



Theranostik

PSMA-Liganden für die molekulare Bildgebung und Radionuklidtherapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms

Einleitung

Theranostik umfasst die Diagnostik und Therapie im Rahmen der sog. personalisierten Medizin. In der molekularen Nuklearmedizin besteht das Prinzip darin, bei bestimmten Tumorarten molekulare Targets zu definieren, die es erlauben, den optimalen Radioliganden für die Diagnostik und Therapie zu selektionieren [1]. Beispielhaft hierfür ist seit 75 Jahren die Anwendung von Radiojod zur Diagnostik und Behandlung des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms [2]. Bei neuroendokrinen Tumoren wurden vor über 20 Jahren erstmals erfolgreich spezifische Peptide entwickelt, die an Somatostatinrezeptoren binden, wobei sich für die Diagnostik der Positronenemitter Gallium-68 (⁶⁸Ga) und für die Therapie der β -Emitter Lutetium-177 (¹⁷⁷Lu; jeweils gekoppelt an den gleichen Chelator) bewährt haben [3]. Welche bedeutende Rolle die molekulare Bildgebung mit PET-CT für die Auswahl geeigneter Patienten für eine bestimmte Therapiemethode innehat – und dass mittels Rezeptor-PET-CT auch der Erfolg der Therapie überprüft werden kann (molekulare Bildgebung zur Verlaufskontrolle) – wurde hierbei erstmals ersichtlich. Dem gleichen Prinzip folgend hat die Entdeckung von sog. kleinen Molekülen („small molecules“), die an das prostata-spezifische Membranantigen (PSMA) binden, die Entwicklung von Theranostic Pairs (⁶⁸Ga/¹⁷⁷Lu) ermöglicht, die zur Diagnostik und Therapie von Prostatakar-

zinomen herangezogen werden können [4, 5].

Die ⁶⁸Ga-PSMA-PET-CT eignet sich ideal, um Patienten mit progredientem metastasiertem Prostatakarzinom, die auf eine Hormontherapie nicht mehr ansprechen (sog. mCRPC-Patienten; mCRPC metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom) aufgrund des jeweiligen PSMA-Expressionsprofils für eine Radioligandentherapie zu selektionieren [5].

In der *Primärdiagnostik* kann die ⁶⁸Ga-PSMA-PET-CT die multiparametrische MRT ergänzen – z. B. in der genauen Angrenzung suspekter intraprostatischer Läsionen für die gezielte Biopsie –, insbesondere dann, wenn zuvor negative Biopsieergebnisse vorliegen. Vergleichende Untersuchungen zeigen, dass die PET-CT bei Patienten mit intermediärem bis hohem Risiko den Standardverfahren (CT, MRT und Knochenszintigraphie) bei dieser Fragestellung hinsichtlich Spezifität und Sensitivität überlegen ist [7].

In der *Verlaufskontrolle* nach Primärtherapie ist die PSMA-PET-CT auch bei Patienten mit nur minimal erhöhtem PSA in der Lage, Rezidive und Metastasen mit hoher diagnostischer Genauigkeit nachzuweisen, was möglicherweise durch eine auf den individuellen Patienten optimierte Therapieplanung („personalized medicine“) zu einem verbesserten Ergebnis führt [6, 7].

Patienten mit hoher und sehr hoher PSMA-Expression – ermittelt im PET-CT anhand von sog. Standardized Uptake Values (SUV, maximaler Speicher-

wert) – kommen für eine PSMA-vermittelte Radioligandentherapie (PRLT) mit ¹⁷⁷Lu-PSMA (Abb. 1) unter der Annahme, dass hohe Uptake-Werte auch mit einer entsprechend hohen erzielbaren Tumordosis korrelieren, in Betracht [8].

Prostata-spezifisches Membranantigen

Das prostata-spezifische Membranantigen (PSMA) ist ein transmembranöses Enzym, eine sog. Glutamatcarboxypeptidase II (GCPII), welche auch unter dem Namen N-acetyl-L-aspartyl-L-glutamatpeptidase I (NAALADase I) oder NAAG-Peptidase bekannt ist, und von Prostatakarzinomen stark überexprimiert wird [9].

Bereits 1975 wurde gezeigt, dass Patienten mit Prostatakarzinomen eine spezifische Immunantwort gegen Tumorantigene generieren [10]. Mittels HPLC-Untersuchungen fand man heraus, dass bei Ratten die NAALA-Dipeptidase-Aktivität auf Membranen von bestimmten Gehirnzellen das endogene Dipeptid N-acetyl-L-aspartyl-L-glutamat zu N-acetyl-aspartat und Glutamat spaltet [9]. Bereits vor über 15 Jahren wurde die Homologie zu PSMA erkannt und niedrigmolekulare Substanzen wie N-[N-[(S)-1,3-dicarboxypropyl]carbamoyl]-S-[¹¹C]methyl-L-cystein ([¹¹C]DCMC K_i, 3,1 nmol/l) und N-[N-[(S)-1,3-dicarboxypropyl]carbamoyl]-S-3-[¹²⁵I]iodo-L-tyrosin ([¹²⁵I]DCIT K_i, 1,5 nmol/l) zur Bildgebung von Prostatakarzinomen eingesetzt [11]. Harnstoffbasierte

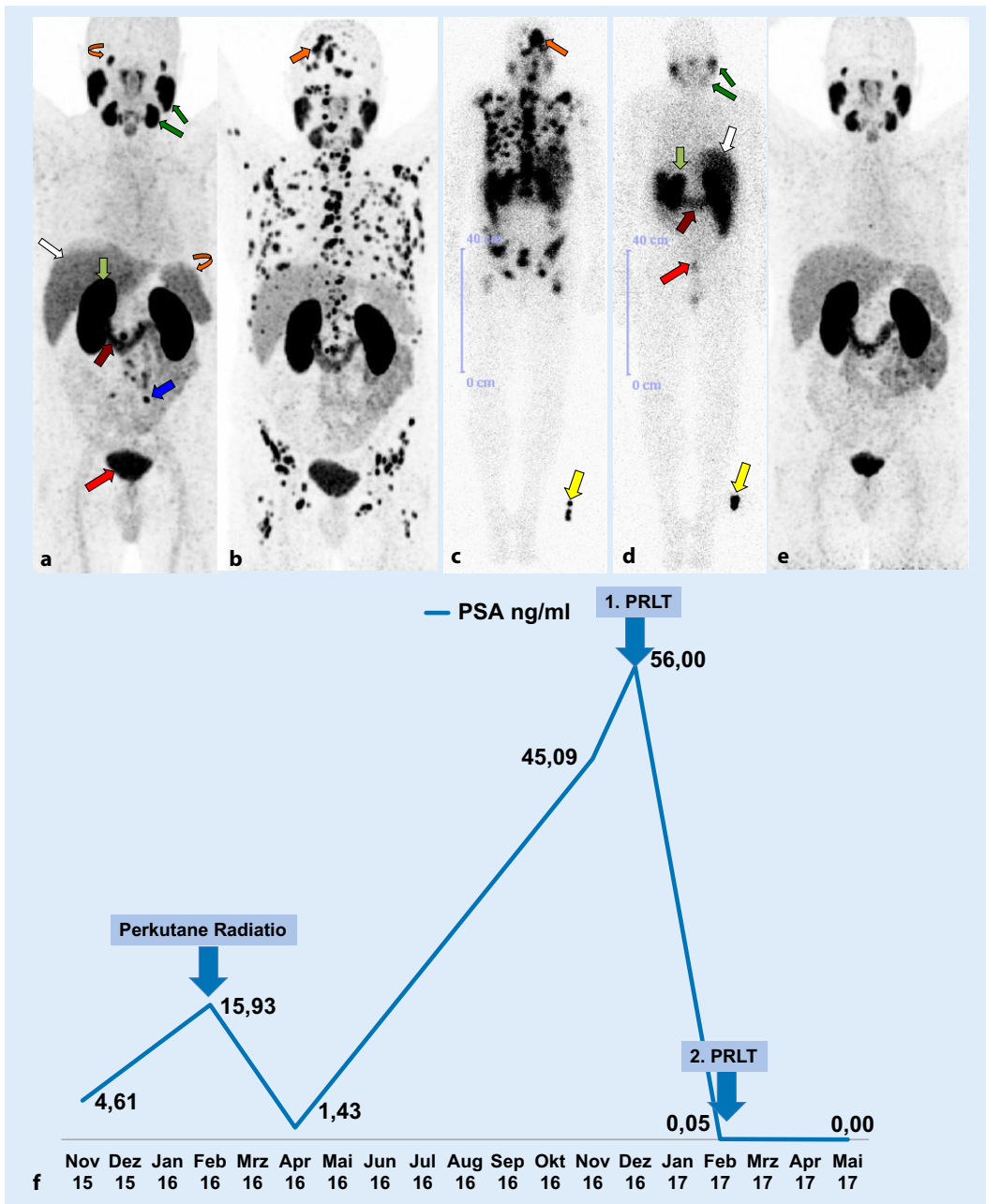


Abb. 1 ▲ Rasche Progression der Erkrankung; komplette Remission nach PSMA-Radioligandentherapie bei einem 64-jährigen Patienten mit gering differenziertem Prostataadenokarzinom (iPSA 20 ng/ml) und Z. n. radikaler Prostatovesikulektomie mit pelviner Lymphadenektomie (06/2005) sowie adjuvanter perkutaner Radiatio (Becken und Prostataloge, GHD 59,4 Gy, 11–12/2005) und Z. n. intermittierender antiandrogener Therapie mit Trenantone und Bicalutamid. **a** Die ^{68}Ga -PSMA-PET-CT-Untersuchung ergab 11/2015 bei einem Serum-PSA von 4,61 ng/ml den Nachweis von multiplen, deutlich PSMA-positiven Lymphknotenmetastasen bds. paraaortal (*blauer Pfeil*) sowie retroperitoneal bis zur A. iliaca communis reichend; kein Hinweis auf ein PSMA-avidies Lokalrezidiv oder von distanten Organfiliae; normale Biodistribution des PSMA-Liganden in den Glandulae lacrimalis (*gebogener Pfeil nach rechts*), den Speicheldrüsen (*dunkelgrüne Pfeile*), der Leber (*weißer Pfeil*), der Milz (*gebogener Pfeil nach links*), im Dünndarm (*brauner Pfeil*), in der Niere (*hellgrüne Pfeile*) sowie Exkretion in die Harnblase (*roter Pfeil*). Bei einem Serum-PSA-Wert von 15,93 ng/ml erfolgte 02/2016 eine perkutane Radiatio von paraaortalen und iliakalen Lymphknotenfiliae (PSA-Nadir hiernach 1,43 ng/ml). PSA-Anstieg auf 45,09 ng/ml im November 2016. **b** Die ^{68}Ga -PSMA-PET-CT ergab 12/2016 mit molekularer Bildgebung und CT-morphologisch im Vergleich zur Voruntersuchung (**a**) eine massive Progression der Tumorerkrankung mit Nachweis zahlreicher neuer ossärer Metastasen im Schädel (*oranger Pfeil*) sowie in der Wirbelsäule, den Rippen, im Beckenskelett und in den proximalen Extremitäten. Von den multiplen PSMA-positiven abdominalen Läsionen waren bei Z. n. perkutaner Radiatio noch 4 PSMA-avide Lymphknotenfiliae nachweisbar. Aufgrund der intensiven PSMA-Expression der disseminierten ossären Metastasen wurde interdisziplinär bei deutlichem Krankheitsprogress dem Patienten die Durchführung einer PRLT mit ^{177}Lu -PSMA empfohlen. **c** Die Ganzkörperszintigraphie (dorsale Ansicht; *gelber Pfeil* Standard für Dosimetrie) zeigte während der ersten ^{177}Lu -PSMA-Radioligandentherapie eine sehr intensive Anreicherung in den zahlreichen Filiae (z. B. in den Schädelmetastasen; *oranger Pfeil*). **d** Bereits nach einmaliger PRLT fand sich ein hervorragender Therapie-Response mit einem PSA-Abfall von 45,09 ng/ml auf 0,05 ng/ml und vollständiger Rückbildung der Metastasen (s. ^{177}Lu -PSMA-Scan während der zweiten PRLT). **e, f** Nach 2 Zyklen (Verlaufskontrolle mittels ^{68}Ga -PSMA-PET-CT, **e**) wurde bei undetektierbarem PSA (s. PSA-Kurve, **f**) eine komplette Remission der Erkrankung erreicht. PRLT PSMA-vermittelte Radioligandentherapie

R. P. Baum · H. R. Kulkarni · P. Albers

Theranostik. PSMA-Liganden für die molekulare Bildgebung und Radionuklidtherapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms

Zusammenfassung

Hintergrund. Die erfolgreiche Behandlung von neuroendokrinen Tumoren nach dem Theranostik-Prinzip ist ein Durchbruch, der auch andere Tumorentitäten in den Fokus der molekularen Bildgebung und Therapie mit radiosiotopenmarkierten Liganden gerückt hat.

Ergebnisse. Der Nachweis von primären und metastasierten Prostatakarzinomen mit Gallium-68 (⁶⁸Ga)-markiertem PSMA („prostate-specific membrane antigen“) und die molekulare Radiotherapie mit Lutetium-177 (¹⁷⁷Lu)-PSMA unter Verwendung sog. kleiner Moleküle in Form der PSMA-vermittelten Radioligandentherapie (PRLT) gilt als nächster Meilenstein der personalisierten nuklearmedizinischen Diagnostik und Therapie. Die ⁶⁸Ga-PSMA-PET-CT ermöglicht den spezifischen Nachweis von primären Prostatakarzinomen und die Detektion sehr

kleiner Metastasen im Bereich von wenigen Millimetern mit bisher nicht gekannter Sensitivität und Spezifität. Die quantitativen PET-CT-Bilddatensätze dienen auch der gezielten Selektion von Patienten für die PRLT im Sinne der „precision medicine“ und können ebenso für die Evaluation des Ansprechens auf die Therapie (molekulare Therapieantwort) herangezogen werden.

Schlussfolgerung. Die Ergebnisse der seit Frühjahr 2013 mit ¹⁷⁷Lu-PSMA behandelten Patienten in verschiedenen deutschen Zentren zeigen, dass die PRLT ein sehr großes Potenzial zur effektiven Therapie von Patienten mit metastasierten Prostatakarzinomen hat, die auf eine Hormon- und/oder Chemotherapie nicht mehr ansprechen. Weitere, möglichst prospektive und randomisierte Studien zur validen Ermittlung von Daten zum progressionsfreien und zum Gesamtüberleben müssen

den Stellenwert der Radioligandentherapie mit ¹⁷⁷Lu-PSMA und den evtl. früheren Einsatz und die Abfolge im Rahmen verschiedener Therapiemodalitäten zukünftig noch genauer definieren, insbesondere im Vergleich (oder auch in Kombination) mit bereits etablierten Substanzen wie Enzalutamid, Abirateron oder Docetaxel. Weitere Verbesserungen sind durch die Anwendung von α-Strahlern (z. B. Actinium-225- oder Bismuth-213-markierte PSMA-Liganden) sowie die Kombination mit Hormonsyntheseinhibitoren oder mit Radiosensitizern denkbar.

Schlüsselwörter

Theranostik · Metastasiertes Prostatakarzinom · PSMA-vermittelte Radioligandentherapie · ¹⁷⁷Lu-PSMA · ⁶⁸Ga-PSMA-PET-CT

Theranostics. PSMA ligands for molecular imaging and radionuclide therapy of advanced prostate cancer

Abstract

Background. The success of using theranostic pairs in neuroendocrine neoplasms has paved the way for the development of targeted diagnosis and therapy in other tumors.

Results. Molecular imaging of prostate cancer using PET/CT with Ga-68 labeled prostate-specific membrane antigen (PSMA) small molecules and molecular radiotherapy applying PSMA-mediated radioligand therapy (PRLT) with Lu-177 labeled PSMA is the next major milestone in personalized nuclear medicine. Ga-68 PSMA PET/CT enables very accurate detection of prostate cancer and of very small metastases with high diagnostic sensitivity and specificity and provides quantitative, reproducible data that can be

used for selecting patients for PRLT and for evaluation of the response to therapy in the sense of precision medicine.

Conclusion. PRLT using Lu-177 PSMA small molecules seems to be very effective for the treatment of metastasized, castrate-resistant progressive prostate cancer (mCRPC) even in very advanced cases as shown in different nuclear medicine treatment centers in Germany since early 2013. In addition, significant improvement in clinical symptoms and excellent palliation can be achieved with low or minimal toxicity. Further prospective randomized clinical trials for head-to-head comparison with other established treatment modalities (e. g., abiraterone, enzalutamide,

docetaxel) are warranted for an unbiased evaluation of progression-free and overall survival data and to consider PRLT earlier in the management of mCRPC. Further improvements are possible by using targeted alpha radiation therapy (bismuth-213 or actinium-225 labelled PSMA) or by combining PRLT with novel androgen deprivation therapies or with radiosensitizers.

Keywords

Theranostic pairs · Metastatic prostate cancer · PSMA-mediated radioligand therapy · Lu-177 PSMA · Ga-68 PSMA PET-CT

PSMA-affine Radiopharmaka wurden erstmals mit ¹²³I markiert und in klinischen Studien verwendet (z. B. ¹²³I-MIP 1072 und ¹²³I-MIP 1095, Molecular Insight Pharmaceuticals, Inc.), wobei in SPECT-Technik auch kleinere Metastasen erkennbar waren [12].

PSMA als Target für die molekulare Radiotherapie

Nach der ersten Anwendung von ¹²³I-markiertem PSMA wurde dieses Molekül mit ¹³¹I markiert und von der Heidelberger Arbeitsgruppe erstmals erfolgreich zur Endoradiotherapie von metastasierten Prostatakarzinomen eingesetzt [13]. Die Biodistributionsdaten

und die kalkulierten Tumordosen (basierend auf ¹²⁴I-MIP-1095-PET-CT) waren äußerst vielversprechend. So errechneten sich Strahlendosen zur Behandlung von Lymphknoten- und Knochenmetastasen von über 300 Gy. Allerdings zeigten sich nach der Behandlung auch Nebenwirkungen wie Speicheldrüsenaffektionen (Xerostomie, postradiogene Sialadenitis) und Hämatoxizität (Thrombozytopenie).

Tab. 1 PSMA-vermittelte Radioligandentherapie – Indikationen

Prostataadenokarzinom (insbesondere hoher Gleason-Score, histologisch schlechte Differenzierung)
Kastrationsresistenz, Metastasierung (mCRPC)
Intensive PSMA-Expression der Metastasen (Nachweis im ⁶⁸ Ga-PSMA-PET-CT)
Tumorprogress (a oder b müssen zutreffen): a.) PSA-Progress nach PCWG2-Kriterien b.) Bildgebend Progress nach RECIST/PERCIST (CT/MRT/Szintigraphie, PET-CT)
Progression nach Hormontherapie mit Abirateron/Enzalutamid
Progression nach Chemotherapie (a oder b oder c müssen zutreffen): a.) Taxanbasierte Chemotherapie b.) Ungeeignet für Chemotherapie c.) Ablehnung der Chemotherapie
Ungeeignet für Alpharadintherapie (Lymphknoten- oder Organmetastasen)
Lebenserwartung >6 Monate
ECOG-Performance-Status 0 oder 1/Karnofsky-Index >60 %
^{99m} Tc-MAG-3-Szintigraphie vor PRLT (Ausschluss einer fixierten postrenalen Obstruktion)
Schriftliches Einverständnis des Patienten nach Aufklärung über Heilbehandlung
Hämoglobin ≥5,5 mmol/l
Leukozyten >3,0 -mal 10 ⁹ /l
Thrombozyten >70 -mal 10 ⁹ /l
<i>PSMA</i> „prostate-specific membrane antigen“, <i>PRLT</i> PSMA-vermittelte Radioligandentherapie, <i>mCRPC</i> metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom, <i>PCWG2</i> Prostate Cancer Working Group 2, <i>ECOG</i> Eastern Cooperative Oncology Group, <i>RECIST</i> Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

nie). Renale Nebenwirkungen traten nicht auf.

Auf der Basis eines hochspezifischen PSMA-Liganden ([Ga-68]DOTA-FFK(Sub-KuE)) wurde von der Arbeitsgruppe Wester ein metabolisch stabiles Molekül, 1,4,7,10-tetraazacyclododecane,1-(glutaric acid)-4,7,10-triacetic acid (DOTAGA), zur Theranostik von Prostatakarzinomen entwickelt [14]. Das diagnostisch-therapeutische PSMA-Liganden-Paar [⁶⁸Ga/¹⁷⁷Lu]DOTAGA-FFK(Sub-KuE) zeigte bemerkenswertes Potenzial in der Diagnostik und Therapie von Prostatakarzinomen [14, 15]. Im April 2013 verwendete die Arbeitsgruppe in Bad Berka weltweit erstmals den mit ¹⁷⁷Lu-markierten PSMA-Liganden TUM-1 (DOTAGA-FFK(Sub-KuE)) zur Therapie von metastasierten Prostatakarzinomen, der mittlerweile durch eine weiter optimierte Version (TUM-2) ersetzt wurde [16, 17]. Eine Analyse von 56 Patienten mit metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinomen (mCRPC) wurde 2016 mit vielversprechenden Ergebnissen publiziert [17].

Patientenselektion und Follow-up

Eine Übersicht über Patientenselektion und Follow-up gibt [Tab. 1](#).

Eine Konsensusleitlinie für die Therapie (und für die Dosimetrie und Nachsorge) des mCRPC mit ¹⁷⁷Lu-PSMA wurde von der deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin erarbeitet [18]. Die Indikation zur PRLT wird hiernach interdisziplinär getroffen, d. h. in Abstimmung mit den behandelnden Urologen und Onkologen. Die in unserem Zentrum behandelten Patienten wurden nach erfolgter ⁶⁸Ga-PSMA-PET-CT aufgrund der Leitlinienkriterien zur Therapie zugewiesen. Die meisten der Patienten hatten zuvor zahlreiche Therapien erhalten (u. a. Operation, externe Strahlentherapie, Hormonbehandlung, Chemotherapie, Immuntherapie etc.). Zahlreiche Patienten wiesen ausgeprägte Symptome auf, wobei opioidpflichtige ossäre Schmerzen im Vordergrund standen. Die Patienten wurden vor der Therapie umfangreich über die Behandlung und mögliche Nebenwirkungen aufgeklärt, ebenso darüber, dass es sich um einen sog. *Heilversuch* handelt.

Das Behandlungsprotokoll für die PRLT wurde auf jeden einzelnen Patienten zugeschnitten (personalisiert), wobei die zu applizierende Aktivität, die Anzahl der Behandlungskurse und das Zeitintervall zwischen den einzelnen Therapiekursen von verschiedenen Faktoren abhängen. Hierzu zählen v. a. die Intensität des Uptakes im ⁶⁸Ga-PSMA-PET-CT vor Therapie, die renale Funktion (Serumkreatinin/glomeruläre Filtrationsrate sowie tubuläre Extraktionsrate, bestimmt mittels ^{99m}Tc-MAG3-Szintigraphie und Clearance-Messung). Weitere zu berücksichtigende Faktoren sind die Knochenmarkreserve (Differenzialblutbild), frühere Behandlungen und der Allgemeinzustand der Patienten. Das Ansprechen auf die Therapie erfolgt sowohl mit molekularer Bildgebung (EORTC [European Organisation for Research and Treatment of Cancer]-Kriterien) als auch morphologisch mittels CT (RECIST 1.1; RECIST Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) anhand von ⁶⁸Ga-PSMA-PET-CT-Verlaufskontrollen ca. 10 Wochen nach Therapie. Dokumentiert werden auch der Verlauf des Serum-PSA sowie die Laborwerte (Blutbild, Nierenfunktionsparameter, Leberwerte, Elektrolyte u. a.). Als partielle Remission (PR) gilt ein PSA Abfall >50 % und/oder eine Größenreduktion entsprechend den RECIST-Kriterien um >30 %. Zur exakten Dokumentation der behandelten Patienten und der Therapieverläufe wurde von den Autoren eine prospektive Datenbank mit 338 Items pro Patient etabliert.

» Das Behandlungsprotokoll für die PRLT wurde auf jeden einzelnen Patienten individuell zugeschnitten

Nach der Therapie erfolgen regelmäßige Laboruntersuchungen (u. a. hämatologische Parameter, Nierenwerte, Lebertransaminasen, Serum-PSA) sowie Nierenfunktionsszintigraphien mittels ^{99m}Tc-MAG3 (einschließlich Bestimmung der tubulären Extraktionsrate/Clearance) und dynamische Sialoszintigraphien mittels ^{99m}Tc-Pertechnetat

Hier steht eine Anzeige.



Tab. 2 Ergebnisse der PRLT (deutsche Zentren)

Autoren, Jahr	Zentrum	PSMA-Liganden (PSMA – I&T/ PSMA – 617)	Patienten- anzahl (n)	PSA-Abfall (% der Patienten)		RECIST-Response (% der Patienten)				PFS (Monate)	OS (Monate)
				Um ≥30 %	Um ≥50 %	CR	PR	SD	PD		
Baum et al., 2016 [17]	Bad Berka	PSMA-I&T	56	66	59	–	20	52	28	13,7	NR
Heck et al., 2016 [19]	TU München	PSMA-I&T	19	56	33	5	–	63	32	–	–
Kratochwil et al., 2016 [20]	Heidelberg	PSMA-617	30	–	43	–	–	–	–	–	–
Ahmadzadefar et al., 2016 [21]	Bonn	PSMA-617	24	–	42	–	–	–	–	–	–
Rahbar et al., 2016 [22]	Multizenter- studie Deutsch- land	PSMA-617	82	–	31	–	–	–	–	–	–
Kulkarni et al., 2016 [23]	Bad Berka	PSMA-I&T und PSMA-617	119	–	58	8	21	40	31	10,7	NR
Rahbar et al., 2017 [24]	Multizenter- studie Deutsch- land	PSMA-617	99	–	45	–	–	–	–	–	–
Fendler et al., 2017 [25]	LMU Mün- chen	PSMA-617	15	47	–	–	27	40	33	–	–

I&T „Imaging and Therapy“, PRLT PSMA-vermittelte Radioligandentherapie, PSA prostataspezifisches Antigen, RECIST Radiological Response Criteria in Solid Tumors, CR komplette Remission, PR partielle Remission, SD Stable Disease, PD Progressive Disease, PFS Progression-free Survival (progressionsfreies Überleben), OS Overall Survival (Gesamtüberleben), NR „not reached“ (nicht erreicht), TU München Technische Universität München, LMU Ludwig-Maximilians-Universität München

zur frühen Detektion einer möglichen Speicheldrüsentoxizität (einschließlich standardisierter Befragung der Patienten betreffs einer Xerostomie).

Dosimetrie

Die nach Therapie angefertigten planaren Ganzkörperszintigramme sowie die SPECT-CT-Aufnahmen zeigen – prädiagnostisch nach dem Theranostik-Prinzip – eine hohe und spezifische Anreicherung des Radiotherapeutikums in den Metastasen (Abb. 1). In den dosimetrischen Messungen findet sich eine rasche Abnahme der Blutaktivität mit überwiegender renaler Ausscheidung (Nieren-Uptake 3–5 % der applizierten Aktivität). Hingegen zeigen Lymphknoten- und Knochenmetastasen eine lange Speicherung der Therapiesubstanz (Halbwertszeit 52–149 h). Die Organ- und Tumordosen errechneten sich wie folgt: Ganzkörper $0,02 \pm 0,01$ mGy/MBq, Nieren $0,33 \pm 0,15$ mGy/MBq und Tumormetastase $0,14$ – $5,5$ mGy/MBq [17].

Ergebnisse der PSMA-Radioligandentherapie (PRLT mit ^{177}Lu -PSMA)

Mehrere deutsche Zentren (Tab. 2) berichteten bereits über vielversprechende Therapieergebnisse unter Verwendung der ^{177}Lu -markierten PSMA-Liganden I&T bzw. 617 [17, 19–25]. Bis Anfang Januar 2017 wurden in der Klinik für Molekulare Radiotherapie der Zentralklinik Bad Berka 181 mCRPC-Patienten mit PRLT behandelt (insgesamt 500 Therapieapplikationen oder Kurse). Zwischen April 2013 und April 2016 wurden 119 mCRPC-Patienten (medianes Alter 71 ± 7 Jahre, mittlerer Gleason-Score 8 ± 1) mit ^{177}Lu -PSMA (mit den Liganden I&T oder 617) behandelt [26]. Die Patienten erhielten 1–7 Behandlungskurse mit einer median verabreichten Aktivität von $6,0$ (2 – $9,7$) GBq. Bei 96 ($80,7$ %) der Patienten lagen ossäre Metastasen vor, 84 ($70,6$ %) hatten Lymphknotenfiliae und 19 ($16,0$ %) viszerale Metastasen. Von den Patienten hatten 24 ($20,2$ %) ausschließlich Knochenmetastasen. Sie eigneten sich jedoch wegen bestehender Kontraindikationen, z. B. höhergradige

Knochenmarkinsuffizienz bzw. Thrombozytopenie, nicht für eine ^{223}Ra -Chlorid-Therapie. Lymphknotenmetastasen mit Befall von mehr als zwei Regionen (ohne gleichzeitigen Skelettbefall) dominierten bei 19 Patienten ($16,0$ %).

Bei 61 von 80 Patienten ($76,3$ %), die mindestens eine PRLT erhielten, fielen die Serum-PSA-Werte ab, davon um über 50 % bei 46 ($57,5$ %) und um mehr als 80 % bei 22 ($27,5$ %) der Patienten. In zwei Fällen ($2,5$ %) zeigte sich biochemisch eine komplette Remission (CR) mit nicht mehr detektierbarem Serum-PSA (Abb. 2). Durch die PRLT kam es zu einer teils enormen Verbesserung der Schmerzsymptomatik. So waren z. B. Patienten, die sich zuvor nur noch im Rollstuhl bewegen konnten, wieder in der Lage, selbst Auto zu fahren.

Im Allgemeinen wurde die Behandlung von den Patienten sehr gut toleriert; es kam zu keinen schweren akuten oder Langzeitnebenwirkungen (Beobachtungszeitraum 34 Monate). Am häufigsten war eine leichte Abgeschlagenheit (Fatigue) in den ersten Tagen nach der Therapie zu beobachten. Bei keinem der Patienten traten direkt nach der

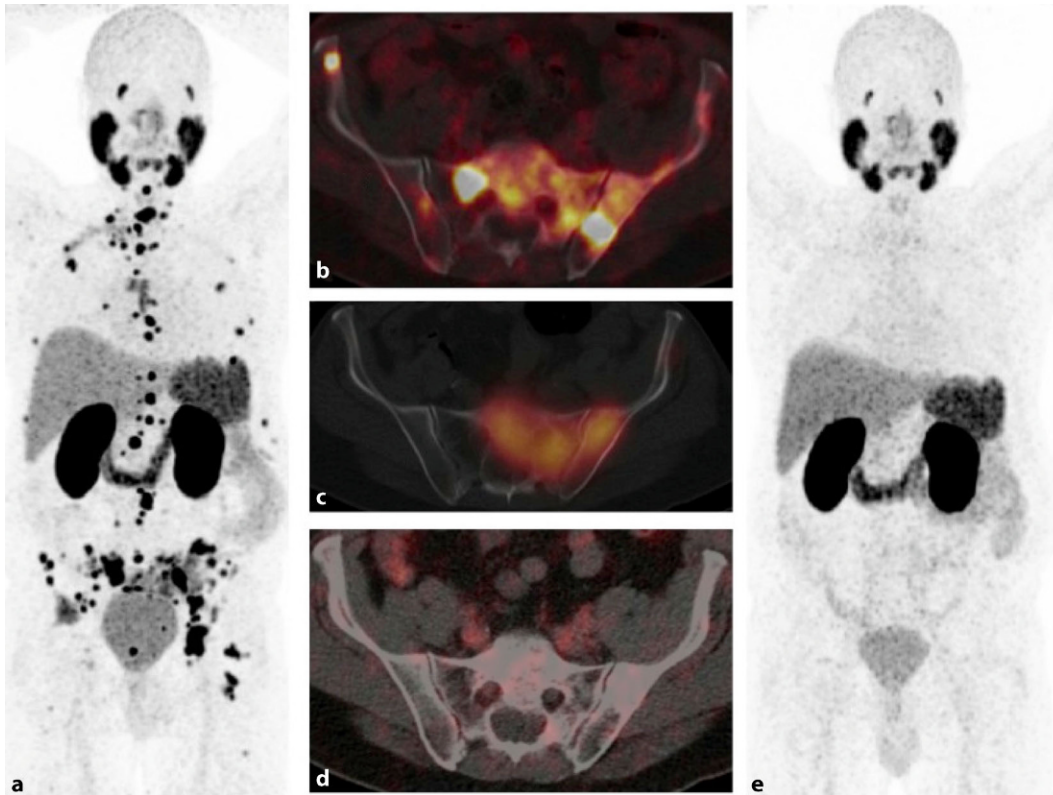


Abb. 2 ▲ **Komplette Remission nach PRLT:** 63-jähriger Patient mit hormonrefraktärem Adenokarzinom der Prostata, Gleason 10 (5 + 5), lokalem Rezidiv, pelviner Lymphknotenfilia und disseminierten ossären Metastasen. Z. n. DaVinci-assistierter laparoskopischer radikaler Prostatovesikulektomie mit extendierter Lymphadenektomie, Bicalutamid-Therapie und Androgendeprivation mit LHRH. **a** ^{68}Ga -PSMA-PET-CT-MIP-Bild vor PSMA-vermittelter Radioligandentherapie. **b** Intensive PSMA-Expression der ausgedehnten Metastasen sakroiliakal im ^{68}Ga -PSMA-PET-CT fusionierten axialen Bild. Vor der 1. PRLT erheblich eingeschränkte körperliche Leistungsfähigkeit aufgrund sehr starker Knochenschmerzen (bis VAS 9) im LWS-Bereich sowie links iliosakral mit Ausstrahlung in das linke Bein, im oberen BWS-Bereich und links thorakal. **c** Deutliche Anreicherung des Radiotherapeutikums im ^{177}Lu -PSMA-SPECT-CT (axiales Bild unter der ersten PRLT). Nach 3 PRLT-Kursen zeigte sich biochemisch (PSA-Abfall um 100 %) sowie mit molekularer Bildgebung eine komplette Remission. ^{68}Ga -PSMA-PET-CT-MIP-Bild nach PRLT (**b**). **d** Komplette Regression der ausgedehnten Metastasen sakroiliakal im ^{68}Ga -PSMA-PET-CT (axiales Fusionsbild nach 3 Kursen PRLT). ^{68}Ga -PSMA-PET-CT-MIP-Bild nach PRLT (**e**). Die PRLT wurde ohne Nebenwirkungen toleriert. PRLT/PSMA-vermittelte Radioligandentherapie

Applikation oder in den nachfolgenden Tagen signifikante Nebenwirkungen auf (keine Übelkeit, kein Erbrechen) – mit Ausnahme von wenigen Patienten mit ausgedehnten und intensiv speichernden Knochenmetastasen, bei denen kurzzeitig mehrere Stunden nach Applikation der Therapieaktivität ein sog. Flare-Phänomen (Schmerzexazerbation) zu beobachten war.

Fünf (4,2 %) Patienten berichteten über eine leichte Mundtrockenheit (Xerostomie), die in einigen Fällen reversibel war, wie dies auch die dynamischen Speicheldrüsenszintigraphien mit $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Pertechnetat vor und nach Therapie belegten.

Trotz intestinaler Aktivitätsanreicherung nach der Therapie trat keine Diarrhö

auf – im Gegensatz zur ^{223}Ra -Therapie [27]. Die von einer anderen Arbeitsgruppe [20] berichtete Obstipation nach Therapie war nur selten zu beobachten und trat ausschließlich bei Patienten auf, die Opiate einnahmen.

Bemerkenswert ist, dass es trotz hoher Aktivitätsanreicherung in den Nieren auch im Langzeitverlauf (d. h. nach mehreren Jahren) zu keinerlei renalen Nebenwirkungen nach PRLT kam, d. h. die Serumkreatininwerte, die Kreatinin-Clearance (berechnet nach der Cockcroft-Gault-Formel) wie auch die tubuläre Extraktionsrate (TER, bestimmt in der Regel der dynamischen $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAG3-Szintigraphie) zeigten keine signifikanten Veränderungen. Im Gegenteil, es fand sich bei einer Reihe von Patien-

ten eine Besserung der Nierenfunktion nach PRLT-induzierter Beseitigung oder Abnahme der postrenalen Obstruktion (z. B. bei ausgedehnten Lymphknotenmetastasen oder Lokalrezidiven).

Nach Radionuklidtherapie mit ^{177}Lu -PSMA-I&T zeigte sich bei den ersten 56 behandelten Fällen keine höhergradige Hämatotoxizität [17]. In dem inzwischen größeren analysierten Patientengut zeigten sich nach PRLT bei 4 (3,4 %) Fällen stärkere Blutbildveränderungen (G3 oder G4), wobei diese Patienten entsprechende Risikofaktoren aufwiesen, wie z. B. vorhergehende intensive Chemotherapie, frühere ^{223}Ra -Chlorid-Behandlung oder ausgedehnter Knochenmarkbefall mit bereits kompromittierter hämatologischer Reserve vor

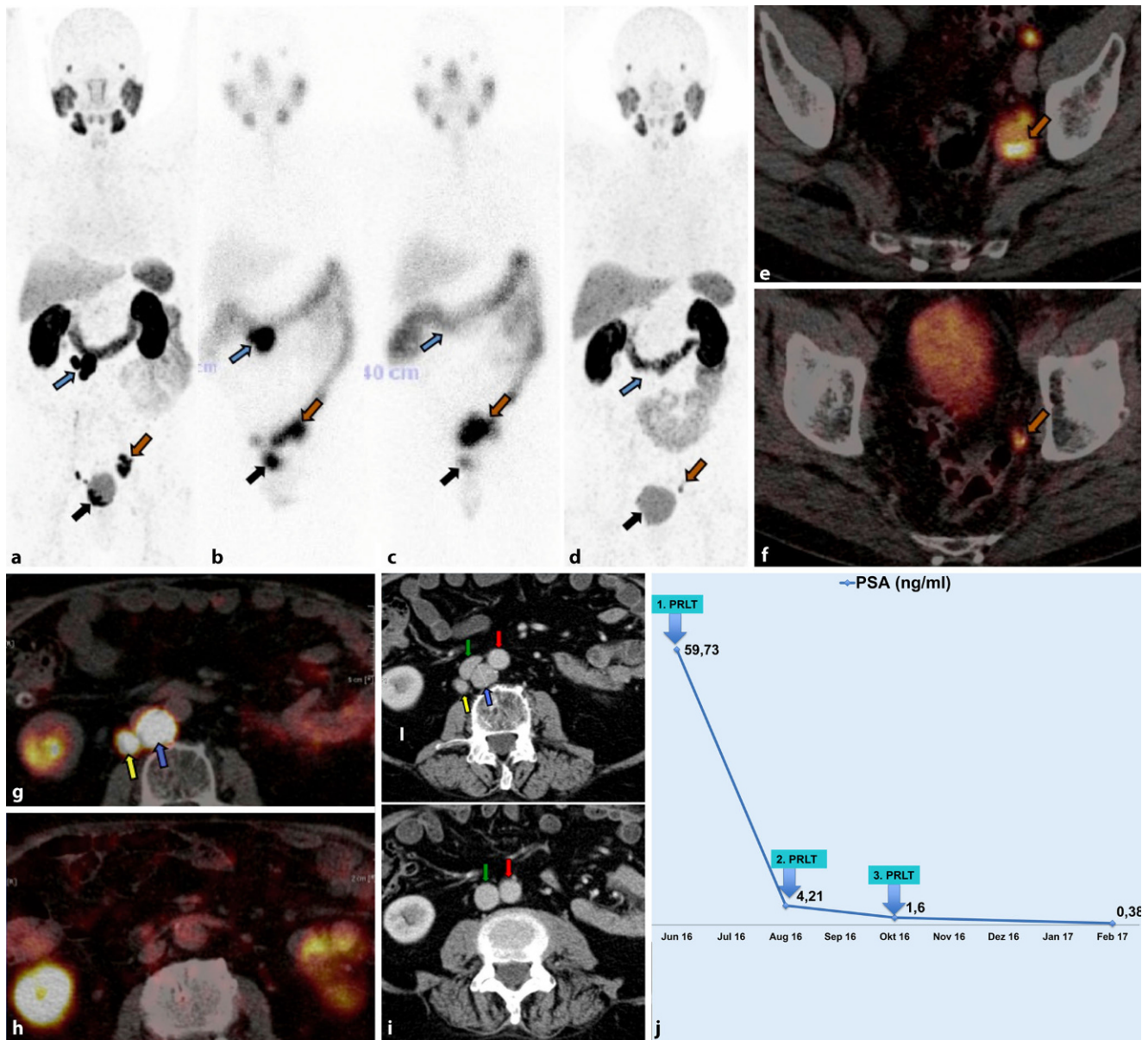


Abb. 3 ▲ Exzellenter Therapie-Response bei abdomineller und pelviner Lymphknotenmetastasierung sowie lokalem Rezidiv bei einem 72-jährigen Patienten mit progredienter Metastasierung eines Prostatakarzinoms (Gleason-Score 8). Z. n. retropubischer Prostatovesikulektomie, pelviner Lymphadenektomie bds., adjuvanter Strahlentherapie der Prostataloge, kompletter Androgenblockade mit Trenantone und Casodex sowie Therapie mit Abirateron (Zytiga®) und nachfolgender Chemotherapie mit Docetaxel (6 Zyklen). ⁶⁸Ga-PSMA-PET-CT vor PRLT (a, e, g): ausgedehnte lymphonoduläre Metastasen (blauer, gelber und oranger Pfeil) sowie singuläre ossäre Filia und lokales Rezidiv mit Invasion der Harnblase (schwarzer Pfeil). Nach 2 Kursen ¹⁷⁷Lu-PSMA-Radioligandentherapie zeigte sich mit molekularer Bildgebung im PET (d, f, h) sowie CT-morphologisch (i oben vor PRLT; unten nach PRLT; grüner Pfeil V. cava inferior, roter Pfeil Aorta abdominalis) eine deutliche Regredienz der Lymphknotenmetastasen interaortokaval (blauer Pfeil) sowie parailiakkal links (oranger Pfeil) und pelvin bds. und eine Größenregredienz des Lokalrezidivs (schwarzer Pfeil). ¹⁷⁷Lu-PSMA-Ganzkörperszintigraphien unter PRLT (b nach dem 1. Kurs; c nach dem 2. Kurs): intensive Anreicherung in den Metastasen sowie in dem Lokalrezidiv. Nach RECIST-1.1-Kriterien (CT) komplette Remission, nach PERCIST-Kriterien (molekulare Bildgebung mittels PET) sowie biochemisch (j) partielle Remission mit kleiner, residueller Lymphknotenfilia im Obturatoriusgebiet links. PRLT PSMA-vermittelte Radioligandentherapie

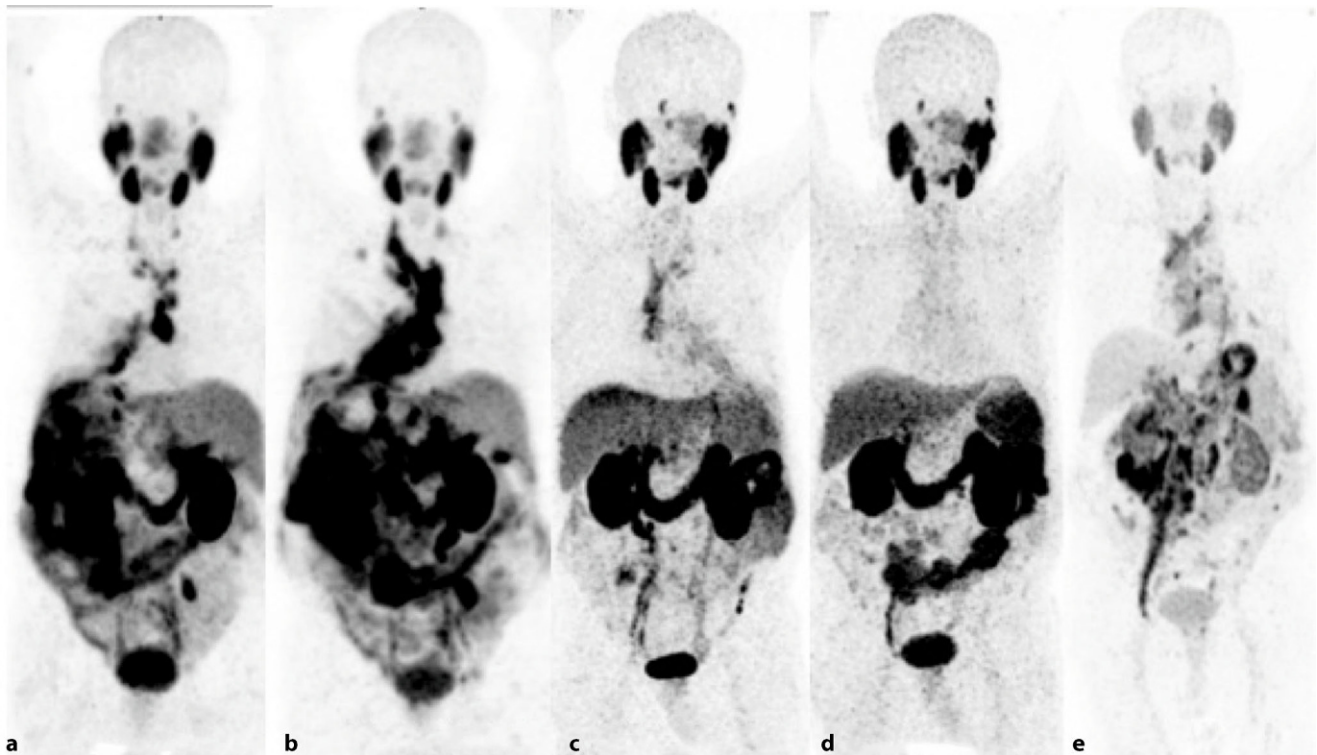


Abb. 4 ▲ Langzeitverlauf nach PRLT (PSMA-vermittelte Radioligandentherapie): 80-jähriger Patient mit gering differenzier-tem, hormonrefraktärem Prostataadenokarzinom (Gleason-Score 4 + 4 = 8) und ausgedehnter Peritonealkarzinose, Aszites sowie pleuroprikardialen Metastasen, abdominellen sowie mediastinalen Lymphknotenfiliae und initialem ossärem Befall (a, b ^{68}Ga -PSMA-PET-CT-MIP-Bilder zu zwei verschiedenen Zeitpunkten, 07/2013 bzw. 01/2014, vor PSMA-vermittelter Radio- ligandentherapie). Der Patient erhielt insgesamt 6 PRLT-Kurse mit ^{177}Lu -PSMA. Nach den ersten beiden Behandlungen fand sich biochemisch und im PET-CT ein sehr gutes Ansprechen auf die Therapie mit nahezu kompletter Remission der Tumor- erkrankung (c, d ^{68}Ga -PSMA-PET-CT-MIP-Bilder nach dem 1. bzw. 2. PRLT-Kurs) und einem progressionsfreien Intervall von 18 Monaten. Bei Krankheitsprogress (e ^{68}Ga -PSMA-PET-CT-MIP-Bild 18 Monate nach dem 1. PRLT-Kurs) erfolgte die zweite PRLT-Phase (3. bis 5. Kurs) mit erneut sehr guter Tumorrückbildung (komplette Remission nach RECIST, partielle Remission nach PERCIST) und einem PSA-Abfall um 95 %

PRLT. Bei dieser Konstellation könnte künftig eine PSMA-Ligandentherapie unter Verwendung von α -Strahlern helfen, das Risiko zu minimieren [28]. So zeigten Kratochwil et al. erstmalig, dass eine α -Partikel-basierte systemische Strahlentherapie mit ^{225}Ac -PSMA-617 ein erhebliches therapeutisches Potenzial mit einem günstigen therapeutischen Fenster besitzt [28].

» Bei 17 Patienten mit extensiver Metastasierung korrelierte der PSA-Wert nicht mit der Tumorlast

Die ^{68}Ga -PSMA-PET-CT ist hochsensitiv im Nachweis von Weichteil- und Knochenmetastasen des Prostatakarzi- noms [29]. Verwendet wurden daher

zur Ermittlung des Ansprechens auf die Therapie sowohl die RECIST-1.1-Kriterien (Größenausmessung von Läsionen mittels kontrastmittelgestützter Mehrphasen-CT) als auch die EORTC-Kriterien zur Bestimmung des funktionellen Tumoransprechens (sog. „molecular imaging response criteria“). Hierzu wurden vor und nach mindestens 2 Therapiekursen die maximalen Uptake-Werte (SUV_{max}) im ^{68}Ga -PSMA-PET-CT bei 58 Patienten analysiert. Eine CR der Metastasen (d. h. kein nachweisbarer Uptake mehr) fand sich demnach bei 5 (8,6 %) Patienten. Eine partielle Remission (PR) konnte bei 12 (20,7 %) Patienten und ein stabiler Krankheitsverlauf (Stable Disease, SD) bei 23 (39,7 %) Patienten dokumentiert werden. Nach diesen Kriterien war somit bei 40 (69,0 %) Fällen ein Ansprechen auf die Therapie zu konstatieren (d. h. CR, PR oder SD). Bei 18

(31,0 %) Patienten schritt die Krankheit trotz Behandlung weiter fort (Progressive Disease, PD), d. h. es waren neue oder größenprogrediente Metastasen nachweisbar.

Bemerkenswert ist, dass bei 17 Patienten mit extensiver Metastasierung (d. h. mehr als 20 ossäre oder lymphonoduläre Metastasen) das Serum-PSA weniger als 10 ng/ml betrug, d. h. der PSA-Wert korrelierte nicht mit der Tumorlast. Dies ist nach Erachten der Autoren auf eine Entdifferenzierung der Metastasen zurückzuführen, d. h. diese produzieren zwar wenig oder kein PSA, zeigen jedoch einen hohen PSMA-Besatz (*PSA-Paradoxon*). Bei 6 dieser Patienten kam es zu einem PSA-Anstieg von weniger als 25 % (was nicht signifikant war, zumal im PET-CT eine SD vorlag). Auf der anderen Seite wiesen 2 Patienten zwar nur einen geringen PSA-Abfall auf (bei Ausgangswerten

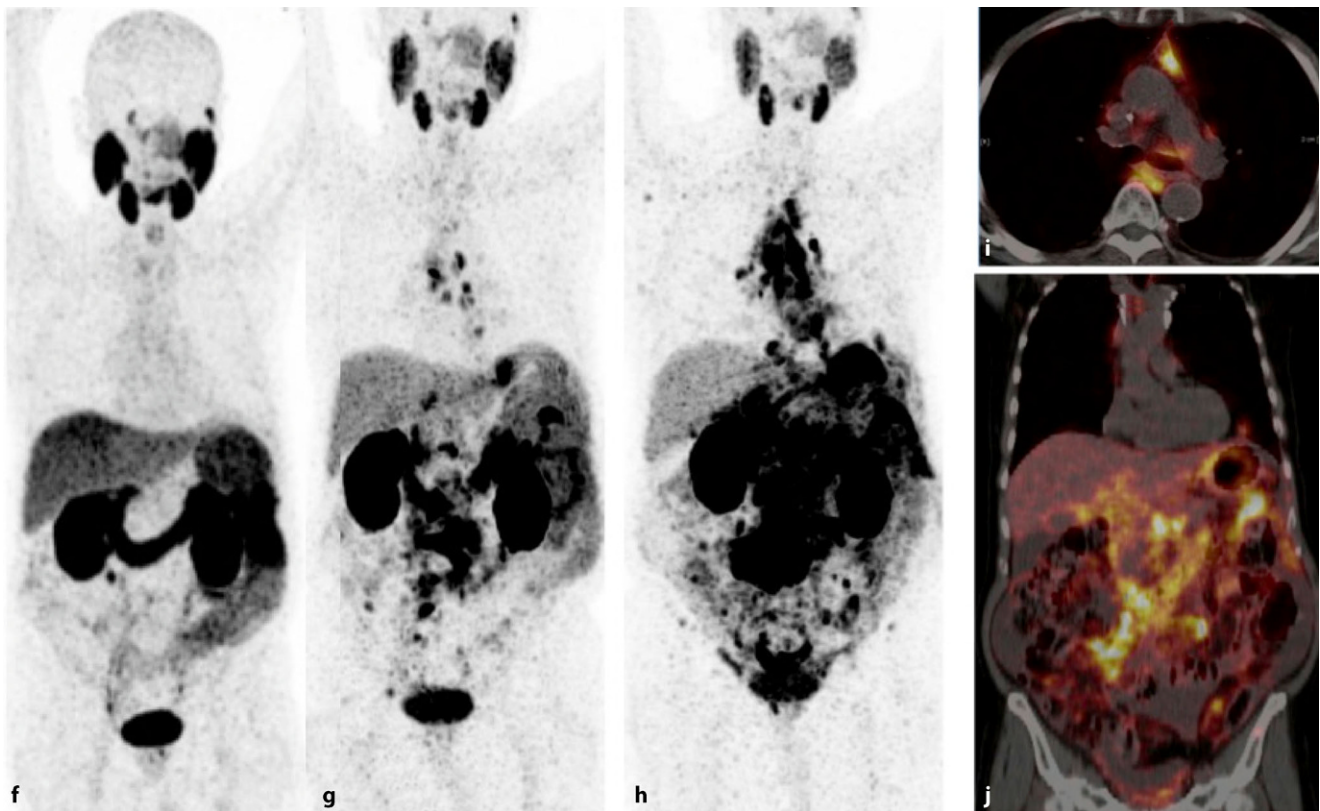


Abb. 4 ▲ ^{68}Ga -PSMA-PET-CT-MIP-Bild nach dem 5. PRLT-Kurs). Nach 10 Monaten kam es zu einem erneuten Fortschreiten der Erkrankung (g ^{68}Ga -PSMA-PET-CT-MIP-Bild vom 05/2016); es erfolgte der dritte PRLT-Zyklus (6. PRLT-Kurs). Die Verlaufskontrolle mittels ^{68}Ga -PSMA-PET-CT (h MIP-Bild; i axiales PET-CT-Bild; j koronales PET-CT-Bild) ergab hiernach allerdings eine weitere Progression (evtl. Indikation zu einer PRLT mittels α -Strahler-markierten Liganden wie ^{225}Ac - oder ^{213}Bi -PSMA) (Fortsetzung)

von 0,77 bzw. 0,05 ng/ml), zeigten jedoch ein sehr gutes Ansprechen auf die Therapie nach EORTC-Kriterien (signifikante SUV-Abnahme im ^{68}Ga -PSMA-PET-CT, PR nach Kriterien entsprechen molekularer Bildgebung); ein Patient zeigte auch nach RECIST 1.1 eine PR.

Lymphknotenmetastasen sprechen oft besser auf die PRLT an als Knochenmetastasen (■ **Abb. 3**). Dies ist zum einen durch höhere erzielbare Strahlendosen (intensivere Anreicherung in den Metastasen bzw. höhere Uptake-Werte/SUV im ^{68}Ga -PSMA-PET-CT) bedingt. Zum anderen dürfte die absorbierte Strahlendosis bei Weichteilmetastasen mehr uniform sein als bei ossären Läsionen. Auch Unterschiede in der biologischen Strahlenempfindlichkeit könnten Einfluss auf den Behandlungserfolg nehmen.

Zum Nachweis des Therapieansprechens von ossären und insbesondere von Metastasen im Knochenmarkraum ist die ^{68}Ga -PSMA-PET der Röntgen-CT deut-

lich überlegen, da ossäre Filiae im CT oft nicht detektierbar sind (z. B. wenn noch keine osteoblastischen oder osteolytischen Veränderungen vorliegen) und die CT (z. B. beim posttherapeutische Flare-Phänomen) auch in die Irre führen kann, d. h. die Sklerosierung von Metastasen nach Therapie – was prinzipiell als Erfolg zu werten ist – wird als neu aufgetretene Filia fehlinterpretiert. Auch die Größenvermessung von ossären Läsionen gestaltet sich oft schwierig, während eine Quantifizierung im PET (SUV-Bestimmung mittels „region of interest“) einfach und zuverlässig gelingt. Auch bei Lymphknotenmetastasen ist die ^{68}Ga -PSMA-PET der CT hinsichtlich Spezifität und frühzeitiger Erfassung einer Therapieantwort überlegen, da die funktionelle Antwort der morphologischen Veränderung vorausgeht („metabolism precedes morphology“).

Bei fortgeschrittenen mCRPC ist die Kombination verschiedener Therapien

oft wirksamer. So führt die Chemotherapie mit Docetaxel in Kombination mit einer Hormontherapie (Androgendeprivationstherapie, ADT) bei mCRPC verglichen mit der alleinigen Hormontherapie zu einer Verlängerung des medianen OS um 13,6 Monate [30]. Die ADT hat wahrscheinlich einen synergistischen Effekt bezüglich der PRLT, da PSMA-regulierende Gene durch Androgene supprimiert werden und die PSMA-Expression durch eine Androgendeprivation bei mCRPC möglicherweise hochreguliert wird [31]. Zu empfehlen ist daher eine Fortführung der Therapie mit LHRH-Agonisten oder Antagonisten während der PRLT.

Die von uns behandelten Patienten präsentierten sich überwiegend in einem weit fortgeschrittenen Krankheitsstadium mit hoher Tumorlast, d. h. mit ausgedehnten ossären und Knochenmarkmetastasen, Lymphomen mit Bulk und parenchymatösen Organmetastasen in Le-

ber, Lunge, den Nebennieren etc. und waren trotz zahlreicher Vorbehandlungen progredient („last line therapy“). Trotz dieser negativen prognostischen Faktoren konnte bei nahezu zwei Drittel der Patienten ein Therapieansprechen auf die PRLT erreicht werden – und das bei meist fehlender oder minimaler Toxizität.

Die Analyse der Überlebensdaten ergab eine mediane Überlebenszeit von 32,4 Monaten. Während eines Beobachtungszeitraums von 45 Monaten (medianes Follow-up 25 Monate) verstarben 44 (24,3 %) Patienten. Das progressionsfreie Überleben (PFS) betrug ab Therapiebeginn (PRLT) 12,8 Monate. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass bei vielen Patienten die bereits kompromittierte Knochenmarkreserve die Applikation höherer oder wiederholter Therapieaktivitäten verhinderte und das kürzere PFS bei diesen Patienten erheblichen Einfluss auf die Gesamtgruppe nimmt. Möglichweise sind daher Patienten zu einem früheren Zeitpunkt der Erkrankung (d. h. vor Chemotherapie oder in Kombination mit einer möglichst radiosensibilisierenden Chemotherapie) am besten für die PRLT geeignet. Auch Kombinationstherapien mit Hormoninhibitoren der zweiten Generation (Abirateron, Enzalutamid) oder mit Immunmodulatoren (z. B. Checkpointinhibitoren oder Interleukinantikörper) sind von Interesse [32] und sollten, ebenso wie die optimale Behandlungssequenz, in künftigen, möglichst prospektiv-randomisierten Studien untersucht werden – ähnlich wie dies kürzlich für radionuklidmarkierte Somatostatinanaloge zur PRRT (Peptidrezeptorradiotherapie) von neuroendokrinen Tumoren erfolgreich gezeigt werden konnte [33, 34].

Zusammenfassung und Zukunftsperspektiven

Die PRLT ist eine vielversprechende Therapieoption zur Behandlung von Patienten mit progredientem mCRPC. Besonders bemerkenswert sind die hohen Ansprechraten in der Regel einer „last line therapy“ (Abb. 4) aufgrund der erzielbaren Tumordosen (intensive Akkumulation des Radiotherapeutikums und spezifische Aufnahme in den Metastasen)

sowie die nahezu fehlende bzw. geringe Toxizität. Dies betrifft insbesondere die Nierenfunktion, hämatologische Effekte und die Funktion der Speicheldrüsen.

Eine systematische Erforschung der PRLT mit ¹⁷⁷Lu-PSMA anhand von prospektiven (möglichst multizentrischen) randomisierten Studien erscheint dringend notwendig. Dabei sollten Fragen wie die maximal zu applizierende Aktivität, der Zeitabstand zwischen den Therapieapplikationen und die Gesamtzahl der Therapiekurse bzw. Behandlungszyklen ebenso betrachtet werden wie die Kombination der PRLT mit verschiedenen Hormonsyntheseinhibitoren und radiosensibilisierenden Substanzen. Sobald hierzu Daten vorliegen, könnte auch der Frage nachgegangen werden, ob eine frühere Anwendung der PRLT – etwa bei Hochrisikopatienten mit entdifferenzierten Metastasen, die eine hohe PSMA-Expression und niedrige PSA-Werte bzw. eine geringe Androgenrezeptorexpression aufweisen – gerechtfertigt ist.

Die äußerst beeindruckenden Ergebnisse [35] mit α -emittierenden Radiopharmaka bei Patienten im finalen Krankheitsstadium sollten weiter erforscht werden. Klinische Studien zu diesem Thema müssen von einer entsprechenden translationalen Forschung begleitet werden, um die Wirkungen von α -Strahlern auf zellulärer Ebene besser zu verstehen, die Antitumoraktivität zu maximieren und – am wichtigsten – um die Prognose und das Überleben von Patienten mit Prostatakarzinomen zu verbessern.

Fazit für die Praxis

- Die PRLT ist eine vielversprechende Therapieoption zur Behandlung von Patienten mit progredientem mCRPC. Die hohen Ansprechraten ergeben sich aufgrund der erzielbaren Tumordosen. Bemerkenswert ist auch die nahezu fehlende bzw. geringe Toxizität.
- Eine systematische Erforschung der PRLT mit ¹⁷⁷Lu-PSMA anhand von prospektiven (möglichst multizentrischen) randomisierten Studien erscheint dringend notwendig, wobei Fragen wie die maximal zu ap-

plizierende Aktivität, der Zeitabstand zwischen den Therapieapplikationen und die Gesamtzahl der Therapiekurse bzw. Behandlungszyklen ebenso betrachtet werden sollten wie die Kombination der PRLT mit verschiedenen Hormonsyntheseinhibitoren und radiosensibilisierenden Substanzen.

- Sobald hierzu Daten vorliegen, könnte auch der Frage nachgegangen werden, ob eine frühere Anwendung der PRLT gerechtfertigt ist.

Korrespondenzadresse



Prof. Dr. med. R. P. Baum
Klinik für Molekulare Radiotherapie, Zentralklinik Bad Berka
Robert-Koch-Allee 9,
99437 Bad Berka,
Deutschland
richard.baum@zentralklinik.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

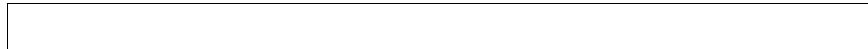
Interessenkonflikt. R.P. Baum, H.R. Kulkarni und P. Albers geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Literatur

1. Baum RP, Kulkarni HR (2012) Theranostics: from molecular imaging using ⁶⁸Ga-labeled tracers and PET/CT to personalized radionuclide therapy – the Bad Berka experience. *Theranostics* 2:437–447
2. Hertz BE, Schuller KE (2010) Saul Hertz, MD (1905–1950): a pioneer in the use of radioactive iodine. *Endocr Pract* 16:713–715
3. Baum RP, Kulkarni HR, Carreras C (2012) Peptides and receptors in image-guided therapy: theranostics for neuroendocrine neoplasms. *Semin Nucl Med* 42:190–207
4. Banerjee SR, Pullambhatla M, Byun Y et al (2010) ⁶⁸Ga-labeled inhibitors of prostate-specific membrane antigen (PSMA) for imaging prostate cancer. *J Med Chem* 53:5333–5341



5. Baum RP, Kulkarni HR, Volkmer B et al (2015) Theranostics of metastatic prostate cancer applying ^{177}Lu -PSMA small molecules in combination with ^{68}Ga -PSMA PET/CT. *Nuklearmedizin* 38:145–152
6. Eiber M, Maurer T, Souvatzoglou M et al (2015) Evaluation of hybrid ^{68}Ga -PSMA ligand PET/CT in 248 patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *J Nucl Med* 56:668–674
7. Maurer T, Eiber M, Schwaiger M et al (2016) Current use of PSMA-PET in prostate cancer management. *Nat Rev Urol* 13:226–235
8. Ezziddin S, Lohmar J, Yong-Hing C et al (2012) Does the pretherapeutic tumor SUV in ^{68}Ga DOTATOC PET predict the absorbed dose of ^{177}Lu octreotate? *Clin Nucl Med* 37:141–147
9. Robinson MB, Blakely RD, Couto R et al (1987) Hydrolysis of the brain dipeptide N-acetyl-L-aspartyl-L-glutamate. Identification and characterization of a novel N-acetylated alpha-linked acidic dipeptidase activity from rat brain. *J Biol Chem* 262:14498–14506
10. Brannen GE, Gomolka DM, Coffey DS (1975) Specificity of cell membrane antigens in prostatic cancer. *Cancer Chemother Rep* 59:127–138
11. Pomper MG, Musachio JL, Zhang J et al (2002) ^{11}C -MCG: synthesis, uptake selectivity, and primate PET of a probe for glutamate carboxypeptidase II (NAALADase). *Mol Imaging* 1:96–101
12. Barrett JA, Coleman RE, Goldsmith SJ et al (2013) First-in-man evaluation of 2 high-affinity PSMA-avid small molecules for imaging prostate cancer. *J Nucl Med* 54:380–387
13. Zechmann CM, Afshar-Oromieh A, Armor T et al (2014) Radiation dosimetry and first therapy results with a $^{124}\text{I}/^{131}\text{I}$ -labeled small molecule (MIP-1095) targeting PSMA for prostate cancer therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 41:1280–1292
14. Weineisen M, Simecek J, Schottelius M et al (2014) Synthesis and preclinical evaluation of DOTAGA-conjugated PSMA ligands for functional imaging and endoradiotherapy of prostate cancer. *EJNMMI Res* 4:63
15. Weineisen M, Schottelius M, Simecek J et al (2015) ^{68}Ga - and ^{177}Lu -labeled PSMA I&T: optimization of a PSMA-targeted Theranostic concept and first proof-of-concept human studies. *J Nucl Med* 56:1169–1176
16. Kulkarni H, Weineisen M, Mueller D et al (2014) First clinical results with ^{177}Lu -PSMA-TUM1 for the treatment of castrate-resistant metastatic prostate cancer (abstract). *J Nucl Med* 55(suppl 1):10
17. Baum RP, Kulkarni HR, Schuchardt C et al (2016) ^{177}Lu -PSMA radioligand therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: safety and efficacy. *J Nucl Med* 57:1006–1013
18. Fendler WP, Kratochwil C, Ahmadzadehfar H et al (2016) ^{177}Lu -PSMA-617 therapy, dosimetry and follow-up in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Nuklearmedizin* 55:123–128
19. Heck MM, Retz M, D'Alessandria C 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. *J Urol* 196:382–391
20. Kratochwil C, Giesel FL, Stefanova M et al (2016) PSMA-targeted radionuclide therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer with ^{177}Lu -labeled PSMA-617. *J Nucl Med* 57:1170–1176
21. Ahmadzadehfar H, Eppard E, Kürpig S et al (2016) Therapeutic response and side effects of repeated radioligand therapy with ^{177}Lu -PSMA-DKFZ-617 of castrate-resistant metastatic prostate cancer. *Oncotarget* 7:12477–12488
22. Rahbar K, Schmidt M, Heinzel A et al (2016) Response and Tolerability of a single dose of ^{177}Lu -PSMA-617 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a multicenter retrospective analysis. *J Nucl Med* 57:1334–1338
23. Kulkarni HR, Singh A, Schuchardt C et al (2016) PSMA-based radioligand therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer: the Bad Berka experience since 2013. *J Nucl Med* 57(Suppl 3):97S–104S
24. Rahbar K, Ahmadzadehfar H, Kratochwil C et al (2017) German multicenter study investigating ^{177}Lu -PSMA-617 radioligand therapy in advanced prostate cancer patients. *J Nucl Med* 58:85–90
25. Fendler WP, Reinhardt S, Ilhan H et al (2017) Preliminary experience with dosimetry, response and patient reported outcome after ^{177}Lu -PSMA-617 therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Oncotarget* 8:3581–3590
26. Kulkarni HR, Schuchardt C, Singh A et al (2016) PSMA radioligand therapy (PRLT) of metastatic castration-resistant prostate cancer: safety, efficacy and dosimetry using the PSMA inhibitor 617. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 43(Suppl 1):S139
27. Parker C, Nilsson S, Heinrich D et al (2013) Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 69:213–223
28. Kratochwil C, Bruchertseifer F, Giesel FL et al (2016) ^{225}Ac -PSMA-617 for PSMA targeting alpha-radiation therapy of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Nucl Med* 57:1941–1944
29. Afshar-Oromieh A, Avtzi E, Giesel FL et al (2015) The diagnostic value of PET/CT imaging with the ^{68}Ga -labelled PSMA ligand HBED-CC in the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 42:197–209
30. Sweeney CJ, Chen Y, Carducci M (2015) Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 373:737–746
31. Wright GL Jr, Grob BM, Haley C et al (1996) Upregulation of prostate-specific membrane antigen after androgen-deprivation therapy. *Urology* 48:326–334
32. Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD (2015) Immune checkpoint blockade in cancer therapy. *J Clin Oncol* 33:1974–1982
33. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E et al (2017) Phase 3 trial of ^{177}Lu -Dotatate for midgut neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 376:125–135
34. Eiber M, Herrmann K (2017) From NETTER to PETTER: PSMA-targeted Radioligand therapy. *J Nucl Med* 58:9–10
35. Oyen WJ, de Bono JS (2016) Targeted α -based treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: revolutionizing systemic radiotherapy? *J Nucl Med* 57:1838–1839

Hier steht eine Anzeige.

