

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

Hämatologische Sicherheit der ^{177}Lu -PSMA-617 Radioligandentherapie bei Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom

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

vorgelegt von
Cam Tu Nguyen

aus St. Ingbert

Frankfurt am Main, 2023



Dieses Werk ist lizenziert unter einer Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz

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

Hämatologische Sicherheit der ^{177}Lu -PSMA-617 Radioligandentherapie bei Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom

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

vorgelegt von
Cam Tu Nguyen

aus St. Ingbert

Frankfurt am Main, 2023

Dekan:	Prof. Dr. Stefan Zeuzem
Referent:	PD Dr. Amir Sabet
Korreferent/in:	Prof. Dr. Felix Chun
Tag der mündlichen Prüfung:	02.10.2023

INHALTSVERZEICHNIS

Inhaltsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	7
Tabellenverzeichnis	8
1 Einführung	9
1.1 Epidemiologie und Ätiologie des Prostatakarzinoms	9
1.2 Gleason-Score	10
1.3 Therapie	11
1.3.1 Chirurgische Therapie	11
1.3.2 Strahlentherapie (Brachytherapie, primäre perkutane Strahlentherapie).....	12
1.3.3 Hormontherapie.....	13
1.3.4 Kastrationsresistenz und Therapiemöglichkeiten.....	14
1.3.5 Chemotherapie.....	18
1.3.6 ²²³ Radiumdichlorid-Therapie.....	19
1.3.7 Symptomatische Therapie	20
1.3.8 ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617-Therapie.....	21
1.3.8.1 Prostataspezifisches Membranantigen (PSMA)	21
1.3.8.2 Entwicklung der PSMA-Thanostik	22
1.3.8.3 ¹⁷⁷ Lutetium als Radiopharmakon.....	23
1.3.8.4 ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617-Therapie.....	24
1.3.8.5 Indikationsstellung zur Therapie.....	28
1.4 Hämatotoxizität	30
1.5 Ziel der Arbeit	31
2 Material und Methoden	32
2.1 Patientenkollektiv	32
2.2 Behandlungsschema	32
2.3 Patientenauswahl für die Radioligandentherapie	33
2.4 Datensammlung und -auswertung	35
2.4.1 Demographische und klinische Charakteristika	35
2.4.2 Erfassung von hämatologischen Nebenwirkungen.....	36
2.4.3 Transfusion von Blutprodukten.....	36
2.5 Synthese von ¹⁷⁷Lu-PSMA-617	36
2.6 Statistische Auswertung	37
3 Ergebnisse	38
3.1 Baseline-Charakteristika	38
3.2 Behandlungsschema	40
3.3 Hämatologische Parameter	40

3.4 Toxizität im Verlauf	41
3.5 Verlauf bei Patienten mit signifikanter Toxizität.....	45
3.6 Prädisponierende Faktoren für hämatologische Veränderungen.....	47
4 Diskussion.....	50
4.1 Stärken und Limitationen der Studie	50
4.2 Analyse Patientenkollektiv	51
4.3 Prädiktoren	52
4.4 Klinisches Management.....	54
4.5 Vergleich von Studien	55
5 Fazit	58
6 Zusammenfassung/Abstract	59
6.1 Zusammenfassung.....	59
6.2 Abstract.....	60
7 Danksagung.....	62
8 Schriftliche Erklärung	63
9 Literaturverzeichnis	64

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

¹⁷⁷ Lu-DOTATE	¹⁷⁷ Lu-markiertem DOTA0-Tyr3-Octreotat
5-FU	5-Fluorouracil
^{99m} Tc-DTPA	^{99m} Tc-Diethylentriaminpentaessigsäure
^{99m} Tc-MAG3	^{99m} Technetium-Mercaptoacetyltriglycin
ABI	Abirateron
ADT	Androgendeprivationstherapie
AP	Alkalische Phosphatase
AST	Aspartat-Aminotransferase
CABA	Cabazitaxel
CRP	C-reaktives Protein
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Event
DHEA	Dihydroepiandrosteron
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DOCE	Docetaxel
EANM	European Association of Nuclear Medicine
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EK	Erythrozytenkonzentrat
ENZA	Enzalutamid
GFR	estimated GFR, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
GnRH	Gonotropin-Releasing-Hormone
Hb	Hämoglobin
HDR	High-Dose Rate
HIFU	Hochintensiv fokussierte Ultraschalltherapie
HWZ	Halbwertszeit
IQR	Interquartilsabstand
ISUP	International Society of Urological Pathology
KI	Konfidenzintervall
LDH	Laktat-Dehydrogenase
LDR	Low-Dose Rate
Leuk	Leukozyten
LNCaP	Lymph Node Carcinoma of the Prostate

mCRPC	Metastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
NEN	Neuroendokrine Neoplasien
NSCLC	non-small cell lung cancer/nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
OR	Odds Ratio
PARP	Poly-ADP-Ribose-Polymerasen
PET/CT	Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie
PROMISE	Prostate Cancer Molecular Imaging Standardized Evaluation
PRRT	Peptidrezeptor-Radionuklidtherapie
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PSMA	Prostata-Spezifisches-Membran-Antigen
Ra-223	²²³ Radiumdichlorid
RANK	Receptor Activator of NK- κB
RARP	Roboter-assistierte radikale Prostatektomie
RLT	Radioligandentherapie
RP	Radikale Prostatektomie
Rx	Radiotherapie
SPECT	Single-Photon-Emissionscomputertomographie
Thromb	Thrombozyten
TK	Thrombozytenkonzentrat
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
WHO	World Health Organization

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1 Vereinfachte Darstellung der Wirkungsweisen von Abirateron und Enzalutamid.....	16
Abbildung 2 Therapieoptionen bei metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC).....	17
Abbildung 3 Therapiestrategie bei Progression des mCRPC.....	18
Abbildung 4 Strukturformel von PSMA-617.....	26
Abbildung 5 Schematische Darstellung eines ¹⁷⁷ Lu-PSMA-Liganden.....	26
Abbildung 6 Schematische Darstellung der Internalisierung von ¹⁷⁷ Lu-PSMA in die Prostatakarzinomzelle.....	27
Abbildung 7 Einteilung des Ausmaßes der Knochentumorlast in zwei Gruppen (≤ 20 vs > 20 Läsionen).....	35
Abbildung 8 Geigenplots zur Darstellung von Hämoglobin-, Leukozyten- und Thrombozytenwerten zur Baseline und zum Zeitpunkt der maximalen Toxizität.....	41
Abbildung 9 Inzidenz von hämatologischen Nebenwirkungen Grad ≥ 3 abhängig von Risikofaktoren: Ausmaß der Knochentumorlast (uni-/oligofokal, diffus/disseminiert), initial bestehender Zytopenie (CTCAE Grad < 2 , Grad ≥ 2), vorheriger Chemotherapie und vorheriger ²²³ Radiumdichlorid-Therapie.....	42
Abbildung 10 Sankey-Plots zur Darstellung der Änderung der CTC-Grade nach jedem Zyklus.....	43
Abbildung 11 Zyklusbasierte Analyse (n=497): (A) Assoziation von absoluter Änderung des Hämoglobins, Leukozyten und Thrombozyten nach jedem Therapiezyklus mit Zyklusaktivität, Trendlinie, (B) Assoziation der Toxizitätsgrade nach jedem Therapiezyklus und kumulativer Therapieaktivität.....	44

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1 Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE).....	30
Tabelle 2 Patientencharakteristika von n=140 zum Zeitpunkt der Baseline	39
Tabelle 3 Prä-/intra-/posttherapeutische hämatologische Toxizitätsgrade anhand CTCAE v5.0	41
Tabelle 4 Vorherige Therapien und Verlauf der 13 Patienten mit Grad ≥ 3 hämatologischen Nebenwirkungen	46
Tabelle 5 Assoziation von signifikanter hämatologischer Toxizität mit potentiellen Risikofaktoren: Univariate logistische Regression.....	48
Tabelle 6 Assoziation von signifikanter hämatologischer Toxizität mit potentiellen Risikofaktoren: nicht-parametrische Korrelation	49
Tabelle 7 ^{177}Lu -PSMA Studien, die von hämatologische Nebenwirkungen berichteten	57

1.1 Epidemiologie und Ätiologie des Prostatakarzinoms

Das Adenokarzinom der Prostata ist die häufigste Krebserkrankung und die zweithäufigste krebsassoziierte Todesursache des Mannes in Deutschland. Die Zahl der Neuerkrankungen wird vom Robert-Koch-Institut auf 70 100 für das Jahr 2022 geschätzt. Mit einer Häufigkeit von 22.7% aller Krebsneuerkrankungen steht das Prostatakarzinom noch vor dem Lungenkarzinom (13.9%) und dem kolorektalen Karzinom (12.5%).¹ Im Ländervergleich liegt die altersstandardisierte Inzidenz in Schweden bei 90.9 Erkrankten pro 100 000 Männer, in Deutschland bei 107.1 Erkrankten pro 100 000 Männer und in Griechenland bei nur 34.2 Erkrankten pro 100 000 Männer. Neben einem Nord-Süd-Gefälle in Europa zeigt sich global auch ein Ost-West-Gefälle zugunsten einer niedrigeren Inzidenz im asiatischen Raum. Die höchste Inzidenz findet sich in den USA (124.8/100 000), insbesondere bei Männern der afroamerikanischen Bevölkerung (185.4/100 000).² Die internationalen und ethnischen Unterschiede bezüglich der Inzidenz sind laut aktueller Datenlage von Umwelteinflüssen und Ernährungsgewohnheiten abhängig. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass Immigranten das gleiche Prostatakarzinomrisiko besitzen wie die heimische Bevölkerung des jeweiligen Landes. Beispielsweise steigt das Risiko bei asiatischen Immigranten in den USA durch die Umstellung an den westlichen Lebensstil und Ernährung.³ Das mediane Erkrankungsalter in Deutschland liegt bei 71 Jahren.¹ Seit Ende der 1980er Jahre steigt die Inzidenzrate in wirtschaftlich höher entwickelten Ländern auch als Folge der Einführung des PSA-Tests (Testung auf das Prostata-spezifische Antigen). In Deutschland ist der PSA-Test jedoch nicht regelhafter Bestandteil der gesetzlichen Früherkennung. Diese beinhaltet lediglich eine jährliche klinische Untersuchung der äußeren Geschlechtsorgane sowie eine Tastuntersuchung von Prostata und Lymphknoten bei Männern ab 45 Jahren. Jedoch können auch jüngere Patienten bei bestehendem Anlass über Vor- und Nachteile einer PSA-Testung aufgeklärt werden. Wenn daraufhin der Wunsch zur Bestimmung des PSA-Wertes besteht, soll dies auch angeboten werden.⁴ Durch die PSA-Testung werden Erkrankungen vermehrt bereits in früheren Stadien diagnostiziert, wodurch sich die Schere zwischen Inzidenz und Mortalität weiter auseinanderbewegt. In Deutschland sterben pro Jahr 15 040 Patienten an den Folgen eines Prostatakarzinoms.¹

Die Ätiologie des Prostatakarzinoms ist nicht ausreichend geklärt und wahrscheinlich multifaktoriell bedingt. Die Prävalenz des Prostatakarzinoms nimmt nicht nur in Abhängigkeit des Lebensalters zu, es besteht auch ein genetisches Risiko. Männer, deren Brüder und/oder Väter an einem Prostatakarzinom erkrankt sind, haben ein zweifach erhöhtes Risiko selbst zu erkranken. Weitere mögliche Risikofaktoren, die mit dem Prostatakarzinom assoziiert sind, sind Ernährung, sozioökonomische Faktoren und lokale Entzündungsreaktionen. Metaanalysen über Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien zeigen eine mögliche protektive Wirkung von Phytoöstrogenen (v.a. Soja) und einer lycopenenreichen Kost (beispielsweise Tomaten).⁵⁻⁷

1.2 Gleason-Score

Der Gleason-Score stellt einen prognostischen Parameter dar, der auf der histologischen Drüsenmorphologie der Prostata beruht. Der Score wird aus zwei Gleason-Graden berechnet, wobei sich die Berechnung je nach vorliegender Probe unterscheidet. Die Berechnung anhand einer Prostatastanze unterscheidet sich von der eines Prostatektomiepräparates. Bei der Stanze wird der häufigste mit dem am schlechtesten differenzierten Gleason-Grad addiert. Beim Prostatektomiepräparat hingegen wird der häufigste und zweithäufigste Gleason-Grad zusammengefasst. Mittlerweile wurde das Gleason-Score-System von der International Society of Urological Pathology (ISUP) modifiziert und ein neues Grading-System eingeführt.⁸ Dieses System besteht aus fünf Gruppen. Gruppe eins ist gleichzusetzen mit einem Gleason-Score ≤ 6 . Die zweite Gruppe entspricht einem Gleason-Score von $3+4=7a$, d.h. es liegt vorwiegend eine gut differenzierte Drüsenmorphologie vor. In Gruppe drei dominieren stattdessen schlecht differenzierte Drüsen. Dies entspricht somit dem Gleason Score von $4+3=7b$. Gruppe vier fasst mehrere Gleason-Scores zusammen: $4+4=8$, $3+5=8$ und $5+3=8$. In Gruppe fünf besteht eine fehlende Drüsenformation oder nekrotische Formation mit oder ohne schlecht differenzierte Drüsen und ist somit mit einem Gleason-Score ≥ 9 zu vergleichen.

Die Gleason-Grade wurden 1992 von Gleason eingeführt und beurteilen den Entdifferenzierungsgrad einer Tumorzellpopulation in der Prostata.⁹ Die Grade 1 und 2 beschreiben gut umschriebene bis leicht variablen Drüsenformationen, die in Karzinomen kaum vorkommen, weshalb diese Grade nicht mehr vergeben werden sollen. Grad 3 beinhaltet variable Drüsenformationen mit Stromainvasion, während bei Grad 5 die Drüsenherkunft

nicht mehr erkennbar ist. Grad 4 beschreibt ein Wachstumsmuster, welches mit einzelnen identifizierbaren Drüsen zwischen den beiden Wachstumsmustern von Grad 3 und 5 liegt.

1.3 Therapie

Die Therapie des Prostatakarzinoms hängt maßgeblich vom Tumorstadium ab. Bei Patienten mit einem lokal begrenzten, nicht metastasierten Prostatakarzinom wird laut aktueller Leitlinie eine kurative Therapie oder die sogenannte Active Surveillance empfohlen.⁴ Kurative Ansätze umfassen die Radikaloperation, die Strahlentherapie und die Brachytherapie. Bei rezidierten oder metastasierten Prostatakarzinomen steht eine große Auswahl von Therapiemöglichkeiten zur Verfügung. Zu den palliativen Therapien zählen die Hormontherapie und Chemotherapie. Alternative Verfahren wie die Kryotherapie oder die hochintensiv fokussierte Ultraschalltherapie (HIFU) haben zurzeit keinen hohen Stellenwert in der Behandlung des Prostatakarzinoms und werden auch in den Leitlinien primär nicht empfohlen. Die Auswahl der Behandlung findet unter Berücksichtigung von Alter und Lebenserwartung, Tumorstadium, Höhe des PSA-Wertes und Begleiterkrankungen statt.

1.3.1 Chirurgische Therapie

Die radikale Prostatovesikulektomie ist die Therapie der Wahl beim lokal begrenzten, nicht metastasierten Prostatakarzinom, kann aber auch Teil eines multimodalen Behandlungskonzepts sein. Die 15-Jahres-Überlebensraten liegen zwischen 62 und 88 Prozent.¹⁰ Diese Therapie ist vor allem indiziert, wenn mit hoher Wahrscheinlichkeit eine R0-Resektion durchführbar ist. Ziel ist es, eine komplette Exstirpation mit tumorfreien Resektionsrand sowie den Erhalt der Harnkontinenz und Erektionsfähigkeit zu erreichen. Eine prospektiv randomisierte Studie ergab zudem, dass Patienten mit einem klinisch lokal begrenzten Tumor (T1b-T2 N0 M0) und einer Lebenserwartung von mindestens zehn Jahren von einer radikalen Prostatektomie gegenüber dem Watchful Waiting profitieren konnten. Die Operation senkt signifikant das Risiko für Fernmetastasen und einer Progression und somit auch die prostatakarzinomassoziierte Mortalität.^{11,12} Zur Verfügung stehen sowohl offene als auch minimal-invasive Operationsverfahren.

Bei allen Patienten mit einem Prostatakarzinom im Stadium T3 wird zudem eine Lymphknotenentnahme empfohlen.¹³ Dies dient entscheidend zur Planung einer adjuvanten Therapie, der kurative Nutzen ist jedoch nicht belegt.⁴ Je ausgedehnter die Lymphadenektomie durchgeführt wird, desto präziser ist das postoperative Staging und infolgedessen kann bei nachgewiesenen Lymphknotenmetastasen eine frühe Therapie eingeleitet werden. Bei Patienten mit niedrigem Risiko (cT1c, PSA<10 und Gleason≤6) kann auf eine Lymphadenektomie verzichtet werden.

1.3.2 Strahlentherapie (Brachytherapie, primäre perkutane Strahlentherapie)

Die Bestrahlung kann entweder interstitiell (Brachytherapie) oder als externe perkutane Bestrahlung erfolgen. Die Brachytherapie lässt sich in zwei Verfahren unterteilen: die temporäre HDR-Brachytherapie (High-Dose Rate) und die permanente Implantation von LDR-Seeds (Low-Dose Rate). Beim temporären Verfahren wird während der Behandlung ein Radionuklid (meistens ¹⁹²Iridium) durch einen Katheter über einen perianalen Zugangsweg direkt in die Prostata eingebracht und nach wenigen Minuten wieder entfernt (Afterloading-Technik). Bei der LDR-Brachytherapie werden reiskorngroße radioaktive Implantate, sog. Seeds (üblicherweise ¹²⁵Iod (145 Gy) oder ¹⁰³Palladium (125 Gy)), dauerhaft in die Prostata eingesetzt. Diese gewährleisten die Abgabe von radioaktiver Strahlung über einen verlängerten Zeitraum. Die perkutane Strahlentherapie stellt eine Option zur Monotherapie in der primären Situation oder adjuvant nach Resektion bei positivem Schnitttrand sowie im Falle eines Rezidivs dar. Bei lokal begrenzten Tumoren mit niedrigem und intermediärem Risikoprofil zeigt die Strahlentherapie im Vergleich zur radikalen Prostatektomie gleichwertige Resultate bezüglich der Inzidenz von Metastasen.¹⁴ Aus prospektiven randomisierten Studien zeigt sich jedoch die signifikante Überlegenheit einer kombinierten Therapie mit einer Androgendeprivation gegenüber der alleinigen perkutanen Strahlentherapie.¹⁵ Weiterhin stellt die Bestrahlung eine Möglichkeit dar, wenn absehbar ist, dass durch eine Operation keine R0-Resektion möglich ist. Im Falle eines Rezidivs nach Prostatektomie ermöglicht die perkutane Strahlentherapie im Sinne einer Salvage-Radiatio als einziges Verfahren eine kurative Therapieintention.¹⁶ Unter einer Salvage-Radiatio (engl. Salvage = Bergung) versteht man eine Strahlentherapie, die nach Nichtanschlagen der Ersttherapie oder einem Rezidiv angewandt wird.

1.3.3 Hormontherapie

In Stadien, in denen das Prostatakarzinom noch hormonsensibel ist, kann eine hormonablativ Therapie erfolgen. Dies gilt für lokal fortgeschrittene, metastasierte Karzinome sowie lokal begrenzte mit mittlerem oder hohem Risikoprofil. Bei Kontraindikation einer Operation oder Bestrahlung kann auch in früheren Stadien eine Hormontherapie durchgeführt werden. Eine neoadjuvante Hormontherapie vor einer Prostatektomie zeigt in der systematischen Übersichtsarbeit von Hu et al.¹⁷ keinen Überlebensvorteil gegenüber Patienten ohne neoadjuvanter Hormontherapie.

Für das lokal fortgeschrittene Prostatakarzinom stellt die hormonablativ Therapie in Kombination mit der perkutanen Strahlentherapie eine primäre Therapieoption dar. Diese Kombination senkt die krankheitsspezifische Mortalität und verbessert das Gesamtüberleben verglichen mit der Monotherapie.^{18,19} Die Hormontherapie soll für die Dauer von mindestens zwei Jahren, besser jedoch drei Jahren, durchgeführt werden. Diese kann bereits bis zu sechs Monaten vor der Strahlentherapie begonnen werden. Eine generelle adjuvante hormonablativ Therapie wird nicht empfohlen, da sie bei lokal begrenztem Tumor keine Überlebensvorteile bietet. Als adjuvant wird eine Hormontherapie bezeichnet, wenn postoperativ ein PSA-Wert im definierten Nullbereich vorliegt, keine sonstigen prostataspezifischen Symptome vorhanden sind und die Therapie postoperativ zeitnah begonnen wird. Bei lymphknotennegativen Patienten zeigt eine adjuvante Hormonbehandlung keinen Vorteil im Gesamtüberleben, jedoch profitieren lymphknotenpositive Patienten von einer Hormontherapie.^{20,21} Der geringe Nutzen hinsichtlich des Gesamtüberlebens steht jedoch den potenziellen Nebenwirkungen gegenüber, weshalb die hormonablativ Therapie nicht bei Tumoren mit geringen oder mittleren Risikoprofil empfohlen wird. Das Spektrum an Nebenwirkungen beinhalten Hitzewallungen, Potenzabnahme, Gewichtszunahme, Libidorückgang, Abbau der Knochendichte oder kognitive Einschränkungen und kann somit potenziell schwerwiegend sein.

Beim metastasierten Prostatakarzinom mit bestehenden Symptomen soll eine Hormonbehandlung erfolgen.²² Die Ansprechrate der antiandrogenen Therapie nimmt üblicherweise nach zwei bis drei Jahren bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom ab. In diesem Fall erweitert man die Monotherapie bis hin zur maximalen Androgenblockade. Die Gabe von GnRH-Agonisten (Gonadotropin-Releasing-Hormone) senkt den Testosteronspiegel auf das Kastrationsniveau (<0.2-0.5 ng/ml). Um nun neben der Termination der

Androgenproduktion in den Hoden auch die Produktion in den Nebennieren auszuschalten, werden zusätzlich Androgenrezeptorantagonisten eingesetzt. Vor allem werden nichtsteroidale Androgenrezeptorantagonisten, wie Flutamid oder Bicalutamid, verwendet. Beide Medikamente konnten in Studien ein verbessertes PSA-progressionsfreies Überleben zeigen.^{21,23} Allerdings bieten sie keinen Unterschied in Bezug auf das Gesamtüberleben, weshalb diese Medikamente im klinischen Alltag angesichts neuer Alternativen an Bedeutung verlieren.

1.3.4 Kastrationsresistenz und Therapiemöglichkeiten

Im Laufe der Hormonbehandlung kommt es bei vielen Patienten zur Kastrationsresistenz. Definitionsgemäß zeichnet sich ein kastrationsresistentes Prostatakarzinom durch einen radiologischen oder biochemischen Progress unter einer suffizienten antiandrogenen Therapie aus. Dabei ist ein solcher biochemischer Progress definiert durch drei aufeinanderfolgende PSA-Anstiege mit einwöchigem Abstand, wobei die Anstiege um 50 % über Nadir erfolgen und ein PSA-Spiegel >2 ng/ml bestehen muss. Der Nadir ist dabei der Tiefstwert aller PSA-Messwerte. Während der Progression muss das Serumtestosteron <50 ng/dl betragen, damit der Tumor als kastrationsresistent eingestuft wird.²⁴

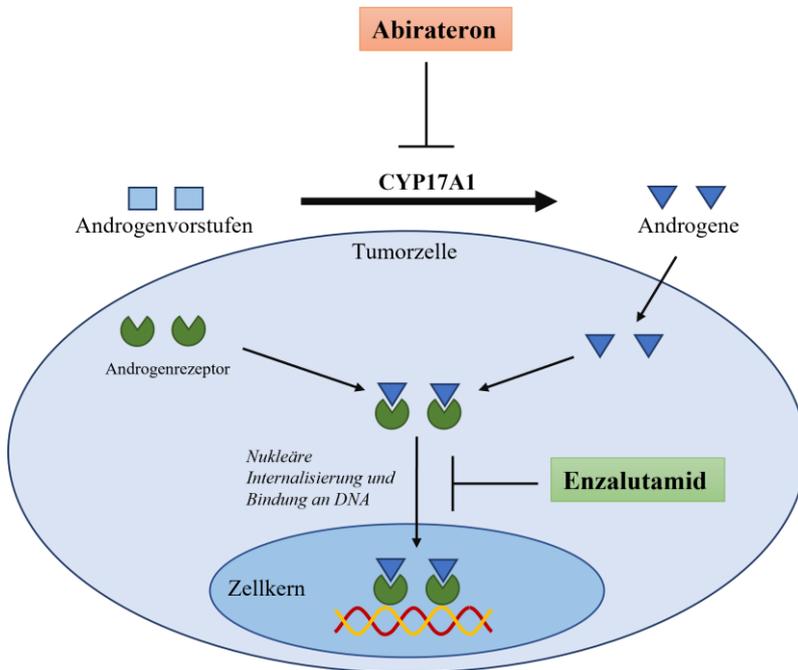
Für Patienten mit Tumoren im kastrationsresistenten Stadium gibt es keine kurative Therapie, jedoch besteht die Möglichkeit zu einer palliativen Option. Die Wahl der Behandlung hängt von diversen Faktoren wie Symptomatik, Nebenwirkungen, Komorbidität, Lebenserwartung und -qualität sowie der Progressionsdynamik, der Lokalisation der Metastasen und der generellen Tumorlast ab. Die systemischen Behandlungsoptionen bei Kastrationsresistenz umfassen Antihormon-, Chemo-, Immun- und Radionuklidtherapie sowie knochenmodifizierende Substanzen und Maßnahmen der supportiven Therapie.

Eine neuere Alternative im Spektrum der Hormontherapien ist das steroidale Antiandrogen Abirateron, welches die Testosteronproduktion nicht nur in den Hoden, sondern auch in den Nebennieren und im Tumorgewebe unterdrückt. Es kommt bei progredienten, metastasierten Tumoren bei asymptomatischen oder gering symptomatischen Patienten als Erstlinientherapie zum Einsatz. Abirateron ist ein selektiver CYP-17-Inhibitor und somit ein Hemmer der Testosteron-Biosynthese, weshalb dieses nur in Kombination mit Prednisolon oder Prednison verabreicht wird. CYP17 katalysiert durch 17α -Hydroxylierung und Spaltung der C17,20-Bindung die Umwandlung von Pregnenolon bzw. Progesteron

in Vorstufen von Testosteron, Dihydroepiandrosteron (DHEA) bzw. Androstendion. Zugelassen ist es für metastasierte Prostatakarzinome und verlängert sowohl vor als auch nach einer Chemotherapie mit Docetaxel das Gesamtüberleben.^{25,26} Mittlerweile besitzt Abirateron in Kombination mit einer Androgendeprivation einen festen Stellenwert in der Erstlinientherapie von metastasierten Prostatakarzinomen. Aus der Literatur ergibt sich, wie in den randomisierten Studien LATITUDE und STAMPEDE^{27,28}, ein signifikanter Überlebensvorteil gegenüber der alleinigen Androgendeprivation.

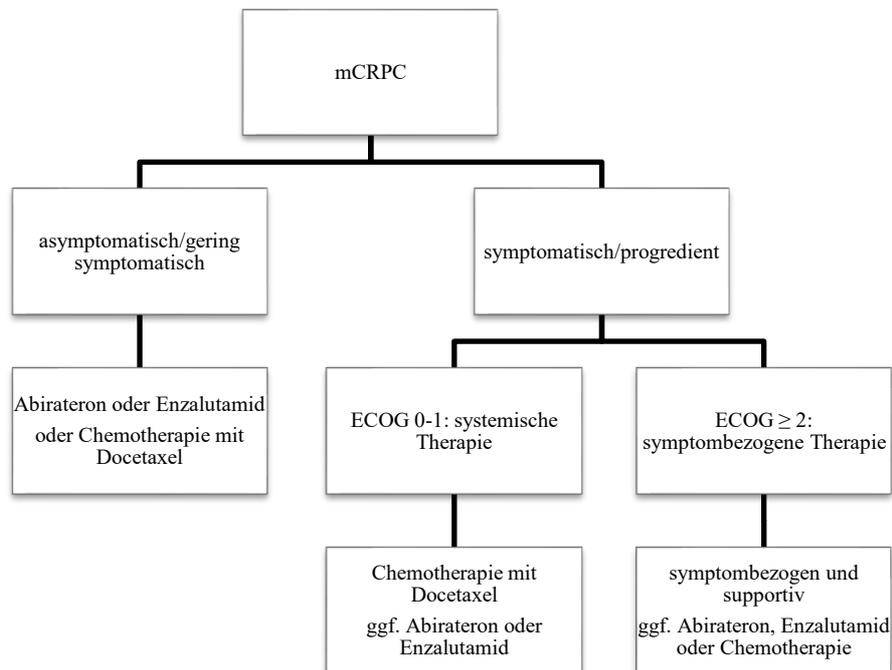
Ein weiteres Medikament, welches Teil der Erstlinientherapie beim progredienten, metastasierten Prostatakarzinom ist, ist der Androgenrezeptorantagonist Enzalutamid. Trotz niedriger Androgenkonzentrationen im Serum, kann das Prostatakarzinom noch über den Androgenrezeptor-Signalweg fortschreiten. Enzalutamid inhibiert kompetitiv mehrere Schritte in diesem Signalweg, wie z.B. die Bindung von Testosteron an den Androgenrezeptor und somit auch die nukleäre Translokation und Bindung an die DNA. Die Inhibition ist selbst bei Überexpression von Androgenrezeptoren und in Prostatakarzinomzellen wirksam, die resistent gegenüber Antiandrogenen sind. Somit hemmt Enzalutamid das Fortschreiten der Erkrankung und induziert eine Apoptose der Karzinomzellen. In der Studie von Scher et al.²⁹ zeigte Enzalutamid ein verlängertes Überleben von 18.4 Monaten im Gegensatz zu 13.6 Monaten bei einem Placebo. Auch eine Enzalutamidtherapie vor einer Chemotherapie zeigt in der PREVAIL Studie längeres progressionsfreies Überleben und verlängert den Zeitraum bis zur Notwendigkeit einer Chemotherapie.³⁰ Es zeigte in der PROSPER-Studie auch seine Wirksamkeit für nichtmetastasierte Tumore mit hohem Risikoprofil: Unter Enzalutamid-Therapie besteht ein 71% geringeres Mortalitätsrisiko gegenüber einem Placebo.³¹

Abbildung 1 Vereinfachte Darstellung der Wirkungsweisen von Abirateron und Enzalutamid



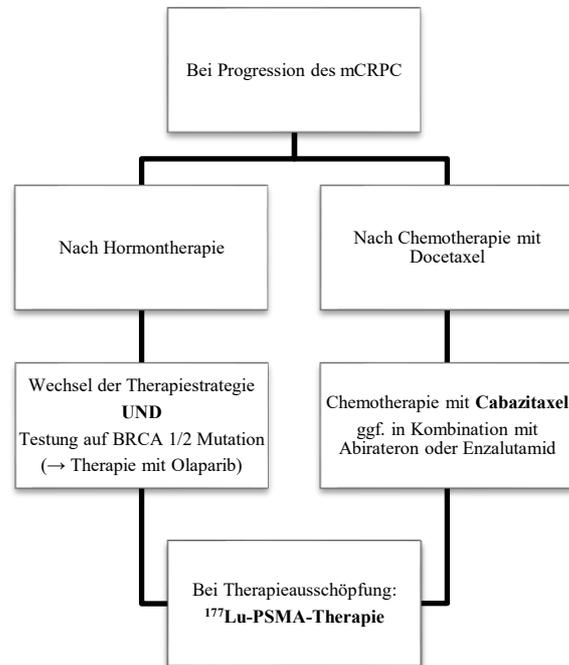
Die Therapieentscheidung beim metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom erfolgt gemäß Leitlinie. Im asymptomatischen oder nur gering symptomatischen Fall erfolgt ein Therapieversuch mit Abirateron oder Enzalutamid, alternativ kann auch eine Chemotherapie mit Docetaxel durchgeführt werden. Ist die Erkrankung progredient oder symptomatisch fällt die Therapieentscheidung anhand des Allgemeinzustands des Patienten, welcher mittels ECOG Performance Status (Eastern Cooperative Oncology Group) quantifiziert wird. Bei einem ECOG-Status <2 wird eine systemische Therapie angestrebt, bei ECOG ≥ 2 soll eher symptombezogen und supportiv gehandelt werden.

Abbildung 2 Therapieoptionen bei metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC)



Tritt eine Progression des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms unter Hormontherapie oder Chemotherapie auf, muss ein Wechsel der Therapiestrategie erfolgen. Eine Testung auf BRCA 1/2 Mutation wird empfohlen, da bei Vorliegen einer vorhandenen Mutation ein Therapieversuch mit dem PARP-Inhibitor (Poly-ADP-Ribose-Polymerasen) Olaparib durchgeführt werden kann. De Bono et al konnten in ihrer Phase-III-Studie ein signifikant verlängertes progressionsfreies Überleben (7.4 vs 3.6 Monate) und medianes Gesamtüberleben (18.5 vs 15.1 Monate) in der Olaparib-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe, die mit Enzalutamid oder Abirateron therapiert wurde, zeigen.³² Bei Krankheitsprogression unter Chemotherapie mit Docetaxel wird auf Cabazitaxel umgestellt. Nachdem alle Therapieoptionen ausgeschöpft sind oder eine Gegenanzeige für die Durchführung einer weiteren Chemotherapie vorliegt, kann die ¹⁷⁷Lu-PSMA-Therapie (¹⁷⁷Lutetium-Prostata-Spezifisches-Membran-Antigen-Therapie) zur Anwendung kommen.

Abbildung 3 Therapiestrategie bei Progression des mCRPC



1.3.5 Chemotherapie

Trotz neuer Entwicklungen besitzt die Chemotherapie nach wie vor einen hohen Stellenwert in der Behandlung des kastrationsresistenten Prostatakarzinom. Hierzu stehen mehrere Präparate zur Verfügung. In der Regel wird heutzutage Docetaxel verwendet, welches zusammen mit Prednisolon gegeben wird. Docetaxel ermöglicht eine signifikante Überlebenszeitverlängerung, sowohl bei einer wöchentlichen als auch bei einer dreiwöchentlichen Gabe, im Vergleich zu Mitoxantron. Wobei sich gezeigt hat, dass die größte Lebenszeitverlängerung durch das Schema der dreiwöchentlichen Gabe von Docetaxel erreicht wurde. In dieser Studie haben vor allem Patienten ohne viszerale Metastasen mit gutem PSA-Ansprechen und gutem Karnofsky-Index profitiert.^{33,34} Sollte es unter der Docetaxel-Therapie zu einem Progress kommen, kann man ein weiteres Chemotherapeutikum einsetzen: Cabazitaxel in Kombination mit Prednisolon. Es kann das Gesamtüberleben unter oder nach Docetaxel-Chemotherapie signifikant verlängern.³⁵

Eine Chemotherapie kann jedoch mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) einhergehen. Die Toxizität wird sowohl als subjektives Empfinden des Patienten als auch objektiv in Form des Common Terminology Criteria for Adverse Event (CTCAE) erfasst und spielt eine bedeutende Rolle bei der Entscheidung zum weiteren Therapieprozedere. Bei der Chemotherapie mit Docetaxel können neben häufigen Nebenwirkungen wie

Exanthenen, Nagelveränderungen, Haarausfall und Übelkeit/Erbrechen hämatologische UAW in Form von Anämie, Neutropenie/febrile Neutropenie und Thrombozytopenie auftreten. Bei einer dreiwöchentlichen Gabe von Docetaxel wurden mehr neutropenische Infektionen dokumentiert als bei einer regelmäßigeren Gabe (wöchentlich, zweiwöchentlich).^{34,36} Auch bei dem Präparat Cabazitaxel treten im Vergleich zu Mitoxantron vermehrt febrile Neutropenien auf.³⁷ Die Neutropenie ist der häufigste Grund für einen Therapieabbruch, da diese für Infektionen mit potenzieller Todesfolge prädestiniert.³⁸ Der Gesamtnutzen einer Chemotherapie für den Patienten ist aufgrund der genannten Nebenwirkungen und der relativ kurzen Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung in der Regel gering und geht nur mit einer Verbesserung des Gesamtüberlebens von weniger als 2.5 Monaten einher.³⁹

1.3.6 ²²³Radiumdichlorid-Therapie

Bei Vorliegen von symptomatischen Knochenmetastasen kann eine intravenöse Radionuklidtherapie mit ²²³Radiumdichlorid zur symptomatischen Therapie in Erwägung gezogen werden. Dieses wird in Knochenumbauzonen eingebaut und somit in Knochenmetastasen angereichert. Als Alpha-Strahler mit einer geringen Reichweite minimiert sich das Risiko von Nebenwirkungen. Nichtsdestotrotz kann die Therapie mit Nebenwirkungen einhergehen. Am häufigsten werden Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö und Thrombozytopenie beobachtet. ²²³Radiumdichlorid wurde im November 2013 zur Behandlung von kastrationsresistenten, ossär metastasierten Prostatakarzinomen ohne viszerale Metastasen zugelassen. Grundlage der Zulassung war ALSYMPCA, welche eine internationale, multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie mit 921 Patienten war.⁴⁰ Der primäre Endpunkt dieser Studie war die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Hierbei zeigten Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-2), die ²²³Radiumdichlorid als Zweitlinientherapie nach Docetaxel erhalten haben, im Vergleich zur Placebo-Gruppe eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens. Weiterhin führte ²²³Radiumdichlorid zu einer Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten von knochenbezogenen Beschwerden. Das Auftreten von dritt- und viertgradigen Nebenwirkungen (nach CTCAE) lag in der ²²³Radiumdichlorid-Gruppe bei 58 % vs. 65 % in der Placebo-Gruppe. Allerdings traten Thrombozytopenien unter ²²³Radiumdichlorid mit 7% häufiger als in der Kontrollgruppe auf.⁴¹ Im Juli 2018 wurde die Zulassung auf Patienten mit ossär metastasiertem Prostatakarzinom ohne viszerale Metastasen beschränkt, die

mindestens zwei Vortherapien erhielten oder keine systemische Therapie erhalten können. Dieser Einschränkung liegen zwei wesentliche Studien zugrunde, die ein erhöhtes Frakturrisiko unter $^{223}\text{Radiumdichlorid}$ beobachtet haben, wenn eine zeitgleiche Kombinationstherapie von Abirateron und Prednisolon/Prednison besteht.⁴² Die Studie ERA223 verglich mit dem primären Endpunkt eines knochenbezogen symptomfreien Überleben bei 806 Patienten, die entweder Abirateron und $^{223}\text{Radiumdichlorid}$ oder nur Abirateron erhalten haben. Hierbei zeigte sich eine signifikant erhöhte Frakturrate mit 29% in der $^{223}\text{Radiumdichlorid}$ -Gruppe im Gegensatz zu 11% in der Vergleichsgruppe.⁴³ Es liegen keine Daten zu Kombinationstherapien von $^{223}\text{Radiumdichlorid}$ mit anderen systemischen Tumortherapien, ausgenommen LHRH-Analoga, vor. Aus diesem Grund wird die Kombination von $^{223}\text{Radiumdichlorid}$ und systemischen Therapien derzeit nicht empfohlen.

1.3.7 Symptomatische Therapie

Bei über 80% aller Patienten mit Metastasen werden ossäre Metastasen nachgewiesen, vorwiegend vom osteoblastischen Typ.⁴⁴ Die Prädilektionsstellen befinden sich des Öfteren in der Wirbelsäule, dem Brustkorb und dem Becken. Ossäre Metastasen bringen schwerwiegende Komplikationen mit sich, wie eine erhöhte Frakturrate, Schmerzen, Hypercalciämie und spinale Kompression im Falle von Wirbelkörperfrakturen. Zur Behandlung von symptomatischen Knochenmetastasen kann eine palliative perkutane Strahlentherapie zum Einsatz kommen. Diese ist besonders geeignet bei einzelnen oder wenigen gut lokalisierbaren Metastasen. Die Gesamtdosis beträgt hierbei entweder 30 Gy aufgeteilt in zehn Fraktionen oder 8 Gy als einmalige Einzeldosis. Aus der Literatur ergibt sich kein Unterschied in Bezug auf die Schmerzlinderung abhängig vom Bestrahlungsschema, jedoch steigt die Rate an Re-Therapien nach einer einmaligen Bestrahlungsdosis im Vergleich zum fraktionierten Schema.⁴⁵⁻⁴⁷

Weiterhin liegen medikamentöse Alternativen zur Behandlung von Knochenmetastasen und zur Prävention von Osteonekrosen vor. Zum einen beinhaltet dies Bisphosphonate wie Zoledronsäure, zum anderen humane monoklonale Antikörper wie Denosumab. Die regelmäßige Gabe eines Bisphosphonates (Zoledronsäure) oder eines RANK-Ligand-Inhibitors (Denosumab) hemmt die Osteoklasten und senkt die Morbidität infolge der Komplikationen von Knochenmetastasen. In Phase-III-Studien von Saad et. Al⁴⁸ wurde

die Reduktion von Skelettkomplikationen von Zoledronsäure im Vergleich zu einem Placebo untersucht. Hier konnte die Wirksamkeit gezeigt werden mit einer Komplikationsreduktion von 36% bei Zoledronsäure gegenüber dem Placebo. Schwere Nebenwirkungen können renal auftreten oder in Form von einer Kieferosteonekrose (2-5%). Denosumab zeigte sich vorteilhafter als Zoledronsäure in Phase-III-Studien mit einer längeren Zeit bis zum Auftreten erster Skelettkomplikationen (20.7 vs 17.1 Monate). Jedoch treten auch hier Kieferosteonekrosen in vergleichbarer Häufigkeit wie bei Zoledronsäure auf.⁴⁹ Zudem erhalten Patienten sowohl supportive als auch palliative Therapie. Diese beinhaltet u.a. operative Eingriffe, um tumorbedingte oder therapiebedingte Komplikationen zu behandeln, beispielsweise im Falle einer Urethrastrikturen oder vorliegender symptomatischer Lymphozelen. Die medikamentöse Schmerzbehandlung folgt wie bei allen Tumorpatienten dem WHO-Stufenschema. Weiterhin werden die Patienten palliativmedizinisch betreut.

1.3.8 ¹⁷⁷Lu-PSMA-617-Therapie

1.3.8.1 Prostataspezifisches Membranantigen (PSMA)

Das prostataspezifische Membranantigen (PSMA) ist ein integrales Membranglykoprotein bestehend aus 750 Aminosäuren und einem Molekulargewicht von 84 kD. Durch die Proteinglykosylierung, die für die enzymatische Aktivität nötig ist, scheint das Molekulargewicht jedoch mehr als 100 kD zu betragen. Das prostataspezifische Membranantigen wird 100 bis 1 000-fach vermehrt auf der Oberfläche von schlecht differenzierten, metastasierten und kastrationsresistenten Prostatakarzinomzellen exprimiert, während es im gesunden Gewebe nur sehr geringfügig vorliegt.⁵⁰ PSMA wird in Prostatakarzinomzellen sowie physiologisch in kleinen Mengen im Gehirn, Speicheldrüsen und im Darm exprimiert. Im gesunden Prostatagewebe liegt in der Regel keine oder nur geringfügige Expression vor. Allerdings konnte auch in der Neovaskularisation anderer maligner Tumore, neben dem Prostatakarzinom, das Vorliegen von PSMA nachgewiesen werden.⁵¹ PSMA spielt eine Rolle als Carboxypeptidase und verstoffwechselt in unterschiedlichen Gewebetypen verschiedene Substrate. Es ist strukturell den Transferrinrezeptoren sehr ähnlich und zählt zu den symmetrischen Homodimeren. Der extrazelluläre Teil besitzt drei Domänen: apikale, helikale und Protease-Domänen. Das aktive Zentrum wird von allen drei

Domänen gebildet. Zentral befinden sich zwei Zinkatome (ähnlich wie bei anderen Zink-exopeptidasen). Das Molekül gehört zu den kokatalytischen Zinkmetallopeptidasen der Familie M28. Pinto et al.⁵² beobachteten im proximalen Dünndarm eine starke PSMA-Expression, die dort als Folathydrolase I (FOLH1) fungiert, welche poly-gamma-glutamatiertes Folat durch die Entfernung von Gammabindungen zur Absorption bereitstellt. Obwohl das PSMA in der Regel als Glutamatcarboxypeptidase fungiert, kann das Substrat in verschiedenen Geweben unterschiedlich agieren. Monoklonale Antikörper wie J591 docken an der apikalen Domäne an. Dieser Prozess ist wichtig für die Bildgebung und Therapie.⁵³ Das prostataspezifische Membranantigen befindet sich auf der apikalen Zellmembran und wird durch Glykolysierung enzymatisch aktiviert.^{54,55} Die kurze intrazelluläre Aminosäurendomäne des PSMA hat ein MXXXL Motiv, welches die clathrin-vermittelte Internalisierung (Endozytose) initiiert. Dabei bindet die Domäne an das Strukturprotein Filamin A, einem Bestandteil eines makromolekularen Komplexes, der den Proteinkinase B (AKT) Pathway aktiviert. Dieser fördert Proliferation und Überleben.⁵⁶ Das Prostataspezifische Membranantigen spielt in Bezug auf das Prostatakarzinom eine große Rolle. Eine hohe Expression von PSMA wird mit einer höheren Aggressivität des Tumors, dem metastatischen Stadium und dem Krankheitsprogress assoziiert. In der Studie von Ross et al.⁵⁷ wurde die Intensität der zytoplasmatischen Immunreaktivität an immunhistochemisch gefärbten Schnitten von Prostatektomiepräparaten bewertet. Dabei zeigte sich eine positive Korrelation einer erhöhten PSMA-Expression mit dem Gleason-Score ($p=0.04$). Weiterhin besteht auch eine Korrelation mit einem UICC Stadium III/IV ($p=0.029$). Zudem zeigte sich ebenfalls ein signifikant erhöhter PSA-Spiegel zum Zeitpunkt der Diagnose bei PSMA-überexprimierenden Tumoren im Vergleich zu Tumoren ohne vermehrte PSMA-Expression. Aufgrund der Überexpression von PSMA in Tumorzellen des Prostatakarzinoms stellt dies einen bedeutenden Angriffspunkt für Diagnostik und Therapie von Patienten mit metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom dar.

1.3.8.2 Entwicklung der PSMA-Theranostik

Der Begriff der Theranostik beschreibt in der Nuklearmedizin das Prinzip eines Radiopharmkoms, welches sowohl für Diagnostik und Therapie verwendet werden kann. Mit dem Ziel einer theranostischen Anwendung im Prostatakarzinom wurde zunächst der ¹¹¹Indium-Capromab-Pendetide-Antikörper zur Bildgebung entwickelt, der aufgrund

schlechter Zellpermeabilität jedoch den Anforderungen an die Bildgebung nicht gerecht wurde.⁵⁸ Anschließend wurde der monoklonale Antikörper J591 entwickelt, der je nach Radionuklidmarkierung für Bildgebung oder Therapie einsetzbar war. Für die Bildgebung wurde dieser mit ¹¹¹In oder ⁶⁸Ga konjugiert, während zur Radioligandentherapie ⁹⁰Y oder ¹⁷⁷Lu eingesetzt wurden.^{58,59}

Die Bildgebung zu Beginn der PSMA-Therapie erfolgt in der Regel mittels ⁶⁸Ga-PSMA-11-PET/CT. Die PET-Bildgebung wird durch das radioaktive ⁶⁸Ga ermöglicht, welches mit einer HWZ von nur 67.63 Minuten in das stabile ⁶⁸Zn zerfällt. Bei diesem Prozess wird ein Positron abgegeben, welches lediglich eine Reichweite von wenigen Millimetern besitzt und auf diesem Weg auf ein Elektron trifft. Dadurch werden beide Teilchen annihiliert und in zwei Photonen umgewandelt (Gammastrahlung). Diese strahlen vom Annihilationsort mit je 511 keV im Winkel von 180° voneinander ab und können durch die Detektoren im PET erfasst werden. Die kurze HWZ ist in der nuklearmedizinischen Anwendung von Vorteil, das Radionuklid muss aber deswegen direkt vor Ort durch einen ⁶⁸Ga-Generator hergestellt werden. Die Kombination mit der CT-Bildgebung ermöglicht eine bessere anatomische Zuordnung und eine Schwächungskorrektur des PET-Signals. Bei der Rezidivdiagnostik des Prostatakarzinom wird ebenfalls ⁶⁸Ga-PSMA-11 als Tracer verwendet, da dieses eine höhere Sensitivität und Spezifität als der Vorgänger Cholin besitzt.⁶⁰⁻⁶² Besonders bei niedrigem PSA-Level zeigt diese Methode eine signifikant höhere Detektionsrate der PSMA-Expression als bei ¹⁸F-fluoromethylcholin.⁶³ Der Nachweis einer adäquaten PSMA-Expression in der ⁶⁸Ga-PSMA-11-PET/CT ist eine obligate Voraussetzung für die Indikationsstellung einer ¹⁷⁷Lu-PSMA-Therapie.⁶⁴

1.3.8.3 ¹⁷⁷Lutetium als Radiopharmakon

In den 1990er Jahren begannen erste Therapieversuche mittels ⁹⁰Y-Capromab-Pendetide, die jedoch lediglich zu eingeschränkten Therapieerfolgen führten. Aufgrund zusätzlich ausgeprägten hämatotoxischen Ereignissen wurde diese Therapie abgebrochen.⁶⁵ Anschließend wurden monoklonale PSMA-Antikörper entwickelt, die zunächst vielversprechend schienen.^{66,67} Jedoch zeigten sich ihre Schwächen in einer geringen Tumorzellpermeabilität, langen Plasma-HWZ und langsamen Ausscheidung.^{58,68} Infolgedessen kann eine längere Akkumulation von Strahlung zu unerwünschten Ereignissen führen. In einer Studie von Tagawa et al.⁶⁷ wurden unter der Therapie mit dem mit ¹⁷⁷Lu markiertem mo-

noklonalen Antikörper J591 bei allen Patienten eine temporäre Hämatotoxizität beobachtet, von denen 46.8% eine Thrombozytopenie Grad 4 (nach CTCAE) erfahren haben. Zu den am häufigsten in der Radioligandentherapie verwendeten Betastrahlern zählen ^{131}I , ^{90}Y und ^{177}Lu . Zechmann et al⁶⁸ konnten mit dem kleinmolekularen MIP-1095, welches an PSMA bindet und mit ^{131}I gekoppelt wird, vielversprechende therapeutische Effekte zeigen (PSA-Antwort in 17 von 28 Patienten). Jedoch emittiert ^{131}I neben Beta-Partikeln auch hochenergetische Gammastrahlung. ^{177}Lu hingegen besitzt einen geringeren Anteil an Gammastrahlung, eine niedrigere Betastrahlung und eine kürzere Halbwertszeit (HWZ). Die HWZ von ^{177}Lu beträgt 6.71 Tage und wird für die klinische Anwendung über die indirekte Kernreaktion hergestellt. Dazu bestrahlt man hoch angereichertes ^{176}Yb , wodurch das kurzlebige Radioisotop ^{177}Yb mit einer HWZ von 1.9 Stunden entsteht, welches wiederum zu ^{177}Lu zerfällt. Aufgrund des geringeren Anteils an Gammastrahlung und der kürzeren HWZ hat sich mittlerweile das ^{177}Lu durch eine signifikant geringere Krankenhausaufenthaltsdauer und reduzierten hämatotoxischen Nebenwirkungen in der klinischen Routine durchgesetzt.^{69,70}

1.3.8.4 ^{177}Lu -PSMA-617-Therapie

Die zielgerichtete Endoradiotherapie bietet die Möglichkeit, Läsionen tumorspezifisch und präzise zu adressieren, indem sie therapeutische Radionuklide selektiv an Membranantigene binden, die besonders in malignen Zellen exprimiert werden. Im Falle der ^{177}Lu -PSMA-617-Therapie ist der Angriffspunkt das prostataspezifische Membranantigen (PSMA), welches 100 bis 1 000-fach vermehrt auf der Oberfläche von schlecht differenzierten, metastasierten und kastrationsresistenten Prostatakarzinomzellen exprimiert wird, während dieses im gesunden Gewebe – bis auf Nieren und Speicheldrüsen – nur sehr geringfügig vorhanden ist.⁵⁰ PSMA eignet sich deshalb optimal als Angriffsstelle für einen neuen nuklearmedizinischen Therapieansatz und eröffnet die Möglichkeit zur internen Hochdosisradiotherapie mit geringeren therapieassoziierten Nebenwirkungen. Selbst kastrationsresistente Prostatakarzinome sind noch sehr strahlensensibel.⁷¹ Aus diesem Grund kann die PSMA-Therapie eine gute Effektivität entfalten, da der radioaktive PSMA-Ligand direkt in die Tumorzellen mittels clathrin-coated pits internalisiert wird und dort lokal Hochdosisstrahlung abgibt.⁷²

Die Kombination des häufig verwendeten Chelatbildners DOTA mit den PSMA-Inhibitoren eröffnet die Möglichkeit, das gleiche Vektormolekül für Bildgebung und Therapie zu verwenden, da DOTA sowohl mit diagnostischen (^{68}Ga) als auch therapeutischen (^{177}Lu) Radionukliden effektiv Komplexe bildet. Das DOTA-konjugierte PSMA, welches im Vergleich zum MIP-1095 in Bezug auf das Tumor-Targeting noch weiter verfeinert wurde, zeigte in diesem Rahmen eine geringe nanomolare Affinität und hocheffiziente Internalisierung (75% aller zellassoziierten Aktivität auf LNCaP-Zellen wurden nach drei Stunden Inkubation internalisiert).⁷³⁻⁷⁵ So entstand eine neuartige Verbindung, die aus drei Komponenten besteht: dem Pharmakophor Glutamat-Harnstoff-Lysin, dem Chelator DOTA und einem Linker, der die beiden Einheiten miteinander verbindet. Man vermutete, dass Modifikationen des Linkers auch pharmakokinetische Eigenschaften der PSMA-Inhibitoren beeinflussen und ihr therapeutisches Potenzial verbessern könnten.⁷⁶ Im Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ), in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Heidelberg, erfolgte daraufhin eine Entwicklung eines maßgeschneiderten linkeroptimierten PSMA-Inhibitors mit deutlich optimierten pharmakokinetischen und zielgerichteten Eigenschaften: PSMA-617.⁷⁴ Im Hinblick auf den therapeutischen Einsatz bieten die hohe Bindungsaffinität und Internalisierung, die schnelle Nieren-Clearance und das hohe Tumor-Hintergrund-Verhältnis klinische Vorteile für PSMA-617 im Vergleich zu den zuvor DOTA-basierten PSMA-Inhibitoren.^{73,77,78} Durch die Koppelung mit dem Radionuklid ^{177}Lu zum ^{177}Lu -PSMA-617 wurde ein Inhibitor entwickelt, der mit hoher Affinität an das prostataspezifische Membranantigen (PSMA) bindet und lokal das tumoröse Gewebe bestrahlt.

Die hierbei freigesetzte Betastrahlung des ^{177}Lu führt zu einer effektiven, lokalisierten Bestrahlung des Zielgewebes. Das umliegende gesunde Gewebe wird durch die geringe mittlere Reichweite der Betastrahlung von 2 mm weitgehend geschont.

Abbildung 4 Strukturformel von PSMA-617⁷⁹

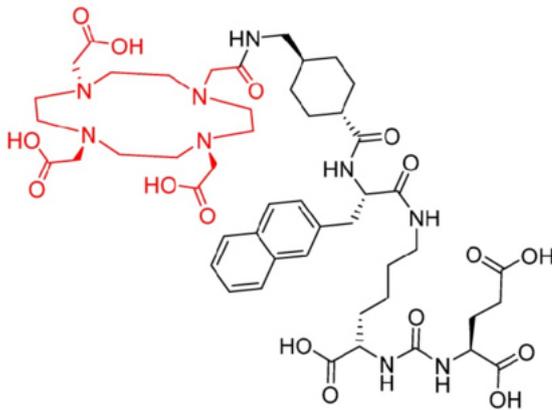
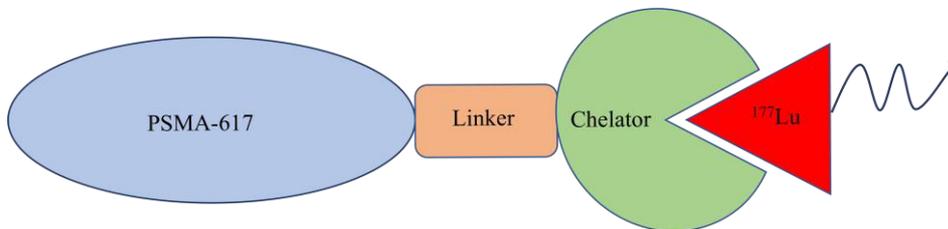
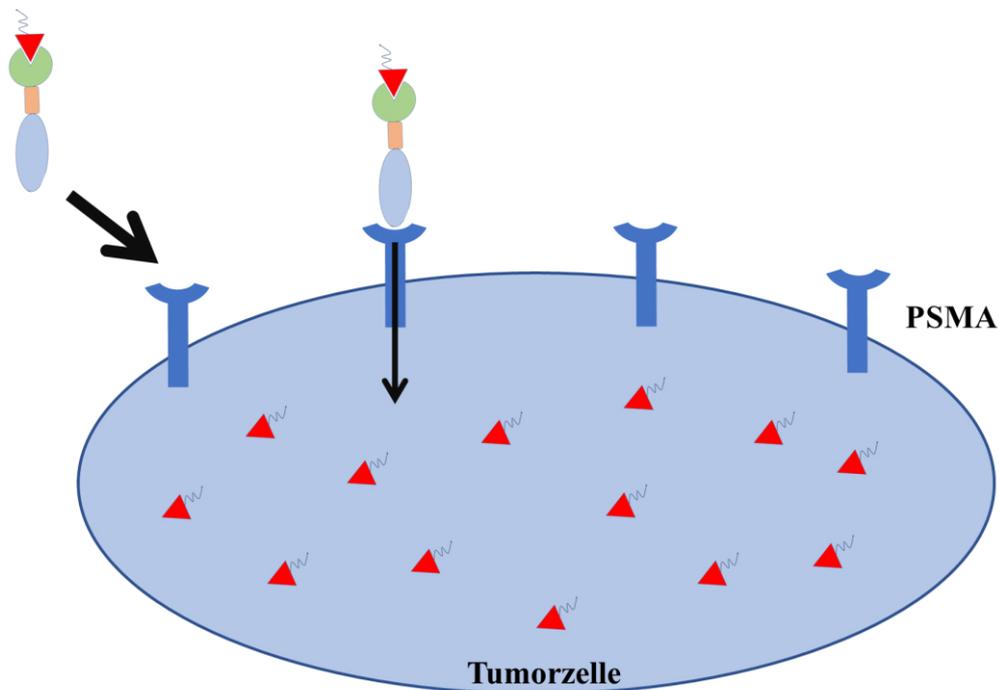


Abbildung 5 Schematische Darstellung eines ¹⁷⁷Lu-PSMA-Liganden



Wenn ein Ligand an die extrazelluläre Domäne des PSMA bindet, wird dieser per clathrin-coated pits internalisiert. Dies kann jedoch auch ohne Ligandenbindung stattfinden.⁷² Nach der Internalisierung kommt es zur Fusion der Vesikel mit dem frühen Endosom. Hier findet die Auftrennung der Liganden von PSMA mithilfe des sauren pH-Wertes und der Transport der Liganden ins späte Endosom statt. Das PSMA gelangt mittels Exozytose wieder an die Zelloberfläche.^{72,80} Das späte Endosom reift zum Lysosom an. Allerdings werden ¹⁷⁷Lu oder auch andere radioaktive Tracer nicht komplett verdaut. Sie verbleiben in den Lysosomen und behalten ihre radioaktive Eigenschaft.^{81,82} ¹⁷⁷Lu wird renal ausgeschieden, indem die unverdauten Reste im Lysosom mit der Extrazellulärmembran verschmelzen und den sogenannte Residualkörper abgeben.

Abbildung 6 Schematische Darstellung der Internalisierung von ^{177}Lu -PSMA in die Prostatakarzinomzelle



^{177}Lu als Betaemitter bestrahlt im maximalen Radius von 2 mm das umliegende Gewebe und erzeugt Einzelstrangbrüche in der DNA der Tumorzellen.⁸³ Dazu werden ca. 1 000 – 4 000 Betastrahlerpartikel benötigt, weshalb ^{177}Lu endozytiert werden muss, um eine ausreichende Aktivität in der Zelle zu akkumulieren.⁸⁴ Wenn der Abstand zwischen den Zellen geringer ist als der maximale Strahlungsradius, wird die absorbierte Dosis durch den sogenannten Kreuzfeuer-Effekt erhöht.⁸³ Es können somit auch Krebszellen erreicht werden, die von durch Ligandenbindung nicht erreicht werden können.

Hofman et al.⁸⁵ verglichen in der randomisierten, offenen Phase-2-Studie „TheraP“ die ^{177}Lu -PSMA-617-Therapie bei Patienten mit metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom mit der Cabazitaxel-Therapie. Der primäre Endpunkt war die Resonanz des prostata-spezifischen Antigens (PSA), definiert durch eine Reduktion von mindestens 50 % gegenüber dem Ausgangswert. Insgesamt erhielten 98 Patienten die ^{177}Lu -PSMA-617-Therapie. In der Kontrollgruppe erhielten 85 Patienten die Cabazitaxel-Therapie. Hierbei zeigten 65 von 98 Patienten (66%) in der ^{177}Lu -PSMA-617-Gruppe eine Reduktion des PSA-Wertes von mindestens 50 % gegenüber dem Ausgangswertes. In der Kontrollgruppe trat dieser Fall bei 37 von 85 Patienten (44%) auf. Somit zeigte sich die Resonanz des PSA-Wertes in der ^{177}Lu -PSMA-617-Gruppe höher. In der aktuellen internationalen,

nicht-verblindeten Phase-3-Studie „VISION“ von Sartor et al.⁸⁶ wurde die ¹⁷⁷Lu-PSMA-617-Therapie bei Patienten mit metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom, die zuvor mit mindestens einem Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor und einem oder zwei Taxan-Regimes behandelt worden sind und zudem positive ⁶⁸Ga-PSMA-11-PET/CT besitzen, evaluiert. Hierbei wurden 831 Patienten eingeschlossen. Der primäre Endpunkt war hierbei das bildmorphologisch progressionsfreie Überleben und Gesamtüberleben. Das mediane Gesamtüberleben betrug 15,3 Monate in der ¹⁷⁷Lu-PSMA-617-Gruppe im Vergleich zu 11,3 Monaten in der Kontrollgruppe bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 20,3 Monate in der ¹⁷⁷Lu-PSMA-617-Gruppe und 19,8 Monate in der Kontrollgruppe. Somit zeigte sich eine signifikant verlängertes Gesamtüberleben. Mehrere Studien wurden in einer aktuellen systematischen Übersichtsarbeit von Yadav et al. zusammengefasst.⁸⁷ Die Studienpopulationen waren jedoch sehr heterogen mit variierendem Metastasierungsausmaß, was einen direkten Vergleich erschwert. Zudem wurden unterschiedliche Endpunkte analysiert und es wurden sowohl retrospektive als auch prospektive Studien miteinander verglichen. Als mögliche Nebenwirkungen wurden toxische Effekte auf Hämoglobin, Leukozyten und Thrombozyten, sowie auf die Niere und Speicheldrüsen beschrieben. Ein besonders hohes Auftreten von hämatologischen Toxizitäten wurde in der Studie von Bräuer et al. beschrieben.⁸⁸ Jedoch wurden in allen Studien aufgetretene Toxizitäten überwiegend als vorübergehend und beherrschbar beschrieben. PSMA eignet sich deshalb optimal als Angriffsstelle für den nuklearmedizinischen Therapieansatz und eröffnet die Möglichkeit zur internen Hochdosisradiotherapie mit potentiell geringeren radiotherapeutisch-assoziierten Nebenwirkungen.

1.3.8.5 Indikationsstellung zur Therapie

In Deutschland kann die ¹⁷⁷Lu-PSMA-617-Therapie Patienten mit kastrationsrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom, die trotz Behandlung gemäß S3-Leitlinie eine progrediente Erkrankung erfahren, nach interdisziplinärer Diskussion in der Tumorkonferenz angeboten werden. Mithilfe der 2019 verabschiedeten EANM Leitlinien (European Association of Nuclear Medicine) erfolgt die Indikationsstellung.⁶⁴ Patienten mit einem metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom, welche entweder alle Therapieoptionen ausgeschöpft haben oder als untauglich für alternative Therapien eingestuft worden sind, die zudem anhand der ⁶⁸Ga-PSMA-11-PET/CT eine adäquate PSMA-Expression aufweisen, können in Betracht gezogen werden. Ob ein Patient für alternative

Therapieoptionen untauglich ist, muss im interdisziplinären Tumorboard in Anbetracht aller Risikofaktoren entschieden werden. Eine Kontraindikation ist eine Lebenserwartung von unter sechs Monaten (ECOG >2). Wenn jedoch das Ziel die Palliation der krankheitsbedingten Symptome ist, kann eine Therapie mit ^{177}Lu -PSMA-617 dennoch in Erwägung gezogen werden. Ein inakzeptables medizinisches oder Strahlensicherheitsrisiko für die Isolation auf einer nuklearmedizinischen Therapieeinheit, die durch die in Deutschland geltende Strahlenschutzgebung vorgegeben wird, kann ebenso gegen eine Therapie sprechen. Da ^{177}Lu -PSMA-617 über die Niere eliminiert wird, muss eine ausreichende Nierenfunktion vorliegen. Bestehen therapieresistente Obstruktionen des Harntraktes oder eine Hydronephrose, die einen Harnverhalt nach sich ziehen, wird die Radioligandentherapie nicht empfohlen. Zur Verifikation einer potentiellen Retention soll eine $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAG3- oder $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA-Nierenzintigraphie ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Technetium-Mercaptoacetyltriglycin- oder $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Diethylentriaminpentaessigsäure-Nierenzintigraphie) vor Therapiebeginn durchgeführt werden. Weiterhin spricht eine progressiv eingeschränkte Organfunktion der Niere oder Leber, welche mittels Nierenretentionsparametern und Leberenzymen objektiviert wird, gegen eine Therapie. Diese Parameter müssen in der zeitlichen Dynamik betrachtet werden, aber als Grenzwert wird laut EANM-Leitlinie für die Niere eine GFR < 30 ml/min oder Kreatinin größer als die zweifache Obergrenze des Referenzbereiches angegeben. Für die Leberenzyme gelten eine fünffache Erhöhung des oberen Wertes des Referenzbereiches als therapiekritisch. Liegt eine Myelosuppression mit einer absoluten Leukozytenzahl unter $2.5 \times 10^9/l$ oder einer Thrombozytenzahl unter $75 \times 10^9/l$ vor, soll die Behandlung mit ^{177}Lu -PSMA-617 kritisch abgewogen werden. Erfordert die Kondition des Patienten eine zeitnahe Intervention, wie z.B. bei instabilen Frakturen und Rückenmarkskompression, soll diese vor der ^{177}Lu -PSMA-617-Therapie durchgeführt werden. Anschließend erfolgt die Re-Evaluation des Allgemeinzustandes des Patienten und in Abhängigkeit davon die Indikationsstellung zur ^{177}Lu -PSMA-617-Therapie. Bei Patienten, bei denen keine eindeutige Indikation oder Kontraindikation besteht, sollten anhand des individuellen Nutzen-Risiko-Verhältnis im Rahmen des interdisziplinären Tumorboards diskutiert werden.

Somit beinhalten obligate Untersuchungen zur Indikationsstellung ein Labor mit Bestimmung von Kalium, Calcium, Kreatinin, GFR, LDH (Laktat-Dehydrogenase), Bilirubin gesamt, AST (Aspartat-Aminotransferase), CRP (C-reaktives Protein), kleines Blutbild, AP(Alkalische Phosphatase), PSA sowie eine Bildgebung mit ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT

(Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie). Weiterhin soll die Untersuchung der Nierenretention und Abflussverhältnisse mittels ^{99m}Tc -MAG3-Nierenzintigraphie vor Therapiebeginn erfolgen.

1.4 Hämatotoxizität

Im Rahmen der ^{177}Lu -PSMA-617-Therapie muss die maximal tolerable Therapieaktivität anhand von Schwellendosen vulnerabler Organe ermittelt werden. Hierunter ist auch das Knochenmark zu zählen. Die Knochenmarkdosis für Peptid-Radiorezeptor-Therapien, worunter auch die ^{177}Lu -PSMA-617-Therapie zählt, beträgt 2 Gy. Wird diese Schwelle überschritten, steigt die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von hämatotoxischen Ereignissen. Die Hämatotoxizität beschreibt eine exogen verursachte Myelosuppression, wobei hier der exogene Faktor beispielsweise ein verabreichtes Medikament sein kann. Der Begriff beschreibt das Auftreten von Zytopenien und die damit assoziierten Komplikationen im Zusammenhang mit einer Behandlung. Durch Beeinträchtigung der Blutbildung kommt es zu einer Reduktion der zellulären Blutbestandteile im peripheren Blut unter dem Referenzbereich. Je nach Art der betroffenen Zelllinie begünstigt dies zahlreiche Komplikationen wie Infektionen, Blutungskomplikationen oder Abgeschlagenheit. Sind alle Zelllinien betroffen, d.h. wenn Anämie, Leukozytopenie und Thrombozytopenie gleichzeitig vorliegen, spricht man von einer Panzytopenie. Das am weitesten verbreitete Klassifikationssystem für hämatologische Nebenwirkungen ist das Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE).⁸⁹

Tabelle 1 Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)

	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5
Anämie	Hb unter Norm, ≥ 10 g/dl	Hb $<10 - 8$ g/dl	Hb <8 g/dl	Lebensbedrohliche Auswirkungen	Tod
Leukozytopenie	Leuk unter Norm, $\geq 3 \times 10^9/l$	Leuk $<3 - 2 \times 10^9/l$	Leuk $<2 - 1 \times 10^9/l$	Leuk $<1 \times 10^9/l$	Tod
Thrombozytopenie	Thromb unter Norm, $\geq 75 \times 10^9/l$	Thromb $<75 - 50 \times 10^9/l$	$<50 - 25 \times 10^9/l$	$<25 \times 10^9/l$	Tod

1.5 Ziel der Arbeit

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit dem Eintreten von hämatologischen Veränderungen im Zusammenhang mit der ^{177}Lu -PSMA-Radionuklidtherapie. Ziel ist es, die kollektiv-bezogene Inzidenz, Gradierung und Reversibilität von hämatologischen Nebenwirkungen bei intravenöser ^{177}Lu -PSMA-Radionuklidtherapie des Prostatakarzinoms zu erfassen. In diesem Rahmen werden Prädiktoren für die Eintrittswahrscheinlichkeit und Ausprägung von hämatologischen Nebenwirkungen, die für die klinische Entscheidungsfindung von Bedeutung sein könnten, untersucht. Zuletzt werden die durchgeführten Maßnahmen zur Prävention bzw. Behandlung von Blutbildveränderungen begutachtet, mit der Frage, ob diese allgemein gültig in das klinische Management von therapieassoziierten myelotoxischen Nebenwirkungen aufgenommen werden können. Diese werden im Rahmen der laborchemischen Routine vor, während und nach der Radionuklidtherapie erfasst und anhand allgemein geltender Klassifikationsstandards (Common Toxicity Criteria for Adverse Events v5.0) kategorisiert. Im Zuge der dokumentierten Nachbeobachtung kann zudem eine Aussage über die Reversibilität der eingetretenen therapieassoziierten Blutbildveränderungen durch spontane Remission oder Gabe von Blutprodukten getroffen werden.

In dieser Studie werden Häufigkeit und Schweregrad der hämatologischen Nebenwirkungen, d. h. Anämie, Thrombozytopenie und Leukozytopenie, als primäres Zielkriterium festgelegt. Dabei spiegelt die Studienpopulation das Patientenkollektiv in der klinischen Realität wider, d.h. es liegt eine heterogene Gruppe in Bezug auf die Risikofaktoren und der bereits durchgeführten Vortherapien vor. Die Prädiktoren und die kumulative Therapieaktivität werden im Rahmen der klinischen Studie als sekundärer Endpunkt erfasst. Eine Ermittlung von Risikofaktoren für das Auftreten therapieassoziiierter Hämatoxizität wurde bisher in aktuellen Studien nicht durchgeführt. Nach deskriptiver Analyse des behandelten Patientenkollektivs erfolgt die Identifikation von prädisponierenden Faktoren für das Eintreten von hämatologischen Nebenwirkungen mittels Methoden der induktiven Statistik. Die Ergebnisse werden abschließend im Spiegel der Primärliteratur zu bestehenden Therapieverfahren des Prostatakarzinoms und der Radionuklidtherapie vergleichend diskutiert. Die Fragestellung ist von unmittelbarer klinischer Relevanz, da die Kenntnis über Risikofaktoren für die Auswahl der Patienten und der individuellen Dosierung eine bedeutende Rolle spielt.

2.1 Patientenkollektiv

Die vorliegende Arbeit basiert auf einer monozentrischen Analyse der Daten der Klinik für Nuklearmedizin am Universitätsklinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main. In die retrospektive klinische Studie wurden insgesamt 140 Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom (medianes Alter 72 Jahre, Interquartilsabstand 67-78 Jahre), die Ende 2015 bis Anfang 2020 in der Klinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Frankfurt am Main mit ^{177}Lu -PSMA-Radioliganden behandelt wurden, eingeschlossen. Die Behandlungszyklen finden mit einem Intervall von sechs bis acht Wochen statt. Die eingeschlossenen Patienten werden ab dem Beginn des ersten Zyklus der ^{177}Lu -PSMA-Radioligandentherapie bis zum letzten geplanten Zyklus oder zum Abbruch bzw. Umstellung der Therapie bei Krankheitsprogress oder Patientenwunsch beobachtet. Die Studienpopulation spiegelt das Patientenkollektiv in der klinischen Realität wider, d.h. es liegt eine heterogene Gruppe in Bezug auf die Risikofaktoren und der bereits durchgeführten Vortherapien vor.

2.2 Behandlungsschema

In der Klinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Frankfurt besteht ein einheitliches Behandlungsschema für die Therapie mit ^{177}Lu -PSMA-617. Am Montag werden Nierenzintigraphien und PET/CT-Bildgebungen durchgeführt. Eine Nierenzintigraphie wird vor Therapiebeginn, sowie nach jedem dritten Zyklus angefertigt, um die renale Elimination zu evaluieren. Die Durchführung einer PET/CT-Bildgebung erfolgt ebenfalls zu den gleichen Zeitpunkten, um den Therapieerfolg zu quantifizieren. Am Dienstag erfolgt anschließend die stationäre Aufnahme und Applikation von ^{177}Lu -PSMA-617. Die ^{177}Lu -PSMA-617-Therapie erfolgt stationär auf der nuklearmedizinischen Station des Universitätsklinikums Frankfurt am Main. Neben der medizinischen Nachbeobachtung der Patienten nach Verabreichung der Therapieaktivität ist der Stationsaufenthalt vor allem durch die Strahlenschutzgesetzgebung vorgegeben. Das Radiopharmakon ^{177}Lu -PSMA-617 wird unter konsequenter Kühlung der Speicheldrüsen langsam intravenös über 30 bis

60 Sekunden über eine periphere Venenverweilkanüle appliziert. Die Kühlung dient der Reduzierung therapieinduzierter Schäden an den Speicheldrüsen und erfolgt 30 Minuten vor und bis 1 Stunde nach Injektion des Radiopharmakons.⁹⁰ Zur Beschleunigung der renalen Elimination des ungebundenen und überschüssigen Radiopharmakons wird ebenfalls 30 Minuten vor Applikation 1000 ml NaCl 0.9% als Infusion mit einer kontinuierlichen Geschwindigkeit von 300 ml/h gegeben. Zur Sicherstellung einer ausreichenden spezifischen Verteilung des Radiopharmakons im Tumorgewebe und zur Dosimetrie werden Ganzkörperszintigramme sowie ein sogenanntes SPECT (Single-Photon-Emissions-computertomographie) des Abdomens 24, 48 und 72 Stunden post injectionem angefertigt. Es findet sich in der Regel eine physiologische Anreicherung des Radiopharmakons in den Speichel- und Tränendrüsen, in den Nieren und im Gastrointestinaltrakt. Physiologisch ist auch die Akkumulation des renal eliminierten Anteils in der Harnblase. Gemäß dem Strahlenschutzgesetz und der Richtlinie zum Strahlenschutz dürfen Patienten nach Applikation frühestens nach 48h bzw. bei Unterschreitung des Grenzwertes von 2 $\mu\text{Sv/h}$ auf zwei Meter Distanz entlassen werden. Dies dient zum Schutz von Dritten vor ionisierender Strahlung. Die Therapiezyklen finden im Abstand von sechs bis acht Wochen statt. Blutbildkontrollen, um eine hämatotoxische Nebenwirkung früh zu erfassen erfolgen vor Therapiebeginn, vor jedem Zyklus und anschließend zwei bis vier Wochen nach Applikation. Alle sechs bis zwölf Wochen wird zudem im Rahmen der Nachbeobachtung eine weitere Kontrolle durchgeführt.

2.3 Patientenauswahl für die Radioligandentherapie

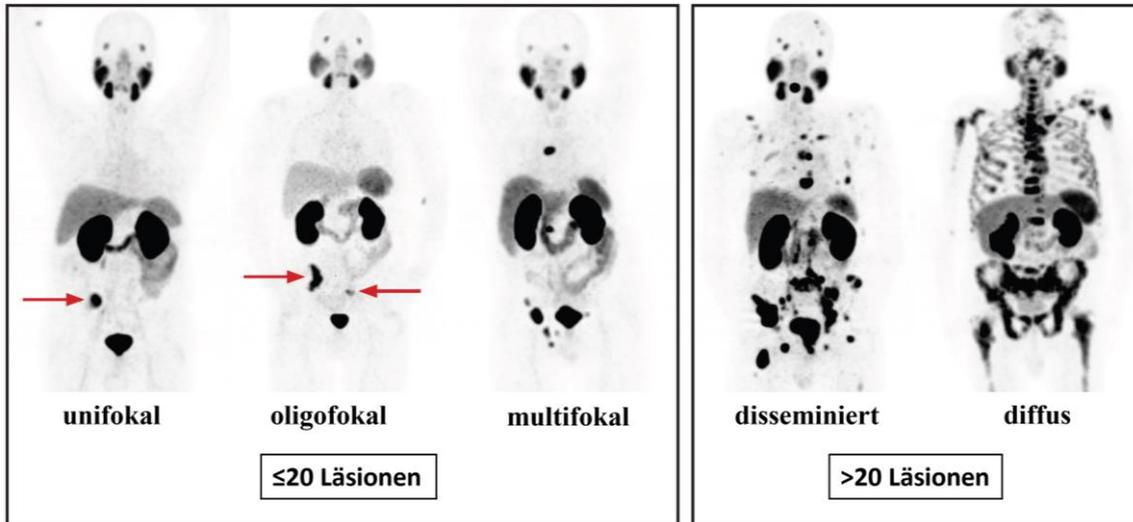
Um eine Radioligandentherapie zu erhalten, müssen Patienten ein histologisch gesichertes, nicht-resektables, metastasiertes Prostatakarzinom mit Krankheitsprogression unter stattgehabter Leitlinientherapie vorweisen. Weiterhin muss eine signifikante PSMA-Expression in den Zielläsionen vorliegen. Dies ist durch die EANM standardized reporting guidelines v1.0⁹¹ definiert als eine höhere Aufnahme im Vergleich zur hepatischen Aufnahme in der ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT Bildgebung. In der Leitlinie wird die qualitative Evaluation der PSMA-Expression anhand einer Vier-Punkte-Skala dargestellt. Ein Score von 0 beschreibt visuell die PSMA-Expression in der ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT Bildgebung als niedriger als der Bloodpool. Dementsprechend ist ein Score von 1 eine

visuell gleich hohe oder höhere Expression als der Bloodpool, aber niedriger als die hepatische Expression. Der Score 2 definiert eine gleich hohe oder höhere Expression als die Leber, aber geringer als die Parotis. Der höchste Score von 3 ist somit die gleich hohe oder höhere Expression als die Parotis. Dies bedeutet, dass ein Score von 2 oder 3 vorliegen muss, damit per Definition eine signifikante PSMA-Expression vorliegt. Eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR basierend auf der Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formel, kurz CKD-EPI Formel) von >30 ml/min/1.73 m², Hämoglobin (Hb) ≥ 8 g/dl, Leukozytenzahl $\geq 2.0 \times 10^9/l$ und Thrombozytenzahl $\geq 75 \times 10^9/l$ waren für die Therapieeinleitung notwendig. Das Ausmaß der Knochtumorlast im PET/CT wurde in Vorstudien unterschiedlich definiert. In der Studie von Yordanova et al.⁹² wurde die Knochtumorlast anhand der Metastasenanzahl eingeteilt. Hierzu wurden vier Gruppen definiert: <6 Metastasen, 6-20 Metastasen, >20 Metastasen und diffuse Metastasierung. Eine genaue Unterscheidung zwischen der Gruppe >20 Metastasen und der Patientengruppe mit diffuser Metastasierung war nicht erfolgt. In der Prostate Cancer Molecular Imaging Standardized Evaluation Initiative (PROMISE) wurde das Metastasenausmaß in unifokal, oligofokal, disseminiert und diffus eingeteilt. Eine unifokale Metastasierung beschreibt eine solitäre Metastase und eine diffuse Metastasierung eine vollständige Knochenmarksbeteiligung, jedoch wurden die Unterschiede zwischen oligofokal und disseminiert nicht definiert.⁹³ Hofman et al.⁹⁴ teilten wiederum in zwei Gruppen auf: ≤ 20 Metastasen und >20 Metastasen. Anhand dieser Vorstudien wurden die Patienten der Studienkohorte in uni-/oligo-/multifokal (≤ 20 Läsionen) oder disseminiert/diffus (>20 Läsionen) kategorisiert, um eine suffiziente Fallzahl pro Gruppe für eine anschließende Analyse zu erhalten (siehe Abbildung 7). Die Indikationsstellung zur ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 Therapie erfolgt durch ein interdisziplinäres Team, bestehend aus Fachärzten der Nuklearmedizin, der Urologie, der Strahlentherapie, der Pathologie und der Onkologie im Rahmen der Tumorkonferenz. Diese Patienten haben laut Tumorboard alle leitliniengerechten Therapien ausgeschöpft oder können keine Chemotherapie aufgrund von Nebenwirkungen oder Vorerkrankungen erhalten. Diese Patienten wurden in die retrospektive Studie eingeschlossen, sofern ein Follow-Up vorhanden ist sowie die regelmäßige Dokumentation von Laborparametern.

Alle Patienten haben nach ärztlicher Aufklärung ihre schriftliche Einwilligung vor jedem PSMA-Zyklus gegeben, einschließlich der Einwilligung zur retrospektiven Datenauswertung. Die Studie wurde von der zuständigen Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main (Nr. 310/18) bewilligt.

Die Produktion sowie Applikation von ^{177}Lu -PSMA-617 erfolgte gemäß rechtlichen Vorschriften des deutschen Arzneimittelgesetzes (AMG § 13 2b).

Abbildung 7 Einteilung des Ausmaßes der Knochentumorlast in zwei Gruppen (≤ 20 vs > 20 Läsionen)



2.4 Datensammlung und -auswertung

2.4.1 Demographische und klinische Charakteristika

Für alle Patienten, die in das Studienkollektiv aufgenommen werden konnten, wurden demographische Daten, der Allgemeinzustand in Form vom ECOG Performance Status sowie alle Basisdaten der Prostatakarzinomdiagnose und die in Verbindung dazu durchgeführten Vortherapien erfasst. Alle personenbezogenen Daten wurden entsprechend der Datenschutz-Grundverordnung (DSGVO) anonymisiert und ausgewertet. Als Datenquellen dienten Patientenakten im Archiv der Klinik für Nuklearmedizin, dem Krankenhausinformationssystem „Orbis“ von AGFA Healthcare und das damit verbundene RIS/PACS-System. Erhobene Daten wurden anschließend in einer Microsoft Excel-Tabelle erfasst.

2.4.2 Erfassung von hämatologischen Nebenwirkungen

Das Auftreten von hämatologischen Nebenwirkungen nach jedem Therapiezyklus sowie in der Nachbeobachtungszeit wurde mithilfe von hämatologischen Parametern (Hämoglobin, Thrombozyten, Leukozyten) erfasst und hinsichtlich des Zusammenhangs mit der Therapie untersucht. Zu verschiedenen Zeitpunkten wurden die hämatologischen Parameter bestimmt: zur Baseline vor jedem Therapiezyklus, zwei bis vier Wochen nach Applikation und alle sechs bis zwölf Wochen im Rahmen der Nachbeobachtung. Die Blutentnahmen wurden entweder in der Klinik oder beim niedergelassenen Arzt durchgeführt. Die hämatologischen Parameter wurden anhand allgemein geltender Klassifikationsstandards (CTCAE, Common Toxicity Criteria for Adverse Events v5.0) kategorisiert.⁸⁹ Im Rahmen der Erfassung von hämatotoxischen Ereignissen werden Prädiktoren für die Eintrittswahrscheinlichkeit und Ausprägung von hämatologischen Nebenwirkungen, die für die klinische Entscheidungsfindung von Bedeutung sind, ermittelt.

2.4.3 Transfusion von Blutprodukten

Die Transfusionshäufigkeit, -menge, -art und -trigger wurde in Verbindung mit den hämatologischen Parametern Hämoglobin in g/dl bzw. Thrombozytenzahl/ μ l am Transfusionstag aus der Patientenakte ermittelt. Es wurden standardisierte Blutprodukte transfundiert, d.h. leukozytendepletierte Erythrozytenkonzentrate, leukozytendepletierte Apheresethrombozytenkonzentrate oder gepooltes gefrorenes Frischplasma. Falls mehrere Blutuntersuchungsergebnisse am gleichen Tag vorlagen, wurde der niedrigste Wert dokumentiert.

2.5 Synthese von ^{177}Lu -PSMA-617

Die radioaktive Markierung des Ausgangsstoffes PSMA-617 mit ^{177}Lu wird in der Klinik durchgeführt. Pro 1 GBq ^{177}Lu - LuCl_3 (ITM, München) wird 8.4 μ l der PSMA-617-Lösung (1 mg/ml, ABX GmbH, Radeberg) mit 1 ml Reaktionspuffer (1060 mM Natriumascorbat, 272 mM Gentsinsäure, 50 mM HCl) vermischt und in das gelieferte ^{177}Lu - LuCl_3 -Glasfläschen injiziert und gelabelt. Nachdem dieses 30 Minuten bei 95°C erhitzt

wurde, wird anschließend mit 0.9%-iger NaCl-Lösung auf 10 ml verdünnt und steril filtriert. Zur Qualitätskontrolle erfolgt eine Umkehrphasen-Hochleistungsflüssigchromatographie (RP-HPLC), eine Dünnschichtchromatographie, eine Messung des pH-Wertes, eine Gammaskopie sowie ein Endotoxintest. Die Qualitätskontrolle wird unter der Aufsicht von erfahrenen Radiochemiker:innen der Klinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums der Johann Wolfgang Goethe-Universität durchgeführt.

2.6 Statistische Auswertung

Die deskriptiven Daten wurden mittels Medianwertes mit Interquartilsabstand (IQR, *eng.* interquartil range)) und Mittelwert mit Standardabweichung für kontinuierliche Variablen dargestellt. Kategoriale Variablen werden als Häufigkeiten mit entsprechenden Prozentsätzen angegeben. Der gepaarte Student-t-Test wurde verwendet, um intraindividuelle Veränderungen der hämatologischen Parameter zu vergleichen. Logistische Regressionsanalysen wurden durchgeführt, um Risikofaktoren zu untersuchen, die für den hämatologischen Rückgang relevant sind. Die Analyse wurde pro Patienten (patientenbasiert) und pro Zyklus (zyklusbasiert) durchgeführt. Signifikante hämatologische Toxizität wurde als Anstieg der Toxizität auf Grad 3 oder höher im Verlauf der Radioligandentherapie definiert und in eine dichotomisierte Variable umgewandelt. Zunächst wurde für jeden kategorialen Risikofaktor eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Odds Ratios (OR) und 95 % Konfidenzintervalle (KI) wurden berechnet. Die Assoziation von hämatologischer Toxizität mit kontinuierlichen Basislinienvariablen und verabreichter Aktivität wurde unter Verwendung einer nichtparametrischen Rangkorrelation (Spearman-Korrelationskoeffizient, bezeichnet mit r_s) analysiert. Statistische Analysen wurden mit SPSS für Microsoft Windows (Version 27.0, IBM, Armonk, NY) durchgeführt. Diagramme und Grafiken entstanden mittels GraphPad Prism (Version 9.0.1, GraphPad Software, San Diego, CA). Alle Tests waren zweiseitig mit p-Werten <0.05 , die die statistische Signifikanz anzeigten.

3.1 Baseline-Charakteristika

Im Rahmen des Auswahlprozesses wurden insgesamt 140 Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom in die Studie eingeschlossen, die zuvor eine PSMA-Radioligandentherapie erhalten hatten. Hierzu musste nach leitliniengerechter Therapie eine Progredienz des Karzinoms vorliegen. In Tabelle 2 erfolgt eine Darstellung aller Patientencharakteristika der 140 Patienten zu Therapiebeginn (=Baseline).

Das mediane Alter der Patienten bei Therapiebeginn betrug 72 Jahre. Zu den erfassten Laborparametern gehörten neben Hämoglobin, Leukozyten und Thrombozyten auch Nierenparameter wie eGFR und Kreatinin sowie PSA, alkalische Phosphatase und LDH. Nur bei 121 Patienten konnte der Gleason-Score erfasst werden, davon wiesen 59% der Patienten einen Gleason-Score von ≥ 8 auf. Der Gesamtzustand und die Lebensqualität der Patienten wurde in Form des ECOG angegeben. Die Mehrheit (58%) besaß einen ECOG von 1, gefolgt von 29% mit ECOG 0 und nur 12% hatten zu Therapiebeginn einen ECOG von 2. Patienten mit einem ECOG ≥ 3 wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Bei einem Patienten konnte der ECOG-Status nicht ermittelt werden. In insgesamt 125 Patienten lagen Knochenmetastasen vor, davon waren 77 disseminiert bzw. diffus und 48 uni- bzw. oligofokal. Weiterhin gab es bei 118 Patienten Lymphknotenmetastasen und bei 33 viszerale Metastasierungen. 87 Patienten, also rund 62%, haben als vorherige Therapie Abirateron erhalten. Der Anteil der Patienten, der mit Enzalutamid behandelt wurde, liegt bei 54%. Insgesamt haben 56% aller Patienten eine knochenbezogene Therapie erhalten, darunter erhielten 45 Patienten (32%) $^{223}\text{Radiumdichlorid}$. Bei 49 Patienten wurden Knochenmetastasen palliativ bestrahlt.

Tabelle 2 Patientencharakteristika von n=140 zum Zeitpunkt der Baseline

Parameter	Median (Interquartilsabstand)
Alter	72 (67-78)
<i>Laborchemische Parameter</i>	
Hämoglobin (g/dl)	11.9 (10.4 – 13.2)
Leukozyten (10 ⁹ /l)	6.4 (5.0 – 7.8)
Thrombozyten (10 ⁹ /l)	238 (188 – 286)
PSA (µg/l)	86 (12 – 258)
eGFR (ml/min/1.73 m ²)	81.8 (67.7 – 93.7)
Kreatinin (mg/dl)	0.9 (0.8 – 1.1)
Alkalische Phosphatase (U/l)	93 (67 – 200)
LDH (U/l)	240 (204 – 303)
n (% von n=140)	
<i>ECOG</i>	
0	41 (29)
1	81 (58)
2	17 (12)
unbekannt	1 (1)
<i>Gleason</i>	
<8	39 (28)
≥8	82 (59)
unbekannt	19 (14)
<i>Metastasenlokalisierung</i>	
Knochen	125 (89)
Uni-/oligo-/multifokal	48 (34)
Disseminiert/diffus	77 (55)
Viszeral	33 (24)
Lymphknoten	118 (84)
<i>Vorherige Therapien</i>	
Abirateron	87 (62)
Enzalutamid	75 (54)
Chemotherapie	
Docetaxel	70 (50)
Cabazitaxel	27 (19)
Weitere*	6 (4)
Radiotherapie	61 (44)
Knochenbezogene Therapie	79 (56)
²²³ -Radiumdichlorid	45 (32)
Radiotherapie	49 (35)

Anmerkung. *Cisplatin, 5-FU (5-Fluorouracil), Carboplatin, Mitoxantron

3.2 Behandlungsschema

Insgesamt wurden 140 Patienten mit zusammen 497 Zyklen ^{177}Lu -PSMA-617 mit einer durchschnittlichen Therapieaktivität von 6.9 ± 1.3 GBq im Median von drei Therapiezyklen (IQR 2-5) appliziert. Die Therapiezyklen fanden im Abstand von sechs bis acht Wochen statt und erreichten eine mittlere kumulative Aktivität von 24.6 ± 15.9 GBq. Die mediane Hospitalisierungszeit betrug drei Tage pro Zyklus. Die mittlere Nachbeobachtungszeit ab Therapiebeginn betrug acht Monate (IQR 4-13).

3.3 Hämatologische Parameter

Zu drei verschiedenen Zeitpunkten wurden hämatologische Parameter erfasst: prä-, intra- und posttherapeutisch. Dazu gehörten Hämoglobin, Leukozyten- und Thrombozytenzahl. Zu Beginn der Therapie zeigten sich bei 109 Patienten (78%) eine geringgradige Anämie (davon 85 Grad 1, 24 Grad 2), bei 13 (9%) eine Leukopenie (davon zehn Grad 1, drei Grad 2) und bei 15 (11%) eine Thrombozytopenie (davon 13 Grad 1, zwei Grad 2). Zwei Patienten wiesen initial eine Grad 3 Anämie mit einem Hämoglobinwert leicht unter der Einschlussgrenze (beide 7.7 g/dl) auf. Aufgrund fehlender Therapiealternativen wurden diese Patienten nach individueller Aufklärung dennoch behandelt. Es wurden keine Patienten mit einer Leukopenie oder Thrombozytopenie Grad ≥ 3 in die Studie eingeschlossen.

Intra- sowie posttherapeutisch erfasste hämatologische Parameter zeigten bei 119 Patienten (85%) eine geringgradige Anämie, wobei 77 Patienten eine Grad 1 und 42 Patienten eine Grad 2 Anämie aufwiesen. Insgesamt zehn Patienten besaßen eine drittgradige Anämie. 38 Patienten (27%) zeigten eine geringgradige Leukopenie (davon 27 Grad 1, elf Grad 2), fünf (4%) eine höhergradige (davon fünf Grad 3, kein Grad 4). Eine geringgradige Thrombozytopenie trat bei 42 Patienten (30%) auf, eine höhergradige bei sechs Patienten (4.3%) (davon fünf Grad 3, ein Grad 4).

Tabelle 3 Prä-/intra-/posttherapeutische hämatologische Toxizitätsgrade anhand CTCAE v5.0

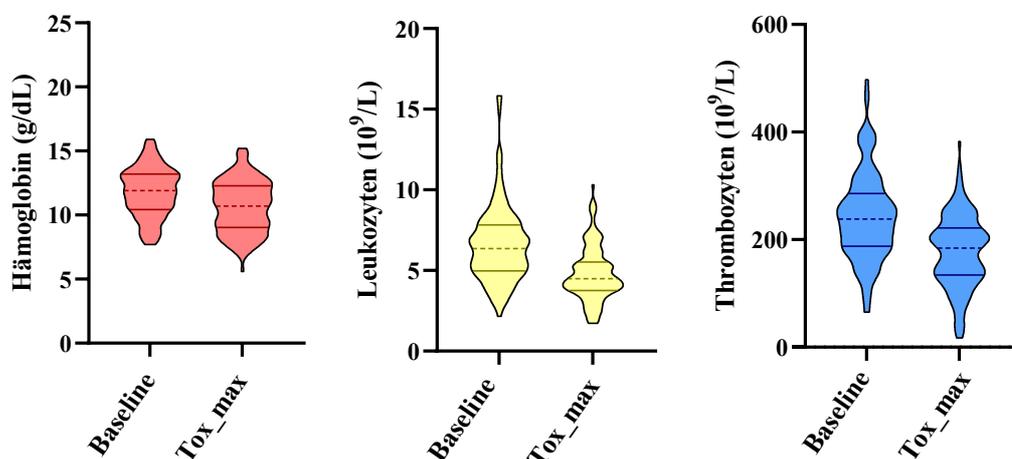
	<i>Baseline (%)</i>				<i>Intra-/posttherapeutisch (%)</i>			
	<i>CTC 1</i>	<i>CTC 2</i>	<i>CTC 3</i>	<i>CTC 4</i>	<i>CTC 1</i>	<i>CTC 2</i>	<i>CTC 3</i>	<i>CTC 4</i>
Anämie	85 (61)	24 (17)	2 (1)	0 (0)	77 (55)	42 (30)	10 (7)	0 (0)
Leukopenie	10 (7)	3 (2)	0 (0)	0 (0)	27 (19)	11 (8)	5 (4)	0 (0)
Thrombozytopenie	13 (9)	2 (1)	0 (0)	0 (0)	39 (28)	3 (2)	5 (4)	1 (1)

In Tabelle 3 wurde die hämatologische Toxizität vor Beginn der Therapie (Baseline) und die Toxizität während und/oder nach Therapie in Form von Toxizitätsgraden der CTCAE v5.0 Klassifikation angegeben. Hier bestand noch keine Differenzierung zwischen bereits bestehender Toxizität und neu aufgetretener Toxizität.

3.4 Toxizität im Verlauf

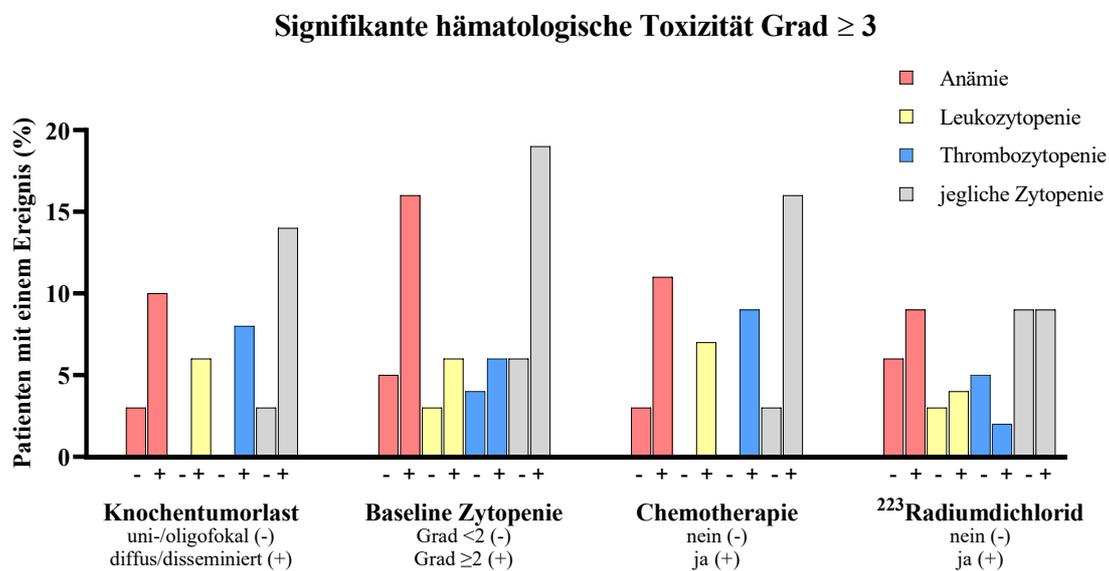
Die hämatologischen Parameter zeigten eine geringe, aber signifikante Verschlechterung im Verlauf der Radioligandentherapie (RLT) (siehe Abbildung 8). Der mediane Hämoglobinwert sank von 11.8 g/dl (IQR 10.4-13.2) prätherapeutisch auf 10.7 g/dl (IQR 9.0-12.3) zum Zeitpunkt der maximalen Toxizität. Der mediane Leukozytenwert fiel von 6.35 x 10⁹/l (IQR 4.97-7.82) auf 4.49 x 10⁹/l (IQR 3.75-5.52) und die Thrombozytenanzahl von 238 x 10⁹/l (IQR 188-286) auf 184 x 10⁹/l (IQR 134-222). Die mediane kumulative Aktivität bis zum Auftreten einer Toxizität Grad ≥ 3 betrug 20.7 GBq (IQR 7.4-29.6).

Abbildung 8 Geigenplots zur Darstellung von Hämoglobin-, Leukozyten- und Thrombozytenwerten zur Baseline und zum Zeitpunkt der maximalen Toxizität



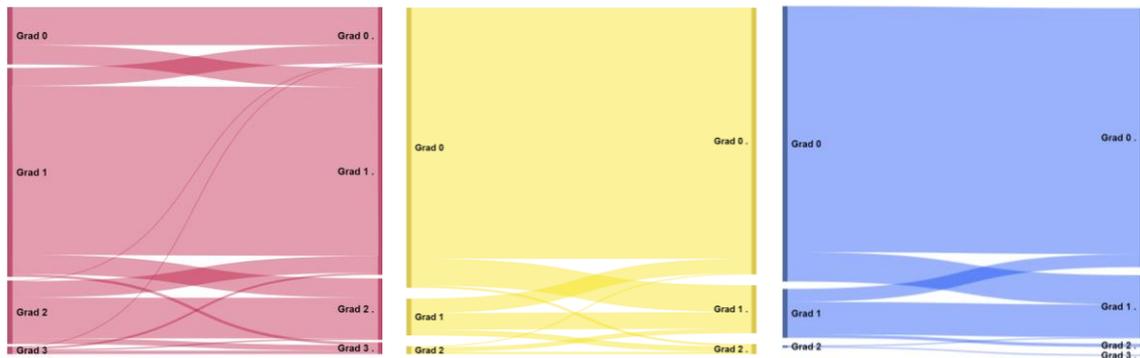
Eine Analyse der Inzidenz hämatologischer Nebenwirkungen Grad ≥ 3 in Korrelation mit Risikofaktoren wurde durchgeführt und ist in Abbildung 10 visualisiert. Bei hoher Knochentumorlast zeigte sich in allen drei Zelllinien eine signifikant höhere Inzidenz von Zytopenien im Vergleich zu einer geringen Knochentumorlast. Dies gilt ebenfalls für eine initial bereits bestehende Zytopenie Grad ≥ 2 zum Zeitpunkt der Baseline, wobei hier insbesondere eine signifikant erhöhte Inzidenz einer Anämie vorlag. Eine erhöhte Leukoopenie und Thrombozytopenie war jedoch auch zu beobachten. Eine vorherige Chemotherapie wies eine deutlich erhöhte Inzidenz einer Zytopenie jeglicher Zelllinien auf. Jedoch korrelierte eine vorherige $^{223}\text{Radiumchlorid}$ -Therapie nicht mit einem vermehrten Auftreten jeglicher Zytopenie. Es wurden zwar geringfügig mehr Anämien und Leukopenien beobachtet, aber deutlich weniger Thrombozytopenien.

Abbildung 9 Inzidenz von hämatologischen Nebenwirkungen Grad ≥ 3 abhängig von Risikofaktoren: Ausmaß der Knochentumorlast (uni-/oligofokal, diffus/disseminiert), initial bestehender Zytopenie (CTCAE Grad < 2 , Grad ≥ 2), vorheriger Chemotherapie und vorheriger $^{223}\text{Radiumdichlorid}$ -Therapie



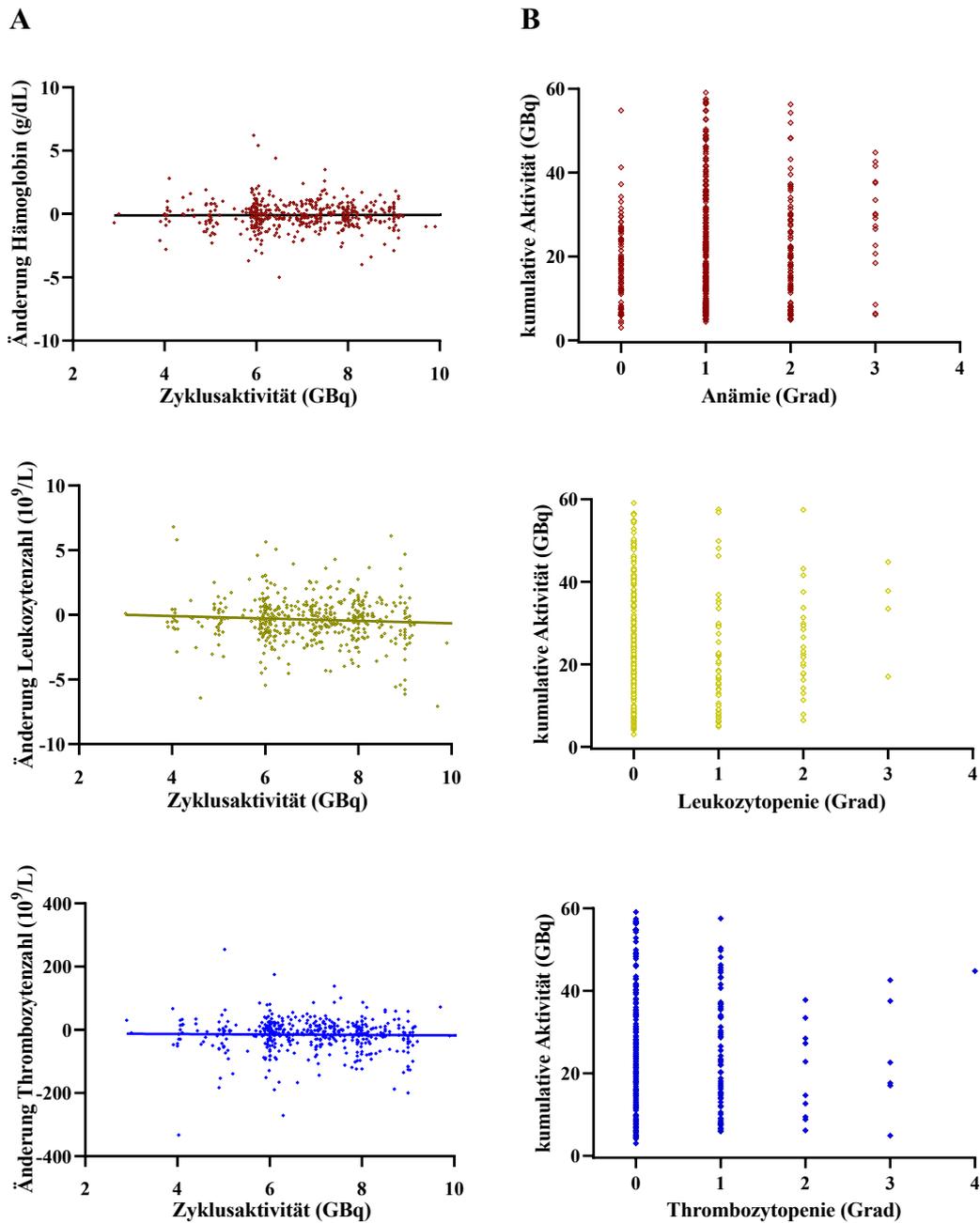
Eine Darstellung der Änderung der Toxizitätsgrade (nach CTCAE) der drei Zelllinien nach jedem Zyklus erfolgte mithilfe von Sankey Plots (Abbildung 11). Anhand dieser ist eine Veränderung der CTCAE-Grade in beide Richtungen darstellbar. Eine ausschließliche Erhöhung der Grade findet nicht statt.

Abbildung 10 Sankey-Plots zur Darstellung der Änderung der CTC-Grade nach jedem Zyklus



Es erfolgte eine patientenbasierte sowie eine zyklusbasierte Analyse hinsichtlich der hämatologischen Toxizität. Von 497 verabreichten Zyklen wurden bei 17 Patienten (3.4%) eine Toxizität von Grad ≥ 3 beobachtet, welche im Median innerhalb von sechs Wochen nach der Applikation auftrat. Während der gesamten Nachbeobachtungszeit wurde kein Fall einer später einsetzenden schweren Myelosuppression oder eines myelodysplastischen Syndroms (MDS) beobachtet. In der zyklusbasierten Analyse (n=497) erfolgte die Darstellung der absoluten Veränderung von Hämoglobin-, Leukozyten- und Thrombozyten-Parameter in Abhängigkeit zur Zyklusaktivität (in GBq). Dabei zeigte sich kein signifikanter Trend, d.h. weder bei einer niedrigen noch bei einer hohen Zyklusaktivität (in GBq) zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der absoluten Veränderung der drei hämatologischen Zelllinien.

Abbildung 11 Zyklusbasierte Analyse (n=497): (A) Assoziation von absoluter Änderung des Hämoglobins, Leukozyten und Thrombozyten nach jedem Therapiezyklus mit Zyklusaktivität, Trendlinie, (B) Assoziation der Toxizitätsgrade nach jedem Therapiezyklus und kumulativer Therapieaktivität



3.5 Verlauf bei Patienten mit signifikanter Toxizität

Bei der patientenbasierten Analyse zeigten sich signifikante hämatologische Veränderungen (Grad ≥ 3) während der RLT bei 13 Patienten (9.3%). Davon traten eine Anämie bei zehn Patienten (7.1%), Leukopenie bei fünf (3.6%) und Thrombozytopenie bei sechs (4.3%) auf.

Von den 13 Patienten, die eine signifikante hämatologische Verschlechterung erfahren haben, präsentierten sich elf (85%) bereits vor der Therapie mit disseminierten oder diffusen Knochenmetastasen. Zudem wiesen davon sechs Patienten (46%) bereits initial eine Zytopenie zweiten Grades auf. Weiterhin erhielten elf Patienten (85%) vor der RLT eine taxan-basierte Chemotherapie und vier Patienten (31%) eine knochenbezogene $^{223}\text{Radiumdichlorid}$ -Therapie (Tabelle 4). Bei allen vier Patienten, bei denen mehr als eine Zelllinie betroffen war (zwei mit Bizytopenie, zwei mit Panzytopenie), lag eine vorbestehende Myelosuppression Grad ≥ 1 bereits bei Beginn der Therapie vor.

Eine genauere Analyse erfolgte bei den Patienten mit signifikanter Toxizität Grad ≥ 3 . Drei der 13 Patienten mit signifikanter Toxizität haben sich spontan zu einem geringgradigen Toxizitätslevel (Grad ≤ 2) innerhalb von vier bis sechs Wochen erholt. Eine Transfusion von Blutprodukten wurde bei insgesamt neun Patienten (69%) mit signifikanter Myelosuppression durchgeführt. Davon erhielten acht Patienten Erythrozytenkonzentrate und zwei Patienten Thrombozytenkonzentrate. Bei vier Patienten (31%) fand eine spontane oder transfusionsbedingte Erholung statt, weshalb diese weitere Zyklen erhalten konnten. Die Zytopenie konnte erfolgreich bei insgesamt zehn Patienten bewältigt werden. Zwei Patienten, die nach ihrem letzten Zyklus ein signifikantes Fortschreiten der Krankheit erlebten, starben wenige Zeit später; bei einem Patienten lagen keine Informationen über die weitere Nachsorge vor. Von den beiden oben genannten Studienpatienten mit einer Anämie dritten Grades zu Beginn der Behandlung erholte sich ein Patient spontan auf Grad 2, nachdem dieser auf die RLT angesprochen hatte. Der zweite Patient erhielt im Verlauf eine Transfusion von Erythrozytenkonzentraten und stabilisierte sich daraufhin ebenfalls bei Grad 2, jedoch brach dieser die RLT nach zwei Zyklen aufgrund einer Progression der Erkrankung ab. In nachfolgender Tabelle 4 sind alle 13 Patienten mit vorherigen Therapien, der maximalen Toxizität (CTCAE) der drei Zelllinien, Reversibilität, die Zeit (in Wochen) bis zum Auftreten einer Toxizität, die Zeit bis zur Reversibilität sowie ein kurzer Therapieverlauf aufgelistet.

Tabelle 4 Vorherige Therapien und Verlauf der 13 Patienten mit Grad ≥ 3 hämatologischen Nebenwirkungen

Patient	Vorherige Therapien	Toxizität (CTC _{max})			Reversibilität	Zeit bis Toxizität (Wochen)	Zeit bis Reversibel (Wochen)	Therapieverlauf
		Hb	Leuk	Thromb				
1	RP, Rx, ADT, DOCE, ABI, CABA	3	3	3	Ja	8	12	Besserung nach Transfusion (2xEK)
2	ADT, DOCE, Ra-223	3	1	0	Ja	4	4	Besserung nach Transfusion (2xEK)
3	ADT, lokale Rx	3	2	0	Ja	4	6	Transfusion, Krankheitsprogression, Tod 18 Monate nach PSMA-Therapie
4	RP, ADT, DOCE, ENZA	2	1	3	-	8	-	Keine Daten zur Nachsorge
5	ADT, Bicalutamid, ABI, DOCE, Rx	3	0	0	Ja	6	4	Spontane Besserung, Abbruch der RLT wegen Krankheitsprogression, Anschlusstherapie mit Abirateron
6	ADT, ABI, Rx, DOCE, Bicalutamid, ENZA	3	3	3	Ja	8	8	Besserung aller Zelllinien nach 4xEK, Diagnose eines NSCLC nach Krankheitsprogression unter RLT
7	RARP, Rx, ADT, ABI, DOCE, ENZA	3	1	0	Ja	4	6	Fortsetzen der RLT nach Transfusion (2xEK)
8	ADT, Bicalutamid, Ra-223	3	2	1	Ja	8	4	Carbamazepin-Intoxikation, Abbruch der RLT, spontane Besserung
9	ADT, palliative Rx, ABI, ENZA, DOCE, CABA, 5-FU	1	1	3	Ja	3	6	Fortsetzen der RLT nach spontaner Besserung der Thrombozytenzahl, 3 weitere Zyklen, Krankheitsprogression
10	RP, ADT, DOCE, ABI, ENZA	3	2	1	Ja	8	8	Fortsetzen der RLT nach Transfusion (2xEK)
11	RP, Salvage-Rx, ADT, DOCE, Ra-223, ABI	3	3	2	Ja	4	12	Transfusionstherapie im 4-Wochen-Intervall (2x2EK)
12	RARP, Rx, ADT, DOCE, ABI, CABA, Carboplatin, Etoposid, Mitoxandrone, 5-FU	1	3	3	Nein	8	-	Transfusion von Thrombozytenkonzentrat (2xTK), hepatische Krankheitsprogression
13	RP, Salvage-Rx, ADT, Ra-223, ABI	3	0	4	Nein	7	-	Transfusion (EK, TK), Krankheitsprogression, Tod 8 Wochen nach dem letzten Zyklus

Abkürzungen: RP: radikale Prostatektomie, RARP: roboter-assistierte radikale Prostatektomie, Rx: Radiotherapie, Ra-223: ²²³Radiumdichlorid, ADT: Androgendeprivationstherapie, DOCE: Docetaxel, CABA: Cabazitaxel, ABI: Abirateron, ENZA: Enzalutamid, 5-FU: 5-Fluoruracil, NSCLC: non-small cell lung cancer/nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, EK: Erythrozytenkonzentrat, TK: Thrombozytenkonzentrat, Hb: Hämoglobin, Leuk: Leukozyten, Thromb: Thrombozyten

3.6 Prädisponierende Faktoren für hämatologische Veränderungen

Untersucht wurden Risikofaktoren, die potenziell zu hämatologischen Veränderungen führen können. Dazu zählten exogene Faktoren wie applizierte Aktivität (pro Zyklus sowie kumulativ) und vorherige Therapien (Chemotherapie, $^{223}\text{Radiumdichlorid}$) sowie internen Aspekte wie das Vorliegen von Knochenmetastasen, das Ausmaß der Knochenmetastasierung zum Zeitpunkt des Therapiebeginns und ein initiales Bestehen einer Hämatotoxizität Grad ≥ 2 .

Einige Faktoren zeigten eine signifikante Assoziation mit hämatologischen Nebenwirkungen. Dazu gehören eine hohe Knochentumorlast (OR: 5.08, 95%KI 1.08-23.86, $p=0.04$), eine vorherige Therapie mit taxan-basierten Chemotherapeutika (OR: 4.62, 95%KI 1.23-17.28, $p=0.02$) und eine vorbestehende Zytopenie Grad ≥ 2 in einer oder mehreren Zelllinien (OR: 3.50, 95%KI 1.08-11.32, $p=0.04$). Während eine prätherapeutische Chemotherapie insbesondere mit einer Verschlechterung der Thrombozytenzahl korrelierte ($p=0.04$), war eine Anämie ($p=0.04$) mit vorbestehender Zytopenie Grad ≥ 2 assoziiert.

Eine vorangegangene Therapie mit $^{223}\text{Radiumdichlorid}$ ($p=0.91$) und das Vorliegen von Knochenmetastasen per se ($p=0.71$) waren nicht signifikant mit dem Auftreten einer Hämatotoxizität assoziiert (Tabelle 5). In Tabelle 6 wurden Korrelationen von Laborparametern und der Therapieaktivität mit dem Auftreten hämatologischer Nebenwirkungen dargestellt. Die Therapieaktivität pro Zyklus und die applizierte kumulative Aktivität vor hämatotoxischen unerwünschten Ereignissen zeigten keinen signifikanten Zusammenhang mit der Inzidenz von Myelosuppression Grad ≥ 3 ($p=0.29$, 0.32). Von den untersuchten Laborparametern zeigte sich eine Korrelation zwischen der alkalischen Phosphatase (AP) und dem Auftreten einer Toxizität Grad ≥ 3 ($p=0.01$) sowie eine moderate inverse Korrelation von eGFR und Kreatinin mit einer Thrombozytopenie Grad ≥ 3 ($p=0.03$, $p=0.02$).

Tabelle 5 Assoziation von signifikanter hämatologischer Toxizität mit potentiellen Risikofaktoren: Univariate logistische Regression

	<i>Signifikante Toxizität (Grad ≥ 3)</i>											
	<i>Jede Zytopenie</i>			<i>Anämie</i>			<i>Leukopenie</i>			<i>Thrombozytopenie</i>		
	<i>OR*</i>	<i>95%KI**</i>	<i>p</i>	<i>OR</i>	<i>95%KI</i>	<i>p</i>	<i>OR</i>	<i>95% KI</i>	<i>p</i>	<i>OR</i>	<i>95% KI</i>	<i>p</i>
Knochenmetastasen												
- vorhanden	1.49	0.18-12.32	0.71	1.09	0.13-9.22	0.94	-	-	-	-	-	-
- disseminiert/diffus	5.08	1.08-23.86	0.04	3.54	0.73-17.29	0.12	-	-	-	-	-	-
Hämatologische Parameter (Baseline)												
- Grad ≥ 2 Myelosuppression	3.50	1.08-11.32	0.04	4.00	1.08-14.85	0.04	2.44	0.39-15.28	0.34	1.81	0.32-10.38	0.51
Vorherige Therapien												
- taxanbasierte Chemotherapie	4.62	1.23-17.28	0.02	3.45	0.86-13.93	0.08	10.7	0.93-124.74	0.06	11.37	1.11-116.98	0.04
- ^{223}Ra -dichlorid	0.93	0.27-3.20	0.91	1.45	0.39-5.41	0.58	1.43	0.23-8.85	0.70	0.43	0.46-3.61	0.42
- perkutane Radiotherapie (Knochenmetastasen)	2.36	0.75-7.67	0.14	1.96	0.54-7.11	0.31	2.90	0.47-17.99	0.25	1.91	0.37-9.58	0.44

*OR: Odds Ratio, **KI: Konfidenzintervall

Tabelle 6 Assoziation von signifikanter hämatologischer Toxizität mit potentiellen Risikofaktoren: nicht-parametrische Korrelation

	<i>Signifikante Toxizität (Grad ≥3)</i>							
	<i>Jegliche Zytopenie</i>		<i>Anämie</i>		<i>Leukopenie</i>		<i>Thrombozytopenie</i>	
	<i>r_s*</i>	<i>p</i>	<i>r_s</i>	<i>p</i>	<i>r_s</i>	<i>p</i>	<i>r_s</i>	<i>p</i>
Baseline Laborparameter								
- AP	0.23	0.01	0.17	0.05	0.19	0.03	0.19	0.03
- LDH	0.16	0.07	0.10	0.25	0.14	0.11	0.16	0.06
- eGFR	-0.07	0.40	-0.17	0.84	-0.14	0.09	-0.19	0.03
- Krea	0.04	0.70	-0.04	0.66	0.10	0.24	0.20	0.02
Applizierte Aktivität								
- kumulativ	0.09	0.32	0.08	0.33	0.05	0.54	0.11	0.21
- pro Zyklus	-0.05	0.29	-0.07	0.12	0.01	0.85	-0.03	0.58

*r_s = Spearman's Korrelationskoeffizient

Die ^{177}Lu -PSMA-Radioligandentherapie stellt für Patienten mit einem metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom eine palliative Therapieoption dar. In der vorliegenden retrospektiven Studie wurden bei 140 Patienten, die eine RLT für mCRPC erhielten, das Auftreten von hämatologischen Nebenwirkungen und die Rolle von beitragenden Faktoren bewertet. Ziel dieser Arbeit war es, die Inzidenz, Gradierung und Reversibilität von therapieassoziierten hämatologischen Nebenwirkungen im Rahmen der ^{177}Lu -PSMA-Radionuklidtherapie zu erfassen und sämtliche Prädiktoren zu diskutieren und zu bewerten, um die klinische Entscheidungsfindung zu erleichtern. Die Maßnahmen bei therapieassoziierten myelotoxischen Nebenwirkungen wurden genauer betrachtet, um die Allgemeingültigkeit für die Implementierung in das klinische Management zu bewerten. Daraus sollen Hilfen für die individuelle Entscheidung für oder gegen die ^{177}Lu -PSMA-Radionligandenherapie formuliert werden.

4.1 Stärken und Limitationen der Studie

Zu den Stärken der vorliegenden retrospektiven Studie zählt die Anzahl von eingeschlossenen Patienten $n=140$, was die Fallzahl vorangegangener Studien zur hämatologischen Sicherheit der Radioligandentherapie deutlich übersteigt und lediglich bei einem Patienten (Drop-Out) waren keine Daten zur Nachsorge vorliegend (0.7%). Weiterhin konnten bei dieser Studie alle Daten unbeeinflusst erhoben und analysiert werden, da kein Interessenskonflikt in Form von externen finanziellen Fördermitteln bestand. Dadurch, dass die erhobenen Daten untersucherunabhängig und objektiv erhoben werden konnten sowie alle Patienten standardisiert gleichen Untersuchungsverfahren unterzogen wurden, kann ein Detection-Bias als unwahrscheinlich gelten. Eine weitere Stärke ist die erstmalig beschriebene Analyse von Prädiktoren für das Auftreten hämatologischer Veränderungen. Weiterhin wurden regelmäßig zu mehreren Zeitpunkten hämatologische Parameter erfasst, wodurch diese stets im dynamischen Verlauf betrachtet und analysiert werden konnten. Hämatotoxische Ereignisse waren somit keine Momentaufnahmen, sondern wurden immer im Verlauf analysiert.

Eine wesentliche Einschränkung der durchgeführten Analyse ist jedoch ihr retrospektives Design. Eine mangelnde Datenqualität kann vereinzelt vorliegen, wenn es durch den herausfordernden klinischen Alltag zu verkürzten Anamnesegesprächen oder nachlässiger Dokumentation kommt, die die studienspezifische Erhebung und Auswertung deutlich erschwert. Zudem ist die vorgestellte Patientenpopulation sehr heterogen und kann sich von vorherigen Studien unterscheiden, weshalb ein direkter Vergleich nicht immer gegeben ist. Eine relevante Anzahl von Patienten wurde in die Analyse einbezogen, die nach interdisziplinärer Beratung auf eine vorherige Chemotherapie verzichteten (70 Patienten) sowie auch Patienten mit disseminierter/diffuser Knochentumorlast (77 Patienten). Dies führt zu einer Verzerrung der Ergebnisse, da letztere Patienten mit einer fortgeschritteneren Erkrankung sind. Das Risiko für ein Eintreten von myelotoxischen Nebenwirkungen ist somit bei diesen Patienten höher. Trotz der Abgrenzung einer vorbestehenden Zytopenie von einer therapiebedingten Toxizität bleibt die Differenzierung einer hämatologischen Verschlechterung aufgrund des Krankheitsverlaufs von einer echten therapiebedingten Toxizität eine Herausforderung, da beide Phänomene sich häufig überschneiden. Für eine konservative Schätzung wurden alle neu auftretenden Toxizitäten Grad ≥ 3 in der Analyse berücksichtigt, unabhängig davon, ob ein Fortschreiten der Erkrankung in einer Reihe von Fällen ein wahrscheinlicher Faktor war. Insgesamt scheinen jedoch unsere Ergebnisse mit den Daten aus den vorangegangenen retrospektiven und prospektiven Studien übereinzustimmen, wenn man den signifikanten Anteil an Patienten mit hoher Tumorlast und initial niedriggradiger Myelosuppression in der untersuchten Kohorte berücksichtigt. Weiterhin wäre die Erhebung von therapieassoziierten Symptomen sinnvoll, um diese mit der Inzidenz von hämatotoxischen Ereignissen zu korrelieren. Das Ausmaß der hierdurch herbeigeführten Beeinträchtigung der Lebensqualität wäre von Interesse, da ggf. eine isolierte Verschlechterung von hämatologischen Parametern keine Relevanz für den Patienten hat.

4.2 Analyse Patientenkollektiv

Insgesamt wurden 140 Patienten, die zwischen Dezember 2015 und Juni 2020 in der Klinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Frankfurt am Main mit ^{177}Lu -PSMA-Radioliganden behandelt wurden, in die retrospektive klinische Studie eingeschlossen.

Das mediane Alter dieser Patienten lag bei 72 Jahren, was mit dem medianen Erkrankungsalter (71 Jahre) übereinstimmt.¹ In vorangegangenen Studien lag das mediane Alter der Stichproben zwischen 65.9 und 75.2 Jahren. Unsere Patientengruppe ist somit bezüglich des Altersspektrums direkt mit vorherigen Studien vergleichbar. In der vorliegenden Arbeit haben 50% unserer Patienten eine vorherige Chemotherapie erhalten. Die Stichproben aus den Studien von Ahmadzadehfar, Fendler, Rahbar und Rathke decken sich bezüglich der Anzahl der Patienten, die eine Chemotherapie erhalten haben, mit unserer.⁹⁵⁻⁹⁹ Andere Studien schließen Patienten in die Auswertung ein, die nahezu alle eine vorherige Chemotherapie erhalten haben, wie zum Beispiel von Seifert et al.¹⁰⁰ Hier wurden auch signifikant mehr Toxizitäten Grad ≥ 3 beobachtet, was möglicherweise mit der hohen Anzahl an Chemotherapien vor Beginn der RLT assoziiert sein könnte. Andererseits besaß die Stichprobe von Heck et al auch eine hohe Rate an Patienten, die eine Chemotherapie erhalten haben (84%), ohne dass ein signifikantes Toxizitätsereignis Grad ≥ 3 auftrat.¹⁰¹ Obwohl in fast allen vorangegangenen Studien das Vorhandensein von Knochenmetastasen bei fast allen Patienten vorlag, wurde nicht dokumentiert, ob es sich um uni-/oligofokale Metastasen oder um einen disseminierten/diffusen Befall handelt. Neben unserer Studie mit 55% Patienten mit disseminiertem/diffusen Befall, erfolgte lediglich bei Hofmann et al die Unterscheidung zwischen niedriger (7% Patienten) und hoher Knochentumorlast (93% Patienten).¹⁰² Deshalb ist ein direkter Vergleich zwischen den Patientenstichproben vorangegangener Studien mit unserer erschwert.

4.3 Prädiktoren

Zur Bewertung von Risikofaktoren für das Auftreten myelotoxischer Nebenwirkungen wurden vorherige Therapien und Begleittherapien, Vorerkrankungen, Ausmaß der Knochentumorlast, Nierenparameter und initial bestehende Zytopenien Grad ≥ 2 herangezogen. Bisherige Studien untersuchten keine Prädiktoren im Zusammenhang mit der Inzidenz von hämatotoxischen Ereignissen. Da die Indikationsstellung zur Therapie interdisziplinär erfolgt und die Entscheidung individuell und risikoadaptiert gefällt werden soll, sollen durch die Ergebnisse dieser Studie Entscheidungshilfen anhand der Risikofaktoren geschaffen werden.

Am ehesten traten myelotoxische Veränderungen bei Patienten mit ausgedehnter Knochentumorlast (disseminiert/diffus, $p=0.04$) auf. Patienten mit initialer Myelosuppression

Grad ≥ 2 ($p=0.04$) oder vorheriger taxan-basierter Chemotherapie ($p=0.02$) hatten ebenfalls eine höhere Wahrscheinlichkeit eine Myelosuppression Grad ≥ 3 zu erleiden. Verfügbare Chemotherapeutika auf Taxanbasis zur Therapie eines progredienten mCRPC bergen ein Hämatoxizitätsrisiko, insbesondere gegenüber weißen Blutkörperchen. Die Phase-3-Studie TAX 327 beschrieb bei 32% der Patienten eine Neutropenie vom Grad ≥ 3 nach Docetaxeltherapie.³⁴ Die TROPIC-Studie berichtete von Leukopenie vom Grad ≥ 3 bei 68 % der Patienten, die Cabazitaxel erhielten.³⁵ Myelosuppression ist allerdings auch eine bekannte Nebenwirkung in der Radionuklidtherapie.¹⁰³ Toxische Effekte auf hämatopoetische Zellen werden sowohl durch im Blut rezirkulierende β -Strahlung als auch durch Streustrahlung von Knochenmetastasen vermittelt. Langjährige Erfahrungen aus der Peptidrezeptor-Radionuklidtherapie (PRRT) bei neuroendokrinen Neoplasien (NEN) mit ¹⁷⁷Lu-markiertem DOTA0-Tyr3-Octreotat (¹⁷⁷Lu-DOTATE) ergaben moderate Hämatoxizitätsraten Grad ≥ 3 im Bereich von 8 bis 11.3%.¹⁰³⁻¹⁰⁵ Über das Auftreten subakuter Toxizität hinaus kann sich das myelodysplastische Syndrom (MDS) als seltene, aber schwerwiegende Langzeitfolge nach PRRT bei 1 bis 2% aller behandelten Patienten entwickeln.^{103,104} Neben Effekten, die auf eine unterschiedliche Biokinetik zurückzuführen sind, kann angenommen werden, dass MDS nach ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 aufgrund des kürzeren Überlebens von Patienten mit mCRPC im Vergleich zu NEN weniger wahrscheinlich beobachtet wird. Erste radioimmunologische Ansätze, die auf ein extrazelluläres PSMA-Epitop abzielten, wurden wegen hohen Raten an Myelotoxizität limitiert, die mit der längeren Plasmahalbwertszeit zirkulierender Antikörper zusammenhängt.⁶⁶ In einer Phase-2-Studie mit dem ¹⁷⁷Lu-markierten monoklonalen Antikörper J591, die von Tagawa et al. durchgeführt wurde, entwickelten 47% aller Patienten eine Thrombozytopenie 4. Grades, die ein aggressives Management und eine Transfusionstherapie bei 30% aller eingeschlossenen Patienten erforderlich machte.⁶⁷

Unsere Studie deutet auf einen Einfluss von prädisponierenden Faktoren auf das Auftreten von hämatologischen unerwünschten Ereignissen Grad ≥ 3 hin, einschließlich taxan-basierter Chemotherapie und initialer Zytopenie Grad ≥ 2 . Dies ist wahrscheinlich durch DNA-Schäden durch zytotoxische Substanzen erklärbar.¹⁰⁶ Darüber hinaus erhöht das Versagen mehrerer systemischer Behandlungen vor der RLT das Risiko einer hämatologischen Verschlechterung durch Krankheitsprogression im Laufe der Zeit. In ihrer Posthoc-Analyse der hämatologischen Sicherheit der ALSYMPCA-Studie berichten Vogelzang et al, dass sowohl eine vorangegangene taxan-basierte Chemotherapie mit Docetaxel

als auch eine Baseline-Zytopenie (Anämie und Thrombozytopenie) bei mCRPC-Patienten, die mit ^{223}Ra -Dichlorid behandelt wurden, mit einer Thrombozytopenie Grad ≥ 2 assoziiert sind.⁴⁰ Interessanterweise gab es auch in der Placebo-Gruppe relevante Raten neu auftretender Blutbildverschlechterung mit Anämie, Neutropenie und Thrombozytopenie Grad ≥ 3 bei 14 %, 1 % und 3 % der Patienten, was die These unterstreicht, dass der natürliche Verlauf des mCRPC selbst mit einer signifikanten Verschlechterung der Knochenmarksreserve verbunden ist. In weiterer Übereinstimmung mit unseren Beobachtungen in der RLT war eine erhöhte Tumorlast (definiert als ≥ 20 Metastasen) auch ein prädiktiver Faktor für Hämatotoxizität bei mCRPC-Patienten, die ^{223}Ra -Dichlorid erhielten. In unserer Kohorte wurde ein leichter Trend zu hämatologischen Toxizitäten Grad ≥ 3 , insbesondere Thrombozytopenie, mit abnehmenden eGFR und erhöhten Kreatinin-Werten beobachtet. Dieser Effekt wurde auch bei der PRRT beschrieben und auf eine verminderte Plasma-Clearance rezirkulierender Radionuklide bei chronischer Nierenerkrankung zurückgeführt.^{105,107} Die kumulative Aktivität und die individuelle Behandlungsaktivität spielen eine bedeutende Rolle bei der Definition geeigneter Schemata für die RLT. Es wurden verschiedene RLT-Schemata vorgeschlagen. Rathke et al. teilten 40 Patienten in Behandlungsgruppen ein, die 4, 6, 7.4 oder 9.3 GBq ^{177}Lu -PSMA-617 erhielten und berichteten über vergleichbare Sicherheit und Wirksamkeit, wiesen aber auf eine niedrigere mittlere Thrombozytenzahl bei den 10 Patienten hin, die 9.3 GBq erhielten.⁹⁷ Unsere Behandlungsroutine erlaubte eine individuelle Dosisanpassung und ergab keine Korrelation zwischen höheren Behandlungsaktivitäten oder hohen kumulativen Aktivitäten mit erhöhten Raten hämatologischer Nebenwirkungen. Bei der Interpretation der bivariaten Assoziation von Behandlungsaktivität und hämatotoxischen Ereignissen muss eine mögliche Verzerrung berücksichtigt werden, da die Myelosuppression ein Grund für die individuelle Dosisdeeskalation war.

4.4 Klinisches Management

Signifikante Hämatotoxizität (Grad ≥ 3) trat in 3.4% (17/497) aller Zyklen und in 9.3% (13/140) aller Patienten unter RLT auf. Hämatologische Nebenwirkungen waren jedoch weitestgehend kontrollierbar, lediglich bei zwei Patienten war die Verschlechterung nicht mehr reversibel (15%). Bei beiden bestand unter RLT eine Krankheitsprogression, die eine Aggravation der hämatologischen Parameter herbeiführte und sich nicht mehr durch

Transfusionen verbessern ließ. Von den 13 Patienten erhielten 9 Patienten (69%) eine Transfusionstherapie in Form von Erythrozyten- oder Thrombozytenkonzentraten, woraufhin sich 7 Patienten wieder erholt haben (78%). Bei 3 Patienten trat eine spontane Besserung ein, ohne dass Transfusionen notwendig waren. D.h. bei insgesamt 11 von 13 Patienten (85%) waren die hämatologischen Veränderungen reversibel und gut mithilfe von Transfusionen zu bewältigen. Eine Zytopenie nach erfolgter Radioligandentherapie scheint also in der Mehrzahl der Fälle mit einer Transfusion klinisch beherrschbar zu sein.

4.5 Vergleich von Studien

Nach der Einführung der niedermolekularen Liganden ^{177}Lu -PSMA-617 und ^{177}Lu -PSMA-I&T wurden in mehreren Studien hämatologische Veränderungen in heterogenen mCRPC-Kohorten untersucht. Die berichteten Gesamtinzidenzraten sind in Tabelle 7 zusammengefasst.^{88,95-101,108-117} Die wegweisende Phase-2-Studie von Hofman et al. mit 30 Patienten, die ^{177}Lu -PSMA-617 erhielten, berichtete über Anämie, Neutropenie und Thrombozytopenie vom Grad ≥ 3 bei 13 %, 37 % und 4 %.¹⁰² Die Ergebnisse einer großen retrospektiven Studie von Heck et al. bei 100 Patienten, die 317 Zyklen von ^{177}Lu -PSMA I&T erhielten, zeigten niedrigere Raten mit Grad ≥ 3 Anämie, Neutropenie und Thrombozytopenie in 9 %, 6 % bzw. 6 %.¹¹⁸ Es muss eingeräumt werden, dass der Vergleich der Toxizität der weißen Blutkörperchen in unserer Studie durch die Tatsache erschwert wurde, dass die Differenzialblutbilder für Neutrophile und Lymphozyten nicht bei allen Patienten für die Analyse verfügbar waren. Kürzlich haben Barber et al. in einer vergleichenden retrospektiven Studie sowohl ^{177}Lu -PSMA-617 als auch ^{177}Lu -PSMA I&T bei 83 Patienten, die zuvor mit Taxan-basierter Chemotherapie behandelt wurden, und 84 taxan-naiven Kontrollen, eingesetzt.¹¹¹ Anämie, Leukopenie und Thrombozytopenie Grad ≥ 3 traten bei 8% vs. 1%, 2% vs. 0% und 4% vs. 1% aller Studienpatienten auf.¹¹¹ Diese Ergebnisse deuten auf einen ungünstigen Einfluss einer vorangegangenen taxanbasierten Chemotherapie auf die nachfolgende Hämatotoxizität während der RLT hin, wie sie auch in unserer Kohorte beschrieben wurde. In der jüngsten randomisierten, multi-zentrischen Phase-2-Studie von Hofman et al (TheraP, ANZUP 1603) war eine vorherige Behandlung mit Docetaxel ein Einschlusskriterium. Hier traten Anämie, Leukopenie und Thrombozytopenie Grad ≥ 3 bei 8%, 1% und 11% von 98 Patienten auf, die ^{177}Lu -PSMA-617 erhielten, im Vergleich zu 8%, 1% und 0% in der Standardtherapie-Gruppe (n = 85),

die mit Cabazitaxel behandelt wurde.⁸⁵ In unserer Studie berichten wir über neu auftretende Anämie, Leukopenie und Thrombopenie Grad ≥ 3 bei 7% (10/140), 4% (5/140) bzw. 4% (6/140) der Patienten.¹¹⁹ Trotz der Abgrenzung einer vorbestehenden Zytopenie von einer therapiebedingten Toxizität bleibt die Differenzierung einer hämatologischen Verschlechterung aufgrund des Krankheitsverlaufs von einer echten therapiebedingten Toxizität eine Herausforderung, da beide Phänomene sich häufig überschneiden. Wir haben alle neu auftretenden Toxizitäten Grad ≥ 3 in unserer Analyse berücksichtigt, unabhängig davon, ob ein Fortschreiten der Erkrankung in einer Reihe von Fällen ein wahrscheinlicher Faktor war. Insgesamt scheinen sich jedoch unsere Ergebnisse der vorliegenden Stichprobe, trotz dem hohen Anteil von Patienten mit hoher Knochentumorlast und vorbestehender Myelosuppression, mit den Daten aus den vorangegangenen retrospektiven und prospektiven Studien zu decken. Heck et al produzierten mit 100 Patienten vergleichbare Ergebnisse mit Zytopenien Grad ≥ 3 bei 9% Anämie, 6% Leukopenie und 4% Thrombozytopenie.¹⁰¹ Auch die nachfolgende VISION-Studie mit prospektiven Daten von 831 Patienten zeigte, dass die Inzidenz von Toxizitäten Grad ≥ 3 signifikant höher als in der Kontrollgruppe war (57.7% vs. 38.0%). Eine Anämie Grad ≥ 3 trat bei 8% auf, eine Leukopenie bei 2%, sowie eine Thrombozytopenie bei 5%. Jedoch wurde dadurch die Lebensqualität nicht beeinträchtigt.⁸⁶

Tabelle 7 ¹⁷⁷Lu-PSMA Studien, die von hämatologische Nebenwirkungen berichteten

Studie	Quelle	n	Zyk- len	Ligand	Aktivität (GBq/Zyklus, Spann- weite)	Anämie Grad 1/2	Leukopenie/ *Neutropenie Grad 1/2	Thrombozytope- nie Grad 1/2	Anämie Grad 3/4	Leukopenie/ *Neutropenie Grad 3/4	Thrombozytope- nie Grad 3/4
Ahmadzadehfar et al. 2015	⁹⁹	10	10	PSMA-617	5.6	1 (10%)	3 (30%)	2 (20%)	1 (10%)	0	0
Ahmadzadehfar et al. 2016	⁹⁸	24	46	PSMA-617	6 (4.1-7.1)	7 (29%)	5 (21%)	4 (17%)	2 (8%)	0	0
Barber et al. 2019	¹¹¹	84/83	n/a	PSMA-617,-I&T	6.3 (5.7-6.8)	81(96%)/73(88%)	22(26%)/23(28%)	21(25%)/27(33%)	1(1%)/7(8%)	0/2(2%)	1(1%)/3(4%)
Baum et al. 2016	¹⁰⁸	56	125	PSMA-I&T	5.8	n/a	n/a	n/a	0	0	0
Bräuer et al. 2017	⁸⁸	59	159	PSMA-617	6.1 (5.9-6.3)	n/a	n/a	n/a	11 (19%)	2 (3%)	2 (3%)
Derlin et al. 2020	¹¹⁷	31/40	n/a	PSMA-617	6.0-7.4	9 (29%)/6 (15%)	5 (16%)/4(10%)	3(10%)/4(10%)	0	0	0
Emmett et al. 2018	¹¹²	14	n/a	PSMA-617	6.0-8.0	2 (14%)	n/a	1/14 (7%)	0	0	0
Fendler et al. 2016	⁹⁶	30	30	PSMA-617	3.7 or 6	n/a	n/a	n/a	1 (3%)	3 (1%)	0
Heck et al. 2016	¹⁰⁹	22	43	PSMA-I&T	3.7-7.4	3 (14%)	1*(5%)	5 (23%)	0	0	0
Heck et al. 2018	¹⁰¹	100	317	PSMA-I&T	7.4	n/a	n/a	n/a	9 (9%)	6* (6%)	4 (4%)
Hofman et al. 2018	¹⁰²	30	86	PSMA-617	7.5	4 (13%)	11* (37%)	8 (27%)	4 (13%)	11* (37%)	4 (13%)
Hofman et al. 2021	⁸⁵	98	n/a	PSMA-617	6.0-8.5	19 (19%)	10 (10%)	18 (18%)	8 (8%)	1 (1%)	11 (11%)
Kratochwil et al. 2016	¹¹⁰	30	70	PSMA-617	3.7-6.0	9 (30%)	8 (27%)	4 (13%)	1 (3%)	0	1 (3%)
Paganelli et al. 2020	¹¹³	43	n/a	PSMA-617	3.7-5.5	28 (65%)	3* (6.9%)	3 (6.9%)	2 (4.7%)	0	0
Rahbar et al. 2016	⁹⁵	74	74	PSMA-617	6.0	26 (35%)	9 (12%)	16 (22%)	1 (1%)	0	1 (1%)
Rahbar et al. 2016	¹¹⁴	28	50	PSMA-617	5.9	3 (11%)	3 (11%)	5 (18%)	0	0	0
Rathke et al. 2018	⁹⁷	40	120	PSMA-617	4-9.3	0	8 (20%)	2 (5%)	0	1 (3%)	2 (5%)
Sartor et al. 2021	⁸⁶	831	n/a	PSMA-617	7.4	100 (12%)	53 (6.4%)	49 (5.9%)	68 (8%)	13 (2%)	42 (5%)
Scarpa et al. 2017	¹²⁰	10	29	PSMA-617	6 (5.4-6.5)	n/a	n/a	n/a	0	0	0
Seifert et al. 2020	¹⁰⁰	37/41	n/a	PSMA-617	6.0/7.5	(35%)/(27%)	(49%)/(49%)	(41%)/(34%)	(22%)/(24%)	(8%)/(2%)	(8%)/(2%)
Violet et al. 2019	¹¹⁵	50	n/a	PSMA-617	7.5	9 (18%)	12* (24%)	14 (28%)	5 (10%)	3* (6%)	5 (10%)
Yadav et al. 2016	¹¹⁶	31	65	PSMA-617	1.1-7.4	9 (29%)	n/a	1 (3%)	1 (3%)	n/a	0
Yadav et al. 2020	¹²¹	90	281	PSMA-617	1.1-7.8	72 (80%)	10 (11%)	14 (16%)	2 (2%)	1 (1%)	1 (1%)

Anmerkung. n/a = nicht verfügbar

5 FAZIT

Die Ergebnisse legen nahe, dass wiederholte ^{177}Lu -PSMA-617-Zyklen mit akzeptablen Myelosuppressionsraten durchgeführt werden können, wobei eine Anämie am häufigsten auftritt und insbesondere in frühen Phasen der Krankheitsprogression spontan oder durch transfusionsbasiertes Management reversibel ist. Therapieinduzierte Hämatotoxizität ist somit häufig reversibel und führt nicht zur Therapieumstellung. Hohe Knochentumorlast, vorherige taxan-basierte Chemotherapie und bereits vorhandene Hämatotoxizität Grad ≥ 2 sollten als mögliche Risikofaktoren für die Entwicklung signifikanter therapieinduzierter Myelosuppression berücksichtigt werden. Applizierte Aktivität pro Zyklus und kumulative Aktivität hatten wiederum im untersuchten Kollektiv keinen signifikanten Einfluss. Diese Ergebnisse erfordern somit eine weitere Optimierung der individuellen Behandlung von Patienten basierend auf ihren Risikofaktoren für unerwünschte hämatologische Ereignisse.

6.1 Zusammenfassung

Das Prostatakarzinom ist in Europa die häufigste Krebserkrankung des Mannes. Im metastasierten, kastrationsresistenten Zustand gibt es wenige Therapieoptionen. Als neuere Therapiemöglichkeit hat sich in den letzten Jahren die Radioligandentherapie (RLT) mit ^{177}Lu -PSMA-617 hervor getan. Die Myelosuppression ist allerdings ein potentiell dosislimitierender Faktor bei der Radioligandentherapie.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, das Auftreten, den Schweregrad und die Reversibilität von hämatotoxischen Nebenwirkungen in einer großen Patientenkohorte zu untersuchen, die sich einer RLT mit ^{177}Lu -PSMA-617 bei metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) unterzogen. Nach deskriptiver Analyse des behandelten Patientenkollektivs erfolgte die Identifikation von prädisponierenden Faktoren für das Eintreten von hämatologischen Nebenwirkungen. Dabei wurden insbesondere der Beitrag von Vortherapien, Behandlungsaktivität, Ausmaß der Knochentumorlast sowie eine prätherapeutisch bestehende Zytopenie berücksichtigt.

Die RLT wurde bei 140 Patienten durchgeführt, die insgesamt 497 Zyklen erhielten. Eine mittlere Aktivität von 6.9 ± 1.3 GBq ^{177}Lu -PSMA-617 pro Zyklus wurde in einem Median von 3 Behandlungszyklen verabreicht. Die mittlere kumulative Aktivität betrug 24.6 ± 15.9 GBq. Hämatologische Parameter wurden bei Studienbeginn, vor jeder Behandlung, 2 bis 4 Wochen danach und während der gesamten Nachbeobachtung gemessen. Die Toxizität wurde anhand der Common Terminology Criteria for Adverse Events v5.0 eingestuft.

Dabei zeigten sich signifikante (Grad ≥ 3) hämatologische unerwünschte Ereignisse bei 13 Patienten (9.3%). Davon 10 mit Anämie (7.1%), 5 mit Leukopenie (3.6%) und 6 mit Thrombozytopenie (4.3%). Die Hämatotoxizität war bis zu einem medianen Follow-up von 8 Monaten bei allen bis auf zwei Patienten, die innerhalb von weniger als 3 Monaten nach der RLT an einer Krankheitsprogression starben, reversibel auf Grad ≤ 2 . Die Myelosuppression war signifikant häufiger bei Patienten mit vorbestehender Zytopenie Grad ≥ 2 oder hoher Knochentumorlast (disseminiert oder diffus). Eine vorangegangene taxan-

basierte Chemotherapie war ebenfalls mit einer erhöhten Inzidenz signifikanter Hämatoxizität assoziiert, während die Behandlung mit ^{223}Ra -Dichlorid, die kumulative RLT-Behandlungsaktivität und die Aktivität pro Zyklus nicht signifikant korreliert waren. Die vorliegenden Ergebnisse zeigen somit, dass hämatologische Nebenwirkungen nach RLT eine akzeptable Gesamtinzidenz besitzen und häufig reversibel sind. Eine hohe Knochentumorlast, eine vorangegangene taxan-basierte Chemotherapie und eine Zytopenie vor der Behandlung vom Grad ≥ 2 können als Risikofaktoren für die Entwicklung einer klinisch relevanten Myelosuppression angesehen werden, während die kumulative RLT-Aktivität und eine vorangegangene ^{223}Ra -Dichlorid-Behandlung keinen signifikanten Beitrag zur Inzidenzrate zeigen. Die Fragestellung ist von unmittelbarer Relevanz, da die Erkenntnisse entscheidend für die individuelle Risikoeinschätzung von Patienten mit mCRPC bezüglich der ^{177}Lu -PSMA-617 beitragen.

6.2 Abstract

Prostate cancer is the most common cancer in men in Europe. In its metastatic, castration-resistant state, therapeutic options are limited. In recent years, radioligand therapy (RLT) with ^{177}Lu -PSMA-617 has emerged as a novel treatment concept. However, myelosuppression is a potential dose-limiting factor in RLT.

The aim of the present study was to investigate the occurrence, severity, and reversibility of hematotoxic side effects in a large cohort of patients undergoing RLT with ^{177}Lu -PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). After descriptive analysis of the treated patient population, predisposing factors for the occurrence of hematologic adverse events were identified. In particular, the contribution of prior therapies, treatment activity, extent of bone tumor burden, and pre-therapeutic cytopenia grade ≥ 2 were considered.

RLT was performed in 140 patients who received a total of 497 cycles. A mean activity of 6.9 ± 1.3 GBq ^{177}Lu -PSMA-617 per cycle was administered in a median of 3 treatment cycles. The mean cumulative activity was 24.6 ± 15.9 GBq. Hematologic parameters were measured at baseline, before each treatment, 2 to 4 weeks afterward, and throughout follow-up. Toxicity was graded using the Common Terminology Criteria for Adverse Events v5.0.

This revealed significant (grade ≥ 3) hematologic adverse events in 13 patients (9.3%). Of these, 10 presented with anemia (7.1%), 5 with leukopenia (3.6%), and 6 with thrombocytopenia (4.3%). Hematotoxicity was reversible to grade ≤ 2 by a median follow-up of 8 months in all but two patients who died of disease progression within less than 3 months of RLT. Myelosuppression was significantly more common in patients with preexisting grade ≥ 2 cytopenia or high bone tumor burden (disseminated or diffuse). Prior taxane-based chemotherapy was also associated with an increased incidence of significant hematotoxicity, whereas treatment with ^{223}Ra -dichloride, cumulative RLT treatment activity, and activity per cycle were not significantly correlated.

Thus, the present results indicate that hematologic side effects after RLT have an acceptable overall incidence and are often reversible. High bone tumor burden, prior taxane-based chemotherapy, and grade ≥ 2 cytopenia before treatment can be considered risk factors for the development of clinically relevant myelosuppression, whereas cumulative RLT activity and prior ^{223}Ra dichloride treatment show no significant contribution to the incidence rate. The question is of immediate clinical relevance, as the findings contribute to the individual risk assessment of patients with mCRPC regarding ^{177}Lu -PSMA-617.

7 DANKSAGUNG

Ohne die Unterstützung zahlreicher Personen hätte sie in dieser Form nicht realisiert werden können. Für die vielfältig erfahrene Hilfe möchte ich mich an dieser Stelle sehr herzlich bedanken.

Ich möchte mich hiermit bei Herrn Prof. Dr. med. Frank Grünwald, Leiter der Klinik für Nuklearmedizin der Universitätsklinikum Frankfurt am Main, bedanken, der mir die Möglichkeit gegeben hat, diese Arbeit in seiner Klinik durchzuführen.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Amir Sabet für die Überlassung des Themas und die Möglichkeit, diese Arbeit unter seiner Leitung und Betreuung durchzuführen.

Für die inhaltliche Ausrichtung und die thematische Eingrenzung sei Herrn Dr. med. Daniel Gröner gedankt, der meine Arbeit über einen längeren Zeitraum begleitet hat. Durch sein großes Engagement, hervorragende Betreuung und fachliche Hinweise hat er wesentlich zum erfolgreichen Abschluss der Arbeit beigetragen. Auch für die mühevollen Arbeit des Korrekturlesens möchte ich mich herzlich bedanken.

Besonderen Dank gilt auch Frau Dr. med. Christina Nguyen, die auch an Wochenenden und Feiertagen zu jeder Uhrzeit meine Fragen beantwortet hat. Dieser Dank gilt auch der gesamten Arbeitsgruppe aus Ärzten, Physikern und Chemikern für die freundschaftliche Arbeitsatmosphäre, für viele wertvolle Anregungen und stete Hilfsbereitschaft.

Mein Dank gilt nicht zuletzt meinen Freunden für die vielseitige Unterstützung während meines Studiums und bei der Erstellung dieser Arbeit, sei es in Form emotionaler Unterstützung, Formatierungshilfen oder in Form des Korrekturlesens.

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

Hämatologische Sicherheit der ^{177}Lu -PSMA-617 Radioligandentherapie bei Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom

in der Klinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums der Johann Wolfgang Goethe-Universität unter Betreuung und Anleitung von Herrn PD Dr. Amir Sabet mit Unterstützung durch Herrn Dr. Daniel Gröner 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 in folgendem Publikationsorgan veröffentlicht:

Groener D, Nguyen CT, Baumgarten J, Bockisch B, Davis K, Happel C, Mader N, Nguyen Ngoc C, Wichert J, Banek S, Mandel P, Chun F, Tselis N, Grünwald F, Sabet A; Hematologic safety of ^{177}Lu -PSMA-617 radioligand therapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. EJNMMI Res. 2021;11(1):61.

(Ort, Datum)

(Unterschrift)

9 LITERATURVERZEICHNIS

1. Robert Koch-Institut (RKI) and Gesellschaft der epidemiologischer Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Ausgabe. 2021, Berlin.
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_node.html. Updated November 29, 2021. Accessed December 1, 2021.
2. Haas GP, Delongchamps N, Brawley OW, Wang CY, La Roza G de. The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies. *Can J Urol*. 2008;15(1):3866-3871.
3. Graham S, Haughey B, Marshall J, et al. Diet in the epidemiology of carcinoma of the prostate gland. *J Natl Cancer Inst*. 1983;70(4):687-692.
4. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. S3-Leitlinie Prostatakarzinom Version 6.2. 2021.
5. Ozasa K, Nakao M, Watanabe Y, et al. Serum phytoestrogens and prostate cancer risk in a nested case-control study among Japanese men. *Cancer Sci*. 2004;95(1):65-71. doi:10.1111/j.1349-7006.2004.tb03172.x.
6. Etminan M, Takkouche B, Caamaño-Isorna F. The role of tomato products and lycopene in the prevention of prostate cancer: a meta-analysis of observational studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004;13(3):340-345.
7. Wertz K, Siler U, Goralczyk R. Lycopene: modes of action to promote prostate health. *Arch Biochem Biophys*. 2004;430(1):127-134.
doi:10.1016/j.abb.2004.04.023.
8. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol*. 2016;40(2):244-252.
doi:10.1097/PAS.0000000000000530.
9. Gleason DF. Histologic grading of prostate cancer: A perspective. *Hum Pathol*. 1992;23(3):273-279. doi:10.1016/0046-8177(92)90108-F.

10. Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, et al. Prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy for patients treated in the prostate-specific antigen era. *J Clin Oncol*. 2009;27(26):4300-4305. doi:10.1200/JCO.2008.18.2501.
11. Bill-Axelson A, Holmberg L, Filén F, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(16):1144-1154. doi:10.1093/jnci/djn255.
12. Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med*. 2011;364(18):1708-1717. doi:10.1056/NEJMoa1011967.
13. Heidenreich A, Varga Z, Knobloch R von. Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: High incidence of lymph node metastasis. *J Urol*. 2002.
14. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(15):1415-1424. doi:10.1056/NEJMoa1606220.
15. Bolla M, van Tienhoven G, Warde P, et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *The Lancet Oncology*. 2010;11(11):1066-1073. doi:10.1016/S1470-2045(10)70223-0.
16. Pasquier D, Ballereau C. Adjuvant and salvage radiotherapy after prostatectomy for prostate cancer: a literature review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;72(4):972-979. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.07.026.
17. Hu J, Xu H, Zhu W, et al. Neo-adjuvant hormone therapy for non-metastatic prostate cancer: a systematic review and meta-analysis of 5,194 patients. *World J Surg Oncol*. 2015;13:73. doi:10.1186/s12957-015-0503-z.
18. Jones CU, Hunt D, McGowan DG, et al. Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer. *N Engl J Med*. 2011;365(2):107-118. doi:10.1056/NEJMoa1012348.
19. Schmidt-Hansen M, Hoskin P, Kirkbride P, Hasler E, Bromham N. Hormone and radiotherapy versus hormone or radiotherapy alone for non-metastatic prostate cancer: a systematic review with meta-analyses. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2014;26(10):e21-46. doi:10.1016/j.clon.2014.06.016.

20. Messing EM, Manola J, Sarosdy M, Wilding G, Crawford ED, Trump D. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *N Engl J Med*. 1999;341(24):1781-1788. doi:10.1056/NEJM199912093412401.
21. Wirth MP, Weissbach L, Marx F-J, et al. Prospective randomized trial comparing flutamide as adjuvant treatment versus observation after radical prostatectomy for locally advanced, lymph node-negative prostate cancer. *Eur Urol*. 2004;45(3):267-70; discussion 270. doi:10.1016/j.eururo.2003.10.013.
22. Boustead G, Edwards SJ. Systematic review of early vs deferred hormonal treatment of locally advanced prostate cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BJU Int*. 2007;99(6):1383-1389. doi:10.1111/j.1464-410x.2007.06802.x.
23. McLeod DG, Iversen P, See WA, Morris T, Armstrong J, Wirth MP. Bicalutamide 150 mg plus standard care vs standard care alone for early prostate cancer. *BJU Int*. 2006;97(2):247-254. doi:10.1111/j.1464-410X.2005.06051.x.
24. Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2017;71(4):630-642. doi:10.1016/j.eururo.2016.08.002.
25. Ryan CJ, Smith MR, Bono JS de, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med*. 2013;368(2):138-148. doi:10.1056/NEJMoa1209096.
26. de Bono Johann S., Logothetis Christopher J., Molina Arturo, et al. Abiraterone and Increased Survival in Metastatic Prostate Cancer.
27. James ND, Bono JS de, Spears MR, et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Engl J Med*. 2017;377(4):338-351. doi:10.1056/NEJMoa1702900.
28. Fizazi K, Tran N, Fein L, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(4):352-360. doi:10.1056/NEJMoa1704174.
29. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med*. 2012;367(13):1187-1197. doi:10.1056/NEJMoa1207506.
30. Beer TM, Tombal B. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med*. 2014;371(18):1755-1756. doi:10.1056/NEJMc1410239.

31. Hussain M, Fizazi K, Saad F, et al. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2465-2474. doi:10.1056/NEJMoa1800536.
32. Bono J de, Mateo J, Fizazi K, et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(22):2091-2102. doi:10.1056/NEJMoa1911440.
33. Berthold DR, Pond GR, Soban F, Wit R de, Eisenberger M, Tannock IF. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol*. 2008;26(2):242-245. doi:10.1200/JCO.2007.12.4008.
34. Tannock IF, Wit R de, 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. Bono JS de, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010;376(9747):1147-1154. doi:10.1016/S0140-6736(10)61389-X.
36. Kellokumpu-Lehtinen P-L, Harmenberg U, Joensuu T, et al. 2-weekly versus 3-weekly docetaxel to treat castration-resistant advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2013;14(2):117-124. doi:10.1016/S1470-2045(12)70537-5.
37. Sperlich C, Saad F. Optimal management of patients receiving cabazitaxel-based chemotherapy. *Can Urol Assoc J*. 2013;7(1-2 Suppl 1):S18-24. doi:10.5489/cuaj.275.
38. Pean E, Demolis P, Moreau A, et al. The European Medicines Agency review of cabazitaxel (Jevtana®) for the treatment of hormone-refractory metastatic prostate cancer: summary of the scientific assessment of the committee for medicinal products for human use. *Oncologist*. 2012;17(4):543-549. doi:10.1634/theoncologist.2011-0364.
39. Shelley M, Harrison C, Coles B, Staffurth J, Wilt TJ, Mason MD. Chemotherapy for hormone-refractory prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(4):CD005247. doi:10.1002/14651858.CD005247.pub2.
40. Vogelzang NJ, Coleman RE, Michalski JM, et al. Hematologic Safety of Radium-223 Dichloride: Baseline Prognostic Factors Associated With Myelosuppression in

- the ALSYMPCA Trial. *Clin Genitourin Cancer*. 2017;15(1):42-52.e8.
doi:10.1016/j.clgc.2016.07.027.
41. Parker CC, Coleman RE, Sartor O, et al. Three-year Safety of Radium-223 Dichloride in Patients with Castration-resistant Prostate Cancer and Symptomatic Bone Metastases from Phase 3 Randomized Alpharadin in Symptomatic Prostate Cancer Trial. *Eur Urol*. 2018;73(3):427-435. doi:10.1016/j.eururo.2017.06.021.
 42. European Medicines Agency. Xofigo, INN- radium-223 dichloride: Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit. Anhang I. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. [zitiert: 25.06.2022]. 2013.
 43. Smith MR, Parker CC, Saad F, et al. ERA 223: A phase III trial of radium-223 (Ra-223) in combination with abiraterone acetate and prednisone/prednisolone for the treatment of asymptomatic or mildly symptomatic chemotherapy-naïve patients (pts) with bone-predominant metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *Annals of Oncology*. 2018;29:viii723. doi:10.1093/annonc/mdy424.035.
 44. Bubendorf L, Schöpfer A, Wagner U, et al. Metastatic patterns of prostate cancer: an autopsy study of 1,589 patients. *Hum Pathol*. 2000;31(5):578-583.
doi:10.1053/hp.2000.6698.
 45. Hartsell WF, Scott CB, Bruner DW, et al. Randomized trial of short- versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(11):798-804. doi:10.1093/jnci/dji139.
 46. Sze WM, Shelley M, Held I, Mason M. Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multifraction radiotherapy - a systematic review of the randomised trials. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(2):CD004721.
doi:10.1002/14651858.CD004721.
 47. Chow E, Harris K, Fan G, Tsao M, Sze WM. Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review. *J Clin Oncol*. 2007;25(11):1423-1436.
doi:10.1200/JCO.2006.09.5281.
 48. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96(11):879-882. doi:10.1093/jnci/djh141.
 49. Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet*. 2011;377(9768):813-822. doi:10.1016/S0140-6736(10)62344-6.

50. Sweat SD, Pacelli A, Murphy GP, Bostwick DG. Prostate-specific membrane antigen expression is greatest in prostate adenocarcinoma and lymph node metastases. *Urology*. 1998;52(4):637-640. doi:10.1016/s0090-4295(98)00278-7.
51. Silver DA, Pellicer I, Fair WR, Heston WD, Cordon-Cardo C. Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues. *Clin Cancer Res*. 1997;3(1):81-85.
52. Pinto JT, Suffoletto BP, Berzin TM, et al. Prostate-specific membrane antigen: a novel folate hydrolase in human prostatic carcinoma cells. *Clin Cancer Res*. 1996;2(9):1445-1451.
53. Davis MI, Bennett MJ, Thomas LM, Bjorkman PJ. Crystal structure of prostate-specific membrane antigen, a tumor marker and peptidase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(17):5981-5986. doi:10.1073/pnas.0502101102.
54. Barinka C, Sácha P, Sklenár J, et al. Identification of the N-glycosylation sites on glutamate carboxypeptidase II necessary for proteolytic activity. *Protein Sci*. 2004;13(6):1627-1635. doi:10.1110/ps.04622104.
55. Ghosh A, Heston WDW. Effect of carbohydrate moieties on the folate hydrolysis activity of the prostate specific membrane antigen. *Prostate*. 2003;57(2):140-151. doi:10.1002/pros.10289.
56. 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):74189-74202. doi:10.18632/oncotarget.12404.
57. Ross JS, Sheehan CE, Fisher HAG, et al. Correlation of primary tumor prostate-specific membrane antigen expression with disease recurrence in prostate cancer. *Clin Cancer Res*. 2003;9(17):6357-6362.
58. Afshar-Oromieh A, Babich JW, Kratochwil C, et al. The Rise of PSMA Ligands for Diagnosis and Therapy of Prostate Cancer. *J Nucl Med*. 2016;57(Suppl 3):79S-89S. doi:10.2967/jnumed.115.170720.
59. Kulkarni HR, Singh A, Langbein T, et al. Theranostics of prostate cancer: from molecular imaging to precision molecular radiotherapy targeting the prostate specific membrane antigen. *Br J Radiol*. 2018;91(1091):20180308. doi:10.1259/bjr.20180308.

60. Afshar-Oromieh A, Zechmann CM, Malcher A, et al. Comparison of PET imaging with a (68)Ga-labelled PSMA ligand and (18)F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41(1):11-20. doi:10.1007/s00259-013-2525-5.
61. Pfister D, Porres D, Heidenreich A, et al. Detection of recurrent prostate cancer lesions before salvage lymphadenectomy is more accurate with (68)Ga-PSMA-HBED-CC than with (18)F-Fluoroethylcholine PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43(8):1410-1417. doi:10.1007/s00259-016-3366-9.
62. Perera M, Papa N, Christidis D, et al. Sensitivity, Specificity, and Predictors of Positive 68Ga-Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*. 2016;70(6):926-937. doi:10.1016/j.eururo.2016.06.021.
63. Morigi JJ, Stricker PD, van Leeuwen PJ, et al. Prospective Comparison of 18F-Fluoromethylcholine Versus 68Ga-PSMA PET/CT in Prostate Cancer Patients Who Have Rising PSA After Curative Treatment and Are Being Considered for Targeted Therapy. *J Nucl Med*. 2015;56(8):1185-1190. doi:10.2967/jnumed.115.160382.
64. 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.
65. Kahn D, Austin JC, Maguire RT, Miller SJ, Gerstbrein J, Williams RD. A phase II study of 90Y yttrium-capromab pendetide in the treatment of men with prostate cancer recurrence following radical prostatectomy. *Cancer Biother Radiopharm*. 1999;14(2):99-111. doi:10.1089/cbr.1999.14.99.
66. Vallabhajosula S, Goldsmith SJ, Hamacher KA, et al. Prediction of myelotoxicity based on bone marrow radiation-absorbed dose: radioimmunotherapy studies using 90Y- and 177Lu-labeled J591 antibodies specific for prostate-specific membrane antigen. *J Nucl Med*. 2005;46(5):850-858.
67. Tagawa ST, Milowsky MI, Morris M, et al. Phase II study of Lutetium-177-labeled anti-prostate-specific membrane antigen monoclonal antibody J591 for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res*. 2013;19(18):5182-5191. doi:10.1158/1078-0432.CCR-13-0231.
68. Zechmann CM, Afshar-Oromieh A, Armor T, et al. Radiation dosimetry and first therapy results with a (124)I/ (131)I-labeled small molecule (MIP-1095) targeting

- PSMA for prostate cancer therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41(7):1280-1292. doi:10.1007/s00259-014-2713-y.
69. Jong M de, Breeman WAP, Valkema R, Bernard BF, Krenning EP. Combination radionuclide therapy using ¹⁷⁷Lu- and ⁹⁰Y-labeled somatostatin analogs. *J Nucl Med*. 2005;46 Suppl 1:13S-7S.
70. Kassis AI. Therapeutic radionuclides: biophysical and radiobiologic principles. *Semin Nucl Med*. 2008;38(5):358-366. doi:10.1053/j.semnuclmed.2008.05.002.
71. Rose JN, Crook JM. The role of radiation therapy in the treatment of metastatic castrate-resistant prostate cancer. *Ther Adv Urol*. 2015;7(3):135-145. doi:10.1177/1756287215576647.
72. 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.
73. Benešová 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.
74. Kratochwil C, Giesel FL, Eder M, et al. ¹⁷⁷LuLutetium-labelled PSMA ligand-induced remission in a patient with metastatic prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42(6):987-988. doi:10.1007/s00259-014-2978-1.
75. Gourni E, Canovas C, Goncalves V, Denat F, Meyer PT, Maecke HR. (R)-NODAGA-PSMA: A Versatile Precursor for Radiometal Labeling and Nuclear Imaging of PSMA-Positive Tumors. *PLoS ONE*. 2015;10(12):e0145755. doi:10.1371/journal.pone.0145755.
76. Banerjee SR, Foss CA, Castanares M, et al. Synthesis and evaluation of technetium-^{99m}- and rhenium-labeled inhibitors of the prostate-specific membrane antigen (PSMA). *J Med Chem*. 2008;51(15):4504-4517. doi:10.1021/jm800111u.
77. Banerjee SR, Pullambhatla M, Byun Y, et al. ⁶⁸Ga-labeled inhibitors of prostate-specific membrane antigen (PSMA) for imaging prostate cancer. *J Med Chem*. 2010;53(14):5333-5341. doi:10.1021/jm100623e.
78. Behe M, Alt K, Deininger F, et al. In vivo testing of ¹⁷⁷Lu-labelled anti-PSMA antibody as a new radioimmunotherapeutic agent against prostate cancer. *In Vivo*. 2011;25(1):55-59.

79. Eppard E, La Fuente A de, Benešová M, et al. Clinical Translation and First In-Human Use of ⁴⁴Sc-PSMA-617 for PET Imaging of Metastasized Castrate-Resistant Prostate Cancer. *Theranostics*. 2017;7(18):4359-4369. doi:10.7150/thno.20586.
80. Rajasekaran SA, Anilkumar G, Oshima E, et al. A novel cytoplasmic tail MXXXL motif mediates the internalization of prostate-specific membrane antigen. *Mol Biol Cell*. 2003;14(12):4835-4845. doi:10.1091/mbc.e02-11-0731.
81. Duncan JR, Behr TM, DeNardo SJ. Intracellular fate of radiometals. *J Nucl Med*. 1997;38(5):829.
82. Capello A, Krenning EP, Breeman WAP, Bernard BF, Jong M de. Peptide receptor radionuclide therapy in vitro using ¹¹¹In-DTPA⁰octreotide. *J Nucl Med*. 2003;44(1):98-104.
83. Enger SA, Hartman T, Carlsson J, Lundqvist H. Cross-fire doses from beta-emitting radionuclides in targeted radiotherapy. A theoretical study based on experimentally measured tumor characteristics. *Phys Med Biol*. 2008;53(7):1909-1920. doi:10.1088/0031-9155/53/7/007.
84. Chan HS, Blois E de, Morgenstern A, et al. In Vitro comparison of ²¹³Bi- and ¹⁷⁷Lu-radiation for peptide receptor radionuclide therapy. *PLoS ONE*. 2017;12(7):e0181473. doi:10.1371/journal.pone.0181473.
85. Hofman MS, Emmett L, Sandhu S, et al. ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet*. 2021;397(10276):797-804. doi:10.1016/S0140-6736(21)00237-3.
86. Sartor O, Bono J de, Chi KN, et al. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2021;385(12):1091-1103. doi:10.1056/NEJMoa2107322.
87. Yadav MP, Ballal S, Sahoo RK, Dwivedi SN, Bal C. Radioligand Therapy With ¹⁷⁷Lu-PSMA for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AJR. American journal of roentgenology*. 2019;213(2):275-285. doi:10.2214/AJR.18.20845.
88. Bräuer A, Grubert LS, Roll W, et al. ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 radioligand therapy and outcome in patients with metastasized castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(10):1663-1670. doi:10.1007/s00259-017-3751-z.
89. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE).

90. van Kalmthout LWM, Lam MGEH, Keizer B de, et al. Impact of external cooling with icepacks on ⁶⁸Ga-PSMA uptake in salivary glands. *EJNMMI Res.* 2018;8(1):56. doi:10.1186/s13550-018-0408-2.
91. Ceci F, Oprea-Lager DE, Emmett L, et al. E-PSMA: the EANM standardized reporting guidelines v1.0 for PSMA-PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021;48(5):1626-1638. doi:10.1007/s00259-021-05245-y.
92. Yordanova A, Linden P, Hauser S, et al. Outcome and safety of rechallenge ¹⁷⁷LuLu-PSMA-617 in patients with metastatic prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019;46(5):1073-1080. doi:10.1007/s00259-018-4222-x.
93. Eiber M, Herrmann K, Calais J, et al. Prostate Cancer Molecular Imaging Standardized Evaluation (PROMISE): Proposed miTNM Classification for the Interpretation of PSMA-Ligand PET/CT. *J Nucl Med.* 2018;59(3):469-478. doi:10.2967/jnumed.117.198119.
94. 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. *The Lancet Oncology.* 2018;19(6):825-833. doi:10.1016/S1470-2045(18)30198-0.
95. Rahbar K, Schmidt M, Heinzl A, et al. Response and Tolerability of a Single Dose of ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Multicenter Retrospective Analysis. *J Nucl Med.* 2016;57(9):1334-1338. doi:10.2967/jnumed.116.173757.
96. Fendler WP, Reinhardt S, Ilhan H, et al. Preliminary experience with dosimetry, response and patient reported outcome after ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Oncotarget.* 2017;8(2):3581-3590. doi:10.18632/oncotarget.12240.
97. Rathke H, Giesel FL, Flechsig P, et al. Repeated ¹⁷⁷Lu-Labeled PSMA-617 Radioligand Therapy Using Treatment Activities of Up to 9.3 GBq. *J Nucl Med.* 2018;59(3):459-465. doi:10.2967/jnumed.117.194209.
98. Ahmadzadehfar H, Eppard E, Kürpig S, et al. Therapeutic response and side effects of repeated radioligand therapy with ¹⁷⁷Lu-PSMA-DKFZ-617 of castrate-resistant metastatic prostate cancer. *Oncotarget.* 2016;7(11):12477-12488. doi:10.18632/oncotarget.7245.
99. Ahmadzadehfar H, Rahbar K, Kürpig S, et al. Early side effects and first results of radioligand therapy with (¹⁷⁷)Lu-DKFZ-617 PSMA of castrate-resistant metastatic

- prostate cancer: a two-centre study. *EJNMMI Res.* 2015;5(1):114.
doi:10.1186/s13550-015-0114-2.
100. Seifert R, Kessel K, Schlack K, Weckesser M, Bögemann M, Rahbar K. Radioligand therapy using ¹⁷⁷LuLu-PSMA-617 in mCRPC: a pre-VISION single-center analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2020;47(9):2106-2112. doi:10.1007/s00259-020-04703-3.
101. Heck MM, Schwaiger S, Knorr K, et al. Clinical experience with 100 consecutive patients treated with Lu-177-labeled PSMA-I&T radioligand therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer. *JCO.* 2018;36(6_suppl):206.
doi:10.1200/JCO.2018.36.6_suppl.206.
102. 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. *The Lancet Oncology.* 2018;19(6):825-833. doi:10.1016/S1470-2045(18)30198-0.
103. Kesavan M, Turner JH. Myelotoxicity of Peptide Receptor Radionuclide Therapy of Neuroendocrine Tumors: A Decade of Experience. *Cancer Biother Radiopharm.* 2016;31(6):189-198. doi:10.1089/cbr.2016.2035.
104. Sabet A, Ezziddin K, Pape U-F, et al. Long-term hematotoxicity after peptide receptor radionuclide therapy with ¹⁷⁷Lu-octreotate. *J Nucl Med.* 2013;54(11):1857-1861. doi:10.2967/jnumed.112.119347.
105. Bergsma H, Konijnenberg MW, Kam BLR, et al. Subacute haematotoxicity after PRRT with (¹⁷⁷)Lu-DOTA-octreotate: prognostic factors, incidence and course. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016;43(3):453-463. doi:10.1007/s00259-015-3193-4.
106. Bolton KL, Ptashkin RN, Gao T, et al. Cancer therapy shapes the fitness landscape of clonal hematopoiesis. *Nat Genet.* 2020;52(11):1219-1226.
doi:10.1038/s41588-020-00710-0.
107. Bodei L, Kidd M, Paganelli G, et al. Long-term tolerability of PRRT in 807 patients with neuroendocrine tumours: the value and limitations of clinical factors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015;42(1):5-19. doi:10.1007/s00259-014-2893-5.
108. Baum RP, Kulkarni HR, Schuchardt C, et al. ¹⁷⁷Lu-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.

109. Heck MM, Retz M, D'Alessandria C, et al. Systemic Radioligand Therapy with (177)Lu Labeled Prostate Specific Membrane Antigen Ligand for Imaging and Therapy in Patients with Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. *Journal of Urology*. 2016;196(2):382-391. doi:10.1016/j.juro.2016.02.2969.
110. 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.
111. Barber TW, Singh A, Kulkarni HR, Niepsch K, Billah B, Baum RP. Clinical Outcomes of 177Lu-PSMA Radioligand Therapy in Earlier and Later Phases of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Grouped by Previous Taxane Chemotherapy. *J Nucl Med*. 2019;60(7):955-962. doi:10.2967/jnumed.118.216820.
112. Emmett L, Crumbaker M, Ho B, et al. Results of a Prospective Phase 2 Pilot Trial of 177Lu-PSMA-617 Therapy for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Including Imaging Predictors of Treatment Response and Patterns of Progression. *Clin Genitourin Cancer*. 2019;17(1):15-22. doi:10.1016/j.clgc.2018.09.014.
113. Paganelli G, Sarnelli A, Severi S, et al. Dosimetry and safety of 177Lu PSMA-617 along with polyglutamate parotid gland protector: preliminary results in metastatic castration-resistant prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020;47(13):3008-3017. doi:10.1007/s00259-020-04856-1.
114. Rahbar K, Bode A, Weckesser M, et al. Radioligand Therapy With 177Lu-PSMA-617 as A Novel Therapeutic Option in Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. *Clin Nucl Med*. 2016;41(7):522-528. doi:10.1097/RLU.0000000000001240.
115. Violet J, Sandhu S, Irvani A, et al. Long-Term Follow-up and Outcomes of Re-treatment in an Expanded 50-Patient Single-Center Phase II Prospective Trial of 177Lu-PSMA-617 Theranostics in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Nucl Med*. 2020;61(6):857-865. doi:10.2967/jnumed.119.236414.
116. 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*. 2016;44(1):81-91. doi:10.1007/s00259-016-3481-7.

117. Derlin T, Sommerlath Sohns JM, Schmuck S, et al. Influence of short-term dexamethasone on the efficacy of ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Prostate*. 2020;80(8):619-631. doi:10.1002/pros.23974.
118. Heck MM, Tauber R, Schwaiger S, et al. Treatment Outcome, Toxicity, and Predictive Factors for Radioligand Therapy with ¹⁷⁷Lu-PSMA-I&T in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2019;75(6):920-926. doi:10.1016/j.eururo.2018.11.016.
119. 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.
120. Scarpa L, Buxbaum S, Kandler D, et al. The ⁶⁸Ga/¹⁷⁷Lu theragnostic concept in PSMA targeting of castration-resistant prostate cancer: correlation of SUV_{max} values and absorbed dose estimates. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(5):788-800. doi:10.1007/s00259-016-3609-9.
121. Yadav MP, Ballal S, Bal C, et al. Efficacy and Safety of ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Patients. *Clin Nucl Med*. 2020;45(1):19-31. doi:10.1097/RLU.0000000000002833.