.

Alle potentiellen Patienten erhielten vor Beginn des ersten Therapiezyklus mit  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA eine Basisstaging  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT-Untersuchung, die zur Bestätigung einer PSMA-Expression der detektierten Metastasen diente. Zudem wurde vorbereitend auch eine Nierenfunktionsszintigraphie mit  $^{99}\text{Tc}$ -MAG3 durchgeführt. Im Rahmen dieser Voruntersuchungen wurde für die Studie bei jedem Patienten ebenfalls eine Dual-Röntgen-Absorptiometrie-Knochenflächendichtemessung (DXA) vorgenommen.

Vor und nach dem Therapiezyklus der  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-Radioligandentherapie musste zudem eine Laborwertkontrolle der Parameter PSA und ALP erfolgt sein.

Patienten mit unvollständigen Daten wurden ausgeschlossen.

Die Kriterien erfüllten 67 Patienten.

Auf Excel wurde vor Beginn der Datenerhebung eine Datentabelle erstellt, in der alle zu erhebenden Parameter festgelegt wurden. Darin wurden patientenindividuelle krankheitscharakterisierende Eigenschaften wie Alter, Metastasierungsmuster, Vortherapien und der initiale Gleason-Score dokumentiert. Die Daten der Patienten wurden von Hand in die Excel-Datentabelle eingetragen und umgehend mit einer Patienten-ID verschlüsselt, sodass im Verlauf nur mit anonymisierten Patientendaten gearbeitet wurde.

Bei der textlichen Zusammenfassung der Ergebnisse wurde das Textverarbeitungsprogramm Microsoft Word (Version 16.77 für Mac) genutzt.

Zum Zeitpunkt eines jeden Zyklus  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-Radioligandentherapie wurden vor der Therapie die Laborwerte PSA und ALP erhoben. Die Gabe der  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-Radioligandentherapie-Zyklen erfolgte planmäßig in einem achtwöchigen Rhythmus mit einer Frequenz von vier Zyklen. Für diese Arbeit wurden die PSA- bzw. ALP-Werte vor dem ersten Zyklus als Ausgangswerte und nach einer erfolgten  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-Radioligandentherapie vor Erhalt des zweiten Zyklus, also ca. 8 Wochen nach Erhebung des ersten Wertes, bestimmt. Zu diesen Zeitpunkten wurden die Patienten gebeten, ihre Schmerzen auf der numerischen Ratingskala (NRS) anzugeben, sodass über den Studienzeitraum ein Schmerzverlauf beobachtet werden konnte. Hierfür wird der Schmerz auf einer Skala von 1 bis 10 einsortiert, wobei 10 den schlimmstmöglich vorstellbaren Schmerz beschreibt. Darüber hinaus wurde vor Therapiebeginn der ECOG-Performance-Status zur Messung der Lebensqualität bestimmt (Oken et al., 1982).

Tabelle 3 gibt einen Überblick über die Klassifikation des ECOG-Performance-Status.

**Tab. 3:** ECOG-Performance-Status als numerischer Anhaltspunkt für den Status des Patienten (Oken, Creech, Davis, 1982)

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

### **2.1.1 Subgruppenanalyse**

Das Gesamtkollektiv der analysierten Patienten wurde entsprechend der zu Studienbeginn erhobenen Knochendichte in Subgruppen unterteilt. Die Knochendichte wurde hierzu mittels Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DXA) erhoben. Der Definition der WHO nach können die Patienten so unter Nutzung des T-Scores in Gruppen mit normaler Knochendichte und reduzierter Knochendichte unterteilt werden. Die Gruppe der reduzierten Knochendichte kann ihrerseits in die Gruppen Osteopenie sowie Osteoporose unterteilt werden. Nach WHO-Klassifikation besteht bei einem T-Wert zwischen -1 bis -2,5 eine Osteopenie und bei einem Wert  $< -2,5$  eine Osteoporose (Krug und Langaker, 2024). Eine weitere Gruppe enthält sechs Patienten mit disseminierter Knochenmetastasierung, durch welche eine Erhebung der Knochendichte mittels DXA nicht möglich war.

### **2.1.2 Ansprechen der Behandlung**

Das Ansprechen auf die Behandlung wurde laborchemisch mittels Vergleichs der erhobenen PSA- bzw. ALP-Werte beurteilt. Als ein Ansprechen auf die Behandlung wurde eine Abnahme des PSA- bzw. ALP-Wertes nach dem ersten Zyklus  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-Radioligandentherapie angenommen. Ein Krankheitsprogress wurde bei Anstieg des PSA- bzw. ALP- Wertes angenommen.

Das klinische Ansprechen wurde durch den Vergleich der Schmerzen auf der NRS ermittelt.

Als unerwünschtes Ereignis wurde das Auftreten von pathologischen Frakturen beobachtet. Eine pathologische Fraktur ist definiert als eine Fraktur, die ohne adäquates Trauma auftritt und durch erkrankungsbedingte geminderte Knochenqualität bedingt ist.

## **2.2 Methoden**

Die Patientendaten und Laborwerte wurden aus den digitalen Patientenakten der Klinikinformationssysteme („Orbis“ und „Medos“) extrahiert.

### **2.2.1 Knochendichtemessung**

#### **1. Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DXA)**

Standardmäßig wird die Messung der Knochenflächendichte in  $\text{g/cm}^2$  bei der DXA-Messung entweder in den Lendenwirbelkörpern und/oder im Femurhals vorgenommen. Die Erhebung der Knochendichte erfolgte durch einen Facharzt für Nuklearmedizin mit entsprechender Fachkunde in der DXA-Messung.

#### **2. Hounsfield Einheiten**

Für die Erhebung der Knochendichte in Hounsfield Einheiten wurden die Daten der vor Therapiebeginn aufgenommenen Staging PET/CT genutzt.

Diese PET/CT wurde mittels eines Siemens Biograph 2 (Siemens Healthineers) Geräts aufgenommen. Es wurden hierbei low-dose CTs (16 mAs, 130 kV) ohne Gabe von intravenösem Kontrastmittel durchgeführt, welche zur morphologischen Zuordnung und Korrektur der PET Daten verwendet werden. Die CT Daten wurden mittels vom Hersteller implementiertem Algorithmus in 512 auf 512 Matrizen mit einer Schichtdicke von 5 mm rekonstruiert.

Die PET/CT Daten wurden in axialer, koronarer und sagittaler Schnittführung durch das Programm OsiriX ausgewertet. In der axialen Rekonstruktion wurden drei verschiedene Lendenwirbelkörper beziehungsweise der Femurhals aufgesucht und zirkuläre Areale mit einem Durchmesser von 3 cm zentral im spongiosen Knochen ausgemessen. Aus den drei ermittelten Werten in Hounsfield-Einheiten wurde ein Durchschnittswert der Knochendichte des entsprechenden Patienten errechnet.

### **2.2.2 Statistische Analysemethoden**

Mit Hilfe des Tabellenkalkulationsprogramms Microsoft Excel (Version 16.78 für Mac) wurden die erhobenen Daten der 67 Patienten tabellarisch abgebildet. Auch graphische Darstellungen wurden mittels dieses Programms generiert.

Die deskriptive statistische Analyse wurde durch Microsoft Excel ausgewertet, statistische Tests erfolgten durch das Programm IBM SPSS für Mac (Version 28.0.1.1. (14)) der Firma IBM Corporation.

Die Daten wurden zunächst auf Normalverteilung getestet. Anschließend wurden die Daten mittels Mann-Whitney-U-Tests darauf getestet, ob es signifikante Unterschiede zwischen den vordefinierten Gruppen gibt. Das statistische Signifikanzniveau wurde auf  $p \leq 0,05$  angesetzt.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Patientencharakteristika

Retrospektiv wurden die Daten von 67 Patienten mit einem metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom erhoben und ausgewertet, die zwischen Oktober 2019 bis Januar 2022 mindestens eine  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-Radioligandentherapie am UKB in der Klinik für Nuklearmedizin erhalten haben. Alle Patienten wurden mit mindestens einem Therapiezyklus behandelt und wurden posttherapeutisch laborkontrolliert.

In der folgenden Tabelle 4 werden die Patientencharakteristika dargestellt. Die Patienten wurden anhand der prätherapeutisch erhobenen Knochendichte in Subgruppen unterteilt. Basis hierfür ist das Ergebnis einer DXA-Messung. Nach WHO-Klassifikation besteht bei einem T-Wert zwischen -1 bis -2,5 eine Osteopenie und bei einem Wert  $< -2,5$  eine Osteoporose. Ein T-Wert  $> -1$  entspricht einer normalen Knochendichte.

**Tab. 4:** Patienteninformationen zu Therapiebeginn

<b>Variable</b>	<b>Gesamtes Kollektiv</b>	Subgruppe: <b>Normale Knochendichte</b>	Subgruppe: <b>Osteopenie</b>	Subgruppe: <b>Osteoporose</b>	Subgruppe: <b>Disseminierte Metastasierung</b>
Patienten	67	29	23	9	6
Mittelwert Alter bei Diagnose (Jahre)	64,8	64,3	67	63,9	60,3
Altersspanne	51- 83				
Mittelwert Alter bei $^{177}\text{Lu}$ Therapiebeginn	73,1	72,7	74,6	76,1	64,5
Initialer Gleason Score Spanne	4-10				
< 8	24 (36 %)	12	7	3	1
$\geq 8$	26 (39 %)	6	13	3	4
Unbekannt	18 (27 %)	11	3	3	1

Variable	Gesamtes Kollektiv	Subgruppe:			
		Normale Knochendichte	Osteopenie	Osteoporose	Disseminierte Metastasierung
ECOG-Performance-Status					
< 2	49 (73 %)	21	17	6	5
≥ 2	18 (27 %)	7	7	3	1
Ausdehnung der Krankheit: Patienten mit					
Knochenmetastasen	63 (94 %)	27	22	8	6
Lymphknotenmetastasen	55 (82 %)	22	19	9	5
Viszerale Metastasen (hepatisch/pulmonal)	16 (24 %)	6	5	3	2

Zu Beginn der Behandlung betrug das durchschnittliche Patientenalter der Stichprobe 73 Jahre mit einer Altersspanne von 51 bis 83 Jahren, wohingegen das durchschnittliche Alter bei Diagnosestellung des Prostatakarzinoms in dieser Stichprobe mit 65 Jahren acht Jahre früher liegt. Dabei ist zu beobachten, dass bei den Abstufungen der Knochendichte von normal, osteopen und osteoporotisch das durchschnittliche Patientenalter der Subgruppe zu Therapiebeginn immer älter wird. Das durchschnittliche Alter beträgt 72,7 Jahre in der Gruppe mit normaler Knochendichte, 74,6 Jahre in der Gruppe mit Osteopenie sowie 76,1 Jahre in der Gruppe mit Osteoporose.

Der initiale Gleason-Score wurde bei allen Patienten bioptisch oder postoperativ ermittelt. Der Gleason-Score lag bei 24 Männern (36 %) < 8 und bei 26 Männern (39 %) ≥ 8.

Bei 18 Männern (27 %) wurde der Gleason-Score bei Diagnosestellung nicht ermittelt beziehungsweise es liegen uns die Daten nicht vor. Die Spannweite des Gleason-Scores innerhalb des Patientenkollektivs betrug zwischen 4 und 10.

Ein Gleason-Score  $\geq 8$  (Score-Werte: 8, 9, 10) beschreiben einen high-grade Tumor, ein Gleason-Score von 7 beschreibt einen medium-grade Tumor und ein Gleason-Score von 6 oder geringer beschreibt einen low-grade Tumor.

Vor Beginn der Therapie wurde der ECOG-Performance-Status erhoben. Bei 49 Patienten (73 %) war dieser normal oder leicht eingeschränkt und liegt bei 0 oder 1.

Bei 18 Männern (27 %) liegt der ECOG-Performance-Status bei 2 oder höher.

Eine Betrachtung der Ausdehnung der Metastasierung vor Behandlungsbeginn zeigt, dass 63 (94 %) Männer Knochenmetastasen hatten, 55 Männer (82 %) einen Befall der Lymphknoten aufwiesen und bei 16 Männern (24 %) eine viszerale Metastasierung vorlag. Hierbei waren die Leber und/ oder die Lunge betroffen.

### 3.2 Vortherapien

Alle 67 Patienten durchliefen vor Behandlung mit der  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-Radioligandentherapie das Therapieregime des metastasierten Stadiums des Prostatakarzinoms. Verschiedene und mehrere Therapieansätze wurden bei allen Patienten angewendet. Tabelle 5 zeigt einen Überblick über die erfolgten Vortherapien.

**Tab. 5:** Vorbehandlung

Darstellung der absoluten Anzahl sowie des relativen Anteils (%).

<b>Variable</b>	<b>Gesamtes Kollektiv</b>	Subgruppe: <b>Normale Knochen-dichte</b>	Subgruppe: <b>Osteo-penie</b>	Subgruppe: <b>Osteo-porose</b>	Subgruppe: <b>Dis-seminierte Metasta-sierung</b>
Patienten	67	29	23	9	6
Prostatektomie	40 (60 %)	16 (55 %)	15 (65 %)	6 (67 %)	3 (50 %)
Radiatio	53 (79 %)	21 (72 %)	19 (83 %)	8 (89 %)	5 (83 %)
Patienten vorbehandelt mit Chemotherapie	50 (75 %)	23 (79 %)	15 (65 %)	7 (78 %)	5 (83 %)
Abirateron	54 (81 %)	27 (93 %)	15 (65 %)	8 (89 %)	4 (67 %)
Enzalutamid	41 (61 %)	18 (62 %)	14 (61 %)	6 (67 %)	3 (50 %)

<b>Variable</b>	<b>Gesamtes Kollektiv</b>	Subgruppe: <b>Normale Knochen- dichte</b>	Subgruppe: <b>Osteo- penie</b>	Subgruppe: <b>Osteo- porose</b>	Subgruppe: <b>Dis- seminierte Metasta- sierung</b>
Osteoprotektive Therapie: Bisphosphonate	40 (60 %)	15 (52 %)	18 (78 %)	5 (56 %)	2 (33 %)
Denusomab	23 (34 %)	8 (28 %)	8 (35 %)	5 (56 %)	2 (33 %)

40 Patienten (60 %) wurden zu Beginn in kurativer Absicht prostatektomiert. 79 % der Patienten wurden mit Radiotherapie behandelt, hierrunter sammeln sich adjuvante Bestrahlung, strahlentherapeutische Behandlung eines Lokalrezidivs sowie Radiotherapie von Metastasen zur Schmerzreduktion im Verlauf.

50 der Männer (75 %) erhielten vorausgehend Chemotherapie mit Docetaxel. Bei Progress oder Rezidiven unter Docetaxel wurde bei 31 Patienten (46 %) die Zweitlinien-Chemotherapie mit Cabazitaxel verabreicht. Die restlichen 17 Patienten des Kollektivs waren entweder aufgrund der konsumierenden Erkrankung oder aufgrund von Begleiterkrankungen in einem nicht ausreichenden Gesundheitszustand für eine Chemotherapie („unfit for chemotherapy“) oder lehnten eine chemotherapeutische Behandlung ab.

Hormonablativ wurden insgesamt alle Patienten vorbehandelt. 80 % der Patienten erhielten Abirateron sowie 61 % Enzalutamid zur antiandrogenen Therapie. Laufende antihormonelle Therapien wurden während der Radioligandentherapie fortgeführt.

60 % der Patienten wurden osteoprotektiv mit Bisphosphonaten therapiert und 34 % der Patienten erhielten Denusomab.

### 3.3 Therapieansprechen

In Tabelle 6 sind die Ergebnisse zu Variablen zusammengefasst, die sich durch die Therapie verändert haben und so das Therapieansprechen dokumentieren können. Für das klinische Ansprechen wurden die Schmerzen auf der NRS erfasst. Pathologische Frakturen wurden als potentiell unerwünschtes Ereignis beobachtet.

Das biochemische Ansprechen wurde mittels der laborchemischen Werte PSA- sowie ALP- Veränderung gemessen. Der PSA-Wert korreliert mit der Tumorlast und die ALP ist ein Marker für die Aktivität der Knochenmetastasen.

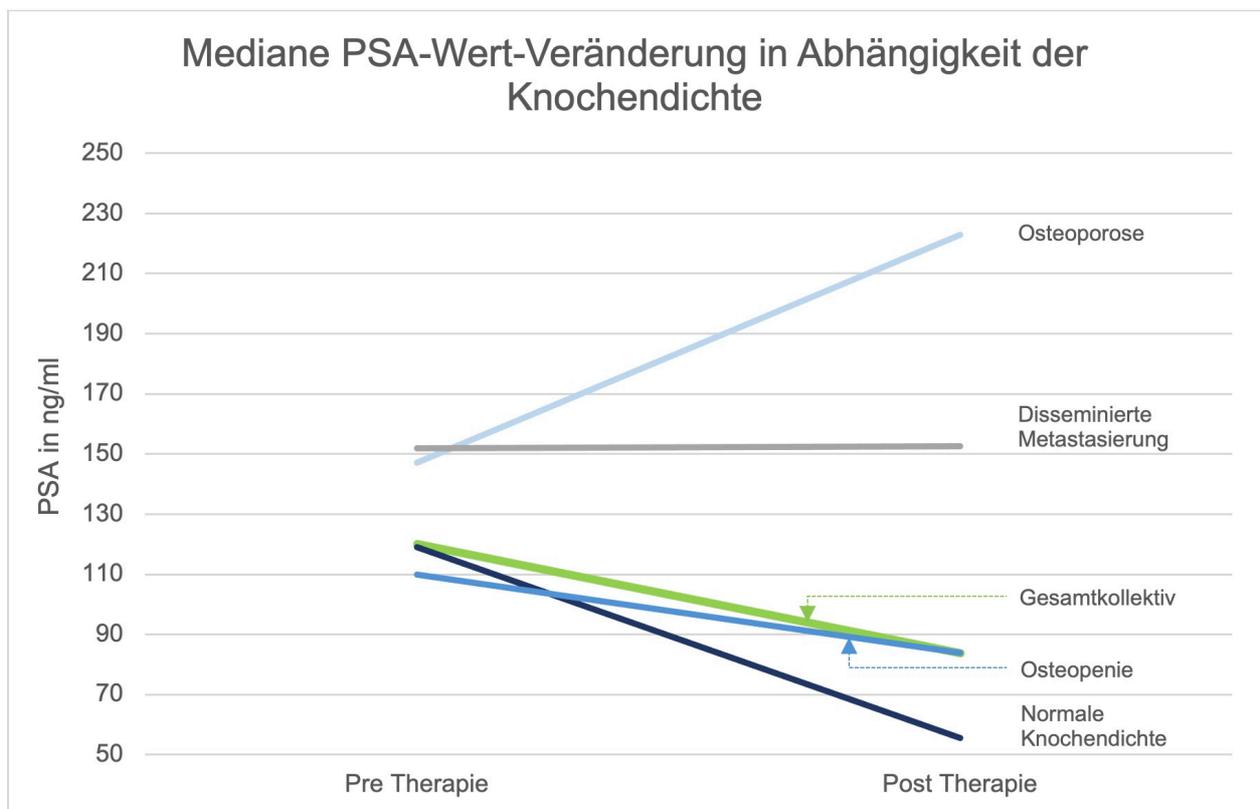
**Tab. 6:** Therapieansprechen

<b>Variable</b>	<b>Gesamtes Kollektiv</b>	Subgruppe: <b>Normale Knochen- dichte</b>	Subgruppe: <b>Osteo- penie</b>	Subgruppe: <b>Osteo- porose</b>	Subgruppe: <b>Dis- seminierte Metasta- sierung</b>
NRS: Verbesserung	47	21	17	6	3
Verschlechterung	20	8	6	3	3
Pathologische Frakturen	3	1	1	1	0
Median initiales ALP	113	100	142	82	172,5
Median ALP post- therapeutisch	130	125	129	100	350
Mittelwert initiales ALP	278,6	225,8	329,1	159,5	510,1
Mittelwert ALP post- therapeutisch	288,4	304	268,5	164	481
Median initiales PSA	120	119	110	147	152,5
Median PSA post- therapeutisch	83,3	55,6	83,8	223	152
Mittelwert initiales PSA	479,4	336,2	822	311	167,2
Mittelwert PSA post- therapeutisch	533	362	827,5	539,6	298,1

Im Verlauf der <sup>177</sup>Lu-PSMA-Radioligandentherapie wurden die Schmerzen, gemessen auf der numerischen Ratingskala (NRS), erfragt. Dabei zeigten 47 Patienten eine Schmerzverbesserung. Bei 20 Patienten hingegen wurden die Schmerzen im Laufe der Therapie mit einer höheren Zahl beziffert.

Im Beobachtungszeitraum traten drei pathologische Frakturen auf, betroffen waren jeweils ein Patient mit normaler Knochendichte, ein Patient mit Osteopenie sowie ein Patient mit Osteoporose.

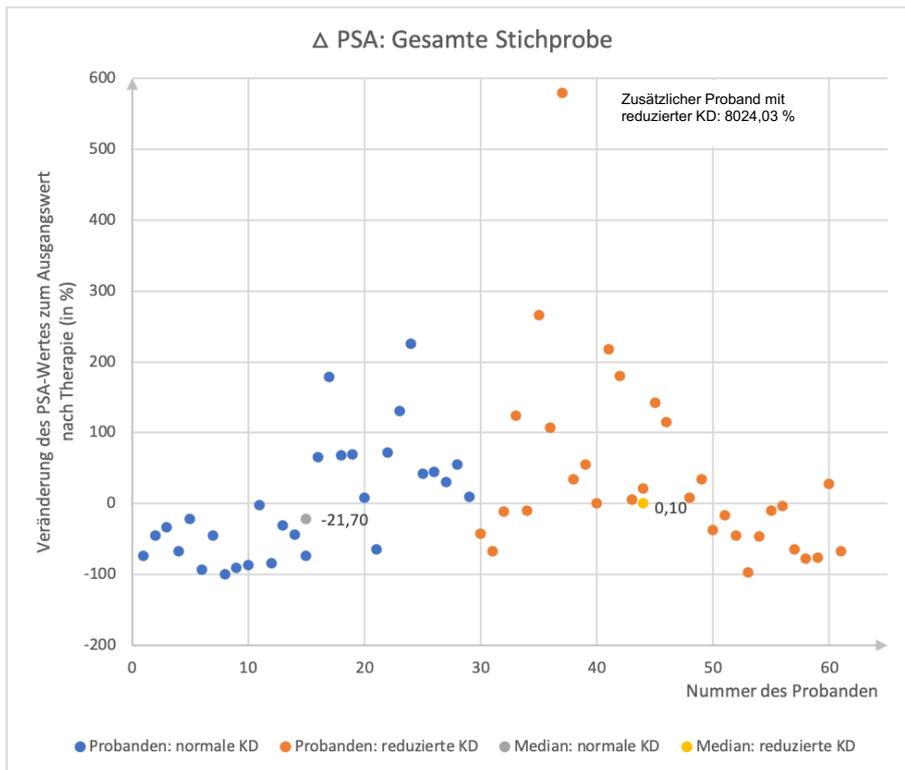
Der mediane PSA-Wert lag prätherapeutisch bei 120 ng/ml, die mediane Alkalische Phosphatase bei 113 U/l. Posttherapeutisch lag der mediane PSA-Wert des Patientenkollektivs bei 83,3 ng/ml. Der posttherapeutische mediane ALP-Wert lag bei 130 U/l.



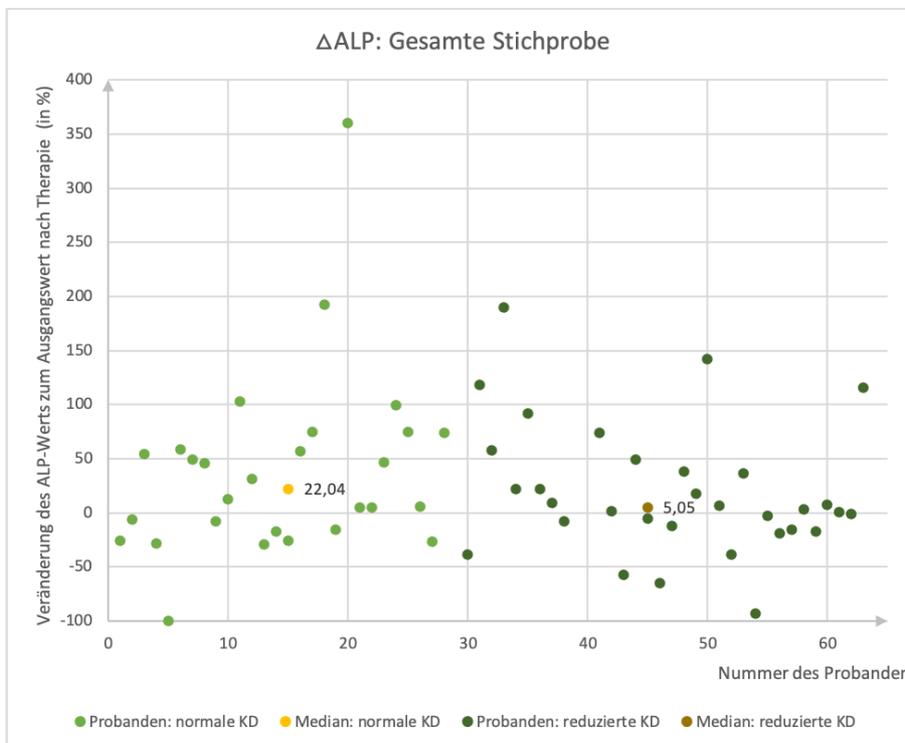
**Abb. 2:** Mediane PSA-Wert-Veränderung in Abhängigkeit der Knochendichte

In den folgenden Diagrammen wurde das Therapieansprechen der Patienten auf Basis der gemessenen Knochendichte graphisch veranschaulicht.

Die Abbildungen 3 und 4 stellen die prozentuale Veränderung des PSA- bzw. ALP-Werts zum Ausgangswert nach Therapie graphisch dar.



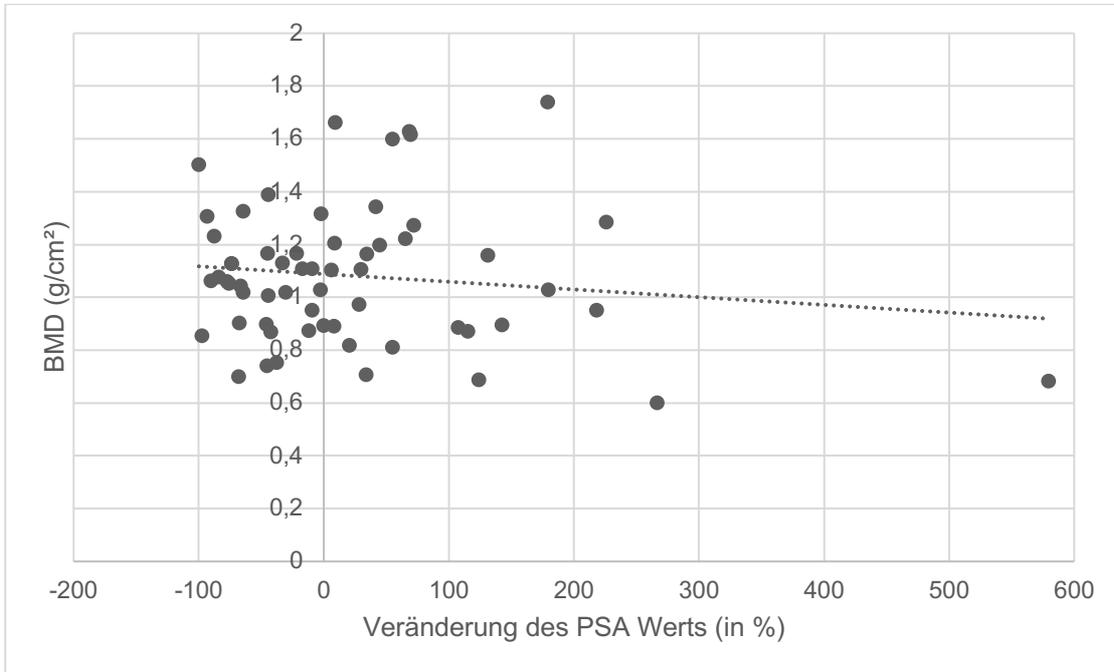
**Abb. 3:** Veränderung des PSA-Wertes der gesamten Stichprobe zum Ausgangswert nach Therapie (in %)



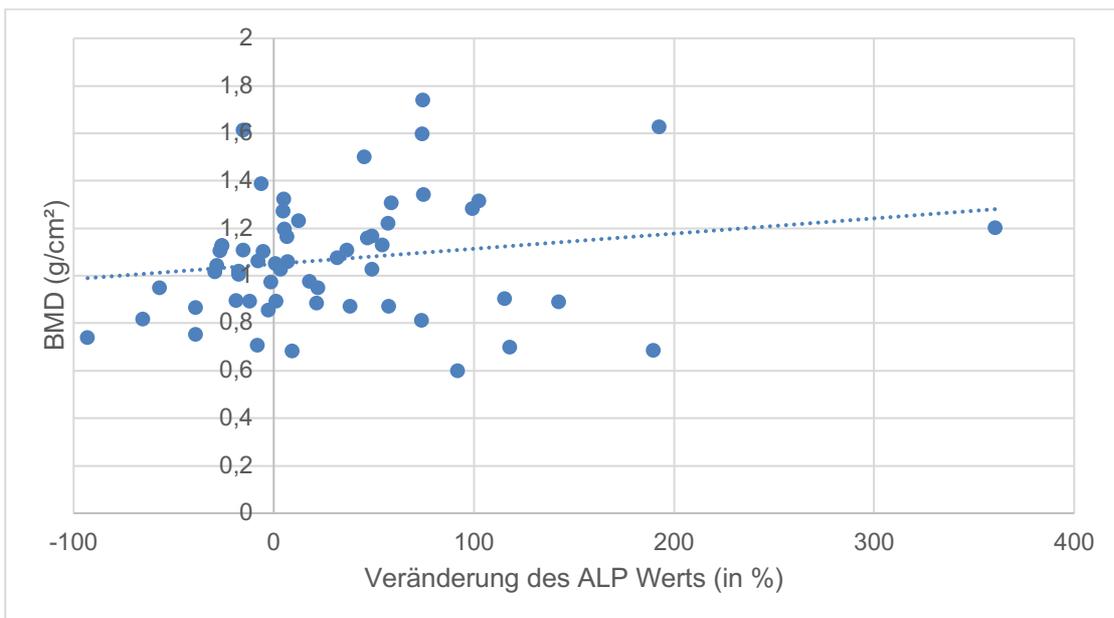
**Abb. 4:** Veränderung des ALP-Wertes zum Ausgangswert nach Therapie (in %)

### 3.3.1 BMD und Hounsfield-Einheiten im Vergleich

Abb. 5 und 6 zeigen Diagramme, in denen die Knochendichte BMD (bone mineral density) gegen die prozentuale Veränderung des PSA- bzw ALP-Wertes aufgetragen wurde.

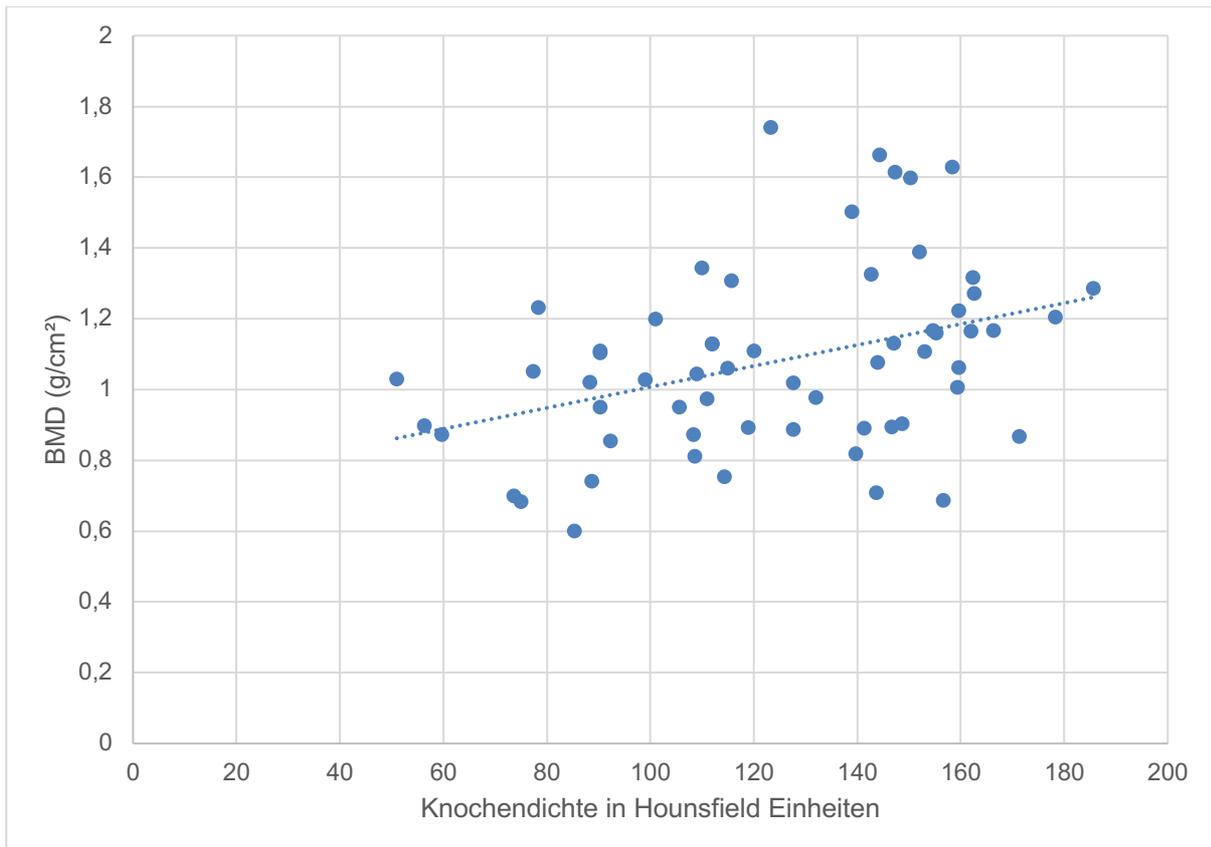


**Abb. 5:** Knochendichte BMD als Parameter für die Veränderung des PSA-Wertes zum Ausgangswert nach Therapie (in %)



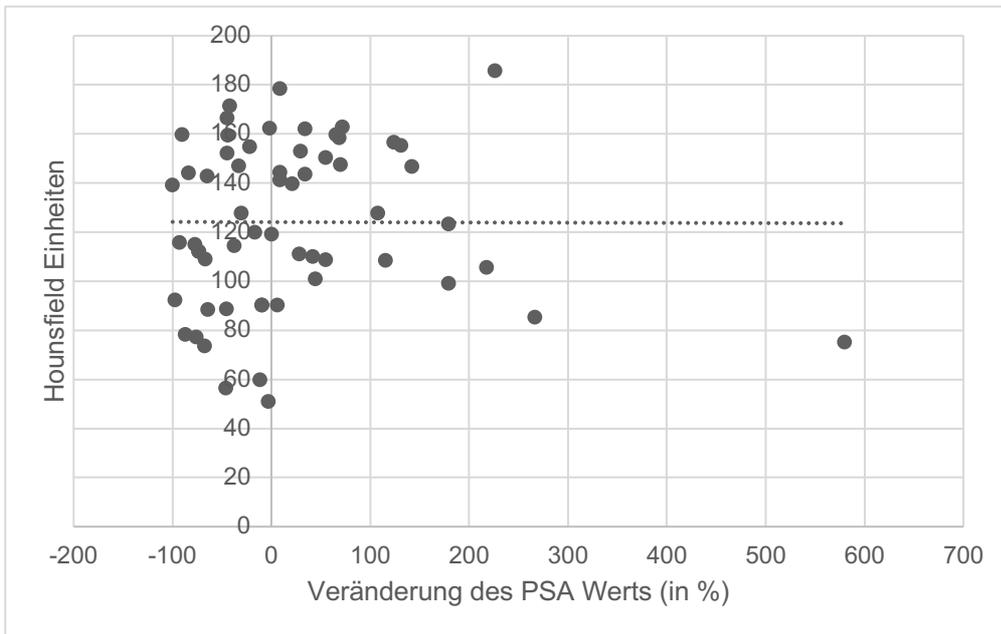
**Abb. 6:** Knochendichte BMD als Parameter für die Veränderung des ALP-Wertes zum Ausgangswert nach Therapie (in %)

Die Knochendichte wurde bei jedem Patienten in zwei Messverfahren mit verschiedenen Einheiten ermittelt: Mittels DXA-Scans erhält man den Knochengehalt pro Messvolumen, also die Knochendichte in  $\text{g}/\text{cm}^2$ . In der klinischen CT-Untersuchung wurde die Knochendichte des gleichen Wirbelkörpers oder des Femurhalses in Hounsfield Einheiten gemessen. In Abbildung 7 wurden diese jeweils ermittelten Werte der einzelnen Patienten zueinander ins Verhältnis gesetzt und graphisch veranschaulicht.

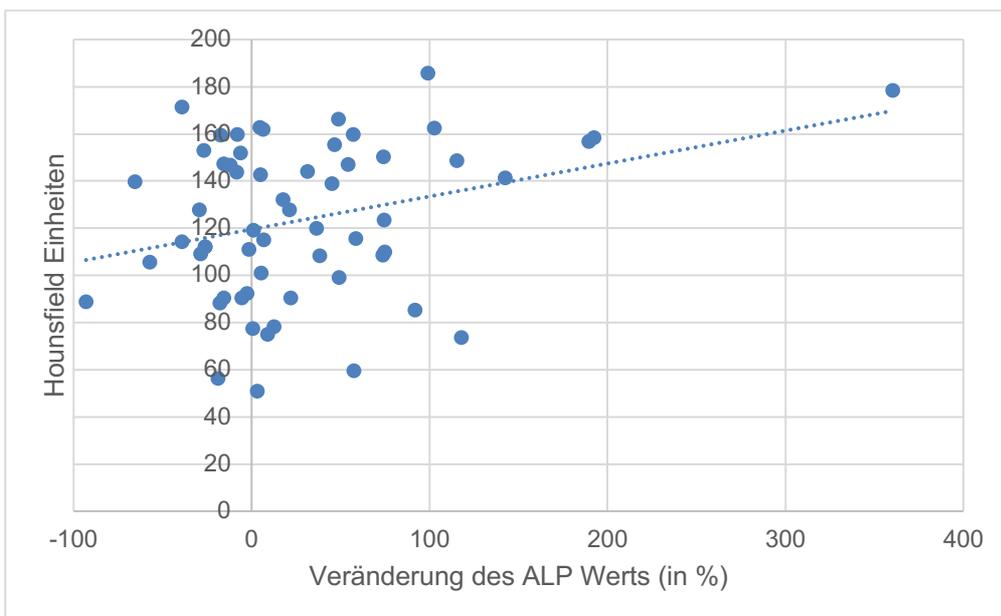


**Abb. 7:** BMD in  $\text{g}/\text{cm}^2$  in Korrelation zu Knochendichte in HE für jeden Patienten

Die Abbildungen 8 und 9 zeigen, analog zu Abbildungen 5 und 6, Diagramme, in denen die Knochendichte in Hounsfield Einheiten gegen die prozentuale Veränderung des PSA- bzw. ALP-Wertes aufgetragen wurde.



**Abb. 8:** Knochendichte in HE als Parameter für die Veränderung des PSA-Wertes zum Ausgangswert nach Therapie (in %)



**Abb. 9:** Knochendichte in HE als Parameter für die Veränderung des ALP-Wertes zum Ausgangswert nach Therapie (in %)

In den Abbildungen 5 und 8 zeigt sich ein schwacher Trend, dass bei höher gemessener Knochendichte der PSA-Wert unter Therapie tendenziell sinkt.

In den Abbildungen 6 und 9 zeigt sich ein gegenläufiger Trend: Bei höher gemessener Knochendichte steigt während der Therapie der ALP-Wert tendenziell an.

Um die Daten der Messungen in HE noch einmal besser einordnen zu können, wurde der Median ermittelt und in Abhängigkeit dessen jeweils eine Gruppe A, mit Werten kleiner des Medians, und eine Gruppe B, mit Werten größer des Medians, gebildet (s. Tab. 7). In diesen Gruppen A und B wurde jeweils der Gruppen-Median ermittelt. Der Gruppen-Median in Gruppe A liegt mit 101 HE entsprechend niedriger als der Gruppen-Median der Gruppe B mit 152 HE. In der Gruppe A mit niedrigeren HE kam es zu geringem PSA-Abfall und ALP-Anstieg, in der Gruppe B kam es zu geringem PSA- Anstieg und ALP-Anstieg.

**Tab. 7:** Gruppierung aller gemessenen HE-Werte um den Median der HE-Ergebnisse

	Gruppen-Median (HE)	Median PSA-Veränderung (in %)	Median ALP-Veränderung (in %)
Gruppe A HE < Median	101	-9,5	5,5
Gruppe B HE > Median	152	8,9	21,4

Auf Basis der Gruppierung der DXA-Messung der Patienten wurde in jeweils diesen Gruppen auch der Median der Patienten-Konstellation in der HE-Messung ermittelt. Dies ist in Tabelle 8 dargestellt.

**Tab. 8:** Vergleich der DXA-Messung mit dem Median der HE-Ergebnisse

Ergebnis der DXA-Messung	Median der Patientengruppe in HE-Messung
Normale Knochendichte	148 HE
Osteopenie	109 HE
Osteoporose	90 HE

### 3.4 Teststatistische Auswertung

Die Daten des laborchemischen Therapieansprechens der Stichprobe der Patienten wurden zunächst auf Normalverteilung getestet.

**Tab. 9:** Schiefe und Kurtosis

	Änderung PSA (%)	Änderung ALP (%)
N	61	59
Schiefe	7,669	2,032
Kurtosis	59,471	6,943

Die Schiefe und die Kurtosis sind Maße, die die Abweichung einer Verteilung von der Normalverteilung beschreiben. Die Schiefe ist ein Maß der Asymmetrie der Verteilung. Die Kurtosis gibt an, wie weit die Randbereiche einer Verteilung von der Normalverteilung abweichen. Aus Schiefe und Kurtosis geht hervor, dass es sich um eine linkssteile Verteilung mit stärker ausgeprägten Randbereichen als bei einer Normalverteilung handelt.

Mittels des Kolmogorov-Smirnov-Tests und des Shapiro-Wilk-Tests wurde die signifikante Abweichung der Verteilung von der Normalverteilung bestätigt. Für ein signifikantes Ergebnis bei den statistischen Analysen wurde ein Signifikanzniveau  $\alpha = 0,05$  festgelegt.

Bei dem vorliegenden Datensatz liegt die Signifikanz bei beiden Tests jeweils  $< 0,05$ . Die Nullhypothese muss also verworfen werden, da der p-Wert (Signifikanz)  $\leq \alpha$ .

Die Datensätze sind nicht normalverteilt.

**Tab. 10:** Tests auf Normalverteilung

	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
Änderung PSA	0,425	59	< 0,001	0,177	59	< 0,001
Änderung ALP	0,142	59	0,005	0,847	59	< 0,001

a: Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

df: degrees of freedom

### 3.4.1 Mann-Whitney-U-Tests

In den Mann-Whitney-U-Tests wurden die verschiedenen Subgruppen „normale Knochendichte“, „Osteopenie“, „Osteoporose“ und die zwei letzteren zusammengefasst als „reduzierte Knochendichte“ jeweils als unabhängige Stichproben bezüglich der laborchemischen Änderungen der Patienten gegeneinander getestet. Dies erfolgte jeweils für die Änderung der ALP-Werte sowie die PSA-Werte in Prozent verglichen zum Ausgangswert dieser Laborwerte vor der Therapie.

Mittels des Mann-Whitney-U-Tests soll untersucht werden, ob die zentralen Tendenzen zweier unabhängiger Stichproben verschieden sind.

Die Nullhypothese  $H_0$  des statistischen Tests lautet: Es gibt keinen Unterschied im Therapieansprechen im Vergleich zwischen den Subgruppen, gemessen an PSA und ALP-Wert.

Um zu ermitteln, ob die Differenz zwischen den Medianen statistisch signifikant ist, wird der p-Wert mit dem Signifikanzniveau  $\alpha$  verglichen. Das Signifikanzniveau wird auf  $\alpha = 0,05$  festgelegt. Der p-Wert ist ein statistisches Maß dafür, wie wahrscheinlich es ist, dass ein beobachteter Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen zufällig auftritt.

In allen Rechnungen liegt der p Wert  $\geq 0,05$ . Wenn der p-Wert  $> \alpha$  darf  $H_0$  nicht verworfen werden. Es liegen nicht genug Anzeichen vor, dass die Differenz zwischen den jeweiligen Medianen der Gruppen statistisch signifikant ist.

Die Nullhypothese wird nun bestätigt: es gibt keine Unterschiede.

Die Ergebnisse der Mann-Whitney-U-Tests sind in Tabelle 11 und 12 zusammengefasst.

**Tab. 11:** Mann-Whitney-U-Tests – Änderung ALP

<b>Änderung ALP (in %) zum Ausgangswert</b>	<b>Knochen- dichte</b>	<b>Patienten- anzahl</b>	<b>Mittlerer Rang</b>	<b>Rangsumme</b>
a)	Normale Knochendichte	27	28,50	769,50
	Osteopenie	23	21,98	505,50
	Gesamt	50		
	p: Asympt. Sig. (2-seitig)	0,115		
b)	Normale Knochendichte	27	17,93	484,00
	Osteoporose	9	20,22	182,00
	Gesamt	36		
	p: Asympt. Sig. (2-seitig)	0,571		
c)	Normale Knochendichte	27	32,43	875,50
	Reduzierte Knochendichte	32	27,95	894,50
	Gesamt	59		
	p: Asympt. Sig. (2-seitig)	0,319		
d)	Osteopenie	23	14,57	335,00
	Osteoporose	9	21,44	193,00
	Gesamt	32		
	p: Asympt. Sig. (2-seitig)	0,062		

Asympt. Sig.: Asymptotische Signifikanz

**Tab. 12:** Mann-Whitney-U-Tests – Änderung PSA

<b>Änderung PSA (in %) zum Ausgangswert</b>	<b>Knochen- dichte</b>	<b>Patienten- anzahl</b>	<b>Mittlerer Rang</b>	<b>Rangsumme</b>
a)	Normale Knochendichte	29	25,87	737,00
	Osteopenie	23	27,87	641,00
	Gesamt	52		
	p: Asympt. Sig. (2-seitig)	0,562		
b)	Normale Knochendichte	29	17,86	518,00
	Osteoporose	9	24,78	223,00
	Gesamt	38		
	p: Asympt. Sig. (2-seitig)	0,103		
c)	Normale Knochendichte	29	28,28	820,00
	Reduzierte Knochendichte	32	33,47	1071,00
	Gesamt	61		
	p: Asympt. Sig. (2-seitig)	0,254		
d)	Osteopenie	23	15,52	357,00
	Osteoporose	9	19,00	171,00
	Gesamt	32		
	p: Asympt. Sig. (2-seitig)	0,346		

Asympt. Sig.: Asymptotische Signifikanz

## 4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob die prätherapeutisch bestehende Knochendichte bei Patienten mit metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom einen Einfluss auf das Ansprechen der  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-Radioligandentherapie hat. Grund hierzu war, dass die  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-Radioligandentherapie insgesamt heterogene Ansprechraten zeigt und weitere prädiktive Faktoren für eine optimale und patientenindividuelle Therapieplanung von Bedeutung wären.

Die  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-Radioligandentherapie wird momentan in der Regel noch als Drittlinietherapie für Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom eingesetzt, sodass die Patienten, durch das metastasierte, kastrationsresistente Stadium, in der überwiegenden Mehrheit der Fälle symptomatisch sind und prognostisch eine begrenzte Überlebenszeit haben.

Unter Anbetracht des heterogenen Ansprechens stellt sich die Frage der Sinnhaftigkeit weiterer nebenwirkungsbehafteter Therapien für Patienten mit begrenztem Gesamtüberleben.

Außerdem muss die Beurteilung des Therapieerfolgs immer vor dem Hintergrund betrachtet werden, dass es sich um Patienten im Endstadium ihrer Tumorerkrankung handelt, einer schweren systemischen Erkrankung, die auch zu Allgemeinsymptomen führen kann.

Es sollte daher im Allgemeinen versucht werden, die Patienten, die von dieser Behandlung besonders profitieren, im Vorfeld zu selektionieren (Verhagen, 2009).

Nach eingehender Literaturrecherche gibt es zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Arbeit unseres Wissens nach keine vergleichbaren Studien.

### 4.1 Patientenkollektiv

In dieser retrospektiven Auswertung wurden alle Patienten inkludiert, die im Zeitraum von September 2019 und Januar 2022 mindestens einen Zyklus  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-Radioligandentherapie erhalten haben und posttherapeutisch noch einmal eine Laborwertkontrolle am UKB erhielten.

Das Einschlusskriterium ist somit bewusst weit gefasst, um alle vorhandenen Patientendaten in die Auswertung miteinbeziehen zu können und somit möglichst viele wissenschaftliche Erkenntnisse zu gewinnen.

Patienten mit fehlendem Datenmaterial wurden von der Analyse ausgeschlossen, wenn beispielsweise ein fehlender Laborwert im Datensatz vorlag. Bei nur einem erhaltenen Therapiezyklus sind keine Vergleichswerte für weitere Auswertungen verfügbar.

Hier entsteht das Risiko eines „Bias“ durch fehlende Verlaufsp Parameter und fehlende Nachbeobachtung sowie die Nichtbeachtung von Gründen des frühzeitigen Therapieabbruchs. Bei retrospektiven Analysen ergibt sich darüber hinaus die Gefahr einer „Selektions-Bias“, da die Patienten alleine durch die verschiedenen Therapie Voraussetzungen zur Therapieindikation, wie das Vorliegen eines metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms, schon deutlich vorselektiert sind.

Die Patientenstichprobe von 67 Patienten wurde zur Auswertung der Ergebnisse in die Subgruppen „Normale Knochendichte“, „Osteopenie“ sowie „Osteoporose“ unterteilt. Basis hierfür war das Ergebnis einer prätherapeutisch durchgeführten DXA-Messung. Die Gruppen Osteopenie und Osteoporose wurden in der weiteren Auswertung zudem zur Gruppe „Reduzierte Knochendichte“ zusammengefasst. Dies war sinnvoll, da die Gruppengröße der beiden Gruppen „Normale Knochendichte“ und „Reduzierte Knochendichte“ vergleichbar war.

Eine weitere Subgruppe mit dem Ergebnis „disseminierte Metastasierung“ wurde aufgrund der dadurch bedingten fehlenden Möglichkeit der Bestimmung der Knochendichte in der Auswertung nicht berücksichtigt.

Das Patientenkollektiv umfasst 67 Patienten und liegt mit dieser Probandenanzahl im Vergleich zu bisher durchgeführten retrospektiven Arbeiten im oberen Mittelfeld. Somit besteht eine realistische Hoffnung vergleichbare und aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten.

Zur Einordnung der Patientendaten folgt der Vergleich mit der VISION Studie, in der Patienten mit <sup>177</sup>Lu-PSMA-Radioligandentherapie therapiert wurden und welche die primäre Studie war, welche auch zur Zulassung der Therapie 2022 in USA und Europa geführt hat.

Die Subgruppen des vorliegenden Patientenkollektivs sind sich in den krankheitscharakterisierenden Werten im Hinblick auf Alter, Vorbehandlung, Metastasierung, ECOG-Performance-Status ähnlich. Das durchschnittliche Alter der Patientenstichprobe liegt bei 73,1 Jahren (Spannweite 51-83 Jahre). In der groß angelegten VISION-Studie betrug das mediane Alter aller randomisierten Patienten, die mit  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-Radioligandentherapie behandelt wurden 70,0 Jahre (Spannweite 48-94 Jahre). Es zeigt sich sowohl in der vorliegenden Arbeit als auch in der VISION Studie und anderen vergleichbaren Untersuchungen betreffs des Patientenalters eine inhomogene Verteilung mit großer Spannweite. Da die  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-Radioligandentherapie erst im Endstadium der Erkrankung als Therapieoption angeboten wird, handelt es sich zumeist um Männer zunehmenden Alters. Hierzu trägt ebenfalls bei, dass das Prostatakarzinom mit einem mittleren Erkrankungsalter von 71 Jahren eine Erkrankung des höheren Lebensalters ist (RKI, 2023).

Das hier vorliegende Patientenkollektiv ist überwiegend multipel metastasiert. Das Patientenkollektiv der VISION-Studie zeigte, wie in dem in dieser Arbeit vorliegenden, in absteigender Häufigkeit Knochenmetastasen (92 % vs. 94 %), Lymphknotenmetastasen (50 % vs. 82 %) und viszerale Leber- und Lungenmetastasen (20 % vs. 24 %). Auch in einer Metaanalyse von Calopedos et al. ergibt sich, dass bei den Patienten, die sich einer  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-Radioligandentherapie unterziehen, am häufigsten eine ossäre Metastasierung und oft eine multiple Metastasierung vorliegt. Die vielfache Metastasierung als Charakteristikum des Krankheitsstadiums der Patienten ist ebenfalls ein Ausdruck dafür, dass die  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-Radioligandentherapie aktuell oft als Letztlinientherapie bei weit fortgeschrittenem Prostatakarzinom eingesetzt wird. Aufgrund dieser Tatsache unterscheiden sich die Patienten teilweise stark im Befallsmuster des Tumors, was das Therapieansprechen möglicherweise beeinflusst. Sartor et al. dokumentierten in der VISION Studie bei 50 % der Patienten Lymphknotenmetastasen, in dem hier vorliegenden Patientenkollektiv sind es mit 82 % der Patienten mehr. Eine höhere Metastasenlast des Patientenkollektivs kann für ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium sprechen, was möglicherweise das Therapieansprechen beeinflusst. Dies sollte beim Vergleich der Ergebnisse mit anderen Studien beachtet werden. Die inhomogenen Patientenkollektive machen insgesamt einen Vergleich schwieriger.

Das Therapieansprechen einzelner Metastasierungslokalisationen z.B. von Knochenmetastasen ist so nicht zu untersuchen. Es wäre von Interesse, ob es etwa Unterschiede im Therapieansprechen bei Patienten gibt, die rein ossär metastasiert sind, zu jenen, die multipel metastasiert sind. Dies war hier nicht möglich, da die Patientenzahl mit lediglich einer Metastasierungslokalisation zu klein gewesen wäre, um statistisch aussagekräftige Ergebnisse zu erzeugen.

Der ECOG-Performance-Status lag in der VISION-Studie zu 92 % bei  $< 2$ , wohingegen das in dieser Arbeit vorliegende Patientenkollektiv zu 73 % einen ECOG-Performance-Status von  $< 2$  zeigte. Hieran zeigt sich abermals, dass in den Studien zur  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-Radioligandentherapie um Patienten mit fortgeschrittener Tumorerkrankung handelt und ein beträchtlicher Teil der behandelten Patienten studienübergreifend bereits Allgemeinsymptome zeigt und im alltäglichen Leben dadurch Einschränkungen erfährt.

Der Gleason-Score bei Diagnose der in der VISION-Studie analysierten Patienten lag zu 59 % bei  $\geq 8$ . In dem in dieser Arbeit analysierten Patientenkollektiv lag der Gleason-Score bei Diagnose zu 39 % bei  $\geq 8$ . Ein größerer Anteil der Patienten unserer Analyse hatte einen unbekanntem Gleason-Score bei Diagnose, 27 % in der hier vorliegenden Studie vs. 8 % in der VISION Studie. Ein hoher Gleason-Score ist mit einer schlechteren Prognose assoziiert, dies erweist sich rückblickend für die Patienten als wahr, die sich in dieser Studie im Endstadium der Erkrankung befinden.

Die Patienten wurden jeweils in beiden Studien leitliniengerecht und patientenadaptiert mittels Prostatektomie (60 % in der hier vorliegenden Studie vs. 44 % in der VISION Studie), antiandrogener Therapie mit teilweise mehr als einem Therapieregime und Taxan-haltiger Chemotherapie (75 % vs. 97 %) behandelt.

Nichtsdestotrotz ist jeder Patient als Individuum verschieden vorbehandelt worden. Unklar ist etwa, inwieweit diese Vortherapien die erhobenen laborchemischen Marker, PSA und ALP, beeinflussen. Diese Marker werden als Hinweis für ein Therapieansprechen herangezogen. Es ist zu hinterfragen, ob z.B. eine osteoprotektive medikamentöse Therapie (z. B. mit Bisphosphonaten oder Denusomab), die einige Patienten in dieser Arbeit erhielten, die Knochenmarker ALP beeinflussen. Vaisman et al. (2005) zeigten in einer Studie an Ratten, dass Bisphosphonate die Aktivität der Knochen-ALP inhibieren.

Außerdem ist der ALP-Wert nicht knochenspezifisch und kann auch durch Lebererkrankungen erhöht sein (Breul und Paul, 1999).

Weitere Studien müssen untersuchen, inwiefern die einzelnen Vortherapien Einfluss auf das Therapieansprechen mit der  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-Radioligandentherapie nehmen.

Das Patientenkollektiv der hier vorliegenden Arbeit zeigt im Vergleich zu dem Patientenkollektiv der VISION Studie ähnliche krankheitscharakterisierende Ausgangswerte vor  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-Radioligandentherapie der Patienten.

Deshalb wird die Patientenstichprobe dieser Arbeit als repräsentativ eingeordnet.

Bezüglich der Subgruppen der hier vorliegenden Studie ist auffällig, dass die Patienten, bei denen eine schlechtere prätherapeutisch ermittelte Knochendichte bestimmt wurde, ein höheres Alter haben. Auch der Zeitraum zwischen Diagnosestellung des Prostatakarzinoms und Beginn der  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-Radioligandentherapie unterscheidet sich von 8 Jahren bei Patienten mit normaler Knochendichte zu 12 Jahren bei Patienten mit Osteoporose. Das Alter der Patienten bei Diagnosestellung ist bei diesen beiden Gruppen jeweils ca. 64 Jahre.

Baum et al. erhoben den Zeitraum zwischen Erstdiagnose und Therapiebeginn in ihrer retrospektiven Analyse im Mittel mit 7,5 Jahren (Spannweite: 2,5 bis 14).

Der wichtigste Risikofaktor für die Osteoporose ist das Lebensalter  $> 70$  Jahren, was das Patientenkollektiv mit einem Durchschnittswert von 73,1 Jahren bei Therapiebeginn erfüllt. Statistisch betrachtet liegt bei älteren Menschen eine immer niedriger werdende Knochendichte vor, die jährlich um ca. 1 % abnimmt.

Laut einer multizentrischen Studie liegt bei 17 % der über 70-jährigen Männer in Deutschland eine Osteoporose vor (Scheidt-Nave et al., 1997). In einer Studie von Heidari et al. an 553 Männern  $> 60$  Jahren ergab sich bei 16 % eine Osteoporose. Es gibt kein Screening für Osteoporose und diese fällt oft erst symptomatisch durch eine Fraktur auf, deshalb ist es schwierig, verlässliche Zahlen zur Prävalenz zu erheben. Aus den 61 Patienten, die in der DXA-Messung ausgewertet wurden, ergab sich bei 9 Patienten der Befund Osteoporose, was knapp 15 % der Patienten entspricht.

Das Patientenkollektiv scheint also im Vergleich zur Gesamtbevölkerung ähnlichen Alters nicht mehr Osteoporose zu haben. Vor diesem Hintergrund liegt es nahe, dass das Alter der Patienten in der Kohorte, denen eine Osteoporose diagnostiziert wurde, höher liegt.

Es stellt sich die Frage, inwieweit die leitliniengemäße Therapie des Prostatakarzinoms einen Einfluss auf die Knochendichte nimmt. Die Knochendichte wird bei Patienten mit fortgeschrittenerem Prostatakarzinom aufgrund der Nebenwirkungen von zuvor durchlaufenen antiandrogenen Therapien negativ verändert und kann das Auftreten einer sekundären, also durch eine andere Grunderkrankung ausgelöste, Osteoporose begünstigen. Ein Knochendichteverlust von 1,8 - 6,5 % am Schenkelhals und 2 - 8 % an der Wirbelsäule kann aufgrund von Daten aus mehreren Studien geschätzt werden (Smith et al., 2006). Ansätze, dem entgegen zu wirken, sind die Therapie mit dem selektiven Androgenrezeptor-Blocker Bicalutamid anstatt LHRH-Analoga und die Gabe von Bisphosphonaten.

Die Knochendichte wird grundsätzlich von einer Reihe von Risikofaktoren beeinflusst, die hier nicht berücksichtigt wurden, dazu zählen auch Nebendiagnosen wie Diabetes mellitus, Rheumatoide Arthritis, Nikotinkonsum oder Glucocorticoidmedikation.

Das Vorhandensein von Nebendiagnosen kann auch das individuell empfundene Therapieansprechen, wie z. B. die Entwicklung von Schmerzen beeinflussen.

## 4.2 Therapieansprechen der Subgruppen verschiedener Knochendichte

### 4.2.1 Laborchemisches Ansprechen

Als Ansprechen auf die  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-Radioligandentherapie wird der Abfall der Laborparameter PSA und ALP definiert.

In unserer Studie zeigt sich, dass die Unterschiede im Therapieansprechen zwischen den Subgruppen gering sind.

Insgesamt zeigt das Patientenkollektiv laborchemisch im Therapieverlauf einen PSA-Abfall, der als Therapieansprechen interpretiert wird.

Bei genauerer Unterscheidung nach Knochendichte zeigt sich in der Gruppe der Patienten mit normaler Knochendichte ein stärkerer PSA-Abfall von 119 ng/ml auf 55,6 ng/ml (-53 %) als in der Gruppe der osteopenen Patienten, 110 ng/ml auf 83,8 ng/ml (-24 %). Die Gruppe der Patienten mit prätherapeutischer Osteoporose zeigt einen PSA-Anstieg von 147 ng/ml auf 223 ng/ml (+52 %) (s. Abb. 2).

Laut der Prostate Cancer Work Group 3 Kriterien, ist erst ein PSA-Abfall  $\geq 50\%$  als Therapieansprechen definiert (Scher et al, 2016). So ergibt sich bei Heranziehen dieser Kriterien, dass in der vorliegenden Analyse die Patienten der Subgruppe „Normale Knochendichte“ im Mittel „Responder“ (PSA-Abfall  $\geq 50\%$ ) waren, die Patienten der Subgruppe „Osteopenie“ eine „Stable Disease“ (PSA-Abfall  $< 50\%$  und PSA-Anstieg  $\leq 25\%$ ) hatten und die Patienten der Subgruppe „Osteoporose“ „Progression“ (PSA-Anstieg  $> 25\%$ ) zeigten. Auf die individuellen Patientendaten bezogen, zeigte sich bei 15 von 29 Patienten (52 %) der Subgruppe „Normale Knochendichte“ ein PSA-Abfall. Wiederum bei 9 von 29 Patienten (31 %) betrug der PSA-Abfall  $\geq 50\%$ , es handelt sich um „Responder“. In der Subgruppe „Osteopenie“ zeigten 12 von 23 Patienten (52 %) einen PSA-Abfall, hiervon waren definitionsgemäß 5 von 23 Patienten (21 %) „Responder.“ In der Subgruppe „Osteoporose“ zeigten 3 von 9 Patienten (33 %) einen PSA-Abfall, ein Patient (11 %) war definitionsgemäß „Responder“. Zusammengefasst waren in der Subgruppe „Normale Knochendichte“ 31 % der Patienten und in der Subgruppe „reduzierte Knochendichte“ 19 % der Patienten nach einem Therapiezyklus „Responder“.

Der Marker ALP zeigt in den Gruppen, bis auf die Gruppe der osteopenen Patienten, einen Anstieg nach Therapie. Dies wäre nicht als Therapieansprechen zu werten.

Nach statistischer Auswertung mittels Mann-Whitney-U-Test ergeben sich keine signifikanten Unterschiede ( $p \leq 0,05$ ) bezüglich des laborchemisch Therapieansprechens der  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-Radioligandentherapie in Abhängigkeit der Knochendichte. In den Streudiagrammen in Darstellungen Abb. 2 und 3 ist dies auch graphisch nachzuvollziehen, die Daten der Patienten ergeben eine „zufällige“ Punktwolke, aus der sich kein Zusammenhang ableiten lässt.

Gründe für das inhomogene Ansprechen der  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-Radioligandentherapie müssen noch genauer erforscht werden. In ihrer prospektiven Phase-II-Studie erwogen Emmett et al. als mögliche Gründe eines geringen Therapieansprechens zum einen eine geringe Dichte an exprimierten PSMA, zum anderen auch die Entwicklung möglicher Bestrahlungsresistenzen durch erworbene DNA-Reparaturmechanismen.

Der Zelltod der Tumorzelle tritt nur bei ausreichender DNA-Schädigung ein, welche allerdings nur dann verursacht wird, wenn die Zelle ausreichend bestrahlt wird (Kassis, 2008). Einige Zellen können eine hohe Dichte an PSMA aufweisen und damit gut auf die  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-Radioligandentherapie ansprechen, während andere hingegen, durch eine geringe PSMA-Dichte oder Mutationen, ein geringeres Ansprechen zeigen.

Die bisherigen Studiendaten weisen darauf hin, dass bei Applikation von mehreren Therapiezyklen und höherer verträglicher Dosis bessere Therapieeffekte erzielt werden können (Rahbar et al., 2017, Mader et al., 2023). Interessant wäre deshalb eine Studie des Therapieansprechens über mehrere Therapiezyklen und ob sich hierbei noch deutlicher zeigt, dass es im Therapieansprechen statistisch keine Unterschiede zwischen Patienten verschiedener Knochendichte gibt. Da es nach Applikation mehrerer Therapiezyklen der  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-Radioligandentherapie häufig auch bei initialen „Non-Respondern“ noch zu einer Konversion zu einer „Response“ mit PSA-Abfall kommt, wäre dies zu erwarten. In der hier vorliegenden Studie wurde das Therapieansprechen über mehrere Therapiezyklen zugunsten der weit gefassten Einschlusskriterien nicht untersucht, da dies zu einer erheblichen Dezimierung der Patientenzahl geführt hätte.

#### 4.2.2 Patienten-berichtetes Ansprechen

Beobachtete pathologische Frakturen traten jeweils einmalig in den Subgruppen „Normale Knochendichte“, „Osteopenie“ sowie „Osteoporose“ auf. Obwohl pathologische Frakturen mit Osteoporose assoziiert sind, muss man in diesem Kontext überlegen, ob die Frakturen auf die lokal instabile Knochenarchitektur durch Knochenmetastasen zurückzuführen sind. Nach Analyse der digitalen Patientenakten wurde diese Überlegung bestätigt. Die  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-Radioligandentherapie führt, durch Reduktion von metastatischem Knochengewebe, teilweise zum Auftreten von pathologischen skelettalen Ereignissen (Assadi, 2021). In unserer Studie zeigt sich kein vermehrtes Auftreten jener bei Patienten mit reduzierter Knochendichte.

Das klinische Ansprechen gemessen über einen Rückgang von Schmerzsymptomen auf der numerischen Ratingskala zeigt eine Verbesserung zwischen 50-78 % in den einzelnen Subgruppen und insgesamt eine Verbesserung bei 70 % der Patienten. Die geringste Schmerzreduktion im Therapieverlauf zeigt sich hier bei den Patienten mit Osteoporose mit nur 50 %.

Die Art der Schmerzen wurde nicht näher kategorisiert, sodass mögliche Nebendiagnosen als Schmerzursache in Frage kommen. Die Subgruppe der Patienten mit Osteoporose ist mit 9 Patienten auch deutlich kleiner als die anderen Subgruppen, dadurch entstehen möglicherweise Verzerrungen.

#### 4.2.3 Einordnung des Vergleichs der Knochendichte

Neben der DXA-Messung wurden bei jedem Patienten 3 Wirbelkörper in der CT in HE ausgemessen, um zu untersuchen, ob sich Tendenzen bezüglich der Knochendichte ableiten lassen, die mit dem Ergebnis der DXA-Messung korrelieren.

Eine Bewertung der HE in der Standard-CT kann eine Schätzung der Knochendichte liefern, die diagnostische Leistung verbessern und unnötige Strahlenbelastung reduzieren (Buenger et al., 2021).

Es ist Gegenstand der Forschung, welche HE sich als potenzieller Grenzwert für den Nachweis von Osteoporose eignet. Schreiber et al. erhoben für Patienten mit Osteoporose im Mittel 78,5 HE. Buckens et al. kamen am LWK 1 auf einen Grenzwert von 99 HE.

Allerdings muss kritisch hinterfragt werden, ob von der Messung nur eines Wirbelkörpers auf einen generalisierten Knochenabbau geschlossen werden kann. Dementsprechend sprechen sich Scheyerer et al. für die Erhebung der HE an mindestens drei verschiedenen Lendenwirbelkörpern aus.

In Abbildung 7 zeigt sich bei graphischer Auftragung des Datenvergleichs beider Untersuchungsmethoden eine positive Korrelation. Bei einer höher ermittelten Knochendichte im DXA-Scan wurden auch höhere HE-Werte gemessen.

Abbildung 8 zeigt graphisch die Entwicklung des PSA-Wertes unter Therapie in Abhängigkeit der gemessenen HE und es ist ersichtlich, dass es keinen Zusammenhang zu geben scheint.

Die Gruppierung der HE-Werte um den Median zeigt in Tabelle 7 auch noch einmal deutlich, dass es auch keine großen Unterschiede im Therapieansprechen der Laborparameter PSA und ALP gibt, wenn man die geringsten und größten Messwerte auseinanderzieht. Es befinden sich bei diesen Ergebnissen alle Werte zwischen einem PSA-Abfall  $< 50\%$  und einem PSA-Anstieg  $\leq 25\%$  und sind nach den Kriterien der Prostate Cancer Work Group 3 damit als eine „Stable Disease“ einzuordnen.

In Studien wurde erarbeitet, dass HE-Werte  $< 100$  HE für eine Osteoporose sprechen, Werte zwischen 100-160 HE auf eine Osteopenie hindeuten und bei  $> 160$  HE eine normale Knochendichte anzeigen (Pickhardt et. al, 2013, Schreiber et al., 2011). Die in dieser Arbeit erhobenen HE-Werte fügen sich gut in diese Ergebnisse und Grenzwerte ein (s. Tab. 8). Lediglich das Ergebnis der Patienten, die in der DXA-Messung eine normale Knochendichte zeigten, bleibt mit 148 HE unter dem erwarteten Grenzwert. Hier stellt sich die Frage, warum die gemessenen Ergebnisse in HE nicht mit den Ergebnissen der DXA-Messung übereinstimmen, bei Letzteren zeigten ein Großteil der Patienten eine normale Knochendichte. Gründe hierfür können Messungenauigkeiten und -fehler sein. Aufgrund der ossären Metastasierung konnten nicht bei allen Patienten die gleichen Lendenwirbelkörper zur Ausmessung herangezogen werden und unabsichtlich mitgemessenes metastasiertes Gewebe kann ebenfalls das Ergebnis verfälschen. Ein Einsatz automatischer Messsysteme zum Ausschalten menschlicher Fehler wäre ein Ansatz die Messergebnisse zu verbessern.

Die Messung von HE ist kritisch zu betrachten, denn die Hounsfield Skala ist immer als relative Skala statt als absolute Skala zu sehen. Verschiedene Röntgenstrahlenenergien führen zu unterschiedlicher Absorption im Gewebe und hiermit zu verschiedenen HE-Werten in der Messung. HE-Werte sind abhängig von einigen Parametern einer CT-Untersuchung, etwa des Algorithmus der Bildrekonstruktion, der beim Röntgen verwendeten maximalen Beschleunigungsspannung und des CT-Designs. Damit HE als verlässliches diagnostisches Messinstrument genutzt werden können, bedarf es einer Standardisierung dieser Faktoren. Auch CT-Artefakte, etwa Aufhärungsartefakte spielen eine Rolle bei falsch niedrigen HE-Werten (DenOtter und Schubert, 2023).

Nichtsdestotrotz ist die Korrelation zwischen der BMD der DXA und der HE der CT ersichtlich und bestätigt die bisherigen Forschungsergebnisse hierzu.

Bei klinischem Verdacht auf das Vorhandensein einer Osteopenie/Osteoporose kann eine zusätzliche Dichtebestimmung (HE) im spongiösen Wirbelsäulenbereich in CT-Untersuchungen von Thorax und Abdomen weitere Hinweise liefern.

### 4.3 Limitierende Faktoren

Bei der Interpretation der Ergebnisse sind einige Limitationen dieser Arbeit zu berücksichtigen.

Aufgrund der Patientenzahl und durch zusätzliche Aufteilung der Patienten in Subgruppen können hier allenfalls Tendenzen aufgezeigt werden. Außerdem war die Vergleichbarkeit aufgrund der unterschiedlichen Anzahl an Patienten in den Subgruppen eingeschränkt. Für weiterführende Studien ist ein größeres Patientenkollektiv empfehlenswert. Um zusätzlich eine bessere Verallgemeinerbarkeit der Ergebnisse zu erzielen, eignen sich multizentrische Studien mit Patienten aus unterschiedlichen Ländern.

Es wurde das Therapieansprechen insgesamt untersucht, nicht aber das spezifische Ansprechen von Knochenmetastasen. Es kann deshalb keine Aussage getroffen werden, ob die Knochendichte auf das Ansprechen einzelner Metastasenlokalisierungen einen größeren Einfluss hat. Dies könnte man zukünftig graphisch mittels  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA -PET/CT untersuchen.

Patienten mit fehlendem Datenmaterial wurden von der Analyse ausgeschlossen. Zudem wurde auch Patienten, die in der DXA-Messung das Ergebnis „disseminierte Metastasierung“ erhielten, von der statistischen Analyse ausgeschlossen.

Das Therapieansprechen wurde durch die Veränderung der Laborwerte PSA und ALP gemessen. Die untersuchten Laborparameter wurden nicht unter standardisierten Bedingungen und Zeitpunkten erhoben.

Weiterhin zeigte sich in der Patientenstichprobe keine Homogenität hinsichtlich der onkologischen Vorbehandlung. Die Knochendichte kann etwa durch Androgen-Deprivationstherapie beeinflusst werden.

Nebendiagnosen wurden ebenfalls nicht berücksichtigt, welche sowohl Einfluss auf Laborparameter, Knochendichte als auch das Therapieansprechen haben können.

Es wurde nicht untersucht, ob die Knochendichte einen Einfluss auf die Überlebenszeit der Patienten hat.

Eine Studie mit längerer Untersuchungszeit mit der Beobachtung des Therapieansprechens über mehrere Zyklen  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-Radioligandentherapie sollte zukünftig durchgeführt werden, um unsere Ergebnisse zu bestätigen.

#### 4.4 Schlussfolgerung und Ausblick

Für Patienten mit einem metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom ist die  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-Radioligandentherapie eine sichere und aussichtsreiche Therapiemöglichkeit.

Abhängig von der prätherapeutisch erhobenen Knochendichte zeigten sich in dieser Arbeit bei den Patienten keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich des laborchemischen Ansprechens der Therapie. In einer leichten Tendenz ergab sich häufiger ein Therapieansprechen in der Gruppe der Patienten mit normaler Knochendichte, im Vergleich zu der Patientengruppe mit reduzierter Knochendichte.

Für unsere Patientenstichprobe lässt sich ableiten:

Die Knochendichte ist somit kein sicherer prädiktiver Faktor für das Therapieansprechen der  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-Radioligandentherapie.

Die Lebensqualität entwickelte sich in allen Subgruppen der Knochendichte ähnlich: es wurden vergleichbare Zahlen für die Entwicklung von Schmerzverbesserung auf der numerischen Ratingskala sowie für das Auftreten pathologischer Frakturen erhoben.

Dies bedeutet, dass insbesondere für Osteoporose-Patienten keine Nachteile bei der  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-Radioligandentherapie zu bestehen scheinen.

Insgesamt stellt die  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-Radioligandentherapie einen ergebnisreichen Ansatz mit einem geringen Nebenwirkungsprofil zur Behandlung von Patienten mit einem metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom dar.

Die vorhandene Evidenzlage dieser Therapie wird durch die vorliegende Arbeit sinnvoll ergänzt.

Leitliniengemäß austherapierte Patienten zeigten ein erneutes Ansprechen auf die  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-Radioligandentherapie. Das legt nahe, dass durch einen frühzeitigeren Beginn der  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-Radioligandentherapie noch bessere Ergebnisse für die Patienten erzielt werden könnten.

Aktuell laufen weitere Phase-III-Studien, auch bei Patienten mit einem metastasierten, hormonsensitiven Prostatakarzinom, deren Ergebnisse erwartet werden und möglicherweise zu einer Veränderung der aktuell gängigen Therapiepraxis führen könnten.

## 5. Zusammenfassung

Das Prostatakarzinom ist in Deutschland die häufigste Krebserkrankung des Mannes.

Das Prostatakarzinom verläuft gewöhnlich langsam progredient. Dennoch kommt es bei einem Großteil der vom Prostatakarzinom betroffenen Patienten zu einem Krankheitsprogress und laut der Krebsregisterdaten Deutschlands von 2023 befinden sich bei Erstdiagnose bereits 18 % der Fälle im UICC-Stadium 4, was dem metastasierten Prostatakarzinom entspricht und nur noch palliativ behandelt werden kann. Als Tumor im Endstadium stellt dies eine Herausforderung dar.

Um nach Ausschöpfen der leitliniengerechten Therapieoptionen auch bei Patienten mit metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom die bestmögliche Behandlung gewährleisten zu können und Lebensqualität zu erhalten, ist es wichtig, neue Therapiemethoden zu erforschen und zu etablieren. Radioligandentherapien, wie die  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-Radioligandentherapie, sind seit 2013 ein neuer Ansatz einer individuellen und gezielten Therapie, bei der durch Bindung an das PSMA eine endogene Bestrahlung der Tumorzellen erfolgt. Die Zulassungsstudie „VISION“ zeigte zuletzt die Überlegenheit der kombinierten  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-Radioligandentherapie plus besten Standardtherapie im Vergleich zu einer alleinigen besten Standardtherapie.

Aufgrund der begrenzten Überlebenszeit der Patienten und heterogener Ansprechraten der  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-Radioligandentherapie, sollten für die Therapie geeignete Patienten im Vorfeld selektioniert werden.

In dieser Arbeit wurde das Therapieansprechen von 67 Patienten mit metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom auf die  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-Radioligandentherapie in Abhängigkeit der prätherapeutisch bestimmten Knochendichte untersucht. Die 67 Patienten erhielten zwischen September 2019 und Januar 2022 eine  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-Radioligandentherapie in der Klinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Bonn und waren zuvor leitliniengemäß multipel vorbehandelt.

Das Patientenkollektiv wurde auf Basis des Ergebnisses einer DXA-Messung in Subgruppen mit normaler Knochendichte, Osteoporose sowie Osteopenie aufgeteilt und das Therapieansprechen wurde nach dem ersten Therapiezyklus verglichen.

Hierbei zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede im laborchemischen Ansprechen, gemessen an PSA- sowie ALP-Werten im Therapieverlauf.

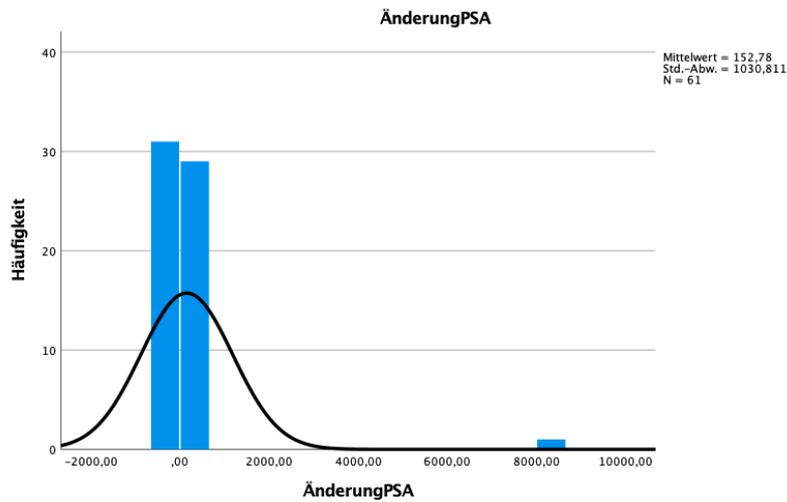
Die Anzahl an aufgetretenen Frakturen zeigte sich über alle Subgruppen gleich.

Die Knochendichte ist, in Folge der Daten dieses Patientenkollektivs, kein prädiktiver Faktor für das Therapieansprechen und die  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-Radioligandentherapie kann unabhängig von der Knochendichte ohne Gefahr eines geminderten Therapieansprechens oder eines erhöhten Frakturrisikos verabreicht werden.

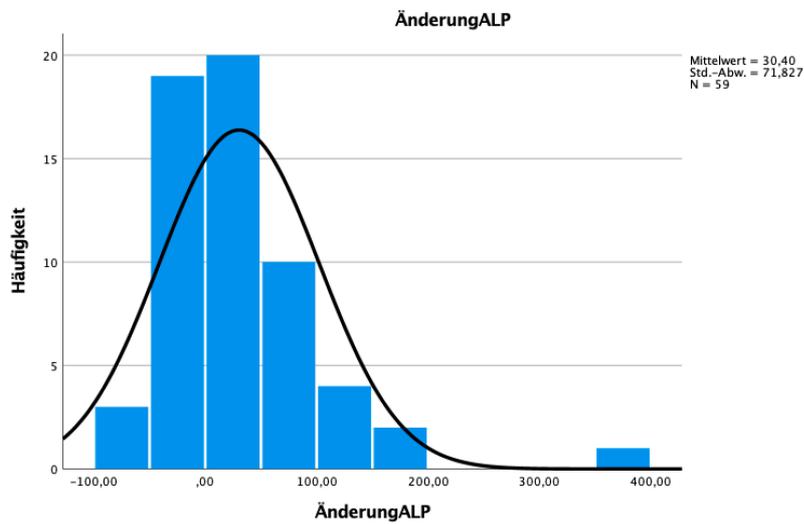
Gemessene Hounsfield-Einheiten in der CT können einen diagnostischen Beitrag zur Ermittlung der Knochendichte leisten, müssen aufgrund fehlender Standardisierung von CT-Untersuchungen allerdings kritisch beurteilt werden.

## 6. Anhang

### 6.1 Tests auf Normalverteilung



**Abb. 10:** Graphischer Test auf Normalverteilung: Änderung PSA



**Abb. 11:** Graphischer Test auf Normalverteilung: Änderung ALP

## 6.2 Daten der DXA-Messungen

**Tab. 13:** Daten der DXA-Messungen

<b>Normalbefund</b>			
Messregion	BMD (g/cm <sup>2</sup> )	T-Wert	Z-Wert
LWK 2 – 4	1,128	-0,9	-0,9
LWK 1 – 4	1,389	1,4	2,4
LWK 2 – 4	1,13	-0,9	-0,3
Femurhals	1,044	0,5	2,1
Femurhals	1,166	0,7	2,4
Becken	1,307	1,7	2,5
Femurhals	1,167	0,6	1,8
LWK 2 – 3	1,502	2,2	2,6
Femurhals	1,062	-0,1	1,5
LWK 2 – 4	1,232	-0,1	0,4
LWK 1 – 4	1,316	0,8	1
Femurhals	1,076	0	1,5
Femurhals	1,018	0,3	2,2
Femurhals	1,006	-0,5	0,2
LWK 2 – 4	1,128	-0,9	-0,9
LWK 1 – 4	1,223	0	1,5
LWK 1 – 4	1,74	4,3	4
LWK 1 – 4	1,629	3,4	3,3
LWK 1 – 4	1,615	3,3	4,3
LWK 1	1,204	0,4	0,4
Femurhals	1,325	2	2,8
LWK 1 – 3	1,272	0,5	0,2
LWK 2 – 4	1,159	-0,7	-0,3
LWK 1 – 4	1,285	0,5	1,1
LWK 3	1,344	0,9	0,7
LWK 1 – 4	1,199	-0,2	0,3
Femurhals	1,107	0,3	1,2
LWK 1 – 4	1,598	3,2	3,1
LWK 1 – 4	1,663	3,7	4,8
<b>Osteopenie</b>			
Femurhals	0,812	-2	-1
Femurhals	0,893	-1,4	-0,1
Femurhals	0,95	-1	0,1
LWK 2 – 4	1,028	-1,8	-1,5
LWK 2 – 4	1,103	-1,1	-0,9
Femurhals	0,819	-1,3	0
Femurhals	0,895	-1,3	-1,2
Femurhals	0,872	-1,5	-0,9

<b>Osteopenie (Fortsetzung)</b>			
Messregion	BMD (g/cm <sup>2</sup> )	T-Wert	Z-Wert
LWK 1 – 2	0,977	-1	-0,1
Femurhals	0,891	-1,4	0,3
Femurhals	1,165	-1	0,1
Femurhals	0,754	-2,4	-0,8
LWK 1 – 4	1,109	-1	-1
Femurhals	0,741	-2,5	-1,6
Femurhals	0,855	-1,7	0,1
LWK 1 – 2	0,897	-2,5	-1,9
LWK 2 – 4	1,109	-1,1	-0,9
LWK 1 – 3	1,029	-1,5	-1
LWK 3	1,02	-1,5	-0,1
LWK 2 – 4	1,06	-1,5	-0,4
LWK 3	1,052	-1,2	0,3
LWK 1 – 4	0,974	-2	-1,5
Femurhals	0,904	-1,3	-0,3
<b>Osteoporose</b>			
LWK 1 – 3	0,868	-2,8	-1,7
Femurhals	0,699	-2,9	-1,1
LWK 3 – 4	0,873	-3,1	-2,2
LWK 2 – 3	0,687	-4,6	-4,1
LWK 1	0,951	-2,7	-1
Femurhals	0,6	-3,6	-2,1
LWK 2	0,887	-2,9	-2,8
Femurhals	0,684	-3	-0,7
Femurhals	0,708	-2,8	-0,9

## 7. Abbildungsverzeichnis

<b>Abb. 1:</b>	<sup>177</sup> Lutetium-PSMA-Ligandentherapie (Heidegger et al., 2022; mit Genehmigung).....	23
<b>Abb. 2:</b>	Mediane PSA-Wert-Veränderung in Abhängigkeit der Knochendichte .....	43
<b>Abb. 3:</b>	Veränderung des PSA-Wertes der gesamten Stichprobe zum Ausgangswert nach Therapie (in %).....	44
<b>Abb. 4:</b>	Veränderung des ALP-Wertes zum Ausgangswert nach Therapie (in %).....	44
<b>Abb. 5:</b>	Knochendichte BMD als Parameter für die Veränderung des PSA-Wertes zum Ausgangswert nach Therapie (in %) .....	45
<b>Abb. 6:</b>	Knochendichte BMD als Parameter für die Veränderung des ALP-Wertes zum Ausgangswert nach Therapie (in %).....	45
<b>Abb. 7:</b>	BMD in g/cm <sup>2</sup> in Korrelation zu Knochendichte in HE für jeden Patienten ....	46
<b>Abb. 8:</b>	Knochendichte in HE als Parameter für die Veränderung des PSA-Wertes zum Ausgangswert nach Therapie (in %) .....	47
<b>Abb. 9:</b>	Knochendichte in HE als Parameter für die Veränderung des ALP-Wertes zum Ausgangswert nach Therapie (in %).....	47
<b>Abb. 10:</b>	Graphischer Test auf Normalverteilung: Änderung PSA .....	70
<b>Abb. 11:</b>	Graphischer Test auf Normalverteilung: Änderung ALP.....	70

## 8. Tabellenverzeichnis

<b>Tab. 1:</b>	Aktuelle Gleason-Graduierung, modifiziert durch die International Society of Urological Pathology (ISUP) Konsensus Konferenz 2014 und Epstein et al., 2016 .....	14
<b>Tab. 2:</b>	TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms (adaptiert nach Wittekind und Meyer, 2010).....	15
<b>Tab. 3:</b>	ECOG-Performance-Status als numerischer Anhaltspunkt für den Status des Patienten (Oken, Creech, Davis, 1982).....	34
<b>Tab. 4:</b>	Patienteninformationen zu Therapiebeginn .....	38
<b>Tab. 5:</b>	Vorbehandlung Darstellung der absoluten Anzahl sowie des relativen Anteils (%).....	40
<b>Tab. 6:</b>	Therapieansprechen.....	42
<b>Tab. 7:</b>	Gruppierung aller gemessenen HE-Werte um den Median der HE-Ergebnisse.....	48
<b>Tab. 8:</b>	Vergleich der DXA-Messung mit dem Median der HE-Ergebnisse .....	48
<b>Tab. 9:</b>	Schiefe und Kurtosis.....	49
<b>Tab. 10:</b>	Tests auf Normalverteilung.....	49
<b>Tab. 11:</b>	Mann-Whitney-U-Tests – Änderung ALP .....	50
<b>Tab. 12:</b>	Mann-Whitney-U-Tests – Änderung PSA .....	52
<b>Tab. 13:</b>	Daten der DXA-Messungen.....	71

## 9. Literaturverzeichnis

Ahmadzadehfar H, Rahbar K, Essler M, Biersack HJ. PSMA-Based Theranostics: A Step-by-Step Practical Approach to Diagnosis and Therapy for mCRPC Patients. *Semin Nucl Med* 2020; 50: 98–109. DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2019.07.003.

Arzneimittelgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394), das zuletzt durch Artikel 1 des Gesetzes vom 19. Juli 2023 (BGBl. 2023 I Nr. 197) geändert worden ist. Ausfertigungsdatum: 24.08.1976.

Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, Buys SS, Chia D, Church TR, Fouad MN, Gelmann EP, Kvale PA, Reding DJ, Weissfeld JL, Yokochi LA, O'Brien B, Clapp JD, Rathmell JM, Riley TL, Hayes RB, Kramer BS, Izmirlian G, Miller AB, Pinsky PF, Prorok PC, Gohagan JK, Berg CD; PLCO Project Team. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* 2009; 360:1310-1319. DOI: 10.1056/NEJMoa0810696.

Assadi M. Is it necessary to do surgical fixation in metastatic bone disease impending pathologic fracture before <sup>177</sup>Lu-prostate-specific membrane antigen radionuclide therapy? *World J Nucl Med* 2021; 20: 414–416. DOI: 10.4103/wjnm.wjnm\_147\_20.

Baum RP, Kulkarni HR, Albers P. Theranostik. *Onkol* 2017; 23: 597–608. DOI: 10.1007/s00761-017-0246-2.

Baum RP, Kulkarni HR, Schuchardt C, Singh A, Wirtz M, Wiessalla S, Schottelius M, Mueller D, Klette I, Wester HJ. <sup>177</sup>Lu-Labeled Prostate-Specific Membrane Antigen Radioligand Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Safety and Efficacy. *J Nucl Med* 2016; 57: 1006–1013. DOI: 10.2967/jnumed.115.168443.

Benešová M, Schäfer M, Bauder-Wüst U, Afshar-Oromieh A, Kratochwil C, Mier W, Haberkorn U, Kopka K, Eder M. Preclinical Evaluation of a Tailor-Made DOTA-Conjugated PSMA Inhibitor with Optimized Linker Moiety for Imaging and Endoradiotherapy of Prostate Cancer. *J Nucl Med* 2015; 56: 914–920. DOI: 10.2967/jnumed.114.147413.

Börgermann C, Rübben H. Früherkennung des Prostatakarzinoms. Dtsch Arztebl 2006; 103: A 2399–2406. <https://www.aerzteblatt.de/archiv/52727/Fruherkennung-des-Prostatakarzinoms> (zugegriffen 13. Juni 2023).

Bogoch ER, Elliot-Gibson V, Beaton DE, Jamal SA, Josse RG, Murray TM. Effective Initiation of Osteoporosis Diagnosis and Treatment for Patients with a Fragility Fracture in an Orthopaedic Environment. JBJS 2006; 88: 25-34. DOI: 10.2106/JBJS.E.00198.

Bott SRJ, Birtle AJ, Taylor CJ, Kirby RS. Prostate cancer management: (1) an update on localised disease. Postgrad Med J 2003; 79: 575–580. DOI: 10.1136/pmj.79.936.575.

Bouchelouche K, Turkbey B, Choyke PL. PSMA PET and radionuclide therapy in prostate cancer. Semin Nucl Med 2016; 46: 522–535. DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2016.07.006.

Breul J, Paul R. Stagingprobleme beim Prostatakarzinom aus urologischer Sicht. In: Hinkelbein W, Miller K, Wiegel T, Hrsg. Prostatakarzinom. Berlin-Heidelberg: Springer, 1999: 68–69.

Briot K, Roux C. Glucocorticoid-induced osteoporosis. RMD Open 2015; 1: e000014. DOI: 10.1136/rmdopen-2014-000014.

Bubendorf L, Schöpfer A, Wagner U, Sauter G, Moch H, Willi N, Gasser TC, Mihatsch MJ. Metastatic patterns of prostate cancer: an autopsy study of 1,589 patients. Hum Pathol 2000; 31: 578–583. DOI: 10.1053/hp.2000.6698.

Buckens CF, Dijkhuis G, de Keizer B, Verhaar HJ, de Jong PA. Opportunistic screening for osteoporosis on routine computed tomography? An external validation study. Eur Radiol 2015; 25: 2074–2079. DOI: 10.1007/s00330-014-3584-0.

Buenger F, Eckardt N, Sakr Y, Senft C, Schwarz F. Correlation of Bone Density Values of Quantitative Computed Tomography and Hounsfield Units Measured in Native Computed Tomography in 902 Vertebral Bodies. World Neurosurg 2021; 151: e599–606. DOI: 10.1016/j.wneu.2021.04.093.

Calopedos RJS, Chalasani V, Asher R, Emmett L, Woo HH. Lutetium-177-labelled anti-prostate-specific membrane antigen antibody and ligands for the treatment of metastatic castrate-resistant prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2017; 20: 352–360. DOI: 10.1038/pcan.2017.23.

Jemal, A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer Statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010; 60: 277-300. DOI: 10.3322/caac.20073.

Cianferotti L, Bertoldo F, Carini M, Kanis JA, Lapini A, Longo N, Martorana G, Mirone V, Reginster JY, Rizzoli R, Brandi ML. The prevention of fragility fractures in patients with non-metastatic prostate cancer: a position statement by the international osteoporosis foundation. *Oncotarget* 2017; 8: 75646–75663. DOI: 10.18632/oncotarget.17980.

Conway RE, Rojas C, Alt J, Nováková Z, Richardson SM, Rodrick TC, Fuentes JL, Richardson NH, Attalla J, Stewart S, Fahmy B, Barinka C, Ghosh M, Shapiro LH, Slusher BS. Prostate-specific membrane antigen (PSMA)-mediated laminin proteolysis generates a pro-angiogenic peptide. *Angiogenesis* 2016; 19: 487–500. DOI: 10.1007/s10456-016-9521-x.

Damilakis J, Adams JE, Guglielmi G, Link TM. Radiation exposure in X-ray-based imaging techniques used in osteoporosis. *Eur Radiol.* 2010; 20: 2707-2714. DOI: 10.1007/s00330-010-1845-0.

de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, Chi KN, Jones RJ, Goodman OB Jr, Saad F, Staffurth JN, Mainwaring P, Harland S, Flaig TW, Hutson TE, Cheng T, Patterson H, Hainsworth JD, Ryan CJ, Sternberg CN, Ellard SL, Fléchon A, Saleh M, Scholz M, Efstathiou E, Zivi A, Bianchini D, Loriot Y, Chieffo N, Kheoh T, Haqq CM, Scher HI; COU-AA-301 Investigators. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011; 364:1995-2005. DOI: 10.1056/NEJMoa1014618.

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

Emmett L, Crumbaker M, Ho B, Willowson K, Eu P, Ratnayake L, Epstein R, Blanksby A, Horvath L, Guminski A, Mahon K, Gedye C, Yin C, Stricker P, Joshua AM. Results of a Prospective Phase 2 Pilot Trial of  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 Therapy for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Including Imaging Predictors of Treatment Response and Patterns of Progression. *Clin Genitourin Cancer* 2019; 17: 15–22. DOI: 10.1016/j.clgc.2018.09.014.

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. DOI: 10.1002/jmrs.227.

Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA; Grading Committee. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol* 2016; 40: 244–252. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000530.

Europäisches Parlament, R.d.E.U., Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur (Text von Bedeutung für den EWR); Artikel 83, Absatz 2. 1998-2019.

Evans MJ, Smith-Jones PM, Wongvipat J, Navarro V, Kim S, Bander NH, Larson SM, Sawyers CL. Noninvasive measurement of androgen receptor signaling with a positron-emitting radiopharmaceutical that targets prostate-specific membrane antigen. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 9578–9582. DOI: 10.1073/pnas.1106383108.

Fendler WP, Kratochwil C, Ahmadzadehfar H, Rahbar K, Baum RP, Schmidt M, Pfestroff A, Lützen U, Prasad V, Heinzl A, Heuschkel M, Ruf J, Bartenstein P, Krause BJ. Therapie mit  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617, Dosimetrie und Nachsorge beim metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom. *Nuklearmedizin* 2016; 55: 123–128

Gandaglia G, Karakiewicz PI, Briganti A, Passoni NM, Schiffmann J, Trudeau V, Graefen M, Montorsi F, Sun M. Impact of the Site of Metastases on Survival in Patients with Metastatic Prostate Cancer. *Eur Urol* 2015; 68: 325–334. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.07.020.

Graefen M. Prostatakarzinom. In: Hautmann R, Gschwend JE, Hrsg. *Urologie*. Berlin - Heidelberg: Springer, 2014: 217-222.

Grunert M, Eberhardt N, Prasad V, Beer AJ. Nuklearmedizinische Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms. *J Urol Urogynäkol. AT* 2021; 28: 58–72. DOI: 10.1007/s41972-021-00134-w.

Hakenberg OW. Prostatakarzinom. In Schmelz HU, Sparwasser C, Weidner W, Hrsg. *Facharztwissen Urologie: Differenzierte Diagnostik und Therapie*. Berlin – Heidelberg: Springer, 2014: 219-262

Hegele A, Skrobek L, Amend B, Hrsg. *Urologie essentials*. Stuttgart-New York: Georg Thieme Verlag, 2016.

Heidari B, Mohammadi A, Javadian Y, Bijani A, Hosseini R, Babaei M. Associated Factors of Bone Mineral Density and Osteoporosis in Elderly Males. *Int J Endocrinol Metab* 2016; 15: e39662. DOI: 10.5812/ijem.39662.

Heidegger I, Kesch C, Kretschmer A, Tsaour I, Ceci F, Valerio M, Tilki D, Marra G, Preisser F, Fankhauser CD, Zattoni F, Chiu P, Puche-Sanz I, Olivier J, van den Bergh RCN, Kasivisvanathan V, Pircher A, Virgolini I, Gandaglia G. Biomarkers to personalize treatment with 177Lu-PSMA-617 in men with metastatic castration-resistant prostate cancer - a state of the art review. *Ther Adv Med Oncol*; 2022; 5: 14. DOI: 10.1177/17588359221081922.

Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, Mottet N, Schmid HP, van der Kwast T, Wiegel T, Zattoni F; European Association of Urology. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. *Eur Urol* 2011; 59: 61–71. DOI: 10.1016/j.eururo.2010.10.039.

Hofman MS, Emmett L, Sandhu S, Iravani A, Joshua AM, Goh JC, Pattison DA, Tan TH, Kirkwood ID, Ng S, Francis RJ, Gedye C, Rutherford NK, Weickhardt A, Scott AM, Lee ST, Kwan EM, Azad AA, Ramdave S, Redfern AD, Macdonald W, Guminski A, Hsiao E, Chua W, Lin P, Zhang AY, McJannett MM, Stockler MR, Violet JA, Williams SG, Martin AJ, Davis ID; TheraP Trial Investigators and the Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group. [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet* 2021; 397: 797–804. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00237-3.

Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ, Tang C, Vela I, Thomas P, Rutherford N, Martin JM, Frydenberg M, Shakher R, Wong LM, 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; proPSMA Study Group Collaborators. 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30314-7.

Howard LE, De Hoedt AM, Aronson WJ, Kane CJ, Amling CL, Cooperberg MR, Terris MK, Divers CH, Valderrama A, Freedland SJ. Do skeletal-related events predict overall survival in men with metastatic castration-resistant prostate cancer? *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2016; 19: 380–384. DOI: 10.1038/pcan.2016.26.

Ibrahim A, Scher N, Williams G, Sridhara R, Li N, Chen G, Leighton J, Booth B, Gobburu JV, Rahman A, Hsieh Y, Wood R, Vause D, Pazdur R. Approval summary for zoledronic acid for treatment of multiple myeloma and cancer bone metastases. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 2394–2399.

Israeli RS, Powell CT, Fair WR, Heston WD. Molecular cloning of a complementary DNA encoding a prostate-specific membrane antigen. *Cancer Res* 1993; 53: 227–230.

Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010; 60: 277–300. DOI: 10.3322/caac.20073.

Jocham D, Miller K. *Praxis der Urologie*. Stuttgart-New York: Thieme, 2007; 1: 137-41

Jones W, Griffiths K, Barata PC, Paller CJ. PSMA Theranostics: Review of the Current Status of PSMA-Targeted Imaging and Radioligand Therapy. *Cancers* 2020; 12: 1367. DOI: 10.3390/cancers12061367.

Kassis AI. Therapeutic Radionuclides: Biophysical and Radiobiologic Principles. *Semin Nucl Med* 2008; 38: 358–366. DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2008.05.002.

Khreish F, Ghazal Z, Marlowe RJ, Rosar F, Sabet A, Maus S, Linxweiler J, Bartholomä M, Ezziddin S. <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 radioligand therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: Initial 254-patient results from a prospective registry (REALITY Study). *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2022; 49: 1075–1085. DOI: 10.1007/s00259-021-05525-7.

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 HJ, Bodei L, Fanti S, Haberkorn U, Herrmann K. EANM procedure guidelines for radionuclide therapy with <sup>177</sup>Lu-labelled PSMA-ligands (<sup>177</sup>Lu-PSMA-RLT). *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019; 46: 2536–2544. DOI: 10.1007/s00259-019-04485-3.

Krugh M, Langaker MD. Dual-Energy X-Ray Absorptiometry. StatPearls, Treasure Island: StatPearls Publishing, 2024.

Lassemillante A-CM, Doi SAR, Hooper JD, Prins JB, Wright ORL. Prevalence of osteoporosis in prostate cancer survivors: a meta-analysis. *Endocrine* 2014; 45: 370–381. DOI: 10.1007/s12020-013-0083-z.

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 6.2, 2021, AWMF Registernummer: 043/022OL.

<http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/> (abgerufen am: 19.05.2023)

Leitzmann MF, Rohrmann S. Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates. *Clin Epidemiol* 2012; 4: 1–11. DOI: 10.2147/CLEP.S16747.

Mader N, Nguyen Ngoc C, Kirkgöze B, Baumgarten J, Groener D, Klimek K, Happel C, Tselis N, Chun FKH, Grünwald F, Sabet A. Extended therapy with [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617 in responding patients with high-volume metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2023; 50: 1811–1821. DOI: 10.1007/s00259-023-06119-1.

Michel MS, Thüroff JW, Wirth M, Janetschek G. *Die Urologie. Band 2: Retroperitoneum, Niere, Harnblase, Harnröhre, Tumortherapie.* Berlin-Heidelberg: Springer, 2016.

Miller EC, Giovannucci E, Erdman JW, Bahnson R, Schwartz SJ, Clinton SK. Tomato products, lycopene, and prostate cancer risk. *Urol Clin North Am* 2002; 29: 83–93. DOI: 10.1016/S0094-0143(02)00020-4.

Mottet N, Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E, de Santis M, Fanti S, Gillessen S, Grummet J, Henry AM, van der Kwast TH, Lam TB, Mason MD, O'Hanlon S, Ploussard G, van der Poel HG, Rouvière O, Schoots IG, Tilki D, Wiegel T, van den Broeck T, Cumberbatch M, Farolfi A, Fossati N, Gandaglia G, Grivas N, Lardas M, Liew M, Linares Espinós L, Moris L, Oprea-Lager DE, Willemse PPM. *Guidelines on Prostate Cancer.* Arnhem: European Association of Urology Guidelines Office, 2023 [https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2023\\_2023-06-13-141145.pdf](https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2023_2023-06-13-141145.pdf) (zugegriffen 13.06.2023).

Nilsson S, Larsen RH, Fosså SD, Balteskard L, Borch KW, Westlin JE, Salberg G, Bruland OS. First clinical experience with alpha-emitting radium-223 in the treatment of skeletal metastases. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 4451–4459. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-04-2244.

Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5: 649-55.

Pickhardt PJ, Pooler BD, Lauder T, del Rio AM, Bruce RJ, Binkley N. Opportunistic Screening for Osteoporosis Using Abdominal Computed Tomography Scans Obtained for Other Indications. *Ann Intern Med* 2013; 158: 588–595. DOI: 10.7326/0003-4819-158-8-201304160-00003.

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 <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy in Advanced Prostate Cancer Patients. *J Nucl Med* 2017; 58: 85–90. DOI: 10.2967/jnumed.116.183194.

Reiser M., Kuhn F-P und Debus J. Radiologie. 4. Auflage. Stuttgart: Thieme, 2017.

Robert Koch-Institut (Hrsg.) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.). Krebs in Deutschland für 2019/2020. 14. Ausgabe. Berlin, 2023. DOI: 10.25646/11357

[https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/krebs\\_in\\_deutschland\\_2023.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?__blob=publicationFile) (zugegriffen 07.12.2023).

Robert Koch-Institut (Hrsg.) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.). Krebs - Kurzbeiträge - Altersstandardisierte Krebssterblichkeit ging auch 2020 weiter zurück. 2021.

[https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Kurzbeitraege/Archiv2021/2021\\_6\\_Todesursachenstatistik\\_krebssterblichkeit.html#](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Kurzbeitraege/Archiv2021/2021_6_Todesursachenstatistik_krebssterblichkeit.html#) (zugegriffen 19.05.2023).

Roudier MP, Morrissey C, True LD, Higano CS, Vessella RL, Ott SM. Histopathologic Assessment of Prostate Cancer Bone “Osteoblastic” Metastases. *J Urol* 2008; 180: 1154–1160. DOI: 10.1016/j.juro.2008.04.140.

Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, Chin JL, Vinholes JJ, Goas JA, Zheng M; Zoledronic Acid Prostate Cancer Study Group. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 879–882. DOI: 10.1093/jnci/djh141.

Sartor O, de Bono J, 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; VISION Investigators. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2021; 385: 1091–1103. DOI: 10.1056/NEJMoa2107322.

Scheidt-Nave C, Banzer D, Abendroth K. Schlussbericht Multizentrische Studie zu Verteilung, Determination und prädiktivem Wert der Knochendichte in der deutschen Bevölkerung. Förderprojekt des Bundesministeriums für Forschung und Technologie, Förderkennzeichen 01KM 9304/0. 1997: 1-45

Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, de Wit R, Mulders P, Chi KN, Shore ND, Armstrong AJ, Flaig TW, Fléchon A, Mainwaring P, Fleming M, Hainsworth JD, Hirmand M, Selby B, Seely L, de Bono JS; AFFIRM Investigators. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012; 367: 1187–1197. DOI: 10.1056/NEJMoa1207506.

Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, Higano C, Basch E, Fizazi K, Antonarakis ES, Beer TM, Carducci MA, Chi KN, Corn PG, de Bono JS, Dreicer R, George DJ, Heath EI, Hussain M, Kelly WK, Liu G, Logothetis C, Nanus D, Stein MN, Rathkopf DE, Slovin SF, Ryan CJ, Sartor O, Small EJ, Smith MR, Sternberg CN, Taplin ME, Wilding G, Nelson PS, Schwartz LH, Halabi S, Kantoff PW, Armstrong AJ; Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. Trial Design and Objectives for Castration-Resistant Prostate Cancer: Updated Recommendations From the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. *J Clin Oncol*. 2016; 34: 1402–1418. DOI: 10.1200/JCO.2015.64.2702.

Scheyerer MJ, Ullrich B, Osterhoff G, Spiegl UA, Schnake KJ; Arbeitsgruppe Osteoporotische Frakturen der Sektion Wirbelsäule der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie. „Hounsfield units“ als Maß für die Knochendichte – Anwendungsmöglichkeiten in der Wirbelsäulenchirurgie. *Unfallchirurg*. 2019; 122: 654-66. DOI: 10.1007/s00113-019-0658-0.

Schreiber JJ, Anderson PA, Rosas HG, Buchholz AL, Au AG. Hounsfield Units for Assessing Bone Mineral Density and Strength: A Tool for Osteoporosis Management. *JBJS* 2011; 93: 1057-1063. DOI: 10.2106/JBJS.J.00160.

Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Lilja H, Zappa M, Denis LJ, Recker F, Páez A, Määttänen L, Bangma CH, Aus G, Carlsson S, Villers A, Rebillard X, van der Kwast T, Kujala PM, Blijenberg BG, Stenman UH, Huber A, Taari K, Hakama M, Moss SM, de Koning HJ, Auvinen A; ERSPC Investigators. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med* 2012; 366: 981-90. DOI: 10.1056/NEJMoa1113135.

Serpa Neto A, Tobias-Machado M, Esteves MA, Senra MD, Wroclawski ML, Fonseca FL, Dos Reis RB, Pompeo AC, Giglio AD. Bisphosphonate therapy in patients under androgen deprivation therapy for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2012; 15: 36–44. DOI: 10.1038/pcan.2011.4.

Silver DA, Pellicer I, Fair WR, Heston WD, Cordon-Cardo C. Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues. *Clin Cancer Res.* 1997; 3:81-85.

Smith MR, Boyce SP, Moyneur E, Duh MS, Raut MK, Brandman J. Risk of clinical fractures after gonadotropin-releasing hormone agonist therapy for prostate cancer. *J Urol* 2006; 175: 136–139. DOI: 10.1016/S0022-5347(05)00033-9.

Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N, Feldman R, Tammela TL, Saad F, Heracek J, Szwedowski M, Ke C, Kupic A, Leder BZ, Goessl C; Denosumab HALT Prostate Cancer Study Group. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2009; 361: 745–755. DOI: 10.1056/NEJMoa0809003.

Statistisches Bundesamt, 2023. Die 10 häufigsten Todesfälle durch Krebs: Sterbefälle durch Krebs 2022 insgesamt. <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/sterbefaelle-krebs-insgesamt.html> (zugegriffen 11.12.2023).

Tateishi U. Prostate-specific membrane antigen (PSMA)–ligand positron emission tomography and radioligand therapy (RLT) of prostate cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2020; 50: 349–356. DOI: 10.1093/jjco/hyaa004.

Taxel P, Faircloth E, Idrees S, Van Poznak C. Cancer Treatment-Induced Bone Loss in Women With Breast Cancer and Men With Prostate Cancer. *J Endocr Soc* 2018; 2: 574–588. DOI: 10.1210/js.2018-00052.

UICC, 2019. HOW TO USE THE TNM CLASSIFICATION.

[https://www.uicc.org/sites/main/files/atoms/files/How\\_to\\_use\\_TNM.pdf](https://www.uicc.org/sites/main/files/atoms/files/How_to_use_TNM.pdf).

(zugegriffen 14.06.2023).

Vaisman DN, McCarthy AD, Cortizo AM. Bone-specific alkaline phosphatase activity is inhibited by bisphosphonates: role of divalent cations. *Biol Trace Elem Res* 2005; 104:131-140. DOI: 10.1385/BTER:104:2:131

Verhagen P. Predicting the future in castration-resistant prostate cancer. *Lancet Oncol*. 2009; 10: 201-202

Violet J, Sandhu S, Iravani A, Ferdinandus J, Thang SP, Kong G, Kumar AR, Akhurst T, Pattison DA, Beaulieu A, Mooi J, Tran B, Guo C, Kalff V, Murphy DG, Jackson P, Eu P, Scalzo M, Williams S, Hicks RJ, Hofman MS. Long-Term Follow-up and Outcomes of Retreatment in an Expanded 50-Patient Single-Center Phase II Prospective Trial of <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 Theranostics in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Nucl Med* 2020; 61: 857–865. DOI: 10.2967/jnumed.119.236414.

Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA. *Campbell-Walsh Urology*. Eleventh edition. Philadelphia: Elsevier, 2016.

Wittekind C, Meyer HJ. *TNM: Klassifikation maligner Tumoren*. Weinheim: Wiley-Blackwell, 2010: 229-234.

Zhang X. Interactions between cancer cells and bone microenvironment promote bone metastasis in prostate cancer. *Cancer Commun* 2019; 39: 76.

DOI: 10.1186/s40880-019-0425-1.

## 10. Danksagung

Ich möchte mich an erster Stelle sehr herzlich bei meinem Doktorvater Herr Dr. Dr. Bundschuh für die Vergabe meines Promotionsthemas und die Betreuung der hier vorliegenden Dissertation bedanken. Vielen Dank für die hilfreiche Beantwortung meiner Fragen zu jeder Zeit und die interessanten Anregungen.

Ich danke Herrn Prof. Dr. Essler für die Möglichkeit, diese Arbeit an der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Bonn anfertigen zu dürfen.

Für die Unterstützung und Einarbeitung im Anfangsstadium dieser Arbeit danke ich Frau Dr. Dr. Lütje.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern, für ihre immerwährende Unterstützung, ihre Ermutigung und Geduld während des Studiums sowie der Anfertigung meiner Dissertation. Ohne euch wäre nichts von all dem möglich gewesen.