



Fakultät für Medizin der Technischen Universität München
Klinik und Poliklinik für Urologie des Klinikums rechts der Isar
der Technischen Universität München
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Jürgen E. Gschwend)

Habilitationsschrift

Radioligandentherapie des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms

Kumulative Habilitation
zur Erlangung der Venia Legendi für das Fach Urologie
der medizinischen Fakultät der Technischen Universität München

Fachmentorat:

Univ.-Prof. Dr. med. Jürgen E. Gschwend
Klinik und Poliklinik für Urologie
Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München

Apl. Prof. Dr. med. Matthias Eiber
Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin
Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München

Apl. Prof. Dr. med. Konrad Stock
Abteilung für Nephrologie
Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München

Von

Dr. med. Robert Ludwig Tauber
vorgelegt 2023

Inhalt

2	Vorwort.....	3
3	Einleitung und Zielsetzung	4
3.1	Das Prostatakarzinom	4
3.1.1	Epidemiologische Daten	4
3.1.2	Diagnostische Untersuchungen	6
3.1.3	Stadieneinteilung des metastasierten Prostatakarzinoms.....	11
3.1.4	Therapieoptionen des metastasierten Prostatakarzinoms	14
3.2	Radioligandentherapie (RLT)	15
3.2.1	Hintergrund	15
3.2.2	PSMA-Liganden.....	15
3.2.3	Lutetium und Actinium	17
3.2.4	PSMA-Liganden-Therapie	18
3.3	Zielsetzung der wissenschaftlichen Arbeiten.....	20
4	Arbeiten zur Radioligandentherapie des Prostatakarzinoms.....	21
4.1	Erste Erfahrungen mit der PSMA-Lutetium-Liganden-Therapie	22
4.1.1	Hintergrund:	22
4.1.2	Material und Methoden:	22
4.1.3	Ergebnisse:	23
4.1.4	Fazit:	27
4.2	Die ersten hundert Patienten behandelt mit der PSMA-Lutetium-Liganden-Therapie – eine große, retrospektive Analyse.....	28
4.2.1	Hintergrund:	28
4.2.2	Material und Methoden:	28
4.2.3	Ergebnisse:	29
4.2.4	Fazit:	32
4.3	Wie reagieren betagte und komorbide Prostatakarzinompatienten auf eine PSMA-Lutetium-Liganden-Therapie?.....	33
4.3.1	Hintergrund:	33
4.3.2	Material und Methoden:	33
4.3.3	Ergebnisse:	34
4.3.4	Fazit:	37
4.4	Kann eine PSMA-Lutetium-Therapie nach Pausierung der Behandlung erneut sinnvoll durchgeführt werden?	38
4.4.1	Hintergrund:	38
4.4.2	Material und Methoden:	38

4.4.3	Ergebnisse:.....	38
4.4.4	Fazit:.....	41
4.5	Nephrotoxizität und Verschlechterung der Nierenfunktion als Spätfolge einer PSMA-Lutetium-Liganden-Therapie.....	42
4.5.1	Hintergrund:.....	42
4.5.2	Material und Methoden:.....	42
4.5.3	Ergebnisse:.....	43
4.5.4	Fazit:.....	45
4.6	Erste Erfahrungen mit einer PSMA-Actinium-Liganden-Therapie.....	46
4.6.1	Hintergrund:.....	46
4.6.2	Material und Methoden:.....	46
4.6.3	Ergebnisse:.....	47
4.6.4	Fazit:.....	50
5	Diskussion.....	51
5.1	Hintergrund.....	51
5.2	Weiterentwicklung der Radioligandentherapie.....	53
5.2.1	Verwendung eines anderen Isotops.....	53
5.2.2	Andere Isotope.....	54
5.2.3	Liganden.....	55
5.2.4	Targets.....	55
5.2.5	Kombinationen.....	56
6	Zusammenfassung und Ausblick.....	57
7	Literaturverzeichnis.....	58
8	Abbildungsverzeichnis.....	62
9	Tabellenverzeichnis.....	64
10	Abkürzungsverzeichnis.....	65
11	Verzeichnis der wissenschaftlichen Publikationen mit Autorenschaft (Originalarbeiten):.....	67
11.1	Erst- oder Letztautorenschaften:.....	67
11.2	Co-Autorenschaften:.....	69
12	Lebenslauf.....	78
13	Anhang mit den für die Habilitationsschrift relevanten Publikationen.....	80

2 Vorwort

Die vorliegende Habilitationsschrift umfasst einen Ausschnitt meiner wissenschaftlichen Tätigkeit der letzten Jahre. Es handelt sich hierbei ausschließlich um Originalarbeiten, die vor Veröffentlichung ein Peer-Review-Verfahren durchlaufen haben und im Onlineverzeichnis von MEDLINE und PUBMED gelistet sind.

Wissenschaftlich fokussieren sich diese Arbeiten auf die Radioligandentherapie des metastasierten Prostatakarzinoms. Die wissenschaftliche Arbeitsgruppe wird gebildet von den Kliniken der Urologie und Nuklearmedizin so wie der Abteilung für Nephrologie des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München in Zusammenarbeit mit dem Lehrstuhl für Pharmazeutische Radiochemie der Technischen Universität München. Bei der therapeutischen Verwendung des Radioisotops ²²⁵Actinium besteht zudem eine Kooperation mit dem Joint Research Centre for Nuclear Safety and Security der Europäischen Kommission in Karlsruhe.

Mit besonderer Unterstützung und Förderung meines Klinikdirektors und Leiters des Fachmentorats Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Jürgen E. Gschwend sowie des Fachmentors apl. Prof. Dr. med. Matthias Eiber wurde es mir ermöglicht, diese Arbeiten erfolgreich durchzuführen, zu publizieren und auf nationalen sowie internationalen Kongressen vorzustellen, wofür ich Ihnen sehr dankbar bin.

3 Einleitung und Zielsetzung

3.1 Das Prostatakarzinom

3.1.1 Epidemiologische Daten

Das Prostatakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung des Mannes. Nach den aktuellen Zahlen des Robert-Koch-Instituts entfielen 24,6% der Krebsneuerkrankungen bei Männern auf das Prostatakarzinom (Abb. 1). Im Vergleich zu anderen malignen Erkrankungen ist es zwar mit einer relativ besseren Prognose assoziiert. Dennoch steht es bei den Krebssterbefällen bei Männern an 2. Stelle nach dem Lungenkarzinom (Abb. 2).

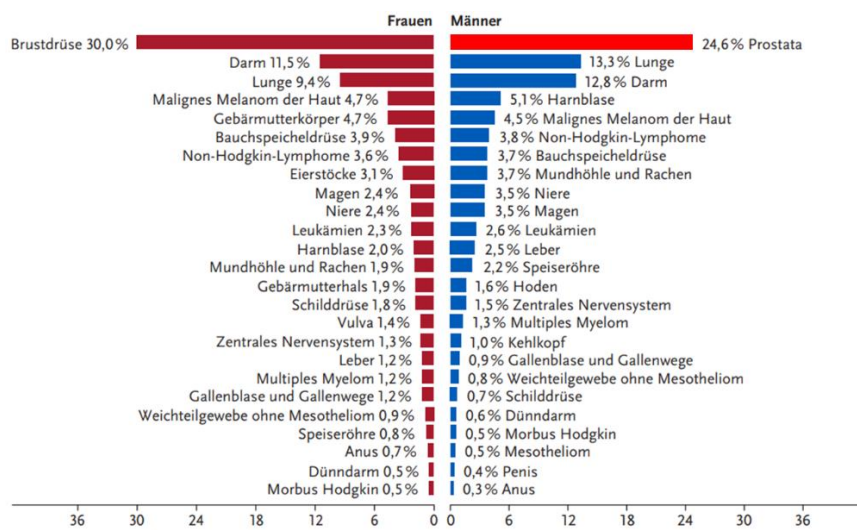


Abbildung 1 Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2018 (Erdmann et al., 2021)

Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebssterbefällen in Deutschland 2018

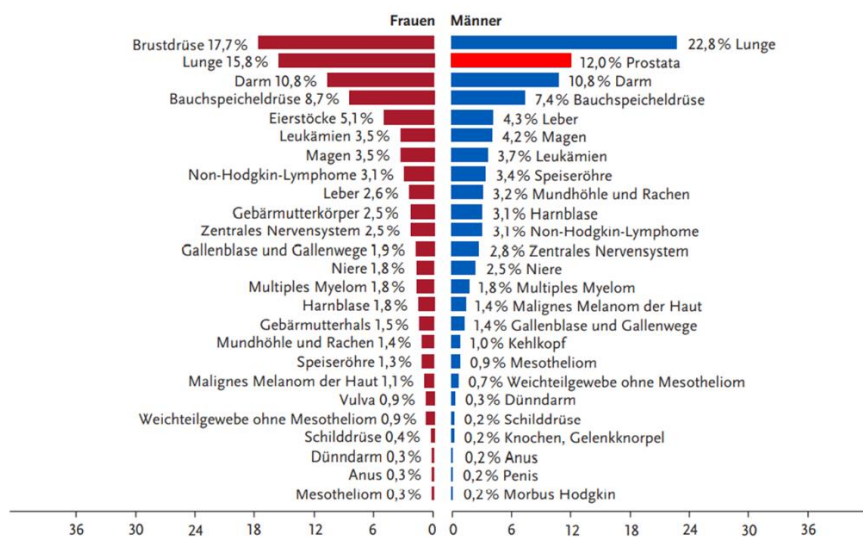


Abbildung 2 Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebssterbefällen in Deutschland 2018 (Erdmann et al., 2021)

Die Zahl der Prostatakarzinomneuerkrankungen betrug in Deutschland im Jahr 2018 rund 65.200 Fälle. Betroffen sind vor allem Männer in höherem Alter. Die Erkrankung tritt vor dem 50. Lebensjahr nur selten auf. Das relative 5-Jahres-Überleben des Prostatakarzinoms ist in frühen Krankheitsstadien annähernd 100%. Bei Patienten mit Lymphknoten- oder Fernmetastasen (Stadium IV) liegt die 5-Jahres-Überlebenschance dagegen unter 60% (Abb. 3) (Erdmann et al., 2021).

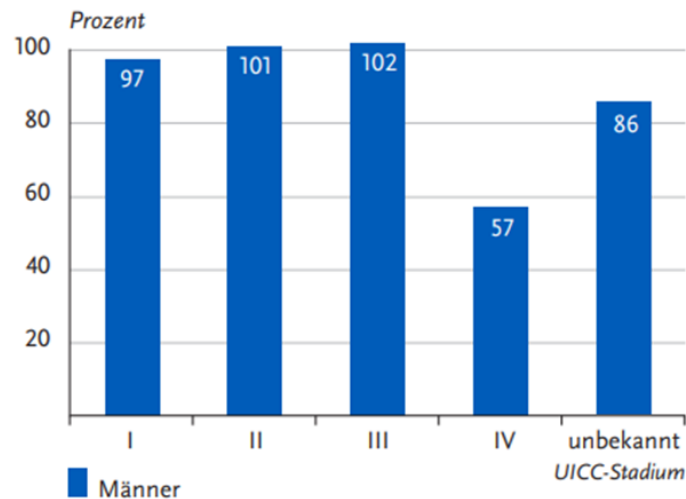


Abbildung 3 Relatives 5-Jahres-Überleben nach UICC-Stadium (7. Auflage TNM), ICD-10 C61, Deutschland 2016–2018 (Erdmann et al., 2021)

Trotz intensiver Aufklärungskampagnen und Früherkennungsprogramme werden bei fast 20% der betroffenen Männer bei der Erstdiagnose bereits Metastasen entdeckt (Erdmann et al., 2021).

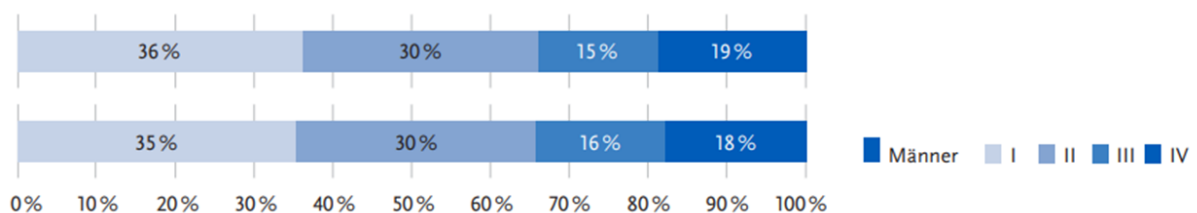


Abbildung 4 Verteilung der UICC-Stadien bei Erstdiagnose, ICD-10 C61, Deutschland 2017 – 2018 oben: nach 7. Auflage TNM; unten: nach 8. Auflage TNM.

3.1.2 Diagnostische Untersuchungen

Neben der Anamnese und klinisch-körperlichen Untersuchung bilden gegenwärtig folgende drei Untersuchungen die wichtigsten Grundpfeiler der Diagnostik des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft & AWMF), 2021):

- Bestimmung des Prostata-spezifischen Antigens (PSA) im Serum
- Klassische bildgebende Diagnostik mittels Computertomographie und Skelettszintigraphie
- Positronen Emissionstomographie (PET) zur Detektion des Prostata-spezifischen Membranantigens (PSMA)

Um die Originaldaten verstehen und bewerten zu können, die im Hauptabschnitt dieser Habilitationsschrift gezeigt werden, soll kurz auf diese wichtigen Untersuchungen eingegangen werden.

3.1.2.1 PSA-Wert-Bestimmung

Beim Prostata-spezifischen Antigen (PSA) handelt es sich um ein Enzym (Kallikrein-3) das physiologischerweise sehr spezifisch von Prostatakarzinomzellen gebildet und vorwiegend in die Drüsengänge der Prostata sezerniert wird. Als Serinprotease dient es der Verflüssigung des Ejakulats. Synthese und Sekretion werden über Androgene gesteuert. Gewisse PSA-Mengen werden auch in das Blut abgegeben und können dort gemessen werden. Gering oder mäßig erhöhte Serum-PSA-Werte (<10 ng/ml) können Folge einer gutartigen Veränderung sein (z.B. vergrößerte Prostata, Entzündung). Da Prostatakarzinomzellen aber auch PSA bilden und sezernieren, können leicht erhöhte Werte bereits auf ein Prostatakarzinom hinweisen. Stark erhöhte PSA-Werte sind in den meisten Fällen mit einer Prostatakarzinomerkrankung assoziiert, wobei die Tumorlast in der Regel mit der Höhe des PSA-Werts korreliert. Die PSA-Wert-Bestimmung ist deshalb nicht nur von großem Nutzen bei der Erkennung eines Prostatakarzinoms, sondern sie eignet sich auch als ein guter Marker für den Therapieverlauf. Ein steigender PSA-Wert ist gewöhnlich mit einer Tumorprogression und ein fallender mit einem Therapieansprechen und damit mit einer Prognoseverbesserung assoziiert. Zu beachten ist allerdings, dass es sich streng genommen bei der PSA-Wert-Bestimmung nicht um einen Tumormarker, sondern um einen Prostatazellmarker handelt. Bei besonders aggressiven Entdifferenzierungen wird die PSA-Synthese in den Tumorzellen heruntergefahren. Bei einer metastasierten

Prostatakarzinomerkrankung können deshalb keine Normwerte, sondern nur Richtwerte definiert werden. Ein direkter Vergleich mit Vor- oder Folgewerten ist sinnvoll. Ein zusammenhangsloser Vergleich von PSA-Werten verschiedener Patienten muss aber kritisch bewertet werden. In Therapiestudien wird der Abfall des PSA-Werts häufig als Surrogatparameter verwendet. Die Höhe des PSA-Wert-Abfalls kann dann als Studienendpunkt festgelegt werden (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft & AWMF), 2021).

3.1.2.2 Klassische Staging-Diagnostik mittels Computertomographie und Skelettszintigraphie

Die klassische bildgebende Diagnostik zur Beurteilung der Tumorsituation und -ausbreitung wird beim Prostatakarzinom mittels Computertomographie (CT) und Skelettszintigraphie gemacht. Bei der CT werden mit Hilfe eines rotierenden Röntgengerätes Querschnitte durch den Körper erstellt und bildgebend dargestellt. In einzelnen Situationen und bei speziellen Fragestellungen z.B. bei der Beurteilung des Spinalkanals ist eine Magnetresonanztomographie (MRT, Kernspintomographie) der CT überlegen.

Bei der Skelettszintigraphie werden mit dem Radionuklid ^{99m}Tc markierte Phosphatverbindungen appliziert, die sich in gut durchbluteten und aktiven Knochenmetastasen anreichern (z.B. ^{99m}Tc Methylene Bisphosphonat (^{99m}Tc -MDP)). Gerade bei osteoplastischen Metastasen können diese dann mit hoher Sensitivität und Spezifität nachgewiesen werden. In einer Metaanalyse konnte eine kombinierte Sensitivität und Spezifität von 79% (95% CI: 73-83%) und 82% (95% CI: 78-85%) ermittelt werden (Shen, Deng, Hu, & Jia, 2014). Gemäß der interdisziplinären S3-Leitlinie soll eine Skelettszintigraphie bei folgenden Veränderungen durchgeführt werden (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft & AWMF), 2021):

5.24	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2018
Empfehlungsgrad B	Patienten mit einem histologisch gesicherten Prostatakarzinom und einem PSA-Wert von > 10 ng/ml oder einem Gleason-Score \geq 8 oder einer T-Kategorie cT3/4 oder Knochenschmerzen sollten eine Skelettszintigraphie erhalten.	
Level of Evidence 2++	Literatur: [198-200]	
	Gesamtabstimmung: 85 %	

Tabelle 1 S3-Leitlinienempfehlung zur Stagingdiagnostik mittels Skelettszintigraphie

3.1.2.3 PSMA-PET-Diagnostik

3.1.2.3.1 Positronen-Emissions-Tomographie

Bei der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) wird die Entstehung von Positronen bei der Umwandlung spezieller radioaktiver Isotope (Radionuklide) ausgenutzt. Bei diesem β^+ -Zerfall wandelt sich ein Proton in ein Neutron um, wobei ein Positron und ein Elektron-Neutrino freigesetzt werden ($p \rightarrow n + e^+ + \nu_e$). Die Positronen treffen sofort auf fast ubiquitär vorhandene Elektronen. Dabei lösen sich die beiden Teilchen förmlich gegenseitig auf (Annihilation), und es entsteht eine sekundäre Vernichtungsstrahlung, bei der zwei hochenergetische Photonen (je 511 keV) in entgegengesetzter Richtung freigesetzt werden.

Bei der PET-Diagnostik wird dem Patienten ein spezielles Radiopharmakon verabreicht, an das ein Positronen emittierendes Radionuklid gebunden ist (z.B. ^{18}F oder ^{68}Ga). Die verwendeten Tracer können sich je nach Fragestellung oder Aufgabe unterscheiden. So werden beispielsweise das unspezifische 18FluorDesoxGlucose (FDG) oder aber auch spezifische Liganden verwendet. Im PET-Detektor kann anhand der Laufzeit und der Position der beiden auftreffenden Photonen der genaue Ort des β^+ -Zerfalls nachgewiesen und bildlich dargestellt werden (Abb. 5).

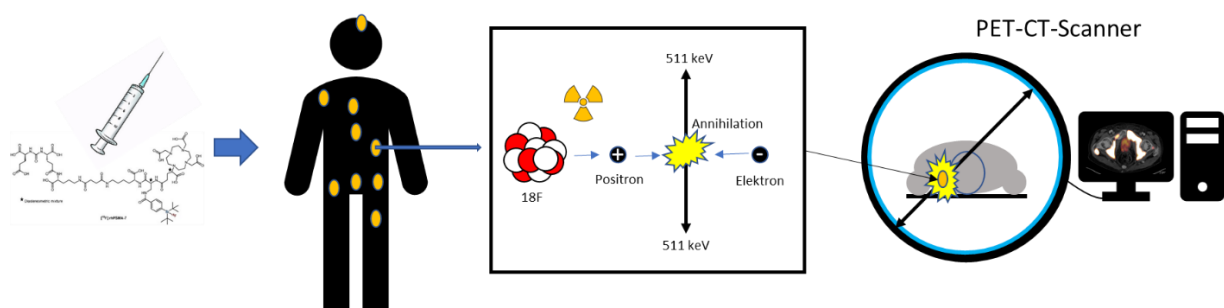


Abbildung 5 Prinzip der PET-Diagnostik

3.1.2.3.2 Das Prostata spezifische Membranantigen (PSMA)

Das Prostata spezifische Membranantigen (PSMA, Synonyme: Glutamatcarboxydase II, Folathydrolase I) ist ein 750 Aminosäure großes, transmembranäres Oberflächenprotein, das vom Gen FOLH1 auf Chromosom 11 (p11.12) codiert wird. Das PSMA wird typischerweise von Prostatazellen gebildet und ist in Prostatakarzinomzellen sehr häufig überexprimiert. Anders als es der Name aber suggeriert, kommt das Protein physiologischerweise in hoher Expression nicht nur in auf Prostatazellen, sondern auch in einigen anderen Organen wie die Speichel- und Tränendrüsen, den Nieren oder dem Duodenum vor. Es wird auch auf Endothelien

insb. in Tumorgefäßen gefunden. Da eine Expression in Lymphknoten oder Knochen, den Hauptmetastasierungsorten des Prostatakarzinoms, kaum vorhanden ist, eignet sich das PSMA-Protein sowohl zur Diagnostik als auch zur Therapie. Der extrazelluläre Anteil besteht aus 3 verschiedenen Domänen (Abb. 6). Es wurden sowohl Liganden als auch Antikörper entwickelt, die spezifisch an die extrazelluläre Proteasedomäne binden (Maurer, Eiber, Schwaiger, & Gschwend, 2016).

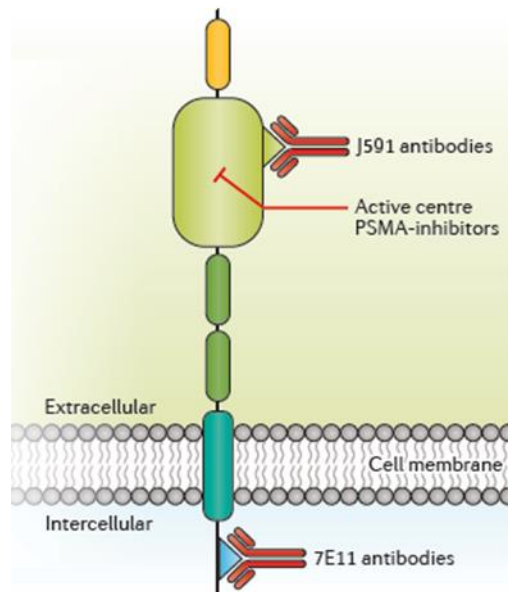


Abbildung 6 Schematische Darstellung des PSMA-Proteins mit Bindungsstellen (Maurer et al., 2016)

3.1.2.3.3 PSMA-PET-Diagnostik

Seit geraumer Zeit bestehen Bemühungen, die klassische Ausbreitungsdiagnostik bei Tumorerkrankungen zu verbessern und die PET-Bildgebung in die Diagnostik zu integrieren. Dazu wurden Geräte entwickelt, bei denen PET-Untersuchung und Schnittbildgebung (CT oder MRT) miteinander kombiniert werden. So können die in der PET nachgewiesenen aktiven Herde anatomisch exakt lokalisiert werden. Zusätzlich können CT und MRT diagnostisch ausgelesen werden.

Prostatakarzinomzellen haben typischerweise einen geringen Glucose-Metabolismus. Die breite Anwendung von FDG als Tracer für die PET-Untersuchung war deshalb unbefriedigend (Effert et al., 1996; Schoder et al., 2005). Vielversprechender waren die Ergebnisse für die Cholin-PET-CT. Cholin ist ein essentieller Bestandteil der Zellmembran. Der Cholin-Umsatz ist bei gesteigerter Zellproliferation erhöht. Bei der Verwendung von ^{18}F - oder ^{11}C -markiertem Cholin als Tracer konnte in einer Metaanalyse für die Detektion von Knochenmetastasen beim Prostatakarzinom eine

gepoolte Sensitivität und Spezifität von 91% (95% CI: 83-96%) und 99% (95% CI: 93-100%) erreicht werden (Shen et al., 2014). In anderen Untersuchungen konnte allerdings keine signifikant bessere Sensitivität der Cholin-PET/CT gegenüber der Skelettszintigraphie nachgewiesen werden (Picchio et al., 2012).

Der Durchbruch für die PET-Diagnostik des Prostatakarzinoms gelang mit der Entwicklung von gegen das PSMA-Protein gerichteten Liganden. Inzwischen wurden zahlreiche PSMA-Liganden entwickelt und zur Diagnostik etabliert (Afshar-Oromieh et al., 2019): ^{68}Ga -PSMA-11, ^{68}Ga -PSMA-I&T, ^{68}Ga -PSMA-617, ^{18}F -DCFBC, ^{18}F -DCFPyL, ^{18}F -PSMA-1007, ^{18}F -rhPSMA-7 (Abb. 7) und ^{18}F -JK-PSMA-7.



Abbildung 7 PSMA-PET-Bildgebung eines Prostatakarzinompatienten mit Knochenmetastasen (^{18}F -rhPSMA-7-Ligand)

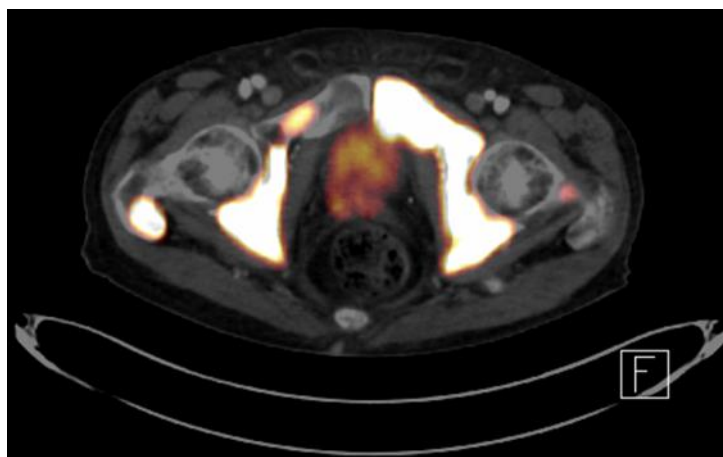


Abbildung 8 PSMA-PET-CT-Querschnitt mit Nachweis einer ausgedehnten, ossären Metastasierung des Beckenskeletts mit hoher PSMA-Expression

Im Vergleich zur klassischen Staging-Diagnostik (CT und Skelettszintigraphie) weist die PSMA-PET/CT höhere Detektionsraten bei guter Sensitivität und exzellenter Spezifität auf (Corfield, Perera, Bolton, & Lawrentschuk, 2018). Bei einer von unserer Einleitung und Zielsetzung

Arbeitsgruppe durchgeführten Studie wurde die ^{68}Ga -PSMA PET/CT mit der Skelettszintigraphie verglichen. Es fand sich bei einer Regionen basierten Analyse eine Sensitivität und Spezifität für die PET/CT von 98,8% (97,2-99,6%) und 98,7% (97,8-99,5%), für die Skelettszintigraphie von 82,4% (78,4-86,0) und 97,9% (96,5-98,8%) (Pyka et al., 2016). Kürzlich wurde eine prospektive, randomisierte multizentrische Studie veröffentlicht, in der 302 Patienten mit einem Hochrisiko-Prostatakarzinom vor kurativer Therapie entweder mit klassischer Bildgebung oder mit einer ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT untersucht worden waren (proPSMA) (Hofman et al., 2020). Bezogen auf Lymphknoten und Fernmetastasen war die PET/CT der klassischen Diagnostik in puncto Genauigkeit (accuracy), Sensitivität und Spezifität signifikant überlegen. Die Ergebnisse der ^{68}Ga -PSMA PET/CT führten außerdem häufiger zu einer Anpassung der geplanten Therapie als die Befunde der konventionellen Diagnostik 28% (95% CI: 21–36) vs. 15% (95% CI: 10–22), $p = 0.08$.

Aufgrund der inzwischen wissenschaftlich untermauerten Überlegenheit löst die PSMA-PET/CT Diagnostik zunehmend die klassische Staging-Diagnostik mittels CT und Skelettszintigraphie in allen Krankheitsstadien ab. Da allerdings bislang den publizierten Therapiestudien eine konventionelle Bildgebung zu Grunde lag, kann die Interpretation von PSMA-PET/CT Befunden und die Indikationsstellung für Therapien schwierig sein.

3.1.3 Stadieneinteilung des metastasierten Prostatakarzinoms

Die Einteilung des Prostatakarzinoms nach Stadien kann je nach Situation und Fragestellung unterschiedlich vorgenommen werden. Weite Anwendung bei der primären Diagnostik findet die TNM-Klassifikation der UICC (Tab. 2) ((UICC), January 6, 2017), auf deren Basis eine Prognose orientierte Stadieneinteilung vorgenommen werden kann:

- Stadium I: T1-2a N0 M0
- Stadium II: T2b-c N0 M0
- Stadium III: T3 N0 M0
- Stadium IV: T4 N0 M0 oder T1-4 N1 M0 oder T1-4 N0-1 M1

T - Primary Tumour (stage based on digital rectal examination [DRE] only)	
TX	Primary tumour cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumour
T1	Clinically inapparent tumour that is not palpable
T1a	Tumour incidental histological finding in 5% or less of tissue resected
T1b	Tumour incidental histological finding in more than 5% of tissue resected
T1c	Tumour identified by needle biopsy (e.g. because of elevated prostate-specific antigen [PSA])
T2	Tumour that is palpable and confined within the prostate
T2a	Tumour involves one half of one lobe or less
T2b	Tumour involves more than half of one lobe, but not both lobes
T2c	Tumour involves both lobes
T3	Tumour extends palpably through the prostatic capsule
T3a	Extracapsular extension (unilateral or bilateral)
T3b	Tumour invades seminal vesicle(s)
T4	Tumour is fixed or invades adjacent structures other than seminal vesicles: external sphincter, rectum, levator muscles, and/or pelvic wall
N - Regional (pelvic) Lymph Nodes¹	
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Regional lymph node metastasis
M - Distant Metastasis²	
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis
M1a	Non-regional lymph node(s)
M1b	Bone(s)
M1c	Other site(s)

¹ Metastasis no larger than 0.2 cm can be designated pNmi.

² When more than one site of metastasis is present, the most advanced category is used. (p)M1c is the most advanced category.

Tabelle 2 TNM-Klassifikation für das Prostatakarzinom. UICC 8. Auflage 2017

In der metastasierten Situation kann zunächst unterschieden werden, ob die Metastasen bereits bei der Diagnosestellung vorhanden waren oder erst im weiteren Krankheitsverlauf aufgetreten sind (synchrone Metastasierung vs. metachrone Metastasierung).

Das metastasiertes Prostatakarzinom wird wiederum je nach Ansprechen auf eine Androgendeprivationstherapie in drei verschiedene Stadien unterteilt:

- metastasiertes, hormonsensitives Prostatakarzinom (mHSPC)
- nicht metastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom (nmCRPC)
- metastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom (mCRPC)

Das CRPC-Stadium wird durch die Europäische Urologen Assoziation folgendermaßen definiert (EAU, 2023):

Serum Testosteronspiegel im Kastrationsbereich: <0,5 ng/ml oder 1,7 nmol/L

Zusätzlich entweder:

- Biochemische Progression: Drei konsekutive PSA-Anstiege mit mind. einer Woche Abstand, zwei Anstiege mit 50% Anstieg über dem Nadir und PSA > 2 ng/ml

oder

- Radiologische Progression: Nachweis neuer Tumorerläsionen: entweder zwei oder mehr neue Knochenmetastasen in der Skelettszintigraphie oder neue nach RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)-Kriterien beurteilbare Weichteilmetastase.

Das nmCRPC-Stadium stellt eine Besonderheit dar. Aufgrund steigender PSA-Werte unter Androgendeprivationstherapie werden die Kriterien für ein CRPC erfüllt. Bildgebend kann aber keine Tumorerläsion nachgewiesen werden. Ein kleines Lokalrezidiv oder Mikrometastasen bleiben der konventionellen Staging-Bildgebung verborgen. Seit Etablierung der wesentlich Sensitiveren PSMA-PET/CT-Diagnostik ist das Vorhandensein eines nmCRPC-Stadiums eine Seltenheit geworden.

Im mHSPC-Stadium haben sich zwei Einteilungen durchgesetzt, die ursprünglich für das Design bestimmter Studien definiert worden sind:

Nach den Kriterien der CHAARTED-Studie wird eine hohe von einer niedrigen Tumorerlast unterschieden (Sweeney et al., 2015):

Patienten mit hoher Tumorerlast:

- mindestens vier Knochenmetastasen, davon mindestens eine außerhalb des Achsenskeletts bzw. Beckens
- und/oder viszerale Metastasen

Nach den Kriterien der LATITUDE-Studie wird ein hohes von einem niedrigen Risiko unterschieden (Fizazi et al., 2017):

Hohes Risiko definiert als das Vorhandensein von mind. zwei der drei Parameter:

- Gleason 8 – 10
- mind. drei Knochenmetastasen
- viszerale Metastasen.

3.1.4 Therapieoptionen des metastasierten Prostatakarzinoms

Die Therapielandschaft des metastasierten Prostatakarzinoms hat sich in den vergangenen Jahren dramatisch verändert. Während 2006 als lebensverlängernde, zugelassene Therapieoptionen im mHSPC-Stadium nur die Androgendeprivation und im mCRPC-Stadium nur die Docetaxel-Chemotherapie zur Verfügung standen, stehen heute in allen Krankheitsstadien verschiedene, teilweise sequentiell verwendbare Behandlungsalternativen zur Verfügung. Dazu zählen moderne Medikamente, die die Androgensynthese oder den Androgenrezeptor inhibieren (Abirateron, Apalutamid, Enzalutamid, Darolutamid), die Zytostatika Docetaxel und Cabazitaxel, PARP (Poly (ADP-ribose)-Polymerase)-Inhibitoren (z.B. Olaparib) und das Radioisotop Radium-223-Dichlorid. Im Dezember 2022 wurde auch die PSMA-Lutetium-Liganden-Therapie mit dem Liganden ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 nach Vorbehandlung mit einer modernen Hormontherapie und einer Docetaxel-Chemotherapie zur Behandlung des mCRPC bei Nachweis von PSMA-exprimierenden Tumorherden in der PSMA-PET/CT von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) zugelassen. Abbildung 9 gibt einen Überblick über die aktuelle Therapielandschaft des Prostatakarzinoms Stand Mai 2023. Aktuelle Behandlungsempfehlungen können den gängigen Leitlinien entnommen werden (EAU, 2023; Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft & AWMF), 2021).

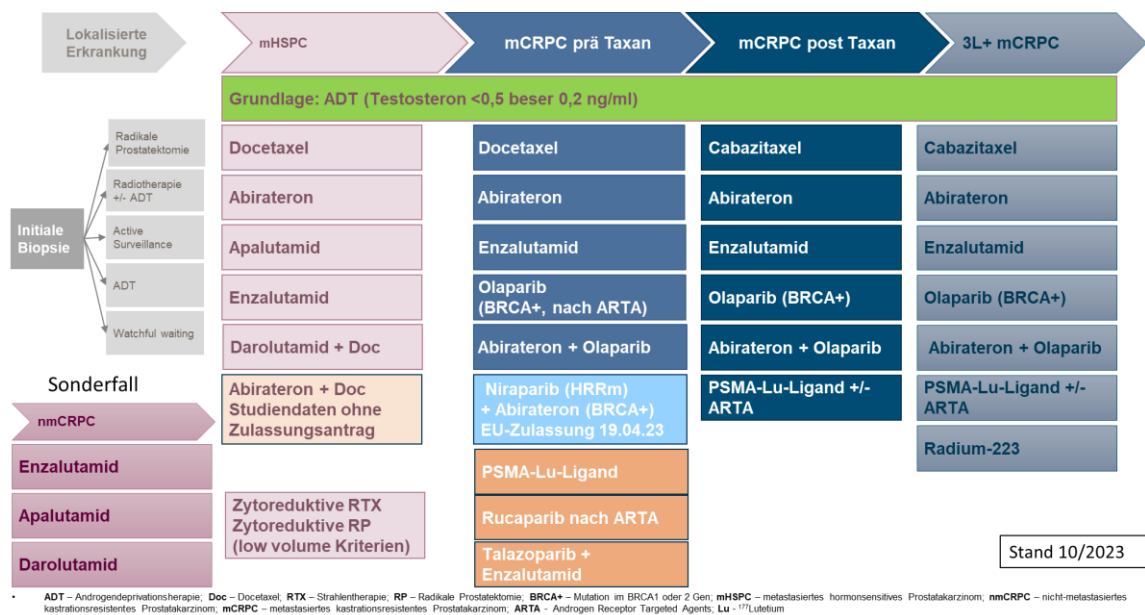


Abbildung 9 Übersicht über die zugelassenen oder validierten Therapieoptionen des Prostatakarzinoms

3.2 Radioligandentherapie (RLT)

3.2.1 Hintergrund

Beim radioaktiven Zerfall kann eine zytotoxische α -, β - oder γ -Strahlung freigesetzt werden. Gelingt es, Tumorzellen dieser Strahlung auszusetzen, so kann diese therapeutisch verwendet werden. Kurative und palliative Strahlentherapien gehören zu den Standardtherapieverfahren bei der Behandlung des Prostatakarzinoms. Aber auch der gezielte Einsatz von Radioisotopen kann einen lebensverlängernden, therapeutischen Effekt erzielen. In der ALSYMPCA-Studie konnte im Vergleich zu einer Androgendeprivationstherapie durch die Gabe des α -Strahlers Radium-223-Dichlorid bei Patienten mit einer vorwiegenden, symptomatischen Knochenmetastasierung eine Lebensverlängerung und eine bessere Symptomkontrolle erreicht werden (Parker et al., 2013), was zur Zulassung des Radiopharmakons führte. Aufgrund Ihrer hohen Strahlungsenergie und geringen Reichweite erscheinen gerade α - und β -emittierende Isotope für eine zytotoxische Tumortherapie geeignet. Es wurde deshalb intensiv daran geforscht mit Hilfe einer geeigneten Zielstruktur, sowie dazu passenden Liganden oder Antikörpern Radioisotope in die Nähe von Tumorzellen zu bringen oder diese in die Tumorzellen einzuschleusen. Die Verwendung des PSMA-Proteins als Zielstruktur für Prostatakarzinomzellen lag auf der Hand.

3.2.2 PSMA-Liganden

Wie oben ausführlich dargelegt werden PSMA-Liganden sehr erfolgreich zur PSMA-PET-Diagnostik verwendet. Bereits vor ca. 15 Jahren wurden erste PSMA-Liganden entwickelt, die mit Radionukliden sowohl zur diagnostischen als auch therapeutischen Zwecken verknüpft werden konnten (Kularatne, Zhou, Yang, Post, & Low, 2009). Sowohl an der Technischen Universität München (TUM) (Weineisen et al., 2015) als auch am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) in Heidelberg (Benesova et al., 2015) gelang es, die PSMA-Liganden weiterzuentwickeln und für den klinischen Gebrauch nutzbar zu machen. Der an der TUM entwickelte Ligand trägt den Namen ^{177}Lu -PSMA-I&T (Abb. 10), der Heidelberger Ligand den Namen ^{177}Lu -PSMA-617 (Abb. 11). Zur Therapie des metastasierten Prostatakarzinoms wurden die Liganden mit dem β -Strahler $^{177}\text{Lutetium}$ (^{177}Lu) verknüpft. Nach positivem Ethikvotum (Referenz 115/18S) wurden ab 2014 Patienten mit einem mCRPC und weitgehender Ausschöpfung der zugelassenen Therapieoptionen im Rahmen eines individuellen

Heilversuchs an unserer Klinik mit dem ^{177}Lu -PSMA-I&T-Liganden unter engmaschiger Kontrolle behandelt. Inzwischen liegen für beide Liganden Therapiedaten aus großen, retrospektiven Fallserien vor (Heck et al., 2019; Lunger et al., 2021). Daten aus prospektiven Studien sind für den ^{177}Lu -PSMA-I&T-Liganden noch ausstehend. Der Ligand ^{177}Lu -PSMA-617 wurde aber inzwischen in Phase-II- (Hofman et al., 2021; Hofman et al., 2018) und in der VISION-Phase-III-Studie (Sartor et al., 2021) untersucht, wobei ein krankheitsverzögernder und lebensverlängernder Effekt bei milder Toxizität gezeigt werden konnte, was im Dezember 2023 zur Zulassung der Therapie in der Europäischen Union führte. Auf die Daten wird im Kapitel Diskussion näher eingegangen werden. Inzwischen wurden bereits weitere PSMA-Liganden untersucht, mit dem Ziel, die RLT zu optimieren und die Nebenwirkungen zu minimieren (Feuerecker et al., 2022).

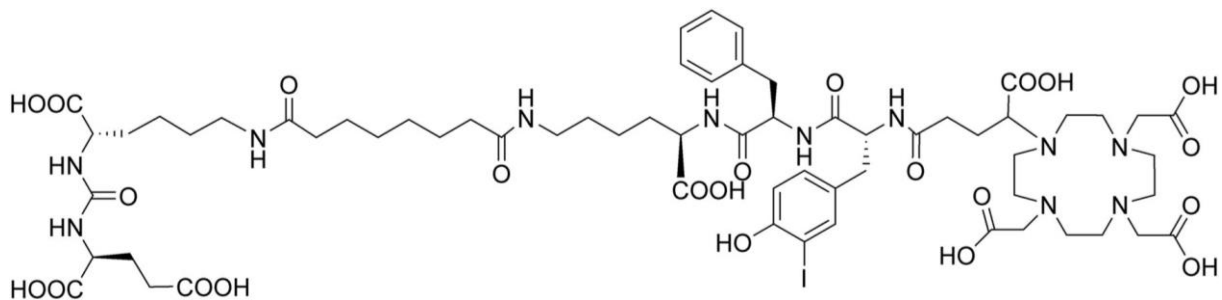


Abbildung 10 ^{177}Lu -PSMA-I&T Ligand (Weineisen et al., 2015)

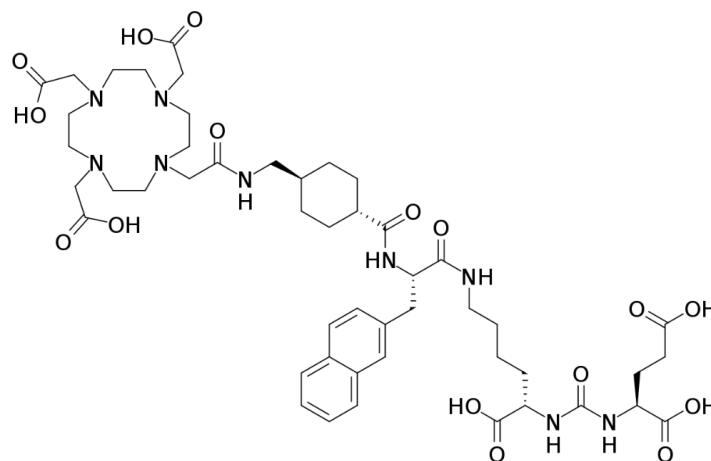


Abbildung 11 ^{177}Lu -PSMA-617 (Benesova et al., 2015)

3.2.3 Lutetium und Actinium

Das Schwermetall Lutetium (Lu) ist ein chemisches Element mit der Ordnungszahl 71 und gehört in die Gruppe der Lanthanoide. ^{177}Lu wird künstlich durch eine Neutronenbestrahlung aus ^{176}Yb hergestellt. Dabei entsteht zunächst das kurzlebige Nuklid ^{177}Yb , das schnell zu ^{177}Lu zerfällt. Das radioaktive ^{177}Lu zerfällt wiederum mit einem β^- -Zerfall und einer Halbwertszeit von 6,6 Tagen zum stabilen, ungiftigen ^{177}Hf , wobei Elektronen als β^- -Strahlung freigesetzt werden, die therapeutisch genutzt werden können (Abb. 12).

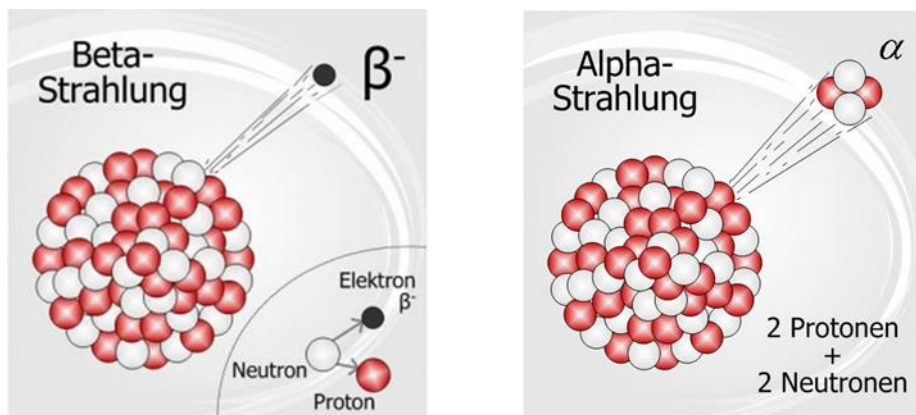


Abbildung 12 Schematische Darstellung β^- - und α -Zerfall

Auch ^{225}Ac wird für die PSMA-RLT als Radionuklid verwendet. Das Metall Actinium hat die Ordnungszahl 89 und ist der Namensgeber der Gruppe der Actinoide. Beim Zerfall von ^{225}Ac wird vornehmlich eine hochenergetische α -Strahlung freigesetzt, die Doppelstrangbrüche der DNA erzeugen kann (Abb. 13).

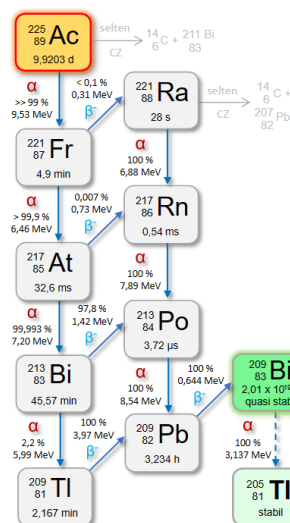


Abbildung 13 Actinium-225 Zerfallskette (a=Jahre; d=Tag, min=Minuten, s=Sekunden, SZ=Spontanzerfall, CZ=Clusterzerfall) (Quelle: www.internetchemie.info)

3.2.4 PSMA-Liganden-Therapie

Vorgehen am Klinikum rechts der Isar der TU-München: Voraussetzung für eine Therapie ist der Nachweis von PSMA-exprimierenden Tumorherden in der PSMA-PET-CT. Nach interdisziplinärer Falldiskussion im Tumorboard sowie entsprechender Vorbereitung und Aufklärung wird der PSMA-Lutetium-Ligand über die Vene in einer Dosis von 7,4 GBq verabreicht. Verwendet werden die Liganden ^{177}Lu -PSMA-I&T, ^{177}Lu -PSMA-617 und ^{225}Ac -PSMA-617. Der Radioligand bindet sehr selektiv an die extrazelluläre Domäne des PSMA-Proteins und wird über eine Internalisierung von PSMA-exprimierenden Zellen aufgenommen. Das sich nun in der Zelle befindliche Radionuklid folgt seiner physikalischen Bestimmung und zerfällt, wobei eine zytotoxische Strahlung im Falle von ^{177}Lu eine β - und im Falle von ^{225}Ac eine α -Strahlung freigesetzt wird (Abb. 14). Die Zirkulationszeit des Radioliganden im Blut ist kurz (Abuqbeitah, Demir, Uslu-Besli, Yeyin, & Sonmezoglu, 2018).

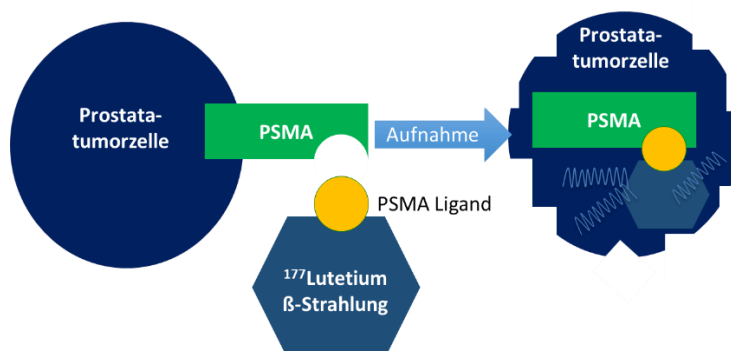


Abbildung 14 Wirkprinzip der PSMA-Lutetium-Ligandentherapie

In Deutschland muss die Behandlung aus rechtlichen und Sicherheitsgründen unter stationären Bedingungen durchgeführt werden. Die Behandlung wird in der Regel nach 6 Wochen wiederholt. Nach jeweils 2-3 Zyklen erfolgt eine Stagingverlaufskontrolle mittels PSMA-PET/CT. Bei einem stabilen Verlauf oder partiellen Therapieansprechen wird die PSMA-RLT für bis zu 6 Zyklen fortgeführt. Eine Therapie darüber hinaus wird nur in Einzelfällen gemacht. Unter der Behandlung werden in regelmäßigen Abständen der PSA-Wert, das Blutbild und die Serumparameter insb. die Retentionsparameter kontrolliert (Abb. 15).

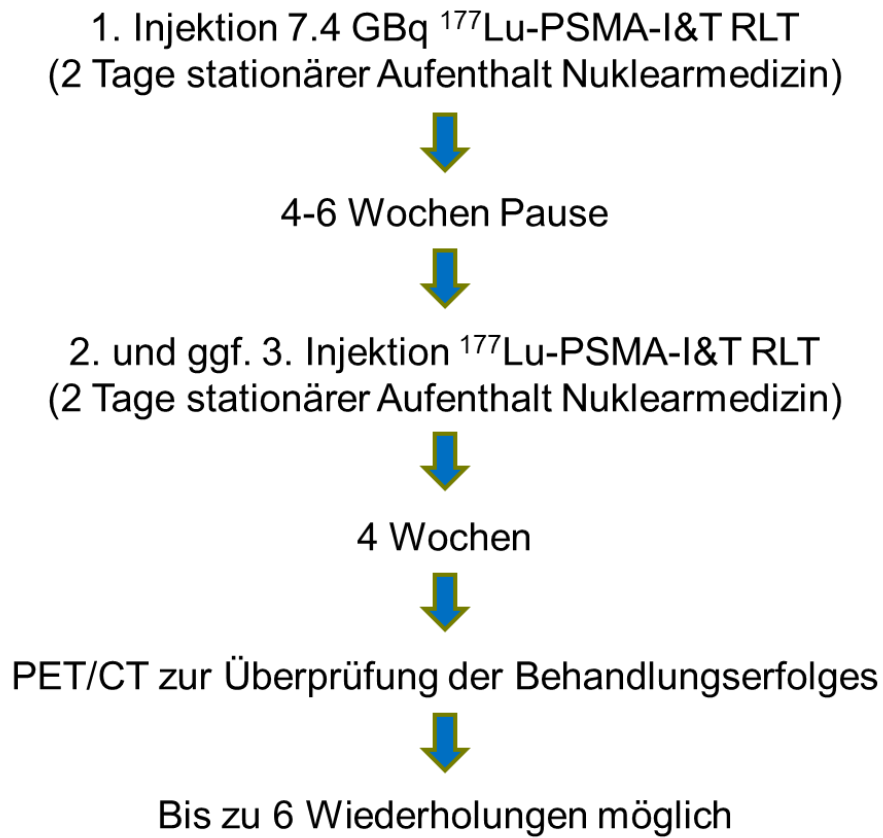


Abbildung 15 Schematischer Ablauf PSMA-Lutetium-Ligandentherapie

3.3 Zielsetzung der wissenschaftlichen Arbeiten

Wie bereits oben erläutert wurde der Ligand ^{177}Lu -PSMA-I&T an der Technischen Universität München entwickelt (Weineisen et al., 2015) und ab 2014 im Rahmen individueller Heilversuche bei Patienten angewendet. Zielsetzung der wissenschaftlichen Arbeit war es, die Therapie zu etablieren und Erfahrungen mit der Lu-RLT zu sammeln sowie die erhobenen Daten zu veröffentlichen. Auch wenn es sich explizit nicht um eine randomisierte Studie handelte, bestand der Anspruch, einer wissenschaftlichen Datenerhebung und Patientenbegleitung vergleichbar zu einer prospektiven Studie. Therapieverläufe und Nebenwirkungen werden seit Beginn des Projekts der RLT in Datenbanken erfasst, die regelmäßig ausgewertet werden. Die interdisziplinäre Arbeitsgruppe bestehend aus Urologie, Nuklearmedizin, Nephrologie und Strahlentherapie traf und trifft sich regelmäßig zum Austausch, zur Datendiskussion und zur Planung wissenschaftlicher Begleitprojekte sowie Weiterentwicklung der Radioliganden-Therapie.

4 Arbeiten zur Radioligandentherapie des Prostatakarzinoms

Seit 2014 wird die Radioliganden-Therapie des Prostatakarzinoms am Klinikum rechts der Isar der TUM wissenschaftlich von einer interdisziplinären Arbeitsgruppe begleitet. Aus dem gemeinsamen Projekt gingen viele Publikationen hervor, darunter sechs Erst- oder Letztautorschaften für mich. Am Ende dieser Habilitationsschrift findet sich eine Übersicht über alle Originalpublikationen mit meiner Coautorenschaft. Die erwähnten sechs Publikationen werden nun in kurzen Zusammenfassungen vorgestellt. Die entsprechenden Originalpublikationen finden sich für ein intensiveres Studium im Anhang.

4.1 Erste Erfahrungen mit der PSMA-Lutetium-Liganden-Therapie

(Heck et al., 2016)

Systemic Radioligand Therapy with ^{177}Lu Labeled Prostate Specific Membrane Antigen Ligand for Imaging and Therapy in Patients with Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer

Matthias M. Heck,^{*,†} Margitta Retz,[†] Calogero D'Alessandria, Isabel Rauscher, Klemens Scheidhauer, Tobias Maurer, Enno Storz, Friederike Janssen, Margret Schottelius, Hans-Jürgen Wester, Jürgen E. Gschwend, Markus Schwaiger, Robert Tauber[‡] and Matthias Eiber[‡]

From the Departments of Urology (MMH, MR, TM, ES, JEG, RT) and Nuclear Medicine (CD, IR, KS, MSchw, ME), Klinikum rechts der Isar (FJ), Technical University of Munich, Munich and Pharmaceutical Radiochemistry, Technical University of Munich (MScho, HJW), Garching, Germany

[†] Equal study contribution.

[‡] Senior authors.

0022-5347/16/1962-0382/0
THE JOURNAL OF UROLOGY®

<http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2016.02.2969>
Vol. 196, 382-391, August 2016

4.1.1 Hintergrund:

Nach Behandlung der ersten 22 Patienten mit einem mCRPC nach weitgehender Ausschöpfung der zugelassenen Therapieoptionen mit dem ^{177}Lu -PSMA-I&T-Liganden erfolgte eine retrospektive Auswertung der begleitend erhobenen Daten und Veröffentlichung im August 2016 im Journal of Urology (Heck et al., 2016).

4.1.2 Material und Methoden:

Patienten mit einem mCRPC mit Tumorprogress nach Taxan-basierter Chemotherapie und moderner, erweiterter Hormontherapie wurden mit bis zu 4 Zyklen mit dem ^{177}Lu -PSMA-I&T-Liganden im Abstand von 8 Wochen behandelt. Die ersten drei Patienten wurden im 1. Zyklus mit einer Aktivität von 3,7 GBq therapiert. Da es zu keinen kritischen Grad 2-4 Therapie assoziierten Nebenwirkungen kam, wurde die Aktivität in der Folge für alle Patienten auf 7,4 GBq pro Therapiezyklus erhöht. Vor Therapieeinleitung und nach jedem Zyklus wurde zur Beurteilung des Behandlungsansprechens eine PSMA-PET/CT durchgeführt. Ausgewertet wurden die Verträglichkeit bzw. das Auftreten von Nebenwirkungen nach CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) Version 4.0 sowie Daten zum Therapieansprechen (Veränderung des PSA-Werts, radiographisches

Therapieansprechen, Veränderung des ECOG-Status (Eastern Cooperative Oncology Group) sowie der Schmerzstatus).

Median age (range)	71	(46–77)
Median ng/ml PSA (range)	349	(0–2,905)
Median U/l alkaline phosphatase (range)	148	(39–895)
Median U/l lactate dehydrogenase (range)	305	(171–697)
No. ECOG PS (%):		
0	4	(18)
1	18	(82)
Median pain severity (range)	4	(0–10)
No. prior systemic mCRPC treatment (%):		
Docetaxel	21	(95)
Cabazitaxel	6	(27)
Abiraterone	19	(86)
Enzalutamide	9	(41)
No. ²²³ Ra (%)	3	(14)
No. mCRPC prior systemic treatment lines (%):*		
2	8	(36)
3	6	(27)
4	6	(27)
6	2	(9)
No. metastatic sites (%):		
Lymph nodes†	18	(82)
Bone	21	(95)
Viscera	7	(32)
Liver	4	(18)
Lung	3	(14)
Bone only	3	(14)
Bone + lymph nodes only	12	(55)
Viscera + lymph nodes only	1	(5)

* No patient received only 1 or 5 prior systemic treatments.

† No lymph node only metastatic sites.

Tabelle 3 Erste Erfahrungen mit der RLT: Ausgangscharakteristika der 22 Patienten

4.1.3 Ergebnisse:

In Tabelle 3 werden die Patientencharakteristika dargestellt. Die meisten Patienten waren bereits vor Beginn der PSMA-RLT intensiv therapiert worden und wiesen ein weit fortgeschrittenes Krankheitsstadium auf. 63% der untersuchten Patienten waren im mCRPC-Stadium mit mind. 3 und mit bis zu 6 Therapielinien vorbehandelt worden und bei 32% waren bei Einleitung der PSMA-RLT viszerale Metastasen nachgewiesen worden (Lebermetastasen bei 18%).

Bei der Analyse des Sicherheitsprofils wurden keine Grad 3/4 unerwünschten Ereignisse (adverse events) nach CTCAE beobachtet. Die wichtigsten nicht-

hämatologischen und hämatologischen Toxizitäten Grad 1/2 waren Mundtrockenheit bei 7 Patienten (37%), Anämie bei 6 (32%) und Thrombopenie bei 5 (25%) (Tab. 4).

Toxicity	No. Grade 1–2 (%)*
Hematological:	
Anemia	6 (32)
Neutropenia	1 (5)
Thrombopenia	5 (25)
Nonhematological:	
Dry mouth	7 (37)
Fatigue	5 (25)
Obstipation	2 (10)
Appetite loss	5 (25)

* No grade 3–4 events.

Tabelle 4 Erste Erfahrungen mit der RLT: Therapiebedingte Nebenwirkungen bei 19 Patienten behandelt mit 40 Zyklen ^{68}Ga -PSMA-I&T (7,4 GBq.)

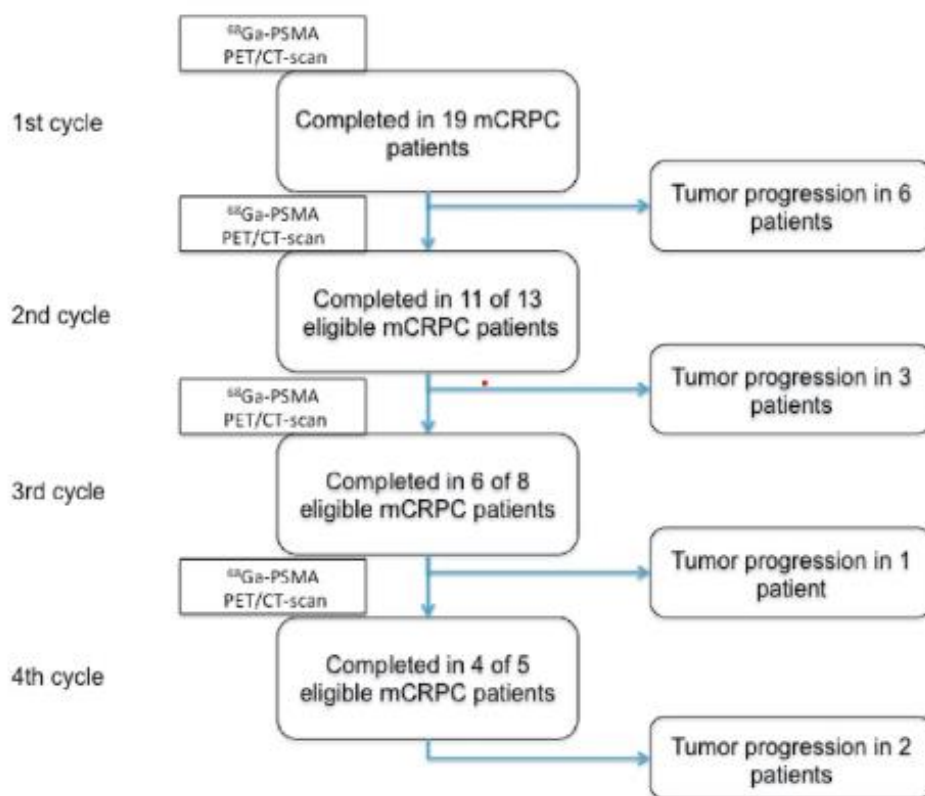


Abbildung 16 Erste Erfahrungen mit der RLT: Übersicht über den Therapieverlauf

Abbildung 16 zeigt den Therapieverlauf der ausgewerteten Patienten. Die ersten drei Patienten, die zunächst mit einer geringeren Aktivität behandelt worden waren, wurden für diese Analyse nicht berücksichtigt. Alle Patienten waren in jedem Zyklus mit 7,4 GBq. behandelt worden. Bei der retrospektiven Auswertung war die PSMA-RLT bei 6

(32%) der Patienten nach dem 1. Zyklus, bei 3 (16%) nach dem 2., bei 1 nach dem 3. und bei 4 (21%) nach dem 4. Zyklus beendet worden. Zum Analysezeitpunkt waren 5 (27%) der Patienten noch unter aktiver Lutetium-RLT (2 nach dem 1., 2 nach dem 2. Und 1 nach dem 3. Zyklus).

Unter der PSMA-RLT konnte ein PSA-Abfall von $\geq 30\%$, $\geq 50\%$ oder $\geq 90\%$ bei 56%, 33% bzw. 11% der Patienten bewirkt werden. Die kombinierte Beurteilung von Knochen- und Weichteilmetastasen zeigte sich bei 1 Patienten eine komplette Remission. Bei 6 (32%) Patienten fand sich bereits nach dem Therapiezyklus ein Tumorprogress (Tab. 5 und Abb. 17).,

Table 3. PSA decreases and imaging results after each cycle and overall best response

	No. Cycle End (%)				No. Overall Best Response (%)
	1	2	3	4	
PSA decrease:					
Evaluable pts	17	10	6	4	18
30% or Greater	5 (29)	5 (50)	4 (67)	2 (50)	10 (56)
50% or Greater	4 (24)	4 (40)	4 (67)	2 (50)	6 (33)
90% or Greater	1 (6)	1 (10)	2 (33)	1 (25)	2 (11)
Soft tissue lesions on CT:					
Target lesions by RECIST	9	4	1	—	9
Complete remission	—	—	—	—	—
Partial remission	1 (11)	1 (25)	—	—	1 (11)
Stable disease	5 (56)	2 (50)	1 (100)	—	5 (56)
Progressive disease	3 (33)	1 (25)	—	—	3 (33)
Bone lesions on ⁶⁸ Ga-PSMA PET:					
Bone lesions	18	10	5	3	18
Complete remission	—	—	—	1 (33)	1 (6)
Stable disease	12 (67)	7 (70)	4 (80)	1 (33)	11 (61)
Progressive disease	6 (33)	3 (30)	1 (20)	1 (33)	6 (33)
Integrated soft tissue + bone assessment:					
Evaluable pts	19	11	6	4	19
Complete remission	—	—	—	1 (25)	1 (5)
Stable disease	13 (68)	8 (73)	5 (83)	1 (25)	12 (63)
Progressive disease	6 (32)	3 (27)	1 (17)	2 (50)	6 (32)
Disease control rate*	13 (68)	8 (73)	5 (83)	2 (50)	—

* Defined as absent progressive disease after each cycle.

Tabelle 5 Erste Erfahrungen mit der RLT: PSA- und bildgebendes Therapieansprechen

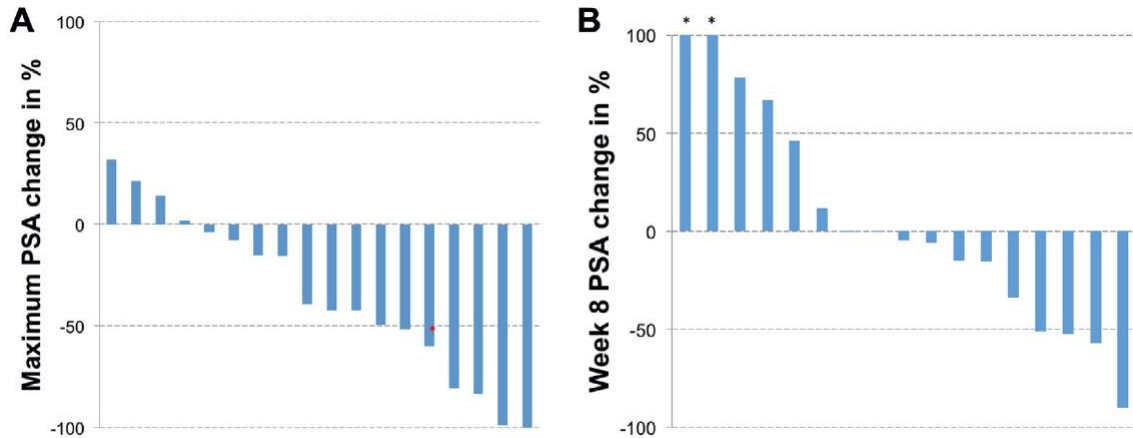


Abbildung 17 Erste Erfahrungen mit der RLT: PSA-Änderungen unter der ^{177}Lu -PSMA-I&T RLT. Ein Patient mit einem PSA-Wert von <2 ng/ml wurde nicht für die Analyse berücksichtigt. Bei anderen Patienten war PSA-Wert während des 1. Zyklus verfügbar, aber nicht nach Woche 8 aufgrund früherer klinische Tumorprogression. A, maximale Veränderung. B, 8 Wochen nach Zyklus 1. Sternchen bedeuten auf einen Anstieg des PSA-Werts $>100\%$.

Die mediane Zeit bis zu einem PSA-Anstieg lag bei 175 Tagen (95% CI: 35-315, Abb. 3).

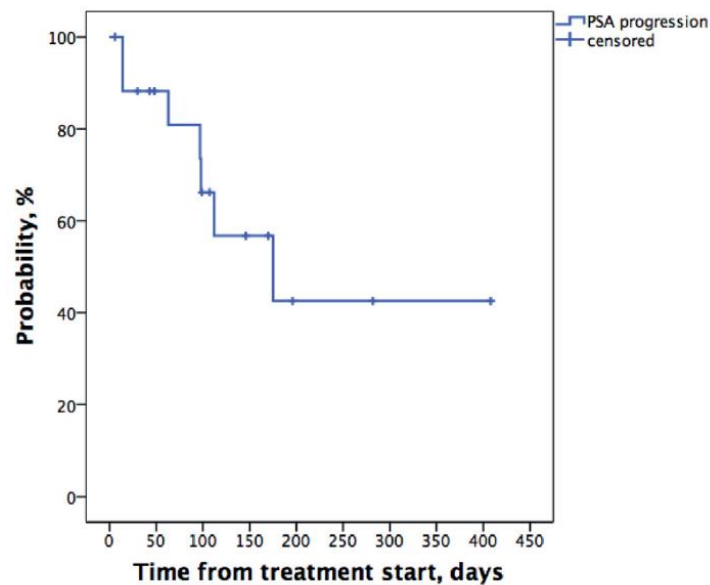


Figure 3. Time from start to PSA progression on ^{177}Lu -PSMA-I&T RLT.

Abbildung 18 Erste Erfahrungen mit der RLT: PSA-progressionsfreies Überleben

Eine Stabilisierung oder sogar Verbesserung der Leistungsfähigkeit unter Berücksichtigung des ECOG-Status konnte bei 74% der Patienten erreicht werden. Bei 58% der Patienten mit Knochenmetastasen bedingten Schmerzen konnte eine Linderung erreicht werden (siehe Originalpublikation im Anhang).

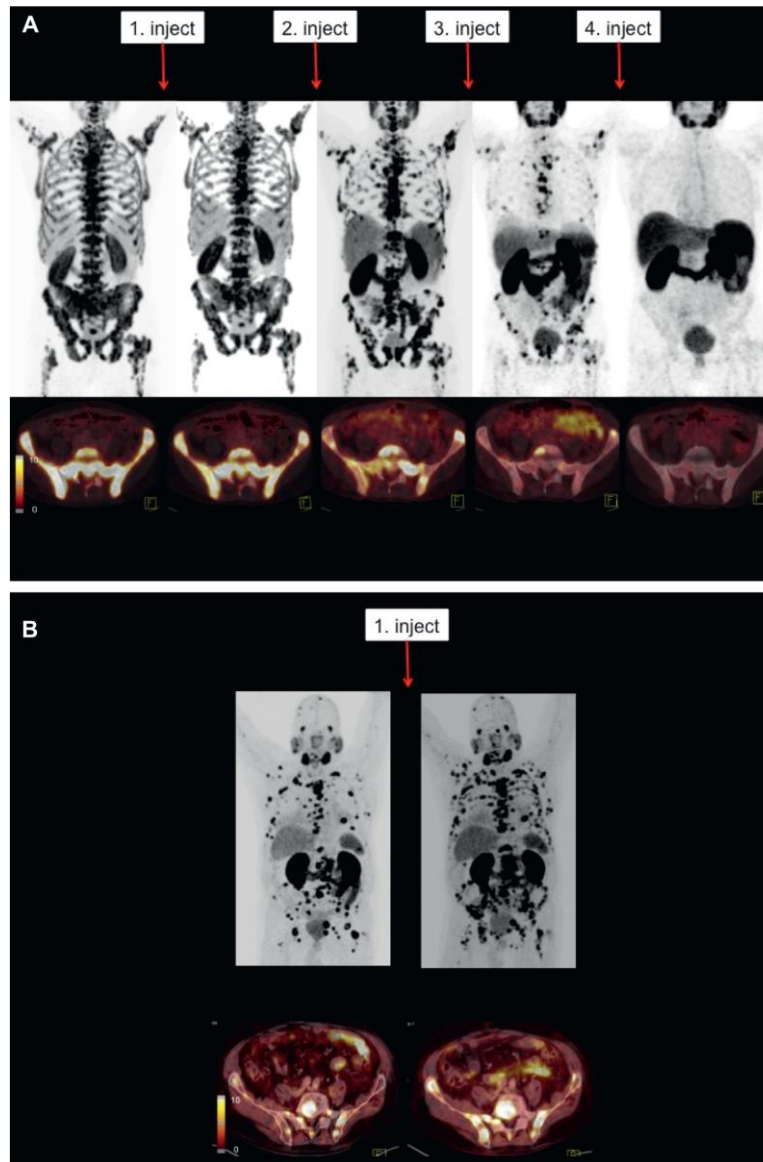


Abbildung 19 Erste Erfahrungen mit der RLT: ^{68}Ga -PSMAPET/CT bei ausgewählten Patienten: A, vollständige Remission bei einem 71-jährigen Mann, der 4 Zyklen ^{177}Lu -PSMA-I&T RLT als Fünftlinientherapie erhielt. B, primär fortschreitende Erkrankung bei einem 73-jährigen Mann, der 1 Zyklus ^{177}Lu -PSMA-I & T RLT als Fünftlinientherapie erhielt.

4.1.4 Fazit:

In dieser ersten Auswertung von intensiv vorbehandelten mCRPC-Patienten, die eine Therapie mit dem ^{177}Lu -PSMA-I&T Liganden erhalten hatten, zeigte sich ein sehr vielversprechendes Therapieansprechen bei gutem Sicherheitsprofil und milder Toxizität. Die PSMA-RLT wurde deshalb an unserer Klinik mit leicht modifiziertem Therapieablauf (Therapie alle 6 Wochen, Staging-PSMA-PET/CT nach jedem 2. Zyklus) im Rahmen individueller Heilversuche fortgeführt.

4.2 Die ersten hundert Patienten behandelt mit der PSMA-Lutetium-Liganden-Therapie – eine große, retrospektive Analyse

(Heck et al., 2019)

EUROPEAN UROLOGY 75 (2019) 920–926

available at www.sciencedirect.com
journal homepage: www.europeanurology.com



Platinum Priority – Prostate Cancer

Editorial by Declan G. Murphy, Arun A. Azad, Shahneen Sandhu, John Violet and Michael S. Hofman on pp. 927–928 of this issue

Treatment Outcome, Toxicity, and Predictive Factors for Radioligand Therapy with ^{177}Lu -PSMA-I&T in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer

Matthias M. Heck^{a,†,*}, Robert Tauber^{a,†}, Sebastian Schwaiger^{a,b}, Margitta Retz^a, Calogero D'Alessandria^b, Tobias Maurer^{a,†}, Andrei Gafita^b, Hans-Jürgen Wester^c, Jürgen E. Gschwend^a, Wolfgang A. Weber^b, Markus Schwaiger^b, Karina Knorr^{b,§}, Matthias Eiber^{b,§}

^a Department of Urology, Medical Center rechts der Isar, Technical University of Munich, Munich, Germany; ^b Department of Nuclear Medicine, Medical Center rechts der Isar, Technical University of Munich, Munich, Germany; ^c Pharmaceutical Radiochemistry, Technical University of Munich, Garching, Germany

4.2.1 Hintergrund:

Nach den ersten vielversprechenden Erfahrungen und Ergebnissen wurde eine zweite retrospektive Analyse nach Behandlung von 100 mCPRC Patienten mit dem ^{177}Lu -Lutetium-I&T-Liganden durchgeführt (Abb. 20). Hauptfokus war die Durchführung einer differenzierten Analyse des Therapieansprechens bei einer nun großen Kohorte.

4.2.2 Material und Methoden:

Bei den Patienten war im Zeitraum von Dezember 2014 bis August 2017 eine PSMA-RLT im Rahmen individueller Heilversuche durchgeführt worden. Ausgewertet wurden nur Fälle, bei denen zuvor eine moderne Hormontherapie mit Abirateron oder Enzalutamid und eine Taxa-basierte Chemotherapie durchgeführt worden waren. Patienten, bei denen eine Chemotherapie als nicht durchführbar bewertet wurde, wurden ebenfalls eingeschlossen. Voraussetzung war zudem ein Nachweis PSMA-exprimierender Tumore in der PSMA-PET-CT. Die Patienten waren unter stationären Bedingungen alle 6-8 Wochen mit durchschnittlich 7,4 GBq Aktivität pro Zyklus mit dem ^{177}Lu -PSMA-IT-Liganden für bis zu 6 Zyklen behandelt worden. Zur

Stagingverlaufskontrolle wurde zunächst nach jedem später nach jedem 2. Zyklus eine PSMA-PET/CT durchgeführt. Das klinische, progressionsfreie Überleben (cPFS) wurde definiert als die Zeit vom Therapiebeginn bis zu einer klinischen oder bildgebenden Progression oder Tod des Patienten.

4.2.3 Ergebnisse:

Bei 57 Patienten waren im Vorfeld drei oder mehr Therapielinien im mCRPC-Stadium durchgeführt worden (median aller Patienten 3 (1-6). 96, 87 und 35 wiesen Knochen-, Lymphknoten oder viszerale Metastasen auf. Insgesamt wurden 319 Zyklen Lu-RLT mit einem median von 2 Zyklen pro Patienten (1-6) appliziert. 2, 4, und 6 Zyklen wurden bei 85%, 44% und 20% durchgeführt.

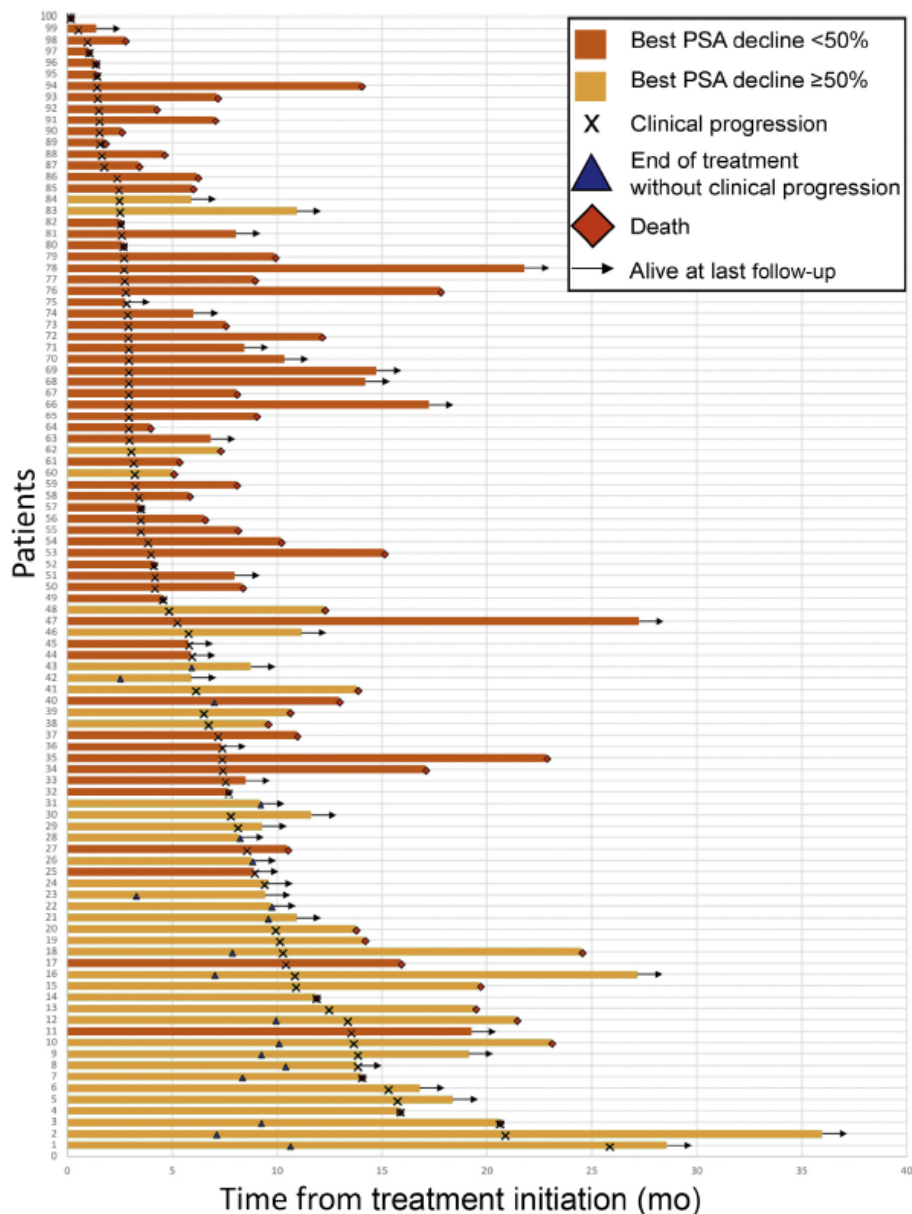


Abbildung 20 Swimmer Plot mit dem Krankheitsverlauf der 100 Patienten nach Initiierung der Lu-RLT
Arbeiten zur Radioligandentherapie des Prostatakarzinoms

Abb. 21 zeigt mit einem Waterfall Plot das beste PSA-Ansprechen auf die Lu-RLT. Ein PSA-Abfall von 30%, 50% und 90% wurde bei 47, 38 und 11 Patienten erreicht.

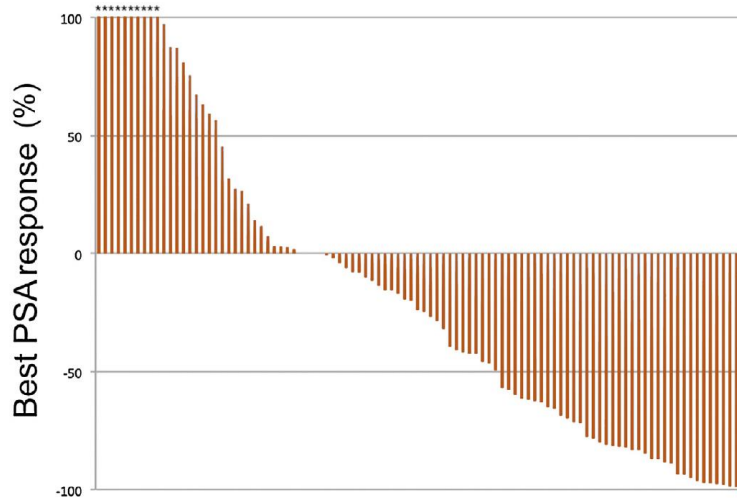


Abbildung 21 Waterfall Plot mit Darstellung des besten PSA-Ansprechens auf die Lu-RLT. Sternchen markieren einen Anstieg von >100%.

Das mediane, cPFS lag bei 4,1 Monaten mit einem medianen Gesamtüberleben (OS) von 12,9 Monaten. Bei Patienten mit einem PSA-Abfall von >50% war das cPFS und OS deutlich besser, als bei Patienten mit einer geringeren PSA-Abnahme (Abb. 22).

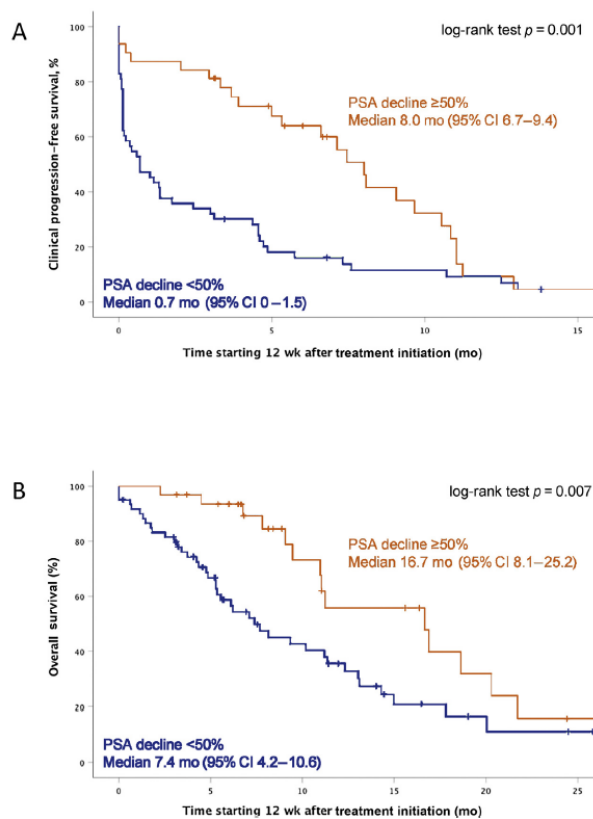


Abbildung 22 Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS) und Gesamtüberleben (OS) in Abhängigkeit vom PSA-Abfall (≥ 50 vs. <50%)

Bei einer Subgruppenanalyse mittels multivariabler Cox Regression zeigte sich eine Assoziation von viszeralen Metastasen mit dem PSA-Ansprechen und einem kürzeren cPFS und OS (Tab. 6 und Abb. 23). Auch ein ansteigender Wert für die Laktatdehydrogenase (LDH) war mit einem kürzeren cPFS und OS assoziiert (Tab. 6).

	Hazard ratio	95% CI	<i>p</i> value ^a
Clinical progression-free survival			
Visceral metastasis	1.7	1.1–2.6	0.02
Age, risk change with 10 yr increase	0.7	0.5–0.9	0.01
LDH, risk change with 50 U/l increase	1.1	1.0–1.1	<0.001
Overall survival			
Primary metastatic prostate cancer	1.5	0.8–2.7	0.16
Visceral metastasis	2.1	1.2–3.5	0.006
Age, risk change with 10 yr increase	0.7	0.5–1.0	0.07
PSA, risk change with 50 ng/ml increase	1.0	1.0–1.0	0.11
AP, risk change with 50 U/l increase	1.0	1.0–1.1	0.5
LDH, risk change with 50 U/l increase	1.1	1.0–1.1	<0.001

AP = alkaline phosphatase; CI = confidence interval; LDH = lactate dehydrogenase; PSA = prostate-specific antigen.
^a Significant *p* values are given in bold.

Tabelle 6 Multivariables Cox Regressionsmodell zur Ermittlung einer Assoziation von definierten Risikofaktoren mit dem cPFS und OS.

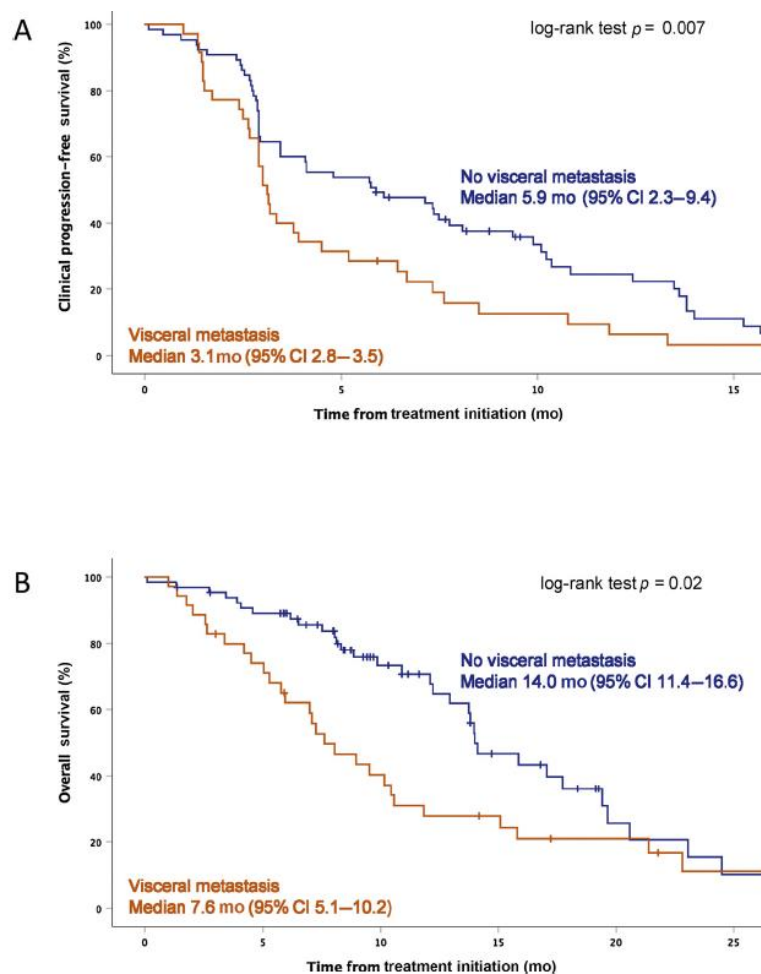


Abbildung 23 Viszerale Metastasen sind mit einem geringeren cPFS (A) und OS (B) assoziiert.

Behandlungsbedingte hämatologische Nebenwirkungen Grad 3/4 waren selten. Eine Anämie (9%), eine Thrombozytopenie (4%) und eine Neutropenie (6%) traten bei 9%, 4% und 6% der Patienten auf. Es wurden keine nicht hämatologischen Grade 3/4 Nebenwirkungen beobachtet.

4.2.4 Fazit:

Auch bei dieser großen, retrospektiven Kohorte zeigte sich ein zufriedenstellender Therapieeffekt der Lu-RLT mit einem PSA-Abfall $\geq 50\%$ bei 38% der Patienten. Es konnte eine Assoziation zwischen einer viszeralen Metastasierung sowie zwischen einem ansteigenden LDH-Wert mit einem verringerten cPFS und OS nachgewiesen werden.

Das Toxizitätsprofil war sehr günstig. Hämatologische Grad 3/4 Nebenwirkungen traten selten bei $<10\%$ der Patienten auf. Nach dieser Auswertung wurde die Lu-RLT in unserer Klinik weiter als Therapieoption von mCRPC-Patienten mit intensiver Vortherapie etabliert.

4.3 Wie reagieren betagte und komorbide Prostatakarzinompatienten auf eine PSMA-Lutetium-Liganden-Therapie?

(Tauber et al., 2023)

Journal of Nuclear Medicine, published on June 15, 2023 as doi:10.2967/jnumed.122.265259

Safety and Efficacy of [¹⁷⁷Lu]-PSMA-I&T Radioligand Therapy in Octogenarians with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Report on 80 Patients over the Age of 80 Years

Robert Tauber¹, Karina Knorr², Margitta Retz¹, Isabel Rauscher², Sonia Grigorascu², Kimberley Hansen², Calogero D'Alessandria², Hans-Jürgen Wester³, Jürgen Gschwend¹, Wolfgang Weber², Matthias Eiber², and Thomas Langbein²

¹Department of Urology, Klinikum Rechts der Isar, School of Medicine, Technical University of Munich, Munich, Germany;

²Department of Nuclear Medicine, Klinikum Rechts der Isar, School of Medicine, Technical University of Munich, Munich, Germany; and ³Chair of Radiopharmacy, Technical University of Munich, Munich, Germany

4.3.1 Hintergrund:

Wie bereits in der Einleitung beschrieben, steigt die Inzidenz des Prostatakarzinoms mit dem Lebensalter. Durch die zunehmende Lebenserwartung werden inzwischen viele betagte Patienten im Alter von über 80 Jahren an einem Prostatakarzinom behandelt. Mit zunehmendem Alter nehmen allerdings die körperlichen Reserven ab und kritische Komorbiditäten zu, was bei der Therapieauswahl und -planung berücksichtigt werden muss. Es stellte sich deshalb die Frage, ob eine LU-RLT mit dem Liganden ¹⁷⁷Lu-PSMA-I&T sicher und effektiv bei dieser Patientengruppe durchgeführt werden kann.

4.3.2 Material und Methoden:

80 Patienten mit einem mCRPC im Alter von 80 oder älter, die zwischen Oktober 2014 und Februar 2022 in unserer Klinik mit einer Lu-RLT behandelt worden waren, wurden in diese retrospektive Analyse aufgenommen. Die Patienten mussten mit mindestens einer modernen Hormontherapie vorbehandelt worden sein und sollten eine Taxan-basierte Chemotherapie in der Vorgeschichte erhalten haben. Patienten, bei denen allerdings eine Taxan-basierte Chemotherapie für nicht sinnvoll erachtet worden war, wurden ebenfalls in die Auswertung aufgenommen. Die Lu-RLT wurde wieder in einem 6 Wochen-Intervall mit einer mittleren Dosis von 7,3 GBq verabreicht. Verlaufsstaginguntersuchungen mittels PSMA-PET/CT wurden wieder jeweils nach 2 Zyklen durchgeführt. Bei der Auswertung wurde wieder das PSA-Ansprechen, das cPFS und das OS untersucht. Auftretende unerwünschte Nebenwirkungen wurden bis zu 6 Monaten nach der letzten Lu-RLT-Gabe berücksichtigt.

4.3.3 Ergebnisse:

Abb. 24 und Tab. 7 stellen die Tumorthérapien aller Patienten im mCRPC-Stadium sowie die Patientencharakteristika dar:

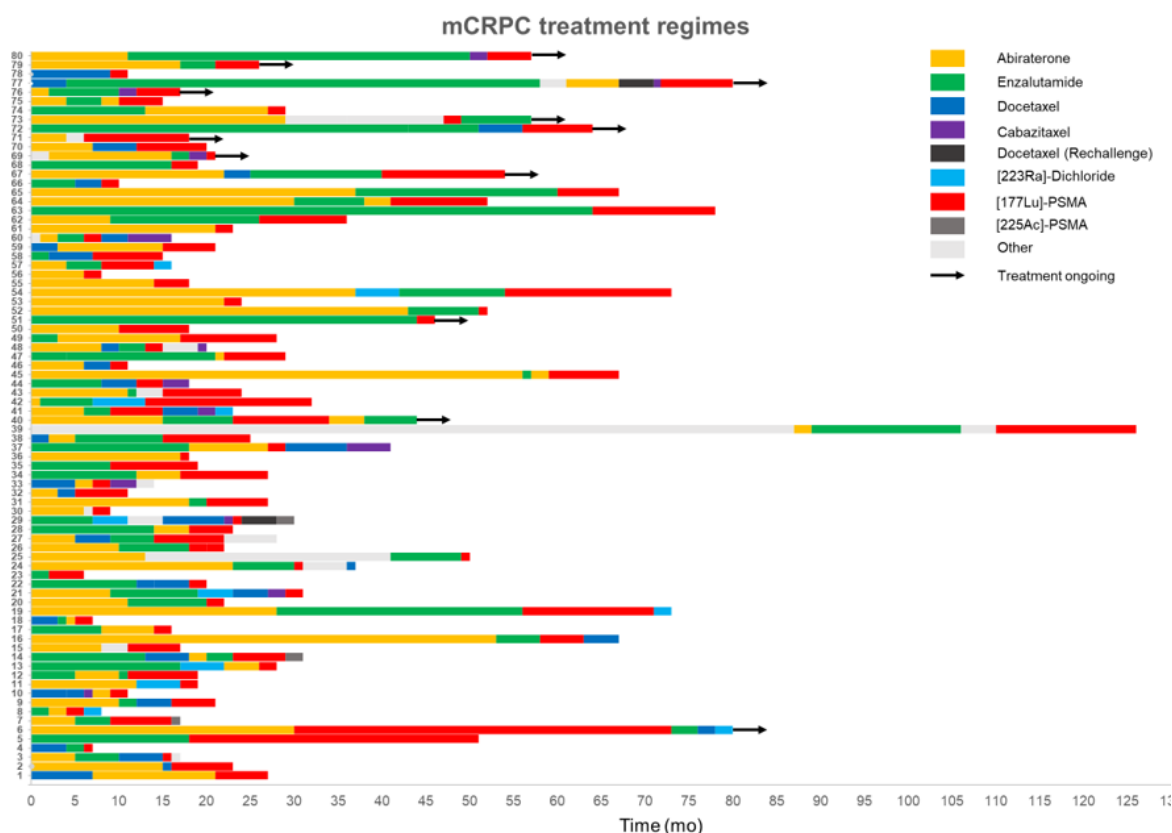


Abbildung 24 Swimmer Plot aller Patienten mit den Therapien im mCRPC-Stadium

	Entire cohort	CTx-naïve patients	CTx-pretreated patients
Number of patients n	80	49	31
age; median (range); years	82 (80-91)	83 (80-91)	81 (80-90)
iPSA; median (IQR); ng/ml	18.6 (7.9-61.8)	14.0 (6.2-30.0)	23.0 (12.5-71.5)
time between initial diagnosis and start of [177Lu]-PSMA; median (range); years	9 (1-25)	9 (1-25)	8 (1-20)
Gleason Score; median (range)	8 (5-10)	8 (6-10)	8 (5-10)
Primary metastasized	24 (30%)	15 (30.6%)	9 (29.0%)
mCRPC pretreatments; median (range)	2 (1-6)	2 (1-6)	3 (1-5)
3 or more prior mCRPC lines	24 (30%)	7 (14.3%)	17 (54.8%)
Baseline ECOG			
0	21 (26.6%)	12 (24.5%)	9 (29.0%)
1	51 (63.8%)	32 (65.3%)	19 (61.3%)
2	8 (10.0%)	5 (10.2%)	3 (9.7%)
Baseline miTNM			
N1	42 (52.5%)	23 (46.9%)	19 (61.3%)
M1a	46 (57.5%)	25 (51.0%)	21 (67.7%)
M1b	73 (91.3%)	44 (89.8%)	29 (93.5%)
M1c	16 (20.0%)	4 (8.2%)	12 (38.7%)
baseline LDH; median (IQR); U/l	253 (216.0-309.0)	253 (219.8-300.3)	255 (213.5-331.5)
baseline AP; median (IQR); U/l	102.5 (72.5-146)	116 (85-215)	85 (59-135)
baseline PSA; median (IQR); ng/ml	71.8 (18.3-189.4)	108.0 (77.0-146.0)	149 (21.1-348.5)
no of cycles, median (range)	4 (1-12)	4 (1-12)	3 (1-8)
Dose per cycle; median (IQR); GBq	7.3 (7.1-7.5)	7.4 (7.0-7.5)	7.3 (7.1-7.4)
Cum. Activity, median (IQR); GBq	23.8 (14.8-42.2)	26.8 (15.0-44.7)	21.8 (14.7-36.0)
therapy duration, median (IQR); months	4 (1-7)	4 (1-10)	1 (1-6)
follow-up time median (IQR); months	11.4 (5.8-16.7)	13.4 (8.9-19.7)	7.7 (3.4-11.7)

Tabelle 7 Patientencharakteristika (IQR=interquartile range; iPSA=initialer PSA; miTNM=molecular imaging TNM; LDH=Laktatdehydrogenase; AP=Alkalische Phosphatase; CTx-naïve=Chemotherapie-naïve; CTX-pretreated=Chemotherapie-vorbehandelt)

Die Lu-RLT führte bei 44 (55%), 37 (46.3%) und 22 (27.5%) der Patienten zu einem PSA-Abfall von $\geq 30\%$, $\geq 50\%$ and $\geq 90\%$. Dabei zeigte sich ein Unterschied zwischen Chemotherapie naiven und vorbehandelten Patienten (51.0% vs. 38.7%) (Abb. 25).

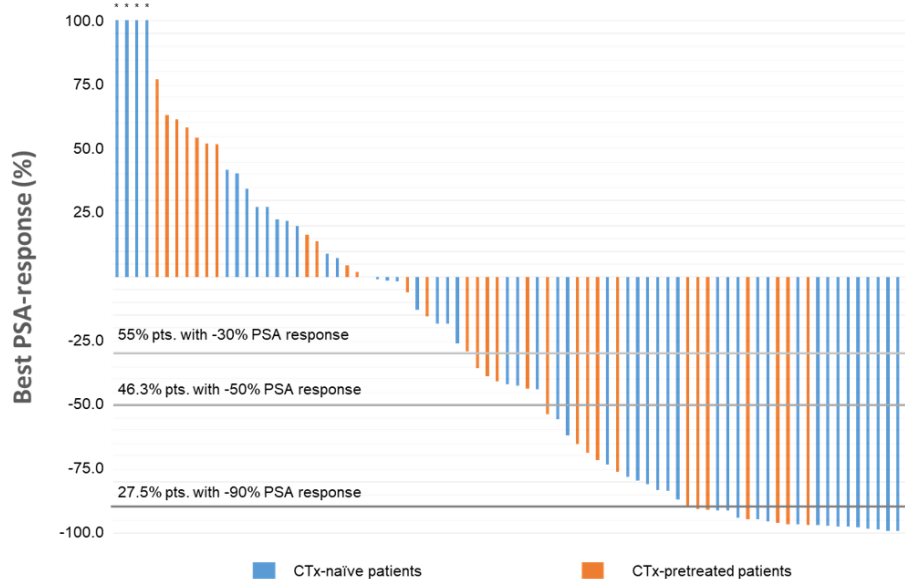


Abbildung 25 Waterfal Plot des besten PSA-Ansprechens auf die 177Lu-PSMA-I&T-Ligandentherapie. Blaue Balken: Chemotherapie naive Patienten; rote Balken: Chemotherapie vorbehandelte Patienten. Sternchen markieren einen PSA-Anstieg $>100\%$.

Das mediane cPFS and OS betragen 8,7 und 16,1 Monate. Im Vergleich zu den Patienten, die mit einer Chemotherapie vorbehandelt worden waren, hatten die Chemotherapie naive ein signifikant längeres medianes cPFS und OS (10,5 vs. 6,5 Monate und 20,7 vs. 11,8 Monate ($p < 0.05$)) (Abb. 26).

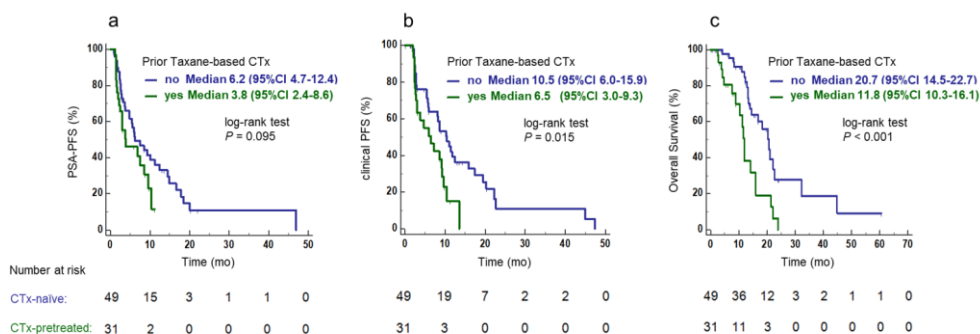


Figure 3 PSA-progression-free-survival (PSA-PFS, a), clinical-progression-free-survival (cPFS, b) and overall survival (OS, c) in chemotherapy-naïve (CTx-naïve) vs. chemotherapy-pretreated (CTx-pretreated) patients (n=49 vs 31).

Abbildung 26 PSA progressionsfreies Überleben (PSA-PFS, a), klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS, b) und Gesamtüberleben (OS, c); grün: Chemotherapie vorbehandelt; blau: Chemotherapie naiv

In der univariaten und multivariaten Analyse konnte gezeigt werden, dass eine niedrige Hämoglobinkonzentration und ein hoher LDH-Wert unabhängige Prädiktoren für ein kürzeres cPFS und OS sind (Tab. 8).

Subgroup	UNIVARIATE ANALYSIS			MULTIVARIABLE ANALYSIS			OS			cPFS		
	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
Baseline ECOG > 0	1.4	0.6-3.1	0.46	0.8	0.4-1.4	0.38	n/a	n/a		n/a	n/a	
Baseline PSA > 71.8 ng/mL	1.6	0.8-3.1	0.12	1.3	0.7-2.2	0.38	n/a	n/a		n/a	n/a	
Baseline Hb < 11.9 g/dL	2.8	1.4-5.6	<0.01	2.5	1.4-4.3	<0.01	2.2	1.1-4.4	0.02	2.2	1.2-3.9	<0.01
Time from diagnosis to first [177Lu]-PSMA-I&T therapy < 9 years	2.1	1.0-4.2	0.04	2.0	1.1-3.4	0.02	1.7	0.9-3.5	0.13	1.7	1.0-3.0	0.07
Baseline Bone metastases: yes	1.6	0.6-4.6	0.36	1.5	0.6-3.6	0.34	n/a	n/a		n/a	n/a	
Baseline Visceral metastases: yes	1.9	0.9-3.9	0.11	1.9	0.9-4.0	0.07	n/a	n/a		n/a	n/a	
Baseline ALP > 102.5 U/L	1.3	0.7-2.4	0.43	1.2	0.7-2.0	0.55	n/a	n/a		n/a	n/a	
Primary metastatic disease	0.9	0.5-1.8	0.85	1.0	0.6-1.8	1.0	n/a	n/a		n/a	n/a	
LDH > 253 U/L	3.3	1.6-6.9	<0.01	2.2	1.3-3.9	<0.01	2.3	1.1-5.0	0.03	1.8	1.0-3.2	0.04
Prior taxan-based CTx:yes	3.0	1.6-5.7	<0.01	2.0	1.1-3.7	0.02	2.0	1.0-4.0	0.04	1.7	0.9-3.1	0.09

Tabelle 8 Uni- und multivariate Analyse des OS und cPFS.

Trotz des hohen Patientenalters traten selten Therapie bedingte Grad 3 Nebenwirkungen auf: Anämie n=4 (5%), Thrombozytopenie n=3 (3.8%) und Verschlechterung der Nierenfunktion n=4 (5%). Es kam zu keinen weiteren nicht hämatologischen Grad 3 Nebenwirkungen. Grad 4 Toxizitäten wurden nicht beobachtet. Die häufigsten klinisch relevanten Grad 1-2 Nebenwirkungen waren Xerostomie, Fatigue und Appetitlosigkeit (Tab. 9)

	Entire cohort	CTx-naïve patients	CTx-pretreated patients	P-value*
Hematologic toxicities				
Anemia				
All grades	37 (46.3%)	23 (46.9%)	14 (45.2%)	P = 0.64
Grade 3 or 4	4 (5.0%)	1 (2.0)	3 (9.7%)	
Leucocytopenia				
All grades	12 (15.0%)	5 (10.2%)	7 (22.6%)	P = 0.18
Grade 3 or 4	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Thrombocytopenia				
All grades	13 (16.3%)	7 (14.3%)	6 (19.4%)	P = 0.20
Grade 3 or 4	3(3.8%)	1 (2.0%)	2 (6.5%)	
Renal toxicity				
eGFR				
All grades	20 (25%)	15 (30.6%)	5 (16.1%)	P = 0.29
Grade 3 or 4	4 (5.0%)	2 (4.1%)	2 (6.5%)	
Non-hematological toxicities				
Xerostomia				
All grades	26 (32.5%)	19 (38.8%)	7 (22.6%)	P = 0.39
Grade 3	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Fatigue				
All grades	26 (32.5%)	14 (28.6%)	12 (38.7%)	P = 0.53
Grade 3 or 4	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Loss of appetite				
All grades	16 (20.0%)	11 (22.4%)	5 (16.1%)	P = 0.79
Grade 3 or 4	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Diarrhea				
All grades	4 (5.0%)	4 (8.2%)	0 (0%)	P = 0.70
Grade 3 or 4	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Constipation				
All grades	7 (8.8%)	6 (12.2%)	1 (3.2%)	P = 0.91
Grade 3 or 4	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Nausea				
All grades	2 (2.5%)	2 (4.1%)	1 (3.2%)	P = 0.89
Grade 3 or 4	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	

Tabelle 9 Therapie bedingte Nebenwirkungen (*Chi-quadrat Test)

4.3.4 Fazit:

Auch bei sehr betagten Patienten mit teilweise kritischen Begleiterkrankungen konnte die Lu-RLT mit dem ^{177}Lu -PSMA-I&T-Liganden sicher und mit einem milden Toxizitätsprofil durchgeführt werden. Die Daten zum Therapieansprechen waren vergleichbar mit altersunabhängigen Patientenkohorten für dieselbe Behandlung. Da das Prostatakarzinom mit höherem Alter häufiger auftritt, ist eine Lu-RLT eine sinnvolle Therapieoption für alte oder komorbide Patienten.

4.4 Kann eine PSMA-Lutetium-Therapie nach Pausierung der Behandlung erneut sinnvoll durchgeführt werden?

(Gafita et al., 2019)

BRIEF COMMUNICATION

Early Experience of Rechallenge ^{177}Lu -PSMA Radioligand Therapy After an Initial Good Response in Patients with Advanced Prostate Cancer

Andrei Gafita¹, Isabel Rauscher¹, Margitta Retz², Karina Knorr¹, Matthias Heck², Hans-Jürgen Wester³, Calogero D'Alessandria¹, Wolfgang A. Weber¹, Matthias Eiber^{1*}, and Robert Tauber^{2*}

¹Department of Nuclear Medicine, Klinikum rechts der Isar, Technical University Munich, Munich, Germany; ²Department of Urology, Klinikum rechts der Isar, Technical University Munich, Munich, Germany; and ³Chair of Pharmaceutical Radiochemistry, Technical University of Munich, Munich, Germany

J Nucl Med 2019; 60:644–648

DOI: 10.2967/jnumed.118.215715

4.4.1 Hintergrund:

Einzelne Patienten sprechen sehr gut auf eine Lu-RLT-Therapie an. In diesen Fällen wird die Behandlung meist nach 4 oder 6 Zyklen beendet. Da es sich allerdings um keine kurative Therapie handelt, kommt es im weiteren Krankheitsverlauf sicher zu einer erneuten Progression. Es stellte sich deshalb die Frage, ob eine erneute Lu-RLT-Behandlung (Rechallenge, Reinduktion) bei diesen Patienten wirksam ist und sicher durchgeführt werden kann, zumal die Anzahl der Zyklen dann über die in der Regel applizierten 6 Zyklen hinausgehen gehen kann und somit kumulativ eine erhöhte Strahlendosis insb. im Bereich der Nieren verabreicht wird.

4.4.2 Material und Methoden:

Unsere Datenbank wurde auf Patienten untersucht, die nach einer erfolgreichen Therapie mit dem ^{177}Lu -PSMA-I&T-Liganden im weiteren Krankheitsverlauf erneut mit einer Lu-RLT behandelt worden waren. Ausgewertet wurden das biochemische, das radiographische und das klinische Therapieansprechen sowie das Sicherheitsprofil inklusive des Auftretens von Nebenwirkungen.

4.4.3 Ergebnisse:

Im Zeitraum zwischen Oktober 2014 und Februar 2018 fanden sich 8 Patienten, die erneut mit dem ^{177}Lu -PSMA-I&T-Liganden behandelt worden waren und für eine Auswertung in Frage kamen. In Tab. 10 sind die Charakteristika der analysierten angegeben.

Characteristic	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6	Patient 7	Patient 8
Primary diagnosis								
Date	2008	2001	2002	2012	2004	2008	2005	2006
Initial PSA (ng/mL)	40	6	24	26	29	7	72	14
Gleason score	9	9	6	7a	9	9	0	7b
Metastases	LN	—	Bone	LN, bone	LN	—	LN	—
Prior treatments								
Primary therapy (RP/RT)	+/+	+/+	-/-	-/+	+/+	+/+	+/+	+/+
mCRPC therapies								
Drugs	Docetaxel, abiraterone enzalutamide, ²²³ Ra	Docetaxel*, cabazitaxel, abiraterone, others†	Docetaxel, abiraterone enzalutamide, ²²³ Ra	Docetaxel, abiraterone enzalutamide	Docetaxel*, abiraterone enzalutamide	Docetaxel, abiraterone enzalutamide	Docetaxel, abiraterone enzalutamide	Abiraterone enzalutamide
Cycles	4	8	4	3	4	3	3	2
¹⁷⁷Lu-PSMA-I&T								
<i>Initial treatment</i>								
Baseline PSA (ng/mL)	605	97	1,193	227	176	950	63	124
Cycles	4	4	4	6	6	6	6	6
Posttherapy PSA (ng/mL)	<0.03	16	18	5	1	35	8	3
Maximum PSA response	-100%	-78%	-98%	-96%	-98%	-94%	-87%	-97%
<i>Free interval</i>								
Time (mo)	14.7	5.1	3.8	6.7	4.9	4.9	6.9	5.7
Other therapies	ADT	ADT	ADT	ADT	ADT	ADT	ADT	ADT
<i>Rechallenge</i>								
Age (y)	72	67	73	75	70	62	75	77
ECOG score	0	1	1	1	1	2	1	1
Sites of metastases								
Bone	+	+	+	+	+	+	+	-
Lymph node	+	+	-	+	-	+	+	+
Viscera	-	Lung	-	Adrenal	-	-	-	-
Baseline PSA (ng/mL)	5	54	66	50	51	2,328	34	110
Cycles	4	2	2	1	2	3	2	2
Maximum PSA response	-97%	83%	-40%	-37%	-84%	-67%	32%	-47%
PSMA PET/CT response	PR	-	PR	PD	PR	PD	PD	PD
Therapy discontinuation	Therapy break after excellent response	Tumor progress	Toxicity	Toxicity	Toxicity	Tumor progress	Tumor progress	Toxicity

*Patients underwent initial docetaxel and docetaxel rechallenge.

†IGF-1R-antibody (NCT00313781), cabozantinib (COMET-1 Trial, NCT01605227).

LN = lymph node; RP = radical prostatectomy; RT = local radiotherapy; ADT = continuous androgen deprivation therapy; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; PR = partial response; PD = progressive disease.

Tabelle 10 Patientencharakteristika der mit einer erneuten Lu-RLT-Therapie behandelten Patienten

Im Median wurden im Rahmen der Reinduktion 2 (1-4) Zyklen Therapie mit dem ¹⁷⁷Lu-PSMA-I&T-Liganden durchgeführt. Der ECOG-Status war bei allen Patienten unter der Behandlung stabil. Es fand sich keine kritische Grade 4 Toxizität. Grade 3 Nebenwirkungen traten bei 3 Patienten (37.5%) auf (Tab. 11).

Event	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Anemia		4	1	
Leukopenia	2	2		
Thrombopenia	1		2	
Renal function impairment	1			
Xerostomia	2			

Tabelle 11 Nebenwirkungen der Therapie mit ¹⁷⁷Lu-PSMA-I&T-Reinduktion gemäß CTCAE Version 5.0,

Die Veränderung kritischer Laborparameter wurden gesondert betrachtet. Analysiert wurden Hämoglobin, Leukozyten und Thrombozyten als Parameter der Knochenmarksfunktion sowie der Kreatinin-Wert als Parameter der Nierenfunktion (Abb. 27).

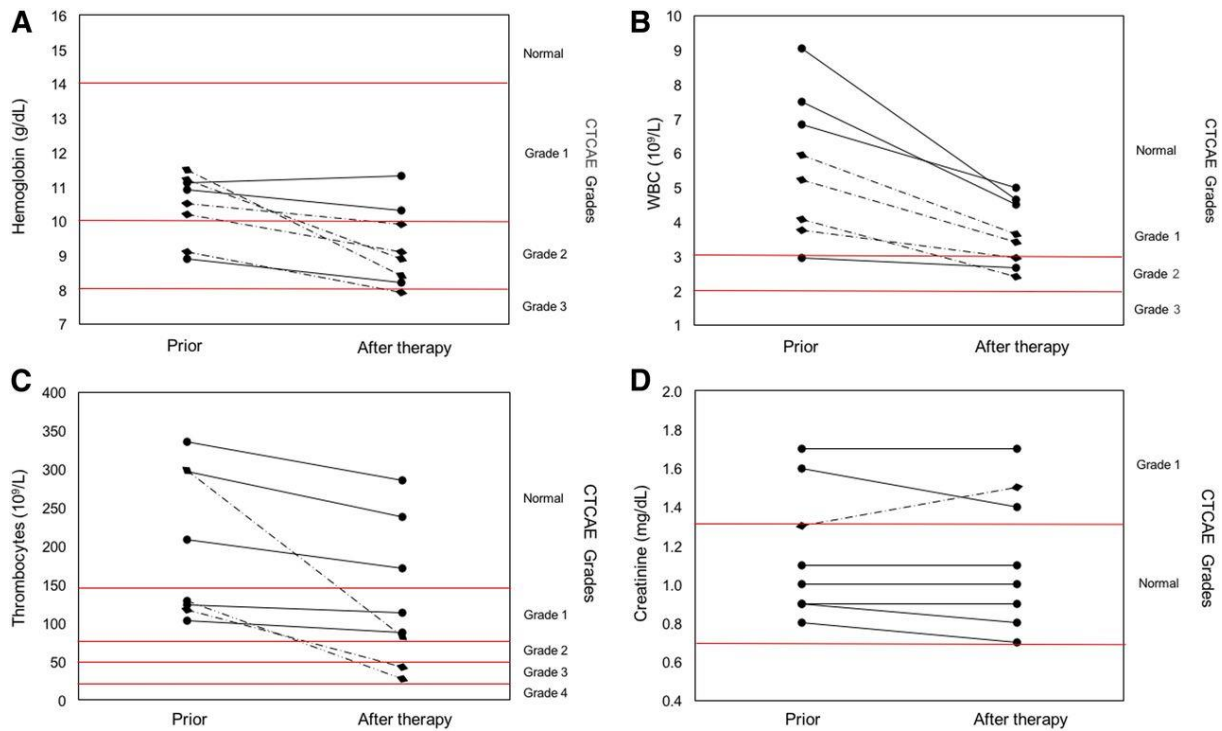


Abbildung 27 Veränderung relevanter Laborparameter nach Reinduktion Lu-RLT: Hämoglobin (A), Leukozyten (WBC) (B), Thrombozyten (C), and Kreatinin (D)

Im Rahmen der Lu-RLT-Reinduktionstherapie konnte bei 3 Patienten ein PSA-Abfall von >50% (37,5%) als bestes Ansprechen erreicht werden und bei 6 der 8 Patienten konnte ein PSA-Abfall gemessen werden (Tab. 12).

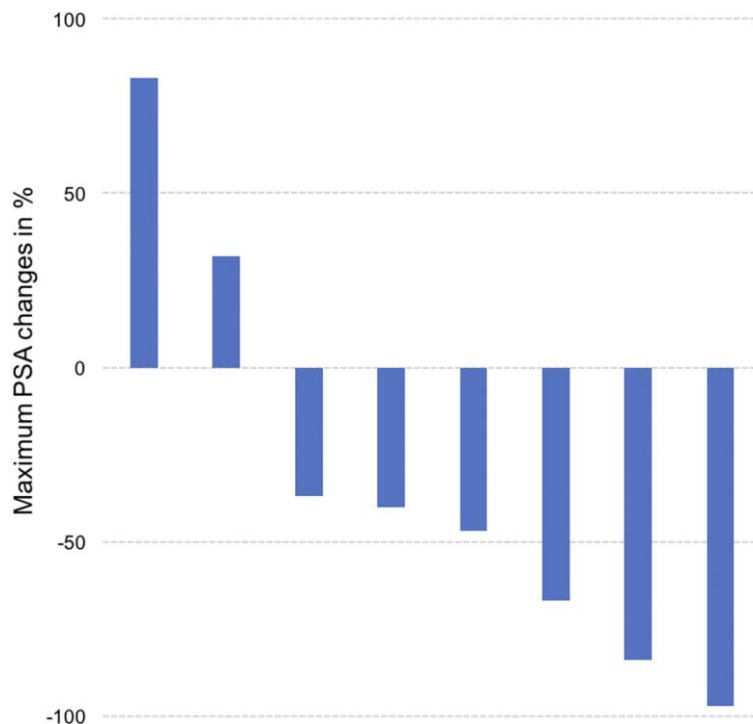


Tabelle 12 Waterfall Plot des besten PSA-Ansprechens auf die Reinduktionstherapie mit ^{177}Lu -PSMA-I&T

Bei der PSMA-PET-CT Verlaufskontrolle zeigte sich bei 3 Patienten ein radiographisches Therapieansprechen, während bei 4 Patienten ein Tumorprogress nachweisbar war. Das mediane PSA-PFS und das Gesamtüberleben lagen bei 3,2 Monaten (95% confidence interval, 2.6–3.7 mo) und 14,0 Monaten (95% confidence interval, 6.2–21.8 mo).

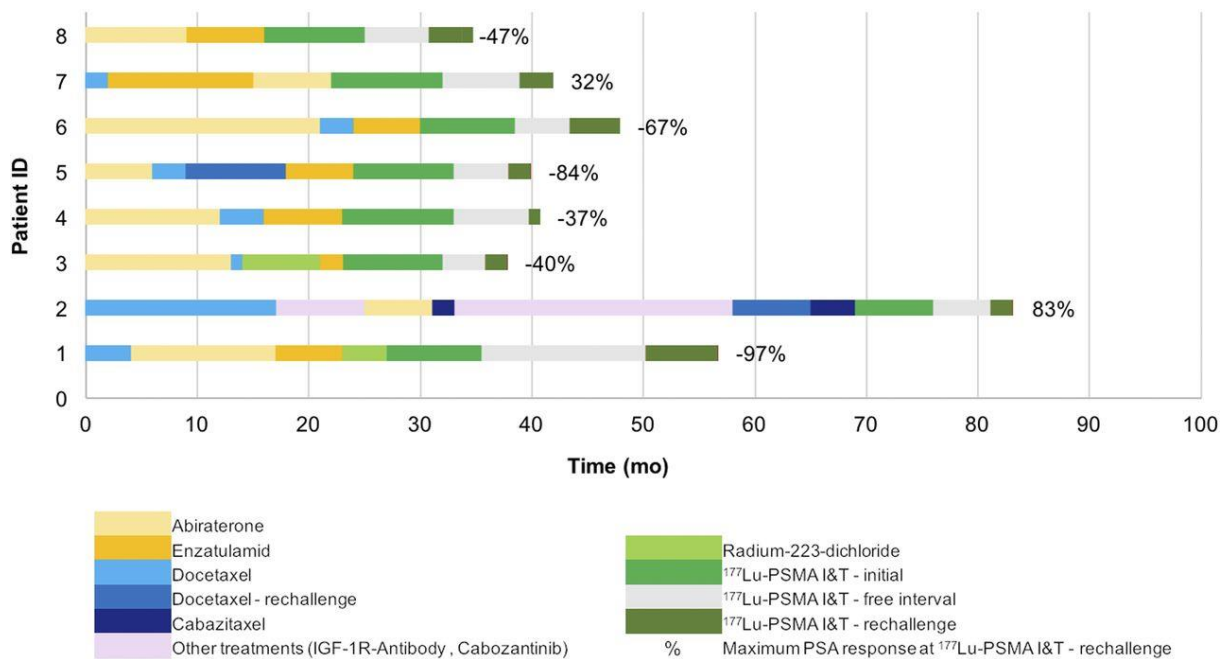


Abbildung 28 Swimmer Plot: Dargestellt sind die Therapien im mCRPC-Stadium bezogen auf die Zeit. Angegeben ist auch das beste PSA-Ansprechen auf die Lu-RLT-Reinduktionstherapie.

4.4.4 Fazit:

Diese kleine Fallserie weist daraufhin, dass eine Reinduktionstherapie mit dem ^{177}Lu -PSMA-I&T sicher und mit zufriedenstellendem Therapieansprechen durchgeführt werden kann. Im kurzfristigen Verlauf fand sich keine kritische Toxizität.

4.5 Nephrotoxizität und Verschlechterung der Nierenfunktion als Spätfolge einer PSMA-Lutetium-Liganden-Therapie (Schafer et al., 2023)

EUROPEAN UROLOGY 83 (2023) 385–390

available at www.sciencedirect.com
journal homepage: www.europeanurology.com



Platinum Priority – Case Series of the Month

Editorial by Sai Duriseti, Gholam R. Berenji, Nicholas G. Nickols, Matthew B. Rettig on pp. 391–392 of this issue

Extensive ^{177}Lu -PSMA Radioligand Therapy Can Lead to Radiation Nephropathy with a Renal Thrombotic Microangiopathy–like Picture

Hannah Schäfer^{a,*}, Sarah Mayr^{a,†}, Maike Büttner-Herold^b, Karina Knorr^c, Lisa Steinhelfer^c, Carsten A. Böger^{d,e,f}, Jürgen E. Gschwend^g, Uwe Heemann^a, Matthias Eiber^{c,‡}, Christoph Schmaderer^{a,†}, Robert Tauber^{g,*}

^aDepartment of Nephrology, School of Medicine, Klinikum Rechts der Isar, Technical University of Munich, Munich, Germany; ^bDepartment of Nephropathology, Institute of Pathology, Friedrich-Alexander University Erlangen-Nürnberg and University Hospital Erlangen, Erlangen, Germany; ^cDepartment of Nuclear Medicine, School of Medicine, Klinikum Rechts der Isar, Technical University of Munich, Munich, Germany; ^dDepartment of Nephrology, Diabetology and Rheumatology, Hospital Traunstein, Traunstein, Germany; ^eKfH Kidney Center Traunstein, Traunstein, Germany; ^fDepartment of Nephrology, University Hospital Regensburg, Regensburg, Germany; ^gDepartment of Urology, School of Medicine, Klinikum Rechts der Isar, Technical University of Munich, Munich, Germany

4.5.1 Hintergrund:

Zwischen November 2014 und Juni 2020 hatten 301 Patienten in unserer Klinik eine Lu-RLT mit dem ^{177}Lu -PSMAI&T Liganden mit einer durchschnittlichen Aktivität von 7,4 GBq pro Zyklus erhalten. Im längerfristigen Verlauf fanden sich bei 3 Patienten ansteigende Retentionsparameter mit Entwicklung einer präterminalen und terminalen Niereninsuffizienz. Da ein Zusammenhang mit der Lu-RLT vermutet wurde, erfolgte eine differenzierte Diagnostik und Aufarbeitung der Fälle.

Eine Strahlentherapie oder andere Krebstherapien können zu Schädigungen des Nierenparenchyms führen, und es kann sich als Folge eine Niereninsuffizienz entwickeln. Histologisch kann ein typisches Bild im Sinne einer thrombotischen Mikroangiopathie (TMA) entstehen (Cheng, Schultheiss, & Wong, 2008; Matsubara, Yokoi, Yamada, & Yanagita, 2023).

4.5.2 Material und Methoden:

Die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) wurde mit Hilfe der CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) 2012 Gleichung berechnet. Zur histologischen

Beurteilung wurden Nierenbiopsien durchgeführt. Die Gewebeprobe wurden mit Standardtechniken aufgearbeitet und lichtmikroskopisch (inkl. Immunhistochemie) und elektronenmikroskopisch untersucht. Zusätzlich wurde eine Färbung mit einem gegen PSMA-gerichteten monoklonalen Antikörper (clone 3E6; Dako, Glostrup, Denmark; dilution 1:50) durchgeführt. Zum Vergleich wurden 3 Gewebeprobe von Patienten mit einer Gemcitabine induzierten TMA herangezogen.

4.5.3 Ergebnisse:

Die detaillierten Patientencharakteristika sind in Tab. 13 angegeben.

	Patient 1	Patient 2	Patient 3
Age at start of RLT	64 yr	78 yr	63 yr
Sex	Male	Male	Male
Metastases	Bone, LN, adrenal glands	Bone, LN, lung	Bone, LN
Initial treatment	RP, sRTx, ADT, CTx (D), CTx (C/E), Abi, CTx (T), CTx (C)	RP, ADT, Bic, Enza, Abi	RP, ADT/CTx (D, CSPC)
Cumulative activity	69.5 GBq (9 cycles)	54.8 GBq (8 cycles)	69.4 GBq (10 cycles)
Approximate ARD ^a	50.0 ± 14.5 Gy	39.5 ± 11.5 Gy	49.9 ± 14.5 Gy
Approximate BED ^b	54.5 ± 15.8 Gy	43.1 ± 12.5 Gy	54.4 ± 15.8 Gy
Time from first RLT to first drop in eGFR	15 mo	12 mo	17 mo
Time from first to last RLT	8 mo	15 mo	19 mo
Initial eGFR	94 ml/min/1.73m ²	72 ml/min/1.73 m ²	71 ml/min/1.73 m ²
eGFR at the end of follow-up	20 ml/min/1.73 m ²	14 ml/min/1.73 m ²	10 ml/min/1.73 m ²
Time from first RLT to end of follow-up	17 mo	22 mo	30 mo
CKD CTCAE grade	3	4	4
Urine	uPCR 1100 mg/g No erythrocyturia No leukocyturia	uPCR 350 mg/g No erythrocyturia No leukocyturia	uPCR 1300 mg/g No erythrocyturia No leukocyturia
TMA parameters	LDH/thrombocytes/ haptoglobin WNR	LDH/thrombocytes/ haptoglobin WNR	LDH/thrombocytes/ haptoglobin WNR
New-onset HTN	No	No	No
Risk factors/comorbidities	Adrenal insufficiency	COPD, type 2 diabetes mellitus, post-esophageal carcinoma	HTN, hyperuricemia, postmetastatic colon carcinoma

Abi = abiraterone; ADT = conventional androgen deprivation therapy; ARD = adsorbed renal dose; Bic = bicalutamide; BED = biological effective dose; CKD = chronic kidney disease; COPD = chronic obstructive pulmonary disease (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease grade IV); CSPC = castration-sensitive prostate cancer; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; CTx = chemotherapy with docetaxel (D), cisplatin/etoposide (C/E), topotecan (T), or cabazitaxel (C); Enza = enzalutamide; eGFR = estimated glomerular filtration rate; HTN = hypertension; LDH = lactate dehydrogenase; LN = lymph node; RLT = radioligand therapy; RP = radical prostatectomy; sRTx = salvage radiotherapy; TMA = thrombotic microangiopathy; uPCR = urinary protein/creatinine ratio; WNR = within normal range.

^a The approximate ARD (mean ± standard deviation) was calculated using data from the literature, with a mean ARD of 0.72 ± 0.21 Gy/GBq [15].

^b A factor of 1.09 was used as reported for the kidneys for BED/absorbed dose, and BED results are reported as the mean ± standard deviation [13].

Tabelle 13 Patientencharakteristika

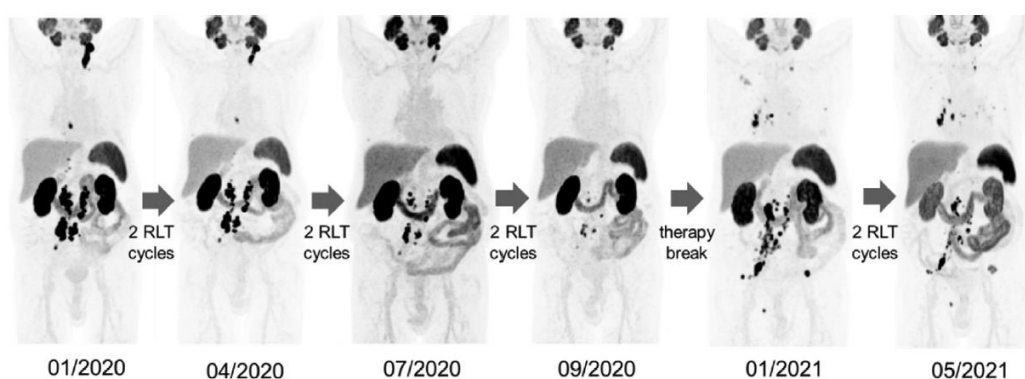


Abbildung 29 Serie von Therapie begleitenden PET-Untersuchungen (¹⁸F-rhPSMA7.3-Ligand) von Patient 2.

Abb. 29 zeigt verschiedene PSMA-PET-Abbildungen von Patient 2 während des Therapieverlaufs. Zwischen Januar und September wurden 6 Gaben des ¹⁷⁷Lu-PSMA-

I&T-Liganden verabreicht. Aufgrund eines sehr guten Therapieansprechens erfolgte eine Therapiepause. Bei Nachweis eines erneuten Tumorprogresses wurde die Lu-RLT im Januar 2021 reinduziert. Die PET-Darstellungen zeigen die hohe Aufnahme des PSMA-Liganden in die Nieren. Als Folge der zunehmenden Nierenfunktionsverschlechterung nimmt die Aufnahme des Tracers im Laufe des Jahres 2021 ab.

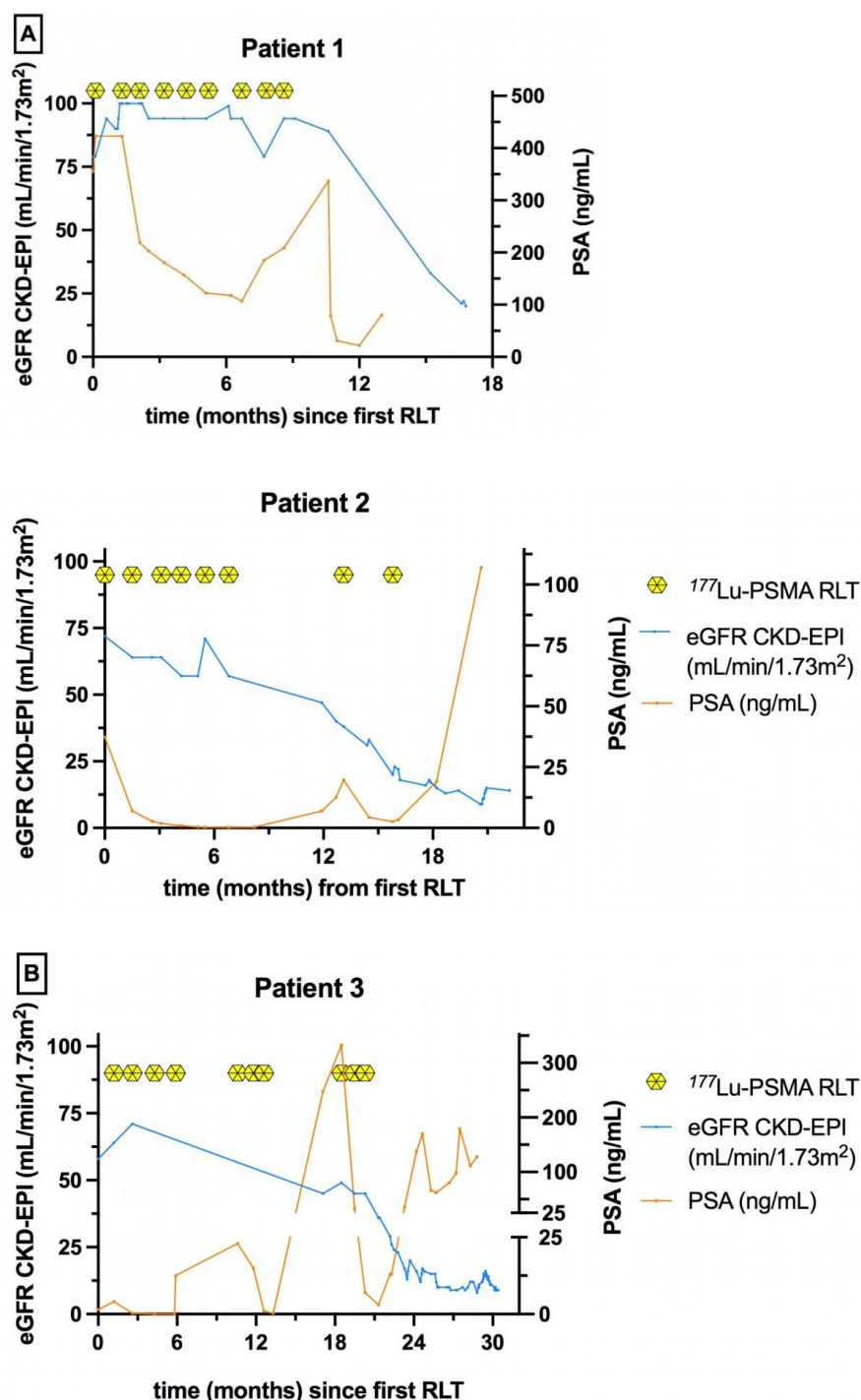


Abbildung 30 Entwicklung der eGFR und des PSA-Werts im Krankheitsverlauf der 3 Patienten

Bei den Nierenbiopsien zeigte sich das Bild eines Nierenschadens am ehesten als Folge der Lu-RLT (Abb. 31). Das histopathologische Bild glich einer TMA.

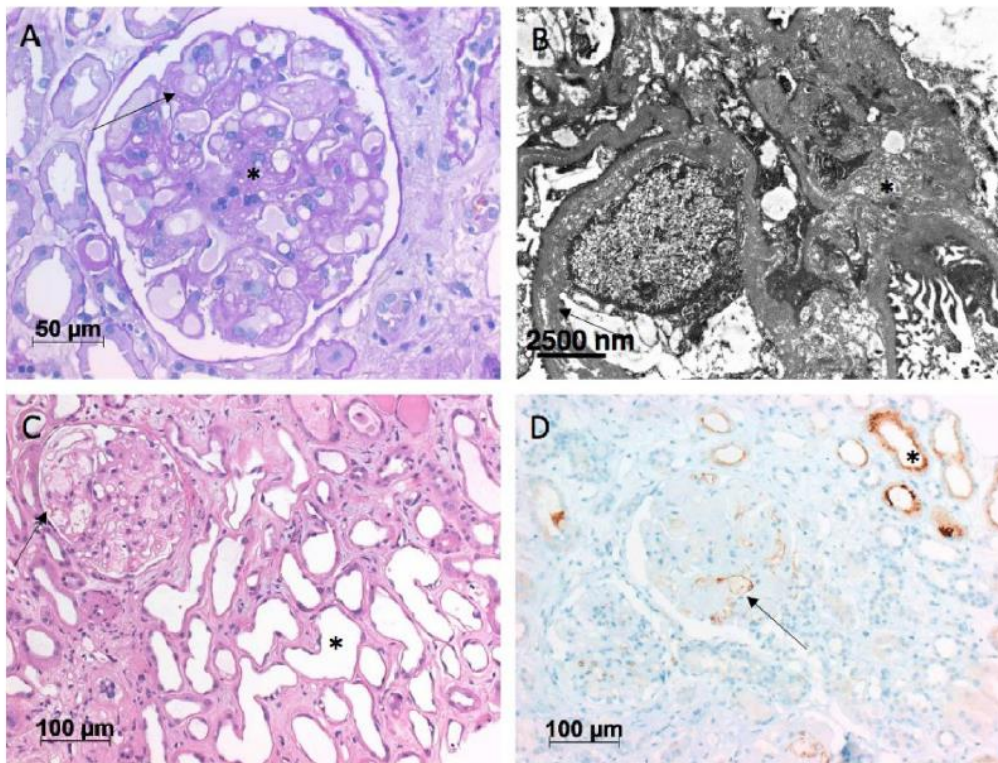


Fig. 3 – Kidney biopsies showing renal injury after ^{177}Lu -PSMA radioligand therapy. (A, B) Subacute glomerular TMA with double contours of the glomerular basement membranes (arrows) and prominent mesangiolysis (asterisk) on (A) light microscopy (periodic acid-Schiff stain, 400 \times) and (B) electron microscopy (ultrathin section, 5000 \times). (C) Severe acute tubular injury with strongly flattened tubular epithelia (asterisk) and reactive nuclear changes (hematoxylin and eosin stain, 200 \times). At the top left a glomerulus with TMA is evident with capillary microaneurysms and entrapped erythrocytes and red blood cell fragments (arrow). (D) PSMA immunohistochemistry (200 \times) with cytoplasmic and brush border staining of proximal tubular epithelial cells (asterisk) and segmental endothelial reactivity in glomerular capillaries (arrow). ^{177}Lu -PSMA = lutetium-177 prostate-specific membrane antigen; TMA, thrombotic microangiopathy.

Abbildung 31 Mikroskopisches und elektronenmikroskopisches Bild des entnommenen Nierengewebes

4.5.4 Fazit:

Eine Lu-RLT kann als seltene Spätfolge zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion bis hin zu einem terminalen Nierenversagen führen. Betroffen sind vorwiegend Patienten mit einer sehr intensiven Lu-RLT die über 6 Gaben hinausgeht. Histologisch findet sich dann ein Bild, das einer thrombotischen Mikroangiopathie gleicht.

4.6 Erste Erfahrungen mit einer PSMA-Actinium-Liganden-Therapie (Feuerecker et al., 2021)

EUROPEAN UROLOGY 79 (2021) 343–350

available at www.sciencedirect.com
journal homepage: www.europeanurology.com



Platinum Priority Prostate Cancer

Editorial by Nattakorn Dhantravan, Michael S. Hofman and Aravind S. Ravi Kumar on pp. 351–352 of this issue

Activity and Adverse Events of Actinium-225-PSMA-617 in Advanced Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer After Failure of Lutetium-177-PSMA

Benedikt Feuerecker^{a,b,*†}, Robert Tauber^{c,†}, Karina Knorr^a, Matthias Heck^c, Ali Beheshti^a, Christof Seidl^a, Frank Bruchertseifer^d, Anja Pickhard^e, Andrei Gafita^a, Clemens Kratochwil^f, Margitta Retz^c, Jürgen E. Gschwend^c, Wolfgang A. Weber^{a,b}, Calogero D'Alessandria^{a,‡}, Alfred Morgenstern^{d,‡}, Matthias Eiber^{a,b,‡}

^a Department of Nuclear Medicine, School of Medicine, Technical University of Munich, Munich, Germany; ^b German Cancer Consortium (DKTK), partnersite Munich, German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Germany; ^c Department of Urology, School of Medicine, Technical University of Munich, Munich, Germany; ^d European Commission, Joint Research Centre, Directorate for Nuclear Safety and Security, Karlsruhe, Germany; ^e Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, School of Medicine, Technical University of Munich, Munich, Germany; ^f Department of Nuclear Medicine, University Hospital Heidelberg, Heidelberg, Germany

4.6.1 Hintergrund:

Die Lu-RLT zeigt zwar ein zufriedenstellendes Therapieansprechen bei geringer Toxizität. Dennoch kommt es bei ca. 30% der Patienten zu einem unmittelbaren Tumorprogress. Da die Behandlung keinen kurativen Effekt hat und sich eine Resistenz der Tumorzellen gegenüber der Lu-RLT entwickelt, tritt bei allen Patienten im Verlauf ein Tumorprogress auf. Wie in der Einleitung dargelegt wird beim Zerfall von ²²⁵Actinium eine hoch energetische Alphastrahlung freigesetzt. mCRPC-Patienten nach Ausschöpfung der zugelassenen Therapieoptionen und nach Progress unter einer Therapie mit einer Lu-RLT wurden im Rahmen individueller Heilversuche in unserer Klinik mit dem Actinium-PSMA-Liganden ²²⁵Lu-PSMA-617 behandelt. In dieser retrospektiven Auswertung wurde der Therapieeffekt und das Sicherheitsprofil untersucht.

4.6.2 Material und Methoden:

Die Daten von 26 mCRPC-Patienten, die im Rahmen individueller Heilversuche in unserer Klinik mit dem ²²⁵Ac-PSMA-617-Ligand behandelt worden waren, wurden zur

retrospektiven Auswertung herangezogen. Eingeschlossen wurden Patienten, die in der Vorgeschichte einer Progression unter einer Behandlung mit Abirateron oder Enzalutamid, Taxan-basierter Chemotherapie und Lu-RLT entwickelt hatten. Ein Patient, der als nicht Chemotherapie fähig bewertet wurde, wurde auch mit der Ac-RLT behandelt. Die mediane Anzahl der vorangegangenen Therapielinien im mCRPC-Stadium war 6. Grundsätzliche Voraussetzung für die Therapie mit dem Actinium-Liganden war der Nachweis von PSMA-positiven Tumorkläsionen in der PSMA-PET-CT. ^{225}Ac -PSMA-617 wurde bis zu einer Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten nicht tolerierbarer Nebenwirkungen verabreicht.

4.6.3 Ergebnisse:

Insgesamt wurden 61 Zyklen ^{225}Ac -PSMA-617-Therapie durchgeführt. Die mediane Zyklenzahl pro Patienten lag bei 2 bei einer medianen, verabreichten Aktivität pro Gabe von 9 MBq (8-10). In Tab. 14 sind die Patientencharakteristika bei Beginn der Ac-RLT aufgelistet. 42% der Patienten wiesen viszerale Metastasen auf, und bei 19% waren Lebermetastasen nachweisbar.

No. of patients		26
Age (yr), median (IQR)		72.5 (63–75.75)
Primary metastatic prostate cancer, n		10
PSA (ng/mL), median (IQR)		331 (142–682)
LDH (U/L), median (IQR)		360 (296–657)
AP (U/L), median (IQR), n = 25		200 (143–517)
Hb (g/dL), median (IQR)		10 (8.7–10.9)
ECOG, median (IQR)		1 (0–1)
Gleason score, median (IQR), n = 26		8 (7–9)
Prior systemic treatments, n (%)		
	Docetaxel	25 (96)
	Docetaxel rechallenge	3 (12)
	Cabazitaxel	14 (54)
	Abiraterone	23 (88)
	Enzalutamide	22 (85)
	Abiraterone and enzalutamide	19 (73)
	Radium-223	6 (23)
	Other systemic treatment for CRPC	5 (19)
	Lutetium-177-PSMA	26 (100)
Prior lines of systemic treatment, n		
	3	2
	4	6
	5	5
	6	6
	7	2
	8	5
Site of metastasis, n (%)		
	Lymph node, overall	23 (88)
	Lymph node only	0 (0)
	Bone, overall	26 (100)
	Bone only	2 (8)
	Visceral, overall	11 (42)
	Liver	5 (19)
	Lung	6 (23)
	Other	5 (19)
	Visceral only	0 (0)

AP = alkaline phosphatase; CRPC = castration-resistant prostate cancer; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; Hb = hemoglobin; IQR = interquartile range; LDH = lactate dehydrogenase; PSA = prostate-specific antigen; PSMA = prostate-specific membrane antigen.

Tabelle 14 Patientencharakteristika

Hämatologische und nicht-hämatologische Nebenwirkungen ausgewertet nach CTCAE Version 5.0 sind in Tab. 15 dargestellt. Folgende, kritische Grad 3/4 hämatologische Toxizitäten mit angegebener Häufigkeit traten auf: Anämie (35%), Leukozytopenie (27%), Thrombozytopenie (19%). Alle Patienten entwickelten als Therapie assoziierte Nebenwirkung eine persistierende Grad 1/2 Mundtrockenheit (Xerostomie). Aufgrund der hämatologischen Nebenwirkungen musste die Behandlung bei 2 Patienten abgebrochen werden. 6 Patienten beendeten die Ac-RLT wegen der subjektiv nicht tolerierbaren Xerostomie.

	Baseline parameters				Treatment-emergent adverse events			
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Hematological toxicities								
Anemia	11 (42) 25–61	12 (46) 29–65	1 (4) 0–20	0 (0) 0–15	2 (8) 1–25	4 (15) 6–34	8 (31) ^c 16–50	1 (4) ^d 0–20
Leucopenia	3 (12) 3–29	2 (8) 1–25	1 (4) 0–20	0 (0) 0–15	3 (12) 3–29	3 (12) 3–29	7 (27) ^e 13–46	0 (0) 0–15
Thrombopenia	6 (23) 11–42	1 (4) 0–20	0 (0) 0–15	0 (0) 0–15	7 (27) 13–46	2 (8) 1–25	3 (12) ^f 3–29	2 (8) ^g 1–25
Nonhematological toxicities								
Xerostomia	–	–	–	ND	23 (88) ^h 70–96	3 (12) ⁱ 3–29	–	ND
Renal disorders	5 (19) 8–38	2 (8) 1–25	0 (0) 0–15	0 (0) 0–15	5 (19) 8–38	–	–	–
Fatigue	NE	NE	NE	NE	12 (46) 29–65	–	–	–
Loss of appetite	NE	NE	NE	NE	8 (31) 16–50	–	–	–
Weight loss	NE	NE	NE	NE	3 (12) 3–29	–	–	–
CI = confidence interval; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; ND = not defined; NE = nonhematological toxicities at baseline have not been evaluated for all categories; PSMA = prostate-specific membrane antigen. Data are shown as n (%), and 95% confidence intervals. ^a CTCAE version 5.0 criteria for xerostomia: grade 1 is defined as symptomatic without significant dietary alterations, grade 2 as moderate symptoms and oral intake alterations, and grade 3 as inability to adequately aliment orally (eg, tube feeding indicated). ^b Permanent grade 3/4 anemia, leucopenia, and thrombopenia occurred in 3/9 (33%, 95% CI 12–65), 3/7 (43%, 95% CI 16–75), and 2/5 (40%, 95% CI 12–77) patients, respectively. ^c In two patients permanent, in one patient transient, and five patients received transfusions. ^d Permanent. ^e In three patients permanent and in four patients transient. ^f In one patient transient, in one patient permanent, and in one patient not evaluable. ^g In one patient permanent and one patient received multiple transfusions. ^h Five of 26 (19%) patients requested halt of treatment. ⁱ One of 26 (4%) patients requested halt of treatment.								

Tabelle 15 Hämatologische und nicht-hämatologische unerwünschte Ereignisse unter AC-RLT nach CTCAE Version 5.0

Die Ac-RLT führte bei 23 der 26 mit der Ac-RLT behandelten Patienten zu einem Rückgang des PSA-Werts. Ein max. PSA-Abfall von ≥ 30 , $\geq 50\%$ und $\geq 90\%$ wurde bei 19, 17 und 3 Patienten gemessen (Abb. 32, A). Stellt man das beste PSA-Ansprechen der Ac-RLT dem der Lu-RLT gegenüber, so zeigt sich, dass 6 Patienten, die unter der Lu-RLT einen PSA-Anstieg entwickelt hatten, auf die Ac-RLT mit einem PSA-Abfall reagierten (Abb. 32, B).

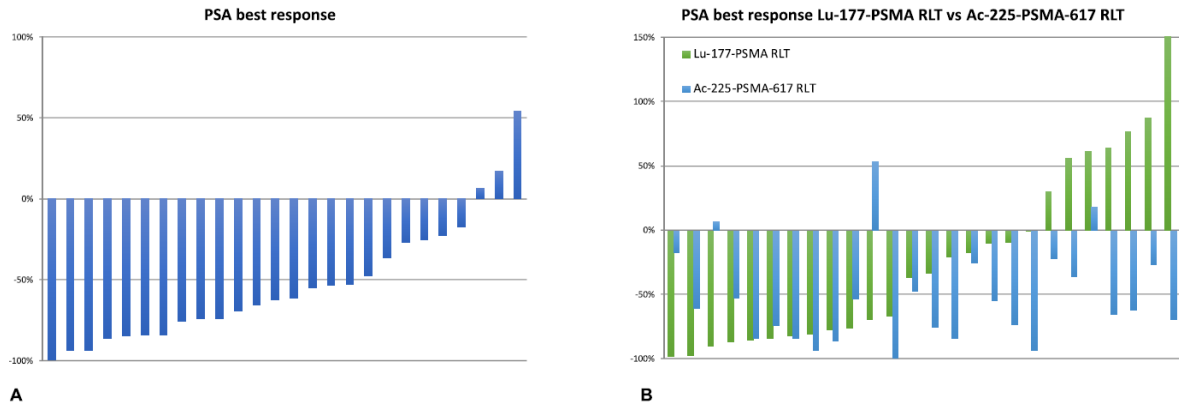


Abbildung 32 Bestes PSA-Ansprechen auf die Ac-RLT (A); bestes PSA-Ansprechen auf die Ac-RLT vs. Lu-RLT (B)

Das mediane PSA-PFS, cPFS, and OS lagen bei 3,5 (95% CI 1,8–11,2), 4,1 (95% CI 3–14,8), and 7,7 (95% CI 4,5–12,1) Monaten (Abb. 33).

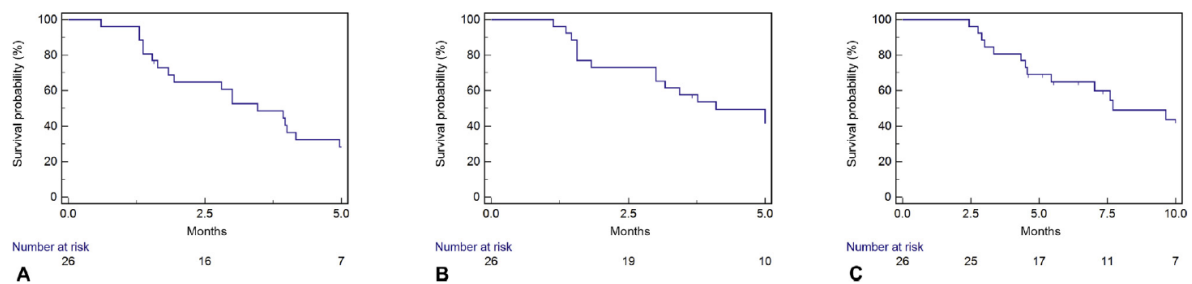


Abbildung 33 PSA-PFS, cPFS und OS nach Therapie mit 225Ac-PSMA-617

Lebermetastasen waren mit einem kürzeren PSA-PFS (median 1,9 vs 4,0 Monate; $p = 0,02$), cPFS (median 1,8 vs 5,2 Monate; $p = 0,001$), and OS (median 4,3 vs 10,4 Monate; $p = 0,01$) assoziiert (Abb. 34).

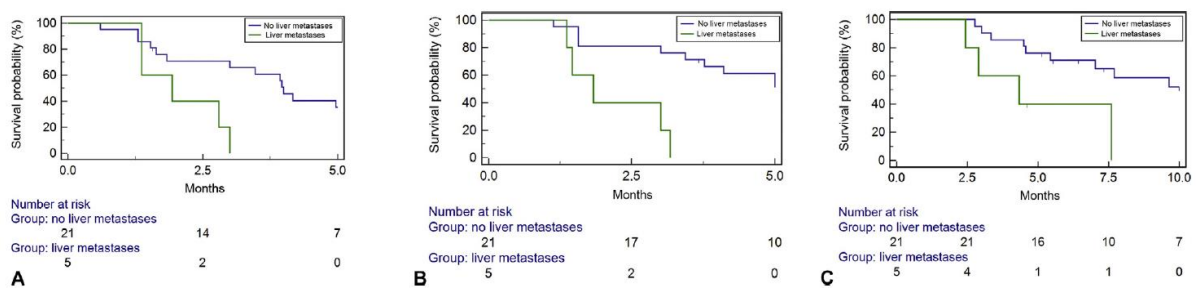


Abbildung 34 PSA-PFS, cPFS und OS nach Therapie mit ²²⁵Ac-PSMA-617 bei Patienten mit (grün) oder ohne (blau) Lebermetastasierung

In Abb. 35 sind die verschiedenen Therapielinien pro Patient, die im mCRPC-Stadium durchgeführt worden waren, bezogen auf die Zeit dargestellt.

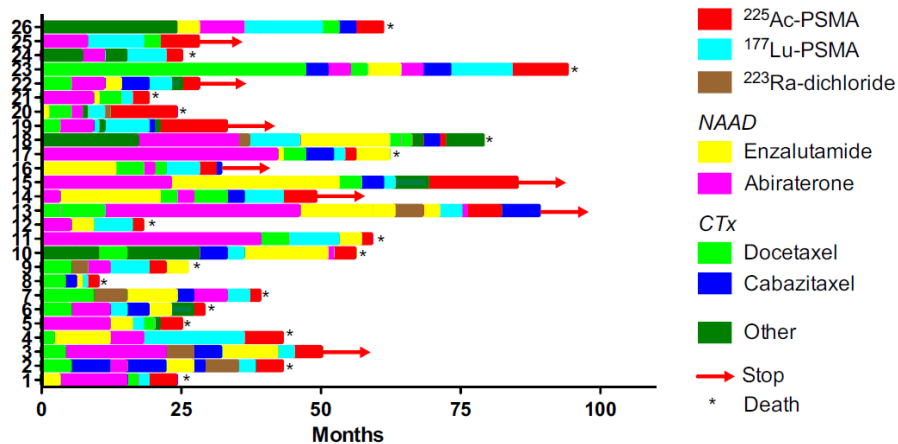


Abbildung 35 Swimmer Plot mit den spezifischen mCRPC-Therapielinien im Krankheitsverlauf in bezogen auf die Zeit

4.6.4 Fazit:

Die Therapie mit dem ^{225}Ac -PSMA-617 zeigte bei den stark vorbehandelten Patienten einen messbaren Therapieansprechen auch bei Progress nach vorangegangener Lu-RLT. Etwa ein Drittel der Patienten entwickelte Grad 3/4 Nebenwirkungen auch als Folge der weit fortgeschrittenen, metastasierten Prostataerkrankung. Alle Patienten entwickelten allerdings eine permanente Mundtrockenheit, die teilweise Therapie limitierend war. Da die Lebensqualität von Patienten durch die Xerostomie eingeschränkt wird, sollte die Therapie mit dem ^{225}Ac -PSMA-617-Liganden nur in Studien oder bei Ausschöpfung der Therapieoptionen angewendet werden.

5 Diskussion

5.1 Hintergrund

Die Therapie des metastasierten Prostatakarzinoms ist einem rasanten Wandel unterworfen mit einer Reihe von neuen Therapieoptionen. Eine davon ist die ¹⁷⁷Lutetium-PSMA-Radioligandentherapie, bei der Prostatakarzinomzellen gezielt mit dem zytotoxischen Betastrahler Lutetium bestrahlt werden, indem das radioaktive Isotop von den Tumorzellen mit Hilfe eines gegen das PSMA gerichteten Liganden aufgenommen wird. Diese Behandlungsform wurde in Deutschland entwickelt und inzwischen in der internationalen, prospektiven, randomisierten Phase-III-Studie VISION getestet (Sartor et al., 2021). In der Studie wurden Patienten nach vorangegangener, moderner Hormontherapie und Taxan-basierter Chemotherapie im Prüfarm mit 6 Gaben des Liganden ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 in Kombination mit einem Standardvorgehen behandelt. Im Kontrollarm war lediglich ein Standardvorgehen erlaubt. Als Standardvorgehen wurde eine Hormontherapie definiert, wobei moderne Medikamente wie Abiraterone oder Enzalutamid (ARTA (Androgenreceptor targeted agents)) erlaubt waren. Im Arm der PSMA-RLT konnte im Vergleich zur Kontrollgruppe eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens (15,3 vs. 11,3 Monate; hazard ratio (hr) 0,62; p<0.001) und des progressionsfreien Überlebens (8,7 vs. 3,4 Monate; hr 0.40; p<0.001) erreicht werden. Die Rate schwerwiegender, Therapie-assoziiertes Nebenwirkungen der PSMA-RLT war gering und lag bei 8,1% gegenüber 2,4% im Kontrollarm. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Mundtrockenheit, Übelkeit und Effekte auf das Knochenmark. Im Dezember 2022 wurde ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 unter dem Namen Pluvicto® von der EMA zur Therapie des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) nach Vorbehandlung mit einer ARTA-Therapie und einer Taxan-basierten Chemotherapie zugelassen. Gegenwärtig wird die PSMA-RLT mit ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 in randomisierten Phase-II- und -III-Studien auch in früheren Krankheitsstadien untersucht. Dazu zählen nicht nur das kastrationsresistente, Chemotherapie-naive (z.B. PSMAfore/NCT04689828) und das hormonsensitive (PSMAddition/NCT04720157), metastasierte Prostatakarzinom, sondern auch perioperative Konzepte bei kurativer Behandlungsintention (Eapen, 2023). Eine Übersicht über die gegenwärtig laufenden Phase-III-Studien mit einer PSMA-Radioisotopentherapie findet sich in der Tabelle 16.

Eine erste Auswertung der Daten der Phase-III-Studie PSMAfore wurde auf dem Kongress der European Society of Medical Oncology (ESMO) im Oktober 2023 präsentiert. Bei dieser randomisierten, prospektiven, internationalen Studie, bei der sich auch das Klinikum rechts der Isar beteiligt hatte, wurden Patienten mit einem mCRPC, die unter einer ARTA-Therapie einen Progress entwickelt und bislang noch keine Docetaxel-Chemotherapie erhalten hatten, in zwei Studienarme randomisiert. Im Prüfarm wurde für bis zu sechs Gaben eine ^{177}Lu -PSMA-617-Therapie durchgeführt. Im Kontrollarm wurden die Patienten entweder mit Abirateron oder Enzalutamid in Abhängigkeit der vorangegangenen ARTA-Therapie behandelt. Im Falle eines Progresses unter der ARTA-Therapie war ein Wechsel in den Behandlungsarm erlaubt (cross over Design). Als primärer Studienendpunkt wurde das radiographische, progressionsfreie Überleben (rPFS) nach PCWG3/RECIST v1.1-Kriterien definiert. Der wichtigste sekundäre Endpunkt war das Gesamtüberleben (OS). Mit RLT behandelte Patienten zeigten ein signifikant längeres rPFS als die Kontrollgruppe (12,02 vs. 5,59 Monate; HR 0,43 (95% KI 0,33 – 0,54); $p < 0,0001$) und ein deutlich höheres Therapieansprechen (50,7% (38,6 – 62,8) vs. 14,9 (7,7 – 25,0)). Bei dieser Zwischenanalyse war fand sich allerdings kein signifikanter OS-Unterschied (HR 0,80 (95% KI 0,48 – 1,33) möglicherweise aufgrund der hohen Cross-Over-Rate von progredienten Patienten des Kontrollarms zur RLT (84,2%). Zur weiteren Bewertung der RLT in dieser Krankheitssituation müssen deshalb die Ergebnisse der noch folgenden Analysen abgewartet werden (Sartor et al., 2023).

Im Rahmen der prospektiven Phase-II-Studie TheraP wurde im mCRPC-Stadium nach vorangegangener Docetaxel-Chemotherapie eine Behandlung mit ^{177}Lu -PSMA-617 mit einer Cabazitaxel-Chemotherapie verglichen (Hofman et al., 2021). Voraussetzung waren PSMA-exprimierende Tumorherde in einer PSMA-PET-CT. FDG-positive Läsionen ohne relevante PSMA-Expression durften nicht vorhanden sein. Der primäre Studienendpunkt war ein PSA-Abfall von $\geq 50\%$. Dieser wurde bei 66% (95% KI 56-75%) der PSMA-RLT-Patienten und nur bei 37% (95% KI 24-46%) der Cabazitaxel-Patienten erreicht. Die objektive Ansprechrage lag für die PSMA-RLT bei 49% (33-65%) und für die Cabazitaxel-Chemotherapie bei 24%. Das Gesamtüberleben der beiden Behandlungen war vergleichbar bei besserer Verträglichkeit der PSMA-RLT (Hofman et al., 2022).

Im Alltag findet aber auch der ^{177}Lu -PSMA-Ligand-I&T, der an der Technischen Universität München entwickelt wurde, breite Verwendung (Weineisen et al., 2015). Für die Therapie mit diesem Liganden stehen Daten aus großen retrospektiven Fallserien zur Verfügung (Heck et al., 2019). Momentan wird er auch in prospektiven Phase-III-Studien untersucht (SPLASH/NCT04647526, ECLIPSE/NCT05204927) (Tab. 16). Die bislang vorhandenen Daten lassen eine vergleichbare Wirksamkeit und Toxizität der beiden verwendeten Liganden vermuten.

Kurzname NCT-Nr.	Ligand	Indikation	Status	Anzahl Patienten	Rando- misierung	Prüfarm	Kontrollarm	prim. Studien- endpunkt
PSMAAddition NCT04720157	^{177}Lu -PSMA-617	1. Linie mHSPC	rekrutiert	1126	1:1	^{177}Lu -PSMA-617 mit kombinierter Hormontherapie	Kombinierte Hormontherapie	rPFS
PSMAfore NCT04689828	^{177}Lu -PSMA-617	mCRPC vor Docetaxel	Rekrutierung abgeschlossen erste Daten vorhanden	468	1:1	^{177}Lu -PSMA-617	Kombinierte Hormontherapie	rPFS
ECLIPSE CT05204927	^{177}Lu -PSMA-I&T	mCRPC vor Docetaxel	rekrutiert	400	2:1	^{177}Lu -PSMA-I&T	Kombinierte Hormontherapie	rPFS
SPLASH NCT04647526	[Lu-177]-PNT2002 (^{177}Lu -PSMA-I&T)	mCRPC vor Docetaxel	rekrutiert	415	1:1	[Lu-177]-PNT2002	Kombinierte Hormontherapie	rPFS
PROSTACT NCT04876651	^{177}Lu -DOTA-rosopatamab (^{177}Lu -TLX591)	2.-3. Linie mCRPC	rekrutiert ab 2024	387	2:1	2x ^{177}Lu -DOTA-rosopatamab mit <u>mit</u> kombinierter Hormontherapie	Kombinierte Hormontherapie	rPFS
VISION NCT03511664	^{177}Lu -PSMA-617	mCRPC nach Docetaxel	publiziert	831	1:1	^{177}Lu -PSMA-617 mit ADT oder kombinierter Hormontherapie	Kombinierte Hormontherapie	rPFS und OS

Tabelle 16 Übersichtstabelle der aktuell laufenden Phase-III-Studien zur PSMA-Lutetium-Therapie sortiert nach Zeitpunkt der Indikation (Stand Dezember 2023)

Abkürzungen: mHSPC – metastasiertes, hormonsensitives Prostatakarzinom, mCRPC – metastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom, ADT – Androgendeprivation, rPFS – radiographisches, progressionsfreies Überleben, OS – Gesamtüberleben, *Antikörper (kein Ligand) gegen extrazelluläre Domäne (J591) von PSMA

5.2 Weiterentwicklung der Radioligandentherapie

Es gilt nun, die RLT weiterzuentwickeln. Dabei ergeben sich folgende Möglichkeiten:

- Verwendung eines anderen Isotops
- Verwendung eines modifizierten oder alternativen Liganden
- Verwendung einer anderen Zielstruktur
- Kombination der PSMA-RLT mit anderen Therapieformen

5.2.1 Verwendung eines anderen Isotops

^{225}Ac Actinium-PSMA-Ligand-617

Beim radioaktiven Zerfall von ^{177}Lu wird vorwiegend eine Beta-Strahlung, also eine Elektronenstrahlung, freigesetzt. Eine Alpha-Strahlung (Helium-Partikel) weist dagegen eine höhere Energie bei geringerer Reichweite auf. Es wurde deshalb der

PSMA-Liganden-617 mit dem Alphastrahler ^{225}Ac markiert und im Rahmen individueller Heilversuche an Patienten angewandt. Wie bereits in dieser Habilitationsschrift ausführlich dargelegt zeigen die retrospektiv erhobenen Daten auch nach vorangegangener Lutetium-PSMA-RLT und Ausschöpfung der zugelassenen Therapieoptionen eine vielversprechende Wirksamkeit. So konnte bei 65% (17/26 Patienten) ein PSA-Abfall von $\geq 50\%$ erreicht werden. Allerdings trat bei allen Patienten eine permanente Mundtrockenheit (Xerostomie) verschiedener Schweregrade auf, da sich in den Speicheldrüsen physiologischerweise PSMA-Liganden anreichern (Feuerecker et al., 2021). Um das Risiko der Mundtrockenheit zu senken, wurden an einigen Zentren Patienten mit einer ^{177}Lu -PSMA-RLT in Kombination mit einer ^{225}Ac -PSMA-RLT mit geringer Aktivität behandelt (Tandem-Therapie). Auch mit diesem Vorgehen konnte ein PSA-Abfall von $\geq 50\%$ bei 65% der Patienten erreicht werden. Allerdings kam es ebenfalls bei der Kombinationstherapie bereits nach einer einmaligen Gabe zu einer Grad 1/2 Xerostomie bei 65% der Patienten (Khreish et al., 2020). Die kritische Xerostomieentwicklung nach Tandem-Therapie konnte auch von einer anderen Gruppe bestätigt werden (Langbein et al., 2022). In einer kürzlich publizierten Fallserie wurden Patienten mit einem hormonnaiven, metastasierten Prostatakarzinom, die jegliche Form von Hormontherapie oder Chemotherapie abgelehnt hatten, mit einer ^{225}Ac -PSMA-RLT behandelt. Bei 86% (18/21) der Patienten wurde ein PSA-Abfall von $\geq 50\%$ erreicht. Allerdings trat auch bei dieser Kohorte bei 94% der Patienten eine Mundtrockenheit auf (Sathekge et al., 2023).

Fazit: Eine ^{225}Ac -PSMA-RLT weist auch nach vorangegangener ^{177}Lu -PSMA-RLT eine zufriedenstellende Wirksamkeit auf. Allerdings ist mit dieser Form der RLT eine permanente, häufig auftretende Mundtrockenheit assoziiert, die einen kritischen Einfluss auf die Lebensqualität haben kann. Solange das Problem der Xerostomie noch nicht gelöst ist, sollte die ^{225}Ac -PSMA-RLT Patienten nach Ausschöpfung der zugelassenen Therapieoptionen vorbehalten werden.

5.2.2 Andere Isotope

Auch andere Isotope werden zur Therapie des metastasierten Prostatakarzinoms untersucht. So konnten mit dem ^{131}I -MIP-1095 PSMA-Liganden bei der erstmaligen Gabe bei mCPRC Patienten bei 70,6% ein PSA-Abfall $\geq 50\%$ erreicht werden. Allerdings war der Therapieeffekt bei mehrfacher Gabe deutlich geringer (Afshar-

Oromieh et al., 2017). Grundsätzlich scheinen sich aber auch andere radioaktive Isotope zur Tumorthherapie zu eignen.

5.2.3 Liganden

Ein idealer Ligand bindet hochspezifisch an seine Zielstruktur und wird schnell von den Tumorzellen aufgenommen. Außerdem kann er problemlos mit Isotopen oder anderen Wirkstoffen verknüpft werden. In den vergangenen Jahren wurden zahlreiche, verschiedene PSMA-Liganden entwickelt und getestet. Einen guten Überblick gibt ein Review aus dem vergangenen Jahr (Debnath et al., 2022). Bei den meisten Liganden, die zur RLT verwendet werden, handelt es sich um kleine Moleküle. Aber auch Antikörper können für die RLT genutzt werden. Der monoklonale, gegen PSMA gerichtete Antikörper J591 (^{177}Lu -J591) wurde an 49 Männern mit einem mCRPC getestet. Bei 87,5% der Patienten konnte ein PSA-Abfall gemessen werden und bei 29,4% von $\geq 50\%$. Allerdings fand sich vermutlich aufgrund der Antikörpergröße und der damit verbundenen langen Zirkulationszeit im Blut eine kritische, Therapie limitierende Hämatotoxizität (Tagawa et al., 2019). Aktuell ist mit der PROSTACT-Studie eine prospektive, multizentrischen, randomisierte Studie mit dem PSMA-Antikörper ^{177}Lu -DOTA-rosopatamab zur Therapie von Männern mit einem vorbehandelten mCRPC geplant (NCT04876651).

5.2.4 Targets

Die Zielstruktur eines idealen Liganden kommt nur auf der Oberfläche aller Tumorzellen vor. Das PSMA-Protein wird dagegen nicht nur auf Prostatakarzinomzellen exprimiert. Sondern es findet sich physiologischerweise auch in zahlreichen anderen Strukturen und Organen insbesondere in den Speicheldrüsen und den Nieren. Xerostomie und Nephrotoxizität sind bekannte, mögliche Nebenwirkungen einer PSMA-RLT. Außerdem kann die PSMA-Expression in den Tumorkläsionen sehr heterogen sein (Buteau et al., 2022) und bei Fortschreiten der Erkrankung abnehmen. Als mögliche Alternativen zur PSMA-gerichteten Therapie könnten sich die Proteine CUB Domain-Containing Protein 1 (CDCP1) (Zhao et al., 2022) und six-transmembrane epithelial antigen of prostate (STEAP) eignen. Letzteres wird hochselektiv von Prostatazellen gebildet und wurde bereits als mögliche Zielstruktur für eine Behandlung mit Antikörper-Wirkstoffkonjugaten und bispezifischen Antikörpern identifiziert (Sardinha et al., 2023). Erste Daten einer internationalen,

prospektiven Phase-I-Studie mit einem gegen STEAP gerichteten, bispezifischen Antikörper weisen auf eine sehr vielversprechende Wirksamkeit hin (W. et al., 2023).

5.2.5 Kombinationen

Die Wirksamkeit einer Tumorthherapie kann ggf. durch eine Kombinationstherapie gesteigert werden. Idealerweise wirken die verwendeten Behandlungen dabei synergistisch und haben eine geringe, kumulative Toxizität. Bei der VISION-Zulassungsstudie für die ¹⁷⁷Lu-PSMA-RLT war eine gleichzeitige Gabe eines ARTA erlaubt gewesen (Sartor et al., 2021). In der Studie war aber kein Vergleich zwischen einer RLT und einer Kombinationstherapie RLT und ARTA durchgeführt worden, so dass eine Aussage über eine mögliche Wirkungssteigerung durch eine Kombinationstherapie nicht möglich ist. Unter Berücksichtigung der Wirkweise erscheinen Kombinationen von RLT und Immuntherapie oder PARP-Inhibitor-Behandlung interessant. Eine Inhibition von DNA-Reparatur-Prozessen könnte die Wirksamkeit der RLT erhöhen, da strahlungsbedingte DNA-Schäden dann von den Tumorzellen nicht suffizient repariert werden könnten. Entsprechende Phase-II-Studien wurden bereits durchgeführt. Im Juni 2023 wurden auf dem Kongress der American Society of Clinical Oncology (ASCO) die ersten, vielversprechenden Daten der prospektiven Phase-I-Studie LuPARP (NCT03874884) präsentiert. 32 mCRPC-Patienten mit Progress nach ARTA und Docetaxel-Chemotherapie waren mit dem ¹⁷⁷Lu-PSMA-617-Liganden in Kombination mit dem PARP-Inhibitor Olaparib in verschiedenen Dosierungen behandelt worden. Bei 66% (21/32) der Patienten konnte ein PSA-Abfall von >50% und bei 44% (14/32) ein PSA-Abfall von >90% erreicht werden (Sandhu S et al., 2023). Die Ergebnisse weiterführender Studien müssen allerdings abgewartet werden

6 Zusammenfassung und Ausblick

- Die ^{177}Lu -PSMA-Liganden-Therapie ist bereits fest verankert in die aktuellen Therapiealgorithmen und -sequenzen.
- Eine Indikationserweiterung mit Anwendung der PSMA-RLT in früheren Krankheitsstadien ist absehbar.
- Modifikationen des PSMA-Liganden z.B. durch eine Markierung mit einem anderen Isotop z.B. ^{225}Ac , können zwar zu einer verbesserten Wirkung aber auch zu einer kritischen Toxizität (Mundtrockenheit) führen. Die Anwendung neuartiger Liganden sollte deshalb entweder im Rahmen klinischer Studien oder nach Ausschöpfung der zugelassenen Therapieoptionen erfolgen.
- Die Kombination der RLT mit anderen Behandlungsformen kann möglicherweise zu synergistischen Effekten und einer verbesserten Wirkung führen. Daten belastbarer Kombinationsstudien sind allerdings ausstehend.
- Möglicherweise eignen sich auch andere Zielstrukturen für eine Radioliganden-Therapie. Es gibt hier aber noch keine belastbaren Daten.

7 Literaturverzeichnis

- (UICC), U. f. I. C. C. (January 6, 2017). *TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition* (8th edition edn): Wiley-Blackwell.
- Abuqbeitah, M., Demir, M., Uslu-Besli, L., Yeyin, N., & Sonmezoglu, K. (2018). Blood clearance and occupational exposure for (177)Lu-DOTATATE compared to (177)Lu-PSMA radionuclide therapy. *Radiat Environ Biophys*, 57(1), 55-61. doi:10.1007/s00411-017-0721-6
- Afshar-Oromieh, A., Eiber, M., Fendler, W., Schmidt, M., Rahbar, K., Ahmadzadehfar, H., ... Krause, B. J. (2019). PSMA-Liganden-PET/CT in der Diagnostik des Prostatakarzinoms - DGN-Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie). In: AWMF.
- Afshar-Oromieh, A., Haberkorn, U., Zechmann, C., Armor, T., Mier, W., Spohn, F., ... Kratochwil, C. (2017). Repeated PSMA-targeting radioligand therapy of metastatic prostate cancer with (131)I-MIP-1095. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 44(6), 950-959. doi:10.1007/s00259-017-3665-9
- Benesova, M., Schafer, M., Bauder-Wust, U., Afshar-Oromieh, A., Kratochwil, C., Mier, W., ... Eder, M. (2015). Preclinical Evaluation of a Tailor-Made DOTA-Conjugated PSMA Inhibitor with Optimized Linker Moiety for Imaging and Endoradiotherapy of Prostate Cancer. *J Nucl Med*, 56(6), 914-920. doi:10.2967/jnumed.114.147413
- Buteau, J. P., Martin, A. J., Emmett, L., Iravani, A., Sandhu, S., Joshua, A. M., ... Prostate Cancer Trials, G. (2022). PSMA and FDG-PET as predictive and prognostic biomarkers in patients given [(177)Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel for metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a biomarker analysis from a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 23(11), 1389-1397. doi:10.1016/S1470-2045(22)00605-2
- Cheng, J. C., Schultheiss, T. E., & Wong, J. Y. (2008). Impact of drug therapy, radiation dose, and dose rate on renal toxicity following bone marrow transplantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 71(5), 1436-1443. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.12.009
- Corfield, J., Perera, M., Bolton, D., & Lawrentschuk, N. (2018). (68)Ga-prostate specific membrane antigen (PSMA) positron emission tomography (PET) for primary staging of high-risk prostate cancer: a systematic review. *World J Urol*, 36(4), 519-527. doi:10.1007/s00345-018-2182-1
- Debnath, S., Zhou, N., McLaughlin, M., Rice, S., Pillai, A. K., Hao, G., & Sun, X. (2022). PSMA-Targeting Imaging and Theranostic Agents-Current Status and Future Perspective. *Int J Mol Sci*, 23(3)doi:10.3390/ijms23031158
- Eapen, R. (2023). LuTectomy: a prospective study of dosimetry, safety and potential benefit of upfront [177Lu]Lu-PSMA-617 radioligand therapy prior to radical prostatectomy in men with high-risk localized prostate cancer. In *38th Annual EAU Congress*. Milan.
- EAU. (2023). *EAU - EANM - ESTRO - ESUR - ISUP - SIOG Guidelines on Prostate Cancer*.
- Effert, P. J., Bares, R., Handt, S., Wolff, J. M., Bull, U., & Jakse, G. (1996). Metabolic imaging of untreated prostate cancer by positron emission tomography with 18fluorine-labeled deoxyglucose. *J Urol*, 155(3), 994-998. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8583625>
- Erdmann, F., Spix, C., Katalinic, A., Christ, M., Folkerts, J., Hansmann, J., ... Wienecke, A. (2021). Krebs in Deutschland für 2017/2018. In (pp. 172): Robert Koch-Institut.

- Feuerecker, B., Chantadisai, M., Allmann, A., Tauber, R., Allmann, J., Steinhelfer, L., ... Eiber, M. (2022). Pretherapeutic Comparative Dosimetry of (177)Lu-rhPSMA-7.3 and (177)Lu-PSMA I&T in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Nucl Med*, 63(6), 833-839. doi:10.2967/jnumed.121.262671
- Feuerecker, B., Tauber, R., Knorr, K., Heck, M., Beheshti, A., Seidl, C., ... 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(3), 343-350. doi:10.1016/j.eururo.2020.11.013
- Fizazi, K., Tran, N., Fein, L., Matsubara, N., Rodriguez-Antolin, A., Alekseev, B. Y., ... Investigators, L. (2017). Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 377(4), 352-360. doi:10.1056/NEJMoa1704174
- Gafita, A., Rauscher, I., Retz, M., Knorr, K., Heck, M., Wester, H. J., ... Tauber, R. (2019). Early Experience of Rechallenge (177)Lu-PSMA Radioligand Therapy After an Initial Good Response in Patients with Advanced Prostate Cancer. *J Nucl Med*, 60(5), 644-648. doi:10.2967/jnumed.118.215715
- Heck, M. M., Retz, M., D'Alessandria, C., Rauscher, I., Scheidhauer, K., Maurer, T., ... Eiber, M. (2016). Systemic Radioligand Therapy with (177)Lu Labeled Prostate Specific Membrane Antigen Ligand for Imaging and Therapy in Patients with Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. *J Urol*, 196(2), 382-391. doi:10.1016/j.juro.2016.02.2969
- Heck, M. M., Tauber, R., Schwaiger, S., Retz, M., D'Alessandria, C., Maurer, T., ... Eiber, M. (2019). Treatment Outcome, Toxicity, and Predictive Factors for Radioligand Therapy with (177)Lu-PSMA-I&T in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Eur Urol*, 75(6), 920-926. doi:10.1016/j.eururo.2018.11.016
- Hofman, M. S., Emmett, L., Sandhu, S., Irvani, A., Joshua, A. M., Goh, J. C., ... Davis, I. D. (2022). TheraP: 177Lu-PSMA-617 (LuPSMA) versus cabazitaxel in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) progressing after docetaxel—Overall survival after median follow-up of 3 years (ANZUP 1603). In *ASCO Annual Meeting* (Vol. J Clin Oncol 40, 2022 (suppl 16; abstr 5000)). Chicago.
- Hofman, M. S., Emmett, L., Sandhu, S., Irvani, A., Joshua, A. M., Goh, J. C., ... 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(10276), 797-804. doi:10.1016/S0140-6736(21)00237-3
- Hofman, M. S., Lawrentschuk, N., Francis, R. J., Tang, C., Vela, I., Thomas, P., ... pro, P. S. G. C. (2020). Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet*, 395(10231), 1208-1216. doi:10.1016/S0140-6736(20)30314-7
- Hofman, M. S., Violet, J., Hicks, R. J., Ferdinandus, J., Thang, S. P., Akhurst, T., ... Sandhu, S. (2018). [(177)Lu]-PSMA-617 radionuclide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPSMA trial): a single-centre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*, 19(6), 825-833. doi:10.1016/S1470-2045(18)30198-0
- Khreish, F., Ebert, N., Ries, M., Maus, S., Rosar, F., Bohnenberger, H., ... 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(3), 721-728. doi:10.1007/s00259-019-04612-0
- Kularatne, S. A., Zhou, Z., Yang, J., Post, C. B., & Low, P. S. (2009). Design, synthesis, and preclinical evaluation of prostate-specific membrane antigen targeted (99m)Tc-radioimaging agents. *Mol Pharm*, 6(3), 790-800. doi:10.1021/mp9000712
- Langbein, T., Kulkarni, H. R., Schuchardt, C., Mueller, D., Volk, G. F., & Baum, R. P. (2022). Salivary Gland Toxicity of PSMA-Targeted Radioligand Therapy with (177)Lu-PSMA and Combined (225)Ac- and (177)Lu-Labeled PSMA Ligands (TANDEM-PRLT) in Advanced Prostate Cancer: A Single-Center Systematic Investigation. *Diagnostics (Basel)*, 12(8)doi:10.3390/diagnostics12081926
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D. K., & AWMF). (2021). S3-Leitlinie Prostatakarzinom, Langversion 6.2. In.
- Lunger, L., Tauber, R., Feuerecker, B., Gschwend, J. E., Eiber, M., & Heck, M. M. (2021). Narrative review: prostate-specific membrane antigen-radioligand therapy in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Transl Androl Urol*, 10(10), 3963-3971. doi:10.21037/tau-20-1135
- Matsubara, T., Yokoi, H., Yamada, H., & Yanagita, M. (2023). Nephrotoxicity associated with anticancer agents: perspective on onconephrology from nephrologists. *Int J Clin Oncol*, 28(5), 625-636. doi:10.1007/s10147-023-02307-z
- Maurer, T., Eiber, M., Schwaiger, M., & Gschwend, J. E. (2016). Current use of PSMA-PET in prostate cancer management. *Nat Rev Urol*, 13(4), 226-235. doi:10.1038/nrurol.2016.26
- Parker, C., Nilsson, S., Heinrich, D., Helle, S. I., O'Sullivan, J. M., Fossa, S. D., ... Investigators, A. (2013). Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*, 369(3), 213-223. doi:10.1056/NEJMoa1213755
- Picchio, M., Spinapolice, E. G., Fallanca, F., Crivellaro, C., Giovacchini, G., Gianolli, L., & Messa, C. (2012). [11C]Choline PET/CT detection of bone metastases in patients with PSA progression after primary treatment for prostate cancer: comparison with bone scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 39(1), 13-26. doi:10.1007/s00259-011-1920-z
- Pyka, T., Okamoto, S., Dahlbender, M., Tauber, R., Retz, M., Heck, M., ... Eiber, M. (2016). Comparison of bone scintigraphy and (68)Ga-PSMA PET for skeletal staging in prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 43(12), 2114-2121. doi:10.1007/s00259-016-3435-0
- Sandhu S, M., J. A., L., E., M., C., M., B., R., H., ... S., H. M. (2023). LuPARP: Phase 1 trial of 177Lu-PSMA-617 and olaparib in patients with metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC). *J Clin Oncol* 41, 2023 (suppl 16; abstr 5005).
- Sardinha, M., Palma Dos Reis, A. F., Barreira, J. V., Fontes Sousa, M., Pacey, S., & Luz, R. (2023). Antibody-Drug Conjugates in Prostate Cancer: A Systematic Review. *Cureus*, 15(2), e34490. doi:10.7759/cureus.34490
- Sartor, O., D., C., K., H., de Bono, J., D., S. N., Chi, K. N., ... Fizazi, K. (2023). Phase 3 trial of [177Lu]Lu-PSMA-617 in taxane-naive patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (PSMAfore). *Annals of Oncology* 34 (suppl_2): S1254-S1335. 10.1016/annonc/annonc1358.
- Sartor, O., de Bono, J., Chi, K. N., Fizazi, K., Herrmann, K., Rahbar, K., ... Investigators, V. (2021). Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-

- Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 385(12), 1091-1103.
doi:10.1056/NEJMoa2107322
- Sathekge, M., Bruchertseifer, F., Vorster, M., Lawal, I. O., Mokoala, K., Reed, J., ... Van de Wiele, C. (2023). (225)Ac-PSMA-617 radioligand therapy of de novo metastatic hormone-sensitive prostate carcinoma (mHSPC): preliminary clinical findings. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* doi:10.1007/s00259-023-06165-9
- Schafer, H., Mayr, S., Buttner-Herold, M., Knorr, K., Steinhelfer, L., Boger, C. A., ... Tauber, R. (2023). Extensive (177)Lu-PSMA Radioligand Therapy Can Lead to Radiation Nephropathy with a Renal Thrombotic Microangiopathy-like Picture. *Eur Urol*, 83(5), 385-390. doi:10.1016/j.eururo.2022.05.025
- Schoder, H., Herrmann, K., Gonen, M., Hricak, H., Eberhard, S., Scardino, P., ... Larson, S. M. (2005). 2-[18F]fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography for the detection of disease in patients with prostate-specific antigen relapse after radical prostatectomy. *Clin Cancer Res*, 11(13), 4761-4769. doi:10.1158/1078-0432.CCR-05-0249
- Shen, G., Deng, H., Hu, S., & Jia, Z. (2014). Comparison of choline-PET/CT, MRI, SPECT, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Skeletal Radiol*, 43(11), 1503-1513. doi:10.1007/s00256-014-1903-9
- Sweeney, C. J., Chen, Y. H., Carducci, M., Liu, G., Jarrard, D. F., Eisenberger, M., ... DiPaola, R. S. (2015). Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 373(8), 737-746. doi:10.1056/NEJMoa1503747
- Tagawa, S. T., Vallabhajosula, S., Christos, P. J., Jhanwar, Y. S., Batra, J. S., Lam, L., ... Nanus, D. M. (2019). Phase 1/2 study of fractionated dose lutetium-177-labeled anti-prostate-specific membrane antigen monoclonal antibody J591 ((177) Lu-J591) for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Cancer*, 125(15), 2561-2569. doi:10.1002/cncr.32072
- Tauber, R., Knorr, K., Retz, M., Rauscher, I., Grigorascu, S., Hansen, K., ... Langbein, T. (2023). Safety and Efficacy of [(177)Lu]-PSMA-I&T Radioligand Therapy in Octogenarians with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Report on 80 Patients over the Age of 80 Years. *J Nucl Med*, 64(8), 1244-1251. doi:10.2967/jnumed.122.265259
- W., K., D., D., C., L., J., L., N., M., P., W., ... J., A. L. (2023). Interim results from a phase I study of AMG 509 (xaluritamig), a STEAP1 x CD3 XmAb 2+1 immune therapy, in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *Annals of Oncology (2023) 34 (suppl_2): S954-S1000*. 10.1016/annonc/annonc1334.
- Weineisen, M., Schottelius, M., Simecek, J., Baum, R. P., Yildiz, A., Beykan, S., ... 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(8), 1169-1176. doi:10.2967/jnumed.115.158550
- Zhao, N., Chopra, S., Trepka, K., Wang, Y. H., Sakhamuri, S., Hooshdaran, N., ... Evans, M. J. (2022). CUB Domain-Containing Protein 1 (CDCP1) Is a Target for Radioligand Therapy in Castration-Resistant Prostate Cancer, including PSMA Null Disease. *Clin Cancer Res*, 28(14), 3066-3075. doi:10.1158/1078-0432.CCR-21-3858

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2018 (Erdmann et al., 2021)	4
Abbildung 2 Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebssterbefällen in Deutschland 2018 (Erdmann et al., 2021).....	4
Abbildung 3 Relatives 5-Jahres-Überleben nach UICC-Stadium (7. Auflage TNM), ICD-10 C61, Deutschland 2016– 2018 (Erdmann et al., 2021)	5
Abbildung 4 Verteilung der UICC-Stadien bei Erstdiagnose, ICD-10 C61, Deutschland 2017 – 2018 oben: nach 7. Auflage TNM; unten: nach 8. Auflage TNM.	5
Abbildung 5 Prinzip der PET-Diagnostik.....	8
Abbildung 6 Schematische Darstellung des PSMA-Proteins mit Bindungsstellen (Maurer et al., 2016)	9
Abbildung 7 PSMA-PET-Bildgebung eines Prostatakarzinompatienten mit Knochenmetastasen (¹⁸ F-rhPSMA-7-Ligand)	10
Abbildung 8 PSMA-PET-CT-Querschnitt mit Nachweis einer ausgedehnten, ossären Metastasierung des Beckenskeletts mit hoher PSMA-Expression	10
Abbildung 9 Übersicht über die zugelassenen oder validierten Therapieoptionen des Prostatakarzinoms.....	14
Abbildung 10 ¹⁷⁷ Lu-PSMA-I&T Ligand (Weineisen et al., 2015)	16
Abbildung 11 ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 (Benesova et al., 2015)	16
Abbildung 12 Schematische Darstellung β^- - und α -Zerfall.....	17
Abbildung 13 Actinium-225 Zerfallskette (a=Jahre; d=Tage, min=Minuten, s= Sekunden, SZ=Spontanzerfall, CZ=Clusterzerfall) (Quelle: www.internetchemie.info)	17
Abbildung 14 Wirkprinzip der PSMA-Lutetium-Ligandentherapie	18
Abbildung 15 Schematischer Ablauf PSMA-Lutetium-Ligandentherapie	19
Abbildung 16 Erste Erfahrungen mit der RLT: Übersicht über den Therapieverlauf	24
Abbildung 17 Erste Erfahrungen mit der RLT: PSA-Änderungen unter der ¹⁷⁷ Lu-PSMA-I&T RLT. Ein Patient mit einem PSA-Wert von <2 ng/ml wurde nicht für die Analyse berücksichtigt. Bei anderen Patienten war PSA-Wert während des 1. Zyklus verfügbar, aber nicht nach Woche 8 aufgrund früherer klinische Tumorprogression. A, maximale Veränderung. B, 8 Wochen nach Zyklus 1. Sternchen bedeuten auf einen Anstieg des PSA-Werts >100%.	26
Abbildung 18 Erste Erfahrungen mit der RLT: PSA-progressionsfreies Überleben	26
Abbildung 19 Erste Erfahrungen mit der RLT: ⁶⁸ Ga-PSMAPET/CT bei ausgewählten Patienten: A, vollständige Remission bei einem 71-jährigen Mann, der 4 Zyklen ¹⁷⁷ Lu-PSMA-I&T RLT als Fünftlinientherapie erhielt. B, primär fortschreitende Erkrankung bei einem 73-jährigen Mann, der 1 Zyklus ¹⁷⁷ Lu-PSMA-I & T RLT als Fünftlinientherapie erhielt.	27
Abbildung 20 Swimmer Plot mit dem Krankheitsverlauf der 100 Patienten nach Initiierung der Lu-RLT	29
Abbildung 21 Waterfall Plot mit Darstellung des besten PSA-Ansprechens auf die Lu-RLT. Sternchen markieren einen Anstieg von >100%.....	30
Abbildung 22 Klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS) und Gesamtüberleben (OS) in Abhängigkeit vom PSA-Abfall (≥ 50 vs. <50%)	30

Abbildung 23 Viszerale Metastasen sind mit einem geringeren cPFS (A) und OS (B) assoziiert.....	31
Abbildung 24 Swimmer Plot aller Patienten mit den Therapien im mCRPC-Stadium	34
Abbildung 25 Waterfal Plot des besten PSA-Ansprechens auf die ¹⁷⁷ Lu-PSMA-I&T-Ligandentherapie. Blaue Balken: Chemotherapie naive Patienten; rote Balken: Chemotherapie vorbehandelte Patienten. Sternchen markieren einen PSA-Anstieg >100%.	35
Abbildung 26 PSA progressionsfreies Überleben (PSA-PFS, a), klinisches progressionsfreies Überleben (cPFS, b) und Gesamtüberleben (OS, c); grün: Chemotherapie vorbehandelt; blau: Chemotherapie naiv.....	35
Abbildung 27 Veränderung relevanter Laborparameter nach Reinduktion Lu-RLT: Hämoglobin (A), Leukozyten (WBC) (B), Thrombozyten (C), and Kreatinin (D)	40
Abbildung 28 Swimmer Plot: Dargestellt sind die Therapien im mCRPC-Stadium bezogen auf die Zeit. Angegeben ist auch das beste PSA-Ansprechen auf die Lu-RLT-Reinduktionstherapie.	41
Abbildung 29 Serie von Therapie begleitenden PET-Untersuchungen (¹⁸ F-rhPSMA7.3-Ligand) von Patient 2.	43
Abbildung 30 Entwicklung der eGFR und des PSA-Werts im Krankheitsverlauf der 3 Patienten	44
Abbildung 31 Mikroskopisches und elektronenmikroskopisches Bild des entnommenen Nierengewebes.....	45
Abbildung 32 Bestes PSA-Ansprechen auf die Ac-RLT (A); bestes PSA-Ansprechen auf die Ac-RLT vs. Lu-RLT (B)	49
Abbildung 33 PSA-PFS, cPFS und OS nach Therapie mit ²²⁵ Ac-PSMA-617.....	49
Abbildung 34 PSA-PFS, cPFS und OS nach Therapie mit ²²⁵ Ac-PSMA-617 bei Patienten mit (grün) oder ohne (blau) Lebermetastasierung	49
Abbildung 35 Swimmer Plot mit den spezifischen mCRPC-Therapielinien im Krankheitsverlauf in bezogen auf die Zeit.....	50

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 S3-Leitlinienempfehlung zur Stagingdiagnostik mittels Skelettszintigraphie	7
Tabelle 2 TNM-Klassifikation für das Prostatakarzinom. UICC 8. Auflage 2017	12
Tabelle 3 Erste Erfahrungen mit der RLT: Ausgangscharakteristika der 22 Patienten	23
Tabelle 4 Erste Erfahrungen mit der RLT: Therapiebedingte Nebenwirkungen bei 19 Patienten behandelt mit 40 Zyklen 11-Lu-PSMA-I&T (7,4 GBq.).....	24
Tabelle 5 Erste Erfahrungen mit der RLT: PSA- und bildgebendes Therapieansprechen.....	25
Tabelle 6 Multivariables Cox Regressionsmodell zur Ermittlung einer Assoziation von definierten Risikofaktoren mit dem cPFS und OS.....	31
Tabelle 7 Patientencharakteristika (IQR=interquartile range; iPSA=initialer PSA; miTNM=molecular imaging TNM; LDH=Laktatdehydrogenase; AP=Alkalische Phosphatase; CTx-naïve=Chemotherapie-naïve; CTX-pretreated=Chemotherapie-vorbehandelt).....	34
Tabelle 8 Uni- und multivariate Analyse des OS und cPFS.	36
Tabelle 9 Therapie bedingte Nebenwirkungen (*Chi-quadrat Test)	36
Tabelle 10 Patientencharakteristika der mit einer erneuten Lu-RLT-Therapie behandelten Patienten.....	39
Tabelle 11 Nebenwirkungen der Therapie mit ¹⁷⁷ Lu-PSM-I&T-Reinduktion gemäß CTCAE Version 5.0,	39
Tabelle 12 Waterfall Plot des besten PSA-Ansprechens auf die Reinduktionstherapie mit ¹⁷⁷ Lu-PSMA-I&T.....	40
Tabelle 13 Patientencharakteristika	43
Tabelle 14 Patientencharakteristika	47
Tabelle 15 Hämatologische und nicht-hämatologische unerwünschte Ereignisse unter AC-RLT nach CTCAE Version 5.0	48
Tabelle 16 Übersichtstabelle der aktuell laufenden Phase-III-Studien zur PSMA-Lutetium-Therapie sortiert nach Zeitpunkt der Indikation (Stand Dezember 2023)...	53

10 Abkürzungsverzeichnis

¹⁷⁷ Lu	¹⁷⁷ Lutetium
Abb.	Abbildung
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
CKD	Chronic Kidney Disease
cPFS	klinisches, progressionsfreies Überleben
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DKFZ	Deutsches Krebsforschungszentrum
DNA	Desoxyribonukleinsäure
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
CI	Konfidenzintervall
CT	Computertomographie
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
GBq	Gigabecquerel
I&T	imaging and therapy
LDH	Laktatdehydrogenase
Lu-RLT	¹⁷⁷ Lutetium-PSMA-Radioliganden-Therapie
mCRPC	metastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom
mHSPC	metastasiertes, hormonsensitives Prostatakarzinom
mind.	mindestens
nmCRPC	nicht metastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom
MRT	Magnetresonanztomographie (Kernspintomographie)
OS	Gesamtüberleben (overall survival)

PARP	Poly (ADP-ribose)-Polymerase
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	progressionsfreies Überleben
PSA	Prostata spezifisches Antigen
PSMA	Prostata spezifisches Membranantigen
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumours
RLT	Radioligandentherapie
Tab.	Tabelle
TUM	Technische Universität München
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
vs.	versus

11 Verzeichnis der wissenschaftlichen Publikationen mit Autorenschaft (Originalarbeiten):

11.1 Erst- oder Letztautorenschaften:

Tauber R, Knorr K, Retz M, Rauscher I, Grigorascu S, Hansen K, D'Alessandria C, Wester HJ, Gschwend J, Weber W, Eiber M, Langbein T

Safety and efficacy of [177Lutetium]-PSMA-I&T Radioligand Therapy in Octogenarians with metastatic castration-resistant prostate cancer: Report on eighty patients over age of eighty

J Nucl Med. 2023 Aug;64(8):1244-1251. doi: 10.2967/jnumed.122.265259. Epub 2023 Jun 15.

Schäfer H*, Mayr S*, Büttner-Herold M, Knorr K, Steinhelfer L, Böger CA, Gschwend JE, Heemann U, Eiber M, Schmaderer C#, Tauber R#

Extensive 177Lu-PSMA radioligand therapy can lead to radiation nephropathy with a renal thrombotic microangiopathy like picture

Eur Urol. 2023 May;83(5):385-390. doi: 10.1016/j.eururo.2022.05.025. Epub 2022 Jun 7.

Feuerecker B*, Tauber R*, Knorr K, Heck M, Beheshti A, Seidl C, Bruchertseifer F, Pickhard A, Gafita A, Kratochwil C, Retz M, Gschwend JE, Weber WA, D'Alessandria C, Morgenstern A, Eiber M

Activity and adverse events of Actinium-225-PSMA-617 in advanced mCRPC after failure of Lutetium-177-PSMA

Eur Urol. 2021 Mar;79(3):343-350. doi: 10.1016/j.eururo.2020.11.013. Epub 2020 Dec 5.

Heck MM*, Tauber R*, Schwaiger S, Retz M, D'Alessandria C, Maurer T, Gafita A, Wester HJ, Gschwend JE, Weber WA, Schwaiger M, Knorr K, Eiber M.

Treatment Outcome, Toxicity, and Predictive Factors for Radioligand Therapy with ¹⁷⁷Lu-PSMA-I&T in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer

Eur Urol. 2019 Jun;75(6):920-926. doi: 10.1016/j.eururo.2018.11.016. Epub 2018 Nov 22.

Gafita A, Rauscher I, Retz M, Knorr K, Heck M, Wester HJ, D'Alessandria C, Weber WA, Eiber M, Tauber R.

Early Experience of Rechallenge ¹⁷⁷Lu-PSMA Radioligand Therapy After an Initial Good Response in Patients with Advanced Prostate Cancer

J Nucl Med. 2019 May;60(5):644-648. doi: 10.2967/jnumed.118.215715. Epub 2018 Nov 15.

Heck MM, Retz M, D'Alessandria C, Rauscher I, Scheidhauer K, Maurer T, Storz E, Janssen F, Schottelius M, Wester HJ, Gschwend JE, Schwaiger M, Tauber R*, Eiber M*.

Systemic Radioligand Therapy with (¹⁷⁷)Lu Labeled Prostate Specific Membrane Antigen Ligand for Imaging and Therapy in Patients with Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer

J Urol. 2016 Aug;196(2):382-91. doi: 10.1016/j.juro.2016.02.2969. Epub 2016 Mar 8.

Tauber R, Schmid S, Horn T, Thalgot M, Heck M, Haller B, Kübler H, Autenrieth M, Retz M, Gschwend JE, Maurer T.

Inguinal lymph node dissection: epidermal vacuum therapy for prevention of wound complications

J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2013 Mar;66(3):390-6. doi: 10.1016/j.bjps.2012.09.030. Epub 2012 Oct 26.

Buchholz B*, Tauber R*, Steffl D, Walz G, Köttgen M.

An inwardly rectifying whole cell current induced by Gq-coupled receptors

Biochem Biophys Res Commun. 2004 Sep 10;322(1):177-85. doi: 10.1016/j.bbrc.2004.07.103.

11.2 Co-Autorschaften:

Mike M. Sathekge, Ismaheel O. Lawal, Frank Bruchertseifer, Chandrasekhar Bal, Sajana Ballal, Giuseppe Cardaci, Cindy Davis, Mathias Eiber, Türkay Hekimsoy, Otto Knoesen, Clemens Kratochwil, Nat P. Lenzo, Johncy Mahapane, Letjie C. Maserumule, Amanda Mdlophane, Kgomotso M.G. Mokoala, Honest Ndlovu, Vineet Pant, Hendrik Rathke, Janet Reed, Ishita B. Sen, Aviral Singh, Ashwani Sood, Robert Tauber, Parul Thakral, Madhav P. Yadav, Alfred Morgenstern

Actinium-225-PSMA Radioligand Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (WARMTH Act): a multicenter retrospective study

Lancet Oncology – zur Publikation akzeptiert

Benedikt Feuerecker, Andrei Gafita, Thomas Langbein, Robert Tauber, Christof Seidl, Frank Bruchertseifer, Jürgen E. Gschwendt, Wolfgang A. Weber, Calogero D'Alessandria, Alfred Morgenstern, Matthias Eiber

Comparative Analysis of Morphological and Functional Effects of 225Ac- and 177Lu-PSMA Radioligand Therapies (RLTs) on Salivary Glands

Int J Mol Sci. 2023 Nov 28;24(23):16845. doi: 10.3390/ijms242316845.

Steinhelfer L, Lunger L, Cala L, Pfob CH, Lapa C, Hartrampf PE, Buck AK, Schäfer H, Schmaderer C, Tauber R, Brosch-Lenz J, Haller B, Meissner VH, Knorr K, Weber WA, Eiber M

Long-Term Nephrotoxicity of 177Lu-PSMA Radioligand Therapy.

J Nucl Med. 2023 Oct 19;jnumed.123.265986. doi: 10.2967/jnumed.123.265986. Online ahead of print.

Karimzadeh A, Soeiro P, Feuerecker B, Hecker CS, Knorr K, Heck MM, Tauber R, D'Alessandria C, Weber WA, Eiber M, Rauscher I

Improved Quality of Life in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Patients Receiving Consecutive Cycles of 177Lu-PSMA I&T.

J Nucl Med. 2023 Nov;64(11):1765-1771. doi: 10.2967/jnumed.123.265878. Epub 2023 Sep 7.

Xanthopoulos A, Samt AK, Guder C, Taylor N, Roberts E, Herf H, Messner V, Trill A, Holzmann K, Kiechle M, Seifert-Klauss V, Zschaek S, Schatka I, Tauber R, Schmidt R, Enste K, Pockley AG, Lobinger D, Multhoff G

Hsp70-A Universal Biomarker for Predicting Therapeutic Failure in Human Female Cancers and a Target for CTC Isolation in Advanced Cancers.

Biomedicines. 2023 Aug 16;11(8):2276. doi: 10.3390/biomedicines11082276.

Zschäbitz S, Biernath N, Hilser T, Höllein A, Zengerling F, Cascucelli J, Paffenholz P, Seidl D, Lutz C, Schlack K, Kingreen D, Klümper N, Ivanyi P, von Amsberg G, Heers H, Roghmann F, Tauber RL, Cathomas R, Hofer L, Niegisch G, Klee M, Ehrenberg R, Hassler A, Hadaschik BA, Grünwald V, Darr C

Enfortumab Vedotin in Metastatic Urothelial Carcinoma: Survival and Safety in a European Multicenter Real-world Patient Cohort.

Eur Urol Open Sci. 2023 May 17;53:31-37. doi: 10.1016/j.euros.2023.04.018. eCollection 2023 Jul.

Karimzadeh A, Heck M, Tauber R, Solaris E, Nekolla S, Knorr K, Haller B, D'Alessandria C, Weber WA, Eiber M, Rauscher I

The Impact of PSMA PET-Based Eligibility Criteria Used in the Prospective Phase II TheraP Trial in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Patients Undergoing Prostate-Specific Membrane Antigen-Targeted Radioligand Therapy.

J Nucl Med. 2023 Aug;64(8):1252-1258. doi: 10.2967/jnumed.122.265346. Epub 2023 Jun 8.

Karimzadeh A, Heck M, Tauber R, Knorr K, Haller B, D'Alessandria C, Weber WA, Eiber M, Rauscher I.

¹⁷⁷Lu-PSMA-I&T for treatment of metastatic castration resistant prostate cancer: prognostic value of scintigraphic and clinical biomarkers.

J Nucl Med. 2023 Mar;64(3):402-409. doi: 10.2967/jnumed.122.264402. Epub 2022 Sep 22. PMID: 36137758

Lunger L, Chantadisai M, Karimzadeh A, Rauscher I, D'Alessandria C, Feuerecker B, Langbein T, Tauber R, Schiele S, Weber WA, Eiber M.

The prognostic role of ⁶⁸Ga-PSMA11 PET-based response in prostate cancer patients undergoing taxane-based chemotherapy.

J Nucl Med. 2022 Dec 29;jnumed.122.264962. doi: 10.2967/jnumed.122.264962. Online ahead of print.

Harder FN, Weiss K, Amiel T, Peeters JM, Tauber R, Ziegelmayer S, Burian E, Makowski MR, Sauter AP, Gschwend JE, Karampinos DC, Braren RF.

Prospectively Accelerated T2-Weighted Imaging of the Prostate by Combining Compressed SENSE and Deep Learning in Patients with Histologically Proven Prostate Cancer

Cancers (Basel). 2022 Nov 22;14(23):5741. doi: 10.3390/cancers14235741.

Gafita A, Rauscher I, Weber M, Hadaschik B, Wang H, Armstrong WR, Tauber R, Grogan TR, Czernin J, Rettig MB, Herrmann K, Calais J, Weber WA, Benz MR, Fendler WP*, Eiber M*

Novel framework for treatment response evaluation using PSMA-PET/CT in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (RECIP 1.0): an international multicenter study

J Nucl Med. 2022 Apr 14;jnumed.121.263072. doi: 10.2967/jnumed.121.263072.
Online ahead of print.

Babst C, Amiel T, Maurer T, Knipper S, Lunger L, Tauber R, Retz M, Herkommer K, Eiber M, von Amsberg G, Graefen M, Gschwend J, Steuber T, Heck M.

Cytoreductive radical prostatectomy after chemohormonal therapy in patients with primary metastatic prostate cancer.

Asian J Urol. 2022 Jan;9(1):69-74. doi: 10.1016/j.ajur.2021.04.003. Epub 2021 Apr 22.

Feuerecker B, Chantadisai M, Allmann A, Tauber R, Allmann J, Steinhelfer L, Rauscher I, Wurzer A, Wester HJ, Weber WA, D'Alessandria C, Eiber M.

Pre-therapeutic comparative dosimetry of ¹⁷⁷Lu-rhPSMA-7.3 and ¹⁷⁷Lu-PSMAI&T in patients with metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC).

J Nucl Med. 2021 Sep 16;jnumed.121.262671. doi: 10.2967/jnumed.121.262671.

Gafita A, Calais J, Grogan TR, Hadaschik B, Wang H, Weber M, Sandhu S, Kratochwil C, Esfandiari R, Tauber R, Zeldin A, Rathke H, Armstrong WR, Robertson A, Thin P, D'Alessandria C, Rettig MB, Delpassand ES, Haberkorn U, Elashoff D, Herrmann K, Czernin J, Hofman MS, Fendler WP, Eiber M.

Nomograms to predict outcomes after ¹⁷⁷Lu-PSMA therapy in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: an international, multicentre, retrospective study.

Lancet Oncol. 2021 Aug;22(8):1115-1125. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00274-6. Epub 2021 Jul 8.

Kessler L, Schlitter AM, Krönke M, von Werder A, Tauber R, Maurer T, Robinson S, Orlandi C, Herz M, Yousefi BH, Nekolla SG, Schwaiger M, Eiber M, Rischpler C.

First Experience Using 18F-Flubrobenguane PET Imaging in Patients with Suspected Pheochromocytoma or Paraganglioma.

J Nucl Med. 2021 Apr;62(4):479-485. doi: 10.2967/jnumed.120.248021. Epub 2020 Aug 28.

Gafita A, Fendler WP, Hui W, Sandhu S, Weber M, Esfandiari R, Calais J, Rauscher I, Rathke H, Tauber R, Delpassand ES, Weber WA, Herrmann K, Czernin J, Eiber M, Hofman MS.

Efficacy and Safety of 177 Lu-labeled Prostate-specific Membrane Antigen Radionuclide Treatment in Patients with Diffuse Bone Marrow Involvement: A Multicenter Retrospective Study.

Eur Urol. 2020 Aug;78(2):148-154. doi: 10.1016/j.eururo.2020.05.004. Epub 2020 Jun 10.

Schiller K, Stöhrer L, Düsberg M, Borm K, Devecka M, Vogel MME, Tauber R, Heck MM, Rauscher I, Eiber M, Gschwend JE, Duma MN, Combs SE

PSMA-PET/CT-based Lymph Node Atlas for Prostate Cancer Patients Recurring After Primary Treatment: Clinical Implications for Salvage Radiation Therapy.

Eur Urol Oncol. 2020 May 22:S2588-9311(20)30052-3. doi: 10.1016/j.euo.2020.04.004. Online ahead of print.

Gafita A, Heck M, Rauscher I, Tauber R, Cala L, Franz C, D'Alessandria C, Retz M, Weber WA, Eiber M.

Early prostate-specific antigen changes and clinical outcome following 177 Lu-PSMA radionuclide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer

J Nucl Med. 2020 Feb 28;jnumed.119.240242. doi: 10.2967/jnumed.119.240242. Online ahead of print.

Schwamborn K, Ammann JU, Knüchel R, Hartmann A, Baretton G, Lasitschka F, Schirmacher P, Braunschweig T, Tauber R, Erlmeier F, Hieke-Schulz S, Weichert W.

Multicentric analytical comparability study of programmed death-ligand 1 expression on tumor-infiltrating immune cells and tumor cells in urothelial bladder cancer using four clinically developed immunohistochemistry assays

Virchows Arch. 2019 Nov;475(5):599-608. doi: 10.1007/s00428-019-02610-z. Epub 2019 Jul 2.

Kletting P, Thieme A, Eberhardt N, Rinscheid A, D'Alessandria C, Allmann J, Wester HJ, Tauber R, Beer AJ, Glatting G, Eiber M.

Modeling and Predicting Tumor Response in Radioligand Therapy

J Nucl Med. 2019 Jan;60(1):65-70. doi: 10.2967/jnumed.118.210377. Epub 2018 May 10.

Pfob CH, Eiber M, Lupp P, Maurer F, Maurer T, Tauber R, D'Alessandria C, Feuerecker B, Scheidhauer K, Ott A, Heemann U, Schwaiger M, Schmaderer C.

Hyperkalemia in patients treated with endoradiotherapy combined with amino acid infusion is associated with severe metabolic acidosis

EJNMMI Res. 2018 Feb 27;8(1):17. doi: 10.1186/s13550-018-0370-z.

Begum NJ, Thieme A, Eberhardt N, Tauber R, D'Alessandria C, Beer AJ, Glatting G, Eiber M, Kletting P.

The Effect of Total Tumor Volume on the Biologically Effective Dose to Tumor and Kidneys for ¹⁷⁷Lu-Labeled PSMA Peptides

J Nucl Med. 2018 Jun;59(6):929-933. doi: 10.2967/jnumed.117.203505. Epub 2018 Feb 1.

Seitz AK, Thoene S, Bietenbeck A, Nawroth R, Tauber R, Thalgott M, Schmid S, Secci R, Retz M, Gschwend JE, Ruland J, Winter C, Heck MM.

AR-V7 in Peripheral Whole Blood of Patients with Castration-resistant Prostate Cancer: Association with Treatment-specific Outcome Under Abiraterone and Enzalutamide

Eur Urol. 2017 Nov;72(5):828-834. doi: 10.1016/j.eururo.2017.07.024. Epub 2017 Aug 14.

Bieth M, Krönke M, Tauber R, Dahlbender M, Retz M, Nekolla SG, Menze B, Maurer T, Eiber M, Schwaiger M.

Exploring New Multimodal Quantitative Imaging Indices for the Assessment of Osseous Tumor Burden in Prostate Cancer Using 68 Ga-PSMA PET/CT

J Nucl Med. 2017 Oct;58(10):1632-1637. doi: 10.2967/jnumed.116.189050. Epub 2017 May 25.

Okamoto S, Thieme A, Allmann J, D'Alessandria C, Maurer T, Retz M, Tauber R, Heck MM, Wester HJ, Tamaki N, Fendler WP, Herrmann K, Pfob CH, Scheidhauer K, Schwaiger M, Ziegler S, Eiber M.

Radiation Dosimetry for 177 Lu-PSMA I&T in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Absorbed Dose in Normal Organs and Tumor Lesions

J Nucl Med. 2017 Mar;58(3):445-450. doi: 10.2967/jnumed.116.178483. Epub 2016 Sep 22.

Heck MM, Thaler MA, Schmid SC, Seitz AK, Tauber R, Kübler H, Maurer T, Thalgott M, Hatzichristodoulou G, Höppner M, Nawroth R, Lupp PB, Gschwend JE, Retz M.

Chromogranin A and neurone-specific enolase serum levels as predictors of treatment outcome in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer undergoing abiraterone therapy

BJU Int. 2017 Jan;119(1):30-37. doi: 10.1111/bju.13493. Epub 2016 Apr 27.

Pyka T, Okamoto S, Dahlbender M, Tauber R, Retz M, Heck M, Tamaki N, Schwaiger M, Maurer T, Eiber M.

Comparison of bone scintigraphy and 68 Ga-PSMA PET for skeletal staging in prostate cancer

Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2016 Nov;43(12):2114-2121. doi: 10.1007/s00259-016-3435-0. Epub 2016 Jun 12.

Schmid SC, Geith A, Böker A, Tauber R, Seitz AK, Kuczyk M, von Klot C, Gschwend JE, Merseburger AS, Retz M.

Enzalutamide after docetaxel and abiraterone therapy in metastatic castration-resistant prostate cancer

Adv Ther. 2014 Feb;31(2):234-41. doi: 10.1007/s12325-014-0092-1. Epub 2014 Jan 18.

Eiber M, Beer AJ, Holzapfel K, Tauber R, Ganter C, Weirich G, Krause BJ, Rummeny EJ, Gaa J.

Preliminary results for characterization of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer by diffusion-weighted MR-imaging

Invest Radiol. 2010 Jan;45(1):15-23. doi: 10.1097/RLI.0b013e3181bbdc2f.

Schiffer E, Vlahou A, Petrolekas A, Stravodimos K, Tauber R, Geschwend JE, Neuhaus J, Stolzenburg JU, Conaway MR, Mischak H, Theodorescu D.

Prediction of muscle-invasive bladder cancer using urinary proteomics

Clin Cancer Res. 2009 Aug 1;15(15):4935-43. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-0226. Epub 2009 Jul 14.

Wegierski T, Steffl D, Kopp C, Tauber R, Buchholz B, Nitschke R, Kuehn EW, Walz G, Köttgen M.

TRPP2 channels regulate apoptosis through the Ca²⁺ concentration in the endoplasmic reticulum

EMBO J. 2009 Mar 4;28(5):490-9. doi: 10.1038/emboj.2008.307. Epub 2009 Jan 15.

Köttgen M, Buchholz B, Garcia-Gonzalez MA, Kotsis F, Fu X, Doerken M, Boehlke C, Steffl D, Tauber R, Wegierski T, Nitschke R, Suzuki M, Kramer-Zucker A, Germino GG, Watnick T, Prenen J, Nilius B, Kuehn EW, Walz G.

TRPP2 and TRPV4 form a polymodal sensory channel complex

J Cell Biol. 2008 Aug 11;182(3):437-47. doi: 10.1083/jcb.200805124.

Tilki D, Kilic E, Tauber R, Pfeiffer D, Stief CG, Tauber R, Ergün S.

The complex structure of the smooth muscle layer of spermatic veins and its potential role in the development of varicocele testis

Eur Urol. 2007 May;51(5):1402-9; discussion 1410. doi: 10.1016/j.eururo.2006.11.010. Epub 2006 Nov 13.

Köttgen M, Benzing T, Simmen T, Tauber R, Buchholz B, Feliciangeli S, Huber TB, Schermer B, Kramer-Zucker A, Höpker K, Simmen KC, Tschucke CC, Sandford R, Kim E, Thomas G, Walz G.

Trafficking of TRPP2 by PACS proteins represents a novel mechanism of ion channel regulation

EMBO J. 2005 Feb 23;24(4):705-16. doi: 10.1038/sj.emboj.7600566. Epub 2005 Feb 3.

12 Lebenslauf

Dr. med. Robert Ludwig Tauber

Geboren am 28. August 1978 in München

Waxensteinstr. 24

81377 München

Beruflicher Werdegang

- | | |
|-------------------------|---|
| Seit 01.06.2005 | Arzt und wissenschaftlicher Angestellter der Klinik und Poliklinik für Urologie des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München |
| 01.11.2008 – 30.11.2009 | Assistenzarzt der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Klinikums Neuperlach, Städtisches Klinikum München |
| 14.03.2012 | Facharzt für Urologie |
| Seit 01.01.2015 | Stellvertretende Leitung der Sektion Uroonkologie |
| Seit 01.10.2016 | Übernahme der Funktion eines Oberarztes |

Studium

- | | |
|------------------------|---|
| Okt. 1998 - Okt. 2000 | Vorklinisches Studium an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg |
| Okt. 2000 - April 2005 | Klinisches Studium an der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg |
| April 2005 | Universitätsabschluss (Abschlussnote 1,49 (sehr gut)) |
| Mai 2005 | Approbation als Arzt |

Habilitationsverfahren

Jan. 2023 Zwischenevaluierung und hochschulöffentlicher Vortrag
über das wissenschaftliche Arbeitsgebiet

Thema: Radioligandentherapie des Prostatakarzinoms

Promotion

2001-2004 Promotion in der Arbeitsgruppe Prof. Dr. G. Walz, Klinik
für Nephrologie, Universitätsklinik Freiburg im Breisgau,
Betreuung durch Prof. Dr. Michael Köttgen

Titel der Arbeit: Autosomal Dominante Polyzystische
Nierenerkrankung: Der Transport von Polyzystin 2 wird
phosphorylierungsabhängig von PACS-1 reguliert

Note: summa cum laude

13 Anhang mit den für die Habilitationsschrift relevanten Publikationen