

Aus dem Fachbereich Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

betreut am
Zentrum der Radiologie
Klinik für Nuklearmedizin
Direktor: Prof. Dr. Frank Grünwald

**Individuelle Dosimetrie der Nieren bei der Therapie des
metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms mit
¹⁷⁷Lu-Prostata-spezifischem Membranantigen (¹⁷⁷Lu-PSMA)
mittels konventioneller nuklearmedizinischer Diagnostik**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Larissa Völler

aus Frankfurt am Main

Frankfurt am Main, 2022

Dekan:	Prof. Dr. Stefan Zeuzem
Referent:	PD Dr. Amir Sabet
Korreferent/in:	Prof. Dr. Claus Michael Rödel
Tag der mündlichen Prüfung:	23.02.2023

Meiner Zwillingsschwester

Vorwort

Aufgrund der ausschließlich das biologisch männliche Geschlecht betreffenden Erkrankung wird in dieser Arbeit von „Männern“ und „dem Patienten“ gesprochen. Diese Formulierungen sollen jedoch auch diejenigen Personen, die sich nicht dem männlichen Geschlecht zuordnen, miteinbeziehen.

Die Ergebnisse dieser Doktorarbeit wurden im Rahmen der 51. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Physik (DGMP) 2020 und der Jahrestagung der Mittelrheinischen Gesellschaft für Nuklearmedizin (MGN) 2020 präsentiert und einer Fachdiskussion unterzogen.

Intratherapeutische Nierendosimetrie mit SPECT, Ganzkörperszintigraphie und Gammasonde der ^{177}Lu -PSMA-617-Therapie metastasierter Prostatakarzinome

Völler L, Happel C, Kranert WT, Gröner D, Grünwald F, Sabet A.

51. Jahrestagung der DGMP 2020; Abstractband eP8: 223-224

(Ausgezeichnet mit dem Reisestipendium der PHILIPS Healthcare GmbH 2020)

Evaluation verschiedener Methoden zur Bestimmung der effektiven Halbwertszeit in den Nieren bei der ^{177}Lu -PSMA-617 Radioligandentherapie

Völler L, Kranert WT, Kaleta M, Grünwald F, Sabet A, Happel C.

Jahrestagung der Mittelrheinischen Gesellschaft für Nuklearmedizin 2020

(Ausgezeichnet mit dem Thomas Behr-Gedächtnispreis der MGN 2020)

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung	10
1.1	Zusammenfassung in deutscher Sprache	10
1.2	Zusammenfassung in englischer Sprache	12
2	Einleitung und Zielsetzung	14
2.1	Prostatakarzinom	14
2.1.1	Epidemiologie und Ätiologie	14
2.1.2	Screening und Diagnostik	15
2.1.2.1	Screening	15
2.1.2.2	Diagnostik und Staging	15
2.1.2.3	Nuklearmedizinische Diagnostik	17
2.1.3	Therapie	18
2.1.3.1	Nichtmetastasiertes Prostatakarzinom	18
2.1.3.2	Metastasiertes kastrationssensibles Prostatakarzinom	18
2.1.3.3	Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom	20
2.2	Therapie des Prostatakarzinoms mit ¹⁷⁷Lu-PSMA	22
2.2.1	Molekularbiologische Grundlagen	22
2.2.1.1	Prostata-spezifisches Membranantigen (PSMA)	22
2.2.1.2	Metabolismus des PSMA und seines Liganden	22
2.2.2	Radiophysikalische und radiochemische Grundlagen	23
2.2.2.1	Lutetium	23
2.2.2.2	Herstellung von ¹⁷⁷ Lu	26
2.2.2.3	Kopplung von ¹⁷⁷ Lu und dem Liganden PSMA-617	27
2.2.3	Rechtliche Grundlagen	28
2.2.4	Therapieschema	28
2.2.4.1	Indikationsstellung und vorbereitende Diagnostik	29
2.2.4.2	Durchführung	29
2.2.4.3	Verlaufskontrolle und Therapielimitationen	30
2.3	Dosimetrie in der Therapie mit ¹⁷⁷Lu-PSMA	31
2.3.1	Allgemeine Richtlinien zur Dosimetrie unter ¹⁷⁷ Lu-PSMA-Therapie	31
2.3.2	Allgemeine nuklearmedizinische Dosimetrie	32
2.3.3	Dosimetrische Grundlagen des Radionuklids ¹⁷⁷ Lu	35
2.3.4	Gerätetechnik der nuklearmedizinischen Dosimetrie	35
2.3.4.1	PET/CT	35
2.3.4.2	Gammasonde	36
2.3.4.3	Gammakamera	39
2.3.4.4	SPECT	41
2.4	Physiologie und Dosisgrenzwerte der Risikoorgane	42
2.4.1	Niere	43
2.5	Aktueller Forschungsstand zur Nierendosimetrie	43
2.6	Problem- und Fragestellung	47
3	Material und Methoden	48
3.1	Kollektiv	48
3.2	Ein- und Ausschlusskriterien	48
3.3	Dosimetrische Überwachung unter ¹⁷⁷Lu-PSMA-Therapie	49
3.4	Anwendung der zur Dosimetrie benötigten Modalitäten	50
3.4.1	Gammasonde	50
3.4.1.1	Erstellung des Energiespektrums mit der Gammasonde	51
3.4.1.2	Durchführung der Gammasondenmessung	52
3.4.2	Erstellung des Ganzkörperszintigramms mittels Gammakamera	54

3.4.3	SPECT	55
3.5	Methode 1 der Nierendosimetrie	56
3.5.1	Bestimmung des individuellen Kalibrierfaktors	57
3.5.2	Berechnung der Halbwertszeit	57
3.5.3	Berechnung der Aktivität	59
3.5.4	Berechnung der Nierendosis	63
3.6	Methode 2 der Nierendosimetrie	63
3.6.1	Berechnung der Halbwertszeit	64
3.6.2	Berechnung der Aktivität	64
3.6.2.1	Bestimmung der Schwächung	64
3.6.3	Berechnung der Nierendosis	69
3.7	Statistik	69
4	Ergebnisse	70
4.1	Methode 1 der Nierendosimetrie	70
4.1.1	Ergebnisse	70
4.1.2	Beispielrechnungen	72
4.2	Methode 2 der Nierendosimetrie	77
4.2.1	Ergebnisse	77
4.2.2	Beispielrechnungen	79
4.3	Vergleich der beiden Methoden der Nierendosimetrie	83
4.3.1	Nierendosis im Verlauf der Therapiezyklen	84
5	Diskussion	86
5.1	Interpretation der Ergebnisse	86
5.1.1	Nierendosimetrie: Methode 1	89
5.1.1.1	Bestimmung des individuellen Kalibrierfaktors	90
5.1.1.2	Berechnung der Halbwertszeit	91
5.1.1.3	Berechnung der Aktivität	91
5.1.1.4	Berechnung der Nierendosis	92
5.1.2	Nierendosimetrie: Methode 2	92
5.1.2.1	Messungen mit dem Phantom	92
5.1.3	Abschließendes Fazit	93
5.2	Ausblick	93
5.2.1	Dosimetrie im Verlauf der Therapiezyklen	94
6	Literaturverzeichnis	96
7	Danksagung	107
8	Schriftliche Erklärung	108

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Metastase eines Prostatakarzinoms in der Lendenwirbelsäule ...	21
Abbildung 2: Wahrscheinlichkeiten der Strahlenemission beim ^{177}Lu -Zerfall. ...	26
Abbildung 3: Strukturformel von ^{177}Lu -PSMA-617.....	27
Abbildung 4: Verlaufs-PET mit ^{68}Ga -PSMA-11	31
Abbildung 5: Schematische Darstellung der Gammasonde.	37
Abbildung 6: Gammaskpektrum von ^{177}Lu	39
Abbildung 7: Schematischer Aufbau einer Gammakamera.....	40
Abbildung 8: Schematische Darstellung einer SPECT-Bildgebung	41
Abbildung 9: Gammaskpektrum eines Patienten direkt nach ^{177}Lu -Applikation.	52
Abbildung 10: Streukorrektur des 208 keV-Photopeaks von ^{177}Lu	55
Abbildung 11: Zeit-Zählraten-Kurve der Nieren mit jeweiligem Fit.....	58
Abbildung 12: Ganzkörperszintigramm nach ^{177}Lu -PSMA-Applikation.....	60
Abbildung 13: Abdominales SPECT mit fusionierter CT-Komponente.	61
Abbildung 14: SPECT-Sichten 48 Stunden nach ^{177}Lu -PSMA-Applikation	62
Abbildung 15: Axiales CT des Torso-Phantoms.....	67
Abbildung 16: Boxplot der Nierendosis bezogen auf die applizierte Aktivität. ..	72
Abbildung 17: Graphische Darstellung der Zählrate in der linken Nieren-VOI..	74
Abbildung 18: Zeitlicher Verlauf der ^{177}Lu -Aktivität in der linken Niere	76
Abbildung 19: Boxplot der Nierendosis bezogen auf die applizierte Aktivität. ..	79
Abbildung 20: Axiales CT-Abdomen des Patienten.....	80
Abbildung 21: Zeitlicher Verlauf der ^{177}Lu -Aktivität in der linken Niere.	82
Abbildung 22: Aktivitätsverläufe der beiden Methoden der Nierendosimetrie. .	84
Abbildung 23: Relative Nierendosis in $\frac{\text{Gy}}{\text{GBq}}$ aller 196 Patienten im Verlauf	85

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms.	16
Tabelle 2: Aktuelle Studien zur Nierendosimetrie der ¹⁷⁷ Lu-PSMA-Therapie ...	46
Tabelle 3: Charakteristika des Kollektivs.	48
Tabelle 4: Schema zur dosimetrischen Kontrolle eines ¹⁷⁷ Lu-PSMA-Zyklus	50
Tabelle 5: Erhobene Daten am Torso-Phantom mittels CT und SPECT	65
Tabelle 6: Abstand der Nieren zur Oberfläche des Torso-Phantoms	67
Tabelle 7: Relativer Anteil der Zählrate für jede Richtung	68
Tabelle 8: Allgemeine Daten des Kollektivs der Nierendosimetrie	70
Tabelle 9: Ergebnisse der Nierendosimetrie: Verfahren 1	71
Tabelle 10: Ergebnisse der Nierendosimetrie: Verfahren 2	78
Tabelle 11: Im CT ermittelter Abstand der linken Niere zur Körperoberfläche .	81
Tabelle 12: Ergebnisse der beiden Methoden der Nierendosimetrie	83

1 Zusammenfassung

1.1 Zusammenfassung in deutscher Sprache

Bei Vorliegen eines metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms ist die Radioligandentherapie mit ^{177}Lu -PSMA-617 bzw. ^{177}Lu -PSMA-I&T (hier abgekürzt ^{177}Lu -PSMA) eine mögliche Therapieoption. Sie setzt eine ausreichende Expression von prostataspezifischem Membranantigen (PSMA) auf dem Tumorgewebe des Prostatakarzinoms voraus. Da PSMA auch auf physiologischem Gewebe exprimiert wird, sind bestimmte Organe einer erhöhten Dosis ausgesetzt. Die Niere ist aufgrund der PSMA-Expression und der renalen Eliminierung des Radionuklids eines dieser Risikoorgane.

Eine generelle Leitlinie zur Überwachung der Nierendosis unter Therapie mit ^{177}Lu -PSMA existiert noch nicht, jedoch wird empfohlen, bei Durchführung mehrerer Therapiezyklen eine Dosimetrie der Risikoorgane durchzuführen.

Meist erfolgt die Nierendosimetrie mittels SPECT/CT. Dieses Verfahren wird als Goldstandard angesehen, da es eine Korrektur der Schwächung, Streuung und des Hintergrundes zulässt.

Die Dosimetrie durch eine SPECT/CT-Bildgebung ist jedoch nicht immer möglich. Dementsprechend gibt es in Studien mehrere Ansätze der Nierendosimetrie ohne SPECT/CT.

In dieser Arbeit werden zwei unterschiedliche Verfahren zur Nierendosimetrie vorgestellt, die einzig mit konventionellen nuklearmedizinischen Modalitäten durchgeführt werden. Diese werden an einem großen Patientenkollektiv angewendet und anhand bereits in der Literatur bestehenden Studien und Ergebnissen evaluiert und mit diesen verglichen. Die Nierendosis in der Literatur bewegt sich dabei meist zwischen 0,4 und 0,8 Gy pro GBq applizierter Aktivität $\left(\frac{\text{Gy}}{\text{GBq}}\right)$.

Die hier vorgestellte Methode 1 arbeitet mit Messwerten aus der Gammasonde, Ganzkörperszintigraphie und abdominalem SPECT. Messwerte werden an der Gammasonde 0 und 48 Stunden nach Applikation von ^{177}Lu -PSMA erhoben, die Szintigraphie wird 48 Stunden und die SPECT 24, 48 und 72 Stunden post iniectionem angefertigt.

Methode 2 der Nierendosimetrie dagegen benötigt nur die 24, 48 und 72 Stunden nach Applikation durchgeführte SPECT sowie die durch eine CT-Bildgebung messbaren Abstände der Nieren zur Körperoberfläche. Durch zuvor durchgeführte Messungen mit einem Torso-Phantom ist die Bestimmung einer patientenindividuellen Effektivität möglich, die die Bestimmung der Nierendosis in Abhängigkeit zur Lage der Nieren möglich macht.

Die gemittelte Nierendosis von 196 Patienten, die eine Therapie mit ^{177}Lu -PSMA erhielten, beträgt $0,29 \pm 0,14 \frac{\text{Gy}}{\text{GBq}}$ bei Methode 1 und $0,54 \pm 0,26 \frac{\text{Gy}}{\text{GBq}}$ bei Methode 2. Im Schnitt wurden $3,54 \pm 2,63$ Therapiezyklen je Patient durchgeführt.

Da bisher nur Studien mit einer kleinen Patientenkohorte vorliegen, besteht die Notwendigkeit zur Durchführung von Arbeiten mit mehr Patienten. Die vorliegende Arbeit schließt 196 Patienten mit 926 durchgeführten Therapiezyklen ein, wodurch Ergebnisse erzielt wurden, die valide Aussagen treffen lassen.

Nach Vergleich der Ergebnisse mit bereits vorliegenden Studien sollte Methode 1 der Nierendosimetrie angesichts der fehlenden Möglichkeit zur Schwächungskorrektur verworfen werden, da dies die Gefahr der Unterschätzung der Nierendosis mit sich bringt. Stattdessen sollte Methode 2 präferiert werden, deren Ergebnisse sich mit den anderen zum Vergleich herangezogenen Studien decken.

Eine Durchführung mit Methode 2 ist dementsprechend sicher und ist in Betracht zu ziehen, sollte die Nierendosimetrie mit einem SPECT/CT nicht möglich sein.

1.2 Zusammenfassung in englischer Sprache

In metastatic castration-resistant prostate carcinoma, radioligand therapy with ^{177}Lu -PSMA-617 or ^{177}Lu -PSMA-I&T (abbreviated here to ^{177}Lu -PSMA) is a possible therapeutic option. It requires sufficient expression of prostate-specific membrane antigen (PSMA) on the tumour tissue of the prostate carcinoma. Since PSMA is also expressed on physiological tissue, certain organs are exposed to an increased dose. The kidney is one of these organs at risk due to its PSMA expression and renal elimination of the radioligand.

A general guideline for monitoring the kidney dose in therapy with ^{177}Lu -PSMA radioligand therapy does not exist yet, nonetheless it is recommended to perform dosimetry of the organs at risk if several therapy cycles are carried out.

In most cases, renal dosimetry is performed using SPECT/CT. This procedure is considered the gold standard as it allows correction for attenuation, scatter and background.

However, dosimetry by SPECT/CT imaging is not always available. Due to that, there are several approaches of kidney dosimetry without SPECT/CT in studies. This doctoral thesis presents two different approaches of kidney dosimetry using only conventional nuclear medicine modalities. These are applied to a large patient cohort and are evaluated and compared with existing studies and results in the literature. The kidney dose in the literature usually ranges between 0.4 and 0.8 Gy per GBq administered activity ($\frac{\text{Gy}}{\text{GBq}}$).

Method 1 presented here works with measured values from the gamma probe, whole-body scintigraphy and abdominal SPECT. Measurements with the gamma probe are taken 0 and 48 hours after administration of ^{177}Lu -PSMA, the scintigraphy is performed 48 hours and SPECT imaging 24, 48 and 72 hours post injection.

Method 2 of kidney dosimetry requires only the SPECT imaging performed 24, 48 and 72 hours after administration and the distances of the kidneys from the body surface measured by CT imaging. Previous measurements using a torso phantom enables to determine a patient-specific effectiveness, which makes it possible to determine the kidney dose in relation to the position of the kidneys.

The averaged kidney dose of 196 patients who received ^{177}Lu -PSMA radioligand therapy was $0.29 \pm 0.14 \frac{\text{Gy}}{\text{GBq}}$ for method 1 and $0.54 \pm 0.26 \frac{\text{Gy}}{\text{GBq}}$ for method 2. On average, 3.54 ± 2.63 treatment cycles per patient were performed.

As only studies with a relatively small cohort of patients are available so far, there is a need to perform studies with more patients. The present work includes 196 patients undergoing 926 treatment cycles, yielding results that allow valid conclusions.

After comparing the results with existing studies, method 1 of kidney dosimetry should be rejected in view of the lack of possibility for attenuation correction, as this entails the risk of underestimation of the kidney dose. Instead, method 2, whose results are consistent with the other studies used for comparison, should be preferred.

Based on these results, kidney dosimetry performance with method 2 is safe and should be considered if kidney dosimetry with a SPECT/CT is not available.

2 Einleitung und Zielsetzung

2.1 Prostatakarzinom

2.1.1 Epidemiologie und Ätiologie

Das Prostatakarzinom ist der weltweit zweithäufigste und in Deutschland häufigste bösartige Tumor des Mannes.¹ 2016 wurden deutschlandweit 58.780 Neuerkrankungen registriert. Studien, in denen Männer obduziert wurden, zeigten, dass die Wahrscheinlichkeit, in einem Alter über 79 Jahre an einem (auch klinisch stummen) Prostatakarzinom erkrankt zu sein, 59 % beträgt.²

Die Inzidenz unterscheidet sich je nach geographischer Lage. Besonders häufig wird die Erkrankung in Australien, Nordamerika und Nord- und Westeuropa diagnostiziert, seltener in Südostasien, wobei dies zu einem Großteil auf die unterschiedliche Häufigkeit des Prostatakarzinom-Screenings und das Durchschnittsalter in den Regionen zurückzuführen ist. Die Inzidenz unterscheidet sich dabei um bis zu einem Faktor von 25.³

Die Mortalitätsraten des Prostatakarzinoms weichen, im Gegensatz zu seiner Inzidenz, weltweit nicht so stark voneinander ab. Sie unterscheiden sich nur um den Faktor 10. Durchschnittlich beträgt die weltweite Mortalität 7,8/100.000 Einwohner.³ In Deutschland ist das Prostatakarzinom die zweithäufigste Krebsart, an der Männer sterben.⁴

Die Ursachen der Erkrankung sind weitestgehend unbekannt, doch gibt es Risikofaktoren, die die Wahrscheinlichkeit erhöhen. Vorrangig ist ein hohes Alter. Bei der Erstdiagnose sind die Betroffenen im Schnitt 72 Jahre alt.⁴ Ein gehäuftes Auftreten in der Familie ist ebenfalls mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit assoziiert.^{5,6}

Der am häufigsten verwendete Labormarker zur Früherkennung eines Prostatakarzinoms ist die Messung des Spiegels des prostataspezifischen Antigens (PSA). Je mehr Verwandte betroffen sind, desto eher wird der Betroffene ebenfalls diagnostiziert, allerdings werden öfter Männer mit mehreren Verwandten mit bekanntem Prostatakarzinom auf ihren PSA-Wert hin untersucht

als solche, die keine Erkrankung in ihrer Familie aufweisen. Dementsprechend steigt die Wahrscheinlichkeit eines positiven Befundes nicht nur durch die positive Familienanamnese, sondern auch letztendlich dadurch, dass der PSA-Wert überhaupt gemessen wurde.⁷

Dennoch haben Männer mit einem betroffenen Verwandten ersten Grades unter 60 Jahren ein 2,1- bis 2,5-faches Risiko für ein Prostatakarzinom. Dieses ist aber durch den familiären Bezug nicht zwangsläufig aggressiver: Die Mortalität ist bei den Erkrankungen mit familiärer Häufung ähnlich hoch wie ohne.⁸ Mit einer erhöhten Erkrankungswahrscheinlichkeit assoziiert sind außerdem Lebensstilfaktoren wie beispielsweise ein gesteigerter Alkohol- und Nikotinkonsum^{9,10} sowie Prostatitis.¹¹

2.1.2 Screening und Diagnostik

2.1.2.1 Screening

In Deutschland ist ein allgemeines Screeningverfahren für das Prostatakarzinom umstritten. Durch ein Screening kann die Mortalität nicht signifikant gesenkt werden, dafür wird aber die Gefahr vieler Überdiagnosen und -therapien gesteigert.¹² Deswegen sollen Männer ab 45 Jahren über die Vor- und Nachteile einer Vorsorge aufgeklärt werden und erst dann eine PSA-Bestimmung erfolgen, wenn ein Screening gewünscht wird. Zusätzlich kann eine nachfolgende digital-rektale Untersuchung (DRU) durchgeführt werden.¹³

2.1.2.2 Diagnostik und Staging

Liegen ein erhöhter PSA-Wert von ≥ 4 ng/ml auch nach einer Kontrolluntersuchung, ein auffälliges Ergebnis der DRU oder ein ausgeprägter PSA-Anstieg vor, wird für die Diagnosesicherung zur Prostatabiopsie geraten. Diese wird in der Regel mithilfe einer transrektalen Sonographie (TRUS) durchgeführt und 12 Gewebezylinder entnommen, die dann histologisch untersucht werden.^{13,14}

Für die Bestimmung des Krankheitsstadiums werden mehrere Verfahren angewendet. Einerseits wird im sogenannten Grading unter Anwendung des

Gleason-Scores derjenige Anteil der Biopsate, der morphologisch am meisten vom Ursprungsgewebe abweicht und derjenige, der sich am häufigsten findet, berücksichtigt.¹⁵ Andererseits kann im Rahmen des sogenannten Stagings mit der TNM-Klassifikation, die Auskunft über die lokale Ausbreitung des Primärtumors (T-Status), Befall von Lymphknoten (N-Status) und die Existenz von Metastasen (M-Status) bei Erstdiagnose gibt, die Erkrankung in Tumorstadien eingruppiert werden.¹⁶

Tabelle 1: TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms.

In Anlehnung an das Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Prostatakarzinom, Oktober 2021. Abgerufen am 21.11.2021.

TNM-Status	Anatomische Korrelation	Klinische Einteilung
T	Ausbreitung des Primärtumors	
1	Tumor weder bildgebend darstellbar, noch via DRU auffällig. Tumornachweis durch positive Histologie	Lokal begrenztes Prostatakarzinom
2	Ausdehnung des Tumors auf die Prostata beschränkt: a < 50 % eines Prostatalappens befallen b > 50 % eines Prostatalappens befallen c Beide Prostatalappen befallen	
3	Ausdehnung des Tumors über die Prostatakapsel hinaus (einschließlich Samenblasen)	
4	Befall von Nachbarorganen (Blase, Rektum)	Lokal fortgeschrittenes Prostatakarzinom
N	Befall der Lymphknoten	
1	Befall der regionalen Lymphknoten (iliakal und sakral) des direkten lymphatischen Abflusses	Fortgeschrittenes Prostatakarzinom
M	Fernmetastasen	
1	Befall extraregionaler Lymphknoten, Knochen, anderer Organe	Metastasiertes Prostatakarzinom

Gestützt auf die TNM-Klassifikation erfolgt eine vor allem klinisch bedeutsame Unterteilung in das lokal begrenzte, lokal fortgeschrittene und das rezidierte bzw. metastasierte Prostatakarzinom,¹⁷ anhand derer unterschiedliche Therapieoptionen in Erwägung gezogen werden können (s. 2.1.3 2.1.3 unten).

Abgesehen vom im Staging ermittelten Tumorfortschritt ist die bei Diagnose gemessene Höhe des PSA-Spiegels (iPSA) hinweisend auf Aggressivität und bereits erfolgte Metastasierung, weshalb der iPSA oft zusätzlich in die klinische Therapieentscheidung oft miteinbezogen wird.¹⁸

2.1.2.3 Nuklearmedizinische Diagnostik

Bei Verdacht auf ein bereits metastasiertes Prostatakarzinom kommt insbesondere die nuklearmedizinische Funktionsdiagnostik zum Einsatz, da hiermit der erhöhte Zellumsatz tumorverdächtiger Läsionen dargestellt werden kann.

Mit der Skelettszintigraphie können die beim Prostatakarzinom häufig vorkommenden ossären Metastasen detektiert werden. Dementsprechend ist die Single-Photon-Emissions-Computertomographie (SPECT) eine dreidimensionale Szintigraphie, anhand derer genauere Aussagen über die Lokalisation des Tumorgewebes getroffen werden können. Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) hingegen kann auch viszerale Metastasen sichtbar machen.

Im klinischen Alltag werden PET- und SPECT-Untersuchungen oft um eine CT ergänzt (PET/CT bzw. SPECT/CT), um so die Vorteile der funktionellen nuklearmedizinischen Bildgebung mit der primär morphologisch orientierten radiologischen Bildgebung zu verbinden. Hier werden die kurzlebigen Radionuklide ^{68}Ga für die PET- und $^{99\text{m}}\text{Tc}$ für die szintigraphische Bildgebung eingesetzt.

Des Weiteren können mit der sogenannten $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -PSMA-basierten radioguided surgery befallene Lymphknoten und Metastasen mit dem Radionuklid $^{99\text{m}}\text{Tc}$ markiert werden, um sie dann intraoperativ zu detektieren.¹⁹

2.1.3 Therapie

2.1.3.1 Nichtmetastasiertes Prostatakarzinom

Das lokal begrenzte, lokal fortgeschrittene und fortgeschrittene Prostatakarzinom kann mit kurativer Intention behandelt werden.

Bei der primär nicht in den Krankheitsverlauf eingreifenden Active Surveillance werden Patienten mit einem wenig aggressiven Tumor engmaschig überwacht, um eine Progression unmittelbar erkennen und kurativ therapieren zu können.²⁰ Durch das Abwarten und verzögerte Einschreiten soll der Patient vor den Komplikationen einer Übertherapie geschützt werden.

Bei Fällen, in denen eine Active Surveillance keine Option (mehr) darstellt, sind die Operation in Form einer radikalen Prostatektomie mit ggf. Lymphadenektomie und die Bestrahlung der Prostataloge die beiden primären kurativen Möglichkeiten. Ob die operative oder die strahlentherapeutische Methode eine höhere Überlebensrate bietet, ist nicht abschließend geklärt, daher werden beide gleichberechtigt empfohlen.²¹ Sollte eine Bestrahlung als primäre Therapie gewählt werden, ist in den meisten Fällen zusätzlich eine Androgendeprivation mittels in die gonadotrope Achse eingreifender Chemotherapeutika indiziert.^{22,23} Kurative Ansätze werden vorrangig bei Patienten mit einer Lebenserwartung von über 10 Jahren eingesetzt.

2.1.3.2 Metastasiertes kastrationssensibles Prostatakarzinom

Bei vorliegenden Metastasen kann ein Prostatakarzinom nur noch palliativ therapiert werden, sodass lokale Optionen wie eine Operation oder Bestrahlung entfallen.

Eine Methode ist das sogenannte Watchful Waiting, das nicht mehr in den Verlauf der Erkrankung eingreift, sondern die Behandlung von Symptomen und Komplikationen der Erkrankung bei Krankheitsprogress umfasst.²⁴

Eine antihormonelle Therapie mittels chemischer Androgendeprivation ist ebenfalls palliativ intendiert, wenn sie nicht in Kombination mit einer Operation oder Bestrahlung angewendet wird.

Der Wirkung der antihormonellen Therapie liegen mehrere Mechanismen zugrunde, die auch kombiniert eingesetzt werden können. Einerseits erfolgt sie über eine medikamentöse Blockade der Testosteronfreisetzung oder chirurgisch durch Orchiectomie die sogenannte Kastration, also die Herbeiführung eines möglichst niedrigen Testosteronspiegels durch gezielte Elimination der Keimdrüsenfunktion. Andererseits kann die Wirkung von Testosteron an zellulären Rezeptoren durch sogenannte Antiandrogene unterdrückt werden.²⁵

Den aktuellen klinischen Standard der Androgenblockade stellen vor allem dem luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon (LHRH) ähnliche Stoffe dar. Diese LHRH-Analoga, wie Leuprorelin oder Buserelin, bewirken bei langfristiger Gabe eine Herabregulation der LHRH-Rezeptoren der Hypophyse und damit eine Mangelsituation in der gonadotropen Achse. Auch werden LHRH-Antagonisten wie Abarelix und Degarelix verwendet. Diese werden aufgrund ihres ungünstigeren Nebenwirkungsprofils und schwächerer Datenlage allerdings nicht so häufig eingesetzt.

Antiandrogene hemmen die Wirkung des Testosterons am Zielrezeptor. Zum Einsatz kommen vorwiegend nichtsteroidale Wirkstoffe wie Bicalutamid oder Flutamid.

Beim metastasierten Prostatakarzinom wird die Androgendeprivation bevorzugt zusammen mit einem sogenannten „new hormonal agent“ gegeben. Dazu zählen Abirateron und die Antiandrogene Apalutamid und Enzalutamid. Auch das Zytostatikum Docetaxel kann zusätzlich gegeben werden. Die Kombination zweier Wirkstoffe hat in Studien einen Überlebensvorteil belegt.^{26–28}

Allen Mechanismen gemein ist die Senkung des Testosteronspiegels unter die sogenannte Kastrationsschwelle, die < 50 ng/dl beträgt.²⁹ In der Literatur werden oftmals aber auch Spiegel von < 20 ng/dl diskutiert, da diese einen positiven Einfluss auf das rezidivfreie Überleben haben sollen.^{30,31}

Die antihormonelle Therapie mittels Androgendeprivation kann nur beim sogenannten hormonsensiblen Prostatakarzinom eingesetzt werden: Das Wachstum der Tumorzellen ist der Steuerung der gonadotropen Achse und damit direkt dem Testosteronspiegel unterworfen, sodass ein Entzug von Testosteron, also die Kastration, das Tumorstadium hemmt.

2.1.3.3 Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom

Kastrationsresistent ist ein Prostatakarzinom, sobald trotz eines durch Androgendeprivation, beispielsweise mittels einer antihormonellen Therapie, gesenkten Testosteronspiegels von < 50 ng/dl ein Anstieg des PSA-Wertes auf > 2 ng/ml dreimal in einem Abstand von jeweils einer Woche gemessen wird, wovon mindestens zwei Messungen 50 % über dem tiefsten PSA-Nadir nach Beenden der Primärtherapie liegen müssen. Auch der Nachweis neuer Metastasen oder der Progress von bereits vorhandenen bei einem durch Hormontherapie entsprechend gesenktem Testosteronlevel gilt als kastrationsresistent.^{32,33} Eine Wirkung der bisherigen Therapie ist damit nicht mehr gegeben.

Das weitere Vorgehen ist stark abhängig von Symptomatik, Tumorlast und Wunsch des Patienten. Einerseits ist bei weitgehender Asymptomatik eine abwartende Haltung unter Fortführung der bisherigen antihormonellen Therapie möglich, andererseits ist auch eine Umstellung der bereits erfolgenden hormonellen Androgendeprivation auf die „new hormonal agents“ Abirateron oder Enzalutamid oder eine Chemotherapie mit Docetaxel, in der Zweitlinientherapie auch Carbazitaxel, eine Option.^{34,35}

Nuklearmedizinische Therapieoptionen

Eine nuklearmedizinische Therapie des Prostatakarzinoms mit Radionukliden kommt unter bestimmten Voraussetzungen in Betracht. Sie kann eingesetzt werden, wenn eine Kastrationsresistenz vorliegt, sämtliche alternative Behandlungsmöglichkeiten, wie die Umstellung auf eine andere hormonelle Therapie oder ein Zytostatikum, ausgeschöpft wurden und der Patient sich in einem guten Allgemeinzustand befindet. Je nach verwendetem Radionuklid müssen bestimmte weitere Voraussetzungen erfüllt sein.

Bei ausschließlich ossärer Metastasierung (visualisiert in Abbildung 1) mit Symptomatik kann eine Therapie mit dem Alphastrahler Radium (^{223}Ra) erfolgen.³⁶ Das Radionuklid wird ähnlich wie Kalzium im Knochen metabolisiert und entfaltet seine Wirkung daher gezielt in Knochenmetastasen. Aufgrund

dessen ist diese Therapie bei Vorliegen viszeraler Metastasen nicht zugelassen.³⁷

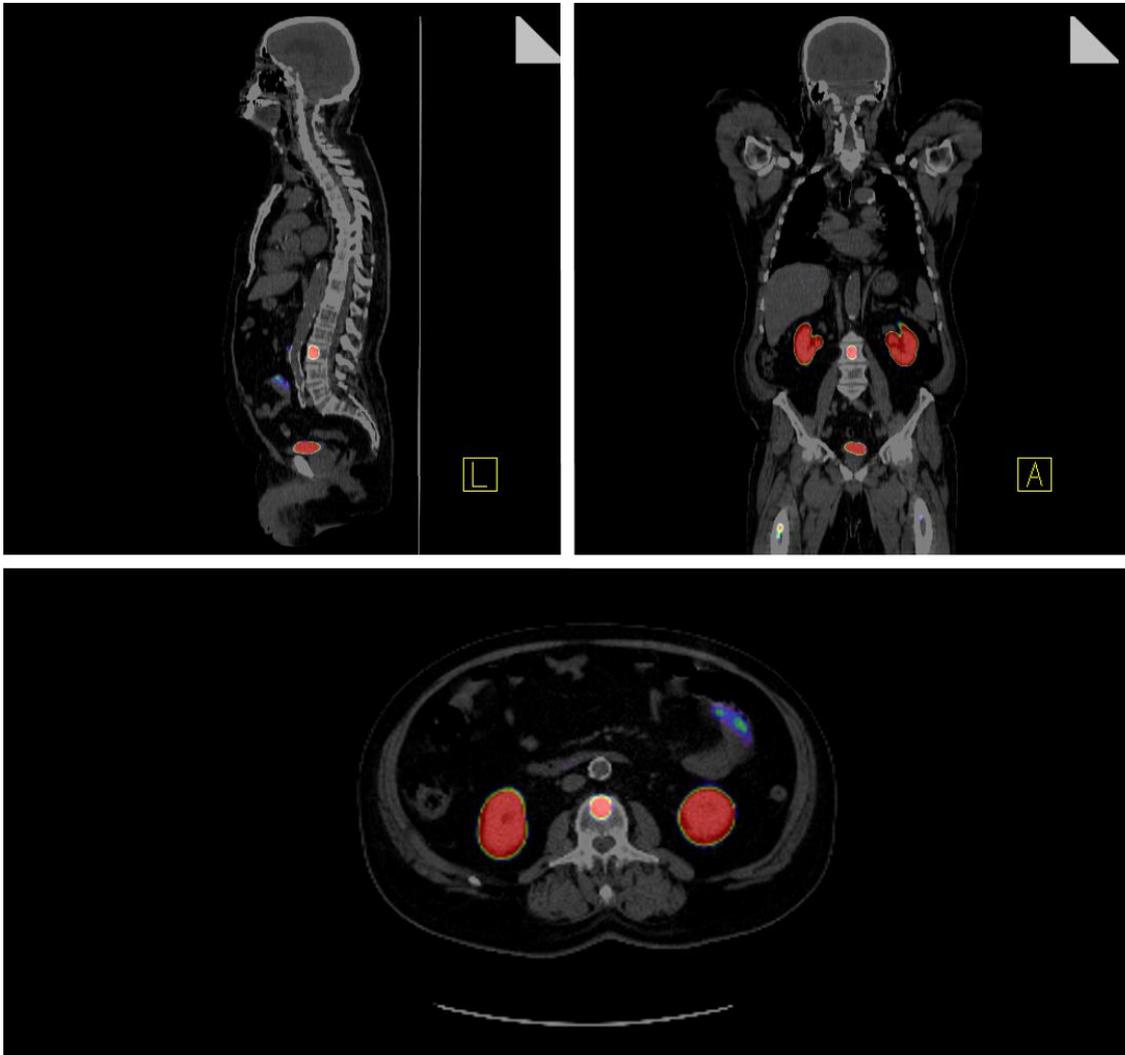


Abbildung 1: Knochenmetastase eines Prostatakarzinoms in der Lendenwirbelsäule. Sagittale, koronare und axiale Aufnahme eines PET/CT mit ^{68}Ga -PSMA-11. Weitere Mehranreicherungen sind in den Nieren und der Blase zu sehen, da das für die Bildgebung verwendete diagnostische Radionuklid ^{68}Ga renal eliminiert wird. Geringe physiologische Tracerakkumulation findet sich außerdem im Dünndarm.

Seit 2018 ist bei (zusätzlich) viszeraler Metastasierung die Radionuklidtherapie mit dem Betastrahler Lutetium (^{177}Lu) in den Leitlinien vertreten. Der Therapieversuch kann nach Ausschöpfen sämtlicher anderer Optionen bei noch immer gutem Allgemeinzustand und nach Beschluss einer interdisziplinären Tumorkonferenz durchgeführt werden.^{38,39} Voraussetzung dafür ist die

nachgewiesene Expression eines bestimmten Membranproteins auf den Tumorzellen, dem prostataspezifischen Membranantigen (s. dazu 2.2.1.1 Prostataspezifisches Membranantigen (PSMA)). Da die Therapie myelo- und nephrotoxisch ist, muss eine ausreichende Knochenmarkreserve und Nierenfunktion gegeben sein. Aufgrund der renalen Elimination des Tracers ist außerdem eine Dosimetrie der Niere und anderer Organe mit hoher Anreicherung von ^{177}Lu sinnvoll.

2.2 Therapie des Prostatakarzinoms mit ^{177}Lu -PSMA

2.2.1 Molekularbiologische Grundlagen

2.2.1.1 Prostataspezifisches Membranantigen (PSMA)

Das prostataspezifische Membranantigen (PSMA) ist ein Transmembranprotein, das auf Prostataepithelzellen zu finden ist. Auch in Organen wie den proximalen Tubuli der Niere, den Speichel- und Tränendrüsen sowie dem Dünndarm wird PSMA physiologisch in verminderter Konzentration exprimiert.⁴⁰ Von allen an einem Prostatakarzinom erkrankten Männern weisen 99 % eine zumindest schwache PSMA-Expression auch auf Tumorgewebe auf.⁴¹ Eine Funktion des Proteins nicht bekannt. Es hat vermutlich eine enzymatische Aufgabe und spielt eine Rolle bei der Differenzierung von Zellen.^{42,43}

PSMA scheint umso mehr exprimiert zu werden, je niedriger der Androgenspiegel ist. Das könnte damit zusammenhängen, dass bei entarteten Zellen die Abhängigkeit von Regulationshormonen nicht mehr gegeben ist.⁴⁴ Aufgrund dieser Korrelation wurden in den vergangenen Jahren schon Forschungen angestellt, um eine Therapiemöglichkeit mit an PSMA bindenden Tracern bei medikamentös gesenktem Testosteronspiegel zu etablieren.⁴⁵

Um eine Therapie mit ^{177}Lu zu ermöglichen, muss die Expression von PSMA auf einem Großteil des Tumorgewebes des Prostatakarzinoms nachgewiesen sein.⁴⁶

2.2.1.2 Metabolismus des PSMA und seines Liganden

Das Transmembranprotein wird regelmäßig mittels clathrinvermittelter Endozytose in die Zelle, auf der es exprimiert wird, internalisiert. Dieser Vorgang wird in Anwesenheit eines passenden Liganden, beispielsweise der

monoklonalen Antikörper PSMA-617 oder PSMA-I&T, an die ein therapeutischer Tracer gekoppelt werden kann, beschleunigt.⁴⁷ Diese Form der Endozytose weist die Besonderheit auf, dass viele Transmembranproteine auf einer verhältnismäßig kleinen Fläche der Zellmembran konzentriert und dann mit den an sie gebundenen Liganden in sogenannten „clathrin-coated pits“ endozytiert werden können. Dies hat den Vorteil, dass selten vorkommende extrazelluläre Stoffe gesammelt aufgenommen werden, ohne zu viel extrazelluläre Flüssigkeit internalisieren zu müssen. Dabei kann der Stoff um den Faktor 1.000 konzentriert werden.⁴⁸

Die endozytierten Transmembranproteine mit gebundenem Liganden akkumulieren im sogenannten frühen Endosom. Hier wird das Antigen vom Liganden getrennt und mittels Transportvesikel zurück an die Zellmembran gebracht und dort exozytiert. Dann ist es bereit, einen neuen Liganden zu binden. Der im frühen Endosom akkumulierende Ligand dagegen wird mittels Vesikelabschnürung ins späte Endosom befördert. Dieses Zellorganell reift anschließend zum sogenannten Lysosom heran, das zahlreiche Verdauungsenzyme enthält, um die von der Zelle aufgenommenen Stoffe abzubauen. Stoffe, die im Lysosom nicht vollständig abgebaut werden können, müssen wieder aus der Zelle transportiert werden. Auch radioaktive Therapienuklide können nicht vollständig abgebaut werden, sodass sie im Lysosom verbleiben und als sogenannter Residualkörper per Exozytose wieder in den Extrazellulärraum abgegeben werden.^{49,50}

Aufgrund der verzögerten Eliminierung des radioaktiven Stoffes aus der Zelle sind insbesondere Organe, die eine physiologische Expression von PSMA aufweisen, einer erhöhten Strahlenbelastung ausgesetzt.

2.2.2 Radiophysikalische und radiochemische Grundlagen

2.2.2.1 Lutetium

Lutetium ist ein chemisches Element mit dem Symbolnamen Lu und der Ordnungszahl 71.⁵¹ Es gehört zur Gruppe der Lanthanoide, hat eine relative Atommasse von 174,97 u und liegt bei Zimmertemperatur als silbrig-weißer Feststoff vor. Zuerst hergestellt wurde Lutetium 1907 von Georges Urbain in

Frankreich und Carl Auer von Welsbach in Deutschland. Im deutschsprachigen Bereich war das neu entdeckte Element zunächst unter dem Namen Cassiopeium bekannt, der Begriff Lutetium (nach *Lutetia*: antiker Begriff für die Stadt Paris) setzte sich aber durch, nachdem die Entdeckung endgültig Urbain zuerkannt wurde.⁵² Natürliches Lutetium kommt häufig in der Erdkruste vor, allerdings ist es oft nicht in großen Mengen angereichert, sodass es nicht wirtschaftlich abgebaut wird.⁵³

Da das Lutetium, das natürlich in der Erdkruste vorkommt, nicht wirtschaftlich rentabel abbaubar ist, muss es für die medizinische Verwendung hergestellt werden. Für die spätere Kopplung mit einem passenden Liganden ist es vorteilhaft, dass ^{177}Lu ohne Trägermolekül (non carrier added [n.c.a.] ^{177}Lu) hergestellt wird.⁵⁴

Elemente bestehen aus Atomen. Atome besitzen einen Kern, der neutral geladene Neutronen und positiv geladene Protonen beinhaltet. Auf den Elektronenschalen außerhalb des Kerns, der Hülle des Atoms, befinden sich negativ geladene Elektronen. Wenn ein Atom dieselbe Anzahl an Elektronen und Protonen besitzt, ist es elektrisch neutral.

Relative Atommasse
Ordnungszahl Elementsymbol

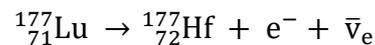


Die relative Atommasse gibt die Massenzahl, also die Summe der Protonen und Neutronen, des langlebigsten Isotops des Elements wieder. Die Ordnungszahl entspricht der Anzahl der Protonen.

Lutetium hat mehrere Isotope. Diese unterscheiden sich durch ihre Anzahl an Neutronen und haben unterschiedlich lange Halbwertszeiten. Je länger ein Isotop besteht, desto stabiler ist es. Radioaktiv ist ein Atom, wenn dessen Kern instabil wird,⁵⁵ beispielsweise durch zu viele oder zu wenige Neutronen. Dementsprechend ändert sich die relative Atommasse. Je höher die Atommasse, desto mehr Neutronen enthält das Isotop und desto instabiler ist es.

Instabile Isotope eines Elements neigen dazu, zu zerfallen. Beim Zerfall emittieren sie radioaktive Strahlung in Form von verschiedenen geladenen Teilchen und Gammastrahlung.

Das für die nuklearmedizinische Therapie eingesetzte radioaktive Isotop des Lutetiums ist ^{177}Lu . Es besitzt zwei Neutronen mehr als das stabile ^{175}Lu und zerfällt mit einer physikalischen Halbwertszeit von 6,647 Tagen unter β^- -Zerfall zu 100 % zum stabilen Tochterkern $^{177}_{72}\text{Hf}$ (Hafnium).⁵⁶



Beim Zerfall wandelt sich eines der überschüssigen Neutronen zu einem Proton, einem Elektron und einem Antineutrino um.⁵⁷ Das Proton verbleibt im Kern, während das Elektron und das Antineutrino emittiert werden. Das Antineutrino ist neutral geladen und hat selbst eine nur sehr geringe Masse,⁵⁵ sodass etwaige Wechselwirkungen vernachlässigt werden können. Das Elektron aber wechselwirkt nun im umliegenden Gewebe, indem es seine Energie mittels elektronischer Interaktion deponiert, während es eine bestimmte Distanz zurücklegt.⁵⁸ Die Energie der Strahlung, die je Strecke Δs deponiert wird, wird als Ionisationsdichte bezeichnet. Als Maß für die Ionisationsdichte ist der sogenannte lineare Energietransfer (LET) definiert. Seine Einheit ist dementsprechend $\frac{\text{keV}}{\mu\text{m}}$. Der LET von ^{177}Lu beträgt als β^- -Strahler mit mittlerer Ionisationsdichte $0,25 \frac{\text{keV}}{\mu\text{m}}$.⁵⁹

Beim Übergang zu Hafnium werden mit unterschiedlichen Wahrscheinlichkeiten verschiedene Gammaquanten ausgesendet, die eine bestimmte Energie aufweisen.⁶⁰ Wie in Abbildung 2 dargestellt, ist das Auftreten vor allem zweier Gammaquanten besonders häufig.

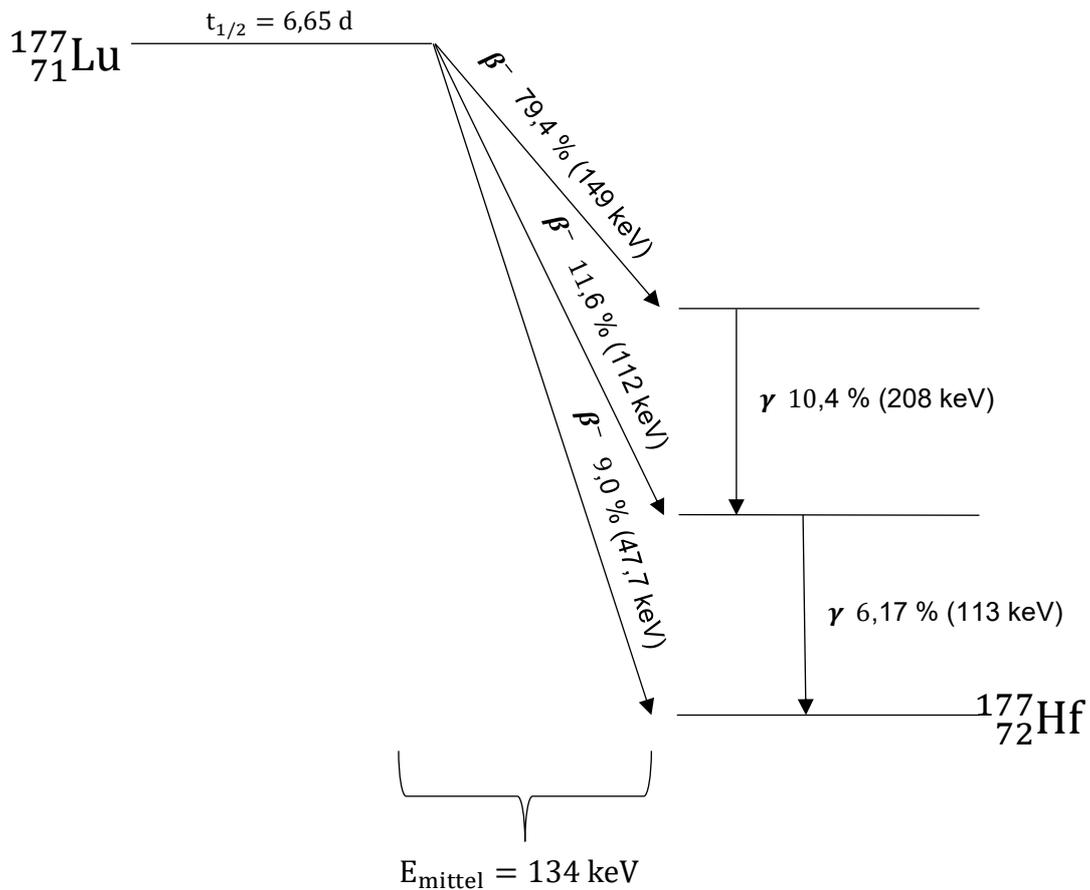


Abbildung 2: Wahrscheinlichkeiten der Strahlenemission beim ^{177}Lu -Zerfall.

Nur die häufigsten Übergänge mit einer Wahrscheinlichkeit von >1% sind abgebildet. Bei Betazerfällen sind die mittleren Energien angegeben.

In Anlehnung an die European Medicines Agency (EMA), Anhang des Beipackzettels von EndolucinBeta: ^{177}Lu -(III)-chlorid, 2019.

2.2.2.2 Herstellung von ^{177}Lu

Das Nuklid kann über zwei Wege synthetisiert werden. Für beide werden Neutronenquellen benötigt.⁶¹

Einerseits kann das ebenfalls radioaktive Isotop ^{176}Lu unter Neutronenbestrahlung zu ^{177}Lu überführt werden. Bei dieser Möglichkeit bildet sich allerdings auch das deutlich langlebigere $^{177\text{m}}\text{Lu}$ (metastabiles ^{177}Lu), das eine Halbwertszeit von 160 Tagen aufweist und damit problematisch hinsichtlich der Entsorgung ist.

Aufgrund dessen wird meist auf die zweite Möglichkeit zurückgegriffen: ^{177}Lu wird indirekt aus ^{176}Yb hergestellt, woraus unter zugeführter Neutronenstrahlung ^{177}Yb erzeugt wird. Dieses Nuklid hat eine Halbwertszeit von 1,9 Stunden und

Die Markierung von Radionuklid und Ligand findet am gleichen Tag wenige Stunden vor der Applikation statt.

2.2.3 Rechtliche Grundlagen

Hinsichtlich des Strahlenschutzes des Patienten und Dritter sowie der Entsorgung bei der Therapie anfallender radioaktiver Abfälle und Abwässer sind verbindliche Regelungen in der Strahlenschutzverordnung (StrlSchV) festgelegt.

Eine bestimmte Dauer, die stationär verbracht werden muss, ist für die Behandlung mit dem Radionuklid ^{177}Lu nicht festgelegt. Infolgedessen wird auf die allgemeine Richtlinie zur Therapie mit Radionukliden Bezug genommen: Nach § 122 Absatz 4 Satz 1 StrlSchV darf eine mit radioaktiven Stoffen therapierte Person erst dann aus dem Kontrollbereich entlassen werden, wenn durch die Person exponierte Dritte einer effektiven Dosis von nicht mehr als 1 mSv im Jahr im Abstand von zwei Metern ausgesetzt sind. Nähere Angaben werden nicht gemacht, weshalb jede Klinik die Umsetzung der Entlasskriterien anders handhabt.⁶⁴

Nach § 99 Absatz 1, Anlage 4 und 11 StrlSchV unterliegen alle bei der Therapie anfallenden radioaktiven Stoffe wie Abfälle und Abwasser, aber auch die Fortluft, einer obligaten Überwachung der Aktivität und gegebenenfalls Lagerung in sogenannten Abklinganlagen, bis die Aktivität auf einen Wert unterhalb der vorgeschriebenen Grenze gefallen ist. Für das Radionuklid ^{177}Lu gelten nach dieser Verordnung die Freigrenzen von $100 \frac{\text{Bq}}{\text{g}}$ für Abfälle, $10^5 \frac{\text{Bq}}{\text{m}^3}$ für Abwasser bzw. $30 \frac{\text{Bq}}{\text{m}^3}$ für Fortluft. Erst dann dürfen diese Stoffe dem öffentlichen Abfallsystem zugeführt werden.

2.2.4 Therapieschema

In der Therapie mit Radionukliden wird sich die Besonderheit der sogenannten Theranostik zunutze gemacht: An dieselbe Struktur der Zielzelle kann entweder ein diagnostisch oder therapeutisch wirksamer Tracer-Ligand-Komplex gekoppelt werden. Somit kann mithilfe einer einzigen Zielstruktur einerseits eine

Diagnostik mit einem Positronen- oder Gammastrahler (^{68}Ga bzw. $^{99\text{m}}\text{Tc}$) stattfinden, um Tumorgewebe zu visualisieren, andererseits die Behandlung mit therapeutisch wirksamen Alpha- oder Betastrahlern (^{225}Ac bzw. ^{177}Lu) stattfinden.⁶⁵

Die jeweils diagnostisch oder therapeutisch wirksamen Komplexe mit derselben Zielstruktur werden auch „theranostic pair“ genannt.

2.2.4.1 Indikationsstellung und vorbereitende Diagnostik

Aufgrund enger Einschlusskriterien wird die Indikation zur Therapie mit ^{177}Lu -PSMA in einer Tumorkonferenz gestellt. Alle folgenden Voraussetzungen müssen erfüllt sein.

Der an einem metastasierten Prostatakarzinom Erkrankte muss sich in einem guten Allgemeinzustand befinden und bereits alle in den Leitlinien enthaltenen Therapieoptionen erhalten haben. Des Weiteren muss eine Kastrationsresistenz vorliegen und keine andere Therapie möglich sein. Spezielle Indikationen für die Therapie schließen eine Expression von PSMA auf den meisten Tumorzellen ein, die in der Regel mittels eines ^{68}Ga -PSMA-11-PET/CT überprüft wird. Da die Behandlung mit dem Radionuklid myelo- und nephrotoxisch ist, muss prätherapeutisch eine ausreichende Knochenmarkreserve, Leber- und Nierenfunktion durch Laborparameter nachgewiesen werden. Dies bedeutet einen zeitlichen Abstand von mindestens sechs Wochen nach myelosuppressiver Therapie. Die Durchführung einer Nierenfunktions- und Speicheldrüsenszintigraphie ist optional.⁴⁶

2.2.4.2 Durchführung

In Anlehnung an die Empfehlung der „European Association of Nuclear Medicine“ von 2019 wird die Therapie mit ^{177}Lu -PSMA-617 bzw. PSMA-I&T in vorerst zwei bis drei Behandlungszyklen mit einem Abstand von sechs bis acht Wochen und einer individuellen Therapieaktivität von jeweils 4 bis 9 GBq durchgeführt.⁶⁶

Im Folgenden wird der Tracer-Ligand-Komplex als ^{177}Lu -PSMA bezeichnet. Dieser Begriff umfasst sowohl den Liganden PSMA-617 als auch PSMA-I&T.

Um auf die individuellen Voraussetzungen des einzelnen Patienten einzugehen, wird die tatsächlich verabreichte Aktivität an die Tumorlast, ermittelt durch den PSA-Wert und das PET/CT, die Vorerkrankungen, die Knochenmarkreserve sowie die Nierenfunktion, die Symptomatik, die bereits erhaltene Nierendosis und den Allgemeinzustand des Patienten angepasst. Die Festlegung der Therapieaktivität erfolgt in enger Zusammenarbeit des fachärztlichen und fachkundigen medizinphysikalischen Personals.

Das Radiotherapeutikum ^{177}Lu -PSMA wird langsam als Bolus appliziert. Eine Kühlung der Speicheldrüsen wird 30 min vor bis eine Stunde nach Applikation durchgeführt, um eine übermäßige Traceranreicherung und damit Schädigung des Gewebes zu verhindern.

Die Therapie erfolgt aufgrund einzuhaltender Grenzwerte der effektiven Dosis, der Dritte durch den Patienten ausgesetzt sind, stationär.

Da die effektive Dosis vom eigenen Stoffwechsel und der Anzahl der erhaltenen Therapiezyklen innerhalb eines Jahres abhängig ist, müsste zu jedem stationären Aufenthalt eine individuelle Zeit bestimmt werden, die die therapierte Person im Kontrollbereich verbleiben muss. Zur Vereinfachung des stationären Ablaufs wird jedoch eine frühestmögliche Entlassung nach einer immer gleichbleibenden Dauer von 48 Stunden nach Applikation des Therapeutikums angestrebt, nach denen eine übermäßige Exposition Dritter durch den Therapierten nicht mehr zu erwarten ist.⁶⁴ Diese Praxis ist angelehnt an die von der Strahlenschutzkommission empfohlenen Entlasskriterien bei der bereits seit Jahrzehnten durchgeführten Radioiod-Therapie.⁶⁷ Innerhalb dieser stationär zu verbleibenden Zeit wird sowohl die Überwachung der Therapie als auch die Dosimetrie durchgeführt.

2.2.4.3 Verlaufskontrolle und Therapielimitationen

Im zwei- bis vierwöchigen Rhythmus findet während der Therapie eine Kontrolle der Blutwerte statt. Zusätzlich soll nach jeweils zwei Zyklen ein Re-Staging mittels ^{68}Ga -PSMA-11-PET/CT (s. dazu Abbildung 4) erfolgen. Im Anschluss

erfolgt eine Evaluation weiterer Therapiezyklen, sollte ein Ansprechen mit tolerablen Laborwerten vorliegen.⁴⁶

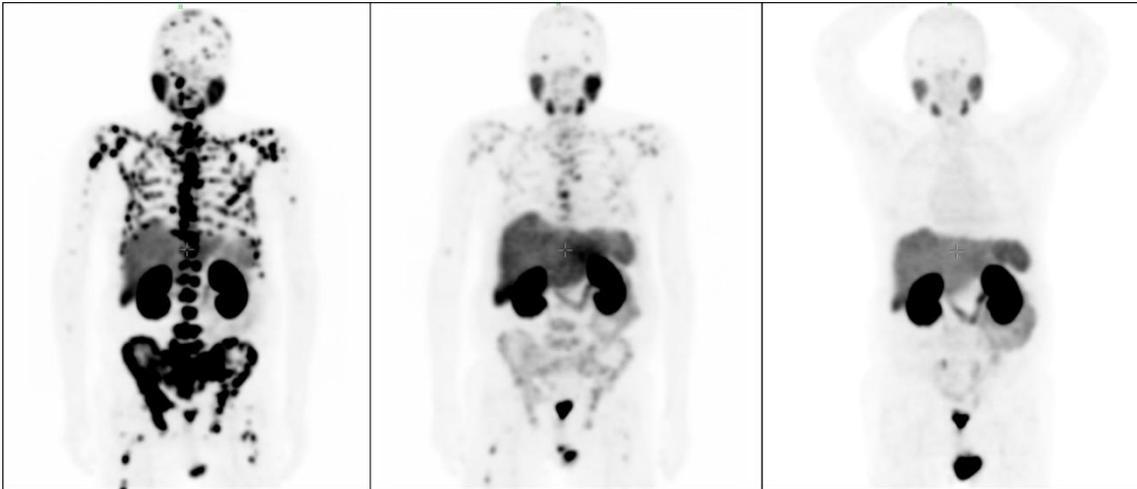


Abbildung 4: Verlaufs-PET mit ⁶⁸Ga-PSMA-11 vor Beginn der Therapie mit ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 sowie nach 2. und 4. erfolgtem Therapiezyklus.

Auffällig ist hier eine bildgebend remittierende Tumorlast.

Die Strahlenexposition der PSMA exprimierenden Organe definiert die Toxizität der Therapie und limitiert bei stetem Ansprechen und dauerhaftem gutem Allgemeinzustand die maximale Anzahl an Zyklen, die gegeben werden kann. Deswegen sollten die Organe, die eine erhöhte PSMA-Expression aufweisen und damit einer hohen Dosis ausgesetzt sind, dosimetrisch überwacht werden.

2.3 Dosimetrie in der Therapie mit ¹⁷⁷Lu-PSMA

2.3.1 Allgemeine Richtlinien zur Dosimetrie unter ¹⁷⁷Lu-PSMA-Therapie

Die dosimetrische Überwachung der Therapie mit dem Radionuklid ¹⁷⁷Lu ermöglicht die Einhaltung einer bestimmten kumulierten Maximaldosis eines Organs. Daher sollte eine Dosimetrie derjenigen Organe stattfinden, die eine starke physiologische PSMA-Expression aufweisen, um eine Organtoxizität zu verhindern.

Die „European Association of Nuclear Medicine“ benennt die Nieren, das Knochenmark sowie die Speicheldrüsen als potentiell dosimetrisch zu

überwachende Organe. Dazu empfiehlt sie allerdings nur wenige konkrete Maßnahmen, da eine Organdosimetrie nicht obligatorisch durchgeführt werden muss und daher oft nicht standardisiert durchgeführt wird.⁶⁸

Idealerweise sollte eine sequentiell durchgeführte Bildgebung in 3D-Technik zu verschiedenen Zeitpunkten erfolgen. Mindestanforderung ist jedoch eine zu mindestens einem Zeitpunkt durchgeführte quantitative 3D-Bildgebung, bei organbasierter Dosimetrie sollte außerdem die individuelle Organmasse des Patienten miteinbezogen werden.

2.3.2 Allgemeine nuklearmedizinische Dosimetrie

Die Dosis D ist „die Menge eines verabreichten oder aufgenommenen Stoffes oder einer Strahlung (Strahlendosis)“.⁶⁹ In der Physik wird sie als deponierte Energie E pro Masse m definiert:

$$D = \frac{E}{m} \quad (1)$$

Die Dosis wird dabei in $\frac{J}{kg}$ und damit in der Einheit Gray (Gy) angegeben.

Die Dosis der zugeführten Aktivität wird über die Energie des Radionuklids berechnet. Um die deponierte Energie in einer Zielstruktur zu berechnen, benötigt man die im Zielorgan akkumulierte Aktivität A des injizierten Tracers. Diese ist als Zerfälle pro Sekunde definiert:

$$A = \frac{\text{Zerfälle}}{s} \quad (2)$$

Die Aktivität wird in der Einheit Becquerel (Bq) angegeben.

Bei therapeutisch eingesetzten β^- -Strahlern wird pro Zerfall eine bestimmte Energie (ε) deponiert. Die Energie ε kann nun in Joule umgerechnet werden.

$$\varepsilon = E_{\text{mittel}} \times e \quad (3)$$

Dabei ist E_{mittel} die mittlere Energie, die je Zerfall eines β^- -Strahlers frei wird. Diese ist für jedes Radionuklid bekannt. e beschreibt die Elementarladung, die „kleinste elektrische Ladung, die nicht unterschritten werden kann“, ⁷⁰ und die von Elektronen gehalten wird. Ein Elektronenvolt ist dementsprechend die Energie, die ein Elektron erhält, wenn es in einem Spannungsfeld von einem Volt beschleunigt wird. ⁷¹ Sie beträgt $1,602 \times 10^{-19} \frac{\text{J}}{\text{eV}}$.

Die mittlere Energiedeposition ε je Zerfall kann damit für jedes radioaktiv zerfallende Element berechnet werden. Um zu bestimmen, wie viele Zerfälle in einem Organ bzw. einer Zielstruktur stattfinden, muss aber noch ermittelt werden, wie viel Aktivität in diesen akkumuliert und wie schnell diese Aktivität wieder eliminiert wird. Dies ist patientenindividuell und abhängig von der Durchblutung und Größe der Struktur, aber auch von anderen Variablen wie beispielsweise dem Blutdruck oder der Tumorlast des Patienten: Im malignen Gewebe und Organen, die physiologisch PSMA exprimieren, akkumuliert das Radionuklid und konkurriert damit in seiner Deposition mit jeder anderen PSMA exprimierenden Struktur. Daher muss die Aktivität in Abhängigkeit von der Zeit bestimmt werden. Stellt man einen graphischen Zusammenhang zwischen Aktivität und Zeit dar, ergibt sich ein exponentieller Abfall nach Akkumulation. Dieser Abfall lässt sich durch das Zerfallsgesetz beschreiben:

$$A(t) = A_0 \times e^{-\frac{\ln(2)}{t_{\frac{1}{2}}(\text{phys})} \times t} \quad (4)$$

Dabei ist $A(t)$ die Aktivität eines Nuklids zu einer bestimmten Zeit, A_0 die Aktivität zum Zeitpunkt 0, $t_{\frac{1}{2}}(\text{phys})$ die physikalische Halbwertszeit des Nuklids und t die Zeitdifferenz zwischen $A(t)$ und A_0 . Wenn A_0 bekannt ist, kann über die Formel die Aktivität zu jeder Zeit ($A(t)$) bestimmt werden.

Bei der Berechnung der Anzahl der Zerfälle in der Niere muss aber nicht nur die physikalische Halbwertszeit $t_{\frac{1}{2}}(\text{phys})$, also die Zeit, in der die Aktivität eines Stoffes durch radioaktiven Zerfall um die Hälfte abnimmt, ⁷² miteinbezogen werden, sondern auch die biologische Halbwertszeit $t_{\frac{1}{2}}(\text{biol})$, also die Dauer, in

der der Körper einen Stoff über biologische Prozesse zur Hälfte ausgeschieden hat.⁷³ Aus diesen beiden Größen lässt sich die effektive Halbwertszeit $t_{\frac{1}{2}}(eff)$ wie folgt berechnen:

$$t_{\frac{1}{2}}(eff) = \frac{t_{\frac{1}{2}}(phys) \times t_{\frac{1}{2}}(biol)}{t_{\frac{1}{2}}(phys) + t_{\frac{1}{2}}(biol)} \quad (5)$$

Die Berechnung der Gesamtzahl der Zerfälle in einer Zielstruktur ist anschließend durch Integration des Zerfallsgesetzes mit der akkumulierten Aktivität und der entsprechenden effektiven Halbwertszeit $t_{\frac{1}{2}}(eff)$ zu bestimmen. Die gewählten Grenzen des Integrals sind hierbei aufgrund des exponentiellen Verlaufs die Zeitpunkte 0 und ∞ .

$$\begin{aligned} \int_0^{\infty} A_0 \times e^{-\frac{\ln(2)}{t_{\frac{1}{2}}(eff)} \times t} &= A_0 \times \int_0^{\infty} e^{-\frac{\ln(2)}{t_{\frac{1}{2}}(eff)} \times t} \\ &= A_0 \times \frac{t_{\frac{1}{2}}(eff)}{\ln(2)} \times \left(e^{-\frac{\ln(2)}{t_{\frac{1}{2}}(eff)} \times 0} - e^{-\frac{\ln(2)}{t_{\frac{1}{2}}(eff)} \times \infty} \right) \\ &= A_0 \times \frac{t_{\frac{1}{2}}(eff)}{\ln(2)} \times (1 - 0) = A_0 \times \frac{t_{\frac{1}{2}}(eff)}{\ln(2)} \end{aligned} \quad (6)$$

Mit dieser Formel kann nun die Anzahl der Zerfälle über den gesamten Zeitraum in einem Organ oder einer Zielstruktur, wie einer Metastase, bestimmt werden.

Werden alle Formeln miteinander verrechnet, kann die Dosis einer applizierten Aktivität bestimmt werden:

$$D = \frac{\varepsilon \times \text{Zerfälle}}{m} = \frac{A_0 \times t_{\frac{1}{2}}(eff) \times \varepsilon}{\ln(2) \times m} \quad (7)$$

Die deponierte Energie ε je Zerfall ergibt sich durch die o.g. Berechnungen. Wenn die Aktivität des Nuklids im zu berechnenden Organ zum Zeitpunkt 0 (A_0), die

Halbwertszeit $t_{1/2}(eff)$ und die Masse m bekannt sind, kann die Dosis D durch die applizierte Aktivität A_0 berechnet werden.

2.3.3 Dosimetrische Grundlagen des Radionuklids ^{177}Lu

Die je Zerfall deponierte Energie ε des Radionuklids ^{177}Lu kann mittels Formel (3) berechnet werden, da sowohl die Elementarladung e als auch die mittlere Energie E_{mittel} bekannt sind. ^{177}Lu zerfällt unter Emission von β^- -Strahlung mit einer mittleren Energie E_{mittel} von 134 keV.

$$\varepsilon_{^{177}\text{Lu}} = 134 \times 10^3 \frac{\text{eV}}{\text{Zerfall}} \times 1,602 \times 10^{-19} \frac{\text{J}}{\text{eV}} = 2,15 \times 10^{-14} \frac{\text{J}}{\text{Zerfall}}$$

Damit beträgt die mittlere Energiedeposition ε , die durch die β^- -Strahlung bedingt ist, für ^{177}Lu $2,15 \times 10^{-14} \frac{\text{J}}{\text{Zerfall}}$. Da beim Zerfall jedoch auch γ^- -Strahlung freigesetzt wird, muss diese ebenfalls einbezogen werden. Sie wird mit ca. 10 % der bereits ermittelten Energiedeposition bestimmt. Die mittlere Energiedeposition ε inklusive des Gammaanteils beträgt damit $2,36 \times 10^{-14} \frac{\text{J}}{\text{Zerfall}}$.

Zur Ermittlung einer bestimmten Organdosis wird die oben genannte Formel (7) herangezogen. Die applizierte Aktivität A_0 und die verbleibende Aktivität $A(t)$ nach einem bestimmten Zeitraum t sowie die Halbwertszeit $t_{1/2}(eff)$ müssen über spezielle nuklearmedizinische Messmethoden in mehreren Schritten ermittelt werden. Die Masse m des zu überwachenden Organs wird durch bildgebende Verfahren bestimmt.

2.3.4 Gerätetechnik der nuklearmedizinischen Dosimetrie

2.3.4.1 PET/CT

Die Positronen-Emission-Tomographie kommt sowohl in der Indikationsstellung als auch in der Re-Evaluation weiterer Zyklen der Therapie mit ^{177}Lu -PSMA zum Einsatz. Sie dient zur Abbildung von Stoffwechselprozessen, indem ein β^+ -Strahler injiziert wird. Anschließend entsteht bei der Wechselwirkung der beim

Zerfall emittierten Positronen mit den umliegenden Elektronen die sogenannte Vernichtungsstrahlung, die aus Impuls- und Energieerhaltungsgründen aus zwei Gammaquanten besteht,⁷⁴ die mit einer Energie von jeweils 511 keV diametral koinzident emittiert werden. Diese werden von gegenüberliegenden Szintillationszählern detektiert und geben Aufschluss über Lokalisation und Intensität von Stoffwechselprozessen.⁷⁵

In der Indikationsstellung zur Radionuklidtherapie bei vorliegendem Prostatakarzinom wird bei der Erstellung eines PET vorwiegend ⁶⁸Ga-PSMA-11 als Tracer-Ligand-Komplex eingesetzt. Dieser bindet gezielt an PSMA exprimierende Zellen.

Im gleichen diagnostischen Schritt wird ein CT angefertigt, um einerseits die Schwächung der Strahlung durch das umliegende Gewebe zu berücksichtigen, also eine sogenannte Schwächungskorrektur des PET zu ermöglichen, und andererseits den Stoffwechselprozessen die genauen lokalen anatomischen Strukturen zuordnen zu können.

2.3.4.2 Gammasonde

Mit dem auf der Gammaskopie basierende Funktionsprinzip der Gammasonde kann die Energie der emittierten Gammastrahlung radioaktiver Nuklide detektiert und als Energiespektrum dargestellt werden.

Eine sogenannte Gammasonde ist mit einem Detektor bzw. Szintillator und dessen Abschirmung aus Blei, dem aus einem Photomultiplier bestehenden Verstärker und einem daran angeschlossenen Multikanalanalysator ausgestattet. Sie ist mit einem Rechner mit passender Software verbunden, sodass das detektierte Gammaenergiespektrum abgebildet werden kann.

Abbildung 5 zeigt den schematischen Aufbau der Gammasonde.

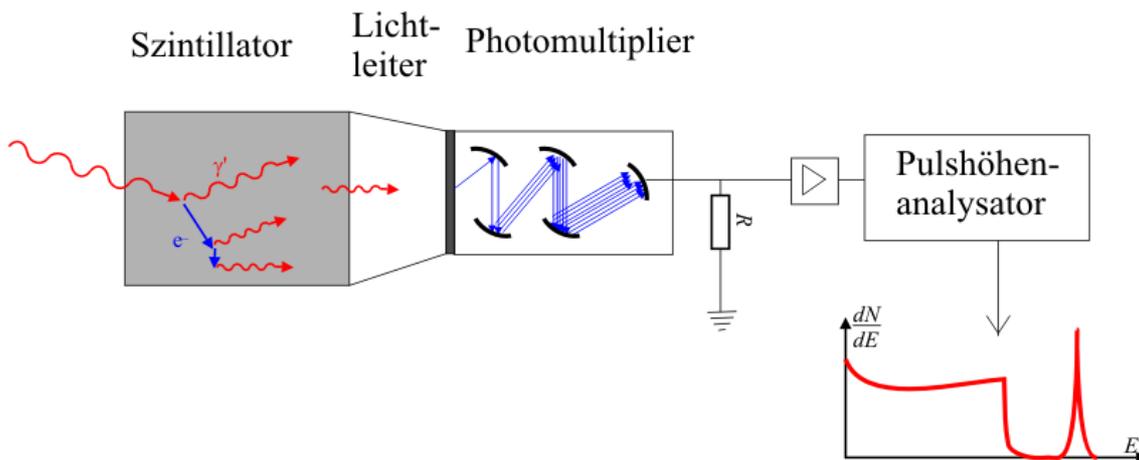


Abbildung 5: Schematische Darstellung der Gammasonde.

Quelle: Jan Krieger, Public Domain, via Wikimedia Commons: Szintillationszähler (08.04.2005),

<https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/3/34/Szintillationsz%C3%A4hler.png>,
lizenziert unter CC0 1.0, „Aufbau eines Szintillationszählers“, keine Änderungen
vorgenommen, abgerufen am 07.02.2021.

Der als Detektor fungierende Szintillationskristall besteht aus mit Thallium aktiviertem Natriumiodid (NaI(Tl)) und wandelt Gammaquanten in Lichtblitze (sogenannte Szintillationsblitze) um.⁷⁶ Durch die Bleiabschirmung wird die Registrierung der störenden Umgebungsstrahlung verringert.

Die über den Lichtleiter weitergegebenen Szintillationsblitze werden im anschließenden Photomultiplier vervielfältigt und erzeugen einen energieproportionalen Spannungsabfall.

Anschließend ordnet der Multikanalanalysator die Spannungsimpulse je nach Häufigkeit der detektierten zugehörigen Energie in Kanäle ein. Auf dem Rechner kann mit der passenden Software dann das sogenannte Impulshöhenspektrum dargestellt werden, in dem die Häufigkeit an Gammaquanten mit einer bestimmten Energie visualisiert wird, die auf den Detektorkristall einfallen.⁷⁷

Das Radionuklid ^{177}Lu weist neben seiner Betastrahlenkomponente mit der mittleren Energie E_{mittel} von 134 keV auch Gammaquanten charakteristischer Energie auf. Die beiden vorherrschenden sind dabei diejenigen mit 113 und

208 keV, die im Impulshöhenspektrum als sogenannte Photopeaks dargestellt werden (siehe dazu Abbildung 2).

Die Energie wird unter anderem über Photo- und Compton-Effekte auf den Detektor übertragen und ist somit einer Wechselwirkung mit der Materie im detektierenden Szintillationskristall unterworfen.

Der Photoeffekt beschreibt den vollständigen Energieübertrag eines Gammaquants auf ein kernnahes Hüllelektron der Atome des Kristalls. Ein ausschließlich mit dem Photoeffekt übertragenes Gammaquant aus dem radioaktiven Zerfall von ^{177}Lu wird im Impulshöhenspektrum in den Photopeaks von 113 bzw. 208 keV dargestellt.

Dagegen vermindert der Compton-Effekt die ursprüngliche Energie des Gammaquants: Bei Wechselwirkung eines Gammaquants mit einem äußeren Hüllenelektron wird nicht die gesamte Energie, sondern nur ein Teil auf dieses übertragen. Die verminderte weitergegebene Energie erzeugt im Photomultiplier einen geringeren elektrischen Impuls und wird im Impulshöhenspektrum damit auch einer niedrigeren Energie zugeordnet.

Außerdem kann die Energie der Gammastrahlung auch vor Detektion im Szintillationskristall abgeschwächt werden. Im Patienten wird sie gestreut, indem die Gammaquanten mit den Atomen des Körpergewebes interagieren. Die Gammasonde misst dann nur noch eine verringerte Energie. Bei adipösen Patienten tritt dies öfter als bei normalgewichtigen auf, da sie mehr Materie zur Wechselwirkung aufweisen. Somit sind das Impulshöhenspektrum bzw. die Höhe der Photopeaks abhängig vom Ernährungszustand und der individuellen Verteilung des Radiopharmakons im Körper und für jede Person individuell. Der Photopeak ist demnach umso niedriger und der Compton-Anteil umso höher, je adipöser der Patient ist. Dieser Compton-Anteil darf jedoch als Resultat von Wechselwirkung der Gammastrahlung mit Materie nicht zur Quantifizierung und Bildgebung verwendet werden, weshalb ein entsprechendes Energiefenster definiert werden muss (s. Abbildung 6).

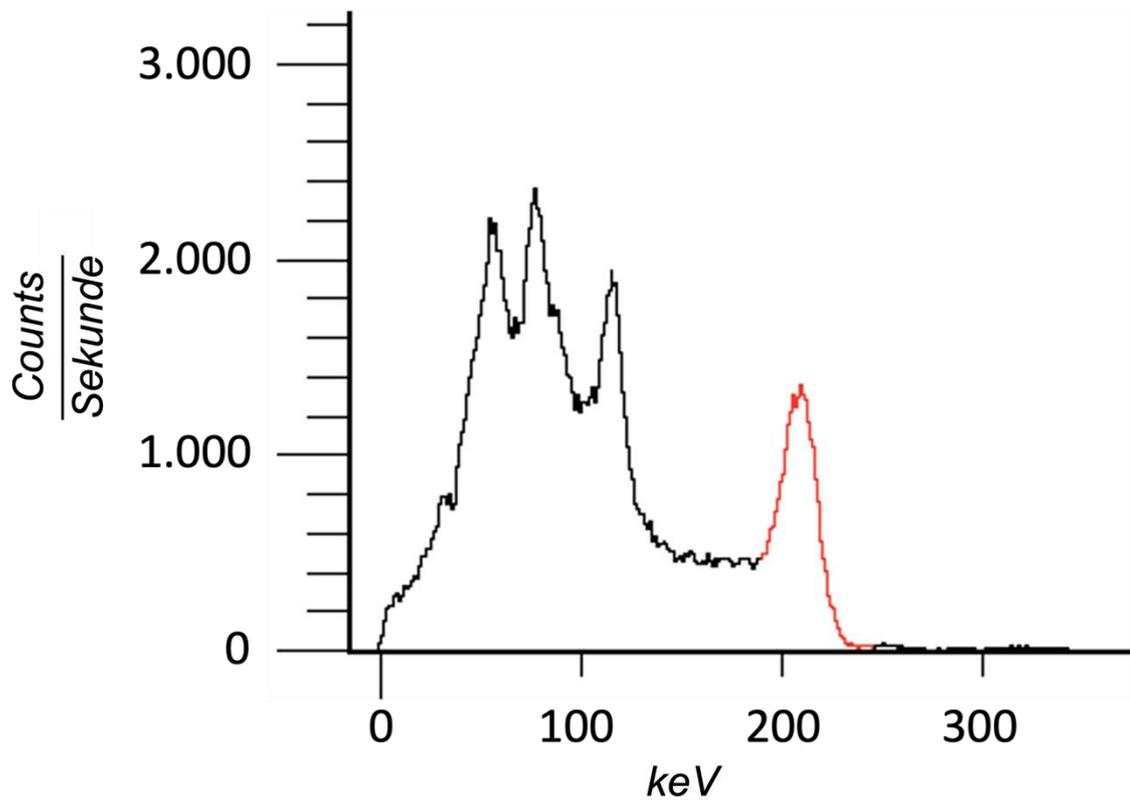


Abbildung 6: Gammaspektrum von ^{177}Lu .

Auf der y-Achse sind die erfassten Impulse in Counts pro Sekunde, auf der x-Achse die Energie der detektierten Gammaquanten in keV angegeben.

2.3.4.3 Gammakamera

Die Gammakamera ist ein Gerät zur Darstellung der örtlichen und zeitlichen Aktivitätsverteilung im Patienten. Sie ist aus einem Parallelloch-Kollimator, einem Detektor aus einem Natriumiodid-Kristall (NaI(Tl)), Lichtleitern und mehreren Photomultipliern aufgebaut.⁷⁶ Ein schematischer Aufbau ist in Abbildung 7 dargestellt.

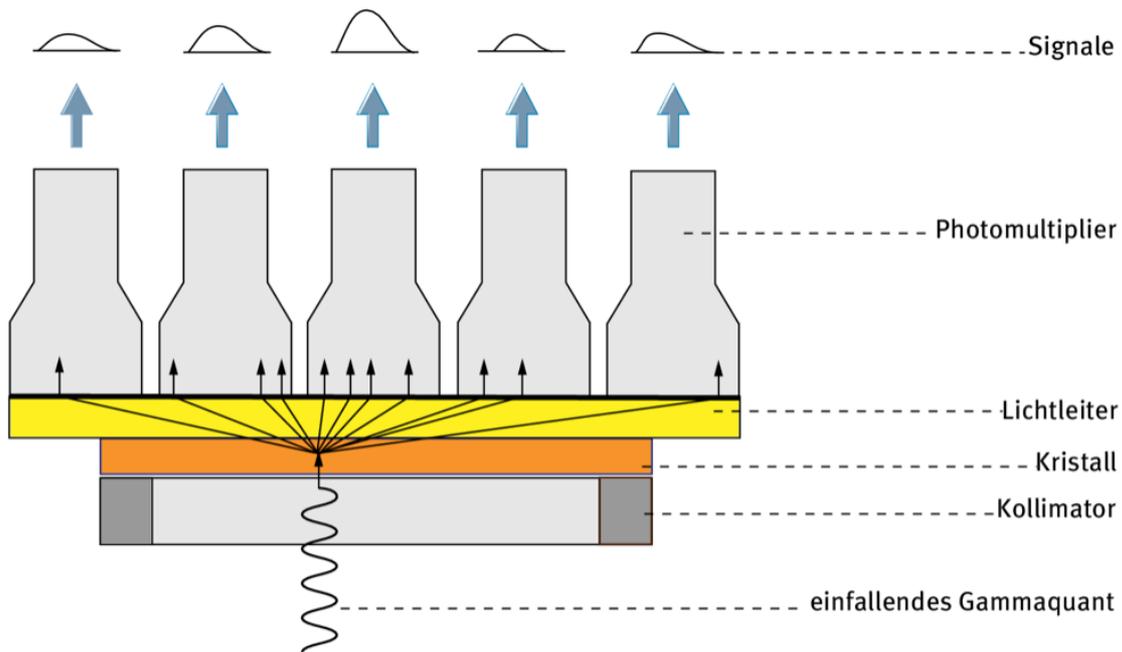


Abbildung 7: Schematischer Aufbau einer Gammakamera.

Quelle: Britta von Heintze/Welt der Physik: PET und SPECT: Diagnose in der Nuklearmedizin (15.03.2012), <https://www.weltderphysik.de/gebiet/leben/radiopharmaka/pet-und-spect/> Lizenziert unter CC BY-NC-ND 3.0, „Messkopf einer Gammakamera“, keine Änderungen vorgenommen, abgerufen am 07.02.2021.

Der vor dem Kristall sitzende Kollimator, der kleinste Öffnungen aufweist, sorgt dafür, dass lediglich achsensenkrechte Gammastrahlung auf den Detektor trifft, um eine exakte Lokalisation der Strahlenquellen zu ermöglichen. Ähnlich wie bei der Gammasonde detektiert anschließend der Kristall Gammaquanten, indem in diesem Lichtblitze erzeugt werden.

Diese gelangen über den Lichtleiter zu den Photomultipliern, die die detektierten Lichtblitze aus dem Detektor in elektrische Impulse umwandeln und vervielfältigen. Anschließend können diese am Rechner mit einer geeigneten Software nach dem Angerprinzip mit einer Ortszuordnung in einer x-y-Matrix, also einem Szintigramm, abgebildet werden.

Eine Gammakamera kann nicht nur ein planares Bild des örtlichen und zeitlichen Aktivitätsverlaufs darstellen. Eine Bildgebung, bei der eine Detektion von Gammastrahlung durch mehrere Projektionen über 360° mit meist mehreren Detektoren gleichzeitig stattfindet, ist die Single-Photon-Emissions-Computertomographie (SPECT).

2.3.4.4 SPECT

Die Single-Photon-Emissions-Computertomographie nutzt die Funktionsweise der Gammakamera. Sie setzt sich meist aus mehreren Detektorköpfen zusammen, die in festgelegten Winkelschritten um den Patienten rotieren (s. Abbildung 8).⁷⁴ Mit dieser Methode können dreidimensionale Schichtbilder erzeugt werden, die Auskunft über die Lokalisation von Strukturen geben, in denen Gammastrahler anreichern.⁷⁸

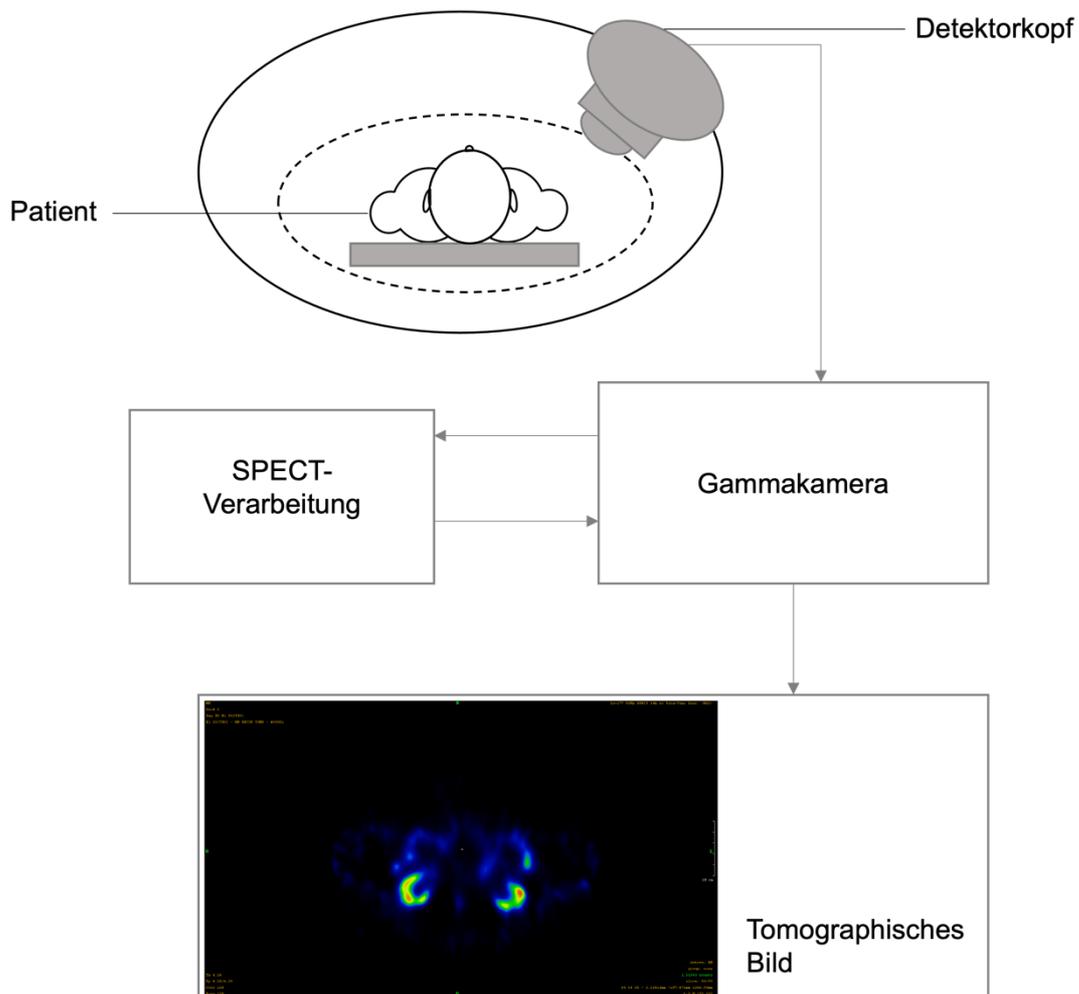


Abbildung 8: Schematische Darstellung einer SPECT-Bildgebung mit einem Detektorkopf. Das tomographische Bild zeigt ein abdominales SPECT in axialer Schnittführung. In Anlehnung an Mettler F., Guiberteau MJ.: *Essentials of Nuclear Medicine Imaging*. 5th ed. Philadelphia: 2006:26. Saunders Elsevier. Bildtitel: "SPECT imaging system."

In der Therapie mit ^{177}Lu -PSMA wird die Gammakomponente des Radionuklids ^{177}Lu verwendet, um eine SPECT-Bildgebung anzufertigen. Oft wird ein

zusätzliches CT (SPECT/CT) erstellt, um eine Schwächungskorrektur zu ermöglichen, aber auch, um die Traceranreicherung mit der korrespondierenden anatomischen Struktur zusammen abbilden zu können.

Bei der SPECT-Bildgebung ist nicht nur die Schwächungskorrektur, also die Miteinberechnung der schwächenden Wirkung des die Strahlenquelle umgebenden Gewebes auf die Anzahl der am Detektorkopf eintreffenden Gammaquanten, von Relevanz.

Durch Photo- und Compton-Effekte entsteht ein Gammasktrum, das auch innerhalb der Photopeaks Anteile der durch den Compton-Effekt gestreuten Strahlung beinhaltet. Diese werden mit der sogenannten Streukorrektur berücksichtigt und bei der weiteren Analyse der Photopeaks nicht miteingezogen. Die Totzeitkorrektur wird angewendet, um den totzeitbedingten Zählratenverlust durch sehr kleine Zeitdifferenzen der detektierten Gammaquanten bei hohen Aktivitäten berücksichtigen zu können.

Diese drei Korrektoreffekte ermöglichen eine höhere Genauigkeit der SPECT-Bildgebung und geben dementsprechend die Qualität der Messung wieder. Sie sollten immer erfolgen, um eine möglichst valide Analyse der detektierten Gammastrahlung zu ermöglichen.

2.4 Physiologie und Dosisgrenzwerte der Risikoorgane

Bestimmte Organe weisen eine physiologische Expression von PSMA auf. Diese werden in der Therapie mit ^{177}Lu -PSMA aufgrund der erhöhten Akkumulation des Radionuklids als Risikoorgane bezeichnet.

Beispielhaft weisen sowohl die Speichel- als auch die Tränendrüsen aufgrund einer PSMA-Expression eine erhöhte Organdosis auf.⁷⁹⁻⁸¹ Eine Xerostomie unter ^{177}Lu -PSMA-Therapie durch Beeinträchtigung der Speicheldrüsen kommt oft vor und wird mit einer Häufigkeit von bis zu 87 % angegeben.⁸² Da eine verminderte Funktion jedoch nicht lebensverkürzend ist, wird die Speicheldrüsen- sowie die Tränendrüsendosis meist nicht überwacht.

Auch das Knochenmark gehört zu den Risikoorganen, weshalb aufgrund einer möglicherweise eintretenden Hämatotoxizität^{82,83} zu Beginn jedes Zyklus eine

ausreichende Knochenmarksfunktion gegeben sein, welche im Verlauf der Therapie immer wieder kontrolliert wird.

Neben den genannten Risikoorganen ist jedoch insbesondere die Niere ein zu kontrollierendes Organ unter ^{177}Lu -PSMA-Therapie.

2.4.1 Niere

Der Tracer-Ligand-Komplex ^{177}Lu -PSMA wird renal eliminiert. Darüber hinaus exprimiert die Niere in den proximalen Tubuli physiologisch PSMA, weshalb der therapeutische Tracer dort in die Zelle aufgenommen, metabolisiert und zum Großteil zurück ins Blut, teilweise aber auch wieder in die proximalen Tubuli abgegeben wird.⁸⁴ Dies führt neben der Tatsache, dass der Tracer die Niere zur Elimination vollständig passieren muss, zu einer höheren Organdosis als bei anderen Organen.

Die maximal tolerable Dosis orientiert sich an den für die Strahlentherapie gültigen Grenzwerten. Sie beträgt 23 Gy.⁸⁵ Ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren kann diese aber auch auf 40 Gy erhöht werden.⁸⁶

Da eine Funktionseinschränkung der Niere lebensverkürzend sein kann, wird eine Nierendosimetrie meist in eine dosimetrische Überwachung miteinbezogen.

2.5 Aktueller Forschungsstand zur Nierendosimetrie

Die Zuordnung einer Organdosis zu einer bestimmten verabreichten Aktivität A_0 ist notwendig, um die Therapie überwachen zu können. Dafür ist es unabdingbar, die akkumulierte Aktivität im zu überwachenden Organ genau quantifizieren zu können. Ein besonderes Augenmerk muss dabei auf die Abschwächung der Gammastrahlung durch das umliegende Gewebe gerichtet werden. Bei der nuklearmedizinischen Bildgebung ist demzufolge eine Schwächungskorrektur der im zu überwachenden Organ akkumulierten Aktivität notwendig, um eine realitätsnahe Organdosis zu erhalten.

Die am häufigsten durchgeführte Methode, die gleichfalls die beste Studienlage aufweist,⁶⁸ ist die Dosimetrie mittels serieller SPECT/CT-Aufnahmen. Das SPECT ermöglicht eine orts- und damit organbezogene Aktivitätsermittlung, während durch die Durchführung des CT eine Schwächung der Gammastrahlung

quantifiziert werden kann, die durch das Gewebe bedingt ist, das das zu überwachende Organ umschließt.^{87,88} Eine Streu- und Totzeitkorrektur ist ebenfalls verlässlich durchführbar. Aufgrund dessen wird die in anderen Methoden ermittelte Nierendosis mit der, die mittels SPECT/CT-Dosimetrie bestimmt wurde, verglichen, um eine Aussage hinsichtlich der Vergleichbarkeit der Zuverlässigkeit der neuen Methode zum bereits etablierten SPECT/CT treffen zu können.

Beispielhaft zu nennen sind die Arbeiten von Delker et al.⁸⁷ und Fendler et al.,⁸⁸ die die Dosimetrie der ¹⁷⁷Lu-PSMA-Therapie mit SPECT/CT durchführten.

Violet et al. folgten diesem Beispiel und bestimmten die Nierendosis mithilfe sequentieller SPECT/CT-Untersuchungen mit Schwächungs-, Streu- und Totzeitkorrektur.⁸¹

Kabasakal et al. führten die Dosimetrie mittels serieller Ganzkörperszintigraphien und einem zusätzlichen einmaligen SPECT/CT zur Schwächungskorrektur durch, um eine Strahlenbelastung durch das CT zu minimieren.⁸⁹ Eine Streukorrektur wurde ebenfalls durchgeführt.

Auch Baum et al. nutzten serielle Ganzkörperszintigraphien und ein einmalig durchgeführtes SPECT/CT. Es ist nicht beschrieben, ob eine Korrektur der Bildparameter stattgefunden hat.⁹⁰

Sarnelli et al. nutzten zur Bestimmung der Nierendosis neben der Erstellung von seriellen Ganzkörperszintigrammen auch die Blutaktivität zu unterschiedlichen Zeitpunkten unter Schwächungs- und Streukorrektur,⁹¹ während Okamoto et al. sowie Hohberg et al. eine Dosisquantifizierung der Ganzkörperszintigramme mit Gammasondenmessungen erreichten.^{92,80} Eine Schwächungs- und Streukorrektur wurde bei Okamoto et al. nicht durchgeführt, wohingegen bei Hohberg et al. zumindest eine Schwächungskorrektur erfolgte.

Yadav et al. führten ausschließlich Ganzkörperszintigraphien durch. Die Nierendosis wurde berechnet, indem der prozentuale Anteil der applizierten Aktivität in jedem Organ bestimmt und anschließend die mittlere Energiedosis pro Einheit der im Endorgan kumulierten Aktivität mit dieser verrechnet wurde.⁹³

Nicht nur die Methode der besten Dosisermittlung ist aktuell Gegenstand der Forschung, sondern auch die Möglichkeit einer auf den einzelnen Patienten zugeschnittene Dosimetrie unter Miteinbeziehung personeneigener Faktoren:

Eine patientenindividuelle Dosimetrie, die die Zusammensetzung des Körpergewebes miteinbezieht und damit die für jeden Patienten unterschiedliche Dosisverteilung berücksichtigt, wurde von Götz et al. vorgestellt: Nach dosimetrischer Bildgebung mittels SPECT/CT mit Streu- und Schwächungskorrektur wird mithilfe der Monte-Carlo-basierten Simulation, die auf der quantitativen Messung der Wechselwirkung der zu ermittelnden Gammastrahlung mit dem Körpergewebe beruht, die Nierendosis bestimmt.⁹⁴

Rinscheid et al. untersuchten den optimalen Zeitpunkt zur Bestimmung der Aktivität, um einen möglichst der tatsächlichen Nierendosis entsprechenden Wert ermitteln zu können. Das SPECT/CT sollte bei ansonsten durch planare Bildgebung erfolgte dosimetrische Ermittlung am ehesten nach der zweiten planaren Messung erfolgen. Auch bei einer ausschließlich mittels planarer Bildgebung durchgeführten Dosimetrie ist eine größere Genauigkeit durch erstmalige Messung vor Miktion und bei einer festen Messzeit beispielsweise 1, 24 und 96 Stunden nach Applikation möglich.⁹⁵

Auch eine mögliche Vereinfachung des Dosimetrieprozesses wurde in der Forschung aufgegriffen. Jackson et al. führten die Dosimetrie mit SPECT/CT unter Verwendung festgelegter Gewebefaktoren durch, um die Methodik zu automatisieren und die Möglichkeit einer einzigen Bildgebung zur dosimetrischen Überwachung der Therapie zu evaluieren.⁹⁶

Tabelle 2: Überblick der aktuellen Studien zur Nierendosimetrie der Therapie mit ^{177}Lu -PSMA.

Angabe der Nierendosis jeweils als Mittelwert mit Standardabweichung.

In Anlehnung an Kratochwil et al.: EANM procedure guidelines for radionuclide therapy with ^{177}Lu -labelled PSMA-ligands (^{177}Lu -PSMA-RLT), 2019

Studie	Methode	Anzahl der Patienten	Mittlere applizierte Aktivität je Zyklus [GBq]	Nierendosis [Gy/GBq]
Baum et al. 2016 ⁹⁰	Szintigramm fünfmal zwischen 0,5 – 118 h, SPECT/CT 45 – 118 h	30	5,76	0,80 ± 0,40
Delker et al. 2016 ⁸⁷	SPECT/CT 1, 24, 48, 72 h	5	3,6	0,61 ± 0,18
Hohberg et al. 2016 ⁸⁰	Gammasondenmessung und Szintigramm 0,5, 24, 48, 72 h und 7 d	9	5,52 ± 0,16	0,53 ± 0,17
Fendler et al. 2017 ⁸⁸	SPECT/CT 1, 24, 48, 72 h	5 bzw. 10	3,7 bzw. 6,0	0,55 ± 0,25
Kabasakal et al. 2017 ⁸⁹	Szintigramm 4, 24, 48, 120 h, SPECT/CT 24 h	6	5,2 ± 1,8 (gesamt)	0,82 ± 0,25
Okamoto et al. 2017 ⁹²	Gammasondenmessung und Szintigramm 0,5 – 2, 24 h und 6 – 8 d	18	7,3 ± 0,3	0,72 ± 0,21
Yadav et al. 2017 ⁹³	Szintigramm 0,5, 3,5, 24, 48, 72, 96, 120, 144 und 168 h	26	2,52 ± 1,3	0,99 ± 0,31
Rinscheid et al. 2019 ⁹⁵	Szintigramm 0,5 – 2h, 24 h und 7 d, SPECT/CT 24 h	13	7,3 ± 0,3	0,68 ± 0,24
Sarnelli et al. 2019 ⁹¹	Szintigramm und Blutwerte 1, 16 – 24, 36 – 48, 120 h	9	5,01 ± 0,58	0,67 ± 0,27
Violet et al. 2019 ⁸¹	SPECT/CT 4, 24, 96 h	30	7,8 (gesamt)	0,39 ± 0,15
Götz et al. 2020 ⁹⁴	SPECT 4, 48, 72 h SPECT/CT 24 h	13	6,9 ± 0,3	0,39 ± 0,11

Trotz ähnlicher dosimetrischer Herangehensweisen weisen die jeweiligen ermittelten Werte der Nierendosis in den verschiedenen Arbeiten eine Spannweite auf, die insbesondere in Bezug auf die Nierentoxizität und damit auf die Sicherheit der Therapie, vor allem bei mehreren durchgeführten Therapiezyklen, relevant ist.

2.6 Problem- und Fragestellung

Die dosimetrische Überwachung der Therapie mit ^{177}Lu -PSMA basiert noch nicht auf einer allgemein gültigen Richtlinie, sondern lediglich auf Empfehlungen. Des Weiteren sind viele Maßnahmen zur Ermittlung der Dosis nicht verpflichtend.⁴⁶ Daraus resultieren unterschiedliche Verfahren zur Dosimetrie der Niere als Risikoorgan. Das am häufigsten eingesetzte Verfahren ist die Bestimmung der Organdosis mittels SPECT/CT. Die exakte Dosis kann durch alternative Methoden nicht zuverlässig ermittelt werden, da nur über die CT-Komponente der Hybridbildgebung (SPECT/CT) eine Schwächungskorrektur und damit eine absolute Quantifizierung möglich ist. In der Klinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Frankfurt/Main wurden aufgrund des fehlenden SPECT/CT dennoch zwei unterschiedliche Verfahren zur intratherapeutischen Nierendosimetrie bei der Therapie mit ^{177}Lu -PSMA mittels konventioneller nuklearmedizinischer Diagnostik entwickelt. Diese sollen hier vorgestellt und vor dem Hintergrund bereits etablierter Verfahren an einem großen Patientenkollektiv kritisch evaluiert werden.

3 Material und Methoden

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive monozentrische Analyse und Auswertung von bereits zur Kontrolle der Nierendosen ermittelten dosimetrischen Daten. Diese wurden zwischen November 2015 und November 2021 erhoben. Alle Patienten gaben die schriftliche Zustimmung zur Durchführung und dosimetrischen Überwachung der Therapie. Das Studienprotokoll wurde von der lokalen Ethikkommission genehmigt (Ethikvotum vom 10.12.2018, Geschäfts-Nr. 310/18 und dessen Verlängerung vom 18.11.2021) und in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

3.1 Kollektiv

Insgesamt wurden 196 Patienten mit 926 durchgeführten Therapiezyklen mit ^{177}Lu -PSMA in die Auswertung eingeschlossen.

Die maximale Anzahl an konsekutiven Zyklen wurde auf sechs begrenzt. Die Möglichkeit einer Re-Therapie wurde bei Progression der Erkrankung evaluiert und diese ggf. durchgeführt.

Tabelle 3: Charakteristika des Kollektivs.

Angaben jeweils als Mittelwert \pm Standardabweichung.

Anzahl der eingeschlossenen Patienten	Alter [y]	Gewicht [kg]	Zyklen	Applizierte Aktivität je Zyklus [GBq]
196	72,9 \pm 7,5	82,4 \pm 14,9	926	7,1 \pm 1,5

3.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Indikationsstellung zur Therapie mit ^{177}Lu -PSMA erfolgt individuell und in einem interdisziplinären Tumorboard.

Bei allen hier eingeschlossenen Patienten lag ein metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom vor, dessen Therapieoptionen ausgeschöpft oder nicht indiziert waren und unter leitliniengerechter Behandlung einen Progress zeigte.

Voraussetzung für eine Radionuklidtherapie war des Weiteren der durch ein PET/CT erfolgte Nachweis einer Expression von PSMA auf dem überwiegenden Teil der Metastasen, eine ausreichende Nieren-, Leber- und Knochenmarksfunktion sowie ein zeitlicher Abstand von mindestens sechs Wochen zur letzten myelosuppressiven Therapie. Darüber hinaus war ein noch überwiegend stabiler Allgemeinzustand erforderlich.

Prätherapeutisch wurde eine Nierenzintigraphie mit dem Radionuklid-Liganden-Komplex ^{99m}Tc -DTPA zur genauen Bestimmung der glomerulären Filtrationsleistung beider Nieren durchgeführt. Eine zusätzliche Bestimmung der tubulären Nierenfunktion mittels ^{99m}Tc -MAG3-Nierenzintigraphie erfolgte bei vergrößerten abdominellen Lymphknotenmetastasen, um Harnabflussstörungen auszuschließen und somit eine ausreichende renale Elimination des Radionuklids zu gewährleisten.

Insbesondere bei grenzwertiger Nierenfunktion, wie beispielsweise Niereninsuffizienz oder Zustand nach Nephrektomie, ist die Durchführung einer Nierendosimetrie relevant, um die noch vorhandene Nierenfunktion durch die Therapie nicht weiter zu verringern und damit die Nebenwirkungen durch eine verlangsamte Elimination des Radionuklids zu minimieren.

In die dosimetrische Analyse der Therapie wurden nur vollständig durchgeführte Messzyklen aufgenommen, es musste also jede einzelne Messung im erläuterten Schema zur dosimetrischen Überwachung (s. Tabelle 4 unten) eines Zyklus erfolgt sein.

Bei einem Patienten mit einer Hufeisenniere erfolgte die Nierendosimetrie nicht getrennt für beide Nieren, sondern nur für das zusammenhängende Organ. Des Weiteren wurde bei vorher erfolgter Nephrektomie die Dosimetrie für die noch verbleibende Niere durchgeführt.

3.3 Dosimetrische Überwachung unter ^{177}Lu -PSMA-Therapie

Zur dosimetrischen Kontrolle der Therapie wurde ein Durchführungsschema erarbeitet, um mit den gewonnenen Informationen aus den einzelnen Modalitäten den Aktivitätsverlauf im Ganzkörper und den Nieren im Laufe des einzelnen

Therapiezyklus zu bestimmen. Dafür sind Messungen mit einer Gammasonde, die Durchführung einer Ganzkörperszintigraphie und sequentielle SPECT-Aufnahmen vorgesehen. In Tabelle 4 ist der zeitliche Ablauf dargestellt.

Tabelle 4: Schema zur dosimetrischen Kontrolle eines ^{177}Lu -PSMA-Zyklus.

	Zeitpunkt der Durchführung		Ganzkörper-	
	p.i. (post iniectionem) [h]	Gammasonde	szintigraphie (GK)	SPECT
Tag 0	0	✓		
Tag 1	24			✓
Tag 2	48	✓ (direkt vor GK)	✓	✓
Tag 3	72			✓

Tag 0 ist dabei der Tag der Applikation von ^{177}Lu -PSMA, Tag 3 der Tag der Entlassung.

Für die Methode 1 der Nierendosimetrie werden die gewonnenen Daten aus allen drei Modalitäten benötigt, für Methode 2 lediglich die Informationen aus den SPECT-Aufnahmen.

3.4 Anwendung der zur Dosimetrie benötigten Modalitäten

3.4.1 Gammasonde

Die Erstellung eines Gammaskpektrums von ^{177}Lu nach dessen Applikation mithilfe der Gammasonde dient zur Bestimmung eines individuellen Kalibrierfaktors, der im weiteren Verlauf der Methode 1 der Nierendosimetrie (s. dazu Kapitel 4.1 *Methode 1 der Nierendosimetrie*) genutzt wird, um mittels absoluter Quantifizierung die Aktivität des Patienten im zeitlichen Verlauf zu bestimmen.

Die Messung mit der Gammasonde erfolgt nach einem dosimetrischen Schema (s. Tabelle 4 oben) und mit festen Standardeinstellungen (s. dazu Kapitel 3.4.1.2 *Durchführung der Gammasondenmessung*).

Für die Messungen wird eine Gammasonde Scintronix Model 51B 51/2M 2“ x 2“ NaI(Tl)-Detektor) mit angeschlossenen Multikanal-Analysator eingesetzt, die anschließend mit dem Programm winTMCA32 scintiSPEC Version 2.2.0.6; ICx Technologies GmbH ausgewertet werden.

3.4.1.1 Erstellung des Energiespektrums mit der Gammasonde

Die Gammakomponente des ^{177}Lu , die der Patient nach Applikation des Radiotherapeutikums emittiert, kann mit der Gammasonde in Form von Energieimpulsen detektiert werden. Diese werden in einem sogenannten Gammasktrum dargestellt (s. Abbildung 9 unten), in dem besonders häufig vorkommende Gammaquanten mit einer bestimmten Energie als sogenannter Photopeak visualisiert werden.

Die Energie eines für ^{177}Lu charakteristischen ungestreuten und ausschließlich über den Photoeffekt auf den Detektor übertragenen Gammaquants beträgt 113 oder 208 keV (s. Kapitel 2.2.2.1 *Lutetium*, Abbildung 2). Der Photopeak mit 208 keV ist von besonderem Interesse, da in diesem Bereich keine gestreuten Gammaquanten mit niedrigerer Energie bzw. durch den Compton-Effekt übertragenen Impulse detektiert werden können. Die Zählrate in diesem Bereich entspricht also der Anzahl der Gammaquanten, die ohne relevanten Energieverlust durch Wechselwirkung mit der sie umgebenden Materie detektiert werden konnten. Aufgrund dessen werden nur Impulse in diesem Energiebereich in die weitere dosimetrische Analyse miteinbezogen. Dafür wird ein Energiefenster von $208 \text{ keV} \pm 15 \%$ (177 – 239 keV) festgelegt.

Abbildung 9 zeigt die Anzahl der Impulse mit einer bestimmten Energie, die von der Sonde registriert werden. Rot markiert ist das Energiefenster über dem Photopeak von 208 keV des ^{177}Lu .

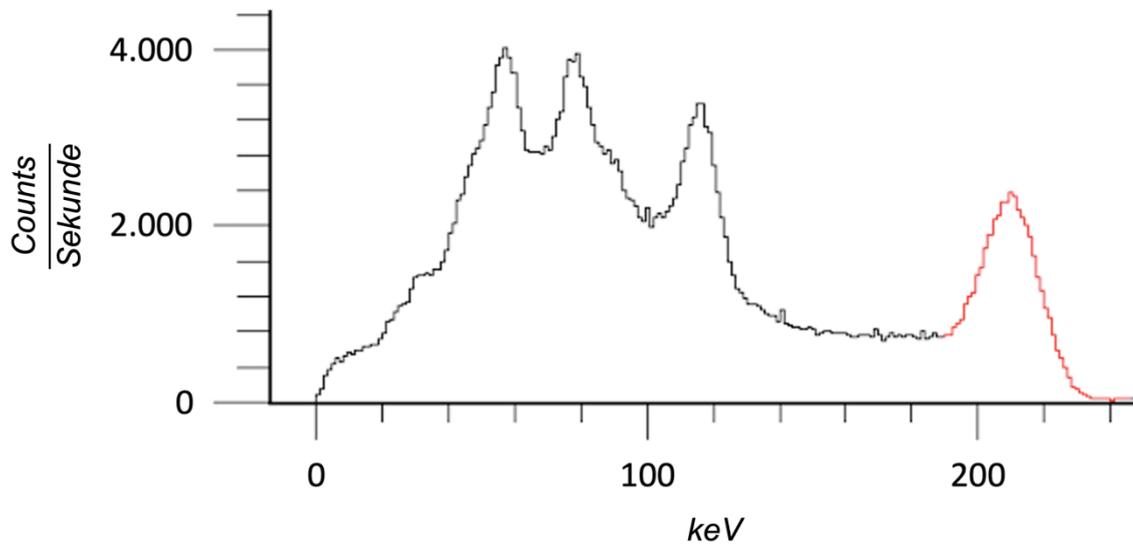


Abbildung 9: Gammaspektrum eines Patienten direkt nach ^{177}Lu -Applikation. Auf der y-Achse sind die Anzahl der Impulse in Counts pro Sekunde), auf der x-Achse die erfasste Energie der Strahlung in keV aufgetragen.

3.4.1.2 Durchführung der Gammasondenmessung

Nach dem oben genannten dosimetrischen Messschema (Tabelle 4) werden Messungen mit der Gammasonde durchgeführt, um die verbleibende Aktivität im Patienten zu bestimmen. Der Abstand zwischen Sonde und Patient beträgt dabei genau sechs Meter, um mögliche Totzeiteffekte zu minimieren. Die Zählrate der Gammaquanten wird dabei einmal von der ventralen und einmal von der dorsalen Seite des Patienten jeweils über einen Messzeitraum von 60 Sekunden erfasst. Die Zählrate ist tiefenunabhängig, da für die weitere Berechnung das geometrische Mittel \bar{x}_{geom} der ventralen und dorsalen Messung herangezogen wird:

$$\bar{x}_{geom} = \sqrt[n]{\prod_{i=1}^n x_i} = \sqrt[n]{x_1 \times x_2 \dots x_n} \quad (8)$$

Dabei stellt n die Größe der Stichprobe, also die Anzahl der erfolgten Messungen, und (x_1, \dots, x_n) die Werte der einzelnen Strichproben dar. Da es sich

jeweils um eine ventrale und dorsale Messung handelt, ist hier für n der Zahlenwert 2 einzusetzen.

Die erste Messung spielt eine übergeordnete Rolle, da die in dieser Messung erfasste Zählrate in direkter Relation zur applizierten Aktivität A_0 steht. Die Aktivität in der zu applizierenden Spritze mit $^{177}\text{Lu-PSMA}$ wird direkt vor Applikation mit einem kalibrierten Aktivimeter (Veenstra VDC-50) gemessen. Die applizierte Aktivität ergibt sich aus der untergrundkorrigierten Differenz der Aktivität in der aufgezogenen und der Restaktivität in der „leeren“ Spritze direkt nach Applikation. Diese Aktivität dient der Bestimmung eines patientenindividuellen Kalibrierfaktors für die Gammasonde mit der Einheit $\frac{\text{Counts}}{\text{Bq} \times \text{s}}$, der im weiteren Dosimetrieprozess der Methode 1 der Nierendosimetrie erst eine Bestimmung der Nierendosis möglich macht. Die erste Messung mit der Gammasonde wird unmittelbar nach Applikation des $^{177}\text{Lu-PSMA}$ und noch vor Miktion durchgeführt.

Nach 48 Stunden wird die verbleibende Restaktivität im Körper des Patienten durch eine weitere Messung mit der Gammasonde bestimmt. Dabei erfolgt die Messung direkt vor der Erstellung des Ganzkörperszintigramms.

Jede Messung mit der Gammasonde wird in einem Protokoll mit Uhrzeit, Abstand zur Gammasonde, Energiefenster, Anzahl der Impulse, Totzeit, Dauer der Messung und Untergrundzählrate dokumentiert.

Bei der Untergrundzählrate handelt es sich um die Erfassung der Strahlung, die von der Gammasonde detektiert wird, ohne dass ein Patient im Erfassungsbereich positioniert ist.

Auf Basis dieser Daten, der bekannten applizierten Aktivität A_0 und dem individuellen Kalibrierfaktor kann die verbleibende Restaktivität im Patienten zu jedem Zeitpunkt der erfolgten Gammasondenmessung bestimmt werden.

Die Bestimmung des individuellen Kalibrierfaktors aus dem Gammaspektrum und die weitere Berechnung wird im Kapitel 4.1 *Methode 1 der Nierendosimetrie* erläutert.

3.4.2 Erstellung des Ganzkörperszintigramms mittels Gammakamera

48 Stunden nach Applikation des ^{177}Lu wird ein Ganzkörperszintigramm erstellt, um für die Methode 1 der Nierendosimetrie im zeitlichen Verlauf eines Zyklus die Aktivität des Ganzkörpers in Relation zur Aktivität der Nieren setzen zu können. Zur szintigraphischen Bildgebung wird die Gammakomponente des Nuklids genutzt. Hierfür wird eine Gammakamera mit zwei Detektorköpfen (Mediso AnyScan, SIEMENS Symbia Evo Excel oder GE DST-XL) verwendet, die mit einem $5\frac{1}{8}$ "-NaI(Tl)-Szintillationskristall und einem Mittelenergie-Kollimator ausgestattet ist. Die Aufnahme erfolgt in der Regel mit einer Scangeschwindigkeit von $20 \frac{\text{cm}}{\text{min}}$ und einer Akquisitionsmatrix von 512×2.048 Pixel. Hier ist ein Energiefenster von $208 \text{ keV} \pm 10\%$ festgelegt. Der Patient wird liegend gelagert und anschließend durch die Gantry gefahren.

Das erstellte Ganzkörperszintigramm wurde mit dem Programm InterView XP; V3.06.007.0001; Mediso Imaging Systems ausgewertet.

Nachfolgend wird eine Drei-Fenster-Streukorrektur durchgeführt: Jeder Photopeak wird auch aus registrierten Impulsen, die durch den Compton-Effekt Energie verloren haben, gebildet. Diese werden mit dieser Korrektur berücksichtigt und in die weiteren Berechnungen zur Dosimetrie nicht einbezogen. Da bei der vorliegenden Methode der Dosimetrie nur der 208 keV-Peak in die Analyse miteingezogen wird, wird auch nur dieser einer Streukorrektur unterzogen.

In der folgenden Abbildung 10 ist dies am Energiespektrum von ^{177}Lu visualisiert.

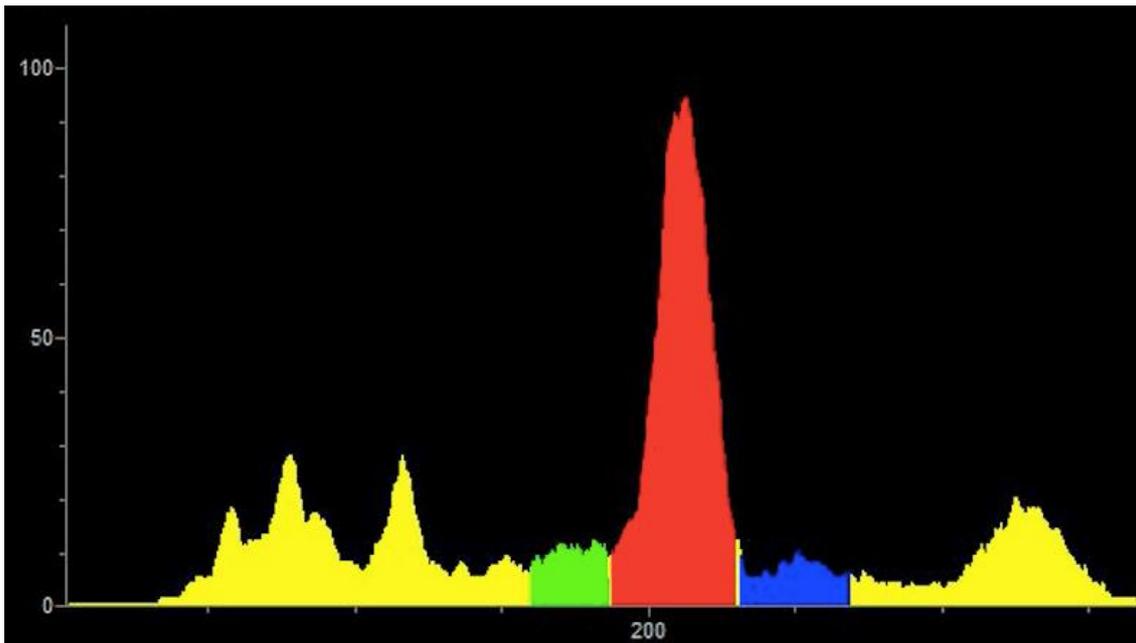


Abbildung 10: Drei-Fenster-Streukorrektur des 208 keV-Photopeaks von ^{177}Lu .
Der rote Bereich zeigt den Photopeak mit einer Energie von $208 \text{ keV} \pm 10 \%$ (187 – 229 keV),
der grüne und blaue jeweils die an den roten Bereich anschließenden 7,5 %.

Die unter dem 208 keV-Photopeak erfassten Counts kommen – neben dem zweiten für ^{177}Lu charakteristischen Photopeak bei 113 keV, der aus ungestreuten Gammaquanten besteht – vorwiegend durch den Compton-Effekt zustande, die darüber liegenden werden meist durch nahezu gleichzeitig ankommende Gammaquanten erzeugt, die im Totzeitbereich der Gammakamera gemessen werden. Aufgrund dessen können sie nicht voneinander differenziert detektiert werden und werden als lediglich ein Count mit erhöhter Energie erkannt.

3.4.3 SPECT

Die Single-Photon-Emissions-Computertomographie (SPECT) des Abdomens spielt eine übergeordnete Rolle, da sie für beide Methoden der Nierendosimetrie benötigt wird, um die Halbwertszeit des Nuklids in den Nieren zu bestimmen.

Die Erstellung des SPECT erfolgt mit derselben Gammakamera, mit der auch das Ganzkörperszintigramm durchgeführt wurde. Mit zwei Detektorköpfen wird die Aufnahme in 64 Winkelschritten mit 15 Sekunden Zeit pro Projektion erstellt, das Energiefenster wird auch hier auf $208 \text{ keV} \pm 10 \%$ festgelegt. Die

Rekonstruktion der Bilddaten erfolgte iterativ mit dem Programm InterView XP; V3.06.007.0001; Mediso Imaging Systems. Die Fusion mit einem prätherapeutisch angefertigten CT des Patienten zur besseren anatomischen Abbildung der SPECT-Akquisition und die weitere Auswertung erfolgten mit der Software InterView FUSION; V3.03.077.0007; Mediso Imaging Systems.

3.5 Methode 1 der Nierendosimetrie

Für diese Methode der Dosimetrie werden mit den Gammasondenmessungen, dem Ganzkörperszintigramm sowie den SPECT-Aufnahmen alle drei konventionelle nuklearmedizinische Modalitäten benötigt.

Durch die anatomische Lage muss von einer Überlagerung der Aktivität der Nieren durch die Aktivität anderer in der Nähe befindlichen Strukturen ausgegangen werden. Eine Exkretion von ^{177}Lu -PSMA findet beispielsweise durch den ventral der Nieren befindlichen Gastrointestinaltrakt statt, sodass hier eine Aktivität messbar ist, die von der Aktivität in den Nieren abgegrenzt werden muss. Die überlagernde Aktivität soll mit dem hier beschriebenen Verfahren von der Aktivität der Nieren differenziert werden, um eine möglichst genaue Bestimmung der Aktivität, und damit der Dosis in den Nieren zu gewährleisten. Dabei werden sich bekannte Zählraten- und Aktivitätsrelationen der Nieren in der zweidimensionalen Szintigraphie und der dreidimensionalen SPECT zunutze gemacht, womit es möglich wird, die Nierendosis zu ermitteln. Dementsprechend wird zuerst mittels Gammasonde die Bestimmung eines individuellen Kalibrierfaktors durchgeführt, mit dem die durch den Patientem emittierte Aktivität quantifiziert werden kann, um anschließend zusammen mit den effektiven Halbwertszeiten h_1 und h_2 und der Aktivität des Radionuklids im Nierengewebe die Nierendosis zu bestimmen.

Die Berechnung der intrarenalen effektiven Halbwertszeiten erfolgt bei beiden Methoden auf die gleiche Weise, sodass sie nur hier bei Methode 1 im Kapitel 3.5.2 *Berechnung der Halbwertszeit* näher erläutert wird.

3.5.1 Bestimmung des individuellen Kalibrierfaktors

Für die Ermittlung des für jeden Patienten unterschiedlichen Kalibrierfaktors wird das geometrische Mittel $\bar{x}_{geom_{UGkorrigiert}}$ der Gammasondenmessungen direkt nach Injektion des Radiotherapeutikums (vor Miktion) herangezogen, um die verbleibende Aktivität im Patienten 48 Stunden nach ^{177}Lu -PSMA-Applikation zu bestimmen.

Mit dem Kalibrierfaktor wird es möglich, die Relation der Aktivität von Ganzkörper und den Nieren 48 Stunden post iniectionem und damit schließlich die Nierendosis zu ermitteln.

3.5.2 Berechnung der Halbwertszeit

In den einzelnen Schichten der 24, 48 und 72 Stunden nach Applikation des Radiopharmakons erstellten SPECT-Aufnahmen werden um die beiden Nieren jeweils sogenannte „Regions of Interest“ (ROI) gelegt. Diese werden zu einer dreidimensionalen Projektion, einem sogenannten „Volume of Interest“ (VOI) summiert. Man erhält also eine VOI, die ausschließlich das Nierengewebe einschließt. Diese enthält Auskunft über die in ihr erfassten Counts.

Mit den Counts in den Nieren-VOI zu den Zeitpunkten 24, 48 und 72 Stunden nach ^{177}Lu -PSMA-Applikation erfolgt mithilfe des Solver MS Excel-Tools die Erstellung einer biexponentiellen Kurve, die sowohl den Einströmvorgang des Radionuklids in die Nieren mit jeweils der effektiven Halbwertszeit h_1 als auch die Elimination desselben mit der effektiven Halbwertszeit h_2 berücksichtigt (Abbildung 11).

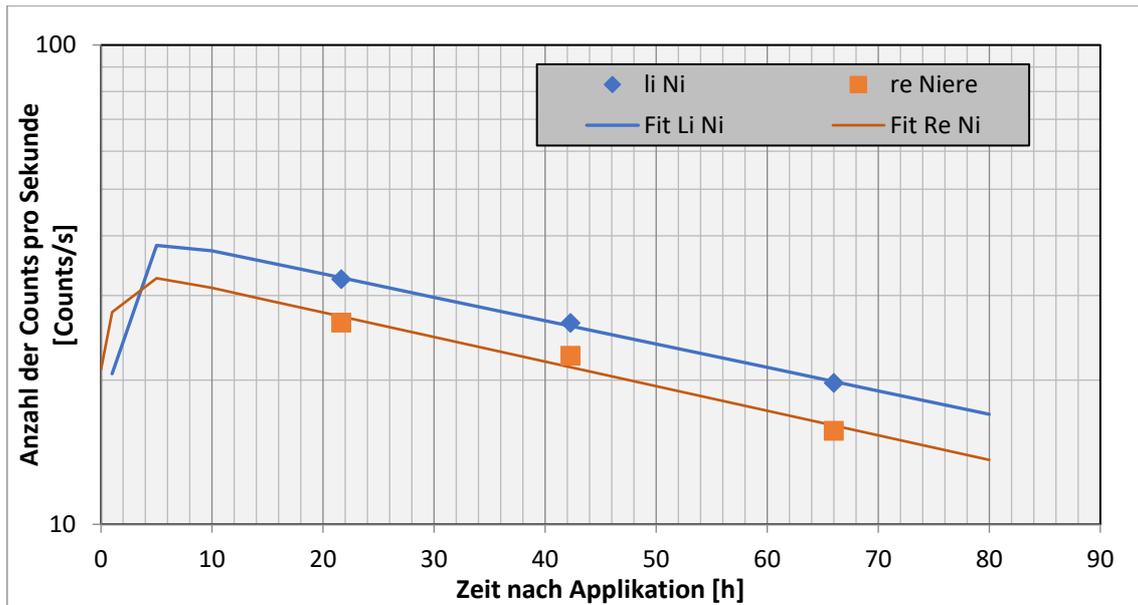


Abbildung 11: Zeit-Zählraten-Kurve der Nieren mit jeweiligem Fit nach Applikation von ^{177}Lu -PSMA.

Die Punkte stellen dabei die gemessenen Zählraten zum jeweiligen Zeitpunkt dar, der zweite Teil der Kurve den monoexponentiellen Fit aus den gegebenen Punkten. Außerdem wurde eine Einströmphase des Radionuklids mit der effektiven Halbwertszeit $h_1 = 1\text{ h}$ angenommen, da zu Zeitpunkten vor 24 h keine Messwerte vorliegen, die Aktivitätskinetik in den Nieren aber bei zum Zeitpunkt $t = 0$ (Applikation) bei $0 \left(\frac{\text{Counts}}{\text{s}}\right)$ bzw. MBq) beginnen muss.

Die entstehende Kurve kann mittels folgenden Zusammenhanges beschrieben werden:

$$A(t_1) = A(t_2) \times e^{-\frac{\ln(2) \cdot t}{h_2}} \times \left(1 - e^{-\frac{\ln(2) \cdot t}{h_1}}\right) \quad (9)$$

Die Aktivitäten $A(t_1)$ und $A(t_2)$ stellen zwei verschiedene Aktivitäten mit einer bekannten Zeitdifferenz t dar. Sie korrelieren über einen patientenindividuellen Proportionalitätsfaktor direkt mit der gemessenen Zählrate. Die absolute Aktivität muss hier für die Berechnung der Halbwertszeit h_2 in den Nieren nicht bekannt sein, da nur ein relativer Vergleich stattfindet. Somit kann statt mit den Aktivitäten $A(t_1)$ und $A(t_2)$ auch mit den Zählraten $C(t_1)$ und $C(t_2)$ gerechnet werden. Bei bekannter Zählrate zu zwei verschiedenen Zeitpunkten ($C(t_1)$ und $C(t_2)$), der bekannten Zeitdifferenz t zwischen diesen beiden Zeitpunkten und der pauschal

festgelegten effektiven Halbwertszeit des Einströmvorganges h_1 von einer Stunde kann als einzige Unbekannte in Formel (10) **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** die effektive Halbwertszeit h_2 in der jeweiligen Niere berechnet werden:

$$h_2 = \frac{-\ln(2) \times t}{\ln(C(t_1)) - \ln(C(t_2)(1 - e^{-\frac{-\ln(2) \times t}{h_1}}))} \quad (10)$$

3.5.3 Berechnung der Aktivität

Für die absolute Quantifizierung der Aktivität in den VOI der Nieren, ausgehend von der bereits bekannten Zählrate, muss die Bestimmung der patientenindividuellen Proportionalität zwischen diesen beiden Größen erfolgen. Diese ist aufgrund der Schwächung durch die unterschiedliche Dichte der Gewebe im Körper und den Ernährungszustand unbekannt und sehr variabel. Um die Nierendosis berechnen zu können, ist die Bestimmung der Aktivität innerhalb der Niere jedoch essentiell.

Zur Bestimmung der Proportionalität und damit der absoluten Aktivität wird auf die gewonnenen Informationen aus der Messung mit der Gammasonde zurückgegriffen. Da unmittelbar vor der Ganzkörperszintigraphie 48 Stunden post iniectionem eine Gammasondenmessung stattfindet, lässt sich über den bereits in der Ganzkörperdosimetrie ermittelten Kalibrierfaktor (s. *Kapitel 3.5.1 Bestimmung* des individuellen Kalibrierfaktors) aus der mit der Gammasonde ermittelten Zählrate die noch vorhandene Ganzkörperaktivität zu diesem Zeitpunkt bestimmen.

Nach erfolgter Bestimmung der verbleibenden Aktivität des Ganzkörpers 48 Stunden nach Gabe des Radionuklids wird das Szintigramm, das ebenfalls nach 48 Stunden erstellt wurde, zur weiteren dosimetrischen Analyse herangezogen. Die ermittelte Aktivität kann nun mit dem Szintigramm korreliert werden. Dazu wird eine sogenannte „Region of Interest“ (ROI) um den Ganzkörper gelegt, die wiederum Auskunft über die in ihr erfassten Zählrate gibt. Eine ROI des Hintergrundes wird ebenfalls gezeichnet, um eine mögliche

Aktivität der Umgebung berücksichtigen und aus der anschließenden Berechnung ausschließen zu können. Auf diese Weise erfolgt eine Untergrundkorrektur der Zählrate, die im Ganzkörperszintigramm erfasst wird. Diese kann dann mit der Ganzkörperaktivität, die durch die Gammasondenmessung berechnet wurde, gleichgesetzt werden.

Dieser Vorgang wird sowohl für die ventrale als auch für die dorsale Sicht des Szintigramms durchgeführt, um eine mit der Gammasondenmessung vergleichbare Messgeometrie zu erhalten.

Um die Nieren wird jeweils eine ROI gelegt und ebenfalls das geometrische Mittel $\bar{x}_{geom_{UGkorrigiert}}$ der Zählraten von ventral und dorsal bestimmt. Da es sich bei dem Szintigramm um eine zweidimensionale Modalität handelt, beinhaltet die ROI auch die Aktivität aus Gewebe ventral und dorsal der Niere, sodass im Szintigramm die Zählrate des sogenannten Nierenschlauchs bestimmt wird. Damit ergibt sich der relative Anteil der Zählraten im Nierenschlauch bezogen auf die Zählrate des Ganzkörpers und damit die Aktivität im Nierenschlauch (Abbildung 12).

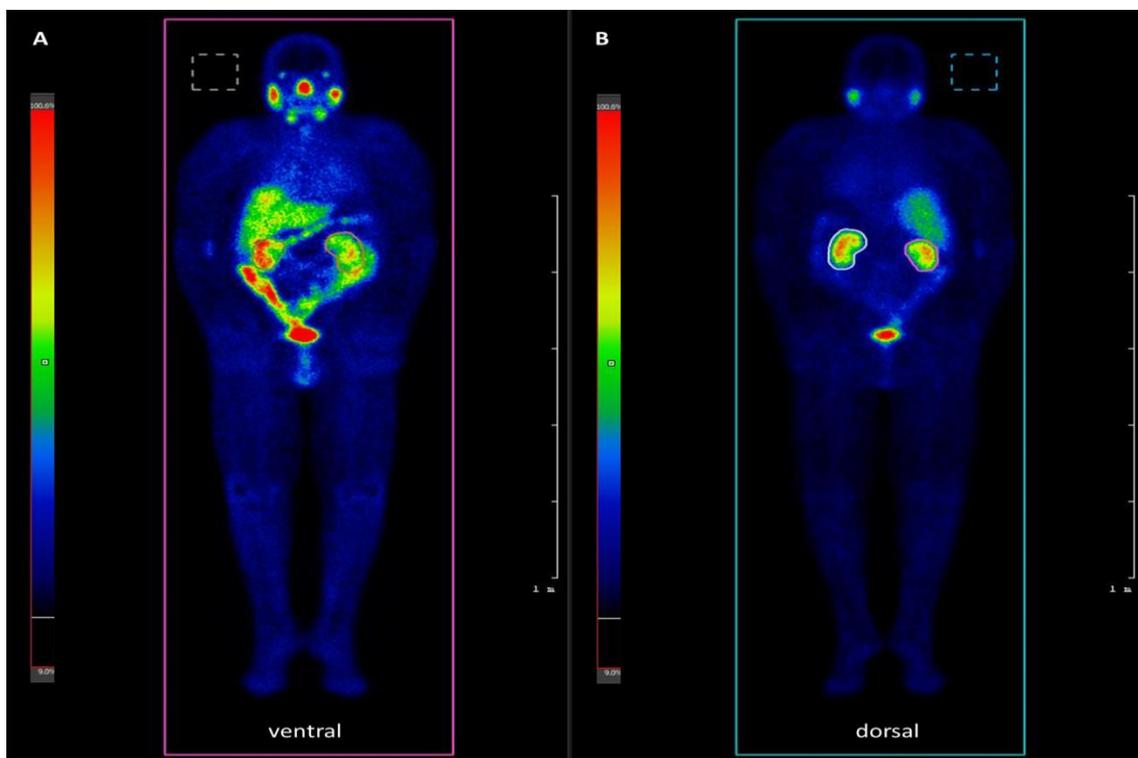


Abbildung 12: Ventrale und dorsale Sicht eines Ganzkörperszintigramms 48 Stunden nach ^{177}Lu -PSMA-Applikation.

Eine ROI ist jeweils um den Ganzkörper und die beiden Nieren gelegt, ebenso ist eine Hintergrund-ROI eingezeichnet.

Der Nierenschlauch umfasst die Nieren sowie alle anderen anatomischen Strukturen, die sich auf dieser Höhe und in sagittaler Projektion befinden. Er kann somit also auch beispielsweise die Leber, Darmanteile oder Metastasen, die zu der Zählrate des Nierenschlauchs beitragen, beinhalten. Der tatsächliche Anteil der Aktivität in der Niere an dieser Aktivität des Nierenschlauchs ist unbekannt und muss durch einen weiteren Arbeitsschritt ermittelt werden.

Um diesen Anteil absolut zu quantifizieren, wird die SPECT-Bildgebung hinzugezogen. Aus der VOI-Auswertung zum Zeitpunkt 48 Stunden post iniectionem sind die Zählraten in den Nieren bereits bekannt (Abbildung 13).

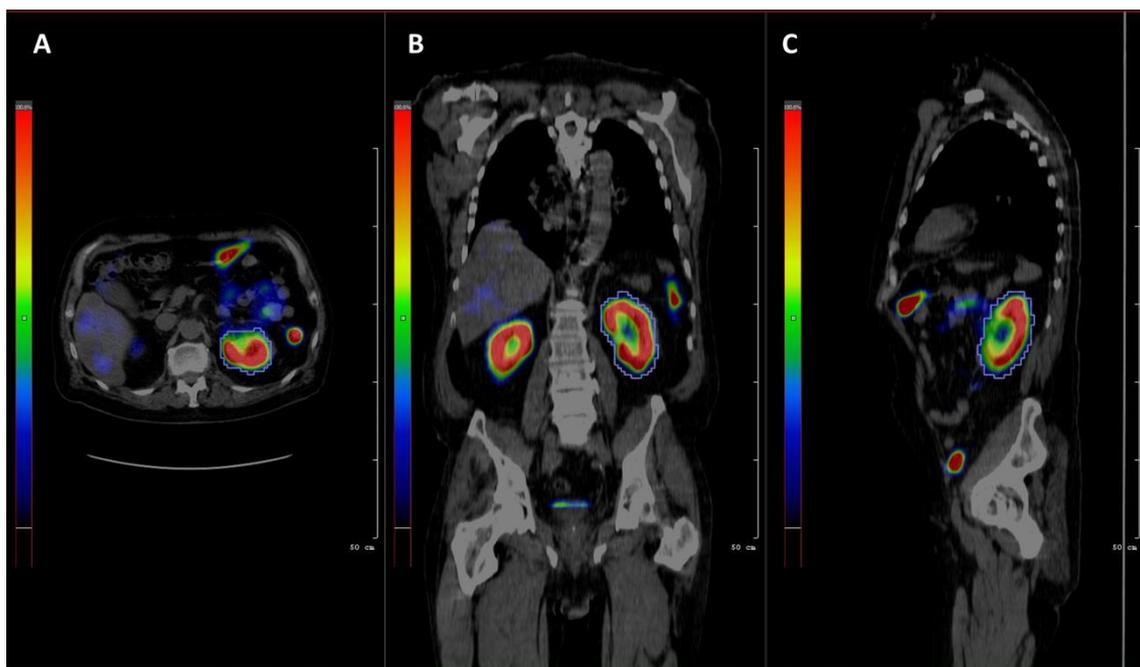


Abbildung 13: Abdominales SPECT mit fusionierter CT-Komponente, die aus dem prätherapeutisch erfolgten ^{68}Ga -PSMA-11-PET/CT akquiriert wurde.

In die transversale (A), koronare (B) und sagittale (C) Sicht wurden bereits Nieren-ROI eingezeichnet.

Durch die Addition aller koronar rekonstruierten Sichten der 48 Stunden nach Applikation des Radionuklids erstellten SPECT-Aufnahme kann ein zweidimensionales Summationsbild der Nieren erstellt werden, welches

ebenfalls das ventral und dorsal der Niere liegende Gewebe beinhaltet und direkt mit dem entsprechenden Bereich des Ganzkörperszintigramms zu diesem Zeitpunkt korreliert (Abbildung 14).

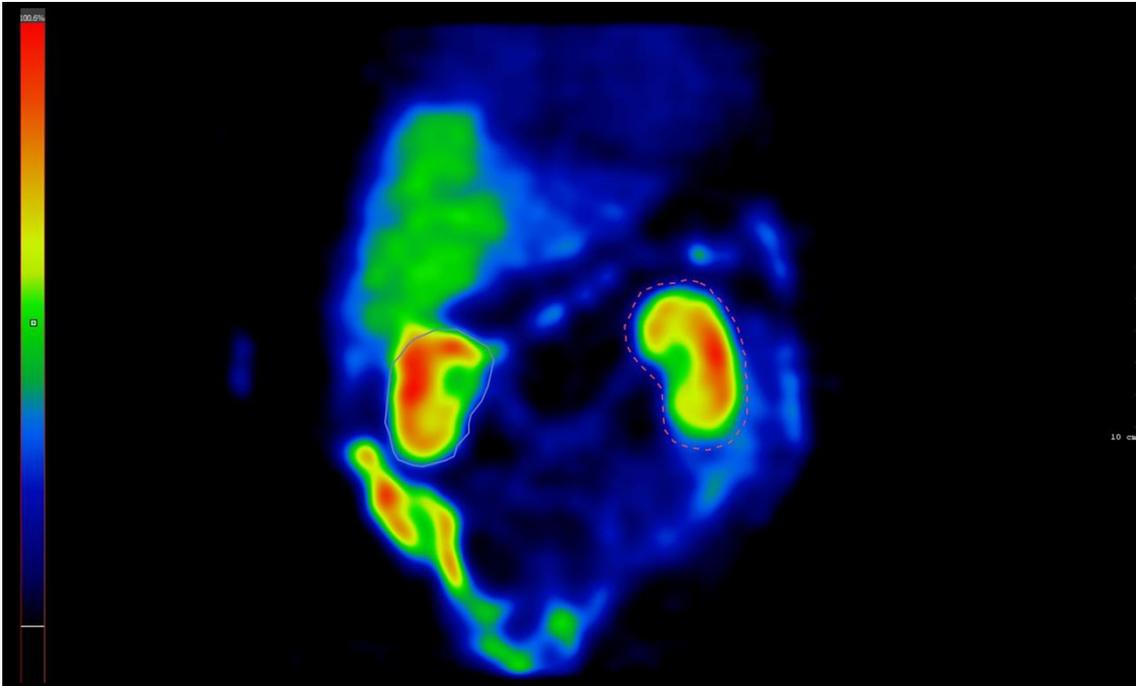


Abbildung 14: Summierte koronare SPECT-Sichten in der Aufnahme 48 Stunden nach ¹⁷⁷Lu-PSMA-Applikation mit eingezeichneten Nieren-ROIs.

Der Quotient der Zählraten der Nieren-VOI im SPECT und der ROIs des Summationsbildes gibt an, welcher Anteil des Summationsbildes, das die Niere umlagernde Gewebe beinhaltet, tatsächlich dem Nierengewebe zuzuordnen ist. Diese Relation der beiden Akquisitionen ist dieselbe wie die Relation der Aktivität in der Nierenschlauch-ROI des Ganzkörperszintigramms mit überlagernden Strukturen und der Aktivität ausschließlich der Nieren. Die Aktivität im Nierenschlauch des Ganzkörperszintigramms ist über die Kalibrierung mit der Gammasonde bekannt, sodass mithilfe des in der SPECT-Bildgebung bestimmten Quotienten die überlagerungsfreie Aktivität der Nieren berechnet werden kann.

Die Relation der Zählrate der VOI im SPECT 48 Stunden post iniectionem und der berechneten Nierenaktivität zu diesem Zeitpunkt ergibt eine individuelle Effektivität, die sich auf die SPECT-Bildgebungen 24 und 72 Stunden nach

Applikation des Radionuklids transferieren lässt. Dadurch wird die Aktivität in den Nieren zu diesen Zeitpunkten ebenfalls bestimmbar.

3.5.4 Berechnung der Nierendosis

Durch Integration der biexponentiellen Funktion von $t = 0 \rightarrow \infty$ aus der Berechnung der effektiven Halbwertszeit h_2 und mit den gegebenen Werten lässt sich nun die Dosis D der Niere berechnen:

$$D = A_0 \times \frac{\varepsilon}{m \times \ln(2)} \times \left(h_2 - \frac{h_2 \times h_1}{h_2 + h_1} \right) \quad (11)$$

A_0 ist dabei die extrapolierte maximale Aktivität, die durch Extrapolation der Zeit-Aktivitäts-Kurve mit der effektiven Halbwertszeit h_2 bestimmt werden kann, ε beschreibt die mittlere Energiedeposition von ^{177}Lu mit $2,36 \times 10^{-14} \frac{\text{J}}{\text{Zerfall}}$. Die Masse m der Nieren wird aus ihrem Volumen bestimmt. Dafür wird in der CT-Komponente des prätherapeutisch durchgeführten PET/CT eine Volumetrie der Niere durchgeführt. Die Dichte wird näherungsweise als die für Wasser ($1 \frac{\text{g}}{\text{cm}^3}$) angenommen. h_1 ist die Halbwertszeit des Einströmvorgangs des Radionuklids in die Nieren und wird mit einer pauschalen Wert von einer Stunde angenommen.

Abschließend wird analog zur Ganzkörperdosimetrie ein Anteil von 2 % auf das Ergebnis der Dosis addiert, um die Gammastrahlung des ^{177}Lu , welches in den benachbarten Organen akkumuliert, aber aufgrund der Reichweite der Gammastrahlung ebenfalls auf die Niere wirkt, miteinzubeziehen.

3.6 Methode 2 der Nierendosimetrie

Aufgrund der Kombination mehrerer unterschiedlicher nuklearmedizinischer Verfahren und des Zugrundelegens des geometrischen Mittels \bar{x}_{geom} bei der Methode 1 der Nierendosimetrie ergeben sich gleich mehrere Größen, die fehlerbehaftet sein können und damit Einfluss auf die Ergebnisse der Nierendosis haben. Aufgrund dessen wurde ein weiteres Verfahren entwickelt, das ohne die Erstellung eines Summationsbildes und die Verrechnung von Daten mittels

Gammasonde und Ganzkörperszintigraphie auskommt, sondern lediglich auf den aus den drei sequentiellen SPECT-Aufnahmen gewonnenen Angaben basiert.

Auch hier wird zur Berechnung der Nierendosis die Halbwertszeit und der Aktivitätsverlauf des ^{177}Lu in der Niere benötigt.

3.6.1 Berechnung der Halbwertszeit

Die effektive Halbwertszeit h_2 wird analog zum Verfahren der Methode 1 der Nierendosimetrie aus den SPECT-Aufnahmen 24, 48 und 72 Stunden nach Applikation von ^{177}Lu -PSMA durchgeführt und deswegen an dieser Stelle nicht noch einmal beschrieben. Die Beispielrechnung ist in Kapitel 3.5.2 *Berechnung der Halbwertszeit* zu finden.

3.6.2 Berechnung der Aktivität

Die Ermittlung der Aktivität beruht auf der Erfassung der Zählraten in den Nieren-VOI der SPECT-Aufnahmen 24, 48 und 72 Stunden nach ^{177}Lu -PSMA-Applikation. Da hier allerdings von einer Schwächung der von den Detektoren der Gammakamera erfassten Strahlung ausgegangen werden muss, die zum Großteil durch das an die Nieren angrenzende Gewebe bedingt sind, muss eine patientenindividuelle Effektivität $Ef_{\text{korrigiert}}$ bestimmt werden, die es ermöglicht, den Anteil der Schwächung zu quantifizieren und in die dosimetrische Berechnung miteinzubeziehen.

3.6.2.1 Bestimmung der Schwächung

Bestimmung der Schwächung durch Berechnung der Effektivität Ef des Torso-Phantoms

Das Verhältnis der im SPECT erfassten Zählrate zur Aktivität wurde experimentell mit einem aktivitätsgefüllten Torso-Phantom (PH-63 PET/SPECT Thorax Phantom, Kyoto Kagaku) ermittelt.

Hierfür wurden die Nieren mit ^{177}Lu bekannter Aktivität befüllt, das restliche Phantom wurde leer gelassen. Damit soll eine Erfassung der Aktivität durch die

Gammakamera des SPECT ohne Schwächung durch umliegendes Gewebe simuliert werden. Nachfolgend wurde ein SPECT des Phantoms angefertigt. Die Aufnahme erfolgte analog zu den mit Patient durchgeführten SPECT-Aufnahmen des dosimetrischen Schemas in 64 Winkelschritten mit 15 Sekunden Zeit pro Projektion (960 Sekunden gesamt je Aufnahme).

In dieses SPECT ohne Schwächung wurden Nieren-VOIs eingezeichnet, die Zählrate bestimmt und in Bezug zur eingefüllten Aktivität gesetzt.

Im Anschluss wurde das Phantom mit Wasser gefüllt, um eine Schwächung der Strahlung zu simulieren und so der tatsächlichen Situation der Messung am Patienten nahe zu kommen. Der Vorgang mit Anfertigung einer SPECT-Aufnahme wurde wiederholt. Auch in dieses SPECT wurden Nieren-VOIs eingezeichnet und die Zählrate bezogen auf die Aktivität bestimmt.

Tabelle 5: Erhobene Daten am Torso-Phantom mittels CT und SPECT.

Die Zählraten und Effektivitäten beziehen sich jeweils auf den gesamten Zeitraum der Aufnahme (960 s).

	Rechte Niere	Linke Niere	Mittelwert
Aktivität [MBq]	41	30	35,5
Volumen [ml]	109	103	106
Zählrate ohne Schwächung [Counts]	438.917	258.125	348.521
Zählrate mit Schwächung [Counts]	159.035	94.214	124.605
Tomographische Sensitivität ohne Schwächung (Effektivität E_f) $\left[\frac{\text{Counts}}{\text{MBq}}\right]$	10.705	8.604	9.817
Tomographische Sensitivität mit Schwächung (Effektivität $E_{f\text{korrigiert}}$) $\left[\frac{\text{Counts}}{\text{MBq}}\right]$	3.879	3.140	3.510

Basierend auf diesen Messungen kann die Größenordnung der Abschwächung durch das umliegende Gewebe bestimmt werden.

Da die SPECT-Aufnahme in 960 Sekunden durchgeführt wurde, muss die tomographische Sensitivität noch je Sekunde bestimmt werden. Diese beträgt ohne Schwächung $10,22 \frac{\text{Counts}}{\text{MBq} \times \text{s}}$ und mit Schwächung $3,66 \frac{\text{Counts}}{\text{MBq} \times \text{s}}$. Die Effektivität E_f reduziert sich also auf nur noch 35,8 % des Ausgangswerts.

Dieser Wert gilt für das wassergefüllte Torso-Phantom. Da je Patient abhängig von Körpergröße und Ernährungszustand andere Gegebenheiten herrschen, wird die Schwächung der Effektivität E_f für jeden Patienten individuell bestimmt (s. dazu Kapitel 4.2.2 *Beispielrechnungen*).

Bestimmung der Schwächung durch Anwendung des Schwächungsgesetzes

Zur Überprüfung der Methode der Schwächungsermittlung über die Effektivität E_f wurde die Schwächung noch einmal über die Bestimmung des Schwächungskoeffizienten μ unter Anwendung des Schwächungsgesetzes bestimmt.

Mit dem Schwächungskoeffizient μ und dem Abstand d der Nieren zur Phantomoberfläche konnte der durch die Schwächung reduzierte Anteil der Strahlung I_d berechnet werden, der von der Gammakamera erfasst wird:

$$I_d = I_0 \times e^{-\mu \times d} \quad (12)$$

Dabei stellt I_0 die Aktivität der Niere dar und wurde hier mit 100 % gleichgesetzt, sodass I_d den Prozentsatz der Strahlung darstellt, die noch erfasst wurde.

Für die Ermittlung des Abstands d der Nieren zur jeweils ventralen, dorsalen, rechten und linken Phantomoberfläche wurde ein in Abbildung 15 dargestelltes CT des mit Wasser befüllten Torso-Phantoms angefertigt und anschließend durch Einzeichnung von Abstandspfeilen d bestimmt.

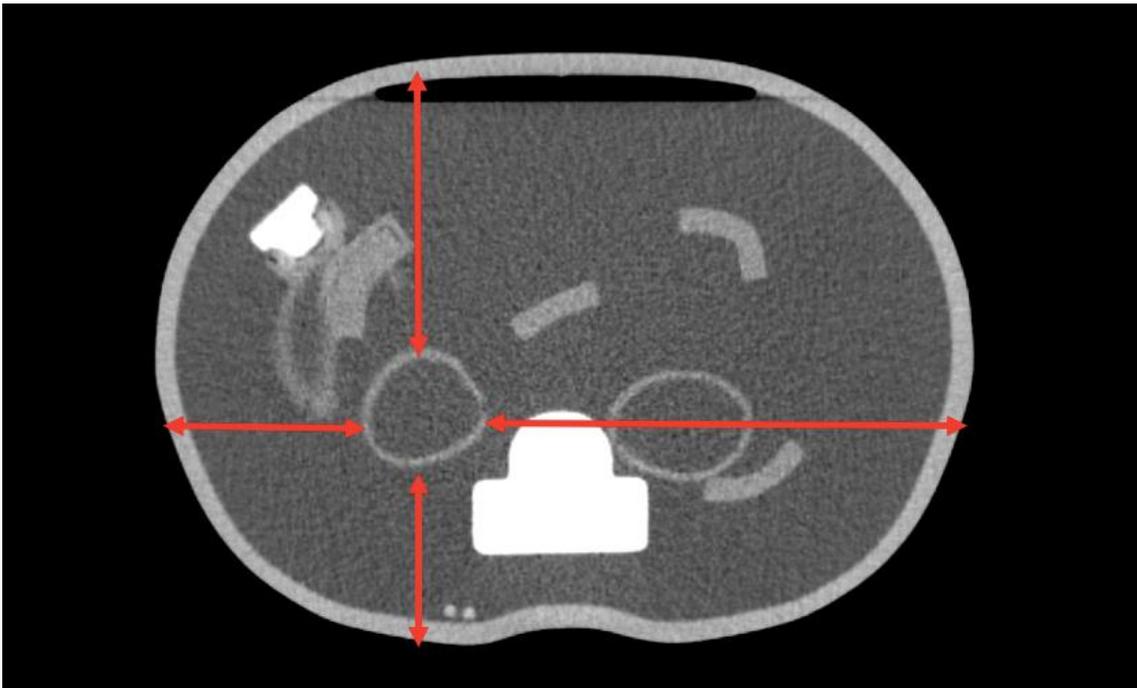


Abbildung 15: Axiales CT des Torso-Phantoms.

Mit roten Pfeilen abgebildet sind die gemessenen Abstände der rechten Niere zur Körperoberfläche des Phantoms.

Tabelle 6: Kürzester Abstand der Nieren zur Oberfläche des Torso-Phantoms

Abstand der Nieren zur Phantomoberfläche				
	[cm]			
	ventral	dorsal	rechts	links
Rechte Niere	9,8	6,3	8	17,5
Linke Niere	10,2	5,7	17,5	7,8

Zur Berechnung des Schwächungskoeffizienten μ wurden anschließend szintigraphische Messungen mit einer ^{177}Lu -gefüllten Spritze und fünf verschiedenen Schichtdicken Plexiglas durchgeführt. Dessen Dichte ρ wurde mit dem Literaturwert von $1,2 \frac{\text{g}}{\text{cm}^3}$ angegeben.

Aus der Dichte von Plexiglas, den Schichtdicken und den Zählraten ergibt sich ein Schwächungskoeffizient μ von $0,13 \text{ cm}^{-1}$ für das Nuklid ^{177}Lu mit Plexiglas.

Da die Dichte des menschlichen Gewebes niedriger ist als die von Plexiglas, wird diese mit einer Dichte ρ von $1 \frac{\text{g}}{\text{cm}^3}$ angenommen. Da dies 83 % der Dichte von Plexiglas entspricht, wird der Schwächungskoeffizient μ ebenfalls mit diesem

Faktor verrechnet und bezogen auf die Patientendichte mit $0,108 \text{ cm}^{-1}$ angegeben.

Mit Formel (12) ließ sich dann der durch die Schwächung reduzierte Anteil der Strahlung I_d berechnen, der von der Gammakamera erfasst wird.

Tabelle 7: Relativer Anteil der Zählrate für jede Richtung.

Durch Schwächung reduzierter Anteil der Strahlung I_d					
[%]					
	ventral	dorsal	rechts	links	Mittelwert
Rechte Niere	34,6	50,5	42	15	35,5
Linke Niere	33,1	53,9	15	43	36,3
Mittelwert					35,9

Die erfasste Strahlung reduziert sich also auf nur noch 35,9 % des Ausgangswerts. Verrechnet man dies mit der schwächungsfreien tomographischen Sensibilität, also der Effektivität Ef von $9.817 \frac{\text{Counts}}{\text{MBq}}$, erhält man eine schwächungskorrigierte Effektivität $Ef_{\text{korrigiert}}$ von $3.524 \frac{\text{Counts}}{\text{MBq}}$, was verglichen mit der korrigierten Effektivität $Ef_{\text{korrigiert}}$ der vorherigen Methode von $3.510 \frac{\text{Counts}}{\text{MBq}}$ einen Unterschied von 0,4 % zeigt und damit die Sicherheit der ersten Methode bestätigt.

Um nun den Aktivitätsverlauf in den Nieren des Patienten nach Gabe von ^{177}Lu -PSMA zu bestimmen, muss der individuelle Abstand d der Nieren zur ventralen, dorsalen, rechten und linken Körperoberfläche des Patienten mittels CT gemessen werden. Hierfür wird das zur Verlaufskontrolle angefertigte PET/CT zum korrespondierenden Zeitpunkt des Therapiezyklus verwendet. Aus diesen Angaben lässt sich nach o.g. Methode eine individuelle Schwächung bestimmen, die dann auf die Effektivität Ef von $10,22 \frac{\text{Counts}}{\text{MBq} \times s}$ angewendet wird.

Mit der patienteneigenen schwächungskorrigierten Effektivität $Ef_{\text{korrigiert}}$ und den Zählraten $C_{\text{SPECT}(t)}$ aus den Nieren-VOI der SPECT-Aufnahmen 24, 48 und 72 Stunden nach Applikation des Radiotherapeutikums kann dann die Aktivität

der Nieren $A(t)$ zum jeweiligen Zeitpunkt t nach Applikation von ^{177}Lu -PSMA schwächungskorrigiert bestimmt werden.

$$A(t) = \frac{C_{SPECT}(t)}{Ef_{korrigiert}} \quad (13)$$

3.6.3 Berechnung der Nierendosis

Analog zur Methode 1 der Nierendosimetrie wird Formel (11) als Berechnungsgrundlage für die Nierendosis herangezogen und wird aufgrund dessen hier nicht näher erläutert. Zur näheren Erklärung siehe Kapitel 3.5.4 *Berechnung der Nierendosis*.

3.7 Statistik

Die statistische Auswertung der ermittelten Daten erfolgte mit dem Programm Microsoft Excel, Version 16.46 (2021, Microsoft Corporations) und der Software OriginPro, Version 2020 und 2021 (OriginLab Corporation, Northampton, MA, USA). Hierzu wurden die Rohdaten direkt in OriginPro importiert.

Die Verteilung der Daten wurde mittels Kolmogorov-Smirnov-Tests auf Normalverteilung überprüft. Die Ergebnisse sind bei vorliegender Normalverteilung als Mittelwerte \pm Standardabweichung angegeben.

Eine Auswertung der Korrelation erfolgte zwischen der applizierten Aktivität zur Nierendosis je gegebene Aktivität. Sie wurde mit dem Spearman-Test überprüft. Ergebnisse wurden ab einem p-Wert von weniger als 0,05 als signifikant klassifiziert. Die Konfidenzintervalle wurden auf 95 % festgelegt.

Alle graphischen Darstellungen wurden mit Microsoft Excel und OriginPro erstellt.

4 Ergebnisse

Die Nierendosimetrie erfolgt durch zwei verschiedene Methoden, die auf dasselbe Patientenkollektiv angewendet wurden und deren Ergebnisse im Folgenden vergleichend dargestellt werden.

An jede Dosimetrie schließt sich ein Rechenbeispiel an. Für eine bessere Vergleichbarkeit werden dafür jeweils die Daten desselben 1944 geborenen Patienten im sechsten Therapiezyklus verwendet.

4.1 Methode 1 der Nierendosimetrie

4.1.1 Ergebnisse

Insgesamt wurden 196 Patienten in 926 Zyklen einer Nierendosimetrie unterzogen. Im Mittel wurden vier Zyklen durchgeführt. Dabei wurden 1.841 Nieren dosimetrisch überwacht.

Tabelle 8: Allgemeine Daten des Kollektivs der Nierendosimetrie.

	Mittelwert ± Standardabweichung	Minimum	Maximum
Alter [y]	72,9 ± 7,5	41,0	89,6
Applizierte Aktivität [MBq]	7.148 ± 1.463	1.084	12.082
Durchgeführte Zyklen	3,54 ± 2,63	1	14
Körpergewicht [kg]	82,4 ± 14,9	43,0	135,0

Eine Auswertung der Ergebnisse erfolgte gesondert für die rechte und linke Niere.

Tabelle 9: Ergebnisse der Nierendosimetrie: Verfahren 1.

		Mittelwert \pm Standardabweichung	Minimum	Maximum
Niere rechts	Masse m [g]	185,2 \pm 41,3	23,0	332,0
	Halbwertszeit $t_{1/2}$ [h]	31,9 \pm 9,8	12,5	98,3
	Aktivität 48 h p.i. [MBq]	33,2 \pm 16,1	2,1	106,0
	Absolute Dosis [Gy]	2,14 \pm 1,14	0,25	9,55
	Relative Dosis $\left[\frac{\text{Gy}}{\text{GBq}}\right]$	0,30 \pm 0,14	0,03	0,96
Niere links	Masse m [g]	192,2 \pm 40,7	69,0	333,0
	Halbwertszeit $t_{1/2}$ [h]	31,5 \pm 9,7	11,0	125,6
	Aktivität 48 h p.i. [MBq]	33,2 \pm 15,9	3,1	117,3
	Absolute Dosis [Gy]	2,06 \pm 1,04	0,20	8,63
	Relative Dosis $\left[\frac{\text{Gy}}{\text{GBq}}\right]$	0,29 \pm 0,14	0,04	0,91

Die mittlere Nierendosis betrug $2,10 \pm 1,09$ Gy. Bezogen auf die applizierte Aktivität betrug die Dosis $0,29 \pm 0,14 \frac{\text{Gy}}{\text{GBq}}$.

Abbildung 16 zeigt die Nierendosis in Relation zur applizierten Therapieaktivität in für beide Nieren getrennter Darstellung.

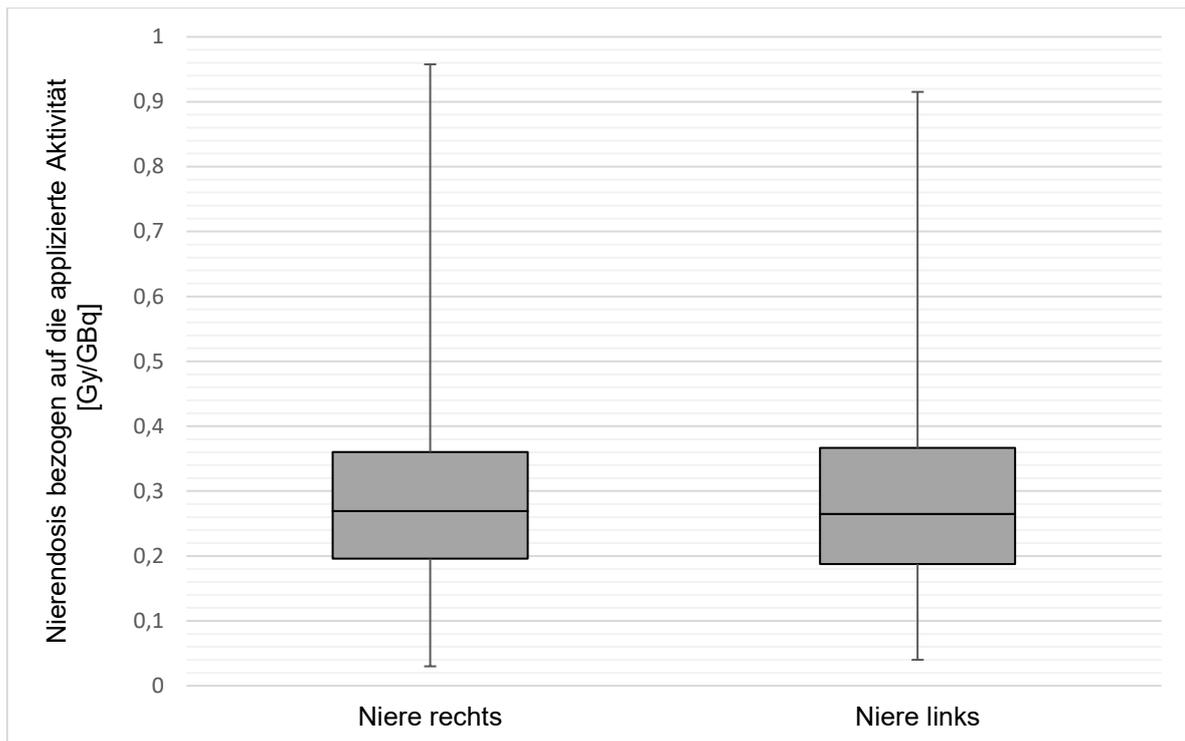


Abbildung 16: Boxplot der rechten und linken Nierendosis bezogen auf die applizierte Aktivität.

Die applizierte Aktivität und die Nierendosis je verabreichter Aktivität zeigten bei einem festgelegten p-Wert von $< 0,05$ weder kumulativ noch je Zyklus eine Korrelation.

4.1.2 Beispielrechnungen

Im Folgenden wird am Beispiel der Bestimmung der Dosis der linken Niere eines 1944 geborenen Patienten im 6. Zyklus der Therapie mit ^{177}Lu -PSMA-617 das Vorgehen der Methode 1 erläutert.

Bestimmung des individuellen Kalibrierfaktors

Die applizierte Aktivität des 74 kg schweren Patienten betrug 7.586 MBq. Mit der Gammasonde wurden unmittelbar nach Applikation (vor Miktio) in der ventralen Messung ein Wert von 58.110 Counts pro Minute (cpm) und in der dorsalen Messung ein Wert von 59.392 cpm ermittelt. Unter Miteinbeziehung der Untergrundzählrate von 47 cpm kann mit Formel (8) ein untergrundkorrigiertes geometrisches Mittel

$\bar{x}_{geom,UGkorrigiert}$ von 58.701 cpm berechnet werden:

$$\bar{x}_{geomUGkorrigiert} = \sqrt[2]{(58.110 \text{ cpm} - 47 \text{ cpm}) \times (59.392 \text{ cpm} - 47 \text{ cpm})} = 58.701 \text{ cpm}$$

Mit dem geometrischen Mittel $\bar{x}_{geomUGkorrigiert}$ von 58.701 cpm und der applizierten Aktivität von 7.586 MBq kann der individuelle Kalibrierfaktor mit der Einheit $\frac{\text{Counts}}{\text{Bq} \times \text{s}}$ bestimmt werden:

$$\frac{58.701 \text{ Counts}}{60 \frac{\text{s}}{\text{min}} \times \text{min} \times 7.586 \text{ MBq}} = 0,129 \frac{\text{Counts}}{\text{MBq} \times \text{s}}$$

Dieser wird bei der Bestimmung der Aktivität des Ganzkörpers 48 Stunden post iniectionem der Methode 1 der Nierendosimetrie angewendet, um einen direkten Bezug zwischen der Anzahl der gemessenen Counts und der Aktivität herstellen zu können.

Berechnung der Halbwertszeit

In die einzelnen rekonstruierten Schichten der 24, 48 und 72 Stunden nach ^{177}Lu -PSMA-Applikation angefertigten SPECT-Aufnahmen werden auf die Kontur der linken Niere ROIs eingezeichnet, die zu einem VOI summiert werden. Hier wurden jeweils 224.035, 162.438 und 116.447 Counts je Messung nach 26,3, 50,2 und 74,3 Stunden gezählt. Da die Aufnahme des SPECT in 64 Winkelschritten mit 15 Sekunden Zeit pro Projektion erfolgt, werden die Zählraten noch einmal durch 960 geteilt, um die Zählrate je Sekunde zu erhalten. Diese Zählrate wird anschließend abhängig von der verstrichenen Zeit nach Radionuklid-Gabe durch einen monoexponentiellen Fit graphisch dargestellt (Abbildung 17).

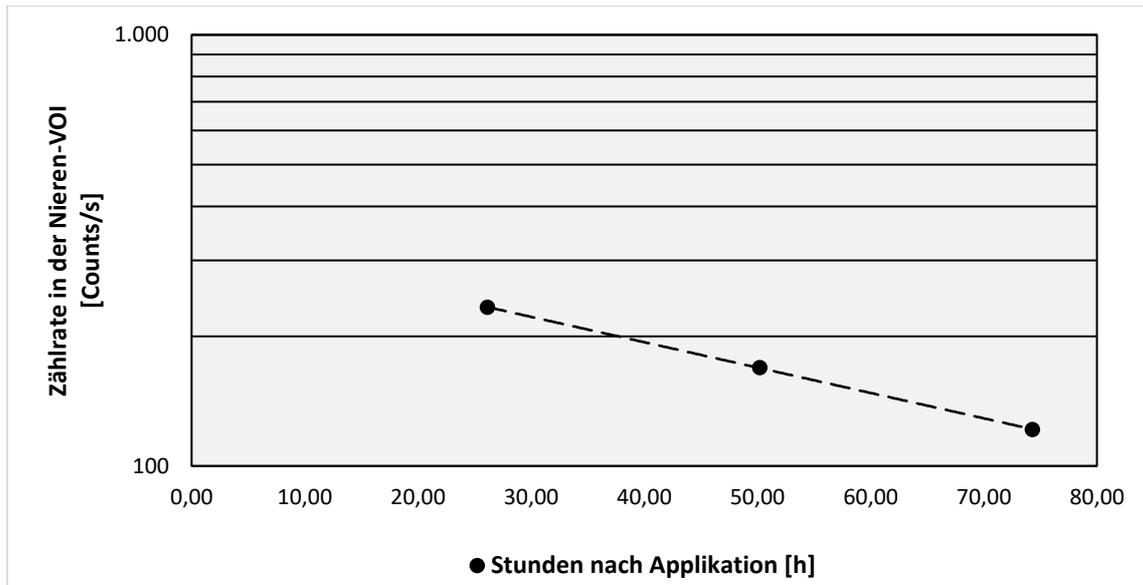


Abbildung 17: Graphische Darstellung der Zählrate in der linken Nieren-VOI der SPECT 26,3, 50,2 und 74,3 Stunden nach ^{177}Lu -PSMA-Applikation.

Aus der Funktion des monoexponentiellen Fits, die mit

$$f(x) = 319.717e^{-0,014x}$$

definiert ist, lässt sich die effektive Halbwertszeit h_2 ableiten:

$$h_2 = \frac{\ln(2)}{0,014h^{-1}} = 49,51 h$$

Berechnung der Aktivität

Durch die Bestimmung des Kalibrierfaktors mittels Gammasonde ist es nun möglich, die Aktivität des Ganzkörpers 48 Stunden nach Applikation des Radionuklids zu berechnen. Das untergrundkorrigierte geometrische Mittel $\bar{x}_{geom_{UGkorrigiert}}$ der durch die Gammasonde erfassten Zählrate beträgt 21.004 Counts pro Minute, sodass unter Einbeziehung des berechneten Kalibrierfaktors von $0,129 \frac{\text{Counts}}{\text{MBq} \times \text{s}}$ die zu diesem Zeitpunkt im Körper verbleibende Aktivität berechnet werden kann:

$$A(48h)_{GK} = \frac{21.004 \text{ Counts}}{60 \text{ s} \times 0,129 \frac{\text{Counts}}{\text{MBq} \times \text{s}}} = 2.709 \text{ MBq}$$

Das untergrundkorrigierte geometrische Mittel $\bar{x}_{geom_{UGkorrigiert}}$ der Zählrate aus der Ganzkörper-ROI des Ganzkörperszintigramms 48 Stunden nach ^{177}Lu -PSMA-Applikation beträgt 1.083.675 cpm, die mit der Aktivität 2.709 MBq aus der Auswertung der Gammasondenmessungen gleichgesetzt werden kann. Die Zählrate in der Nieren-ROI desselben Szintigramms beträgt 32.452 cpm, was 2,99 % der Zählrate des Ganzkörpers entspricht. Mit diesen Angaben kann die Aktivität in der zweidimensionalen linken Nieren-ROI berechnet werden.

$$A(48h)_{\text{Nieren-ROI}} = 2.709 \text{ MBq} \times 0,0299 = 81 \text{ MBq}$$

Durch den planaren Charakter des Szintigramms inkludiert die berechnete Aktivität von 81 MBq in der linken Nieren-ROI allerdings ventral und dorsal der Niere liegende Strukturen. Es handelt sich also um die Aktivität im Nierenschlauch. Daher wird nun auf die SPECT-Aufnahme 48 Stunden nach Applikation zurückgegriffen, um die Aktivität der Nieren von der überlagernden Aktivität beispielsweise durch Teile des ventral liegenden Gastrointestinaltraktes und Metastasen differenzieren zu können.

Aus der Berechnung der Halbwertszeit ist bereits bekannt, dass die Zählrate der linken Nieren-VOI in der SPECT 48 Stunden post iniectionem $169 \frac{\text{Counts}}{\text{s}}$ beträgt. Nun lassen sich alle koronar rekonstruierten Sichten der SPECT-Aufnahme zusammenfassen, sodass ein zweidimensionales Summationsbild der Nieren entsteht. Dieses beinhaltet ebenfalls neben der Niere die ventral und dorsal liegenden Strukturen und korreliert damit direkt mit dem Nierenschlauch des Szintigramms, das zum selben Zeitpunkt erstellt wurde.

Nun kann die Zählrate des Summationsbildes bestimmt werden, das $413 \frac{\text{Counts}}{\text{s}}$ beträgt. Dies entspricht einem Anteil der Nieren-VOI am rekonstruierten Summationsbild von 40,9 %. Mithilfe dieser Angaben lässt sich die überlagerungsfreie Aktivität der Niere 48 Stunden nach Applikation des Radiotherapeutikums absolut quantifizieren:

$$A(48h)_{\text{Nieren-VOI}} = 81 \text{ MBq} \times 0,409 = 33,13 \text{ MBq}$$

Das bekannte Verhältnis der Nieren-VOI am Summationsbild von 40,9 % lässt sich auf die Nieren-VOI-Auswertung der SPECT-Untersuchungen übertragen, die 24 und 72 Stunden nach ^{177}Lu -PSMA-Gabe angefertigt wurden. Dadurch ergeben sich überlagerungsfreie Aktivitäten von 45,69 und 23,79 MBq.

Mit den erhaltenen Werten kann der Verlauf der Aktivität über die Zeit graphisch dargestellt werden (Abbildung 18). Der Einstromvorgang des Radionuklids in die Niere wird durch den ersten ansteigenden Teil der Kurve abgebildet und wird hilfsweise mit einer effektiven Halbwertszeit h_1 von einer Stunde angenommen. Der zweite exponentiell abfallende Teil der Kurve wird mittels eines monoexponentiellen Fits dargestellt.

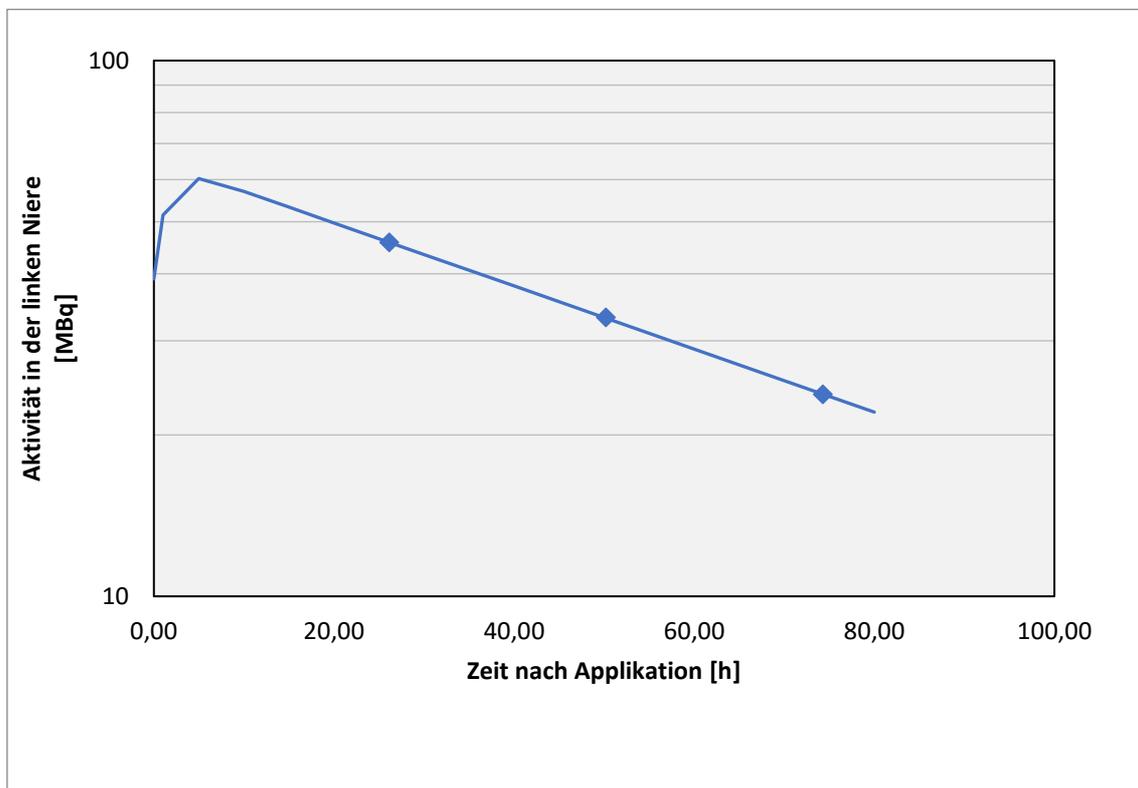


Abbildung 18: Zeitlicher Verlauf der Aktivität in der linken Niere nach ^{177}Lu -PSMA-Applikation

Wird der zweite monoexponentiell abfallende Teil bis zum Zeitpunkt 0 extrapoliert, erhält man die extrapolierte maximale Aktivität A_0 . In diesem Beispiel liegt diese bei 65,26 MBq.

Berechnung der Nierendosis

Mithilfe der Formel (11) und den gegebenen Werten ist es nun möglich, die Dosis D der linken Niere im 6. Applikationszyklus des Patienten zu bestimmen. Dabei werden zusätzlich die mittlere Energiedeposition ε von $2,36 \times 10^{-14} \frac{J}{\text{Zerfall}}$ und die Masse der Niere, die über die CT-Volumetrie bestimmt wurde und hier 172 g beträgt, eingesetzt.

$$D = 65,26 \times 10^6 \frac{\text{Zerfälle}}{s} \times \frac{2,36 \times 10^{-14} \frac{J}{\text{Zerfall}}}{0,172 \text{ kg} \times \ln(2)} \times \left(49,51 \text{ h} - \frac{49,51 \text{ h} \times 1 \text{ h}}{49,51 \text{ h} + 1 \text{ h}} \right) \times 3600 \frac{s}{h} = 2,23 \text{ Gy}$$

Auf das Ergebnis wird ein Anteil von 2 % addiert, um die Gammakomponente des ^{177}Lu miteinzubeziehen. Die absolute Dosis der linken Niere beträgt damit 2,28 Gy. Gemessen an der gegebenen Aktivität von 7,59 GBq beträgt die relative Nierendosis bzw. bei $0,30 \frac{\text{Gy}}{\text{GBq}}$.

4.2 Methode 2 der Nierendosimetrie

4.2.1 Ergebnisse

Die Methode 2 der Nierendosimetrie wurde auf dasselbe Patientenkollektiv wie die Methode 1 angewendet, sodass die allgemeinen Charakteristika des Kollektivs gleich und in Kapitel 4.1.1 *Ergebnisse* unter Methode 1 der Nierendosimetrie nachzulesen sind. 1.841 Nieren wurden dosimetrisch überwacht.

Tabelle 10: Ergebnisse der Nierendosimetrie: Verfahren 2.

		Mittelwert \pm Standardabweichung	Minimum	Maximum
Niere rechts	Masse m [g]	185,2 \pm 41,3	23,0	332,0
	Halbwertszeit $t_{1/2}$ [h]	31,9 \pm 9,8	12,5	98,3
	Schwächungskorrigierte			
	Effektivität $E_{f_{korrigiert}}$ $\left[\frac{\text{Counts}}{\text{MBq}}\right]$	3.481 \pm 481	1.967	5.351
	Aktivität 48 h p.i. [MBq]	60,8 \pm 28,2	5,3	173,9
	Absolute Dosis [Gy]	3,91 \pm 1,91	0,50	14,85
	Relative Dosis $\left[\frac{\text{Gy}}{\text{GBq}}\right]$	0,55 \pm 0,26	0,06	1,78
	Niere links	Masse m [g]	192,2 \pm 40,7	69,0
Halbwertszeit $t_{1/2}$ [h]		31,5 \pm 9,7	11,0	125,6
Schwächungskorrigierte				
Effektivität $E_{f_{korrigiert}}$ $\left[\frac{\text{Counts}}{\text{MBq}}\right]$		3.508 \pm 506	2.074	6.133
Aktivität 48 h p.i. [MBq]		61,0 \pm 28,2	6,4	181,1
Absolute Dosis [Gy]		3,78 \pm 1,83	0,52	13,87
Relative Dosis $\left[\frac{\text{Gy}}{\text{GBq}}\right]$		0,54 \pm 0,26	0,07	2,14

Die mittlere Nierendosis betrug $3,84 \pm 1,87$ Gy. Bezogen auf die applizierte Aktivität betrug die Dosis $0,54 \pm 0,26 \frac{\text{Gy}}{\text{GBq}}$.

In Abbildung 19 ist die auf die applizierte Aktivität bezogene Dosis je Niere dargestellt.

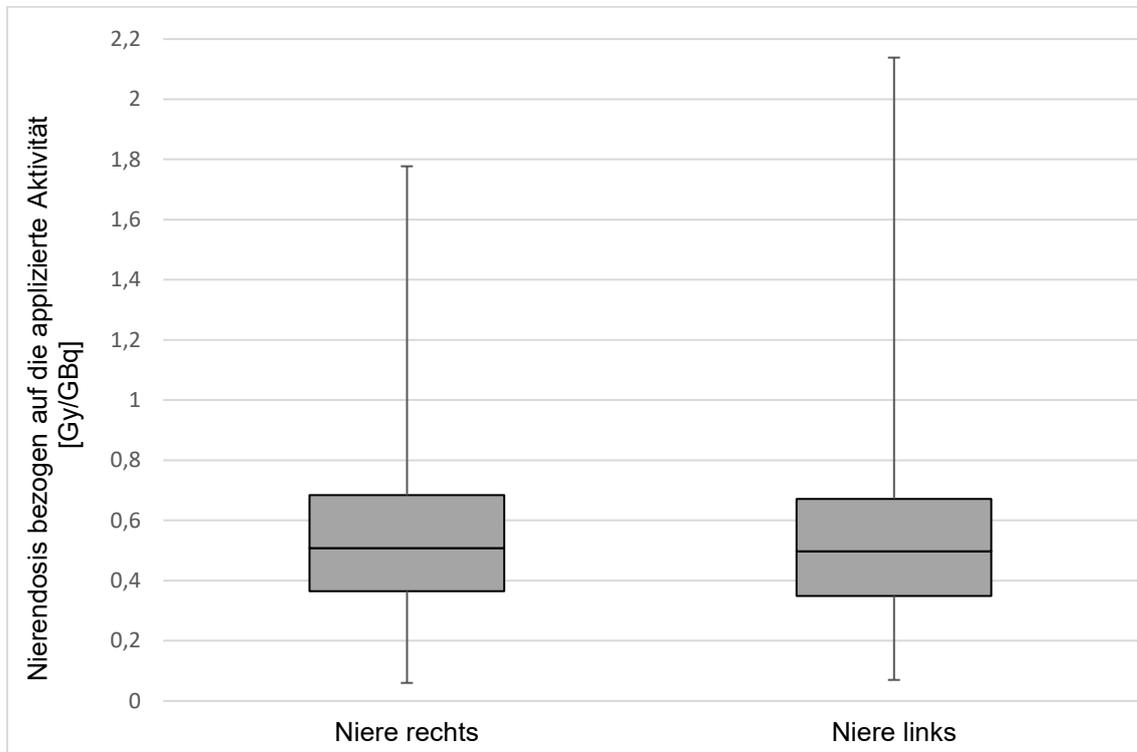


Abbildung 19: Boxplot der rechten und linken Nierendosis bezogen auf die applizierte Aktivität.

Darüber hinaus besteht eine geringe Korrelation (Korrelationskoeffizient $\rho = 0,09$) mit einem p-Wert von $< 0,05$ zwischen der applizierten Aktivität und der Nierendosis je gegebener Aktivität, innerhalb jedes Zyklus existiert jedoch keine signifikante Korrelation.

4.2.2 Beispielrechnungen

Zur Sicherstellung der Vergleichbarkeit wird auch mit diesem Verfahren der Nierendosisimetrie die Dosis der linken Niere des 1944 geborenen Patienten im 6. Zyklus der ^{177}Lu -PSMA-Therapie erläutert.

Berechnung der Halbwertszeit

Die Berechnung der Halbwertszeit erfolgt analog zum bereits unter dem Kapitel 4.1 Methode 1 der Nierendosisimetrie beschriebenen Verfahren einzig aus der

Zählrate der Nieren-VOI in den angefertigten SPECT-Aufnahmen 24, 48 und 72 Stunden nach Applikation von ^{177}Lu -PSMA und wird deswegen nicht noch einmal am Beispiel gezeigt. Die effektive Halbwertszeit h_2 beträgt 49,51 Stunden.

Berechnung der Aktivität

Bei jedem Patienten muss eine individuelle Effektivität $E_{f_{\text{korrigiert}}}$ bestimmt werden, um die Schwächung durch das die Nieren umfassende Gewebe zu ermitteln. Da ein individueller Körperbau mit der Position der Nieren in unterschiedlicher Tiefe des Körpers vorliegt, wird die aus den Nieren emittierende Strahlung des ^{177}Lu auch individuell unterschiedlich stark geschwächt.

Der Anteil der Schwächung wird über das Schwächungsgesetz in Formel (12) mit dem bereits in Kapitel 3.6.2.1 *Bestimmung der Schwächung* ermittelten Schwächungskoeffizienten μ von $0,108 \text{ cm}^{-1}$ und dem patientenindividuellen Abstand d der linken Niere zur Körperoberfläche des Patienten bestimmt. In diesem Beispiel wurde d in der CT-Komponente (Abbildung 20) des vor Beginn des Zyklus durchgeführten PET/CT bestimmt.

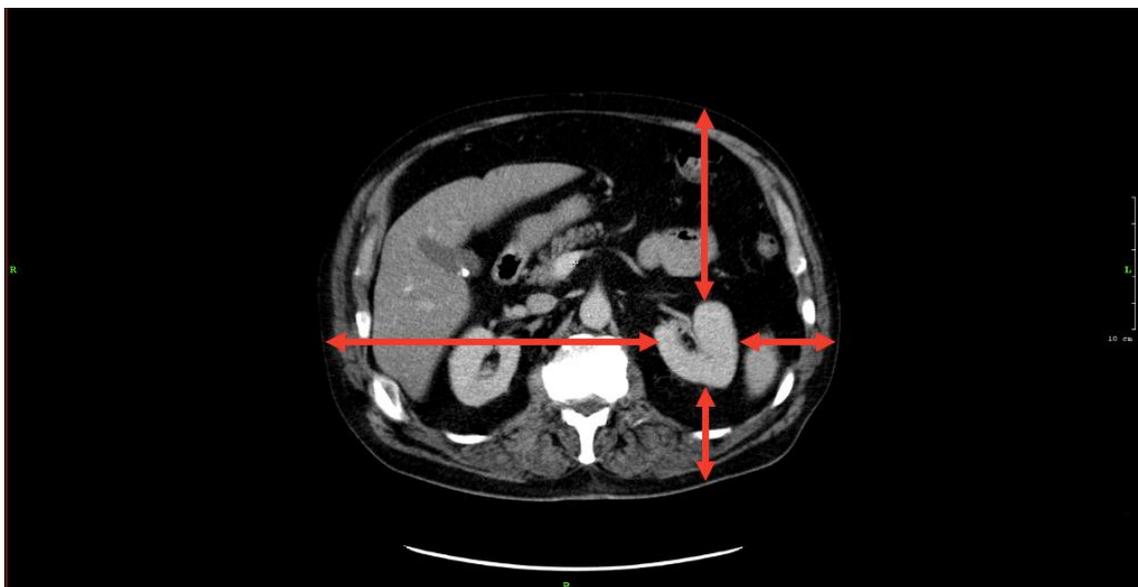


Abbildung 20: Axiales CT-Abdomen des Patienten.

Mit roten Pfeilen abgebildet sind die gemessenen Abstände der linken Niere zur Körperoberfläche des Patienten.

Tabelle 11: Im CT ermittelter Abstand der linken Niere zur Körperoberfläche des Patienten.

Abstand der Niere zur Körperoberfläche [cm]			
ventral	dorsal	rechts	links
16,2	4,1	23,3	5,8

Der Schwächungskoeffizient μ und der Nierenabstand d ergeben dann für jede Richtung einen durch die Schwächung reduzierten Anteil der Strahlung I_d , die mit Formel (12) ausgerechnet wird:

$$I_{d(ventral)} = 100 \% \times e^{-0,108 \text{ cm}^{-1} \times 16,2 \text{ cm}} = 17,38 \%$$

$$I_{d(dorsal)} = 100 \% \times e^{-0,108 \text{ cm}^{-1} \times 4,1 \text{ cm}} = 64,22 \%$$

$$I_{d(rechts)} = 100 \% \times e^{-0,108 \text{ cm}^{-1} \times 23,3 \text{ cm}} = 8,07 \%$$

$$I_{d(links)} = 100 \% \times e^{-0,108 \text{ cm}^{-1} \times 5,8 \text{ cm}} = 53,45 \%$$

$$I_{d(\text{Mittelwert})} = 35,78 \%$$

Nun kann die schwächungsfreie tomographische Sensibilität, also die Effektivität Ef von $10,22 \frac{\text{Counts}}{\text{MBq} \times \text{s}}$, mit der individuellen Schwächung des Patienten verrechnet werden, um eine patienteneigene schwächungskorrigierte Effektivität $Ef_{\text{korrigiert}}$ zu erhalten:

$$Ef_{\text{korrigiert}} = 0,3578 \times 10,22 \frac{\text{Counts}}{\text{MBq} \times \text{s}} = 3,657 \frac{\text{Counts}}{\text{MBq} \times \text{s}}$$

Mit $Ef_{\text{korrigiert}}$ und den Zählraten $C_{\text{SPECT}(t)}$ aus der Nieren-VOI der SPECT-Aufnahmen 24, 48 und 72 Stunden nach Applikation des Radiotherapeutikums kann mit Formel (13) dann die Aktivität $A(t)$ der linken Niere zum Zeitpunkt t nach Applikation von $^{177}\text{Lu-PSMA}$ schwächungskorrigiert bestimmt werden.

$$A(24h) = \frac{233,37 \frac{\text{Counts}}{s}}{3,657 \frac{\text{Counts}}{\text{MBq} \times s}} = 63,81 \text{ MBq}$$

$$A(48h) = \frac{169,21 \frac{\text{Counts}}{s}}{3,657 \frac{\text{Counts}}{\text{MBq} \times s}} = 46,27 \text{ MBq}$$

$$A(72h) = \frac{121,51 \frac{\text{Counts}}{s}}{3,657 \frac{\text{Counts}}{\text{MBq} \times s}} = 33,23 \text{ MBq}$$

Mit den berechneten Aktivitäten kann eine Zeit-Aktivitäts-Kurve (Abbildung 21) erstellt werden. Die effektive Halbwertszeit h_1 des als Einstromvorgang des Radionuklids in die Niere definierte erste ansteigende Teil der Kurve wird hilfsweise als eine Stunde definiert. Der zweite exponentiell abfallende Teil der Kurve wird mittels eines monoexponentiellen Fits dargestellt, seine Halbwertszeit entspricht der effektiven Halbwertszeit h_2 von 49,51 h.

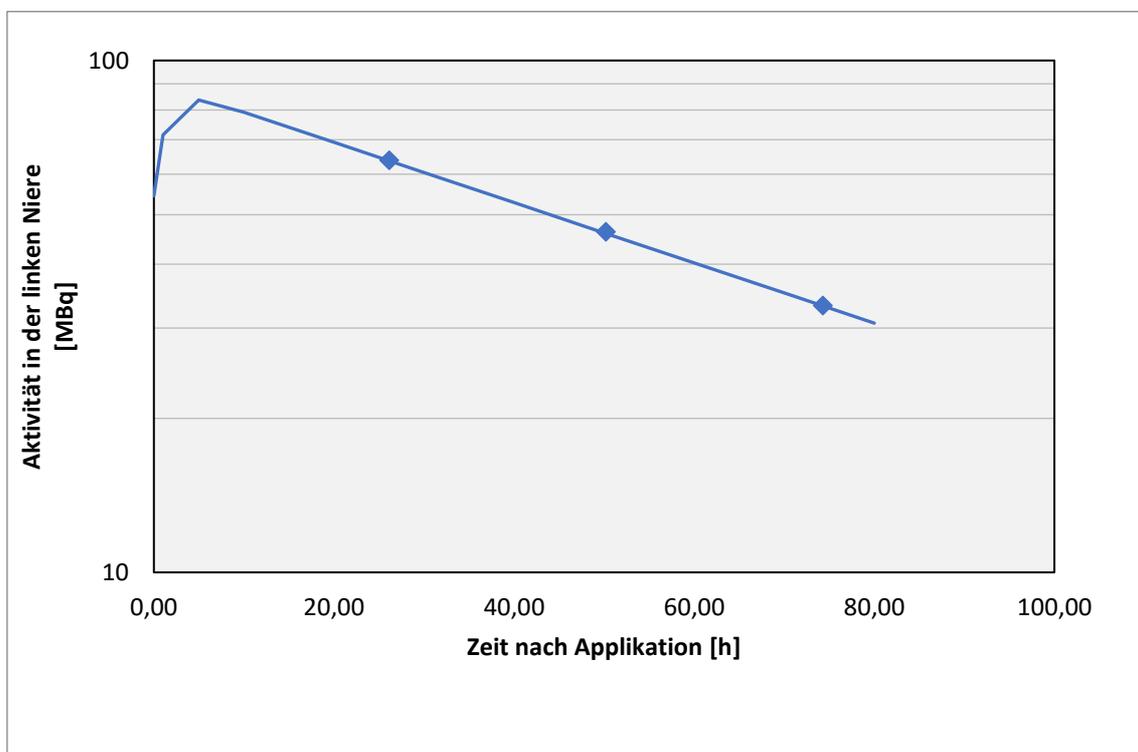


Abbildung 21: Zeitlicher Verlauf der Aktivität in der linken Niere nach ^{177}Lu -PSMA-Applikation.

Wird der zweite monoexponentiell abfallende Teil bis zum Zeitpunkt 0 extrapoliert, erhält man die extrapolierte maximale Aktivität A_0 . In diesem Beispiel liegt diese bei 90,55 MBq.

Berechnung der Nierendosis

Wie auch bei der Methode 1 der Nierendosimetrie wird Formel (11) verwendet, um die Dosis der linken Niere zu berechnen. Dabei werden zusätzlich die mittlere Energiedeposition ε von $2,36 \times 10^{-14} \frac{J}{\text{Zerfall}}$ und die Masse der Niere, die über die CT-Volumetrie bestimmt wurde und hier 172 g beträgt, eingesetzt.

$$D = 90,55 \times 10^6 \frac{\text{Zerfälle}}{s} \times \frac{2,36 \times 10^{-14} \frac{J}{\text{Zerfall}}}{0,172 \text{ kg} \times \ln(2)} \times \left(49,51 \text{ h} - \frac{49,51 \text{ h} \times 1 \text{ h}}{49,51 \text{ h} + 1 \text{ h}} \right) \times 3600 \frac{s}{h} = 3,13 \text{ Gy}$$

Auf das Ergebnis wird ein Anteil von 2 % addiert, um die Gammakomponente des ^{177}Lu miteinzubeziehen. Die absolute Dosis der linken Niere beträgt damit 3,19 Gy. Die relative Dosis bezogen auf die applizierte Aktivität beträgt $0,42 \frac{\text{Gy}}{\text{GBq}}$.

Die durch Methode 2 berechnete relative Nierendosis von $0,42 \frac{\text{Gy}}{\text{GBq}}$ entspricht im Vergleich zur Nierendosis aus der Methode 1 von $0,30 \frac{\text{Gy}}{\text{GBq}}$ dem 1,4-fachen.

4.3 Vergleich der beiden Methoden der Nierendosimetrie

Zur besseren Übersichtlichkeit sind in der folgenden Tabelle 12 die Ergebnisse der beiden Methoden der Nierendosimetrie vergleichend dargestellt.

Tabelle 12: Vergleich der Ergebnisse der beiden Methoden der Nierendosimetrie.

Methode	Rechte Niere		Linke Niere		Mittelwert	
	1	2	1	2	1	2
Aktivität 48 h p.i. [MBq]	33,2 ± 16,1	60,8 ± 28,2	33,2 ± 15,9	61,0 ± 28,2	33,2 ± 16,0	60,9 ± 28,2
Dosis $\left[\frac{\text{Gy}}{\text{GBq}} \right]$	0,30 ± 0,14	0,55 ± 0,26	0,29 ± 0,14	0,54 ± 0,26	0,29 ± 0,14	0,54 ± 0,26

Im Mittel unterscheiden sich die Ergebnisse der Nierendosen der Methode 1 und 2 um einen Faktor von 1,90.

Auch eine in Abbildung 22 vergleichende Darstellung der Nierenaktivitäten über die Zeit zeigt eine Abweichung zwischen Methode 1 und 2 mit diesem ermittelten Faktor.

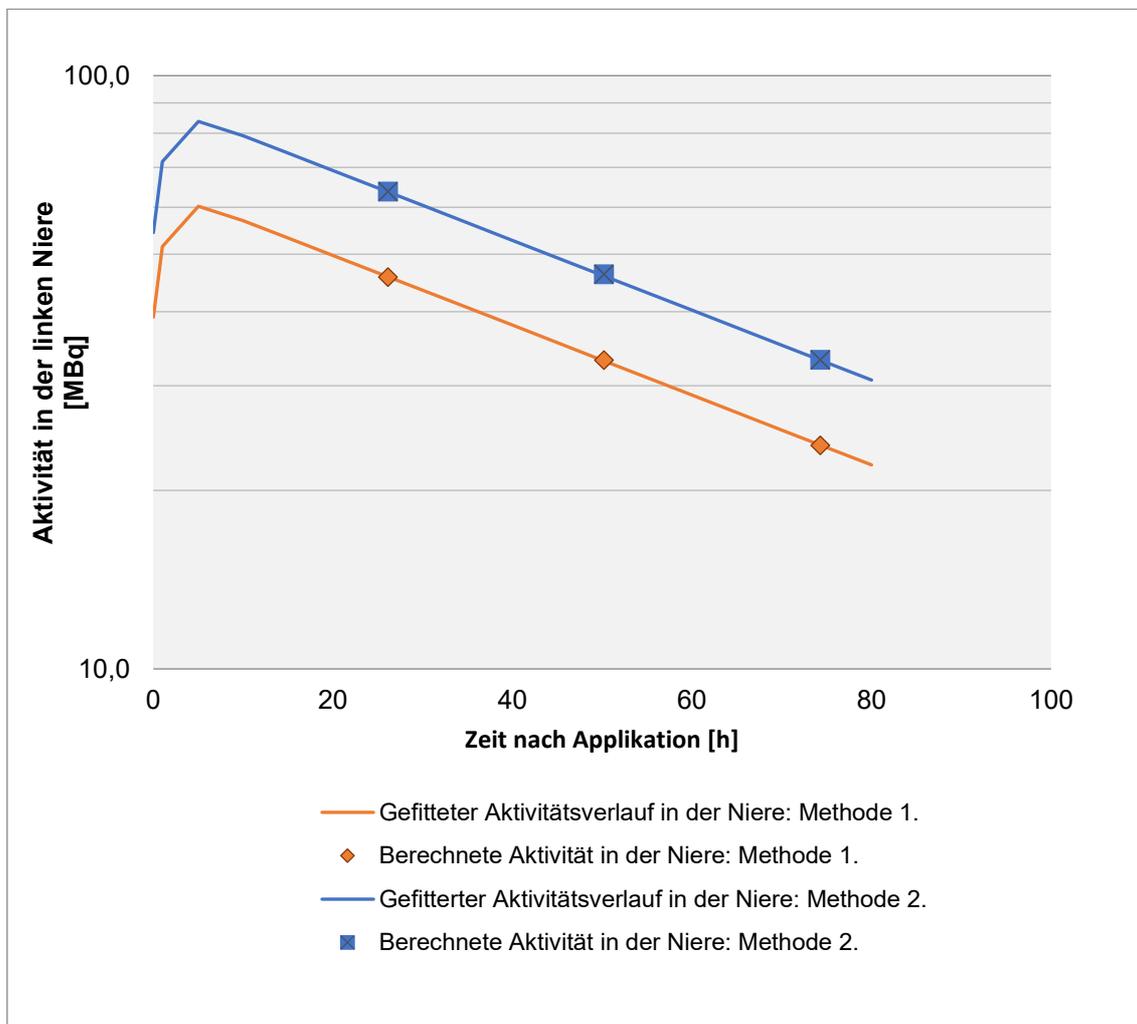


Abbildung 22: Vergleich der Aktivitätsverläufe der beiden Methoden der Nierendosimetrie anhand der ermittelten Nierenaktivität im 6. Zyklus des Beispielpatienten.

4.3.1 Nierendosis im Verlauf der Therapiezyklen

Da bis zu 14 Therapiezyklen mit ^{177}Lu -PSMA durchgeführt wurden, konnte über den zeitlichen Verlauf die Nierendosis beobachtet werden. In Abbildung 23 zeigt sich ein deutlicher Anstieg der Nierendosis mit einem ersten kleinen Maximum im siebten und einem zweiten größeren Maximum im zwölften Zyklus. Dabei

werden für beide Nieren gemittelte Werte im sechsten Zyklus von 172 und 208 % und im zwölften Zyklus 217 und 231 % verglichen mit der Nierendosis im ersten Therapiezyklus jeweils für die Methode 1 und 2 der Nierendosimetrie erreicht.

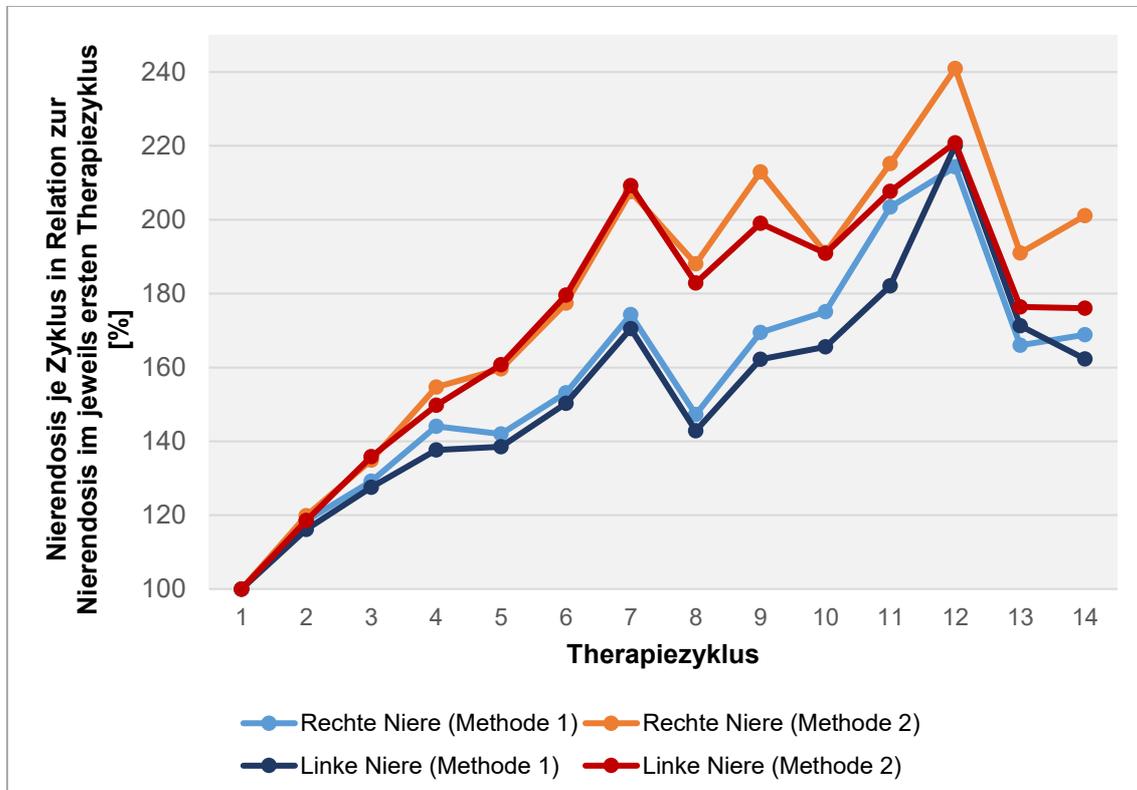


Abbildung 23: Relative Nierendosis in $\frac{\text{Gy}}{\text{GBq}}$ aller 196 Patienten im Verlauf der Therapiezyklen prozentual zur Dosis des ersten durchgeführten Zyklus des jeweiligen Patienten. Die Nierendosis des ersten Zyklus als 100 % gesetzt. Bei der Angabe der Therapiezyklen findet keine Differenzierung zwischen Erst- und Re-Therapie statt.

Die Methode 2 erreicht bei beiden Maxima höhere Werte, obwohl die Nierendosis in Bezug zum erreichten Wert im ersten Therapiezyklus gesetzt wurde und somit die absolute Dosis bezogen auf die applizierte Aktivität unbedeutend ist.

5 Diskussion

Bei der Behandlung von Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit ^{177}Lu -PSMA ist eine Erfassung der Dosis der Risikoorgane nicht verpflichtend, jedoch insbesondere bei repetitiver Durchführung der Therapie relevant, um die kumulative Dosis überwachen zu können. Das Prozedere stützt sich aktuell lediglich auf Konsensusempfehlungen, wobei sich die Durchführung mittels SPECT/CT in den meisten deutschen Zentren etabliert hat.

Da die Niere eine natürliche Expression von PSMA aufweist und darüber hinaus das Radionuklid eliminiert, ist insbesondere dieses Organ ein Risikoorgan bei der Therapie mit ^{177}Lu -PSMA und eine dosimetrische Überwachung gerechtfertigt. Dargestellt wurden zwei verschiedene Methoden der intratherapeutischen Nierendosimetrie unter ^{177}Lu -PSMA-Therapie mit ausschließlich konventioneller nuklearmedizinischer Diagnostik.

Mit einer Anzahl von 196 Patienten mit 926 Therapiezyklen konnten Ergebnisse mit hoher Aussagekraft gewonnen werden, die im Folgenden mit bereits vorliegenden Literaturdaten verglichen und anhand dieser evaluiert werden.

5.1 Interpretation der Ergebnisse

Zu bestimmende Parameter der Dosimetrie waren die effektive Halbwertszeit h_2 und die Aktivität der Nieren $A(t)$ im zeitlichen Verlauf. Da die Bestimmung der effektiven Halbwertszeit bei beiden Methoden auf die gleiche Weise erfolgte, ist die Methodik der Aktivitätsbestimmung der relevante Aspekt, aus dem die unterschiedlichen Ergebnisse für die Nierendosis resultieren und der deswegen hier vorwiegend beleuchtet wird.

Die Aktivität konnte unter Anwendung des Messprotokolls beider Verfahren sowohl mit der Gammasonde und Ganzkörperszintigraphien bei Methode 1 als auch mithilfe des Torso-Phantoms bei Methode 2 jederzeit zuverlässig bestimmt werden. Dies erlaubt eine Kontrolle des Ausmaßes der schädigenden Wirkung der radioaktiven Strahlung auf physiologisches Gewebe und die Prävention von möglichen Nachwirkungen.

Jedoch weisen die Ergebnisse der beiden Methoden bei Anwendung auf dasselbe Kollektiv einen nennenswerten Unterschied auf. Die Nierendosis bezogen auf die applizierte Aktivität betrug $0,29 \pm 0,14 \frac{\text{Gy}}{\text{GBq}}$ bei Methode 1 und $0,54 \pm 0,26 \frac{\text{Gy}}{\text{GBq}}$ bei Methode 2.

Es existieren offizielle Grenzen für eine Maximaldosis für jedes Risikoorgan, die aus bereits gut verstandenen Mechanismen aus der Strahlentherapie übernommen worden sind. Bei fehlender renaler Risikokonstellation kann die radiotherapeutisch bekannte Dosisgrenze von 23 Gy auf 40 Gy ausgeweitet werden.^{85,86}

Bei einer applizierten Aktivität von 6 GBq je Zyklus wären auf Basis dessen bei Methode 1 ein Maximum von 22 Zyklen und bei Methode 2 12 Zyklen möglich, wohingegen sich dies unter Anwendung des bestimmten Maximalwertes der Nierendosis bei Methode 1 auf 6 Zyklen und Methode 2 auf 3 Zyklen verringert.

Weder durch die Auswertung der Nierendosis mit der Methode 1 noch der Methode 2 wurde der kumulative Dosisgrenzwert der Nieren erreicht. Somit konnte eine sichere dosimetrische Überwachung der Niere gewährleistet werden.

Zur Verifikation der Ergebnisse werden bereits veröffentlichte Studien zur Nierendosimetrie mit ihrer dosimetrischen Methodik vergleichend herangezogen. Da die in bisherigen Studien durchgeführte Bestimmung der Nierendosis an Kollektiven von maximal 30 Patienten erfolgte, ist ein Vergleich allerdings nur eingeschränkt möglich.

Die Nierendosis bewegt sich in den meisten anderen Studien zwischen 0,4 und $0,8 \frac{\text{Gy}}{\text{GBq}}$.^{80,87,88,90–92}

Das Ergebnis der Nierendosis der Methode 1 mit $0,29 \pm 0,14 \frac{\text{Gy}}{\text{GBq}}$ ist vergleichsweise gering. Einzig die Studien von Violet et al. sowie Götz et al. erreichen ein ähnlich niedriges Ergebnis von $0,39 \pm 0,15 \frac{\text{Gy}}{\text{GBq}}$ und $0,39 \pm 0,11 \frac{\text{Gy}}{\text{GBq}}$ für die Nierendosis. In beiden Studien wurde die Dosimetrie nicht mit konventioneller nuklearmedizinischer Diagnostik durchgeführt, sondern

beinhalteten mindestens eine SPECT/CT-Komponente, mit der eine Korrektur der Schwächung und Streuung möglich war.^{81,94} Insbesondere bei Violet et al. ergaben sich Ergebnisse mit einer hohen Aussagekraft, da mit einer Anzahl von 30 Patienten verhältnismäßig viele Nierendosen ausgewertet wurden.

Das in Methode 2 bestimmte Ergebnis von $0,54 \pm 0,26 \frac{\text{Gy}}{\text{GBq}}$ liegt nahe an den von Delker et al., Hohberg et al. und Fendler et al. ermittelten Nierendosen von jeweils $0,61 \pm 0,18 \frac{\text{Gy}}{\text{GBq}}$, $0,53 \pm 0,17 \frac{\text{Gy}}{\text{GBq}}$ und $0,55 \pm 0,25 \frac{\text{Gy}}{\text{GBq}}$.

Delker et al. nutzten die SPECT/CT-Modalität und eine quantitative 3D-SPECT-OSEM-Rekonstruktion, mit der die Korrektur von Schwächung, Streuung und Detektorunschärfe möglich waren. Allerdings wurde die Dosimetrie lediglich an fünf Patienten durchgeführt. Eine Aussagekraft bezüglich des Ergebnisses für die Nierendosis ist daher eingeschränkt.⁸⁷

Hohberg et al. dagegen arbeiteten genauso wie in der hier vorgestellten Methode 1 mit Gammasondenmessungen und Szintigraphien. Eine Schwächungs- und Untergrundkorrektur wurden durchgeführt, wohingegen eine Streukorrektur nicht erfolgte, was zu einem fehlerhaft zu hohen Ergebnis führen könnte.⁸⁰

Fendler et al. führten die Dosimetrie nach derselben Methodik wie Delker et al. durch, fügten aber zu festen Zeitpunkten nach Radionuklid-Applikation ein kraniales SPECT/CT hinzu. Hier wurde die Nierendosis von 15 Patienten ausgewertet.⁸⁸

Baum et al., Kabasakal et al., Okamoto et al., Yadav et al., Rinscheid et al. und Sarnelli et al. ermittelten höhere Nierendosen als in den beiden hier vorgestellten Methoden.^{89–93,95}

Baum et al., Kabasakal et al., Rinscheid et al. und Yadav et al. nutzten dabei alle zur Dosisbestimmung mehrere im zeitlichen Verlauf erstellte Szintigramme und ein einmalig angefertigtes SPECT/CT. Die Ergebnisse der Nierendosis wiesen mit jeweils $0,8 \pm 0,4 \frac{\text{Gy}}{\text{GBq}}$, $0,82 \pm 0,25 \frac{\text{Gy}}{\text{GBq}}$, $0,68 \pm 0,24 \frac{\text{Gy}}{\text{GBq}}$ und $0,99 \pm 0,31 \frac{\text{Gy}}{\text{GBq}}$ trotz ähnlicher Methodik der Dosimetrie Abweichungen auf.^{89,90,93,95}

Einerseits kann dieser Umstand auf die niedrige Anzahl der in die jeweilige Kohorte eingeschlossenen Patienten zurückzuführen sein. Beispielsweise führten

Kabasakal et al. eine Nierendosimetrie lediglich an sechs Patienten durch,⁸⁹ während Rinscheid et al. ihre Methode auf 13 virtuelle Patienten anwendeten.⁹⁵ Andererseits ist bei Baum et al. und Rinscheid et al. nicht ersichtlich, ob eine Korrektur von Schwächung, Streuung und Totzeit erfolgt ist.^{90,95} Auch Kabasakal et al. erwähnten nur eine Streuungs- und Schwächungskorrektur.⁸⁹

Sarnelli et al. führten unter Streuungs- und Schwächungskorrektur eine Dosimetrie mittels Szintigrammen und Blutentnahmen, die zum jeweils gleichen Zeitpunkt abgenommen wurden, durch. Insgesamt 9 Patienten wurden so dosimetrisch überwacht und eine Nierendosis von $0,67 \pm 0,27 \frac{Gy}{GBq}$ bestimmt.⁹¹

Okamoto et al. dagegen führten die Nierendosimetrie ebenso wie in der hier vorgestellten Methode 1 mit Messungen mit der Gammasonde und Szintigrammen durch, allerdings wurden keine Schwächungs- oder Streukorrektur durchgeführt. Dies resultierte in einem Ergebnis für die Nierendosis von $0,72 \pm 0,21 \frac{Gy}{GBq}$.⁹²

5.1.1 Nierendosimetrie: Methode 1

Die Methode 1 der Nierendosimetrie umfasst Erhebung von Daten mittels SPECT, Messungen mit der Gammasonde und Szintigrammen. Die Werte können nur mit einer bestimmten Genauigkeit ermittelt werden, sodass sich Limitationen der Methode ergeben, die berücksichtigt werden müssen. Zudem setzt sich die Methode aus mehreren Einzelschritten mit der Erhebung von Daten aus unterschiedlichen Modalitäten zusammen, sodass allein dies zu einer höheren Fehleranfälligkeit führt als Methoden, die weniger Einzelschritte beinhalten.

Es erfolgten eine Totzeit-, Streu-, und Untergrundkorrektur. Ebenfalls wurde die Gammakomponente von ¹⁷⁷Lu in die Berechnung miteinbezogen.

5.1.1.1 Bestimmung des individuellen Kalibrierfaktors

Bei der Ermittlung des individuellen Kalibrierfaktors wird das untergrundkorrigierte geometrische Mittel $\bar{x}_{geom_{UGkorrigiert}}$ der Gammasondenmessungen herangezogen. Dies gibt jedoch nur einen exakten Wert wieder, sollte nur eine Strahlenquelle in einem homogenen Verteilungsvolumen vorhanden sein. Da dies jedoch bei der Messung von aus dem menschlichen Körper austretenden Gammaquanten eines Radionuklids, das sich in jeglichem PSMA exprimierendem Gewebe anreichert, nicht zutrifft, handelt es sich bei dem geometrischen Mittel um einen Wert mit einem unbekanntem Fehler.

Überdies birgt die Verwendung von Mittelwerten jedoch insbesondere bei großen Abweichungen innerhalb der erhobenen Einzelwerte stets die Gefahr, mit einem Wert zu arbeiten, der den tatsächlichen Wert nicht adäquat abbildet. Bei der vorgestellten Methode wurde ein Mittelwert aus lediglich zwei Einzelwerten gebildet.

Diese Fehleranfälligkeit könnte minimiert werden, indem möglichst viele Einzelmessungen erfolgen, da so mögliche Werte, die dem tatsächlichen Wert nicht nahekommen, für den Mittelwert nur noch eine untergeordnete Rolle spielen.

Eine weitere Fehleranfälligkeit bei der Erstellung des Kalibrierfaktors ist die fortschreitende Verteilung des Radiopharmakons innerhalb des Körpers. Befindet sich dieses kurz nach Applikation überwiegend noch im Blutpool, hat es sich bei den späteren Messungen mit der Gammasonde im gesamten Körper und dabei insbesondere im Gewebe mit PSMA-Expression, wie dem des Prostatakarzinoms und der Nieren, verteilt. Dies resultiert in einem unbekanntem Fehler des Kalibrierfaktors, mit dem eine fehlerbehaftete Aktivität in der Niere und dementsprechend eine unpräzise Nierendosis berechnet wird.

5.1.1.2 Berechnung der Halbwertszeit

Zur Bestimmung der Halbwertszeit h_2 werden die drei erstellten SPECT-Aufnahmen herangezogen.

Eine mögliche Fehlerquelle ist das Einzeichnen der ROI um die Nieren. Um eine möglichst kontinuierliche Qualität bei der Erstellung der Nieren-ROIs zu gewährleisten, erfolgte das Einzeichnen durch ausschließlich eine Mitarbeiterin. Aus den gewonnenen Daten erfolgt eine exponentielle Kurvenanpassung. Auch hier erfolgt lediglich eine Näherung an die tatsächliche Halbwertszeit h_2 durch die Verwendung von drei Messwerten. Eine genauere Bestimmung der Halbwertszeit wäre durch die Erhebung von mehr Messwerten vor allem zu einem späteren Zeitpunkt, beispielsweise eine Woche nach ^{177}Lu -PSMA-Applikation, möglich. Insbesondere der weitere Verlauf der zweiten Phase mit der Halbwertszeit h_2 wäre dadurch biexponentiell darstellbar, wodurch die Genauigkeit des Wertes für die Halbwertszeit deutlich erhöht werden könnte.

5.1.1.3 Berechnung der Aktivität

Durch die fehlende CT-Komponente bei der Erstellung der SPECT-Aufnahmen konnte keine Schwächungskorrektur der gemessenen Zählrate erfolgen, sodass hier von einer Unterschätzung der Zählrate ausgegangen werden muss. Dies ist auch bei dem zeitlich korrelierenden Szintigramm der Fall. Dementsprechend ist anzunehmen, dass ein niedrigerer Wert als die tatsächliche Nierendosis ermittelt wird.

Die Ermittlung der extrapolierten maximalen Aktivität A_0 in der Niere basiert desgleichen auf einer Kurvenanpassung von drei im zeitlichen Verlauf ermittelten Aktivitäten, sodass die Abweichung nur einer der Aktivitäten schon zu einer Abweichung vom tatsächlichen Wert von A_0 führen kann. Eine sicherere Bestimmung ist wiederum durch die Erhebung von Daten zu mehr als drei Zeitpunkten möglich, erfordert dementsprechend jedoch auch die Anfertigung von mehr SPECT-Aufnahmen.

5.1.1.4 Berechnung der Nierendosis

Zur letztendlichen Berechnung der Nierendosis wurde die Dichte der Niere näherungsweise als die von Wasser angenommen. Dies ist lediglich eine Näherung und da das Nierengewebe in der Regel eine etwas größere Dichte als Wasser aufweisen sollte, wird die Masse der Niere leicht unterschätzt und die bestimmte Dosis folglich etwas überschätzt.

5.1.2 Nierendosimetrie: Methode 2

Die Methode 2 der Nierendosimetrie basiert sowohl auf den sequentiell erstellten SPECT-Aufnahmen als auch auf Messungen mit einem Torso-Phantom. Sie beinhaltet wesentlich weniger Schritte als die Dosimetrie der Methode 1, weshalb von einer im Vergleich verringerten Fehleranfälligkeit ausgegangen werden kann.

Eine Totzeit- und Streukorrektur wurden durchgeführt. Auch die Gammakomponente von ^{177}Lu wurde in der Auswertung berücksichtigt.

Um der patienteneigenen Schwächung durch das die Nieren umgebende Gewebe Rechnung zu tragen, wurde eine individuelle Effektivität der Schwächung berechnet, die in der weiteren Nierendosimetrie berücksichtigt wurde.

Auch diese Methode ist in ihrer Genauigkeit der Ergebnisse limitiert.

5.1.2.1 Messungen mit dem Phantom

Die Messungen mit dem Torso-Phantom erfolgten im Vorfeld zunächst zur Quantifizierung der Schwächung innerhalb des Phantoms mit darauffolgender Bestimmung einer Effektivität. Diese wurde in der folgenden patienteneigenen dosimetrischen Auswertung der Nieren genutzt, um die individuelle Schwächung der registrierten Zählrate durch das um die Nieren befindliche Gewebe möglichst genau abzubilden.

Da sich die durch das Phantom bestimmte Effektivität auf die physische Formung desselben bezieht, ist die Dosisbestimmung mit dieser Methode am genauesten, wenn der Körper des Patienten im Transversalschnitt ähnlich wie das Phantom eine elliptische Form aufweist. Des Weiteren umfasste das Phantom keine Arme, sodass die Arme des Patienten bei der Erstellung der SPECT-Aufnahmen einen

Störfaktor darstellen, da diese möglicherweise im Strahlengang liegen und so ihrerseits eine Schwächung der Zählrate verursachen können.

Auch die Nieren des Phantoms sind mit einer festgesetzten Masse nicht repräsentativ für die unterschiedlichen Volumina der Nieren der Patientenkohorte. Hier erfolgte keine Anpassung der Nierenmasse des Phantoms zur Nierenmasse des jeweiligen Patienten.

Auch wurde für die Bestimmung der Effektivität, die mit dem Phantom ermittelt wurde und auf die Patientendosimetrie angewendet wird, mit der Schwächung durch Wasser simuliert. Da das Gewebe des menschlichen Körpers unterschiedliche Dichten aufweist und in der Summe nur annähernd die Dichte von Wasser aufweist, ergibt sich hier ein unbekannter systematischer Fehler, der eine größere Schwächung der Zählrate vermuten lässt, als durch diese Methodik erfasst wird.

Auch bei der Bestimmung des Schwächungskoeffizienten μ wird eine Dichte des Körpers von $1 \frac{g}{cm^3}$ zugrunde gelegt, sodass auch hier ein systematischer Fehler erwartet werden muss.

5.1.3 Abschließendes Fazit

Eine Dosimetrie der Nieren sollte aufgrund der geringeren Fehleranfälligkeit der Methode 2, aber auch durch die durch Abbildung 23 ersichtliche verbesserte Detektierung von Maxima der Nierendosis innerhalb des Verlaufs der Therapiezyklen durch Methode 2 der Nierendosimetrie vorzugsweise mit dieser erfolgen. Die Methode 1 hingegen sollte aufgrund der deutlich niedrigeren Ergebnisse der Nierendosis mit Gefahr der Unterschätzung dieser und damit erhöhtem Risiko einer Nierentoxizität nach mehreren durchgeführten Therapiezyklen verworfen werden.

5.2 Ausblick

Für die Nierendosimetrie unter ^{177}Lu -PSMA-Therapie gibt es bis heute lediglich Handlungsempfehlungen. Dies führt zu einer bestehenden uneinheitlichen oder gar fehlenden Durchführung der dosimetrischen Überwachung der Niere.

Um ein vereinheitlichtes Vorgehen zu gewährleisten, sind mehr Studiendaten erforderlich, um die Validität von Handlungsempfehlungen betonen bzw. diese optimieren zu können.

Ein erster Vorstoß ist die 2019 von der European Association of Nuclear Medicine (EANM) veröffentlichte Verfahrensrichtlinie zur intratherapeutischen Dosimetrie.⁶⁸ Hier werden allerdings auf Studien mit einer lediglich kleinen Kohorte zurückgegriffen, sodass Bedarf bei der Erstellung großer prospektiv und über einen langen Beobachtungszeitraum durchgeführter Studien besteht, um die Wahrscheinlichkeit einer Nephrotoxizität auch nach Beendigung der Radionuklidtherapie quantifizieren zu können.

5.2.1 Dosimetrie im Verlauf der Therapiezyklen

Im Verlauf der Radionuklidtherapie sinkt bei Therapieansprechen die Tumorlast. Da ¹⁷⁷Lu-PSMA nun weniger im Tumorgewebe akkumuliert, reichert es sich vermehrt im Normalgewebe an oder wird renal eliminiert.⁹⁷ Aufgrund dessen ist eine erhöhte Nierendosis vornehmlich in den späteren Zyklen zu erwarten. Ein erstes Indiz dafür ist der in dieser Arbeit ermittelte Verlauf der Nierendosis über die Therapiezyklen (s. dazu Abbildung 23). Daher kann es sinnvoll sein, eine höhere Therapieaktivität in den ersten Zyklen zu verabreichen, wohingegen bei stetem Ansprechen diese im Verlauf reduziert werden sollte, um die kumulative Dosis der Risikoorgane zu minimieren.

Aufgrund dessen, dass in Abbildung 23 die Nierendosis im Verhältnis zum Therapiezyklus nicht zwischen Erst- und Re-Therapie differenziert wird und damit ein möglicher Störfaktor aufgrund einer elongierten Pause zwischen zwei Therapiezyklen vorliegt, sollte eine genaue Quantifizierung des Zusammenhanges zwischen Therapieansprechen und Dosis der Risikoorgane, insbesondere der Niere, mit einer möglichen Konsequenz für eine individuelle Bestimmung der Therapieaktivität in jedem Zyklus in zusätzlichen Studien weiter erörtert werden.

Die in Abbildung 23 ersichtlichen Maxima im siebten und zwölften Zyklus könnten darauf zurückzuführen sein, dass oftmals nach diesen ein stabiler Zustand hinsichtlich der Tumorlast bestand und deswegen eine vergleichsweise lange

Zeit ohne weitere Therapiezyklen verstrich, bevor bei wieder steigender Tumorlast mit der ^{177}Lu -PSMA-Therapie fortgesetzt wurde bzw. eine Re-Therapie stattfand. Dementsprechend würde bei erneut hoher Tumorlast das Radionuklid wieder vorwiegend im Tumorgewebe und weniger in den Nieren akkumulieren. Dies würde wiederum eine niedrigere Nierendosis als im vorangegangenen Zyklus bedingen.

Denkbar wäre jedoch auch, dass die Therapie nach erfolgtem siebten Zyklus an Effektivität verliert und das Radionuklid sich vermehrt im physiologischen, statt im Tumorgewebe anreichert.

Über die genauen Ursachen der temporären Verringerung der Nierendosis nach dem siebten und zwölften Zyklus im Vergleich zu den vorherigen Zyklen kann hier keine valide Aussage getroffen werden. Diese sind somit ebenfalls Gegenstand weiterer Studien.

Des Weiteren sind die in der nuklearmedizinischen Therapie verwendeten Dosisgrenzwerte der Risikoorgane allesamt aus der Strahlentherapie entnommen. Ein direkter Vergleich zwischen der hochenergetischen Photonenstrahlung, die in der Regel bei der perkutanen Bestrahlung zum Einsatz kommt, und dem intravenös verabreichten Betastrahler mit zusätzlicher Gammakomponente erscheint jedoch schwierig. Darüber hinaus erfolgt die strahlentherapeutische Bestrahlung über einen Zeitraum von wenigen Minuten am Tag, während das intravenöse Radionuklid dauerhaft im Tumorgewebe verbleibt. An dieser Stelle sind Studien für gegebenenfalls neu angepasste Dosisgrenzwerte bezogen auf intravenöse Radionuklidtherapien notwendig, um die tatsächlich erforderliche Limitierung der Risikoorgandosis zu evaluieren.

6 Literaturverzeichnis

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 2019;144(8):1941-1953. doi:10.1002/ijc.31937
2. Bell KJL, Del Mar C, Wright G, Dickinson J, Glasziou P. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *Int J Cancer*. 2015;137(7):1749-1757. doi:10.1002/ijc.29538
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):359-386. doi:10.1002/ijc.29210
4. Robert Koch-Institut (Hrsg.) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.). Krebs in Deutschland für 2015/2016. 12. Ausgabe. *Berlin*. 2019.
5. Hemminki K. Familial risk and familial survival in prostate cancer. *World J Urol*. 2012;30(2):143-148. doi:10.1007/s00345-011-0801-1
6. Jansson KF, Akre O, Garmo H, et al. Concordance of tumor differentiation among brothers with prostate cancer. *Eur Urol*. 2012;62(4):656-661. doi:10.1016/j.eururo.2012.02.032
7. Bratt O, Drevin L, Akre O, Garmo H, Stattin P. Family history and probability of prostate cancer, differentiated by risk category: a nationwide population-based study. *J Natl Cancer Inst*. 2016;108(10):djw110. doi:10.1093/jnci/djw110
8. Randazzo M, Müller A, Carlsson S, et al. A positive family history as a risk factor for prostate cancer in a population-based study with organised prostate-specific antigen screening: results of the Swiss European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC, Aarau). *BJU Int*. 2016;117(4):576-583. doi:10.1111/bju.13310
9. Zhao J, Stockwell T, Roemer A, Chikritzhs T. Is alcohol consumption a risk factor for prostate cancer? A systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2016;16(1):845. doi:10.1186/s12885-016-2891-z
10. Islami F, Moreira DM, Boffetta P, Freedland SJ. A systematic review and

- meta-analysis of tobacco use and prostate cancer mortality and incidence in prospective cohort studies. *Eur Urol.* 2014;66(6):1054-1064.
doi:10.1016/j.eururo.2014.08.059
11. Jiang J, Li J, Zhang Y, Zhu H, Liu J, Pumill C. The role of prostatitis in prostate cancer: Meta-analysis. *PLoS One.* 2013;8(12):e85179.
doi:10.1371/journal.pone.0085179
 12. Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, Dahm P. Screening for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(1):CD004720.
doi:10.1002/14651858.CD004720.pub3
 13. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Prostatakarzinom, Langversion 6.0, 2021, AWMF Registernummer: 043/022OL. <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/> (abgerufen am: 02.11.2021).
 14. Türkeri L, Tarcan T, Biren T, Küllü S, Akdas A. Transrectal ultrasonography versus digitally guided prostate biopsies in patients with palpable lesions on digital rectal examination. *Br J Urol.* 1995;76(2):184-186. doi:10.1111/J.1464-410X.1995.TB07671.X
 15. Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep.* 1966;50(3):125-128.
 16. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, eds. *International Union Against Cancer (UICC): TNM Classification of Malignant Tumors.* 8th ed. New York: Wiley; 2017.
 17. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG guidelines on prostate cancer - 2020 Update. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *Eur Urol.* 2021;79(2):243-262. doi:10.1016/J.EURURO.2020.09.042
 18. Lojanapiwat B, Anutrakulchai W, Chongruksut W, Udomphot C. Correlation and diagnostic performance of the prostate-specific antigen level with the diagnosis, aggressiveness, and bone metastasis of prostate cancer in clinical practice. *Prostate Int.* 2014;2(3):133-139.
doi:10.12954/pi.14054

19. Maurer T, Robu S, Schottelius M, et al. ^{99m}Techneium-based prostate-specific membrane antigen–radioguided surgery in recurrent prostate cancer. *Eur Urol.* 2019;75(4):659-666. doi:10.1016/j.eururo.2018.03.013
20. Kinsella N, Helleman J, Bruinsma S, et al. Active surveillance for prostate cancer: A systematic review of contemporary worldwide practices. *Transl Androl Urol.* 2018;7(1):83-97. doi:10.21037/tau.2017.12.24
21. Tamada S, Ninomiya N, Kitamoto K, et al. Comparative effectiveness of radical prostatectomy and curative radiotherapy in localized prostate cancer: Long-term follow-up. *J Radiat Res.* 2017;58(4):552-558. doi:10.1093/jrr/rw119
22. Bolla M, Collette L, Blank L, et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): A phase III randomised trial. *Lancet.* 2002;360(9327):103-106. doi:10.1016/S0140-6736(02)09408-4
23. Cuppone F, Bria E, Giannarelli D, et al. Impact of hormonal treatment duration in combination with radiotherapy for locally advanced prostate cancer: Meta-analysis of randomized trials. *BMC Cancer.* 2010;675(2010). doi:10.1186/1471-2407-10-675
24. Chodak GW, Warren KS. Watchful waiting for prostate cancer: A review article. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2006;9(1):25-29. doi:10.1038/sj.pcan.4500857
25. Huber J, Brogsitter C, Kotzerke J, et al. Prostatakarzinom: palliative Therapie. In: Michel MS, Thüroff JW, Janetschek G, Wirth M, eds. *Die Urologie.* Berlin: Springer, Berlin, Heidelberg; 2015. doi:https://doi-org.proxy.ub.uni-frankfurt.de/10.1007/978-3-642-41168-7_144-1
26. Sweeney CJ, Chen Y-H, Carducci M, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(8):737-746. doi:10.1056/nejmoa1503747
27. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, et al. ARCHES: A randomized, phase III study of androgen deprivation therapy with enzalutamide or placebo in men with metastatic hormone-sensitive

- prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2019;37(32):2974-2986.
doi:10.1200/JCO.19.00799
28. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, et al. Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(1):661.
doi:10.1056/NEJMOA1903307
29. Sharifi N, Gulley JL, Dahut WL. Androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Am Med Assoc*. 2005;294(2):238-244.
doi:10.1001/jama.294.2.238
30. Shayegan B, Pouliot F, So A, Fernandes J, Macri J. Testosterone monitoring for men with advanced prostate cancer: Review of current practices and a survey of Canadian physicians. *Can Urol Assoc J*. 2017;11(6):204-209. doi:10.5489/cuaj.4539
31. Ozyigit G, Hurmuz P, Yuce D, Akyol F. Prognostic significance of castrate testosterone levels for patients with intermediate and high risk prostate cancer. *World J Clin Oncol*. 2019;10(8):283-292.
doi:10.5306/wjco.v10.i8.283
32. Suzman DL, Antonarakis ES. Castration-resistant prostate cancer: Latest evidence and therapeutic implications. *Ther Adv Med Oncol*. 2014;6(4):167-179. doi:10.1177/1758834014529176
33. Hotte SJ, Saad F. Current management of castrate-resistant prostate cancer. *Curr Oncol*. 2010;17(Suppl 2):S72-79. doi:10.3747/co.v17i0.718
34. Tannock IF, De Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med*. 2004;351(15):1502-1512. doi:10.1056/NEJMoa040720
35. Berthold DR, Pond GR, Soban F, De Wit R, Eisenberger M, Tannock IF. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: Updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol*. 2008;26(2):242-245. doi:10.1200/JCO.2007.12.4008
36. Parker C, Nilsson D, Heinrich S, Helle SI, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013;369(3):213-223. doi:10.1056/NEJMoa1213755

37. Pöppel TD, Andreef M, Becherer A, et al. Radionuklidtherapie von Knochenmetastasen mittels Radium-223; S1-Leitlinie. *Nuklearmedizin*. 2016;55(5):177-186. doi:10.3413/Nukmed-2016050001
38. Yadav MP, Ballal S, Tripathi M, et al. ¹⁷⁷Lu-DKFZ-PSMA-617 therapy in metastatic castration resistant prostate cancer: safety, efficacy, and quality of life assessment. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(1):81-91. doi:10.1007/s00259-016-3481-7
39. Kratochwil C, Giesel FL, Stefanova M, et al. PSMA-targeted radionuclide therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer with ¹⁷⁷Lu-labeled PSMA-617. *J Nucl Med*. 2016;57(8):1170-1176. doi:10.2967/jnumed.115.171397
40. Silver DA, Pellicer I, Fair WR, Heston WDW, Cordon-Cardo C. Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues. *Clin Cancer Res*. 1997;3(1):81-85.
41. Tsourlakis MC, Klein F, Kluth M, et al. PSMA expression is highly homogenous in primary prostate cancer. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2015;23(6):449-455. doi:10.1097/PAI.0000000000000110
42. Heston WDW. Bedeutung des prostataspezifischen Membranantigens (PSMA). Eine Neurocarboxypeptidase und Membran-Folat-Hydrolase. *Urol A*. 1996;35(5):400-407. doi:10.1007/s001200050041
43. Perico ME, Grasso S, Brunelli M, et al. Prostate-specific membrane antigen (PSMA) assembles a macromolecular complex regulating growth and survival of prostate cancer cells “in vitro” and correlating with progression “in vivo”. *Oncotarget*. 2016;7(45):74189. doi:10.18632/ONCOTARGET.12404
44. Wright GL, Grob BM, Haley C, et al. Upregulation of prostate-specific membrane antigen after androgen- deprivation therapy. *Urology*. 1996;48(2):326-334. doi:10.1016/S0090-4295(96)00184-7
45. Rahbar K, Afshar-Oromieh A, Jadvar H, Ahmadzadehfar H. PSMA Theranostics: current status and future directions. *Mol Imaging*. 2018;17:1536012. doi:10.1177/1536012118776068

46. Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V. Therapie mit Lu-177-PSMA, Dosimetrie und Nachsorge beim metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom. Konsensusempfehlung. 2016:1-5.
47. Liu H, Rajasekaran AK, Moy P, et al. Constitutive and antibody-induced internalization of prostate-specific membrane antigen. *Cancer Res.* 1998;58(18):4055-4060.
48. Albers B, Morgan D, Johnson A, et al. Intrazellulärer Membranverkehr. In: *Molekularbiologie Der Zelle*. 6th ed. Weinheim: Wiley; 2017:785-794.
49. Duncan JR, Stephenson MT, Wu HP, Anderson CJ. Indium-111-diethylenetriaminepentaacetic acid-octreotide is delivered in vivo to pancreatic, tumor cell, renal, and hepatocyte lysosomes. *Cancer Res.* 1997;57(4):659-671.
50. Capello A, Krenning EP, Breeman WAP, Bernard BF, De Jong M. Peptide receptor radionuclide therapy in vitro using [¹¹¹In-DTPA0]octreotide. *J Nucl Med.* 2003;44(1):98-104.
51. Sicius H. Einleitung. In: *Mangangruppe: Elemente Der Siebten Nebengruppe. Eine Reise Durch Das Periodensystem*. Wiesbaden: Springer Spektrum; 2016:2.
52. Clarke FW, Ostwald W, Thorpe TE, Urbain G. Bericht des Internationalen Atomgewichts-Ausschusses für 1909. In: *Berichte Der Deutschen Chemischen Gesellschaft*. Vol 42. ; 1909:11-17.
53. Elsner H, Melcher F, Schwarz-Schampera U, Buchholz P. Elektronikmetalle - zukünftig steigender Bedarf bei unzureichender Versorgungslage? *Commod Top News.* 2010;33:6.
54. Barkhausen C. *Production of Non Carrier Added (n.c.a.) ¹⁷⁷Lu for Radiopharmaceutical Applications [Dissertation]*. München: Technische Universität; 2011.
55. L'Annunziata MF. *Radioactivity: Introduction and History*. 1st ed. Amsterdam, Niederlande: Elsevier; 2007.
56. IAEA - Nuclear Data Section: Live chart of nuclides. Nuclear structure and

- decay data: ^{177}Lu . <https://www-nds.iaea.org/relnsd/vcharthtml/VChartHTML.html#lastnuc=177Lu> (abgerufen am: 07.03.2020).
57. Feil S, Resag J, Riebe K. Die Basis der Chemie. In: *Faszinierende Chemie: Eine Entdeckungsreise Vom Ursprung Der Elemente Bis Zur Modernen Chemie*. 1st ed. Berlin: Springer Berlin Heidelberg; 2017:1-40.
 58. Petoussi-Henss N, Bolch WE, Eckerman KF, et al. International Commission of Radiological Protection: International Commission on Radiation Units and Measurements. ICRP Publication 116. Conversion coefficients for radiological protection quantities for external radiation exposures. *Ann ICRP*. 2010;40(2-5):1-257. doi:10.1016/j.icrp.2011.10.001
 59. Ageeva I V, D'yachkov AB, Gorkunov AA, et al. Laser photoionisation selectivity of ^{177}Lu radionuclide for medical applications. *Quantum Electron*. 2019;49(9):832-838. doi:10.1070/qel17049
 60. Eberlein U. *Zusammenhang Zwischen Physikalischer Dosimetrie Und DNA Doppelstrangbrüchen in Lymphozyten Nach Radionuklidtherapie [Dissertation]*. Würzburg: Julius-Maximilians-Universität; 2015.
 61. Dash A, Pillai MRA, Knapp FF. Production of ^{177}Lu for Targeted Radionuclide Therapy: Available Options. *Nucl Med Mol Imaging*. 2015;49(2):85-107. doi:10.1007/s13139-014-0315-z
 62. Yamada S, Okano K, Aoki K, Sharshar T. Level Structure of ^{177}Lu Studied through the Beta Decay of ^{177}Yb . *J Phys Soc Japan*. 1995;64(10):3707-3717. doi:10.1143/JPSJ.64.3707
 63. Benesová M, Schäfer M, Bauder-Wüst U, et al. 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(6):914-920. doi:10.2967/jnumed.114.147413
 64. Kranert WT, Bockisch B, Wichert J, et al. Vorausschauende Entlassungskriterien nach Lu-177-PSMA-Therapie – Diskussion unterschiedlicher Szenarien. *Nuklearmedizin*. (Online publiziert am 15. Februar 2022). doi:10.1055/a-1697-8126

65. Turner JH. An introduction to the clinical practice of theranostics in oncology. *Br J Radiol.* 2018;91(1091):20180440.
doi:10.1259/bjr.20180440
66. Sabet A. *Verfahrensanweisung: Lu-177-PSMA-617-Therapie in Der Klinik Für Nuklearmedizin in Frankfurt Am Main.* Frankfurt am Main; 2018.
67. Strahlenschutzkommission SSK. *Strahlenschutzgrundsätze Für Die Radioiod-Therapie: Empfehlung Der Strahlenschutzkommission.* Bundesanzeiger Nr. 68 vom 11.04.1997; 1997:1-6.
68. Kratochwil C, Fendler WP, Eiber M, et al. EANM procedure guidelines for radionuclide therapy with ¹⁷⁷Lu-labelled PSMA-ligands (¹⁷⁷Lu-PSMA-RLT). *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019;46(12):2536-2544.
doi:10.1007/s00259-019-04485-3
69. Spektrum. *Lexikon Der Biologie.* 2nd ed. (Sauermost R, Freudig D, eds.). Heidelberg: Spektrum; 1999.
70. Harten U. *Physik: Eine Einführung Für Ingenieure Und Wissenschaftler.* 5th ed. Berlin: Springer; 2012.
71. Harten U. Mechanik starrer Körper. In: *Physik Für Mediziner.* 16th ed. Berlin: Springer; 2020:27-78.
72. Reiser M, Kuhn F-P, Debus J, eds. Die Struktur von Materie. In: *Duale Reihe Radiologie.* 4th ed. Stuttgart: Thieme; 2017:17-22.
73. Czihak G, Ziegler H, Langer H, eds. *Biologie: Ein Lehrbuch.* 2nd ed. Berlin: Springer; 1980.
74. Hermann H-J. Nuklearmedizinische Messtechnik. In: *Nuklearmedizin: Unter Mitarbeit von Anke Ohmstedt.* 5th ed. München: Elsevier; 2004:53.
75. Attenberger U, Ritter M, Wenz F, eds. Physikalisch-technische Grundlagen und Tracerentwicklung in der Positronenemissionstomografie. In: *MR- Und PET-Bildgebung Der Prostata: Diagnostik Und Therapieplanung.* 1st ed. Berlin: Springer; 2017:20-33.
76. Schicha H, Schober O. Messtechnik. In: *Nuklearmedizin: Basiswissen Und Klinische Anwendung.* 5th ed. Stuttgart: Schattauer; 2003.

77. *Bedienungsanleitung: Gamma-Sondensystem Crystal Probe (Mit Mehreren Sonden)*. Berlin: Crystal Photonics GmbH; 2008.
78. Kim CK, Zukotynski KA. Basic principles of SPECT and SPECT/CT and quality control. In: *SPECT and SPECT/CT: A Clinical Guide*. 1st ed. New York: Thieme; 2017:3-17.
79. Kabasakal L, Abuqbeitah M, Aygün A, et al. Pre-therapeutic dosimetry of normal organs and tissues of ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 prostate-specific membrane antigen (PSMA) inhibitor in patients with castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42(13):1976-1983. doi:10.1007/s00259-015-3125-3
80. Hohberg M, Eschner W, Schmidt M, et al. Lacrimal Glands May Represent Organs at Risk for Radionuclide Therapy of Prostate Cancer with [¹⁷⁷Lu]DKFZ-PSMA-617. *Mol Imaging Biol*. 2016;18(3):437-445. doi:10.1007/s11307-016-0942-0
81. Violet J, Jackson P, Ferdinandus J, et al. Dosimetry of ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 in metastatic castration-resistant prostate cancer: Correlations between pretherapeutic imaging and whole-body tumor dosimetry with treatment outcomes. *J Nucl Med*. 2019;60(4):517-523. doi:10.2967/jnumed.118.219352
82. Hofman MS, Violet J, Hicks RJ, et al. [¹⁷⁷Lu]-PSMA-617 radionuclide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPSMA trial): a single-centre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2018;19(6):825-833. doi:10.1016/S1470-2045(18)30198-0
83. Groener D, Nguyen CT, Baumgarten J, et al. Hematologic safety of ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 radioligand therapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *EJNMMI Res*. 2021;11(1):61. doi:10.1186/s13550-021-00805-7
84. Behr TM, Goldenberg DM, Becker W. Reducing the renal uptake of radiolabeled antibody fragments and peptides for diagnosis and therapy: Present status, future prospects and limitations. *Eur J Nucl Med*. 1998;25(2):201-212. doi:10.1007/s002590050216
85. Emami B, Lyman J, Brown A, et al. Tolerance of normal tissue to

- therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991;21(1):109-122. doi:10.1016/0360-3016(91)90171-Y
86. Bodei L, Cremonesi M, Ferrari M, et al. Long-term evaluation of renal toxicity after peptide receptor radionuclide therapy with ^{90}Y -DOTATOC and ^{177}Lu -DOTATATE: The role of associated risk factors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35(10):1847-1856. doi:10.1007/s00259-008-0778-1
87. Delker A, Fendler WP, Kratochwil C, et al. Dosimetry for ^{177}Lu -DKFZ-PSMA-617: a new radiopharmaceutical for the treatment of metastatic prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43(1):42-51. doi:10.1007/s00259-015-3174-7
88. Fendler WP, Reinhardt S, Ilhan H, et al. Preliminary experience with dosimetry, response and patient reported outcome after ^{177}Lu -PSMA-617 therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Oncotarget*. 2017;8(2):3581-3590. doi:10.18632/oncotarget.12240
89. Kabasakal L, Toklu T, Yeyin N, et al. Lu-177-PSMA-617 prostate-specific membrane antigen inhibitor therapy in patients with castration-resistant prostate Cancer: stability, bio-distribution and dosimetry. *Mol Imaging Radionucl Ther*. 2017;26(2):62-68. doi:10.4274/mirt.08760
90. Baum RP, Kulkarni HR, Schuchardt C, et al. ^{177}Lu -labeled prostate-specific membrane antigen radioligand therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: Safety and efficacy. *J Nucl Med*. 2016;57(7):1006-1013. doi:10.2967/jnumed.115.168443
91. Sarnelli A, Belli ML, Di Iorio V, et al. Dosimetry of ^{177}Lu -PSMA-617 after mannitol infusion and glutamate tablet administration: Preliminary results of EUDRACT/RSO 2016-002732-32 IRST protocol. *Molecules*. 2019;24(3):621. doi:10.3390/molecules24030621
92. Okamoto S, Thieme A, Allmann J, et al. Radiation dosimetry for ^{177}Lu -PSMA I&T in metastatic castration-resistant prostate cancer: Absorbed dose in normal organs and tumor lesions. *J Nucl Med*. 2017;58(3):445-450. doi:10.2967/jnumed.116.178483
93. Yadav MP, Ballal S, Tripathi M, et al. Post-therapeutic dosimetry of ^{177}Lu -DKFZ-PSMA-617 in the treatment of patients with metastatic castration-

- resistant prostate cancer. *Nucl Med Commun*. 2017;38(1):91-98.
doi:10.1097/MNM.0000000000000606
94. Götz TI, Lang EW, Prante O, et al. Estimation of [^{177}Lu]PSMA-617 tumor uptake based on voxel-wise 3D Monte Carlo tumor dosimetry in patients with metastasized castration resistant prostate cancer. *Nuklearmedizin*. 2020;59(5):365-374. doi:10.1055/a-1204-9932
95. Rinscheid A, Kletting P, Eiber M, Beer AJ, Glatting G. Technical Note: Optimal sampling schedules for kidney dosimetry based on the hybrid planar/SPECT method in ^{177}Lu -PSMA therapy. *Med Phys*. 2019;46(12):5861-5866. doi:10.1002/mp.13846
96. Jackson PA, Hofman MS, Hicks RJ, Scalzo M, Violet J. Radiation dosimetry in ^{177}Lu -PSMA-617 therapy using a single posttreatment SPECT/CT scan: A novel methodology to generate time- and tissue-specific dose factors. *J Nucl Med*. 2020;61(7):1030-1036. doi:10.2967/jnumed.119.233411
97. Gaertner FC, Halabi K, Ahmadzadehfar H, et al. Uptake of PSMA-ligands in normal tissues is dependent on tumor load in patients with prostate cancer. *Oncotarget*. 2017;8(33):55094-55103. doi:10.18632/oncotarget.19049

7 Danksagung

Während der Entstehung dieser Dissertation haben mich viele Personen unterstützt, denen ich an dieser Stelle danken möchte.

Zuallererst ist mein Betreuer Christian zu nennen, der immer an meiner Seite war und mir jede Frage nicht nur einmal geduldig beantwortet hat. Du machst einen großen Unterschied mit deinem Beitrag in Lehre und Wissenschaft. Danke dir.

Des Weiteren möchte ich Amir für die Möglichkeit der Promotion mit Überlassung des Themas der Dissertation danken – genau das Thema, das mich von Anfang an am meisten interessiert hat. Und danke für die immer kurzweiligen Gespräche mit dir.

Danke auch an Benjamin, mit dem ich die radiochemischen Grundlagen dieser Arbeit jederzeit ausführlich durchsprechen konnte.

Weiterhin danke ich Steffi und Christos sowie dem pflegerischen Team der nuklearmedizinischen Therapiestation, die mir vor allem die praktische Umsetzung der Dosimetrie und Therapiekontrolle nähergebracht haben.

Danke an Prof. Grünwald für die Bereitstellung der wissenschaftlichen Strukturen.

Großer Dank gilt Juli, Yehyeon, Tanzeel, Bodo und Vicky, mit denen ich das Medizinstudium bestritten und viele Stunden während des gemeinsamen Lernens verbracht habe.

Zuletzt möchte ich meiner Zwillingsschwester Bianca, meiner besten Freundin Lisa und meinem Partner Schani danken – für das wertvollste, das ich während der Erstellung meiner Dissertation gebraucht habe: emotionalen Rückhalt. Ich liebe euch.

8 Schriftliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

Individuelle Dosimetrie der Nieren bei der Therapie des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms mit ^{177}Lu -Prostata-spezifischem Membranantigen (^{177}Lu -PSMA) mittels konventioneller nuklearmedizinischer Diagnostik

Im Zentrum für Radiologie, Klinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Frankfurt am Main unter Betreuung und Anleitung von PD Dr. Amir Sabet mit Unterstützung durch Dr. Christian Happel ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Darüber hinaus versichere ich, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht. Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

Vorliegende Ergebnisse der Arbeit wurden (oder werden) in folgendem Publikationsorgan veröffentlicht:

Intratherapeutische Nierendosimetrie mit SPECT, Ganzkörperszintigraphie und Gammasonde der ^{177}Lu -PSMA-617-Therapie metastasierter Prostatakarzinome

Völler L, Happel C, Kranert WT, Gröner D, Grünwald F, Sabet A.

51. Jahrestagung der DGMP 2020; Abstractband eP8: 223-224

Evaluation verschiedener Methoden zur Bestimmung der effektiven Halbwertszeit in den Nieren bei der ^{177}Lu -PSMA-617 Radioligandentherapie

Völler L, Kranert WT, Kaleta M, Grünwald F, Sabet A, Happel C.

Jahrestagung der Mittelrheinischen Gesellschaft für Nuklearmedizin 2020

(Ort, Datum)

(Unterschrift)