

Aus der
Radiologischen Universitätsklinik Tübingen
Abteilung Nuklearmedizin und Klinische Molekulare Bildgebung

**Einfluss der Tracer-Kinetik auf das Therapieansprechen in
posttherapeutischer Dual-time-Point [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617
SPECT/CT beim kastrationsresistenten, metastasierten
Prostatakarzinom**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Straub, Manuela Katharina

2026

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. C. la Fougère

2. Berichterstatter: Professor Dr. B. Amend

Tag der Disputation: 07.01.2026

Inhaltsverzeichnis

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS | - 3 - |
| ABBILDUNGSVERZEICHNIS | - 4 - |
| TABELLENVERZEICHNIS | - 5 - |
| 1. EINLEITUNG | - 6 - |
| 1.1 EPIDEMIOLOGIE | - 6 - |
| 1.2 ÄTIOLOGIE UND RISIKOFAKTOREN | - 6 - |
| 1.3 DIAGNOSTIK | - 7 - |
| 1.3.1 Urologische Vorsorge | - 7 - |
| 1.3.2 Prostataspezifisches Antigen | - 8 - |
| 1.3.3 Prostataspezifisches Membranantigen | - 9 - |
| 1.3.4 Biopsie | - 10 - |
| 1.3.5 Grading und Staging | - 10 - |
| 1.4 METASTASIERTES, KASTRATIONSRESISTENTES PROSTATAKARZINOM | - 11 - |
| 1.5 THERAPIE DES MCRPC | - 13 - |
| 1.6 THERANOSTISCHE KONZEPTE | - 14 - |
| 1.6.1 Prätherapeutische PET/CT | - 14 - |
| 1.6.2 [¹⁷⁷ Lu]Lu-PSMA-617 Radioligandentherapie | - 16 - |
| 1.6.3 Posttherapeutische [¹⁷⁷ Lu]Lu-PSMA-617 Scans | - 17 - |
| 1.7 FRAGESTELLUNG | - 19 - |
| 2. MATERIAL UND METHODEN | - 21 - |
| 2.1 PATIENTEN UND ETHIK | - 21 - |
| 2.2 [¹⁷⁷ Lu]Lu-PSMA-617 SPECT/CT-ERFASSUNG UND -REKONSTRUKTION | - 21 - |
| 2.3 BILDANALYSE | - 22 - |
| 2.4 GRUPPENEINTEILUNG | - 23 - |
| 2.5 STUDIENZIELE | - 23 - |
| 2.6 STATISTIK | - 24 - |
| 3. ERGEBNISSE | - 26 - |
| 3.1 ÜBERBLICK ÜBER DIE PATIENTENKOHORTE | - 26 - |
| 3.2 TRACERKINETIK | - 29 - |
| 3.3 PROGNOTISCHE FAKTOREN FÜR DAS PROGRESSIONSFREIE ÜBERLEBEN | - 32 - |
| 3.4 PROGNOTISCHE FAKTOREN FÜR DAS GESAMTÜBERLEBEN | - 35 - |
| 3.5 SPECT-BASIERTE VISUALISIERUNG DER TRACERVERTEILUNG NACH [¹⁷⁷ Lu]Lu-PSMA-617-RLT .. | - 38 - |
| 4. DISKUSSION | - 41 - |
| 4.1 TRACERKINETIK UND THERAPIEANSPRECHEN | - 41 - |
| 4.2 TRACERKINETIK UND PFS, OS | - 43 - |
| 4.3 DOSIMETRIE-TOOLS | - 45 - |
| 4.4 AUSBLICK | - 48 - |
| 4.5 LIMITATIONEN, EINSCHRÄNKUNGEN UND POTENTIAL DER ARBEIT | - 50 - |
| 5. ZUSAMMENFASSUNG | - 51 - |
| 6. LITERATURVERZEICHNIS | - 53 - |
| 7. ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL | - 64 - |
| 8. VERÖFFENTLICHUNGEN | - 65 - |

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

| | |
|--------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| ADT | Androgendeprivationstherapie |
| AS | Active Surveillance |
| BPH | Benigne Prostatahyperplasie |
| CRPC | Kastrationsresistentes Prostatakarzinom (engl.: castration resistant prostate cancer) |
| CT | Computertomographie |
| DRU | Digital-rektale Untersuchung |
| EANM | European Association of Nuclear Medicine |
| FSH | Follikelstimulierendes Hormon |
| GnRH | Gonadotropin-Releasing-Hormon |
| HPV | Humane Papillomviren |
| HSPC | Hormonsensitives Prostatakarzinom (engl.: hormone sensitive prostate cancer) |
| ISUP | International Society of Urological Pathology |
| LH | Luteinisierendes Hormon |
| mCRPC | Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| OS | Gesamtüberleben (engl.: overall survival) |
| PFS | Progressionsfreies Überleben (engl.: progression-free survival) |
| PSA | Prostata-spezifisches Antigen |
| PSMA | Prostata-spezifisches Membranantigen |
| RCT | Randomisiert-kontrollierte Studie (engl.: randomized controlled trial) |
| RLT | Radioligandentherapie |
| RECIP | Response Evaluation Criteria in PSMA Imaging |
| RECIST | Response Evaluation Criteria in Solid Tumors |

| | |
|---------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| RP | Radikale Prostatektomie |
| SPECT | Single-Photon-Emissionscomputertomographie |
| STD | Sexuell übertragbare Erkrankung (engl.: sexually transmitted diseases) |
| SUV | Standardized Uptake Value |
| TRUS | Transrektaler Ultraschall |
| VOI | Volume-of-interest |
| ¹⁷⁷ Lu | Lutetium-177 |
| ¹⁸ F | Fluor-18 |
| ²²⁵ Ac | Actinium-225 |
| ⁶⁸ Ga | Gallium-68 |
| [¹⁷⁷ Lu]Lu-PSMA | Lutetium-177-markiertes PSMA-617 |
| [¹⁸ F]FDG | [¹⁸ F]-Fluordesoxyglucose |
| [²²⁵ Ac]Ac-PSMA-617 | Actinium-225-markiertes PSMA-617 |

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: **Schematische Darstellung der Patientenrekrutierung.** Diese Abbildung wurde in Anlehnung, nach Übersetzung aus dem Englischen, an die bereits veröffentlichten Daten anhand der Originalpublikation erstellt (Straub et al., 2023). - 26 -

Abbildung 2: **Medianwerte der Reduktion der prozentual injizierten Dosis (%IDred)** hinsichtlich Lymphknoten-, Knochen- und Organmetastasen. Die Abbildung wurde aus dem Englischen übersetzt und ist der bereits veröffentlichten Originalpublikation entnommen (Straub et al., 2023)..... - 30 -

Abbildung 3: **Univariable Prädiktoren des Progressionsfreien Überlebens (PFS)** für %IDred und Baseline %ID von Lymphknoten- und Knochenmetastasen. Die Abbildung wurde aus der bereits veröffentlichten Originalpublikation übernommen (Straub et al., 2023). - 33 -

Abbildung 4: **Univariable Prädiktoren für das Gesamtüberleben (OS)** für %IDred und Baseline %ID von Lymphknoten- und Knochenmetastasen. Die Abbildung wurde aus der bereits veröffentlichten Originalpublikation übernommen (Straub et al., 2023) - 35 -

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| Abbildung 5: Posttherapeutische SPECT-Aufnahmen 24 und 48 Stunden nach Applikation der [¹⁷⁷ Lu]Lu-PSMA-617-RLT eines Patienten mit progredientem Krankheitsverlauf | - 38 - |
| Abbildung 6: Posttherapeutische SPECT-Aufnahmen 24 und 48 Stunden nach Applikation der [¹⁷⁷ Lu]Lu-PSMA-617-RLT eines Patienten mit progredientem Krankheitsverlauf. | - 39 - |
| Abbildung 7: Posttherapeutische SPECT-Aufnahmen 24 und 48 Stunden nach Applikation der [¹⁷⁷ Lu]Lu-PSMA-617-RLT eines Patienten mit gutem Therapieansprechen. | - 39 - |
| Abbildung 8: Posttherapeutische SPECT-Aufnahmen 24 und 48 Stunden nach Applikation der [¹⁷⁷ Lu]Lu-PSMA-617-RLT eines Patienten mit gutem Therapieansprechen. | - 40 - |

TABELLENVERZEICHNIS

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| Tabelle 1: Baseline-Charakteristika des Patientenkollektivs. Diese Tabelle wurde in Anlehnung an (Straub et al., 2023) aus dem Englischen übersetzt | - 28 - |
| Tabelle 2: Vergleich der p - Werte in der univariaten Differenzierung der Radioaktivitätsreduktion zwischen Ansprechern und Nicht-/ Partiiellen Ansprechern über %ID der mittleren Aktivität und der maximalen Aktivität. Die Tabelle ist der bereits veröffentlichten Originalpublikation entnommen (Straub et al., 2023) | - 31 - |
| Tabelle 3: Univariable Analyse möglicher Prädiktoren für das PFS unter Verwendung eines Proportionalen Cox-Regressionsmodells. Die Tabelle wurde anhand der Originalpublikation erstellt und aus dem Englischen übersetzt (Straub et al., 2023) | - 34 - |
| Tabelle 4: Multivariable Analyse der möglichen Prädiktoren für das Progressionsfreie Überleben unter Verwendung eines Proportionalen Cox-Regressionsmodells. Die Tabelle wurde anhand der Originalpublikation erstellt (Straub et al., 2023) | - 34 - |
| Tabelle 5: Univariable Analyse möglicher Prädiktoren für das Gesamtüberleben unter Verwendung eines Proportionalen Cox-Regressionsmodells. Die Tabelle wurde anhand der Originalpublikation erstellt und aus dem Englischen übersetzt (Straub et al., 2023) | - 36 - |
| Tabelle 6: Multivariable Analyse der möglichen Prädiktoren für das Gesamtüberleben unter Verwendung eines Proportionalen Cox-Regressionsmodells. Die Tabelle wurde anhand der Originalpublikation erstellt (Straub et al., 2023) | - 37 - |

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie

Das Prostatakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung des Mannes und macht circa 25 % aller Krebserkrankungen aus (Robert-Koch-Institut (RKI), 2020a). Mit ca. 65.800 Neuerkrankungen im Jahr 2020 in Deutschland, ist es nach dem Mammakarzinom die zweithäufigste Krebserkrankung überhaupt (Robert-Koch-Institut (RKI), 2020a, Robert-Koch-Institut (RKI), 2020b). Mit einem mittleren Erkrankungsalter von 71 Jahren ist es eine Erkrankung des älteren Mannes (Robert-Koch-Institut (RKI), 2020b). Latente, symptomlose Karzinome mit langsamer Progression bis ins höhere Alter sind auch bei jüngeren Männern möglich. International angelegte Autopsiestudien an Männern anderer Todesursachen ergaben, dass die altersspezifische Prävalenz vom Prostatakarzinom geschätzt 5 % bei unter 30- Jährigen und 59 % bei über 79- Jährigen liegt. Hierbei handelte es sich in den meisten Fällen um klinisch inapparente, latente Karzinome von langsamem Wachstum (Bell et al., 2015). Aufgrund des häufig indolenten Verlaufs der Erkrankung liegt die 10-Jahres-Überlebensrate bei ca. 89 % und ist mit rund 15.400 Todesfällen im Jahr 2020 in Deutschland die zweithäufigste krebsbedingte Todesursache beim Mann nach dem Lungenkarzinom (Robert-Koch-Institut (RKI), 2020a, Robert-Koch-Institut (RKI), 2020b). In den letzten Jahren wurde insbesondere eine zunehmende Inzidenz an früheren Krebsstadien beobachtet, was bisweilen auf eine intensiviertere Früherkennung, auch mittels Bestimmung des Prostata-spezifischen Antigens (PSA) zurückzuführen ist (Bott et al., 2003).

1.2 Ätiologie und Risikofaktoren

Das Alter wird als relevantester Risikofaktor für die Entwicklung eines Prostatakarzinoms angesehen. Altersspezifische Inzidenzzahlen ergaben, dass die höchsten Inzidenzraten in den Altersgruppen zwischen 75 bis 79 Jahren auftreten (Robert-Koch-Institut (RKI), 2020b). Auch eine familiäre Belastung stellt einen wesentlichen, gesicherten Risikofaktor dar. Hierbei weisen Personen mit einem erkrankten Verwandten ersten Grades ein bis zu zweifach erhöhtes Risiko auf, selbst zu erkranken. Bei zwei erkrankten Verwandten ersten Grades ist dieses Risiko bis zu 3,5-fach erhöht (Johns and Houlston, 2003, Zeegers et al., 2003). Darüber hinaus wird bei Männern afroamerikanischen Ursprungs sowohl eine höhere Inzidenz als auch eine höhere Mortalitätsrate, mit aggressiverem Verlauf der Erkrankung sowie höherem Tumorstadium bei Erstdiagnose, im Vergleich zu Europäern und Männern asiatischer

Herkunft beobachtet (Wu and Modlin, 2012, Zhang et al., 2013). Als möglicher Hintergrund hierfür werden sowohl biologisch-genetische, als auch sozial-ökonomische Faktoren diskutiert (Wu and Modlin, 2012). Beispielsweise konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass Varianten des Chromosoms 8q24, welche gehäuft bei afroamerikanischen Männern auftreten, mit einem höheren Risiko einhergehen, an einem Prostatakarzinom zu erkranken (Okobia et al., 2011). Eine Assoziation zur generellen Entwicklung des Prostatakarzinom wurde im Hinblick einiger weiterer Faktoren vermutet. Eine mögliche Häufung bei vorangegangener Vasektomie wird diskutiert. Hinsichtlich der aktuellen Studienlage systematischer Metaanalysen ist eine kausale Assoziation hierfür jedoch unbestätigt (John et al., 1995, Bhindi et al., 2017). Als weiterer, möglicher Risikofaktor werden lokal-entzündliche Prozesse im Sinne einer Prostatitis, sowie sexuell übertragbare Erkrankungen (STD) wie Gonorrhoe und Syphilis diskutiert. Hierbei geht man davon aus, dass chronische oder rezidivierende entzündliche Prozesse, beispielsweise ausgelöst durch STDs, über eine Aktivierung proinflammatorisch-proliferativer Signalwege sowie über die Auslösung von oxidativem Stress und der Bildung prokarzinogener oder genomschädigender Spezies eine begünstigende Wirkung auf die Entwicklung eines Prostatakarzinoms haben könnten (Nelson, 2007). Dieser mögliche Zusammenhang zwischen STDs und der Entwicklung eines Prostatakarzinoms konnte in Metaanalysen unterstützt werden (Dennis and Dawson, 2002, Taylor et al., 2005). Auch ein möglicher Zusammenhang zwischen der Infektion mit dem Humanen-Papillomavirus (HPV) und dem Risiko zur Entwicklung eines Prostatakarzinoms wird diskutiert (Tsydenova et al., 2023).

1.3 Diagnostik

1.3.1 Urologische Vorsorge

Laut Empfehlung der S3- Leitlinie Prostatakarzinom (Version 8) umfasst das gesetzliche Früherkennungsangebot derzeit für Männer ab dem 45. Lebensjahr mit einer Lebenserwartung von mindestens zehn Jahren und bestehendem Wunsch zur Früherkennung die Bestimmung des PSA-Werts. Daran schließt sich eine risikoadaptierte Früherkennungsstrategie an, die sich nach der Höhe des PSA-Werts sowie dem Vorliegen einer familiären Belastung oder einer genetischen Prädisposition richtet (Naji et al., 2018, Leitlinienprogramm Onkologie, 2025).

1.3.2 Prostataspezifisches Antigen

Das prostataspezifische Antigen (PSA), auch bekannt als Gamma-Seminoprotein oder Kallikrein-3, stellt den Goldstandard Biomarker für das Prostatakarzinom- Screening, das biochemische Rezidiv sowie für das therapeutische Monitoring dar (Lilja, 2003, Oesterling, 1992). Hierbei handelt es sich um eine organspezifische Serin-Protease, die nahezu ausschließlich von prostatistischen Epithelzellen gebildet wird. Seit der Entdeckung im Jahr 1979 von Wang et. al, wird der Nutzen der PSA-Bestimmung als Screening und Früherkennung diskutiert (Rao et al., 2008, Oesterling, 1992). Obwohl das PSA den aktuell am häufigsten erhobenen Biomarker für das Prostatakarzinom darstellt, wird es auch von benignen Epithelzellen, insbesondere bei der benignen Prostatahyperplasie (BPH) gebildet. Die Freisetzung von PSA bei Prostatakarzinom-Patienten ist jedoch in der Regel bis zu 10-fach höher, als bei Patienten mit BPH (Stamey et al., 1989). Darüber hinaus existieren einige zusätzliche Störfaktoren, die die Sensitivität und Spezifität des als Tumormarker verwendeten, diagnostischen Wertes limitieren. Die PSA- Spiegel steigen in physiologischer Weise auch mit steigendem Patientenalter, steigendem Prostatavolumen, sowie abhängig von der ethnischen Zugehörigkeit, wobei Männer afroamerikanischen Ursprungs signifikant höhere PSA- Serumlevel aufzeigen als Männer anderer Herkunft (Richardson and Oesterling, 1997, Abdalla et al., 1998, Laguna and Alivizatos, 2000). Weitere Gegebenheiten, die mit einem erhöhten PSA-Spiegel einhergehen können, sind lokal-entzündliche Prozesse, wie beispielsweise eine Prostatitis, sowie medizinische Interventionen mit Manipulation an der Prostata, insbesondere bei einer Koloskopie und bei der DRU (Terrone et al., 2005, Cetinkaya et al., 2010, da Silva Junior et al., 2022). Ziel der PSA-Wert Bestimmung ist die Detektion des Prostatakarzinoms im organbegrenzten, noch kurativ behandelbaren Stadium. Damit einhergehend besteht die Gefahr einer Überdiagnostik und das Erkennen von Karzinomvorstufen, die in der verbliebenden Lebenszeit nicht klinisch apparent geworden wären. Dies birgt das Risiko einer hieraus folgenden Übertherapie mit vermeidbaren Nebeneffekten (Draisma et al., 2003). Eine solche Überdiagnostik wird in Studien mit einer Häufigkeit von 40- 50 % aller durch Screening entdeckten Fälle beschrieben (Heijnsdijk et al., 2012, Schroder et al., 2014). Eine allgemein gültige Einigung bezüglich des Einsatzes, des Patientenalters und der Frequenz der PSA- Testung, sowie der Höhe des PSA Cut- off Werts konnte aufgrund der heterogenen Studienlage bislang nicht erzielt

werden (Holmstrom et al., 2009). Anhand der Höhe des PSA-Werts werden Patienten gemäß der neuen S3- Leitlinie Prostatakarzinom (Version 8) in Risikokategorien eingeteilt, wobei ein PSA-Wert von $< 1,5$ ng/ml einem niedrigen Risiko, ein PSA-Wert von $1,5 - 2,99$ ng/ml einem intermediären Risiko und ≥ 3 ng/ml einem hohen Risiko entspricht (Leitlinienprogramm Onkologie, 2025, Ankerst and Thompson, 2006). Die hohe Aussagekraft der seriellen PSA-Testung zum Ausschluss eines biochemischen Rezidivs nach Prostatektomie sowie bezüglich des Therapiemonitoring konnte in mehreren Studien bekräftigt werden (Schaeffer et al., 2023, Trapasso et al., 1994).

1.3.3 Prostataspezifisches Membranantigen

Das prostataspezifische Membranantigen (PSMA) ist ein membrangebundenes Typ-II Glykoprotein, welches an der Zelloberfläche von Epithelzellen des Prostatakarzinoms überexprimiert ist und vermutlich als Zelloberflächen-Peptidase fungiert, um Peptide in der Prostataflüssigkeit zu hydrolysieren und Glutamat zu erzeugen (Sweat et al., 1998). Durch seine Eigenschaft in den Epithelzellen von Prostatakarzinomläsionen überexprimiert zu sein, stellt es prinzipiell einen Angriffspunkt für nuklearmedizinische diagnostische und therapeutische Konzepte dar (Afshar-Oromieh et al., 2016, Wright et al., 1995, Jones et al., 2020). Bei Vorliegen einer malignen Transformation von prostatistischen Epithelzellen wird das PSMA vom Zytoplasma und der apikalen Zellseite, auf die luminale, extrazelluläre Oberfläche transportiert und stellt hier somit ein potenzielles Ziel für Radioliganden dar (Wright et al., 1995, Jones et al., 2020). Das membrangebundene Glykoprotein besitzt drei Domänen, nämlich intrazellulär, transmembranär und extrazellulär. Die extrazelluläre Domäne besitzt die Ligandenbindungsstelle (Uemura et al., 2023). Eine physiologische PSMA- Expression kann, wenn auch in deutlich geringerer Intensität, auch in benignem Prostatagewebe und in Geweben anderen Ursprungs beobachtet werden, beispielsweise den Speicheldrüsen, dem Dünndarm, den Nieren, sowie den Ganglienzellen des Nervensystems (Afshar-Oromieh et al., 2015b). Man geht davon aus, dass in etwa 85 bis 90 % der Rezidivkarzinome, die nach einer kurativen Primärtherapie auftreten, einen PSMA-positiven Tumorphänotyp haben und mittels PSMA-PET/CT detektiert werden können (Afshar-Oromieh et al., 2015a). Laut Studien wird dem Grad der PSMA-Expression auch prognostische Bedeutung zugeschrieben, da dieser wohl sowohl mit dem Tumorgrad als auch mit dem Tumorstadium und dem Risiko für die Entwicklung eines biochemischen Rezidivs zu korrelieren scheint (Murphy et al., 1996,

Ross et al., 2003). Die PSMA-Expression nimmt bei zunehmendem Tumorgrad sowie in metastasierten und androgenunabhängigen Stadien zu und dient deshalb besonders in späten, bereits palliativen Stadien als potenzieller Angriffspunkt für nuklearmedizinische Diagnostik und Therapie (Pianou et al., 2019, Violet et al., 2019).

1.3.4 Biopsie

Das in der S3-Leitlinie Prostatakarzinom (Version 8) dargestellte Flussdiagramm zur risikoadaptierten Früherkennung beschreibt das empfohlene Vorgehen in Abhängigkeit vom PSA-Wert, vom Vorliegen einer familiären Belastung sowie von genetischen Risikofaktoren. Entsprechend diesen Empfehlungen erfolgt bei niedrigem Risiko ein verlängertes Kontrollintervall, bei intermediärem Risiko eine engmaschigere PSA-Kontrolle und bei hohem Risiko eine weiterführende diagnostische Abklärung, zunächst mittels multiparametrischer Prostata-MRT (Leitlinienprogramm Onkologie, 2025, S. 53). In der MRT beschriebene, karzinomsuspekte Befunde sollen anschließend durch die gezielte Entnahme von 2-3 Stanzzyllindern pro Läsion biopsiert werden (Leitlinienprogramm Onkologie, 2025).

1.3.5 Grading und Staging

Die Grundlage für das histopathologische Grading des Prostatakarzinoms bildet in der Regel Gewebe aus prostatistischen Stanzbiopsien oder operativ gewonnenen Prostataresektaten. Anhand der Drüsenmorphologie wird deren Differenzierungsgrad als Ausdruck der Malignität herangezogen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2025). Der Differenzierungsgrad wurde seit der Einführung vor über 50 Jahren anhand des Gleason-Scores berechnet. Hierbei konnte die Drüsenmorphologie einen Grad zwischen 1, entsprechend einer kaum entarteten Drüse, bis zum Grad 5, entsprechend einer starken Entartung, annehmen (Gleason, 1966, Munjal and Leslie, 2024). Der Gleason-Score wurde durch die Addition der beiden vorherrschenden Zellmuster bestimmt, wodurch Prostatapräparate einen Score zwischen 2 und 10 einnehmen können (Munjal and Leslie, 2024). Bei einer Summe von 8 oder mehr geht man von schlecht differenzierten Tumoren aus, die insgesamt eine schlechtere Prognose haben (Gordetsky and Epstein, 2016). In den vergangenen Jahren wurde die Notwendigkeit einer Modifikation des traditionellen Gleason-Score-Systems zunehmend evident. Diese Entwicklung fand ihren Ausdruck in der Einführung eines

vereinfachten und prognostisch besser differenzierenden Fünf-Gruppen-Systems durch die International Society of Urological Pathology (ISUP), das seither als ISUP-Graduierungssystem bezeichnet wird. Die Einteilung erfolgt wie folgend: ISUP-Grad 1 entspricht einem Gleason-Score von $\leq 3 + 3$, Grad 2 einem Score von $3 + 4$, Grad 3 einem Score von $4 + 3$, Grad 4 umfasst die Scores $4 + 4$, $3 + 5$ und $5 + 3$, während Grad 5 den Gleason-Scores 9–10 entspricht (Samaratunga et al., 2016). Nach Erhebung positiver Befunde in der Biopsie schließen sich Untersuchungen zur Ausbreitungsdiagnostik an. Die Einteilung erfolgt anhand des TNM-Systems. Diese Einteilung berücksichtigt allgemein die lokale Tumorausbreitung (T), sowie die Metastasierungssituation bezüglich der Lymphknoten- (N) und Fernmetastasen (M) (Leitlinienprogramm Onkologie, 2025). Unterschieden wird hinsichtlich der klinischen (cTNM) und pathologischen (pTNM) Klassifikation. Zur Erfassung der klinischen Tumorausbreitung kommen primär die Magnetresonanztomographie (MRT) für die Lokaldiagnostik und die Computertomographie (CT) und eine Skelettszintigraphie zum Staging zum Einsatz. In der aktuellen Leitlinie wird bei Patienten mit High-Risk-Prostatakarzinom mit Risikofaktoren für eine Fernmetastasierung (Gleason-Grad ≥ 3 nach ISUP, T-Kategorie cT3/cT4 oder PSA >20 ng/ml) eine PSMA-PET/CT zur Ausbreitungsdiagnostik empfohlen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2025). Am häufigsten von einer Metastasierung betroffen sind lokoregionäre Lymphknotenstationen sowie das Skelettsystem (DiNatale and Fatatis, 2019, Bubendorf et al., 2000). Hämatogene Metastasen weiterer Organsysteme sind insgesamt selten, können aber prinzipiell vor allem in Lunge, Leber und Pleura auftreten (Bubendorf et al., 2000).

1.4 Metastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom

Der Großteil der Patienten befinden sich zum Zeitpunkt der Diagnose in lokal begrenzten Krankheitsstadien. In lokal fortgeschrittenen und metastasierten Stadien sowie bei Vorliegen eines biochemischen Rezidivs, ist die initiale Therapie der Wahl eine Androgendeprivations-Hormontherapie, worauf ca. 80- 90 % der Patienten gut ansprechen (Harris et al., 2009, Karantanos et al., 2013). Dieses Therapieansprechen ist jedoch häufig nicht dauerhaft, da bei ca. 10-20 % aller Prostatakarzinom-Patienten innerhalb von fünf Jahren der Progress zu einem sogenannten kastrationsresistenten Stadium (engl. „Castration resistant prostate cancer“ (CRPC) oder “hormone-

refractory prostate cancer”) auftritt (Kirby et al., 2011). Dieser Zustand wird als Krankheitsprogress unter laufender Androgendeprivation oder nach chirurgischer, beidseitiger Orchiektomie definiert. Der Androgenproduktionszyklus beginnt im Hypothalamus, mit der Sekretion von Gonadotropin- Releasing- Hormon (GnRH). GnRH wiederum bewirkt in der Hypophyse die Freisetzung der Gonadotropine „Luteinisierendes Hormon“ (LH) und „follikelstimulierendes Hormon“ (FSH). FSH und LH wirken auf Leydig-Zellen des Hodens stimulierend auf die Testosteron-Produktion (Kaprra and Huhtaniemi, 2018). Zu den wichtigsten Vertretern der Androgendeprivationstherapie gehören die GnRH- Analoga, bspw. Histrelin, Triptorelin, Leuprorelin und Goserelin sowie die GnRH- Antagonisten, bspw. Degarelix und Abarelix. Beide Wirkstoffgruppen führen auf unterschiedlichen Wegen zu einer Suppression der Testosteron-Produktion. Zur standardisierten Diagnose des CRPC wurden von der European Association of Urology (EAU) Kriterien zur Krankheitsdefinition festgelegt:

- Kastrationsniveau mit erniedrigten Testosteronwerten im Serum (<50 ng/dl oder <1,7 nmol/l)
- Drei aufeinanderfolgende PSA-Werterhöhungen in einem Abstand von mindestens einer Woche, mit zwei Anstiegen von über 50 % im Vergleich zum Nadir mit PSA >2,0 ng/ml
- PSA-Anstieg trotz Hormontherapie
- Progress in der Bildgebung mit Fortschreiten oder Neuauftreten von mindestens zwei Knochenläsionen oder Progress einer Weichteilläsion nach „Response evaluation criteria in solid tumors“ (RECIST)

(Heidenreich et al., 2014)

Das mCRPC ist im Vergleich zum lokal begrenzten Krankheitsstadium mit einer deutlich ungünstigeren Prognose assoziiert. Durch die Einführung und Weiterentwicklung neuer therapeutischer Optionen, konnte jedoch in den vergangenen 15 Jahren eine signifikante Verbesserung der vormals infausten Prognose erzielt werden. Während die mediane Überlebenszeit von Patienten mit mCRPC vor weniger als 15 Jahren noch bei etwa 9 bis 15 Monaten lag, wird sie in aktuelleren Studien mit etwa 24 Monaten angegeben (Freedland et al., 2024, George

et al., 2020, Kirby et al., 2011). Die eingeschränkte Prognose des mCRPC ist durch das aggressive Tumorverhalten zu erklären, worunter bereits über 84 % der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose Metastasen aufweisen und 33 % der Patienten, ohne primär metastasierte Situation, in den folgenden zwei Jahren eine Metastasierung entwickeln (Kirby et al., 2011). Besonders häufig von einer Metastasierung betroffen sind pelvine Lymphknotenstationen, Knochen mit oft disseminiertem Befall der Rippen, des Becken- und Achsenskeletts sowie seltener auch Organmetastasen, worunter insbesondere Lunge, Leber und Pleura betroffen sind (Bubendorf et al., 2000). Es wird vermutet, dass pathophysiologisch in der Entwicklung des CRPC eine Anpassung im Signalweg des Androgenrezeptors zugrunde liegt, der zu einer kontinuierlichen Aktivierung der Androgenrezeptoren in Prostatakarzinomzellen führt (Karantanos et al., 2013, Harris et al., 2009).

1.5 Therapie des mCRPC

In den vergangenen Jahren wurden zahlreiche Therapeutika zur Behandlung des mCRPC zugelassen. Das Therapiekonzept unterliegt dabei kontinuierlichen Weiterentwicklungen, die sich in einer fortlaufenden Anpassung der Leitlinienempfehlungen widerspiegeln. Im Folgenden werden mögliche therapeutische Substanzklassen aufgeführt. Die Reihenfolge, sowie die Kombination ist hierbei von verschiedenen Patientenfaktoren, wie zum Beispiel dem Tumorrisikoprofil, der Patientenfitness und auch aktuellen medizinischen Erkenntnissen abhängig. Zu den Haupttherapeutika zählt die Chemotherapie, insbesondere die Taxanderivate Docetaxel oder Cabazitaxel. Eine chemotherapeutische Wirkung kommt in dieser Substanzklasse durch die Fähigkeit Tubulin zu binden und Mikrotubuli zu stabilisieren, was die Funktion des Spindelapparats und somit Zellteilung stört und verhindert. Taxanderivate zeigten in Studien hinsichtlich Symptombeherrschung, Gesamtüberleben sowie Krankheitsprogression positive Ergebnisse (Fizazi et al., 2022). Zu den häufigsten Nebenwirkungen der Taxan-Therapie gehören gastrointestinale Beschwerden wie Erbrechen und Übelkeit, wobei Taxane mit ca. 10-30 % der Fälle eher zu den niedrig emetogenen Chemotherapeutika zählen. Weitere häufige unerwünschte Wirkungen der Chemotherapie beim Prostatakarzinom stellen darüber hinaus hämatologische Nebenwirkungen, wie Thrombo-, Neutro- und Panzytopenien dar sowie neurologische Nebenwirkungen wie periphere Neuropathien (Leitlinienprogramm Onkologie, 2025). Zusätzlich finden beim mCRPC

Androgenrezeptor-Inhibitoren der neuen Generation Anwendung, basierend auf der Hypothese, dass der Androgenrezeptor in diesem fortgeschrittenen Stadium eine gesteigerte Aktivität zeigt und daher besonders empfindlich für eine therapeutische Hemmung ist (Marques et al., 2010, Karantanos et al., 2013). Hierzu gehören Apalutamid, Abirateron, sowie Enzalutamid. Diese Wirkstoffe binden und inhibieren die Ligandenbindungsdomäne des Androgenrezeptors (Sathianathen et al., 2020, Chi et al., 2019, Armstrong et al., 2019). Für Enzalutamid, sowie für Abirateron konnte in Studien positive Effekte hinsichtlich des Therapieansprechens, des progressionsfreien Überlebens sowie des Gesamtüberlebens im Vergleich zur placebokontrollierten Gruppe beobachtet werden (Scher et al., 2012, de Bono et al., 2011). Insbesondere Enzalutamid wird beim mCRPC aufgrund seiner vielfältigen inhibitorischen Wirkung am Androgenrezeptor-Signalweg eingesetzt (Scher et al., 2012). Bei Vorliegen von Knochenmetastasen, welche einen Hauptgrund für Morbidität und Mortalität beim mCRPC darstellen, kann die Therapie mit dem alpha-Strahler [^{223}Ra]RaCl₂ eingesetzt werden (Parker et al., 2018). Bei Vorliegen einer symptomatischen, ossären Metastasierung kann der monoklonale Antikörper Denosumab eingesetzt werden, welcher ein spezifischer anti-RANK-Ligand darstellt und in Studien durch eine Osteoklasten-Inhibition vielversprechende Ergebnisse hinsichtlich einer möglichen Reduktion skelettbezogener Ereignisse zeigt (Gomez Rivas et al., 2019, Fizazi et al., 2011).

1.6 Theranostische Konzepte

1.6.1 Prätherapeutische PET/CT

Der überwiegende Anteil von ca. 85-90 % der Prostatakarzinom Rezidive, die nach einer kurativen Primärtherapie auftreten, haben einen PSMA-positiven Tumorphänotyp (Afshar-Oromieh et al., 2015a). Das Ausmaß der PSMA-Expression ist jedoch inter- und sogar intraindividuell heterogen (Mannweiler et al., 2009, Calais and Czernin, 2021). Diese Variabilität beeinflusst die Effektivität PSMA-gerichteter Therapien erheblich, da Läsionen mit niedriger oder fehlender PSMA-Expression unzureichend auf eine PSMA-Radioligandentherapie (RLT) ansprechen (Violet et al., 2019, Seifert et al., 2020). Die prätherapeutische PET/CT dient daher nicht nur dem Nachweis von Tumorlokalisationen sondern fungiert als essenzielles Instrument für eine Therapieselektion. Der Grad der PSMA-Expression, quantifiziert durch den

„Standardized Uptake Value“ (SUV), korreliert signifikant mit dem therapeutischen Ansprechen, gemessen z.B. anhand des PSA-Abfalls nach [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 RLT (Calais and Czernin, 2021, Seifert et al., 2020). Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass der SUV-Wert aus der [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT positiv mit der aufgenommenen Tumordosis, mit dem Therapieansprechen und dem progressionsfreien Überleben (PFS) korreliert (Current et al., 2020, Violet et al., 2019). Neben [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 stehen weitere PET-Tracer zur Verfügung, wobei sich die Markierung mit Gallium-68 oder Fluor-18 nach spezifischen diagnostischen Anforderungen richtet (Pianou et al., 2019, Giesel et al., 2017). ⁶⁸Ga-markierte Liganden wie PSMA-11, PSMA-617 und PSMA-I&T zeichnen sich durch eine hohe Bindungsaffinität und schnelle Verfügbarkeit aus (Schwarzenboeck et al., 2017, Weineisen et al., 2015). [¹⁸F]-markierte Tracer, wie [¹⁸F]-DCFBC, [¹⁸F]-PSMA-1007 oder [¹⁸F]DCFPyL zeichnen sich durch ihre physikalischen Eigenschaften mit längerer Halbwertszeit und vereinfachter Transportlogistik sowie kürzerer Positronenreichweite aus (Cho et al., 2012, Rowe et al., 2015, Voter et al., 2022). Auch kupferbasierte Tracer finden Anwendung in der Diagnostik und Therapieplanung beim mCRPC. Sie zeichnen sich in Studien durch eine hohe Bildauflösung sowie eine vergleichsweise lange physikalische Halbwertszeit von 12,7 Stunden aus, wodurch sie prinzipiell auch für den Einsatz prätherapeutischer Dosimetrieprotokolle geeignet erscheinen (Grubmüller et al., 2016, Cardoza-Ochoa and Rivera-Bravo, 2022). Weitere Überlegungen zur zukünftigen Anwendbarkeit diesbezüglich werden im Ausblick (4.4) weiter vertieft. Die prätherapeutische PSMA-PET/CT hat sich als unverzichtbares Tool zur Patientenselektion für eine PSMA-RLT etabliert (Fendler et al., 2023). Im Gegensatz hierzu besitzt der Standardtracer [¹⁸F]FDG in der Ausbreitungsdiagnostik des Prostatakarzinoms nur eine untergeordnete Rolle, da insbesondere osteoblastische Knochenmetastasen metabolisch weniger aktiv sind und hierdurch häufig nicht detektiert werden (Pianou et al., 2019). Dennoch kann eine FDG-Positivität beim Prostatakarzinom eine prognostische Rolle einnehmen, da diese mit aggressiverem Verlauf und höherem Gleason-Score assoziiert ist (Pianou et al., 2019, Chen et al., 2022). Die kombinierte Auswertung von PSMA- und FDG-PET kann komplementäre Informationen liefern und ermöglicht eine differenziertere Prognoseabschätzung. In Studien war eine FDG-Positivität bei gleichzeitig PSMA-negativen Läsionen mit einer schlechteren Prognose und einem verkürzten Gesamtüberleben assoziiert (Michalski et al., 2021). Auf Basis der Ergebnisse in der Bildgebung erfolgt dann die Entscheidung

für oder gegen die Durchführung einer PSMA-RLT, die im Folgenden näher erläutert wird.

1.6.2 [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 Radioligandentherapie

Die PSMA gerichtete Radioligandentherapie ist eine Behandlungsoption für das PSMA- positive, metastasierte, kastrationsresistente Prostatakarzinom (mCRPC), wobei [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 erstmals eine Überlegenheit hinsichtlich der Überlebensrate im Vergleich zur supportiven Behandlung sowie höherer Ansprechraten mit weniger unerwünschten Ereignissen im Vergleich zur Drittlinientherapie zeigte (Sartor et al., 2021, Hofman et al., 2021). PSMA-617 ist ein hochspezifischer Ligand, welcher sich gegen das spezifische, membrangebundene Glykoprotein PSMA richtet, das in Prostatatumorgewebe, jedoch kaum in nicht-prostatischem Gewebe exprimiert wird. Aus diesem Grund ist die Hintergrundakkumulation in gesundem Gewebe sehr gering, weshalb die Therapie mit geringer Toxizität einhergeht (Henrich and Eder, 2022). PSMA besitzt drei Domänen, die sich intrazellulär, transmembranär und extrazellulär befinden, wobei die extrazelluläre Domäne die Bindungsstelle für Liganden trägt (Uemura et al., 2023). Das Radionuklid Lutetium-177 (¹⁷⁷Lu) ist ein Seltenerdmetall, das einem β -Zerfall zu stabilem Hafnium-177 mit einer Halbwertszeit von 6,647 Tagen unterliegt (Sjogreen Gleisner et al., 2022). Aufgrund der günstigen Zerfallseigenschaften von ¹⁷⁷Lutetium, sowohl zytotoxische β - Teilchen mit kurzer Reichweite zu emittieren, als auch eine geringe γ - Emission aufzuweisen, ist die Biodistribution posttherapeutisch auch mittels szintigraphischer Verfahren messbar (Violet et al., 2019). Die optimale mittlere Energie (490 KeV), sowie die relativ lange Halbwertszeit des ¹⁷⁷Lu von ca. 6,7 Tagen ermöglichen insgesamt eine hohe Strahlendosis in den Krebszellen (Emmett et al., 2017, Kim and Kim, 2018). Als gängiger Parameter für die Kriterien eines klinischen Therapieansprechens beim Prostatakarzinom hat sich unter anderem die PSA-Kinetik etabliert, wobei ein PSA-Abfall ein Therapieansprechen anzeigt (Matsubara et al., 2020). Da bei den meisten Krebserkrankungen radiologische Endpunkte für das Anzeigen eines Therapieeffekts genutzt werden, etablierte sich für eine quantitative Messbarkeit der Tumorläsionen analog zu den RECIST-Kriterien in der konventionellen Onkologie, die sogenannten RECIP- Kriterien („Response Evaluation Criteria in PSMA-Imaging“), anhand der PSMA-PET/CT (Gafita et al., 2023). RECIP 1.0 bildet einen Rahmen für die objektive Bewertbarkeit eines möglichen

Therapieansprechens, welche sowohl qualitativ durch visuelle Messungen von Nuklearmedizinern und Radiologen (visuelles RECIP), als auch quantitativ mithilfe einer Tumorsegmentierungssoftware (quantitatives RECIP) erfolgen kann (Gafita et al., 2023). Hierbei zeigte sich in Studien eine gute Übereinstimmung zwischen visuellem und quantitativem RECIP, sowie eine sehr gute Interreader Reliabilität (Gafita et al., 2023). Darüber hinaus korrelierte eine progrediente Erkrankung anhand des RECIP mit einem signifikant verkürzten Gesamtüberleben (Gafita et al., 2023). Die PSMA- RLT führt zu einem guten Ansprechen mit einer PSA-Reduktion von $\geq 50\%$ in etwas weniger als der Hälfte der behandelten Patienten, wohingegen dies bei nur etwas mehr als 20 % der Patienten unter Drittlinentherapie mit Enzalutamid and Cabazitaxel zu beobachten ist (von Eyben et al., 2018). In der VISION-Studie konnte gezeigt werden, dass eine gezielte Radionuklidtherapie mit [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 im Vergleich zur alleinigen Standardbehandlung eine signifikante Verlängerung sowohl des radiologisch-basierten progressionsfreien Überlebens (9 Monate vs. 3 Monate), als auch des Gesamtüberlebens (15 Monate vs. 11 Monate) zeigte (Sartor et al., 2021). Da eine geringe PSMA-Expression auch in gesundem Gewebe beobachtet werden kann, bspw. in den Speicheldrüsen, in den Nieren und im Dünndarm, ist hier mit entsprechenden Toxizitäten zu rechnen (Heynickx et al., 2021). Unter den unerwünschten Ereignissen unter der PSMA-RLT treten überwiegend geringgradige Nebenwirkungen auf, hierunter insbesondere Müdigkeit, Xerostomie und Übelkeit (Sartor et al., 2021, Hennrich and Eder, 2022, Emmett et al., 2017). Die häufigste, schwerwiegende unerwünschte Wirkung der [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 RLT ist die hämatologische Toxizität, diese ist insbesondere als Nebeneffekt bei Patienten mit ausgedehnter Skelettmetastasierung am ausgeprägtesten, da die Traceraufnahme in Skelettmetastasen zu strahleninduzierten Schäden im benachbarten Knochenmark führen kann (Hennrich and Eder, 2022). Eine Nephrotoxizität, die zu einer höhergradigen Nierenschädigung führte, trat während der VISION-Studie bei rund 3 % der Patienten auf (Sartor et al., 2021). Zur Evaluation des Therapieerfolgs und zur Dosiskalkulation dient die posttherapeutische Bildgebung, wie nachfolgend beschrieben.

1.6.3 Posttherapeutische [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 Scans

Da die PSMA gerichtete Radioligandentherapie eine Form „interner“ Strahlentherapie darstellt, ist die applizierte Tumordosis ein entscheidender Faktor für das Ansprechen der Therapie beim mCRPC. Mehrere Studien zeigten, dass Patienten, die auf die [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 RLT ansprachen, nach der Behandlung signifikant höhere Dosiswerte in den Metastasen aufwiesen als Nicht-Ansprechende (Violet et al., 2019, Volter et al., 2021). Bei einem optimalen Einsatz der RLT wird die Tumordosis maximiert, bei konstanter oder minimierter Strahlenexposition der Risikoorgane, zu denen bei der PSMA-RLT insbesondere die Speicheldrüsen, Nieren und das Knochenmark zählen (Rahbar et al., 2017). Für die Tumordosis von Risikoorganen gelten bestimmte Toleranzgrenzen, darunter beispielsweise 2 Gy für das Knochenmark, 28 – 40 Gy für die Nieren und 35 Gy für die Speicheldrüsen (Zhang-Yin, 2024). Zur Quantifizierung der Tracerverteilung im Körper kommt die Single-Photon-Emissionscomputertomographie (SPECT) als bildgebendes Verfahren zum Einsatz (Ljungberg et al., 2016). Durch die Kombination mit der CT (SPECT/CT) wird eine präzisere anatomische Zuordnung und Quantifizierung der Strahlendosis, im Vergleich zur planaren Szintigraphie, ermöglicht (Garkavij et al., 2010). Die Tracerkinetik, also die zeitabhängige Verteilung des radioaktiven Tracers im Körper, kann durch SPECT-Aufnahmen zu mehreren Untersuchungszeitpunkten analysiert werden. Dadurch wird eine patientenspezifische Ganzkörperdosimetrie ermöglicht, die eine präzise Berechnung der absorbierten Dosis in Tumor und Risikoorganen erlaubt (Delker et al., 2016). Für eine akkurate Dosimetrie werden SPECT-Aufnahmen zu mehreren Zeitpunkten benötigt. Üblicherweise finden diese Aufnahmen zu einem frühen, ca. 2 Stunden post-injectionem (p.i.), zu einem mittleren, ca. 24 Stunden p.i. und zu späten Zeitpunkten, ca. 48 und 72 Stunden p.i. statt. Gegebenenfalls kann ergänzend eine sehr späte Aufnahme nach sieben Tagen erfolgen (Kurth et al., 2021). Allerdings könnten Patienten drei oder mehr Akquisitionszeitpunkte unter Umständen nur eingeschränkt tolerieren, insbesondere bei ausgeprägter, tumorbedingter Schmerzbelastung. Alternativ hat sich im klinischen Alltag die zweizeitige Dosimetrie mit variablen Untersuchungszeitpunkten, bspw. nach 24 und 48 Stunden etabliert (Peters et al., 2023). Trotz der zunehmenden Bedeutung und dem Einsatz der European Association of Nuclear Medicine (EANM) für eine personalisierte, posttherapeutische Ganzkörperdosimetrie, gibt es bisher keine standardisierten Protokolle, die eine routinemäßige Implementierung ermöglicht, wodurch die

personalisierte Anpassung der RLT noch erschwert ist (Strigari et al., 2014, Brosch-Lenz et al., 2023).

1.7 Fragestellung

Obwohl die Effektivität und Sicherheit der [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 RLT in mehreren prospektiven und retrospektiven Studien belegt werden konnte, existieren Patienten, die trotz prätherapeutisch nachgewiesener, ausreichender PSMA-Speicherung nicht ausreichend auf die Therapie ansprechen. Aktuell ist nicht hinreichend geklärt, welche Faktoren das PFS sowie das OS der Patienten unter Therapie beeinflussen können. Bisher bekannt ist, dass eine ausreichende Dosis in den Metastasen eine Grundvoraussetzung für ein Therapieansprechen ist. Ein Schwellenwert konnte bisher jedoch, aufgrund divergierender Ergebnisse mehrerer Studien, nicht etabliert werden. Die Dosis hängt vorwiegend von drei Faktoren „Aktivität“, „Speicherung“, sowie der „Residence-time“ ab. Da die beiden ersten Faktoren Aktivität und Speicherung im Wesentlichen konstant sind, da in unserer Arbeit standardisiert ca. 7.400 MBq verabreicht wird und eine ausreichende PSMA-Speicherung in entsprechenden vorangehenden Untersuchungen sichergestellt wird, könnte die Residence-time ein entscheidender Faktor sein. Die Residence time (Verweildauer), ist ein maßgeblicher Parameter für die Abschätzung der absorbierten Strahlendosis und beschreibt die Zeit, in der ein Radiopharmakon aktiv in einem Organ oder Gewebe verbleibt. Sie ergibt sich aus der Kombination der physikalischen und biologischen Halbwertszeit. Die physikalische Halbwertszeit gibt an, wie schnell das Radionuklid im Rahmen eines radioaktiven Zerfalls in ein inaktives Nuklid übergeht (ca. 6,647 Tage bei ¹⁷⁷Lu) und ist unabhängig von biologischen Prozessen (Dash et al., 2015). Die biologische Halbwertszeit gibt an, in welcher Zeit das Radiopharmakon im Rahmen physiologischer Prozesse eliminiert wird, beispielsweise durch Metabolisierung oder renale Clearance (Sandstrom et al., 2013).

In dieser Studie wird retrospektiv der Einfluss der Tracerkinetik in mCRPC-Metastasen untersucht und ein möglicher Einfluss dieser auf das Therapieansprechen sowie das PFS und OS evaluiert.

Die vorliegende Arbeit wurde in Anlehnung an den bereits veröffentlichten wissenschaftlichen Artikel verfasst, der im Jahr 2023 im „The Journal of Nuclear Medicine“ publiziert und im April 2024 durch die „Society of nuclear medicine &

molecular imaging“ mit dem Alavi-Mandell Award ausgezeichnet wurde (Straub et al., 2023). Die aus dem bereits veröffentlichten Artikel übernommenen Textpassagen, Abbildungen und Tabellen werden entsprechend gekennzeichnet.

2. Material und Methoden

2.1 Patienten und Ethik

Für die Patientenrekrutierung wurde die lokale Datenbank retrospektiv nach mCRPC-Patienten durchsucht, die zwischen April 2016 und September 2020 mit der [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 RLT behandelt wurden. Zum Zeitpunkt der Behandlung handelte es sich bei der [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 RLT um eine in Deutschland noch nicht zugelassene Therapie und erfolgte nach Beratung im multidisziplinären Team im Rahmen eines individuellen Heilversuchs. Voraussetzungen für die Therapie waren ein histologisch gesichertes Prostatakarzinom im metastasierten und kastrationsresistenten Stadium, eine adäquate PSMA-Expression durch eine aktuelle, weniger als 60 Tage zurückliegende [¹⁸F] PSMA-1007-PET/CT oder [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11-PET/CT. Einschlusskriterien für die Studie waren darüber hinaus das Vorliegen posttherapeutischer SPECT/CT-Bilddaten zu den beiden Zeitpunkten 24 und 48 Stunden nach Radioliganden- Injektion während der ersten RLT und mindestens zwei erfolgte Zyklen der [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 RLT. Es gab keine festgelegte Höchstzahl an RLT-Zyklen; die Behandlung wurde bis zum vollständigen Ansprechen, zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten unverträglicher, therapiebedingter Toxizitäten fortgesetzt. Ausschlusskriterien waren fehlende Bilddaten oder eine unzureichende Qualität derer, eine neuroendokrine Tumorphistologie, das Vorliegen einer PSMA-negativen oder [¹⁸F]FDG-positiven Erkrankung, sowie eine im Verlauf neu aufgetretene, PSMA-negative Progression. Die Genehmigung für diese retrospektive Studie wurde von der lokalen Ethikkommission des Universitätsklinikums Tübingen eingeholt (Beschlussnummer: 672/2019BO2).

2.2 [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 SPECT/CT-Erfassung und -Rekonstruktion

Wie bereits von Straub et al. (2023) beschrieben, wurden SPECT-Aufnahmen 24 und 48 Stunden nach Verabreichung von [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 mit einer SPECT/CT Kamera (NM/CT 670pro; GE Health Care) unter Verwendung von Medium-energy Kollimatoren durchgeführt. Hierbei kamen planare Ganzkörperaufnahmen (Tischvorschub 20 cm/min) sowie zwei bis drei SPECT/CT-Bett-Positionen zur Anwendung, um das Bildfeld vom Scheitel bis zur Oberschenkelmitte abzudecken. Die Bildrekonstruktion erfolgte mittels eines OSEM-3D-Algorithmus, unter Verwendung

einer CT-basierten Schwächungskorrektur, Streuungskorrektur sowie einer Auflösungswiederherstellung. Die CT wurde in Low-Dose-Technik mit einem Röhrenstrom von 30 mA und einer Röhrenspannung von 120 kV durchgeführt. Die SPECT- und CT-Daten wurden anschließend automatisch koregistriert (Xeleris V.4; GE Healthcare) (Straub et al., 2023).

2.3 Bildanalyse

Die SPECT/CT-Daten 24 Stunden nach [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617-RLT des ersten Therapiezyklus wurden mit einer kommerziellen Anwendung analysiert (Volumetrix MI; GE Healthcare), wie von Straub et al. bereits beschrieben (Straub et al., 2023). Hierbei wurde zur genauen Aktivitätsquantifizierung und Ermittlung der Zerfallskorrektur die injizierte Dosis, die verbliebene Restaktivität, die Kalibrierungszeiten sowie der genaue Zeitpunkt der Injektion definiert. Volumes-of-interest (VOIs) wurden semi-automatisch bezüglich der verschiedenen Lokalisationen Lymphknoten- (LNM), Knochen- (BM) und Organmetastasen konstruiert, indem zunächst die Zielläsionen in ein großes VOI eingeschlossen wurden, auf den anschließend ein automatischer Schwellenwert (41 % des maximalen Voxelwerts) angewendet wurde. Fehlerhaft erfasste VOIs wurden anschließend manuell korrigiert oder ausgeschlossen. Das minimale Volumen der VOI wurde auf 5 cm³ festgelegt. Die Summe der VOIs innerhalb eines Patienten wurde als „Tumorlast“ bezeichnet. Für jede VOI berechnete das System die mittlere und maximale Aktivitätskonzentration und den prozentualen Anteil an der ursprünglich injizierten Dosis, der in den beiden Zeitpunkten in einem bestimmten Tumolvolumen zurückgehalten wurde (%ID). Dieser Parameter wurde sowohl für die Lokalisationen LNM, BM und Organmetastasen getrennt berechnet, sowie in einem einzigen alle Krankheitslokalisationen umfassenden Wert (%IDtotal) zusammengefasst. Für den Hauptzweck unserer Analyse haben wir aufgrund seiner Robustheit nur den letztgenannten Parameter berücksichtigt (Lee et al., 2019, Straub et al., 2023). Konzentrationsindizes wurden nur für die Unterscheidung zwischen Respondern und Nicht-Respondern getestet. Gewichtsnormierte Indizes wie SUVmean oder SUVmax wurden aufgrund einer Unterlegenheit hinsichtlich des gewebespezifischen Tracers in der Auswertung nicht berücksichtigt. Alle VOIs wurden dann automatisch in den zweiten Datensatz exportiert. Sofern eine Anpassung der Lage der VOIs in den zu untersuchenden Läsionen nötig war, wurde diese manuell durchgeführt. Schließlich

wurde die relative Verringerung der %ID (%IDred) vom ersten zum zweiten SPECT/CT-Scan getrennt für jede Läsionsgruppe (LNM, BM und Organmetastasen) berechnet.

2.4 Gruppeneinteilung

Wie zuvor beschrieben, wurden Patienten zur Beurteilung eines Therapieansprechens auf Grundlage der Veränderung ihres PSA-Werts in unterschiedliche Gruppen eingeteilt (Straub et al., 2023). Hierbei wurde die sogenannte PSA-Dynamik als prozentuale Änderung zwischen dem prätherapeutischen Ausgangswerts (Baseline-PSA), gemessen am Tag des ersten Therapiezyklus und dem PSA-Wert etwa einen Monat nach dem zweiten Behandlungszyklus, definiert. Auf Grundlage der PSA-Veränderung wurden die Patienten zunächst in zwei Hauptgruppen unterteilt:

- **Ansprecher (A)**, PSA-Abfall um mindestens 50 %
- **Nicht/Partielle Ansprecher (N/PA)**, PSA-Abfall um weniger als 50 % oder PSA-Anstieg

In einer erweiterten Analyse wurde die Gruppe **N/PA** in zwei Untergruppen unterteilt, so dass sich insgesamt drei Gruppen ergaben:

- **Ansprecher (A)**, PSA-Abfall um mindestens 50 %
- **Partielle Ansprecher (PA)**, PSA-Abfall mehr als 1 % und weniger als 50 %
- **Nicht Ansprecher (NA)**, PSA-Abfall maximal 1 % oder PSA-Anstieg

2.5 Studienziele

Wie in der bereits veröffentlichten Arbeit beschrieben, lag das primäre Ziel der Studie darin, zu untersuchen, ob sich hinsichtlich der Reduktion der prozentual injizierten Dosis (%IDred) Unterschiede zwischen Patienten zeigen, die gut bzw. nicht gut auf die [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617-RLT ansprechen. Das zweite Ziel bestand darin, festzustellen, ob die %IDred oder der Baseline-Wert der %ID in den untersuchten Metastasenlokalisationen mit dem PFS oder dem OS korrelierte (Straub et al., 2023). Einen Monat nach jedem Therapiezyklus unterzogen sich routinemäßig alle Patienten

einer klinischen und laborchemischen Untersuchung, einen Monat nach jeder zweiten Behandlung erfolgte eine erneute Bildgebung mit [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 oder [¹⁸F]PSMA-1007 PET/CT. Es wurden Parameter im Zusammenhang mit der klinischen Vorgeschichte der Patienten, den Laborwerten und bildgebungsbezogenen Indizes geprüft. Diese Indizes wurden auf der Grundlage klinischer Überlegungen und den verfügbaren Literaturdaten ausgewählt. Das PFS beschreibt die Zeit zwischen dem Beginn der RLT und dem dokumentierten Fortschreiten der Erkrankung. Ein Krankheitsprogress wurde nach unserer Auswertung definiert als zwei aufeinanderfolgende Anstiege des PSA-Werts um mindestens 25 % zum Nadir-Wert, dem Auftreten neuer Metastasen in der Folgebildgebung, der Verschlechterung krankheitsbedingter Symptome, die eine Anpassung der supportiven Therapie erforderten, eine Verschlechterung des Allgemeinzustands oder wenn eine Änderung der mCRPC-Therapie erforderlich war. Das OS wurde definiert als die Zeit zwischen dem Beginn der RLT und dem Datum des bestätigten, krankheitsbedingten Todes des Patienten. Die Daten hierfür stammten aus dem klinikinternen Patientennetzwerk sowie im Austausch mit den behandelnden Hausärzten.

2.6 Statistik

In Anlehnung an die Methodik von Straub et al. (2023) erfolgte die statistische Auswertung in enger Abstimmung mit dem Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie. Die Daten sind, sofern nicht anderweitig beschrieben, als Median und Interquartilsbereich (IQR) angegeben. Vergleiche zwischen kontinuierlichen Variablen zwischen den Gruppen wurden mit einem ungepaarten t-Test (2 Gruppen) oder der einfachen ANOVA mit kleinstem Signifikanzunterschied im post-hoc Vergleich (3 Gruppen) für normalverteilte Daten und mit dem Mann-Whitney-U-Test (2 Gruppen) oder dem Kruskal-Wallis-Test (3 Gruppen) für nicht-normalverteilte Daten durchgeführt. Kategorische Variablen wurden je nach Fall mit dem Chi-Quadrat-Test oder dem exakten Fisher-Test verglichen. Korrelationen zwischen kontinuierlichen Variablen wurden mit Hilfe einer bivariaten Analyse, unter Verwendung des Pearson-Koeffizienten hergestellt. Die Prädiktoren für PFS und OS wurden mit dem Kaplan-Meier-Schätzer (dichotomisierte oder kategorische Variablen) und mit einem univariablen Cox-Regressionsmodell getestet. Anschließend wurde ein multivariablen Modell mit einer Kombination aus statistisch signifikanten bildgebenden

und klinischen Parametern erstellt. Die multivariable Analyse wurde mit dem Cox-Proportional-Hazard-Modell durchgeführt. Die Proportional-Hazard-Annahmen wurden anhand von Schoenfeld-Residuen getestet. Die Multikollinearität wurde durch Matrixkorrelation überprüft. Ein p-Wert von weniger als 0,05 wurde als statistisch signifikant angesehen (Straub et al., 2023).

3. Ergebnisse

3.1 Überblick über die Patientenkohorte

Im Zeitraum zwischen April 2016 und September 2020 wurden am Universitätsklinikum Tübingen in der Abteilung für Nuklearmedizin und Klinische Molekulare Bildgebung insgesamt 125 Patienten mit metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) mit der [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 RLT therapiert. Davon mussten 60 Patienten aufgrund von unvollständiger Bildgebung ausgeschlossen werden. Darüber hinaus wurden fünf Patienten ausgeschlossen, die bei gemischt PSMA-negativer und [¹⁸F]FDG positiver Progression oder neuroendokriner Histologie, die [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 als Therapieversuch aufgrund fehlender Alternativen erhielten. Weitere fünf Patienten wurden aufgrund eines Therapieabbruchs, unabhängig von einer Krankheitsprogression, exkludiert. Damit wurden entsprechend 55 Patienten in die Auswertung eingeschlossen (Abbildung 1; (Straub et al., 2023)). Die im Folgenden dargestellten Ergebnisse wurden bereits teilweise in der Publikation von Straub et al. veröffentlicht und werden hier in übersetzter und teilweise angepasster Form wiedergegeben (Straub et al., 2023).

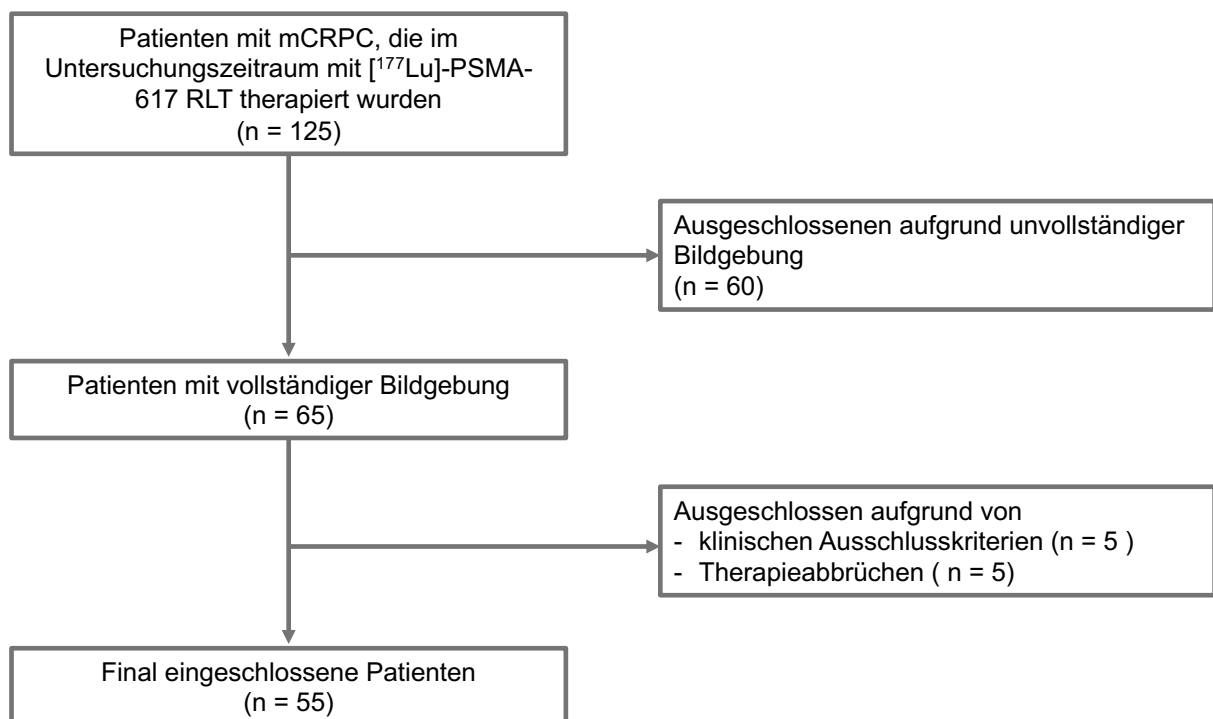


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Patientenrekrutierung.

Diese Abbildung wurde in Anlehnung, nach Übersetzung aus dem Englischen, an die bereits veröffentlichten Daten anhand der Originalpublikation erstellt (Straub et al., 2023).

Tabelle 1 gibt einen Überblick über die demografischen, laborchemischen und metastasenbezogenen Ausgangscharakteristika der insgesamt 55 eingeschlossenen Patienten. Anhand der in Kapitel 2.4 beschriebenen PSA-Dynamik nach dem zweiten RLT-Zyklus wurden die Patienten in drei Gruppen eingeteilt: Ansprecher (A), partielle Ansprecher (PA) und Nicht- Ansprecher (NA). Insgesamt wurden 25 Patienten (45 %) als Ansprecher, 12 Patienten (22 %) als partielle Ansprecher und 18 Patienten (33 %) als Nicht-Ansprecher klassifiziert.

Das mediane Patientenalter lag bei 73 Jahren (67 – 79) und unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen.

Der mediane Baseline-PSA Wert betrug 84 ng/ml (Spannweite 22 – 307), wobei Nicht-Ansprecher und partielle Ansprecher einen höheren Ausgangswert (205 ng/ml, Spannweite 30 - 565) aufwiesen als Ansprecher (55 ng/ml, Spannweite 19 - 146), jedoch ohne statistische Signifikanz ($p = 0,077$).

Eine am Tag der RLT erhobene laborchemische Untersuchung ergab keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des medianen Hämoglobin-Werts (Median: 11 g/dl, Spannweite 10.1 - 12.1), der absoluten Neutrophilenzahl (3,7 Tsd./ μ l, Spannweite 3.2 - 4.8), sowie der Thrombozyten-Zahl (233 Tsd/ μ l, Spannweite 153 - 260).

Zum Zeitpunkt des Therapiestarts hatten 78 % der Patienten Lymphknoten- und Knochenmetastasen. Organmetastasen lagen bei 26 % der Patienten vor, am häufigsten in Leber (6,4 %), Lunge (7,5 %) und den Meningen (1,7 %).

Nicht- Ansprecher und partielle Ansprecher wiesen signifikant häufiger Knochenmetastasen auf als Ansprecher (90 % vs. 64 %, $p = 0,02$).

Das mediane Tumolvolumen von Lymphknoten-, Knochen- und Organmetastasen unterschied sich zwischen den Gruppen nicht signifikant.

Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Therapie mit durchschnittlich drei unterschiedlichen Therapieoptionen vortherapiert. Etwa 62 % hatten eine vorangegangene Chemotherapie, 13 % waren mit der Radium-223-Therapie (Xofigo®) vorbehandelt, wobei sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Untersuchungsgruppen erkennen ließ. Im Schnitt wurden drei PSMA-Therapiezyklen verabreicht (Spannweite 2 - 8). Ansprecher erhielten hierbei mit vier Behandlungszyklen signifikant mehr Zyklen als Nicht- und partielle Ansprecher mit zwei Zyklen. Dies dürfte auf ein unzureichendes Ansprechen und eine daraus resultierende Therapiebeendigung in den Gruppen mit schlechterem Verlauf zurückzuführen sein (vgl. Tabelle 1).

Tabelle 1: Baseline-Charakteristika des Patientenkollektivs.

Diese Tabelle wurde in Anlehnung an (Straub et al., 2023) aus dem Englischen übersetzt.

| Variable | Gesamte Gruppe | „Ansprecher“ | „Nicht-/Partielle Ansprecher“ | P |
|------------------------------------------------------------------|------------------|------------------|-------------------------------|-------|
| Anzahl (= n) | 55 | 25 | 30 | - |
| Alter (Jahre) | 73 (67-79) | 72 (70-76) | 73 (64-79) | 0,26 |
| PSA (ng/ml) | 84 (22-307) | 55 (19-146) | 205 (30-565) | 0,077 |
| Hämoglobin (g/dl) | 11 (10,1–12,1) | 11,5 (10,6-13,1) | 10,4 (10-11,4) | 0,069 |
| Absolute Neutrophilenzahl (x10 ³ /μl) | 3,7 (3,2-4,8) | 3,5 (2,7-4,4) | 3,9 (3,2-4,8) | 0,169 |
| Thrombozyten (x10 ³ /μl) | 233 (153-260) | 209 (158-240) | 236 (156-309) | 0,098 |
| Vorangegangene Chemotherapie | | | | |
| Ja | 34 (62 %) | 15 (60 %) | 19 (63 %) | 0,927 |
| Nein | 21 (38 %) | 10 (40 %) | 11 (37 %) | |
| Vorangegangene ²²³ RaCl ₂ (Xofigo®; Bayer) | | | | |
| Ja | 7 (13 %) | 4 (16 %) | 3 (10 %) | 0,506 |
| Nein | 48 (87 %) | 21 (84 %) | 27 (90 %) | |
| Vortherapien | 3 (0-6) | 3 (0-6) | 3 (0-6) | 0,93 |
| PSMA-Therapiezyklen | 3 (2-8) | 4 (2-8) | 2 (2-6) | 0,006 |
| Metastasen | | | | |
| Lymphknoten | 43 (78 %) | 21 (84 %) | 22 (73 %) | 0,34 |
| Knochen | 43 (78 %) | 16 (64 %) | 27 (90 %) | 0,02 |
| Organ | 14 (26 %) | 6 (24 %) | 8 (27 %) | 0,82 |
| Tumolvolumen (ml) | | | | |
| Lymphknoten | 25 (9,14-67,8) | 27 (11,1-94,3) | 19,7 (6,8-53,2) | 0,62 |
| Knochen | 237 (58,9-525,8) | 145 (50,5-569,7) | 248,9 (81,8-489) | 0,94 |
| Organ | 34 (9,82-52,7) | 32,8 (15,5-38,1) | 42 (7,9-56,9) | 0,51 |

*Anhand verschiedener statistischer Tests erhoben, siehe 1.5 Material und Methoden – Statistik.

Kontinuierliche Daten sind als Median und Spannweite angegeben. Qualitative Daten sind als Anzahl und Prozent angegeben.

Zur besseren Übersicht wurden die Gruppen „partielle und Nicht-Ansprecher“ in dieser Tabelle zusammengefasst (N/PA). In späteren Analysen erfolgt eine separate Betrachtung, wie unter 2.4 beschrieben

3.2 Tracerkinetik

Wie unter 2.3 beschrieben, wurde die Reduktion der innerhalb der Metastasen gemessenen, prozentual injizierten Aktivität (%ID) zwischen den Bildgebungszeitpunkten 24 und 48 Stunden nach der Therapie berechnet und als „%IDred“ bezeichnet. Abbildung 2 zeigt eine grafische Darstellung der Aktivitätskinetik in den untersuchten Gruppen und Metastasenlokalisationen. In den Lymphknotenmetastasen wies die zusammengefasste Gruppe aus Nicht-Ansprechern und partiellen Ansprechern (N/PA) eine signifikant stärkere Aktivitätsreduktion auf (36 %; IQR 26 - 47 %), als die Ansprecher (24 %; IQR 12 - 33 %, $p = 0,003$). Dieser Trend zeigte sich in der Subgruppenanalyse noch deutlicher zwischen Ansprechern (A) und Nicht-Ansprechern (NA) ($p = 0,001$). Die Unterschiede zwischen partiellen Ansprechern (30 %; IQR 26 – 38 %) und Nicht-Ansprechern (42 %; IQR 33 – 57 %) zeigten sich hingegen nicht signifikant ($p = 0,134$). Auch bei den Knochenmetastasen zeigte sich ein vergleichbares Muster. Hier verzeichneten die Nicht- und partiellen Ansprecher signifikant höhere mediane %IDred-Werte, im Vergleich zu Ansprechern (N/PA 35 %, IQR 27 – 52 % vs. A 18 %, IQR 15 – 29 %; $p = 0,002$). Die Differenz zwischen den Subgruppen PA und NA war im Fall der Knochenmetastasen bei hoher Überschneidung der Ergebnisse nicht signifikant (PA 28 %; IQR 23 – 55 % vs. NA 37 %, IQR 29 – 46 %; $p = 0,785$). In der Gruppe der Organmetastasen war der zuvor beschriebene Trend ebenfalls visuell nachvollziehbar. Eine höhere Aktivitätsreduktion war mit einem schlechteren Therapieansprechen assoziiert, erreichte jedoch im Gruppenvergleich keine statistische Signifikanz.

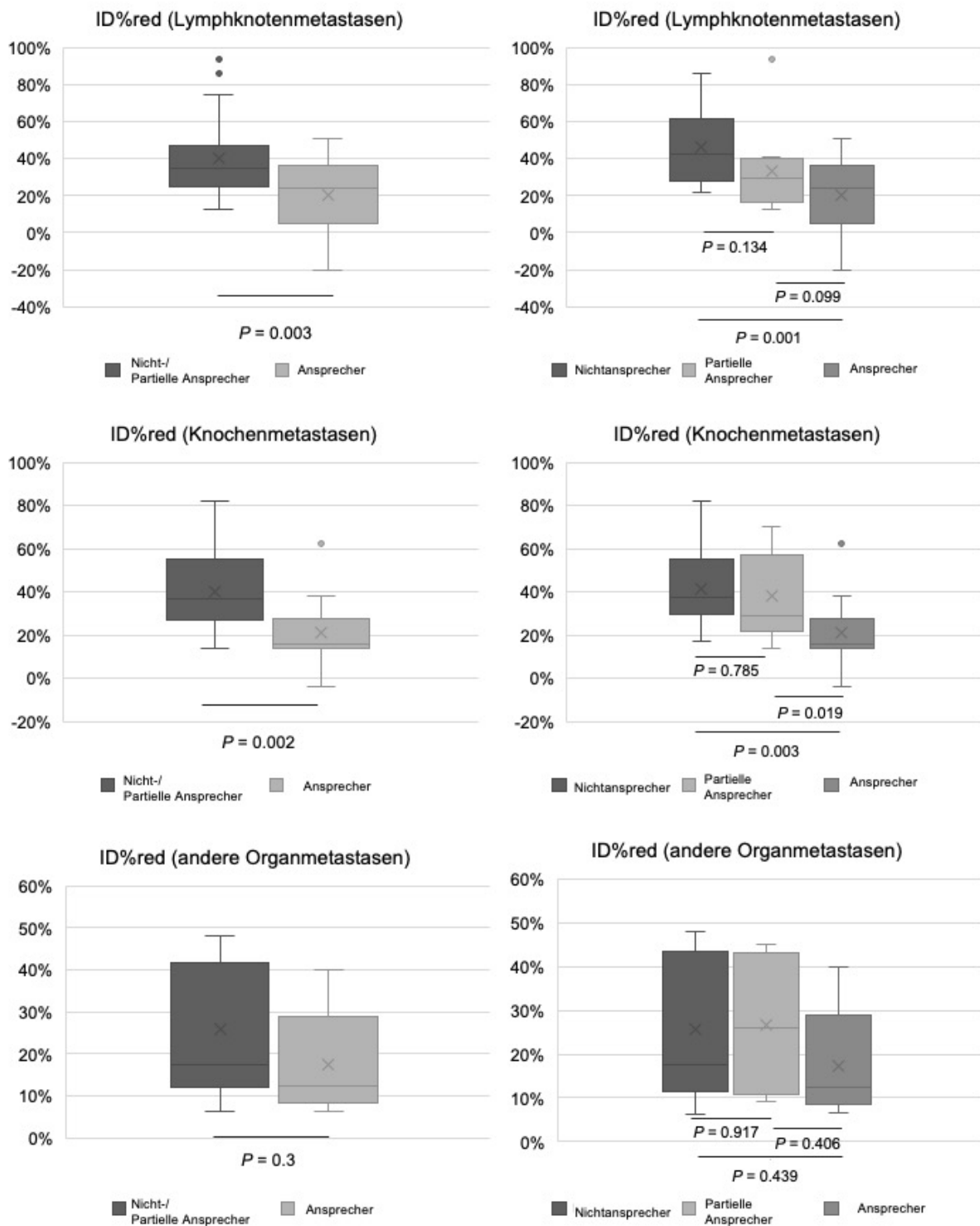


Abbildung 2: Medianwerte der Reduktion der prozentual injizierten Dosis (%IDred) hinsichtlich Lymphknoten-(obere Reihe), Knochen- (mittlere Reihe) und Organmetastasen (untere Reihe). Positive Prozentwerte stehen für eine Aktivitätsreduktion. Die Abbildung wurde aus dem Englischen übersetzt und ist der bereits veröffentlichten Originalpublikation entnommen (Straub et al., 2023)

Neben der %IDred wurden zwei weitere Aktivitätsparameter „mittlere Radioaktivitätskonzentration“ (Mean MBq/ml) und „maximale Radioaktivitätskonzentration“ (Max MBq/ml) zwischen den Gruppen verglichen (Tabelle 2). Auch hier zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen Ansprechern (A) sowie Nicht- und Partiellen Ansprechern (N/PA) für Lymphknoten- und Knochenmetastasen. Die Reduktion der mittleren Aktivitätskonzentration (Mean MBq/ml) unterschied sich signifikant zwischen A und N/PA hinsichtlich der Lymphknotenmetastasen ($p = 0.008$) und den Knochenmetastasen ($p = 0.002$). Die Reduktion der maximalen Aktivitätskonzentration war insbesondere in Knochenmetastasen ein signifikanter Differenzierungsfaktor ($p = 0,005$), zeigte aber auch in Lymphknotenmetastasen einen grenzwertig signifikanten Unterschied ($p = 0,049$). Bezüglich der Organmetastasen ergaben sich in keiner der drei Messgrößen signifikante Unterschiede. Tabelle 2 fasst die p - Werte der univariaten Vergleiche zusammen.

Tabelle 2: Vergleich der p - Werte in der univariaten Differenzierung der Radioaktivitätsreduktion zwischen Ansprechern (A) und Nicht-/ Partiellen Ansprechern (N/PA) über %ID der mittleren Aktivität (Mean MBq/mL) und der maximalen Aktivität (Max MBq/mL). Die Tabelle ist der bereits veröffentlichten Originalpublikation entnommen (Straub et al., 2023)

| Metastasenlokalisierung | p-Wert %ID | p-Wert Mean MBq/ml | p-Wert Max MBq/ml |
|-------------------------|---------------|-----------------------|----------------------|
| Lymphknoten | 0.003 | 0.008 | 0.049 |
| Knochen | 0.002 | 0.002 | 0.005 |
| Organ | 0.332 | 0.32 | 0.571 |

3.3 Prognostische Faktoren für das Progressionsfreie Überleben

Wie unter 2.5 beschrieben, wurde für alle Patienten das PFS berechnet, welches den Zeitraum zwischen Beginn der Radioligandentherapie und dem dokumentierten Krankheitsprogress anhand o.g. Kriterien umfasste. Bei allen Patienten trat während der Nachbeobachtungszeit ein Krankheitsprogress auf. Der mediane Zeitraum bis zum Progress lag bei 7,5 Monaten (95 % Konfidenzintervall; 4,7 – 10,3 Monate). Abbildung 3 zeigt Kaplan- Meier- Kurven zum PFS, differenziert nach der Tracerkinetik innerhalb der Metastasen. In den Abbildungen 3A und B wird das PFS anhand der %IDred dargestellt. Die Einteilung erfolgte in Patienten mit einer stärkeren Aktivitätsreduktion oberhalb des Medians (grün) und einer geringeren Reduktion unterhalb des Medianwerts (blau). In Grafik A ist das PFS in Bezug auf Lymphknotenmetastasen dargestellt, in Grafik B für Knochenmetastasen.

Eine stärkere Aktivitätsreduktion (grün) war sowohl für Lymphknoten- als auch für Knochenmetastasen mit einem signifikant kürzeren PFS verbunden. In der Gruppe mit stärkerer Reduktion der Aktivität in Lymphknotenmetastasen (Abb. 3A) erlitten 50 % der Patienten bereits nach ca. 5 Monaten einen Krankheitsprogress. In der Vergleichsgruppe mit geringerer Reduktion trat ein Progress erst nach etwa 9 Monaten ein ($p = 0,008$).

Auch in den Knochenmetastasen bestand ein signifikanter Zusammenhang, wobei das mediane PFS bei Patienten mit ausgeprägtem Tracerabfall etwa vier Monate und bei Patienten mit geringerem Abfall rund neun Monate betrug (Abb. 3 B; $p = 0,001$).

Die Grafiken C und D in Abbildung 3 zeigen Kaplan- Meier- Kurven zum PFS in Abhängigkeit von der Höhe der Baseline %ID. Auch hier erfolgte eine Unterteilung in Patienten mit einer höheren Ausgangsaktivität (grün) und einer niedrigeren Ausgangsaktivität (blau), relativ zum Median. Bei Lymphknotenmetastasen (Abb. 3C) war eine höhere Baseline %ID mit einem längeren PFS assoziiert ($p = 0,006$): Der mediane Zeitraum bis zum Progress lag hier bei etwa 9 Monaten gegenüber 5 Monaten bei niedrigerer Ausgangsaktivität. Für Knochenmetastasen (Abb. 3D) zeigte sich hingegen kein signifikanter Unterschied des PFS in Abhängigkeit von der Baseline %ID. Die Tracerkinetik der Organmetastasen hatte in keiner der Analysen eine prognostische Relevanz für das PFS und wurde daher in Abbildung 3 nicht berücksichtigt.

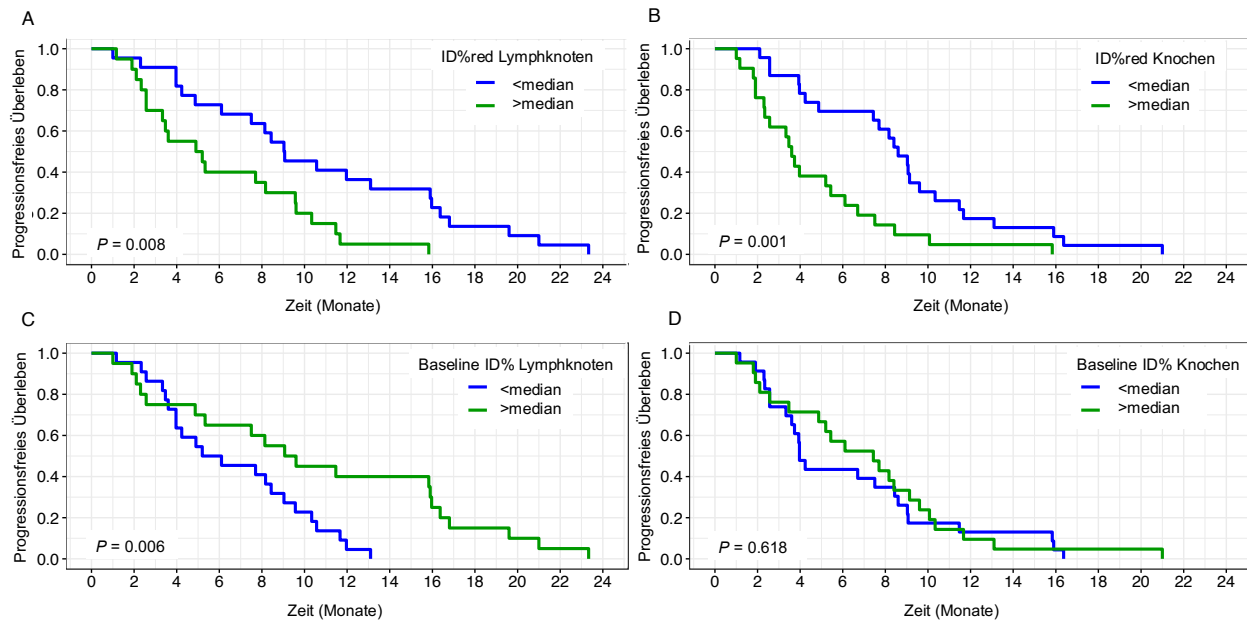


Abbildung 3: Univariable Prädiktoren des Progressionsfreien Überlebens (PFS).

(A) für %IDred der Lymphknotenmetastasen, (B) für %IDred der Knochenmetastasen, (C) für die Baseline %ID der Lymphknotenmetastasen, sowie (D) für die Baseline %ID der Knochenmetastasen. Die Abbildung wurde aus der bereits veröffentlichten Originalpublikation übernommen (Straub et al., 2023)

Tabelle 3 zeigt einen Überblick über potenzielle Prädiktoren für das PFS, basierend auf Kaplan-Meier-Analysen sowie univariablen proportionalen Cox-Regressionsanalysen. Hier zeigten die Parameter Alter, %IDred in den Lymphknoten- und in den Knochenmetastasen im univariablen Vergleich einen signifikanten Einfluss auf das PFS.

Die multivariable Analyse, dargestellt in Tabelle 4, berücksichtigt alle Parameter mit signifikantem Einfluss in der univariablen Auswertung. Hier blieb lediglich die %IDred der Lymphknotenmetastasen als unabhängiger, signifikanter Prädiktor für das PFS bestehen.

Tabelle 3: Univariable Analyse möglicher Prädiktoren für das PFS unter Verwendung eines Proportionalen Cox-Regressionsmodells. Die Tabelle wurde anhand der Originalpublikation erstellt und aus dem Englischen übersetzt (Straub et al., 2023)

| Variable | Hazard ratio | 95% CI | P |
|----------------------------------------------------------|--------------|-------------|-------|
| Alter | 0.961 | 0.925-0.999 | 0.045 |
| Gesamte Krankheitsdauer | 0.999 | 0.995-1.003 | 0.632 |
| Zeit bis mCRPC | 0.997 | 0.992-1.002 | 0.29 |
| Vorangegangene Chemotherapie | 0.913 | 0.51-1.634 | 0.759 |
| Vorangegangene ²²³ RaCl ₂ Therapie | 0.852 | 0.378-1.917 | 0.699 |
| Mehr als 3 Therapielinien | 0.81 | 0.446-1.472 | 0.49 |
| Baseline PSA | 1 | 1-1.001 | 0.092 |
| Baseline Hämoglobin | 0.863 | 0.842-1.155 | 0.863 |
| Tumorlast | 1 | 1-1.001 | 0.6 |
| %IDred Lymphknotenmetastasen | 1.026 | 1.011-1.042 | 0.001 |
| %IDred Knochenmetastasen | 1.021 | 0.006-1.038 | 0.008 |
| Baseline %ID Lymphknotenmetastasen | 0.946 | 0.855-1.046 | 0.279 |
| Baseline %ID Knochenmetastasen | 0.983 | 0.953-1.015 | 0.29 |
| Baseline %ID gesamt | 0.997 | 0.968-1.026 | 0.83 |

Tabelle 4: Multivariable Analyse der möglichen Prädiktoren für das Progressionsfreie Überleben unter Verwendung eines Proportionalen Cox-Regressionsmodells. Die Tabelle wurde anhand der Originalpublikation erstellt (Straub et al., 2023)

| Variable | B | SE | Wald | df | P | Exp(B) | 95% CI |
|------------------------------------|-------|-------|-------|----|-------|--------|-------------|
| Alter | -0.05 | 0.029 | 3.103 | 1 | 0.078 | 0.95 | 0.897-1.006 |
| Zeit bis mCRPC | 0.003 | 0.004 | 0.669 | 1 | 0.413 | 1.003 | 0.995-1.012 |
| Baseline %ID Lymphknotenmetastasen | 0.126 | 0.133 | 0.900 | 1 | 0.343 | 1.134 | 0.874-1.472 |
| %IDred Lymphknotenmetastasen | 0.020 | 0.009 | 4.717 | 1 | 0.03 | 1.021 | 1.002-1.040 |
| %IDred Knochenmetastasen | 0.017 | 0.016 | 1.157 | 1 | 0.282 | 1.017 | 0.986-1.049 |

B= Beta, Wald = Wald statistik, df = degrees of freedom, Exp(B) = Hazard Ratio.

3.4 Prognostische Faktoren für das Gesamtüberleben

Wie unter 2.5 beschrieben wurde das OS als Zeit zwischen dem Beginn der RLТ und dem dokumentierten, krankheitsbedingten Tod eines Patienten definiert. Im Beobachtungszeitraum unserer Studie erlitten 43 Patienten den krankheitsbedingten Tod, welcher in einem Zeitrahmen von 16,3 Monaten nach Beginn der RLТ eintrat (95 % Konfidenzintervall; 11,1 - 21,6 Monate).

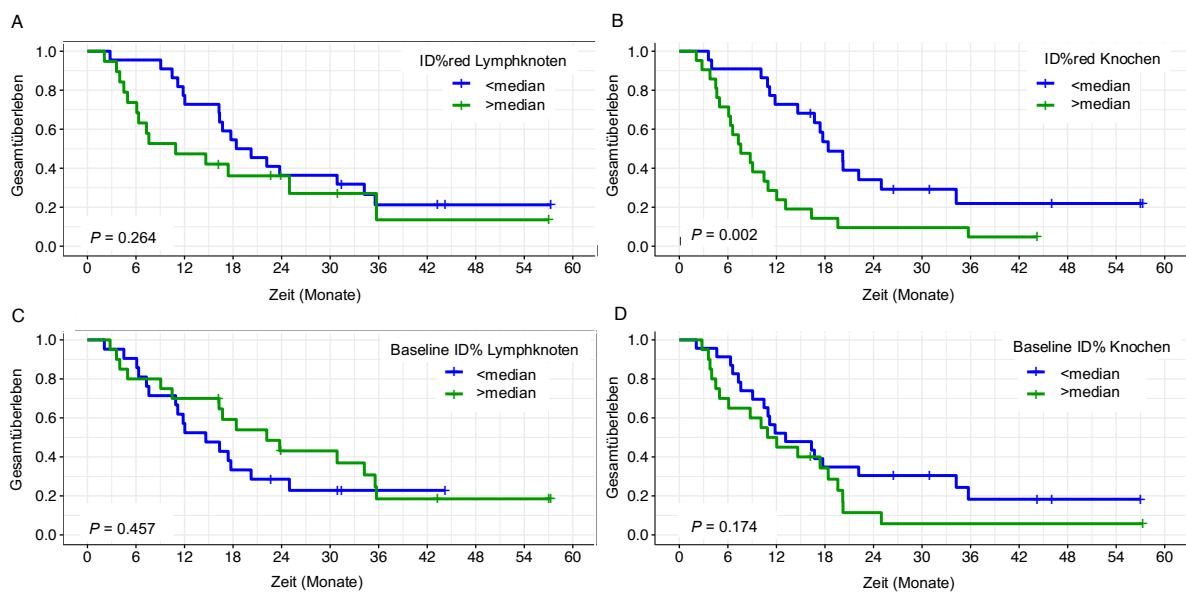


Abbildung 4: Univariable Prädiktoren für das Gesamtüberleben (A) für %IDred der Lymphknotenmetastasen, (B) für %IDred der Knochenmetastasen, (C) für die Baseline %ID der Lymphknotenmetastasen, sowie (D) für die Baseline %ID der Knochenmetastasen. Die Abbildung wurde aus der bereits veröffentlichten Originalpublikation übernommen (Straub et al., 2023)

Abbildung 4 zeigt Kaplan-Meier-Kurven zum OS, differenziert nach der Tracerkinetik innerhalb der Metastasen. In den Abbildungen 4A und B wurde das OS anhand der %IDred dargestellt. Die Einteilung erfolgte in Patienten mit einer stärkeren Reduktion der prozentual injizierten Dosis, oberhalb des Medians (grün) und einer geringeren Reduktion, unterhalb des Medianwerts (blau). Eine stärkere Aktivitätsreduktion (grün) in Knochenmetastasen war mit einem signifikant kürzeren OS verbunden, im Vergleich zur Gruppe mit geringerer Reduktion (blau). In der Gruppe mit stärkerer Aktivitätsreduktion in Knochenmetastasen (Abb. 4B) erlitten 50 % der Patienten bereits nach 7 Monaten den krebserkrankungsbedingten Tod. In der Vergleichsgruppe mit geringerer Aktivitätsreduktion trat dieser erst nach ca. 18 Monaten ein ($p = 0,002$). In Bezug auf

die Lymphknotenmetastasen bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen der %IDred und dem OS (Abb. 4A). Abbildung 4C und D zeigen Kaplan-Meier-Kurven zum OS in Abhängigkeit von der Höhe der Baseline %ID. Auch hier erfolgte eine Unterteilung in Patienten mit einer höheren Ausgangsaktivität (grün) und einer niedrigeren Ausgangsaktivität (blau), relativ zum Median. Weder für Lymphknotenmetastasen (Abb. 4C), noch für Knochenmetastasen (Abb. 4D) zeigte sich ein signifikanter Unterschied des OS in Abhängigkeit von der Baseline %ID. Die Tracerkinetik der Organmetastasen hatte in keiner der Analysen eine prognostische Auswirkung auf das OS und wurde deshalb in Abbildung 4 nicht berücksichtigt.

Tabelle 5 zeigt einen Überblick über alle möglichen Prädiktoren für das OS, basierend auf Kaplan- Meier- Analysen sowie univariablen proportionalen Cox- Regressionsanalysen.

Tabelle 5: Univariable Analyse möglicher Prädiktoren für das Gesamtüberleben unter Verwendung eines Proportionalen Cox-Regressionsmodells. Die Tabelle wurde anhand der Originalpublikation erstellt und aus dem Englischen übersetzt (Straub et al., 2023)

| Variable | Hazard ratio | 95% CI | P |
|----------------------------------------------------------|--------------|-------------|-------|
| Alter | 1.008 | 0.968-1.051 | 0.686 |
| Gesamte Krankheitsdauer | 0.996 | 0.992-1.001 | 0.102 |
| Zeit bis mCRPC | 0.998 | 0.992-1.003 | 0.422 |
| Vorangegangene Chemotherapie | 0.851 | 0.437-1.657 | 0.636 |
| Vorangegangene ²²³ RaCl ₂ Therapie | 0.875 | 0.362-2.115 | 0.767 |
| Mehr als 3 Therapielinien | 1.04 | 0.531-2.036 | 0.91 |
| Baseline PSA | 1.001 | 1-1.001 | 0.009 |
| Baseline Hämoglobin | 0.792 | 0.652-0.964 | 0.02 |
| Tumorlast | 1.001 | 1-1.001 | 0.021 |
| %IDred | 1.017 | 0.997-1.037 | 0.089 |
| Lymphknotenmetastasen %IDred | 1.018 | 1.002-1.035 | 0.032 |
| Knochenmetastasen Baseline %ID | 1.024 | 0.93-1.128 | 0.627 |
| Lymphknotenmetastasen Baseline %ID | 1.001 | 0.971-1.033 | 0.971 |
| Knochenmetastasen Baseline %ID gesamt | 1.023 | 0.996-1.052 | 0.098 |

Hier zeigen die Parameter Baseline- PSA-Wert, Baseline Hämoglobin-Wert, Tumorlast, sowie %IDred in den Knochenmetastasen im univariablen Vergleich einen signifikanten Einfluss auf das OS.

Die multivariable Analyse, dargestellt in Tabelle 6, berücksichtigte alle Parameter mit signifikantem Einfluss in der univariablen Auswertung. Hier blieben die Parameter Tumorlast sowie %IDred der Knochenmetastasen als signifikanter Prädiktor für ein schlechteres OS bestehen. Die Baseline Aktivität in den Knochenmetastasen ging hingegen als signifikanter Prädiktor für ein längeres OS einher ($p = < 0,001$; Tabelle 6).

Tabelle 6: Multivariable Analyse der möglichen Prädiktoren für das Gesamtüberleben unter Verwendung eines Proportionalen Cox-Regressionsmodells. Die Tabelle wurde anhand der Originalpublikation erstellt (Straub et al., 2023)

| Variable | B | SE | Wald | df | P | Exp(B) | 95% CI |
|--------------------------------|--------|-------|--------|----|--------|--------|-------------|
| <i>Baseline PSA</i> | 0.001 | 0.000 | 9.975 | 1 | 0.002 | 1.001 | 1-1.001 |
| Tumorlast | 0.004 | 0.001 | 12.473 | 1 | <0.001 | 1.004 | 1.002-1.006 |
| Baseline Hämoglobin | -0.231 | 0.137 | 2.852 | 1 | 0.091 | 0.793 | 0.606-1.038 |
| %IDred Knochenmetastasen | 0.024 | 0.009 | 6.838 | 1 | 0.009 | 1.025 | 1.006-1.143 |
| Baseline %ID Knochenmetastasen | -0.225 | 0.059 | 14.804 | 1 | <0.001 | 0.798 | 0.712-0.895 |

B= Beta, Wald = Wald statistik, df = degrees of freedom, Exp(B) = Hazard Ratio.

3.5 SPECT-basierte Visualisierung der Tracerverteilung nach [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617-RLT

Im Folgenden werden zur Visualisierung beispielhafte SPECT-Aufnahmen zu den beiden untersuchten Zeitpunkten 24 und 48 Stunden nach erfolgter [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617-RLT dargestellt, welche die posttherapeutische Tracerverteilung veranschaulichen sollen. Die Abbildungen dienen der Illustration interindividueller Unterschiede in der Tracerkinetik in Abhängigkeit vom Therapieansprechen.

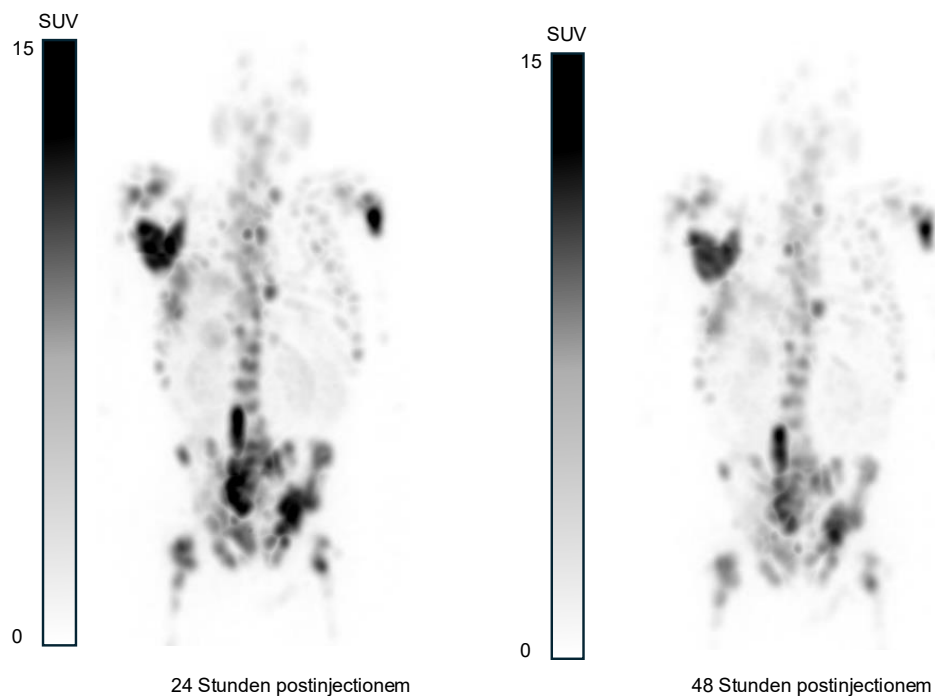


Abbildung 5: Posttherapeutische SPECT-Aufnahmen 24 Stunden (links) und 48 Stunden (rechts) nach Applikation der [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617-RLT eines Patienten mit progredientem Krankheitsverlauf. Es zeigt sich eine deutliche Abnahme der intratumoralen Aktivitätskonzentration (SUV) nach 48 Stunden. Die PSA-Dynamik betrug + 7%, die %IDred lag bei 34% im Skelettsystem und 74% in den Lymphknotenmetastasen. Diese Abbildung wurde teilweise bereits im „Visual Abstract“ der Originalpublikation verwendet (Straub et al., 2023)

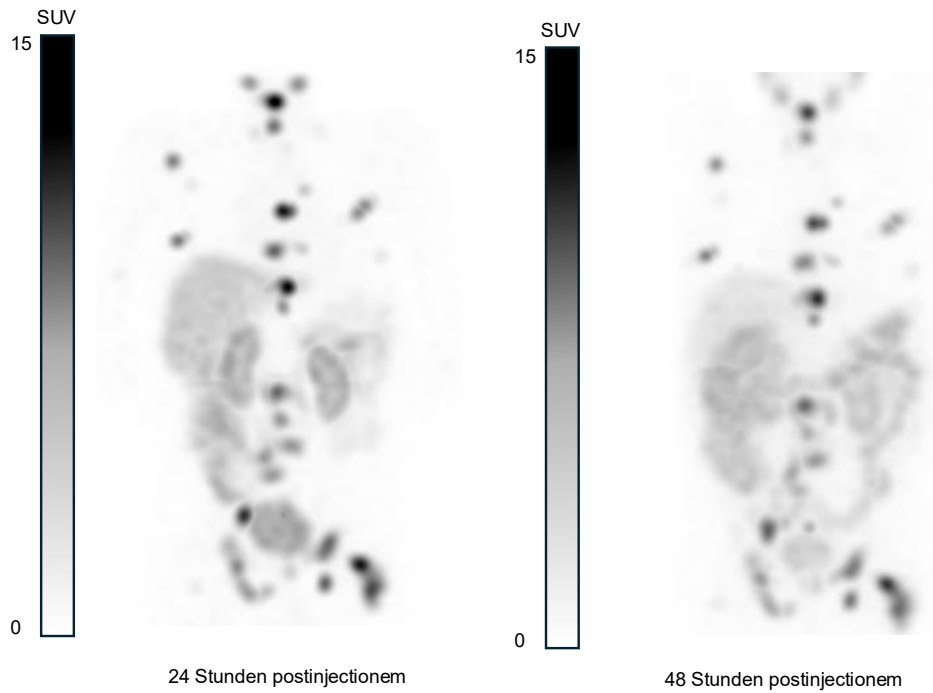


Abbildung 6: Posttherapeutische SPECT-Aufnahmen 24 Stunden (links) und 48 Stunden (rechts) nach Applikation der $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA-617-RLT}$ eines Patienten mit progredientem Krankheitsverlauf. Es zeigt sich eine deutliche Abnahme der intratumoralen Aktivitätskonzentration (SUV) nach 48 Stunden. Die PSA-Dynamik betrug +293%, die %IDred lag bei 43% im Skelettsystem und 85% in den Lymphknotenmetastasen

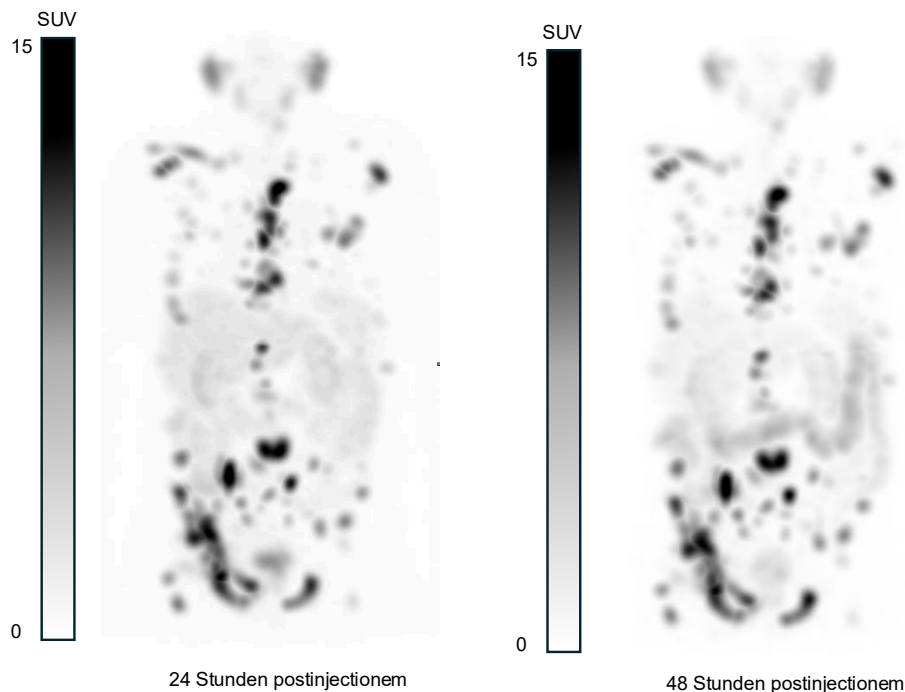


Abbildung 7: Posttherapeutische SPECT-Aufnahmen 24 Stunden (links) und 48 Stunden (rechts) nach Applikation der $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA-617-RLT}$ eines Patienten mit gutem Therapieansprechen. Es zeigt sich eine weitgehend konstante intratumorale Aktivitätskonzentration (SUV) zwischen beiden Bildgebungszeitpunkten. Die PSA-Dynamik betrug -74%, die %IDred lag bei 9% im Skelettsystem und -16% in den Lymphknotenmetastasen. Diese Abbildung wurde bereits im „Visual Abstract“ der Originalpublikation verwendet (Straub et al., 2023)

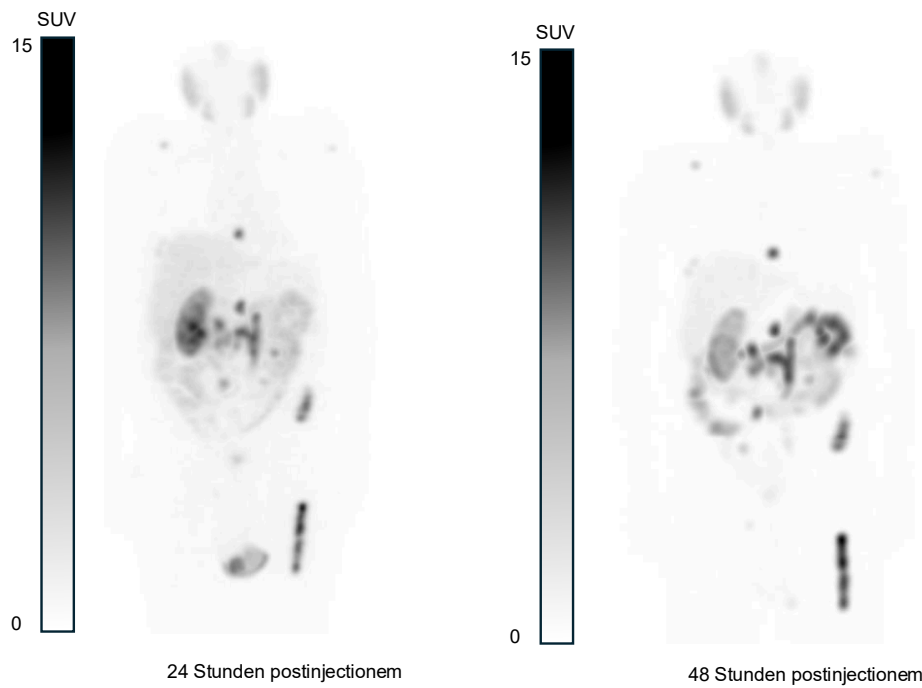


Abbildung 8: Posttherapeutische SPECT-Aufnahmen 24 Stunden (links) und 48 Stunden (rechts) nach Applikation der $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA-617-RLT}$ eines Patienten mit gutem Therapieansprechen. Es zeigt sich eine weitgehend konstante intratumorale Aktivitätskonzentration (SUV) zwischen beiden Bildgebungszeitpunkten. Die PSA-Dynamik betrug -70%, die %IDred lag bei 14% im Skelettsystem und - 20% in den Lymphknotenmetastasen

4. Diskussion

Die [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 RLT ist eine mittlerweile zugelassene Behandlungsoption für Patienten mit PSMA- positivem, metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC). Sie zeigt sowohl eine signifikante Überlegenheit hinsichtlich des Gesamtüberlebens im Vergleich zur supportiven Therapie, als auch eine höhere Ansprechrate mit geringerer Toxizität im Vergleich zur Drittlinientherapie (Sartor et al., 2021, Hofman et al., 2021). Die vorliegende Arbeit, die bereits im „The Journal of Nuclear Medicine“ publiziert ist, untersuchte den prädiktiven Stellenwert der Tracerkinetik der [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 RLT anhand posttherapeutischer Bilddaten bei 55 mCRPC-Patienten am Universitätsklinikum Tübingen, die zwischen April 2017 und September 2020 behandelt wurden. Die Patienten wurden retrospektiv anhand des Therapieansprechens in „Ansprecher“ (45 %), „Partielle Ansprecher“ (22 %) und „Nicht- Ansprecher“ (33 %) eingeteilt (Straub et al., 2023). Die Analyse ergab signifikante Unterschiede in der prozentualen Reduktion der injizierten Aktivität (%IDred) nach 24 und 48 Stunden zwischen den Gruppen. Die Ergebnisse unterstreichen die Relevanz der Tracerkinetik als potenzieller, prädiktiver Marker für den Therapieerfolg im Rahmen einer personalisierten Onkologie.

4.1 Tracerkinetik und Therapieansprechen

Das Verhalten des Radioliganden im Tumorgewebe, insbesondere die Tracerkinetik, spielt eine entscheidende Rolle für den Therapieerfolg der PSMA-RLT. Allgemein zeigte sich, dass Patienten mit stabilem Aktivitätsverhalten oder nur moderatem Aktivitätsabfall von [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 in Lymphknoten- und Knochenmetastasen zwischen frühen Messzeitpunkten ein besseres Therapieansprechen aufwiesen. Die Patienten, die auf die RLT ansprachen, zeigten eine stabile Aktivität oder nur einen moderaten Aktivitätsabfall von [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 in den Lymphknoten- und Knochenmetastasen, zwischen dem ersten und zweiten Beobachtungszeitpunkt. Umgekehrt zeigten Patienten, die auf die Behandlung nicht mit einem ausreichenden PSA-Abfall ansprachen, eine stärkere Aktivitätsreduktion in den Metastasen. Die Analyse der Tracerkinetik deutet darauf hin, dass ein stärkerer, signifikanter Abfall der Traceraktivität durch die kürzere Verweildauer des Radiopharmakons mit einer geringeren Dosis in den Zielläsionen und in der Folge mit einem verminderten

Therapieerfolg einherzugehen scheint. Umgekehrt zeigen stabile Konzentrationsindizes der Radioaktivität eine längere Verweildauer von [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 an, was zu einer höheren Dosis in den Zielläsionen und einer besseren Wirksamkeit der RLT führte. Die Hypothese, dass die Tracerkonzentration einzelner Tumorlokalisationen Auswirkungen auf den Therapieerfolg haben kann, steht im Einklang mit der hierzu bestehenden Studienlage, die ebenfalls nahelegt, dass eine stärkere Tracerspeicherung in den Metastasen mit einem besseren Therapieansprechen korreliert (Violet et al., 2019). In einer Studie von Violet et al. aus dem Jahr 2019, in der 30 Patienten mit PSMA-positivem mCRPC mittels [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 RLT therapiert wurden, zeigte sich, dass die initiale Ganzkörper-Tumordosis mit dem Therapieansprechen nach zwölf Wochen assoziiert war. Patienten mit einer medianen Dosis von 14,1 Gy erreichten einen PSA-Abfall von über 50 %, wohingegen Patienten mit einer medianen Tumordosis von 9,6 Gy einen PSA-Abfall von unter 50 % erreichten. Patienten mit weniger als 10 Gy absorbierter Tumordosis zeigten kein ausreichendes Therapieansprechen. Dies unterstützt die Hypothese, dass die Tumordosis ein wichtiger Faktor für das klinische Ansprechen ist. Die Abschätzung dieser ist jedoch bei Patienten mit mehreren Krankheitsherden unterschiedlicher Lokalisationen, in unterschiedlichen Organsysteme sowie heterogener Traceraufnahme und Unterschieden im Auswaschverhalten erschwert (Violet et al., 2019). Diese Heterogenität kann in der Folge ebenfalls zu einer heterogenen Tumordosis zwischen und innerhalb von Populationen führen, was in einer kürzlich durchgeführten, systematischen Übersichtsarbeit ersichtlich wurde. Die gemessene Tumordosis nach [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA RLT verschiedener Studien zeigten demnach Werte zwischen 7,6 Gy und 77,6 Gy und unterschieden sich somit um bis zu das 10-fache (Nautiyal et al., 2022). Mögliche Faktoren, die hierzu beitragen können, sind neben einer heterogenen PSMA-Expression auch Unterschiede in der Bioaktivität, der Gesamttumorlast, der Tumorlokalisation und der Strahlenempfindlichkeit der Tumorzellen, aber auch technische Unterschiede, wie bspw. der Tracerapplikation (Gaertner et al., 2017, Hindorf et al., 2007). Dass die gängig durchgeführte Indexläsionendosimetrie diese genannte Heterogenität in vielen Fällen nicht widerspiegeln kann, ist aus den oben genannten Gründen nachzuvollziehen (Violet et al., 2019). Da üblicherweise vor Durchführung einer PSMA-RLT eine ausreichende PSMA-Expression in prätherapeutischer Bildgebung gesichert wird, lässt sich allgemein die Hypothese ableiten, dass die Tracerkinetik, die

Traceraffinität und das Auswaschverhalten ein maßgeblicher Faktor für die Heterogenität der Tumordosis darstellen kann (Kratochwil et al., 2019). Durch die frühzeitige Untersuchung der Tracerkinetik könnte man vorab ein mögliches Therapieansprechen der Patienten vorhersagen und Patienten erkennen, die von einer RLT nicht profitieren würden. Im klinischen Alltag erfolgt die posttherapeutische Dosimetrie üblicherweise in vereinfachter Form, da eine akkurate Ganzkörperdosimetrie mit mehreren Untersuchungszeitpunkten über einen Zeitraum von zwei Stunden bis zu sieben Tagen nach erfolgter Therapie aus Kosten-, Zeit- und Aufwandsgründen nur schwer realisierbar ist (Kurth et al., 2021). In unserer Studie konnten wir zeigen, dass eine zweizeitige Messung der Tracerkonzentrationen 24 und 48 Stunden nach Verabreichung des Radioliganden bereits im ersten Zyklus einer RLT ein geeigneter Ansatz zur Dosimetrie-Annäherung darstellen kann. Ein solcher Ansatz könnte als schnelles und klinisch anzuwendendes Instrument dienen, um kinetische Muster kurz nach der ersten Tracerverabreichung zu identifizieren, um individuell in Fällen einer ineffizienten [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 Tracerkinetik alternative Optionen mit möglicherweise besserer Effektivität zu favorisieren.

4.2 Tracerkinetik und PFS, OS

Die vorliegenden Ergebnisse legen nahe, dass die Tracerkinetik in Lymphknotenmetastasen, insbesondere die Aktivitätsreduktion zwischen 24 und 48 Stunden postinjektionem, ein signifikanter prädiktiver Marker für das PFS darstellt. Bemerkenswert ist hierbei, dass Patienten mit einer stärkeren Tracerabnahme zwischen den beiden genannten Zeitpunkten bereits nach rund fünf Monaten einen Krankheitsprogress erlitten, während bei Patienten mit geringerer Reduktion das PFS nahezu doppelt so lang war. Dieser Befund legt die Vermutung nahe, dass ein rascher Tracerabfall, möglicherweise aufgrund geringerer intratumoraler Tracerretention und damit verminderter Strahlendosis, auf eine ungünstigere Biologie der Metastasen hindeutet. Die Tatsache, dass eine höhere Baseline %ID in Lymphknotenmetastasen mit einem längeren PFS assoziiert war, lässt vermuten, dass Tumoren mit starker initialer Traceraufnahme eine günstigere Therapiesensitivität aufweisen. Es ist denkbar, dass Tumoren mit hoher Aufnahmefähigkeit eine höhere Radiosensitivität oder eine günstigere Mikroarchitektur aufweisen. Dies steht im Einklang mit der

Hypothese, dass eine längere intratumorale Verweildauer des Tracers zu einer effektiveren lokalen Dosisabgabe und dadurch zu einem besseren Therapieansprechen führt. In der multivariablen Analyse bestätigte sich die %IDred in den Lymphknoten als unabhängiger Prädiktor für das PFS, was deren prognostische Relevanz, unabhängig von anderen klinischen Variablen, unterstreicht. Allerdings zeigte sich kein direkter Zusammenhang zum Gesamtüberleben, was darauf hindeutet, dass Lymphknotenmetastasen eher ein Frühmarker für Krankheitsprogression, als für terminale Krankheitsverläufe sind. Dies deckt sich mit der bereits bestehenden Literatur, da eine isolierte Lymphknotenmetastasierung zwar als prognostisch ungünstig gilt, aber nicht zwangsläufig mit höherer Mortalität korreliert, solange keine systemische Progression eintritt (Van Huele et al., 2019; Klusa et al., 2020).

Im Gegensatz zur PFS-Analyse zeigte sich das OS signifikant durch die Tracerkinetik in den Knochenmetastasen beeinflusst. Eine starke Aktivitätsreduktion war hier mit einem signifikant kürzeren OS verbunden, was die klinische und prognostische Bedeutung ossärer Läsionen beim metastasierten Prostatakarzinom (mCRPC) unterstreicht. Der Zusammenhang zwischen einem schnellen Tracerabfall und verkürztem OS legt nahe, dass diese Metastasen entweder therapieresistenter sind oder dass die reduzierte Retention des Tracers auf aggressive biologische Eigenschaften hinweist. In der multivariablen Analyse trugen sowohl die Baseline %ID als auch die Aktivitätsreduktion in den Knochenmetastasen unabhängig zum OS bei. Diese Differenzierung ist dahingehend klinisch relevant, als dass eine hohe Ausgangsaktivität möglicherweise auf einen günstigen Zielstrukturstatus (z. B. PSMA-Expression oder eine günstigere Mikroarchitektur) hinweist, während die Aktivitätsreduktion das dynamische Therapieansprechen reflektiert. Die klinische Bedeutung der Knochenmetastasen für das OS ergibt sich nicht zuletzt durch deren potenziell schwerwiegende Komplikationen. Neben der Verdrängung des blutbildenden Knochenmarks, mit der Folge therapielimitierender Zytopenien, führen sie häufig zu Schmerzen, Frakturen und Immobilität, was die Lebensqualität und das Überleben laut mehreren Studien gleichermaßen beeinträchtigen kann (Fiz et al., 2017; DiNatale & Fatatis, 2019; Riihimaki et al., 2011).

Auch der PSA-Baseline-Wert zeigte sich als signifikanter Prädiktor für das Gesamtüberleben, was im Einklang mit der bestehenden Studienlage steht. Frühere Studien konnten bereits zeigen, dass ein hoher initialer PSA-Wert, eine verzögerte Absenkung nach Therapie und ein hoher PSA-Nadir mit einem ungünstigeren Verlauf assoziiert sind (Choueiri et al., 2009; Matsubara et al., 2020). Insofern bestätigen unsere Ergebnisse den etablierten Stellenwert des PSA-Werts als prognostischen Biomarker, erweitern ihn aber um die zusätzliche Dimension der funktionellen Bildgebung.

4.3 Dosimetrie-Tools

Die genaue Bestimmung der absorbierten Strahlendosis in normalem Gewebe und im Tumor ist essenziell zur optimalen Entwicklung und Anwendung der verschiedenen Formen der Strahlentherapie (Jackson et al., 2020). Bei der externen Strahlentherapie, bei der die verabreichte Dosis im Gewebe und im Tumor genau kontrolliert werden kann, sind Dosis-Wirkungs-Beziehungen gut etabliert und nachweislich für die Wahrscheinlichkeit des Therapieansprechens und von Toxizität verantwortlich (Marks et al., 2010). Die prätherapeutische Durchführung einer PSMA-PET wird routinemäßig vor einer PSMA-RLT angewandt, um eine ausreichende Tracerspeicherung bereits vor der ersten Therapie zu gewährleisten. In Studien zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen dem Traceruptake in prätherapeutischer [⁶⁸Ga]Ga-PSMA PET und der geschätzten Tumordosis nach [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 RLT beim mCRPC (Violet et al., 2019). Ein SUV-Wert, unter dem ein mögliches Therapieansprechen unwahrscheinlich wird, konnte jedoch nicht ermittelt werden, weshalb die Bedeutung der prätherapeutischen Einschätzung der Tracerkinetik für den klinischen Alltag noch nicht etabliert ist.

Die personalisierte Dosimetrie anhand posttherapeutischer Bildgebung bietet das Potential, die Effektivität der Behandlung zu verbessern, indem die Strahlendosis an die individuellen Bedingungen des Patienten angepasst wird, wodurch der therapeutische Nutzen maximiert und die Toxizität für gesundes Gewebe minimiert werden kann. Eine standardisierte Ganzkörperdosimetrie ist wie bereits unter 4.1 beschrieben, ressourcenintensiv und erfordert mehrere posttherapeutische SPECT/CT Scans, was sowohl das Gesundheitswesen als auch den Patienten vor logistische und finanzielle Herausforderungen stellt (Zhang-Yin, 2024, Sjogreen

Gleisner et al., 2022). Infolgedessen sind viele Faktoren die ein Therapieansprechen begünstigen oder verhindern, nicht eindeutig geklärt. Pharmakokinetische Kurven für [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA veranschaulichen Aktivitätsänderungen im Laufe der Zeit innerhalb eines Organs oder Tumorläsionen. Sie sind wichtig, um zu verstehen, wie sich das Radiopharmazeutikum im Laufe der Zeit im Körper verhält und bilden die Grundlage für die Berechnung der gesamten absorbierten Dosis in verschiedenen Geweben (Zhang-Yin, 2024, Peters et al., 2023). Die Dosimetrieannäherung anhand nur eines einzigen posttherapeutischen Zeitpunktes hat in den letzten Jahren an Popularität gewonnen und ist Gegenstand zahlreicher Studien (Brosch-Lenz et al., 2023, Jackson et al., 2020, Resch et al., 2024). Bisher ist die einzeitige Dosimetrie jedoch hauptsächlich hinsichtlich ihres Einsatzes bei der [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTATATE/DOTATOC-RLT bei neuroendokrinen Tumoren untersucht (Hanscheid et al., 2018). Die Dosimetrie anhand eines einzelnen Bildgebungszeitpunktes wäre sowohl für die Gesundheitseinrichtung als auch für den Patienten ressourcen- und zeitschonender, würde mit einer geringeren Strahlenexposition für den Patienten einhergehen und wäre realistischer im klinischen Alltag zu implementieren. Allerdings ist weiterhin unklar, inwieweit der Einsatz der einzeitigen Dosimetrie mit Abstrichen hinsichtlich der Spezifität und Sensitivität einhergeht und inwiefern die Heterogenität und vollständige, individuelle Tracerkinetik in einem Patienten in diesem Verfahren erfasst werden kann.

Die meisten single-time Protokolle basieren auf einer einzelnen, quantitativen Aufnahmemessung, welche anschließend mit einem Vorwissen über die gewebespezifische effektive Halbwertszeit und unter Verwendung verschiedener Referenzprotokolle, die meist anhand mehrzeitiger Verfahren erstellt wurden, kombiniert wird. In einer retrospektiven Studie von Brosch-Lenz et al. aus dem Jahr 2023 wurden 20 Patienten mit mCRPC nach erhaltener [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 RLT eingeschlossen, bei denen SPECT-Bildgebungsdaten 24, 48 und 72 Stunden nach der Injektion vorlagen. Diese Daten wurden hinsichtlich ihrer Reproduktionsfähigkeit durch einzeitige Dosimetrien untersucht. Hier zeigte sich, dass die single-time point Dosimetrie unter Verwendung eines einzigen SPECT/CT-Scans nach 48 oder 72 Stunden p.i. durchführbar ist und mit einer prozentualen Differenz von weniger als $\pm 20\%$ hinsichtlich der zeitintegrierten Aktivität im Vergleich zur multiple-time basierten Dosimetrie einhergeht (Brosch-Lenz et al., 2023). In einer weiteren Studie von Resch et al. aus dem Jahr 2024, in der 7 Patienten hinsichtlich des bestmöglichen Zeitpunkts

für eine Single-time Messung unter Verwendung verschiedener Referenzprotokolle untersucht wurden, zeigte sich, dass der optimale Zeitpunkt für die einzeitige Dosimetrie-Annäherung stark von den unterschiedlichen Geweben abhängt. Zur Erfassung der Dosimetrie für Tumorerkrankungen, Nieren und Speicheldrüsen wurde ein Kompromisszeitpunkt von 48 Stunden p.i. festgelegt. Dieser Zeitpunkt wurde trotz einer reduzierten Genauigkeit für Tumorerkrankungen gewählt, deren optimales Erfassungsintervall bei 72 Stunden p.i. liegt. (Resch et al., 2024). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die einzeitige Analyse Vorteile in Bezug auf die Umsetzbarkeit und Kosten bietet, wohingegen mehrzeitige Analysen tiefere und umfassendere Einblicke in die Tracerkinetik und möglicherweise bessere Informationen über den zu erwartenden Therapieerfolg bieten kann.

Ein weiterer, zu berücksichtigender Aspekt ist der Begriff des „Tumor-Sink-Effekts“, welcher von Beaugard et al. im Jahr 2011 im Rahmen von neuroendokrinen Tumoren eingeführt wurde (Beaugard et al., 2012). In dieser Studie wurde eine Sequestrierung des Radiotracers [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-Octreotate im PET/CT beschrieben, welcher insbesondere bei Patienten mit hoher Tumorerkrankung auftrat und die Biodistribution des Radiotracers veränderte, worunter eine geringere Aktivität in Risikoorganen wie der Niere und anderen gesunden Organen zugunsten der Tumorerkrankung beobachtet wurde (Beaugard et al., 2012). Diese Beobachtung konnte auch in Studien reproduziert werden, die das Tracerverhalten von [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 in mCRPC Patienten untersuchten. Bspw. konnte in einer Studie bei Patienten mit höherer Tumorerkrankung eine geringere Speicheldrüsen- und Nierenerkrankung beobachtet werden (Violet et al., 2019). Parameter, die die Biodistribution darüber hinaus veränderten waren der Körperhabitus, sowie die Nierenfunktion. In der genannten Studie von Beaugard et al. wurde dahingehend anstatt eines standardisierten Peptidrezeptor-Radionuklid-Therapieprotokolls mit fester Dosis ein personalisiertes Dosierungsschema empfohlen, welches auf die Tumorerkrankung, den Körperhabitus und die Nierenfunktion abgestimmt ist und somit eine höhere Strahlenerkrankung für einzelne Tumorerkrankungen ermöglicht, ohne die Toxizität in normalem Gewebe wesentlich zu erhöhen (Beaugard et al., 2012).

4.4 Ausblick

Basierend auf den Ergebnissen dieser Arbeit ergeben sich mehrere Perspektiven für die Weiterentwicklung der Forschung und klinischer Anwendung der Tracerkinetik im Rahmen der Diagnostik und Behandlung des mCRPC. Insbesondere konnte gezeigt werden, dass eine zweizeitige Messung der Tracerkonzentration zu den Zeitpunkten 24 und 48 Stunden nach erfolgter [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 RLT Eindrücke in das individuelle Tracerverhalten geben kann. Ein solcher Ansatz könnte als schnelles und klinisch anzuwendendes Instrument dienen, um individuelle kinetische Muster kurz nach der ersten Tracergabe zu identifizieren, welche als Grundlage für die Entwicklung personalisierter Therapieprotokolle dienen kann. In personalisierten Behandlungsprotokollen könnte gezielt auf die biologischen Tumoreigenschaften der Patienten eingegangen werden, was die Effektivität der Behandlung erhöhen und die unerwünschten Nebenwirkungen und Toxizitäten minimieren könnte. Diese Arbeit unterstreicht damit die potenziell entscheidende Rolle der Tracerkinetik und soll als erster Schritt zur Einführung personalisierter Therapieprotokolle dienen. Gleichzeitig ist zu berücksichtigen, dass die SPECT/CT-Bildgebung nach erfolgter RLT eine komplexe und zeitaufwendige Methode darstellt und mit erheblichem Aufwand verbunden ist. Eine Ganzkörper-SPECT kann bis zu einer Stunde in Anspruch nehmen, was insbesondere für Patienten mit tumorbedingter Symptomlast eine erhebliche Belastung darstellt und häufig nur schwer toleriert wird. In der vorliegenden Kohorte führte dies dazu, dass etwa die Hälfte der potenziellen Studienteilnehmer aufgrund unvollständiger Bildgebung von der Auswertung ausgeschlossen werden mussten. Vor diesem Hintergrund erscheint die prätherapeutische Charakterisierung der Tracerkinetik auf Basis kürzerer Protokolle zwei wesentliche Vorteile zu bieten: Erstens kann die Bildakquisition- insbesondere unter Verwendung neuerer Geräte mit erweitertem axialem Sichtfeld- innerhalb weniger Minuten durchgeführt werden und ist damit deutlich besser verträglich. Zweitens ermöglicht sie eine Abschätzung der Tracerkinetik bereits vor Therapiebeginn und nicht erst nach dem ersten Zyklus und ermöglicht somit eine frühzeitige Therapiestratifizierung.

Um eine Erfassung der Tracerkinetik über mehrere Zeitpunkte zu ermöglichen, ist nicht nur die Verwendung des gleichen Liganden für Bildgebung und Therapie notwendig, sondern auch ein PET-Isotop mit längerer Halbwertszeit erforderlich. Eine vielversprechende Option stellt hierfür ⁶⁴Cu dar, das mit seiner vergleichsweise langen Halbwertszeit von 12,7 Stunden ein geeignetes Zeitfenster für dosimetrische Zwecke

aufweist. Darüber hinaus bietet es eine mittlere Reichweite der Positronenemission in Wasser, das mit derjenigen von ^{18}F vergleichbar ist (Conti and Eriksson, 2016). Gleichzeitig wurden KI-gestützte Programme entwickelt, die eine vollautomatische Segmentierung der Zielläsionen sowie der Normalorgane ermöglichen. Dadurch kann der bisher zeitliche Aufwand, der mit einer manuellen Segmentierung verbunden ist, deutlich reduziert werden, was die klinische Umsetzbarkeit dosimetriebasierter Protokolle erheblich vereinfacht (Garcia Vicente et al., 2024, Johnsson et al., 2022). Ein potenzieller Nutzen liegt in der Identifikation von Patienten mit ineffektiver Tracerkinetik, die weniger wahrscheinlich auf die RLT ansprechen. Diese Patienten könnten frühzeitig auf alternative oder angepasste Therapieoptionen umgestellt werden. Beispielsweise könnte bei Patienten mit beschleunigtem Tracer-Washout eine Erhöhung der verabreichten Dosis erfolgen, um die beschleunigte Tracerclearance zu kompensieren und dennoch eine ausreichende Tumordosis zu erzielen. Hierfür sind jedoch weitere Studien notwendig, die den Zusammenhang zwischen Tracerkinetik, Gesamtumorlast und unter anderem auch dem bereits genannten „Tumor-Sink-Effekt“ klären. Alternativ könnte bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf die ^{177}Lu Lu-PSMA-617 RLT eine Eskalation auf Radionuklide mit höherer Energiefreisetzung, kürzerer Reichweite und geringerer Durchdringungsfähigkeit erwogen werden, bspw. mit ^{225}Ac Ac-PSMA-617 (Uemura et al., 2023). In einer Studie von Feuerecker et al. aus dem Jahr 2021, in der Patienten mit Progress unter laufender ^{177}Lu Lu-PSMA-617 RLT einen Therapieversuch mit Actinium-225-markiertem PSMA-617 (^{225}Ac Ac-PSMA-617) erhalten hatten, zeigten 17 der 26 Patienten ein Therapieansprechen. Allerdings unter dem vermehrten Auftreten von hämatologischen Toxizitäten \geq Grad 3 sowie schweren Xerostomien, die bei einem Viertel der Patienten zum Therapieabbruch führte (Feuerecker et al., 2021). Nichtsdestotrotz belegen mehrere Studien die Wirksamkeit der ^{225}Ac Ac-PSMA-617, insbesondere bei Patienten mit entsprechender Vorselektion bei hochaggressiver Tumorsituation oder bei Progressen unter laufender Therapie (Rosar et al., 2021, Sen et al., 2021, Zacherl et al., 2021, Satapathy et al., 2020, Yadav et al., 2020, Uemura et al., 2023). Zur Reduktion der Toxizität der ^{225}Ac Ac-PSMA-617 RLT rollte die Forschungsgruppe um Khreish et al. im Jahr 2020 eine Tandem-Therapie-Studie aus ^{225}Ac Ac-PSMA-617 und ^{177}Lu Lu-PSMA-617 auf. Hierunter zeigte sich bei 65% der Patienten ein PSA-Abfall $> 50\%$, während die Rate schwerer Xerostomien im Vergleich zur alleinigen ^{225}Ac Ac-PSMA-617 Therapie deutlich geringer war (Khreish et al.,

2020). Weitere Studien sind erforderlich, um die prädiktive Aussagekraft dieser Ansätze zu validieren und adaptive Therapieprotokolle auf Basis prätherapeutischer Bildgebung und KI-gestützter Analysen zu etablieren.

4.5 Limitationen, Einschränkungen und Potential der Arbeit

Eine wesentliche Limitation der vorliegenden Arbeit besteht darin, dass es sich um eine retrospektive, monozentrische Studie handelt, die anfällig für Selektionsverzerrungen ist. Um diesen systematischen Fehler zu minimieren, wurden strenge Einschlusskriterien angewendet. Darüber hinaus konnte in Bezug auf die Organmetastasen in der Subgruppenanalyse keine signifikanten Unterschiede in der Tracerkinetik zwischen Ansprechern und Nicht-Ansprechern festgestellt werden. Diese Einschränkung könnte auf die geringe Fallzahl sowie die hohe biologische Heterogenität zwischen verschiedenen Organmetastasen zurückzuführen sein. Allerdings zeigten sich in der Korrelationsanalyse ähnliche Muster im Auswaschungsverhalten zwischen Organ- und Knochenmetastasen. Dies könnte darauf hindeuten, dass fortgeschrittene Tumormanifestationen, unabhängig vom betroffenen Organsystem, vergleichbare Tracerdynamiken unter [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617-RLT aufweisen, was jedoch weiterer, gezielter Forschung bedarf. Ein weiterer methodischer Aspekt betrifft die Bewertung des Therapieansprechens anhand des PSA-Verlaufs nach dem zweiten Zyklus der Radioligandentherapie. Dabei wurde bewusst auf fest dokumentierte Zeitpunkte zurückgegriffen, um Konsistenz zu bewahren. Dies hatte jedoch zur Folge, dass vereinzelt spätere, eventuell stärkere PSA-Abfälle möglicherweise nicht berücksichtigt wurden. Diese Entscheidung diente der methodischen Vergleichbarkeit innerhalb der Kohorte, stellt jedoch eine potenzielle Einschränkung der Ergebnisinterpretation dar.

5. Zusammenfassung

Die [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 Radioligandentherapie (RLT) stellt eine mittlerweile zugelassene Behandlungsoption für das PSMA-positive mCRPC dar, die in Bezug auf die Überlebensrate der supportiven Behandlung überlegen ist und im Vergleich zur Drittlinientherapie eine höhere Ansprechrate aufweist (Sartor et al., 2021, Hofman et al., 2021). Obwohl in mehreren prospektiven und retrospektiven Studien die Effektivität und Sicherheit der [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 RLT belegt werden konnte, gibt es Patienten, die trotz prätherapeutisch nachgewiesener, ausreichender PSMA-Speicherung nicht ausreichend auf die Therapie ansprechen. Die Einflussfaktoren die ein Therapieansprechen sowie das progressionsfreie Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS) beeinflussen sind bislang unzureichend verstanden, ein ausschlaggebender Faktor könnte jedoch die an die Metastasen verabreichte Tumordosis sein. In der vorliegenden Studie wurde der Einfluss der Tracerkinetik nach [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 Radioligandentherapie (RLT) in mCRPC-Metastasen unter der Hypothese untersucht, dass eine höhere Tracerspeicherung sowie eine verlängerte Verweildauer des Tracers in den Metastasen mit einem besseren Therapieansprechen korrelieren. Dabei wurde der potenzielle Einfluss der Tracerkinetik auf das Therapieansprechen sowie auf das progressionsfreie Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS) evaluiert. Hierfür wurden retrospektiv posttherapeutische Daten von insgesamt 55 Patienten mit mCRPC untersucht, die zwischen April 2017 und September 2020 in der Abteilung für Nuklearmedizin am Universitätsklinikum Tübingen mit einer [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 RLT behandelt wurden und bei denen SPECT/CT Daten zu den Zeitpunkten 24 und 48 Stunden nach der ersten Behandlung vorlagen (Straub et al., 2023). In den SPECT/CT-Scans wurden Volumes-of-Interest (VOI) zu beiden Zeitpunkten in Bezug auf Lymphknoten-, Knochen- und Organmetastasen definiert und die Reduktion der prozentual injizierten Dosis (%IDred) berechnet. Unterschiede in der %IDred zwischen Ansprechern und Nicht-Ansprechern wurden verglichen, und der Zusammenhang zwischen %IDred mit dem progressionsfreien Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS) wurde mittels univariater Kaplan-Meier-Analysen (KM-Analyse) sowie uni- und multivariater Cox-Regressionsmodelle untersucht. Die Ergebnisse zeigen, dass Patienten, die nicht auf die RLT ansprechen, signifikant höhere %IDred Werte in Lymphknotenmetastasen ($p = 0,003$) und Knochenmetastasen ($p = 0,002$) zeigten, als Patienten, die auf die RLT ansprechen. In der univariaten Analyse waren höhere %IDred Werte in Lymphknoten-

($p = 0,001$) und Knochenmetasen ($p = 0,008$) mit einem kürzeren PFS verbunden, in der multivariaten Analyse zeigte sich nur die %IDred in Lymphknotenmetastasen signifikant ($p = 0,03$). Ebenso korrelierte ein höherer Wert in der %IDred in Knochenmetastasen sowohl in der univariaten KM-Analyse ($p = 0,03$) als auch in der multivariaten Analyse ($p = 0,009$) mit einem kürzeren OS. Die Tracerverteilung des Radiopharmakons, ermittelt anhand nur zwei posttherapeutischer Zeitpunkte (nach 24 und 48 Stunden), konnte unterschiedliche Muster der Traceraufnahme und des Auswaschverhaltens aus Prostatakrebszellen aufzeigen und könnte somit als potenziell prädiktiver Marker im Kontext der personalisierten Therapieplanung dienen. Patienten mit ineffektiver Tracerkinetik, die weniger wahrscheinlich auf die RLT ansprechen, könnten frühzeitig angepasste oder alternative Therapieoptionen angeboten bekommen.

Diese Arbeit basiert auf dem bereits veröffentlichten wissenschaftlichen Artikel, der im Jahr 2023 im „The Journal of Nuclear Medicine“ publiziert und im April 2024 mit dem Alavi-Mandell Award der „Society of Nuclear Medicine & Molecular imaging“ ausgezeichnet wurde (Straub et al., 2023).

Die aus dem bereits veröffentlichten Artikel übernommenen Textpassagen, Abbildungen und Tabellen sind entsprechend gekennzeichnet.

6. Literaturverzeichnis

- ABDALLA, I., RAY, P., RAY, V., VAIDA, F. & VIJAYAKUMAR, S. 1998. Comparison of serum prostate-specific antigen levels and PSA density in African-American, white, and Hispanic men without prostate cancer. *Urology*, 51, 300-5.
- ABUZALLOUF, S., DAYES, I. & LUKKA, H. 2004. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. *J Urol*, 171, 2122-7.
- AFSHAR-OROMIEH, A., AVTZI, E., GIESEL, F. L., HOLLAND-LETZ, T., LINHART, H. G., EDER, M., EISENHUT, M., BOXLER, S., HADASCHIK, B. A., KRATOCHWIL, C., WEICHERT, W., KOPKA, K., DEBUS, J. & HABERKORN, U. 2015a. The diagnostic value of PET/CT imaging with the (68)Ga-labelled PSMA ligand HBED-CC in the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 42, 197-209.
- AFSHAR-OROMIEH, A., BABICH, J. W., KRATOCHWIL, C., GIESEL, F. L., EISENHUT, M., KOPKA, K. & HABERKORN, U. 2016. The Rise of PSMA Ligands for Diagnosis and Therapy of Prostate Cancer. *J Nucl Med*, 57, 79S-89S.
- AFSHAR-OROMIEH, A., HETZHEIM, H., KRATOCHWIL, C., BENESOVA, M., EDER, M., NEELS, O. C., EISENHUT, M., KUBLER, W., HOLLAND-LETZ, T., GIESEL, F. L., MIER, W., KOPKA, K. & HABERKORN, U. 2015b. The Theranostic PSMA Ligand PSMA-617 in the Diagnosis of Prostate Cancer by PET/CT: Biodistribution in Humans, Radiation Dosimetry, and First Evaluation of Tumor Lesions. *J Nucl Med*, 56, 1697-705.
- ANKERST, D. P. & THOMPSON, I. M. 2006. Sensitivity and specificity of prostate-specific antigen for prostate cancer detection with high rates of biopsy verification. *Arch Ital Urol Androl*, 78, 125-9.
- ARMSTRONG, A. J., SZMULEWITZ, R. Z., PETRYLAK, D. P., HOLZBEIERLEIN, J., VILLERS, A., AZAD, A., ALCARAZ, A., ALEKSEEV, B., IGUCHI, T., SHORE, N. D., ROSBROOK, B., SUGG, J., BARON, B., CHEN, L. & STENZL, A. 2019. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *J Clin Oncol*, 37, 2974-2986.
- BEAUREGARD, J. M., HOFMAN, M. S., KONG, G. & HICKS, R. J. 2012. The tumour sink effect on the biodistribution of 68Ga-DOTA-octreotate: implications for peptide receptor radionuclide therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 39, 50-6.
- BELL, K. J., DEL MAR, C., WRIGHT, G., DICKINSON, J. & GLASZIOU, P. 2015. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *Int J Cancer*, 137, 1749-57.
- BHINDI, B., WALLIS, C. J. D., NAYAN, M., FARRELL, A. M., TROST, L. W., HAMILTON, R. J., KULKARNI, G. S., FINELLI, A., FLESHNER, N. E., BOORJIAN, S. A. & KARNES, R. J. 2017. The Association Between Vasectomy and Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*, 177, 1273-1286.
- BOTT, S. R., BIRTLE, A. J., TAYLOR, C. J. & KIRBY, R. S. 2003. Prostate cancer management: (1) an update on localised disease. *Postgrad Med J*, 79, 575-80.
- BROSCH-LENZ, J., DELKER, A., VOLTER, F., UNTERRAINER, L. M., KAISER, L., BARTENSTEIN, P., ZIEGLER, S., RAHMIM, A., URIBE, C. & BONING, G. 2023. Toward Single-Time-Point Image-Based Dosimetry of (177)Lu-PSMA-617 Therapy. *J Nucl Med*, 64, 767-774.
- BUBENDORF, L., SCHOPFER, A., WAGNER, U., SAUTER, G., MOCH, H., WILLI, N., GASSER, T. C. & MIHATSCH, M. J. 2000. Metastatic patterns of prostate cancer: an autopsy study of 1,589 patients. *Hum Pathol*, 31, 578-83.

- CALAIS, J. & CZERNIN, J. 2021. PSMA Expression Assessed by PET Imaging Is a Required Biomarker for Selecting Patients for Any PSMA-Targeted Therapy. *J Nucl Med*, 62, 1489-1491.
- CARDOZA-OCHOA, D. R. & RIVERA-BRAVO, B. 2022. A Comparison of ¹⁸F-PSMA-1007 and ⁶⁴Cu-PSMA in 2 Patients With Metastatic Prostate Cancer. *Clin Nucl Med*, 47, e120-e122.
- CETINKAYA, Z. A., SEZIKLI, M., GUZELBULUT, F., SEZIKLI, H., OZCAGLAYAN, A., SENGOR, F., INCE, A. T. & KURDAS, O. O. 2010. Serum levels of prostate specific antigen are elevated after colonoscopy. *Tohoku J Exp Med*, 222, 183-6.
- CHEN, R., WANG, Y., ZHU, Y., SHI, Y., XU, L., HUANG, G. & LIU, J. 2022. The Added Value of (18)F-FDG PET/CT Compared with (68)Ga-PSMA PET/CT in Patients with Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Nucl Med*, 63, 69-75.
- CHI, K. N., AGARWAL, N., BJARTELL, A., CHUNG, B. H., PEREIRA DE SANTANA GOMES, A. J., GIVEN, R., JUAREZ SOTO, A., MERSEBURGER, A. S., OZGUROGLU, M., UEMURA, H., YE, D., DEPRINCE, K., NAINI, V., LI, J., CHENG, S., YU, M. K., ZHANG, K., LARSEN, J. S., MCCARTHY, S., CHOWDHURY, S. & INVESTIGATORS, T. 2019. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 381, 13-24.
- CHO, S. Y., GAGE, K. L., MEASE, R. C., SENTHAMIZHCHELVAN, S., HOLT, D. P., JEFFREY-KWANISAI, A., ENDRES, C. J., DANNALS, R. F., SGOUROS, G., LODGE, M., EISENBERGER, M. A., RODRIGUEZ, R., CARDUCCI, M. A., ROJAS, C., SLUSHER, B. S., KOZIKOWSKI, A. P. & POMPER, M. G. 2012. Biodistribution, tumor detection, and radiation dosimetry of ¹⁸F-DCFBC, a low-molecular-weight inhibitor of prostate-specific membrane antigen, in patients with metastatic prostate cancer. *J Nucl Med*, 53, 1883-91.
- CONTI, M. & ERIKSSON, L. 2016. Physics of pure and non-pure positron emitters for PET: a review and a discussion. *EJNMMI Phys*, 3, 8.
- CURRENT, K., MEYER, C., MAGYAR, C. E., MONA, C. E., ALMAJANO, J., SLAVIK, R., STUPARU, A. D., CHENG, C., DAWSON, D. W., RADU, C. G., CZERNIN, J. & LUECKERATH, K. 2020. Investigating PSMA-Targeted Radioligand Therapy Efficacy as a Function of Cellular PSMA Levels and Intratumoral PSMA Heterogeneity. *Clin Cancer Res*, 26, 2946-2955.
- DA SILVA JUNIOR, M. M., CAPIBARIBE, D. M., AVILEZ, N. D., JALALIZADEH, M., DIAS, L. B., LARANJA, W. W., GUIMARAES, F., SIMOES, F. A., ALONSO, J. C. C., REJOWSKI, R. F., CINTRA, A. & REIS, L. O. 2022. Digital rectal examination impact on PSA derivatives and prostate biopsy triggers: a contemporary study. *Int Urol Nephrol*, 54, 2117-2123.
- DASH, A., PILLAI, M. R. & KNAPP, F. F., JR. 2015. Production of (177)Lu for Targeted Radionuclide Therapy: Available Options. *Nucl Med Mol Imaging*, 49, 85-107.
- DE BONO, J. S., LOGOTHETIS, C. J., MOLINA, A., FIZAZI, K., NORTH, S., CHU, L., CHI, K. N., JONES, R. J., GOODMAN, O. B., JR., SAAD, F., STAFFURTH, J. N., MAINWARING, P., HARLAND, S., FLAIG, T. W., HUTSON, T. E., CHENG, T., PATTERSON, H., HAINSWORTH, J. D., RYAN, C. J., STERNBERG, C. N., ELLARD, S. L., FLECHON, A., SALEH, M., SCHOLZ, M., EFSTATHIOU, E., ZIVI, A., BIANCHINI, D., LORIOT, Y., CHIEFFO, N., KHEOH, T., HAQQ, C. M., SCHER, H. I. & INVESTIGATORS, C.-A.-. 2011. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*, 364, 1995-2005.
- DELKER, A., FENDLER, W. P., KRATOCHWIL, C., BRUNEGRAF, A., GOSEWISCH, A., GILDEHAUS, F. J., TRITSCHLER, S., STIEF, C. G., KOPKA, K., HABERKORN, U., BARTENSTEIN, P. & BONING, G. 2016. Dosimetry for

- (177)Lu-DKFZ-PSMA-617: a new radiopharmaceutical for the treatment of metastatic prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 43, 42-51.
- DENNIS, L. K. & DAWSON, D. V. 2002. Meta-analysis of measures of sexual activity and prostate cancer. *Epidemiology*, 13, 72-9.
- DINATALE, A. & FATATIS, A. 2019. The Bone Microenvironment in Prostate Cancer Metastasis. *Adv Exp Med Biol*, 1210, 171-184.
- DRAISMA, G., BOER, R., OTTO, S. J., VAN DER CRUIJSEN, I. W., DAMHUIS, R. A., SCHRODER, F. H. & DE KONING, H. J. 2003. Lead times and overdetection due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst*, 95, 868-78.
- EMMETT, L., WILLOWSON, K., VIOLET, J., SHIN, J., BLANKSBY, A. & LEE, J. 2017. Lutetium (177) PSMA radionuclide therapy for men with prostate cancer: a review of the current literature and discussion of practical aspects of therapy. *J Med Radiat Sci*, 64, 52-60.
- ETMINAN, M., TAKKOCHE, B. & CAAMANO-ISORNA, F. 2004. The role of tomato products and lycopene in the prevention of prostate cancer: a meta-analysis of observational studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 13, 340-5.
- FENDLER, W. P., EIBER, M., BEHESHTI, M., BOMANJI, J., CALAIS, J., CECI, F., CHO, S. Y., FANTI, S., GIESEL, F. L., GOFFIN, K., HABERKORN, U., JACENE, H., KOO, P. J., KOPKA, K., KRAUSE, B. J., LINDENBERG, L., MARCUS, C., MOTTAGHY, F. M., OPREA-LAGER, D. E., OSBORNE, J. R., PIERT, M., ROWE, S. P., SCHODER, H., WAN, S., WESTER, H. J., HOPE, T. A. & HERRMANN, K. 2023. PSMA PET/CT: joint EANM procedure guideline/SNMMI procedure standard for prostate cancer imaging 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 50, 1466-1486.
- FEUERECKER, B., TAUBER, R., KNORR, K., HECK, M., BEHESHTI, A., SEIDL, C., BRUCHERTSEIFER, F., PICKHARD, A., GAFITA, A., KRATOCHWIL, C., RETZ, M., GSCHWEND, J. E., WEBER, W. A., D'ALESSANDRIA, C., MORGENSTERN, A. & EIBER, M. 2021. Activity and Adverse Events of Actinium-225-PSMA-617 in Advanced Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer After Failure of Lutetium-177-PSMA. *Eur Urol*, 79, 343-350.
- FIZAZI, K., CARDUCCI, M., SMITH, M., DAMIAO, R., BROWN, J., KARSH, L., MILECKI, P., SHORE, N., RADER, M., WANG, H., JIANG, Q., TADROS, S., DANSEY, R. & GOESSL, C. 2011. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet*, 377, 813-22.
- FIZAZI, K., FOULON, S., CARLES, J., ROUBAUD, G., MCDERMOTT, R., FLECHON, A., TOMBAL, B., SUPIOT, S., BERTHOLD, D., RONCHIN, P., KACSO, G., GRAVIS, G., CALABRO, F., BERDAH, J. F., HASBINI, A., SILVA, M., THIERY-VUILLEMIN, A., LATORZEFF, I., MOUREY, L., LAGUERRE, B., ABADIE-LACOURTOISIE, S., MARTIN, E., EL KOURI, C., ESCANDE, A., ROSELLO, A., MAGNE, N., SCHLURMANN, F., PRIOU, F., CHAND-FOUCHE, M. E., FREIXA, S. V., JAMALUDDIN, M., RIEGER, I., BOSSI, A. & INVESTIGATORS, P.-. 2022. Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study with a 2 x 2 factorial design. *Lancet*, 399, 1695-1707.
- FREEDLAND, S. J., DAVIS, M., EPSTEIN, A. J., ARONDEKAR, B. & IVANOVA, J. I. 2024. Real-world treatment patterns and overall survival among men with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) in the US Medicare population. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 27, 327-333.

- GAERTNER, F. C., HALABI, K., AHMADZADEHFAR, H., KURPIG, S., EPPARD, E., KOTSIKOPOULOS, C., LIAKOS, N., BUNDSCHUH, R. A., STRUNK, H. & ESSLER, M. 2017. Uptake of PSMA-ligands in normal tissues is dependent on tumor load in patients with prostate cancer. *Oncotarget*, 8, 55094-55103.
- GAFITA, A., DJAILEB, L., RAUSCHER, I., FENDLER, W. P., HADASCHIK, B., ROWE, S. P., HERRMANN, K., CALAIS, J., RETTIG, M., EIBER, M., WEBER, M., BENZ, M. R. & FAROLFI, A. 2023. Response Evaluation Criteria in PSMA PET/CT (RECIP 1.0) in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Radiology*, 308, e222148.
- GARCIA VICENTE, A. M., LUCAS LUCAS, C., PEREZ-BETETA, J., BORRELLI, P., GARCIA ZOGHBY, L., AMO-SALAS, M. & SORIANO CASTREJON, A. M. 2024. Analytical performance validation of aPROMISE platform for prostate tumor burden, index and dominant tumor assessment with 18F-DCFPyL PET/CT. A pilot study. *Sci Rep*, 14, 3001.
- GARKAVIJ, M., NICKEL, M., SJOGREEN-GLEISNER, K., LJUNGBERG, M., OHLSSON, T., WINGARDH, K., STRAND, S. E. & TENNVALL, J. 2010. 177Lu-[DOTA0,Tyr3] octreotate therapy in patients with disseminated neuroendocrine tumors: Analysis of dosimetry with impact on future therapeutic strategy. *Cancer*, 116, 1084-92.
- GEORGE, D. J., SARTOR, O., MILLER, K., SAAD, F., TOMBAL, B., KALINOVSKY, J., JIAO, X., TANGIRALA, K., STERNBERG, C. N. & HIGANO, C. S. 2020. Treatment Patterns and Outcomes in Patients With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer in a Real-world Clinical Practice Setting in the United States. *Clin Genitourin Cancer*, 18, 284-294.
- GIESEL, F. L., HADASCHIK, B., CARDINALE, J., RADTKE, J., VINSENSIA, M., LEHNERT, W., KESCH, C., TOLSTOV, Y., SINGER, S., GRABE, N., DUENSING, S., SCHAFER, M., NEELS, O. C., MIER, W., HABERKORN, U., KOPKA, K. & KRATOCHWIL, C. 2017. F-18 labelled PSMA-1007: biodistribution, radiation dosimetry and histopathological validation of tumor lesions in prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 44, 678-688.
- GLEASON, D. F. 1966. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep*, 50, 125-8.
- GOMEZ RIVAS, J., CARRION, D. M., ALVAREZ-MAESTRO, M., CATHELINEAU, X., SANCHEZ-SALAS, R., DI LORENZO, G., DI MAIO, M., PAUL, A., MARTINEZ-PINEIRO, L., SARTOR, O., SAAD, F. & DEBRUYNE, F. 2019. Bone-targeted therapy in castration-resistant prostate cancer: where do we stand? *Minerva Urol Nefrol*, 71, 445-456.
- GORDETSKY, J. & EPSTEIN, J. 2016. Grading of prostatic adenocarcinoma: current state and prognostic implications. *Diagn Pathol*, 11, 25.
- GRUBMULLER, B., BAUM, R. P., CAPASSO, E., SINGH, A., AHMADI, Y., KNOLL, P., FLOTH, A., RIGHI, S., ZANDIEH, S., MELEDDU, C., SHARIAT, S. F., KLINGLER, H. C. & MIRZAEI, S. 2016. (64)Cu-PSMA-617 PET/CT Imaging of Prostate Adenocarcinoma: First In-Human Studies. *Cancer Biother Radiopharm*, 31, 277-286.
- HANSCHIED, H., LAPA, C., BUCK, A. K., LASSMANN, M. & WERNER, R. A. 2018. Dose Mapping After Endoradiotherapy with (177)Lu-DOTATATE/DOTATOC by a Single Measurement After 4 Days. *J Nucl Med*, 59, 75-81.
- HARRIS, W. P., MOSTAGHEL, E. A., NELSON, P. S. & MONTGOMERY, B. 2009. Androgen deprivation therapy: progress in understanding mechanisms of resistance and optimizing androgen depletion. *Nat Clin Pract Urol*, 6, 76-85.
- HEIDENREICH, A., BASTIAN, P. J., BELLMUNT, J., BOLLA, M., JONIAU, S., VAN DER KWAST, T., MASON, M., MATVEEV, V., WIEGEL, T., ZATTONI, F.,

- MOTTET, N. & EUROPEAN ASSOCIATION OF, U. 2014. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol*, 65, 467-79.
- HEIJNSDIJK, E. A., WEVER, E. M., AUVINEN, A., HUGOSSON, J., CIATTO, S., NELEN, V., KWIATKOWSKI, M., VILLERS, A., PAEZ, A., MOSS, S. M., ZAPPA, M., TAMMELA, T. L., MAKINEN, T., CARLSSON, S., KORFAGE, I. J., ESSINKBOT, M. L., OTTO, S. J., DRAISMA, G., BANGMA, C. H., ROOBOL, M. J., SCHRODER, F. H. & DE KONING, H. J. 2012. Quality-of-life effects of prostate-specific antigen screening. *N Engl J Med*, 367, 595-605.
- HENNRICH, U. & EDER, M. 2022. [(177)Lu]Lu-PSMA-617 (Pluvicto(TM)): The First FDA-Approved Radiotherapeutical for Treatment of Prostate Cancer. *Pharmaceuticals (Basel)*, 15.
- HEYNICKX, N., HERRMANN, K., VERMEULEN, K., BAATOUT, S. & AERTS, A. 2021. The salivary glands as a dose limiting organ of PSMA- targeted radionuclide therapy: A review of the lessons learnt so far. *Nucl Med Biol*, 98-99, 30-39.
- HINDORF, C., CHITTENDEN, S., CAUSER, L., LEWINGTON, V. J., MACKE, H. R. & FLUX, G. D. 2007. Dosimetry for (90)Y-DOTATOC therapies in patients with neuroendocrine tumors. *Cancer Biother Radiopharm*, 22, 130-5.
- HOFMAN, M. S., EMMETT, L., SANDHU, S., IRAVANI, A., JOSHUA, A. M., GOH, J. C., PATTISON, D. A., TAN, T. H., KIRKWOOD, I. D., NG, S., FRANCIS, R. J., GEDYE, C., RUTHERFORD, N. K., WEICKHARDT, A., SCOTT, A. M., LEE, S. T., KWAN, E. M., AZAD, A. A., RAMDAVE, S., REDFERN, A. D., MACDONALD, W., GUMINSKI, A., HSIAO, E., CHUA, W., LIN, P., ZHANG, A. Y., MCJANNETT, M. M., STOCKLER, M. R., VIOLET, J. A., WILLIAMS, S. G., MARTIN, A. J., DAVIS, I. D., THERA, P. T. I., THE, A., NEW ZEALAND, U. & PROSTATE CANCER TRIALS, G. 2021. [(177)Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet*, 397, 797-804.
- HOLMSTROM, B., JOHANSSON, M., BERGH, A., STENMAN, U. H., HALLMANS, G. & STATTIN, P. 2009. Prostate specific antigen for early detection of prostate cancer: longitudinal study. *BMJ*, 339, b3537.
- JACKSON, P. A., HOFMAN, M. S., HICKS, R. J., SCALZO, M. & VIOLET, J. 2020. Radiation Dosimetry in (177)Lu-PSMA-617 Therapy Using a Single Posttreatment SPECT/CT Scan: A Novel Methodology to Generate Time- and Tissue-Specific Dose Factors. *J Nucl Med*, 61, 1030-1036.
- JOHN, E. M., WHITTEMORE, A. S., WU, A. H., KOLONEL, L. N., HISLOP, T. G., HOWE, G. R., WEST, D. W., HANKIN, J., DREON, D. M., TEH, C. Z. & ET AL. 1995. Vasectomy and prostate cancer: results from a multiethnic case-control study. *J Natl Cancer Inst*, 87, 662-9.
- JOHNS, L. E. & HOULSTON, R. S. 2003. A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk. *BJU Int*, 91, 789-94.
- JOHNSSON, K., BRYNOLFSSON, J., SAHLSTEDT, H., NICKOLS, N. G., RETTIG, M., PROBST, S., MORRIS, M. J., BJARTELL, A., EIBER, M. & ANAND, A. 2022. Analytical performance of aPROMISE: automated anatomic contextualization, detection, and quantification of [(18)F]DCFPyL (PSMA) imaging for standardized reporting. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 49, 1041-1051.
- JONES, W., GRIFFITHS, K., BARATA, P. C. & PALLER, C. J. 2020. PSMA Theranostics: Review of the Current Status of PSMA-Targeted Imaging and Radioligand Therapy. *Cancers (Basel)*, 12.
- KAPRARA, A. & HUHTANIEMI, I. T. 2018. The hypothalamus-pituitary-gonad axis: Tales of mice and men. *Metabolism*, 86, 3-17.

- KARANTANOS, T., CORN, P. G. & THOMPSON, T. C. 2013. Prostate cancer progression after androgen deprivation therapy: mechanisms of castrate resistance and novel therapeutic approaches. *Oncogene*, 32, 5501-11.
- KHREISH, F., EBERT, N., RIES, M., MAUS, S., ROSAR, F., BOHNENBERGER, H., STEMLER, T., SAAR, M., BARTHOLOMA, M. & EZZIDDIN, S. 2020. (225)Ac-PSMA-617/(177)Lu-PSMA-617 tandem therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: pilot experience. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 47, 721-728.
- KIM, Y. J. & KIM, Y. I. 2018. Therapeutic Responses and Survival Effects of 177Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy in Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer: A Meta-analysis. *Clin Nucl Med*, 43, 728-734.
- KIRBY, M., HIRST, C. & CRAWFORD, E. D. 2011. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. *Int J Clin Pract*, 65, 1180-92.
- KRATOCHWIL, C., FENDLER, W. P., EIBER, M., BAUM, R., BOZKURT, M. F., CZERNIN, J., DELGADO BOLTON, R. C., EZZIDDIN, S., FORRER, F., HICKS, R. J., HOPE, T. A., KABASAKAL, L., KONIJNENBERG, M., KOPKA, K., LASSMANN, M., MOTTAGHY, F. M., OYEN, W., RAHBAR, K., SCHODER, H., VIRGOLINI, I., WESTER, H. J., BODEI, L., FANTI, S., HABERKORN, U. & HERRMANN, K. 2019. EANM procedure guidelines for radionuclide therapy with (177)Lu-labelled PSMA-ligands ((177)Lu-PSMA-RLT). *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 46, 2536-2544.
- KURTH, J., HEUSCHKEL, M., TONN, A., SCHILDT, A., HAKENBERG, O. W., KRAUSE, B. J. & SCHWARZENBOCK, S. M. 2021. Streamlined Schemes for Dosimetry of (177)Lu-Labeled PSMA Targeting Radioligands in Therapy of Prostate Cancer. *Cancers (Basel)*, 13.
- LAGUNA, P. & ALIVIZATOS, G. 2000. Prostate specific antigen and benign prostatic hyperplasia. *Curr Opin Urol*, 10, 3-8.
- LEE, W. W. & GROUP, K. S. 2019. Clinical Applications of Technetium-99m Quantitative Single-Photon Emission Computed Tomography/Computed Tomography. *Nucl Med Mol Imaging*, 53, 172-181.
- LEITLINIENPROGRAMM ONKOLOGIE (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) (2025): *S3-Leitlinie Prostatakarzinom, Langversion 8.0*. AWMF-Registernummer: 043-022OL. Verfügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/> [Zugriff: 30.07.2025].
- LILJA, H. 2003. Biology of prostate-specific antigen. *Urology*, 62, 27-33.
- LJUNGBERG, M., CELLER, A., KONIJNENBERG, M. W., ECKERMAN, K. F., DEWARAJA, Y. K., SJOGREEN-GLEISNER, K., COMMITTEE, S. M., BOLCH, W. E., BRILL, A. B., FAHEY, F., FISHER, D. R., HOBBS, R., HOWELL, R. W., MEREDITH, R. F., SGOUROS, G., ZANZONICO, P., COMMITTEE, E. D., BACHER, K., CHIESA, C., FLUX, G., LASSMANN, M., STRIGARI, L. & WALRAND, S. 2016. MIRD Pamphlet No. 26: Joint EANM/MIRD Guidelines for Quantitative 177Lu SPECT Applied for Dosimetry of Radiopharmaceutical Therapy. *J Nucl Med*, 57, 151-62.
- MANNWEILER, S., AMERSDORFER, P., TRAJANOSKI, S., TERRETT, J. A., KING, D. & MEHES, G. 2009. Heterogeneity of prostate-specific membrane antigen (PSMA) expression in prostate carcinoma with distant metastasis. *Pathol Oncol Res*, 15, 167-72.
- MARKS, L. B., YORKE, E. D., JACKSON, A., TEN HAKEN, R. K., CONSTINE, L. S., EISBRUCH, A., BENTZEN, S. M., NAM, J. & DEASY, J. O. 2010. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 76, S10-9.

- MARQUES, R. B., DITS, N. F., ERKENS-SCHULZE, S., VAN WEERDEN, W. M. & JENSTER, G. 2010. Bypass mechanisms of the androgen receptor pathway in therapy-resistant prostate cancer cell models. *PLoS One*, 5, e13500.
- MATSUBARA, N., CHI, K. N., OZGUROGLU, M., RODRIGUEZ-ANTOLIN, A., FEYERABEND, S., FEIN, L., ALEKSEEV, B. Y., SULUR, G., PROTHEROE, A., LI, S., MUNDLE, S., DE PORRE, P., TRAN, N. & FIZAZI, K. 2020. Correlation of Prostate-specific Antigen Kinetics with Overall Survival and Radiological Progression-free Survival in Metastatic Castration-sensitive Prostate Cancer Treated with Abiraterone Acetate plus Prednisone or Placebos Added to Androgen Deprivation Therapy: Post Hoc Analysis of Phase 3 LATITUDE Study. *Eur Urol*, 77, 494-500.
- MICHALSKI, K., RUF, J., GOETZ, C., SEITZ, A. K., BUCK, A. K., LAPA, C. & HARTRAMPF, P. E. 2021. Prognostic implications of dual tracer PET/CT: PSMA ligand and [(18)F]FDG PET/CT in patients undergoing [(177)Lu]PSMA radioligand therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 48, 2024-2030.
- MUNJAL, A. & LESLIE, S. W. 2024. Gleason Score. *StatPearls*. Treasure Island (FL).
- MURPHY, G. P., BARREN, R. J., ERICKSON, S. J., BOWES, V. A., WOLFERT, R. L., BARTSCH, G., KLOCKER, H., POINTNER, J., REISSIGL, A., MCLEOD, D. G., DOUGLAS, T., MORGAN, T., KENNY, G. M., RAGDE, H., BOYNTON, A. L. & HOLMES, E. H. 1996. Evaluation and comparison of two new prostate carcinoma markers. Free-prostate specific antigen and prostate specific membrane antigen. *Cancer*, 78, 809-18.
- NAJI, L., RANDHAWA, H., SOHANI, Z., DENNIS, B., LAUTENBACH, D., KAVANAGH, O., BAWOR, M., BANFIELD, L. & PROFETTO, J. 2018. Digital Rectal Examination for Prostate Cancer Screening in Primary Care: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Fam Med*, 16, 149-154.
- NAUTIYAL, A., JHA, A. K., MITHUN, S. & RANGARAJAN, V. 2022. Dosimetry in Lu-177-PSMA-617 prostate-specific membrane antigen targeted radioligand therapy: a systematic review. *Nucl Med Commun*, 43, 369-377.
- NELSON, W. G. 2007. Prostate cancer prevention. *Curr Opin Urol*, 17, 157-67.
- OESTERLING, J. E. 1992. Prostate-specific antigen and diagnosing early malignancies of the prostate. *J Cell Biochem Suppl*, 16H, 31-43.
- OKOBIA, M. N., ZMUDA, J. M., FERRELL, R. E., PATRICK, A. L. & BUNKER, C. H. 2011. Chromosome 8q24 variants are associated with prostate cancer risk in a high risk population of African ancestry. *Prostate*, 71, 1054-63.
- PARKER, C., HEIDENREICH, A., NILSSON, S. & SHORE, N. 2018. Current approaches to incorporation of radium-223 in clinical practice. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 21, 37-47.
- PETERS, S. M. B., MINK, M. C. T., PRIVE, B. M., DE BAKKER, M., DE LANGE, F., MUSELAERS, C. H. J., MEHRA, N., WITJES, J. A., GOTTHARDT, M., NAGARAJAH, J. & KONIJNENBERG, M. W. 2023. Optimization of the radiation dosimetry protocol in Lutetium-177-PSMA therapy: toward clinical implementation. *EJNMMI Res*, 13, 6.
- PIANOU, N. K., STAVROU, P. Z., VLONTZOU, E., RONDOGIANNI, P., EXARHOS, D. N. & DATSERIS, I. E. 2019. More advantages in detecting bone and soft tissue metastases from prostate cancer using (18)F-PSMA PET/CT. *Hell J Nucl Med*, 22, 6-9.
- RAHBAR, K., AHMADZADEHFAR, H., KRATOCHWIL, C., HABERKORN, U., SCHAFERS, M., ESSLER, M., BAUM, R. P., KULKARNI, H. R., SCHMIDT, M., DRZEZGA, A., BARTENSTEIN, P., PFESTROFF, A., LUSTER, M., LUTZEN, U., MARX, M., PRASAD, V., BRENNER, W., HEINZEL, A., MOTTAGHY, F. M.,

- RUF, J., MEYER, P. T., HEUSCHKEL, M., EVESLAGE, M., BOGEMANN, M., FENDLER, W. P. & KRAUSE, B. J. 2017. German Multicenter Study Investigating ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy in Advanced Prostate Cancer Patients. *J Nucl Med*, 58, 85-90.
- RAO, A. R., MOTIWALA, H. G. & KARIM, O. M. 2008. The discovery of prostate-specific antigen. *BJU Int*, 101, 5-10.
- RESCH, S., ZIEGLER, S. I., SHEIKH, G., UNTERRAINER, L. M., ZACHERL, M. J., BARTENSTEIN, P., BONING, G., BROSCHE-LENZ, J. & DELKER, A. 2024. Impact of the Reference Multiple-Time-Point Dosimetry Protocol on the Validity of Single-Time-Point Dosimetry for [(177)Lu]Lu-PSMA-I&T Therapy. *J Nucl Med*, 65, 1272-1278.
- RICHARDSON, T. D. & OESTERLING, J. E. 1997. Age-specific reference ranges for serum prostate-specific antigen. *Urol Clin North Am*, 24, 339-51.
- ROBERT-KOCH-INSTITUT (RKI), Z. F. K. Z. 2020a. *All cancer sites* [Online]. Berlin: Robert-Koch-Institut. Available: https://www.krebsdaten.de/Krebs/EN/Content/Cancer_sites/All_cancers/all_cancers_node.html [Accessed 2025-06-11].
- ROBERT-KOCH-INSTITUT (RKI), Z. F. K. Z. 2020b. *Prostate Cancer* [Online]. Robert-Koch-Institut. Available: https://www.krebsdaten.de/Krebs/EN/Content/Cancer_sites/Prostate_cancer/prostate_cancer_node.html [Accessed 2025-06-11].
- ROSAR, F., KRAUSE, J., BARTHOLOMA, M., MAUS, S., STEMLER, T., HIERLMEIER, I., LINXWEILER, J., EZZIDDIN, S. & KHREISH, F. 2021. Efficacy and Safety of [(225)Ac]Ac-PSMA-617 Augmented [(177)Lu]Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy in Patients with Highly Advanced mCRPC with Poor Prognosis. *Pharmaceutics*, 13.
- ROSS, J. S., SHEEHAN, C. E., FISHER, H. A., KAUFMAN, R. P., JR., KAUR, P., GRAY, K., WEBB, I., GRAY, G. S., MOSHER, R. & KALLAKURY, B. V. 2003. Correlation of primary tumor prostate-specific membrane antigen expression with disease recurrence in prostate cancer. *Clin Cancer Res*, 9, 6357-62.
- ROWE, S. P., GAGE, K. L., FARAJ, S. F., MACURA, K. J., CORNISH, T. C., GONZALEZ-ROIBON, N., GUNER, G., MUNARI, E., PARTIN, A. W., PAVLOVICH, C. P., HAN, M., CARTER, H. B., BIVALACQUA, T. J., BLACKFORD, A., HOLT, D., DANNALS, R. F., NETTO, G. J., LODGE, M. A., MEASE, R. C., POMPER, M. G. & CHO, S. Y. 2015. (1)(8)F-DCFBC PET/CT for PSMA-Based Detection and Characterization of Primary Prostate Cancer. *J Nucl Med*, 56, 1003-1010.
- SAMARATUNGA, H., DELAHUNT, B., YAXLEY, J., SRIGLEY, J. R. & EGEVAD, L. 2016. From Gleason to International Society of Urological Pathology (ISUP) grading of prostate cancer. *Scand J Urol*, 50, 325-9.
- SANDSTROM, M., GARSKE-ROMAN, U., GRANBERG, D., JOHANSSON, S., WIDSTROM, C., ERIKSSON, B., SUNDIN, A., LUNDQVIST, H. & LUBBERINK, M. 2013. Individualized dosimetry of kidney and bone marrow in patients undergoing ¹⁷⁷Lu-DOTA-octreotate treatment. *J Nucl Med*, 54, 33-41.
- SARTOR, O., DE BONO, J., CHI, K. N., FIZAZI, K., HERRMANN, K., RAHBAR, K., TAGAWA, S. T., NORDQUIST, L. T., VAISHAMPAYAN, N., EL-HADDAD, G., PARK, C. H., BEER, T. M., ARMOUR, A., PEREZ-CONTRERAS, W. J., DESILVIO, M., KPAMEGAN, E., GERICKE, G., MESSMANN, R. A., MORRIS, M. J., KRAUSE, B. J. & INVESTIGATORS, V. 2021. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 385, 1091-1103.
- SATAPATHY, S., MITTAL, B. R., SOOD, A., DAS, C. K., SINGH, S. K., MAVUDURU, R. S. & BORA, G. S. 2020. Health-Related Quality-of-Life Outcomes with Actinium-

- 225-Prostate-Specific Membrane Antigen-617 Therapy in Patients with Heavily Pretreated Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Indian J Nucl Med*, 35, 299-304.
- SATHIANATHEN, N. J., KOSCHEL, S., THANGASAMY, I. A., TEH, J., ALGHAZO, O., BUTCHER, G., HOWARD, H., KAPOOR, J., LAWRENTSCHUK, N., SIVA, S., AZAD, A., TRAN, B., BOLTON, D. & MURPHY, D. G. 2020. Indirect Comparisons of Efficacy between Combination Approaches in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Eur Urol*, 77, 365-372.
- SCHAEFFER, E. M., SRINIVAS, S., ADRA, N., AN, Y., BAROCAS, D., BITTING, R., BRYCE, A., CHAPIN, B., CHENG, H. H., D'AMICO, A. V., DESAI, N., DORFF, T., EASTHAM, J. A., FARRINGTON, T. A., GAO, X., GUPTA, S., GUZZO, T., IPPOLITO, J. E., KUETTEL, M. R., LANG, J. M., LOTAN, T., MCKAY, R. R., MORGAN, T., NETTO, G., POW-SANG, J. M., REITER, R., ROACH, M., ROBIN, T., ROSENFELD, S., SHABSIGH, A., SPRATT, D., TEPLY, B. A., TWARD, J., VALICENTI, R., WONG, J. K., SHEAD, D. A., SNEDEKER, J. & FREEDMAN-CASS, D. A. 2023. Prostate Cancer, Version 4.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*, 21, 1067-1096.
- SCHER, H. I., FIZAZI, K., SAAD, F., TAPLIN, M. E., STERNBERG, C. N., MILLER, K., DE WIT, R., MULDER, P., CHI, K. N., SHORE, N. D., ARMSTRONG, A. J., FLAIG, T. W., FLECHON, A., MAINWARING, P., FLEMING, M., HAINSWORTH, J. D., HIRMAND, M., SELBY, B., SEELY, L., DE BONO, J. S. & INVESTIGATORS, A. 2012. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med*, 367, 1187-97.
- SCHRODER, F. H., HUGOSSON, J., ROOBOL, M. J., TAMMELA, T. L., ZAPPA, M., NELEN, V., KWIATKOWSKI, M., LUJAN, M., MAATTANEN, L., LILJA, H., DENIS, L. J., RECKER, F., PAEZ, A., BANGMA, C. H., CARLSSON, S., PULITI, D., VILLERS, A., REBILLARD, X., HAKAMA, M., STENMAN, U. H., KUJALA, P., TAARI, K., AUS, G., HUBER, A., VAN DER KWAST, T. H., VAN SCHAIK, R. H., DE KONING, H. J., MOSS, S. M., AUVINEN, A. & INVESTIGATORS, E. 2014. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet*, 384, 2027-35.
- SCHWARZENBOECK, S. M., RAUSCHER, I., BLUEMEL, C., FENDLER, W. P., ROWE, S. P., POMPER, M. G., AFSHAR-OROMIEH, A., HERRMANN, K. & EIBER, M. 2017. PSMA Ligands for PET Imaging of Prostate Cancer. *J Nucl Med*, 58, 1545-1552.
- SEIFERT, R., SEITZER, K., HERRMANN, K., KESSEL, K., SCHAFERS, M., KLEESIEK, J., WECKESSER, M., BOEGEMANN, M. & RAHBAR, K. 2020. Analysis of PSMA expression and outcome in patients with advanced Prostate Cancer receiving (177)Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy. *Theranostics*, 10, 7812-7820.
- SEN, I., THAKRAL, P., TIWARI, P., PANT, V., DAS, S. S., MANDA, D. & RAINA, V. 2021. Therapeutic efficacy of (225)Ac-PSMA-617 targeted alpha therapy in patients of metastatic castrate resistant prostate cancer after taxane-based chemotherapy. *Ann Nucl Med*, 35, 794-810.
- SJOGREEN GLEISNER, K., CHOUIN, N., GABINA, P. M., CICONE, F., GNESIN, S., STOKKE, C., KONIJNENBERG, M., CREMONESI, M., VERBURG, F. A., BERNHARDT, P., EBERLEIN, U. & GEAR, J. 2022. EANM dosimetry committee recommendations for dosimetry of 177Lu-labelled somatostatin-receptor- and PSMA-targeting ligands. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 49, 1778-1809.

- STAMEY, T. A., KABALIN, J. N., FERRARI, M. & YANG, N. 1989. Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. IV. Anti-androgen treated patients. *J Urol*, 141, 1088-90.
- STRAUB, M., KUPFERSCHLAGER, J., SERNA HIGUITA, L. M., WEISSINGER, M., DITTMANN, H., LA FOUGERE, C. & FIZ, F. 2023. Dual-Time-Point Posttherapy (177)Lu-PSMA-617 SPECT/CT Describes the Uptake Kinetics of mCRPC Lesions and Prognosticates Patients' Outcome. *J Nucl Med*, 64, 1431-1438.
- STRIGARI, L., KONIJNENBERG, M., CHIESA, C., BARDIES, M., DU, Y., GLEISNER, K. S., LASSMANN, M. & FLUX, G. 2014. The evidence base for the use of internal dosimetry in the clinical practice of molecular radiotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 41, 1976-88.
- SWEAT, S. D., PACELLI, A., MURPHY, G. P. & BOSTWICK, D. G. 1998. Prostate-specific membrane antigen expression is greatest in prostate adenocarcinoma and lymph node metastases. *Urology*, 52, 637-40.
- TAYLOR, M. L., MAINOUS, A. G., 3RD & WELLS, B. J. 2005. Prostate cancer and sexually transmitted diseases: a meta-analysis. *Fam Med*, 37, 506-12.
- TERRONE, C., POGGIO, M., BOLLITO, E., CRACCO, C. M. & SCARPA, R. M. 2005. [Asymptomatic prostatitis: a frequent cause of raising PSA]. *Recenti Prog Med*, 96, 365-9.
- TRAPASSO, J. G., DEKERNION, J. B., SMITH, R. B. & DOREY, F. 1994. The incidence and significance of detectable levels of serum prostate specific antigen after radical prostatectomy. *J Urol*, 152, 1821-5.
- TSYDENOVA, I. A., IBRAGIMOVA, M. K., TSYGANOV, M. M. & LITVIAKOV, N. V. 2023. Human papillomavirus and prostate cancer: systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*, 13, 16597.
- TURKBEBY, B., ROSENKRANTZ, A. B., HAIDER, M. A., PADHANI, A. R., VILLEIRS, G., MACURA, K. J., TEMPANY, C. M., CHOYKE, P. L., CORNUD, F., MARGOLIS, D. J., THOENY, H. C., VERMA, S., BARENTSZ, J. & WEINREB, J. C. 2019. Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2. *Eur Urol*, 76, 340-351.
- UEMURA, M., WATABE, T., HOSHI, S., TANJI, R., YAGINUMA, K. & KOJIMA, Y. 2023. The current status of prostate cancer treatment and PSMA theranostics. *Ther Adv Med Oncol*, 15, 17588359231182293.
- VIOLET, J., JACKSON, P., FERDINANDUS, J., SANDHU, S., AKHURST, T., IRAVANI, A., KONG, G., KUMAR, A. R., THANG, S. P., EU, P., SCALZO, M., MURPHY, D., WILLIAMS, S., HICKS, R. J. & HOFMAN, M. S. 2019. Dosimetry of (177)Lu-PSMA-617 in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Correlations Between Pretherapeutic Imaging and Whole-Body Tumor Dosimetry with Treatment Outcomes. *J Nucl Med*, 60, 517-523.
- VOLTER, F., MITTLMEIER, L., GOSEWISCH, A., BROSCHE-LENZ, J., GILDEHAUS, F. J., ZACHERL, M. J., BEYER, L., STIEF, C. G., HOLZGREVE, A., RUBENTHALER, J., CYRAN, C. C., BONING, G., BARTENSTEIN, P., TODICA, A. & ILHAN, H. 2021. Correlation of an Index-Lesion-Based SPECT Dosimetry Method with Mean Tumor Dose and Clinical Outcome after (177)Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy. *Diagnostics (Basel)*, 11.
- VON EYBEN, F. E., ROVIELLO, G., KILJUNEN, T., UPRIMNY, C., VIRGOLINI, I., KAIREMO, K. & JOENSUU, T. 2018. Third-line treatment and (177)Lu-PSMA radioligand therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 45, 496-508.

- VOTER, A. F., WERNER, R. A., PIENTA, K. J., GORIN, M. A., POMPER, M. G., SOLNES, L. B. & ROWE, S. P. 2022. Piflufolastat F-18 ((18)F-DCFPyL) for PSMA PET imaging in prostate cancer *Expert Rev Anticancer Ther*, 22, 681-694.
- WEINEISEN, M., SCHOTTELIUS, M., SIMECEK, J., BAUM, R. P., YILDIZ, A., BEYKAN, S., KULKARNI, H. R., LASSMANN, M., KLETTE, I., EIBER, M., SCHWAIGER, M. & WESTER, H. J. 2015. 68Ga- and 177Lu-Labeled PSMA I&T: Optimization of a PSMA-Targeted Theranostic Concept and First Proof-of-Concept Human Studies. *J Nucl Med*, 56, 1169-76.
- WERTZ, K., SILER, U. & GORALCZYK, R. 2004. Lycopene: modes of action to promote prostate health. *Arch Biochem Biophys*, 430, 127-34.
- WRIGHT, G. L., JR., HALEY, C., BECKETT, M. L. & SCHELLHAMMER, P. F. 1995. Expression of prostate-specific membrane antigen in normal, benign, and malignant prostate tissues. *Urol Oncol*, 1, 18-28.
- WU, I. & MODLIN, C. S. 2012. Disparities in prostate cancer in African American men: what primary care physicians can do. *Cleve Clin J Med*, 79, 313-20.
- YADAV, M. P., BALLAL, S., SAHOO, R. K., TRIPATHI, M., SETH, A. & BAL, C. 2020. Efficacy and safety of (225)Ac-PSMA-617 targeted alpha therapy in metastatic castration-resistant Prostate Cancer patients. *Theranostics*, 10, 9364-9377.
- ZACHERL, M. J., GILDEHAUS, F. J., MITTLMEIER, L., BONING, G., GOSEWISCH, A., WENTER, V., UNTERRAINER, M., SCHMIDT-HEGEMANN, N., BELKA, C., KRETSCHMER, A., CASUSCELLI, J., STIEF, C. G., UNTERRAINER, M., BARTENSTEIN, P., TODICA, A. & ILHAN, H. 2021. First Clinical Results for PSMA-Targeted alpha-Therapy Using (225)Ac-PSMA-I&T in Advanced-mCRPC Patients. *J Nucl Med*, 62, 669-674.
- ZEEGERS, M. P., JELLEMA, A. & OSTRER, H. 2003. Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis. *Cancer*, 97, 1894-903.
- ZHANG, H., MESSING, E. M., TRAVIS, L. B., HYRIEN, O., CHEN, R., MILANO, M. T. & CHEN, Y. 2013. Age and Racial Differences among PSA-Detected (AJCC Stage T1cN0M0) Prostate Cancer in the U.S.: A Population-Based Study of 70,345 Men. *Front Oncol*, 3, 312.
- ZHANG-YIN, J. 2024. Lutetium-177-Prostate-Specific Membrane Antigen Radioligand Therapy: What Is the Value of Post-Therapeutic Imaging? *Biomedicines*, 12.

7. Erklärung zum Eigenanteil

Die Promovierende war eigenständig an der Auswertung posttherapeutischer SPECT/CT-Daten von Patienten beteiligt, die zwischen April 2016 und September 2020 am Universitätsklinikum Tübingen in der Abteilung für Nuklearmedizin und Klinische Molekulare Bildgebung therapiert wurden. Diese Arbeit erfolgte unter der Anleitung von Dr. Francesco Fiz (Facharzt für Nuklearmedizin, derzeit tätig am Ente Ospedaliero „Ospedali Galliera“ (öffentliches Krankenhaus in Genua), Dipl.-Phys. Jürgen Kupferschläger (Medizinphysikexperte) und Prof. Dr. med. Christian la Fougère (Ärztlicher Direktor der Nuklearmedizin und Klinischen Molekularen Bildgebung).

Die Hypothesenentwicklung, Literaturrecherche und Interpretation der Ergebnisse wurden eigenständig in enger Zusammenarbeit mit Prof. Dr. med. Christian la Fougère und Dr. Francesco Fiz erarbeitet. Sämtliche Auswertungen der klinischen Bilddatensätze wurden nach Einarbeitung durch Dr. Francesco Fiz, Dipl.-Ing. Martin Bökle (Medizinphysikexperte) und Dipl.-Phys. Jürgen Kupferschläger eigenständig von der Promovierenden durchgeführt.

Die statistische Auswertung sowie die Auswahl der geeigneten statistischen Verfahren wurden in enger Beratung mit dem Institut für Biometrie, durch Frau Dr. Lina Maria Serna Higuita (Ärztin) durchgeführt. Die Ausführung der statistischen Auswertung erfolgte eigenständig durch die Promovierende in Rücksprache mit Frau Dr. Lina Maria Serna Higuita und Herrn Dr. Francesco Fiz.

Die Diskussion der Ergebnisse fand regelmäßig in persönlichen Treffen und in Rücksprache mit den Betreuenden Dr. Francesco Fiz und Prof. Dr. med. Christian la Fougère statt.

Zur sprachlichen Optimierung (Grammatik, Satzbau und Ausdruck) wurde unterstützend die Software ChatGPT (OpenAI, Stand 2025) eingesetzt, wobei die inhaltliche Ausarbeitung, Struktur und wissenschaftliche Argumentation der Arbeit vollständig eigenständig und ohne inhaltliche Einflussnahme von Künstlicher Intelligenz (KI) -basierter Software erstellt wurde.

Teile dieser Dissertation basieren auf bereits veröffentlichten Ergebnissen, die im Rahmen einer früheren wissenschaftlichen Arbeit publiziert wurden. Alle verwendeten Quellen und Daten sind entsprechend zitiert und korrekt angegeben.

Ich, Manuela Katharina Straub, versichere, das Manuskript selbstständig nach Anleitung durch Prof. Dr. med. Christian la Fougère und Dr. Francesco Fiz verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den _____
(Manuela Katharina Straub)

8. Veröffentlichungen

Das vorliegende Manuskript zur Erlangung des Doktorgrades wurde in Anlehnung an die bereits veröffentlichte wissenschaftliche Arbeit, die im Jahr 2023 im Journal of Nuclear Medicine publiziert wurde, verfasst (Straub et al., 2023). Übernommene Textpassagen, Abbildungen und Tabellen wurden entsprechend gekennzeichnet. Die Erlaubnis zur Zweitveröffentlichung besteht laut den „permission policies“ des Journals, das schriftliche Einverständnis zur Secondary publication wurde per Mail erhalten (<https://jnm.snmjournals.org/page/permissions>). Das wissenschaftliche Paper wurde im April 2024 durch die „Society of nuclear medicine & molecular imaging“ mit dem Alavi-Mandell Award ausgezeichnet.