

Aus der Klinik für Nuklearmedizin, AB Klinische Nuklearmedizin,  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Der DeRitis Quotient als prognostischer Faktor des  
metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms  
unter Radioligandentherapie mit  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA.

The DeRitis ratio as a prognostic factor for metastatic  
castration-resistant prostate cancer treated with  $^{177}\text{Lu}$ -  
PSMA radioligand therapy.

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Sebastian Gaal

aus Saulgau

Datum der Promotion: 30.11.2023

## Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden eingereicht in: [Nuklearmedizin Nuclearmedicine molecular Imaging and Therapy], [April 2021]

[Huang K, Gaal S, Rogasch J, Graef J, Erber B, De Santis M, Brenner W, Amthauer H], [Der DeRitis Quotient als prognostischer Faktor bei der Radioligandentherapie mit Lu-177-PSMA, [Nuklearmedizin Nuclearmedicine molecular Imaging and Therapy], [April 2021]

[Nuklearmedizin 2021; 60(02): 185; DOI: 10.1055/s-0041-1727071]

Keine der in dieser Dissertation von mir angefertigten Tabellen oder Abbildungen wurden eingereicht. Die detaillierte Anteilserklärung hierfür befindet sich auf Seite 66.

# Inhaltsverzeichnis

Vorwort .....	1
Inhaltsverzeichnis .....	2
Abkürzungsverzeichnis .....	4
Abstrakt .....	6
Abstract .....	8
Einleitung.....	10
Die Prostata und ihre alterstypischen Veränderungen .....	10
Epidemiologie Prostatakarzinom .....	12
Therapie des Prostatakarzinoms und mCRPC .....	14
Bekannte Prognosefaktoren.....	16
1. Patientenindividuelle Prognosefaktoren.....	16
2. Nuklearmedizinische Prognosefaktoren .....	17
3. Laborchemische Prognosefaktoren.....	17
Prognosefaktoren DeRitis Quotient .....	17
Zielsetzung.....	19
Material und Methodik .....	20
Patientenkollektiv.....	20
Datenerfassung und Speicherung .....	22
Relevante Daten .....	23
Statistische Auswertung.....	24
Univariable Cox Regression für OS .....	25
Multivariable Cox Regression für OS.....	25
Cutoff Definition .....	27
Darstellung der Ergebnisse und Testung.....	28
Univariable binär logistische Regression für PFS.....	28
Cutoff Bestimmung von Hb .....	28
Multivariable binär Logistische Regression .....	29
Darstellung und Testung .....	29
Ergebnisse .....	30
Patientencharakteristika .....	30
Kontinuierliche Variablen .....	31
Medianwerte kontinuierlicher Variablen nach DRQ .....	31
Kategorielle, binäre Werte aller Patienten .....	32

Kategorielle, nicht binäre Variablen .....	33
Univariable Signifikante Faktoren für OS .....	35
Multivariable signifikante Faktoren für OS .....	36
Proportional Hazard Assumption .....	36
Multivariable Cox-Regression.....	37
Kaplan-Meier-Kurven für multivariable signifikante Faktoren.....	38
Signifikante Faktoren für PFS .....	40
Univariable binäre logistische Regression.....	40
Multivariable binär logistische Regression für PFS .....	41
Diskussion.....	43
DRQ als prognostischer Faktor .....	43
Wieso kann der DRQ ein prognostischer Faktor für OS bei vielen Tumoren sein?.....	43
Andere Tumore und DRQ.....	44
mCRPC, Chemotherapie und DRQ.....	46
mCRPC und RLT mit <sup>177</sup> Lu-PSMA.....	46
Chemotherapie und Lebermetastasen als weitere prognostische Faktoren .....	47
Chemotherapie .....	47
Lebermetastasen .....	49
Anzahl Zyklen RLT und PSA Werte.....	51
Prädiktive Faktoren für das mCRPC.....	51
ECOG Status.....	52
Tumormarker .....	52
Studiendesign .....	53
Limitationen .....	53
Ausblick Stellenwert DRQ.....	54
Ausblick Zeitpunkt der RLT im Therapiealgorhytmus.....	56
Schlussfolgerung.....	56
Literaturverzeichnis.....	58
Eidesstattliche Versicherung .....	64
Anteilsklärung an erfolgten Publikationen .....	66
Lebenslauf .....	67
Danksagung .....	70
Bescheinigung des akkreditierten Statistikers .....	71

## Abkürzungsverzeichnis

- $^{177}\text{Lu}$  –  $^{177}\text{Lutetium}$
- $^{177}\text{Lu}$ -PSMA –  $^{177}\text{Lutetium}$ -PSMA
- $^{68}\text{Ga}$  –  $^{68}\text{Galium}$
- Ga-68-PSMA –  $^{68}\text{Galium}$ -PSMA
- 95%CI – 95% Konfidenzintervall
- ADT – Androgendeprivationstherapie
- ALP – alkalische Phosphatase
- ALT – Alanin-Aminotransferase
- APC – Adenomatous-polyposis-coli-Protein
- AR – Androgen Rezeptor
- AST – Aspartat-Aminotransferase
- ATM – Ataxia teleangiectasia mutated
- AUC – Area under Curve
- AZ – allgemeiner Zustand
- BPH – Benigne Prostatahyperplasie
- CDK – Cyclin dependent Kinase
- CRP – C-Reaktives Protein
- DHT – Dihydrotestosteron
- DRQ – DeRitis Quotient
- DRU – Digital-rektale Untersuchung
- EANM – European Association of Nuclear Medicine
- ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group
- eGFR – estimated glomerular filtration rate
- ERF – ETS2 Repressor Factor
- ETS – Erythroblast Transformation Specific
- EZH2 – enhancer of zeste homolog 2
- FOXA1 – Forkhead box protein A1
- Gbq – Gigabequerel
- GOT – Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
- GTP – Glutamat-Pyruvat-Transaminase
- Hb – Hämoglobin
- HR – Hazard ratio

- HWZ – Halbwertszeit
- IDH1 – Isocitrate dehydrogenase 1
- keV – kilo elektronenvolt
- KMT - histone lysine methyltransferase
- LDH – Lactat dehydrogenase
- LUTS – Lower urinary tract Syndrome
- mCRPC – metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom
- MYC – Myelocytomatosis oncogenes
- OR – Odds Ratio
- OS – Overall Survival
- p53 – tumor protein 53
- PC – Prostatakarzinom
- PD – progress disease
- PFS – progression free survival
- PHA – proportional Hazard Assumption
- PR – partial remission
- PSA -prostataspezifisches Antigen
- PSMA – prostataspezifisches Membranantigen
- PTEN – Phosphatase and tensin homolog
- RB1 – Retinoblastoma Gene 1
- RLT – Radioligandentherapie
- ROC – receiver operating characteristic
- SD – stable Disease
- SETD – SET domain containing 3
- SUV – standardized uptake value
- T – Testosteron
- UICC – Union internationale contre le cancer
- Y-GT – Gamma-Glutamyltransferase

# Abstrakt

## Einleitung

Der DeRitis Quotient (DRQ) stellt bei verschiedenen Tumorentitäten einen prognostischen Faktor, bezogen auf das Gesamtüberleben (OS), dar. Kürzlich konnte gezeigt werden, dass dies auch beim metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC) unter taxanhaltiger Chemotherapie der Fall ist. In dieser Analyse soll nun der prognostische und prädiktive Wert des DRQ für Patienten mit mCRPC nach Radioligandentherapie (RLT) mit <sup>177</sup>Lutetium-PSMA evaluiert werden.

## Methodik

Die Daten von 109 an der Klinik für Nuklearmedizin der Charité - Universitätsmedizin Berlin leitliniengerecht austherapierten Patienten (medianes Alter: 71 [Range: 50-87] Jahre) wurden retrospektiv analysiert. Alle Patienten erhielten gemäß den Empfehlungen der EANM eine RLT (mediane Aktivität: 5,9 [Range: 2,9-6,2] GBq <sup>177</sup>Lutetium-PSMA pro Zyklus) mit <sup>177</sup>Lutetium-PSMA. In der univariablen Cox-Regression hinsichtlich des OS wurden sowohl klinische (Alter, initiale Risikostratifizierung, Vortherapien, Metastasierungsarten, Anzahl der RLT-Zyklen) als auch laborchemische Parameter (PSA, Blutbild inkl. Hämoglobin (Hb), Testosteron, Kreatinin, DRQ) betrachtet. Der Cutoff für die kontinuierlichen Parameter DRQ (>2,177), PSA (>192 ng/ml) und Hb (<9 g/dL) wurde mittels Log-Rank-Test ermittelt. Die multivariable Cox-Regression beinhaltete alle signifikanten Variablen mit p<0,05 in der univariablen Analyse.

## Ergebnisse

81/109 Patienten waren verstorben; das mediane OS betrug 14,01 Monate. In der univariablen Analyse waren eine geringe Anzahl der RLT-Zyklen, hohe Anzahl Chemotherapielinien, Leber- und Hirnmetastasen, hoher PSA, hoher DRQ und geringer Hb signifikant für ein kürzeres OS. In der multivariablen Analyse (stratifiziert nach hohem vs. niedrigem PSA und Anzahl der RLT-Zyklen) blieben vorherige Chemotherapielinien  $\geq 1$  (Hazard Ratio (HR): 2,6; p<0,01), Lebermetastasen (HR: 1,9; p<0,05) und DRQ >2,177 (HR: 2,3; p<0,01) signifikant. Das mediane OS bei Patienten mit hohem vs. niedrigem DRQ betrug 7,28 vs. 22,1 Monate (log-rank; p<0,001).

## **Schlussfolgerung**

Der prätherapeutische DRQ ist ein einfach erhebbarer, unabhängiger prognostischer Faktor für das OS nach RLT mit <sup>177</sup>Lutetium-PSMA beim mCRPC. Zur klinischen Etablierung ist eine prospektive Validierung dieser Ergebnisse notwendig.



# Abstract

## Introduction

The DeRitis Ratio (DRQ) is known for being a prognostic factor in different Cancer entities regarding overall survival (OS). Recently it could be shown that this is also the case in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC), when treated with chemotherapy. The aim of this analysis was the evaluation of the DRQ as a prognostic and predictive factor in patients with mCRPC treated by radioligand therapy (RLT) with <sup>177</sup>Lutetium-PSMA.

## Methods

109 patients (median Age: 71 [Range: 50-87] years) with mCRPC were treated at the clinic for nuclear medicine of the Charité - Universitätsmedizin Berlin. All patients received RLT (median radioactive Activity: 5.9 [Range: 2.9-6.2] GBq per cycle) with <sup>177</sup>Lutetium-PSMA. Retrospective analysis was performed using univariable and multivariable cox regression. Clinical (Age, initial risk, previous therapy, metastasis, Number of RLT cycles) and laboratory parameters (PSA, Blood cells, Haemoglobin (Hb), testosterone, creatinine, DRO) were taken into account. Cutoff calculation for continuous parameters such as DRQ (>2.177), PSA (>192 ng/ml) and Hb (<9 g/dL) was performed using Log-Rank testing. Multivariable Cox-Regression was performed on the significant variables (p<0.05) in univariable analysis.

## Results

81/109 patients were not alive at the time of analysis; median OS was 14.01 months. Univariable analysis showed significance for a low number of RLT cycles, high number of chemotherapy lines, liver- and brain metastasis, high PSA, high DRQ and low Hb for lower OS. Multivariable Cox-Regression (stratified by PSA and numbers of RLT cycles) showed significance for previous chemo therapy lines >1 (Hazard Ratio (HR): 2.6; p<0.01), Liver metastasis (HR: 1.9; p<0.05) and DRQ >2.177 (HR: 2.3; p<0.01). Median OS was 7.28 vs. 22.1 months (log-rank; p<0.001) in patients with low and high DRQ.

## **Conclusion**

DRQ can be calculated easily and can be seen as an independent prognostic factor for the OS in patients with mCRPC after treated with <sup>177</sup>Lutetium-PSMA. Further prospective analysis is necessary for clinical usage of this prognostic factor.

## Einleitung

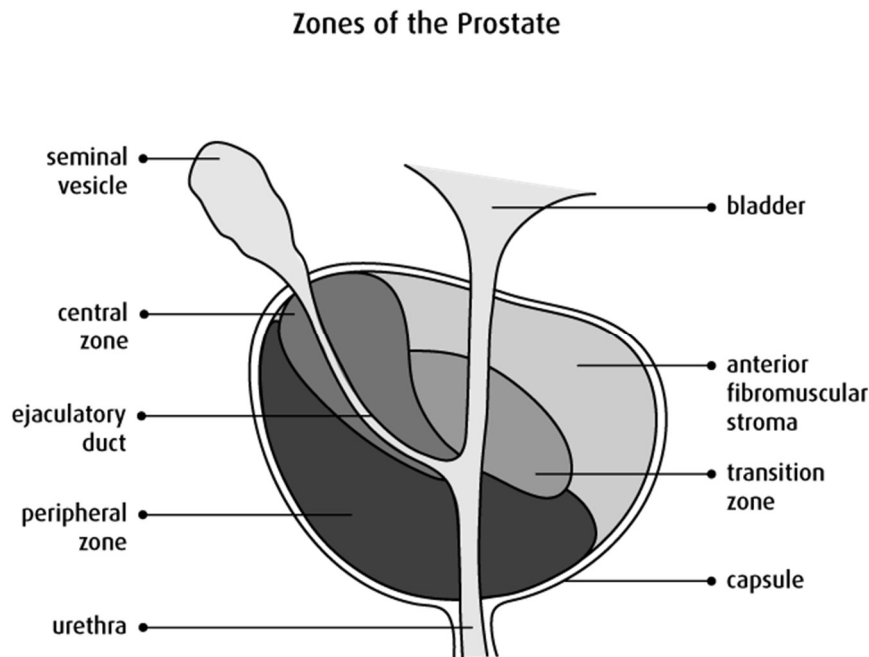
### Die Prostata und ihre alterstypischen Veränderungen

Das Prostata ist eine etwa 25 ml große Drüse, welche unter anderem auch das prostataspezifische Antigen (PSA) produziert, welches zur Verflüssigung des Ejakulates dient und im Blut nachgewiesen werden kann (Lüllmann-Rauch, 2015). Da die Prostata der Hauptproduzent des im Blut zirkulierenden PSA ist, dient die Quantifizierung der PSA-Konzentration als ein Maß für die Menge an aktivem Prostatagewebe im Körper und ist insbesondere beim Prostatakarzinom (PC) stark erhöht (Lüllmann-Rauch, 2015).

Die Prostata lässt sich ferner in vier verschiedene Zonen einteilen. Die anteriore stromale drüsenfreie Zone, die periphere Zone, die zentrale Zone und die periurethrale- oder Transitionalzone (Lüllmann-Rauch, 2015). Schematisch ist die anatomische Lage der Prostata und die Unterteilung in die verschiedenen Zonen in **Abbildung 1** dargestellt.

Im Alter treten zwei typische Gewebeveränderungen der Prostata häufig auf. Diese betreffen unterschiedliche Zonen der Prostata. Zum einen ist die periurethrale- oder Transitionalzone häufig bei der benignen Prostatahyperplasie (BPH) und zum anderen die periphere Zone häufig bei dem PC verändert (Mawhinney & Mariotti, 2013). Das Krankheitsbild der BPH stellt eine nicht-maligne Gewebevermehrung (Hyperplasie) der periurethralen Zone dar (Mawhinney & Mariotti, 2013), dementsprechend kann es zur obstruktiven Kompression der Pars prostatica der Urethra kommen, was früh zu typischen Symptomen wie einem abgeschwächten Harnstrahl, Restharngefühl oder vermehrtem Wasserlassen bei kleineren Urinmengen (Pollakisurie) führt. Diese Symptome lassen sich als Lower Urinary Tract Syndrome (LUTS) zusammenfassen (Calogero et al., 2019) (Gasser, 2019b). Begleitend tritt ebenfalls häufig eine erektile Dysfunktion auf (Rosen et al., 2009). Das Krankheitsbild des PC hingegen stellt eine maligne Gewebevermehrung mit entarteten Zellen (Dysplasie) und Durchbrechung der Basalmembran (Karzinom) vorwiegend der peripheren Zone dar (Mawhinney & Mariotti, 2013). Aufgrund der räumlichen Distanz der peripheren Zone zur Harnröhre treten LUTS Symptome eher in späteren Stadien der Erkrankung auf und sind daher als prädiktive Faktoren für die Erkennung von PC schlecht geeignet (Freid et al., 1997). Die initiale Klinik des PC ist häufig symptomarm (Gasser, 2019a). Im weiteren Verlauf der Erkrankung werden Patienten mit PC durch eine Obstruktion der Urethra oder gar erst durch Knochenschmerzen im Wirbelsäulen- oder Oberschenkel- und Beckenbereich, was eine ossäre Metastasierung als Ursache hat,

auffällig (Gasser, 2019a). Dadurch werden viele PCs durch eine PSA-Erhöhung oder eine Digital-Rektale-Untersuchung (DRU) im Laufe des Screenings und nicht durch klinische Symptome entdeckt (Gasser, 2019a).



**Abbildung 1:** Schematische Darstellung der Prostata in ihrem anatomischen Bezug zum Blasen Hals (Bladder) und zur Samenblase (Seminal Vesicle). Ferner ist die Unterteilung der vier verschiedenen Zonen dargestellt in 1. anteriore stromale Zone (anterior fibromuscular stroma), 2. periphere Zone (peripheral zone) 3. Transitionalzone (transitionszone) und 4. zentrale Zone (central zone).

Quelle: Modifiziert nach: Canadian Cancer Society - The Prostate (<https://www.pinterest.de/pin/684406474599602846/> Aufgerufen am 17.10.2020)

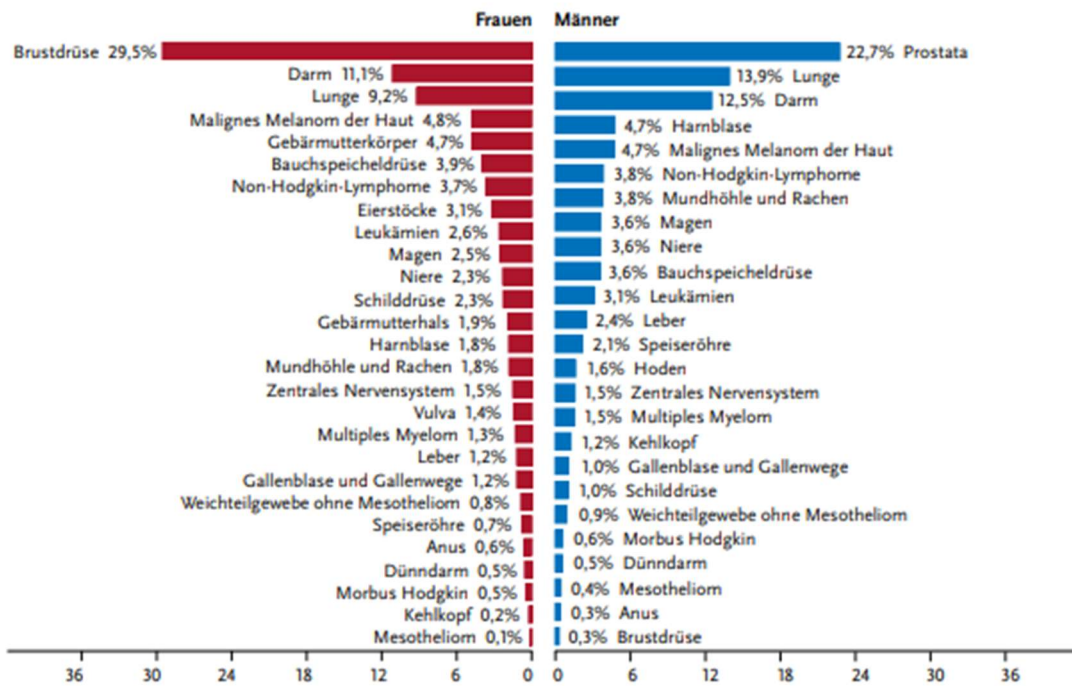
Es wurden einige allgemeinen Risikofaktoren für Krebserkrankungen, wie der Konsum von Tabak und Alkohol (Perdana et al., 2016), genetischen Faktoren (Perdana et al., 2016) und chronischen Entzündungsvorgängen (Palapattu et al., 2004) in der Vergangenheit auch für das PC herausgearbeitet. Ebenfalls herrscht Uneinigkeit darüber, ob das Testosteronlevel einen Einfluss auf die Entstehung des PCs hat (Loughlin, 2016). Der Androgenrezeptor (AR) ist in fast allen PC exprimiert, auch in Therapierefraktären (Culig, 2003). Unter physiologischen Umständen wird der AR durch Testosteron (T) und Dihydrotestosteron (DHT) aktiviert und induziert die anatomische und funktionelle Differenzierung von Prostatazellen sowie deren Wachstum und Zellteilung (Sperling et al., 2004). Solche Wachstumsfaktoren werden in der allgemeinen Karzinogenese als prokarzinogen angesehen, da unter anderem durch Zellteilungen die Wahrscheinlichkeit von Mutationen steigt (Löffler et al., 2014a). Durch solche Mutationen oder epigenetischen Veränderungen in den Genen (G. Wang et al., 2018) kann der

AR allerdings auch ohne das Vorhandensein von T oder DHT aktiviert werden. Der Einfluss von T und des AR auf die Entstehung des PCs wird aktuell noch diskutiert, wurde jedoch beobachtet, dass unter Patienten mit 5 $\alpha$ -Reduktasemangel und Eunuchen fast nie ein PC auftritt (Robel & Jardin, 1991). Allerdings ist der bedeutendste und am besten untersuchte Risikofaktor für das PC das Alter (Calogero et al., 2019) (Perdana et al., 2016). Sowohl für das PC als auch für die BPH steigt die Prävalenz ab dem Alter von 50 Jahren stark an (Calogero et al., 2019) (Perdana et al., 2016).

#### Epidemiologie Prostatakarzinom

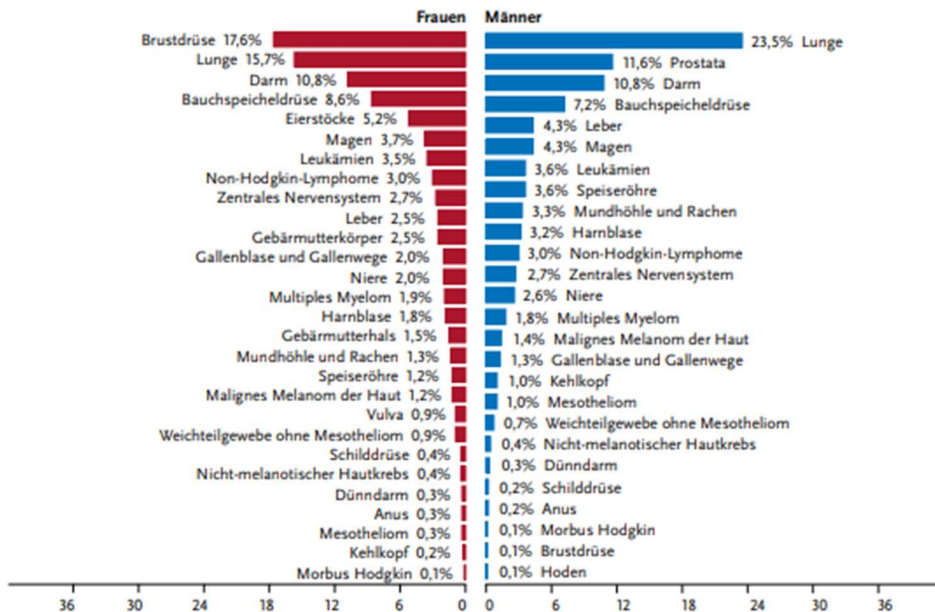
Im Jahr 2016 wurden in Deutschland 58.780 neudiagnostizierte PC bei Patienten registriert (Robert-Koch-Institut, 2016). Insgesamt wurden im gleichen Jahr 492.090 Krebserkrankungen diagnostiziert, darunter 258.520 Krebserkrankungen bei Männern. Damit ist das PC mit 11,9 % nach dem Mammakarzinom (14,2%) die zweithäufigste Krebserkrankung deutschlandweit. Unter Männern ist das PC mit 22,7% die häufigste neudiagnostizierte Krebserkrankung (Robert-Koch-Institut, 2016). Die häufigsten neudiagnostizierten Krebserkrankungen sind nach Geschlechtern unterteilt in **Abbildung 3** dargestellt. Die Mortalität des PCs betrug 14.417 im Jahr 2016 (Robert-Koch-Institut, 2016). Insgesamt wurden in diesem Jahr 229.827 krebsassoziierte Todesfälle registriert, wovon 124.608 männliche Patienten waren. Somit sind 6,3% aller krebsassoziierten Todesfälle und 11,6% der krebsassoziierten Todesfälle unter Männern auf das PC zurückzuführen (Robert-Koch-Institut, 2016) (**Abbildung 4**). Stellt man diese Inzidenz mit der Mortalität gegenüber, ergibt sich daraus für das PC eine relativ hohe Überlebensrate, die für die relative 5-Jahres-Überlebensrate mit 89% und für die relative 10-Jahres-Überlebensrate mit 88% für das Jahr 2016 angegeben wird (Robert-Koch-Institut, 2016). Das durchschnittliche Erkrankungsalter lag 2016 in Deutschland bei 72 Jahren (Robert-Koch-Institut, 2016). Vergleicht man nun die 5- und 10-Jahres-Überlebensrate mit anderen Krebserkrankungen, die in **Abbildung 5** dargestellt sind, lässt sich im Allgemeinen von einer relativ guten Prognose sprechen.

Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2016  
(ohne nicht-melanotischen Hautkrebs)



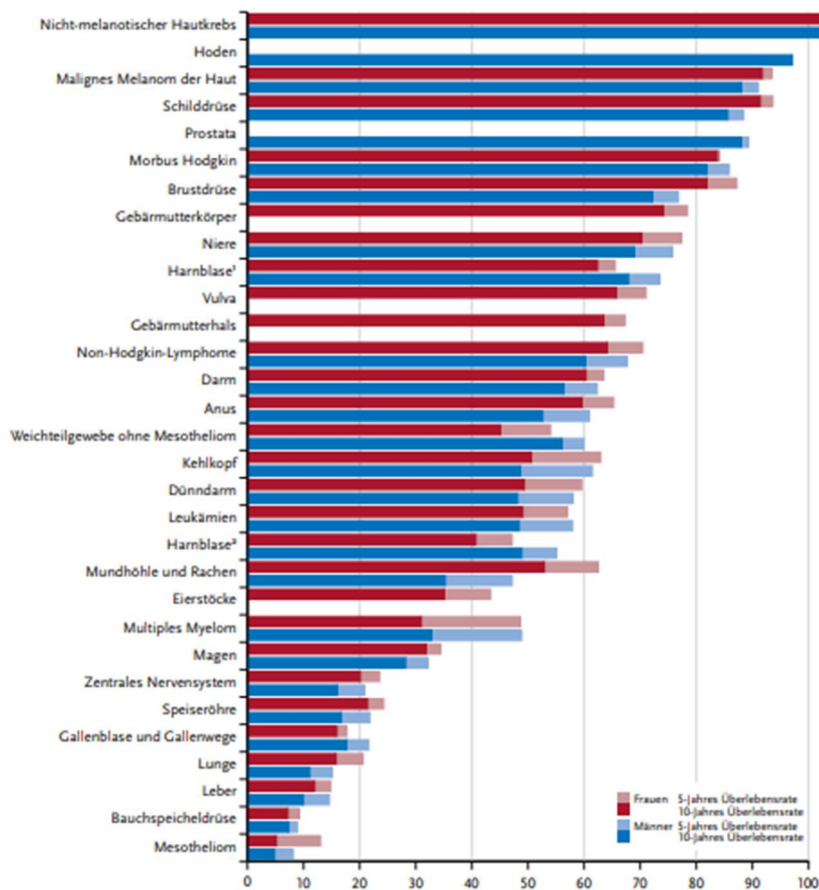
**Abbildung 3:** Darstellung der häufigsten Krebsentitäten, anhand deren prozentualem Anteil an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland im Jahr 2016. Quelle: Zentrum für Krebsregisterdaten Robert-Koch-Institut 2016 ([https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2019/kid\\_2019\\_c00\\_97\\_krebs\\_gesamt.pdf?/Aufgerufen am 20.10.2020](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/kid_2019_c00_97_krebs_gesamt.pdf?/Aufgerufen%20am%2020.10.2020))

Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebssterbefällen in Deutschland 2016



**Abbildung 4:** Darstellung der häufigsten Krebsentitäten, anhand deren prozentualem Anteil an allen Krebssterbefällen in Deutschland im Jahr 2016 Quelle: Zentrum für Krebsregisterdaten Robert-Koch-Institut 2016 ([https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2019/kid\\_2019\\_c00\\_97\\_krebs\\_gesamt.pdf?/Aufgerufen am 20.10.2020](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/kid_2019_c00_97_krebs_gesamt.pdf?/Aufgerufen%20am%2020.10.2020))

Vergleich der relativen 5-/10-Jahres-Überlebensraten nach Lokalisation und Geschlecht, Deutschland 2015–2016 (Periodenanalyse)



**Abbildung 5:** Darstellung der 5- und 10- Jahresüberlebensrate der häufigsten Krebserkrankungen in Deutschland im Jahr 2016

Quelle: Zentrum für Krebsregisterdaten Robert-Koch-Institut 2016.

([https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2019/kid\\_2019\\_c00\\_97\\_krebs\\_gesamt.pdf?](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/kid_2019_c00_97_krebs_gesamt.pdf?) /Aufgerufen am 20.10.2020)

## Therapie des Prostatakarzinoms und mCRPC

Wird bei einem Patienten der Verdacht auf ein PC durch eine auffällige Digital-Rektale-Untersuchung (DRU) oder einen erhöhten PSA-Wert gestellt, sollte eine bioptische Sicherung der Diagnose erfolgen (Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, 2019). Wird die Diagnose bestätigt, sollten therapeutische Optionen anhand der Stadieneinteilung entsprechend der UICC-Klassifikation abgewogen werden (Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, 2019). Patienten mit einem lokal begrenzten PC, welche bestimmte Voraussetzungen erfüllen (PSA  $\leq 10$ , Gleason-Score  $\leq 6$ ,  $\leq cT2a$ ) sollten unter Berücksichtigung ihres Alters und Komorbiditäten über die Möglichkeit der Active Surveillance aufgeklärt werden. Dabei wird in den ersten zwei Jahren nach Diagnosestellung im 3-monatigen Abstand eine PSA-Bestimmung sowie eine DRU durchgeführt. Bleiben beide Untersuchungen stabil, kann der Abstand auf 6 Monate erhöht werden. Dieses Vorgehen hat keine Kuration von der Tumorerkrankung als Ziel. Vielmehr wird hierbei berücksichtigt, dass einige Patienten, welche ein PC entwickeln, nicht oder nur

leichtgradig symptomatisch werden oder gar daran versterben (Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, 2019). Für Patienten mit lokal begrenztem oder fortgeschrittenem PC mit kurativer Intention sind die radikale Prostatektomie oder die definitive Strahlentherapie die Primärtherapien (Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, 2019). Ist das PC zudem lymphknotenpositiv, sollte über eine hormonablative Therapie, wie beispielsweise eine Androgendeprivationstherapie (ADT) nachgedacht werden (Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, 2019). Sind beim PC Metastasen vorhanden, muss differenziert werden, ob es sich um ein hormonsensitives oder ein androgenunabhängiges bzw. kastrationsresistentes PC handelt. Bei hormonsensitiven PCs stehen hormonablative Therapien wie eine ADT sowie taxanhaltige Chemotherapien mit Docetaxel oder Cabazitaxel zur Verfügung, wobei auch eine Kombination beider Therapien möglich ist (Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, 2019). Kommt es trotz hormonablativer Therapie zu einem symptomatischen Progress der Erkrankung, spricht man hier von einem metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC). Der Patient sollte zunächst darüber aufgeklärt werden, dass eine Heilung hier, laut Definition, nicht mehr möglich ist (Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, 2019). Es stehen für die Erstlinientherapie bei asymptomatischen Patienten eine ADT mit Abirateron oder Enzalutamid oder eine Chemotherapie mit Docetaxel, neben einem abwartenden Vorgehen unter Fortführung einer bereits begonnenen hormonablativen Therapie, zur Verfügung (Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, 2019). Bei symptomatischen Fällen mit verschlechtertem Allgemeinzustand (AZ), definitionsgemäß ECOG <2 (Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, 2019) kann zusätzlich die Gabe von Steroiden und bei vorliegenden ossären Metastasen die Gabe von Radium-223-Dichlorid erfolgen (Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, 2019). Zusätzlich kann nach Versagen der leitliniengerechten Therapien, als weitere Option eine Radioligandentherapie (RLT) mit <sup>177</sup>Lutetium-PSMA (<sup>177</sup>Lu-PSMA) auf Basis der Empfehlung einer interdisziplinären Tumorkonferenz angeboten werden (Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, 2019). Die RLT basiert auf einem theranostischen Konzept bestehend aus einem nuklearmedizinischen Vektor, der eine möglichst hohe Zellspezifität sicherstellt, welcher an zwei verschiedene Radionuklide gekoppelt werden kann. Ein Ligand kann dabei für diagnostische Zwecke genutzt werden, während der andere Ligand therapeutische Verwendung findet. Bezogen auf das mCRPC sind die am häufigsten verwendeten Radiopharmazeutika für die Diagnostik das <sup>68</sup>Gallium-PSMA (<sup>68</sup>Ga-PSMA) sowie das <sup>18</sup>Fluor-PSMA und für die therapeutische Anwendung das <sup>177</sup>Lu-PSMA sowie <sup>225</sup>Actinium



(<sup>225</sup>Ac)-PSMA. Der Vektor dieser nuklearmedizinischen Verfahren ist das PSMA. Es handelt sich hierbei um ein Membranprotein, welches vor allem von den malignen entarteten Zellen der Prostata produziert wird.

Die Diagnostik und Therapie erfolgen hierbei standardmäßig anhand der EANM Guidelines (Czernin et al., 2019). Hierbei wird die Bildgebung vor jeder RLT durchgeführt, da nur Patienten mit PSMA-positiven Metastasen für eine RLT mit <sup>177</sup>Lu-PSMA geeignet sind (Baum & Nanni, 2017). Hierzu sollten, entsprechend dieser Guidelines pro Zyklus etwa 3,7-9,3 GBq (standardmäßig werden 6-7 GBq verabreicht) Aktivität verabreicht werden. Des Weiteren werden die Gabe von 4-6 Zyklen im Abstand von 6-8 Wochen empfohlen (Czernin et al., 2019).

Da die RLT in der Regel erst nach Ausschöpfung aller Therapieoptionen empfohlen wird, befinden sich die Patienten bereits in einem fortgeschrittenen Stadium ihrer Erkrankung. Mit dieser Therapie wird das durchschnittliche Gesamtüberleben (OS) von Patienten mit mCRPC, welche eine RLT mit <sup>177</sup>Lu-PSMA erhalten, in unterschiedlichen retrospektiven Studien zwischen 28-68 Wochen angegeben (Bräuer et al., 2017) (Ahmadzadehfar, Wegen, et al., 2017) (Rahbar et al., 2018). In einer kürzlich publizierten, prospektiv randomisierten multizentrisch-internationalen Studie wurde ein Überleben von 15.3 Monaten gezeigt (Sartor et al., 2021). Auffallend ist die große Spannweite der angegebenen Zeiten für das OS, welche die Frage nach prognostischen Faktoren für diese Patienten aufwirft.

#### Bekannte Prognosefaktoren

Einige Arbeiten haben sich bereits retrospektiv mit dieser Fragestellung beschäftigt. Die untersuchten relevanten prognostischen und prädiktiven Faktoren lassen sich strukturell in drei Kategorien zusammenfassen.

##### 1. Patientenindividuelle Prognosefaktoren

Unter patientenindividuellen Faktoren sind neben biographischen Daten auch der therapeutisch-onkologische Verlauf der Erkrankung, sowie die Quantifizierung des allgemeinen Wohlbefindens des Patienten mittels ECOG-Status gemeint. Hierunter wurde eine Relevanz für den ECOG-Status (Ahmadzadehfar et al., 2020), die erfolgten Chemotherapien mit Docetaxel oder Cabazitaxel (Ahmadzadehfar et al., 2020) (Kessel et al., 2019), den regelmäßige Gebrauch von Schmerzmedikamenten (Ferdinandus et al., 2017) und die zusätzliche Gabe von Dexamethason bei Patienten mit Knochenmetastasen (Derlin et al., 2020) herausgefunden.

## 2. Nuklearmedizinische Prognosefaktoren

Zu den nuklearmedizinischen Faktoren gehören die erfolgte nuklearmedizinische Diagnostik oder Therapie. Hierbei wurde eine Relevanz bezüglich OS oder PFS bei einer prätherapeutischen Anreicherung sowohl in der <sup>18</sup>F-DG PET/CT (Suman et al., 2019) als auch in der <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT (Grubmüller et al., 2020) (Thang et al., 2019), eine Diskordanz der Anreicherung in beiden Verfahren (Thang et al., 2019) und die therapeutische kumulativ verabreichte Gesamtaktivität der RLT (Rahbar et al., 2018) belegt.

## 3. Laborchemische Prognosefaktoren

Unter biochemischen prädiktiven und prognostischen Faktoren sind Laborparameter aus einer Blutentnahme gemeint. Tumormarker wie PSA (Yordanova et al., 2020) (Heck et al., 2019) (Rahbar et al., 2018) (Ahmadzadehfar, Schlolaut, et al., 2017), Lactatdehydrogenase (LDH) (Yordanova et al., 2020) (Rathke et al., 2020) (Heck et al., 2019) und alkalische Phosphatase (ALP) (Rahbar et al., 2018) (Yordanova et al., 2020) (Bräuer et al., 2017), der Entzündungsparameter C-Reaktives Protein (CRP) (Grubmüller et al., 2020), Blutbildparameter wie Hämoglobinkonzentration (Hb) (Ahmadzadehfar, Schlolaut, et al., 2017) und Thrombozytenzahl (Ferdinandus et al., 2017), der Leberwert AST (Ahmadzadehfar, Schlolaut, et al., 2017) sowie Albumin (Ahmadzadehfar, Schlolaut, et al., 2017) sind mit dem OS oder mit dem PFS nach einer RLT mit Lu-177-PSMA bei mCRPC assoziiert.

### Prognosefaktoren DeRitis Quotient

Ein Faktor, der in Bezug auf das Ansprechen auf eine Therapie mit <sup>177</sup>Lu-PSMA bei Patienten mit mCRPC noch nicht untersucht wurde, ist der DeRitis Quotient (DRQ). Dieser stellt einen Quotienten aus den beiden Leberwerten Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) bzw. Aspartat-Aminotransferase (AST) und Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GTP) bzw. Alanin-Aminotransferase (ALT) dar.

$$DRQ = GOT/GTP = AST/ALT$$

GOT bzw. AST ist ein Enzym, welches in verschiedenen Organgewebe, wie Herz- und Skelettmuskel, Niere, Gehirn, Pankreas, Leber und Lunge (Halwachs-Baumann & Halwachs-Baumann, 2011) vorkommt. Es katalysiert die Reaktion von Glutamat und Oxalacetat zu α-Ketoglutarat und Aspartat und hat somit auch in der Leber bezüglich des funktionellen Aminosäurestoffwechsels eine entscheidende Rolle, da somit ein Bindeglied zwischen

Harnstoffzyklus und Gluconeogenese geschaffen wird. In den Hepatozyten kommt GOT insbesondere in der mitochondrialen Matrix vor (Löffler et al., 2014b) (Halwachs-Baumann & Halwachs-Baumann, 2011).

GTP bzw. ALT ist wiederum ein Enzym, welches relativ spezifisch für Hepatozyten ist. Dort kommt es vor allem im Cytoplasma vor und katalysiert die Reaktion von Glutamat und Pyruvat zu  $\alpha$ -Ketoglutarat und Alanin und stellt somit ebenfalls ein wichtiges Bindeglied zwischen Harnstoffzyklus und Gluconeogenese dar (Löffler et al., 2014b) (Halwachs-Baumann & Halwachs-Baumann, 2011).

Da ein Mechanismus einer Leberzellschädigung das Freisetzen von intrazellulären Enzymen in das umliegende Gewebe ist (Halwachs-Baumann & Halwachs-Baumann, 2011), kann der DRQ als Maß für eine solche Leberzellschädigung betrachtet werden (Halwachs-Baumann & Halwachs-Baumann, 2011). Hier kann der DRQ auch Rückschlüsse über die Schwere der Leberzellschädigung geben. So geht ein eher leichter Schaden damit einher, dass zytosolische Enzyme freigesetzt werden. Damit insbesondere eine hohe GTP Konzentration und daraus resultierend ein niedriger DRQ  $<1$  (Halwachs-Baumann & Halwachs-Baumann, 2011). Schwerwiegendere Leberschäden führen dazu, dass auch mitochondriale Enzyme vermehrt freigesetzt werden. Damit insbesondere eine hohe GOT Konzentration und daraus resultierend ein hoher DRQ  $>1$  (Halwachs-Baumann & Halwachs-Baumann, 2011). Da der Referenzbereich für GOT etwa zwischen 19 und 30 U/l und der Referenzbereich für GTP etwa zwischen 23 und 35 U/l je nach auswertendem Labor liegt, ergibt sich ein normaler dimensionsloser DRQ von etwas unter 1 (Halwachs-Baumann & Halwachs-Baumann, 2011). Bei der RLT mit  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA bei Patienten mit mCRPC gibt es eine Reihe von prognosebeeinflussenden Faktoren. So sind es beispielsweise Lebermetastasen (Heck et al., 2019) (Kessel et al., 2019) (Ahmadzadehfar, Schlolaut, et al., 2017), die Erhöhung von laborchemischen Leberwerten wie ALP (Yordanova et al., 2020) (Rahbar et al., 2018) (Bräuer et al., 2017) und AST (Ahmadzadehfar, Schlolaut, et al., 2017) und die regelmäßige Einnahme von Schmerzmedikamenten, welche größtenteils hepatisch eliminiert werden (Ferdinandus et al., 2017), die eine mögliche übergeordnete Stellung des Organsystems Leber auf den Erfolg der RLT bei Patienten mit mCRPC vermuten lassen. Somit stellt der DRQ als Maß für Leberzellschädigung einen möglichen prognostischen Faktor dar.

Darüber hinaus spiegelt eine Erhöhung des DRQ durch das unspezifische Vorkommen in verschiedenem Gewebe von AST, wie Herz- und Skelettmuskel, Niere, Gehirn, Pankreas, Leber und Lunge ebenfalls eine Zellschädigung dieser Gewebe wider (Halwachs-Baumann & Halwachs-Baumann, 2011). So lässt sich der Zusammenhang zwischen erhöhtem DRQ und einem schlechteren Outcome bezüglich des overall survivals (OS) und des progression free survivals (PFS) weiterer solider Tumore, insbesondere Nieren- und Leberzellkarzinome erklären, welcher von Wu et al. 2019 analysiert wurde (Wu et al., 2019).

Zudem wurde bereits ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem DRQ und dem Erfolg der taxanhaltigen Chemotherapie, wie Cabazitaxel bei Patienten mit mCRPC bezogen auf das OS durch Miyake et al. 2018 nachgewiesen (Miyake et al., 2018), was die Relevanz des DRQ bei mCRPC Patienten bezogen auf eine therapeutische Intervention verdeutlicht und die Frage aufwirft, ob er auch bei der RLT relevant sein könnte.

#### Zielsetzung

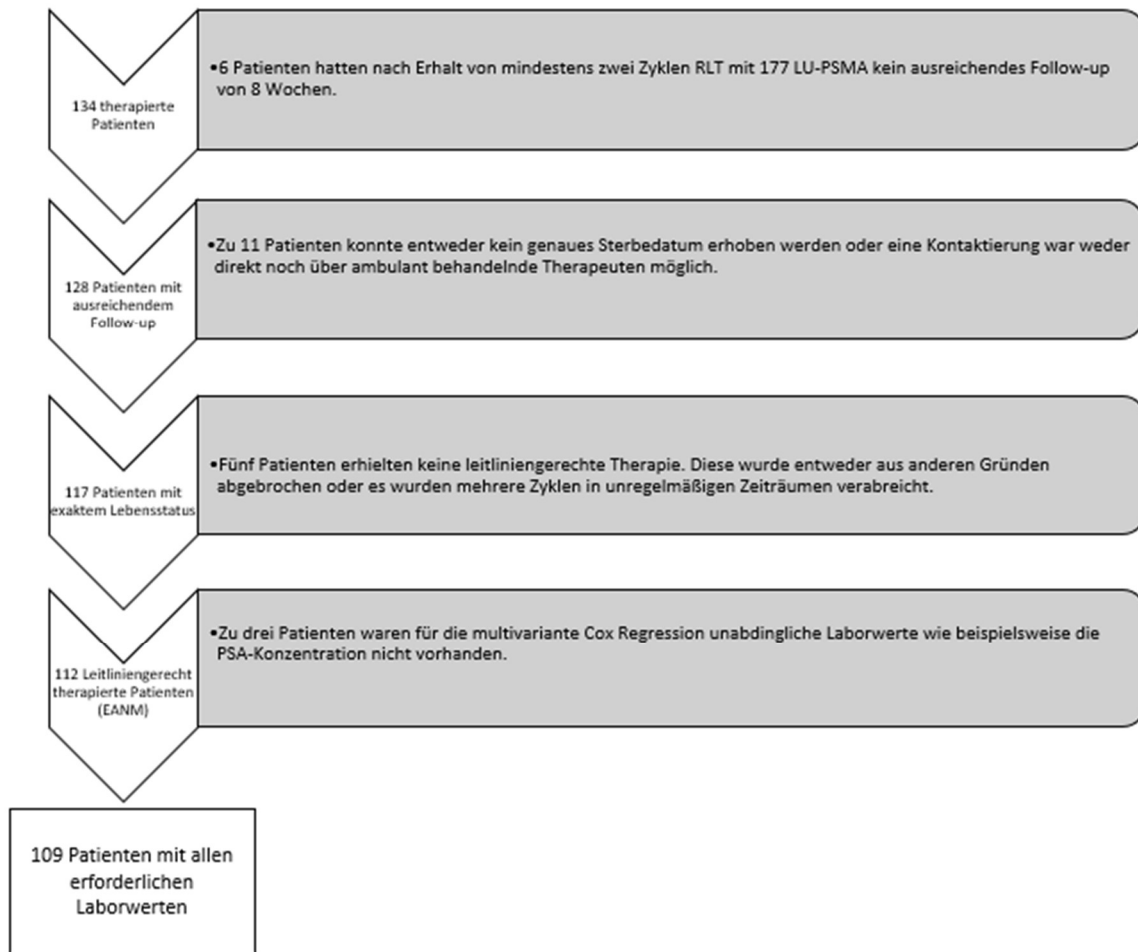
Das primäre Ziel dieser Studie ist die Überprüfung des Stellenwertes des DRQ (GOT/GTP) als prädiktiver oder prognostischer Faktor für ein Ansprechen auf die Behandlung mit <sup>177</sup>Lu-PSMA bei Patienten mit mCRPC. Das sekundäre Ziel dieser Studie ist die Überprüfung und Reevaluation ausgewählter, bereits publizierter prädiktiver und prognostischer Faktoren für das Ansprechen auf die RLT mit <sup>177</sup>Lu-PSMA an unserem Patientenkollektiv.

Der primäre Endpunkt dieser Studie ist das OS in Monaten. Der sekundäre Endpunkt ist das laborchemische Ansprechen (PFS) auf die Therapie im Sinne einer Reduktion der PSA-Konzentration im Serum.

## Material und Methodik

### Patientenkollektiv

Diese Analyse wurde von der Ethikkommission der Charité unter der Antragsnummer EA1/199/20 geprüft und es wurde keine Bedenken hinsichtlich der Durchführung sowie der Veröffentlichung, der aus dem Projekt erarbeiteten Daten, erhoben. Im Zeitraum vom 23.06.2015 bis zum 01.07.2020 wurden in der Klinik für Nuklearmedizin der Charité-Universitätsmedizin Berlin insgesamt 134 männliche Patienten mit mCRPC durch eine RLT mit  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA behandelt. Insgesamt wurden in diesem Zeitraum 286 Zyklen verabreicht. Primäres Einschlusskriterium für die spätere statistische Auswertung war ein ausreichendes Follow-up nach vollendeter Therapie, um eine ausreichende Vergleichbarkeit bezüglich des OS treffen zu können. Hierfür wurde ein Zeitraum von 8 Wochen nach Erhalt von mindestens zwei, im Abstand von 6-8 Wochen erhaltener, Zyklen RLT  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA gewählt, was den aktuellen Therapieempfehlungen der Europäischen Assoziation für Nuklearmedizin (EANM) entspricht (Czernin et al., 2019). Als zeitlicher Endpunkt für die Einbeziehung in die statistische Auswertung wurde der 01.07.2020 gewählt. 6 Patienten, die bis zu diesem Zeitpunkt die Follow-up-Kriterien nicht erfüllt haben, wurden aus der statistischen Auswertung ausgeschlossen. Patienten, die im Laufe der leitliniengerechten Therapie (EANM) von mindestens 3 Zyklen im achtwöchentlichen Abstand verstarben, wurden eingeschlossen, sodass nicht alle Patienten, die in die statistische Auswertung miteinbezogen wurden, mindestens zwei Zyklen RLT  $^{177}\text{Lu}$  erhalten haben. Unter den verbleibenden 128 Patienten wurden nur diejenigen in die statistische Auswertung miteinbezogen, zu denen entweder ein Nachweis zum Ableben inklusive genauem Sterbedatum (tt.mm. jjjj) oder ein Nachweis über ein Überleben bis zum 01.07.2020 zu erheben war. Insgesamt konnte bei 11 Patienten kein genauer Nachweis darüber erhoben werden, sodass auch diese nicht in die statistische Auswertung miteinbezogen werden konnten. Des Weiteren konnten 5 Patienten nicht leitliniengerecht (Czernin et al., 2019) behandelt werden, welche ebenfalls nicht miteinbezogen wurden. Zuletzt hatten drei weitere Patienten nicht alle für die multivariante Analyse erforderlichen Laborwerte und konnten für die statistische Auswertung ebenfalls nicht miteinbezogen werden. Dadurch ergibt sich eine Gesamtzahl von 109 Patienten, zu denen alle notwendigen Daten vorlagen und die damit Einzug in die statistische Auswertung erhalten haben. Die Zusammenstellung dieser Patienten ist schematisch in **Abbildung 5** dargestellt.



**Abbildung 6:** Schematische Darstellung der Auswahl für die in die statistische Auswertung einbezogener Patienten. Eigene Darstellung

## Datenerfassung und Speicherung

Zur Datenerfassung wurde eine Therapieliste von den im Zeitraum vom 23.06.2015 bis zum 01.07.2020 in der Klinik für Nuklearmedizin der Charité – Universitätsmedizin Berlin behandelten Patienten erstellt. Daraufhin wurde in dem Datenverarbeitungssystem IBM SPSS Version 26 ein Dokument erstellt, in dem 134 Patienten in den Zeilen vertikal aufgelistet wurden. Die horizontal verlaufenden Spalten wurden mit im Vorfeld und anhand der Zielsetzung dieser Dissertation als potenziell relevant ausgewählten Patientenparametern gefüllt. Zur übersichtlichen Darstellung wurden diese potenziell relevanten Parameter in drei Subgruppen unterteilt und in **Tabelle 2** zusammengefasst. Anschließend wurden für jeden Patienten, die im elektronischen Datenerfassungssystem SAP, welches die Charité-Universitätsmedizin Berlin für die Erfassung und Archivierung von sensiblen Patientendaten verwendet, hinterlegten Unterlagen gesichtet und quantitative Zahlenwerte, insbesondere aus Laborbefunden, sowie binäre Angaben, ob ein Ereignis wie beispielsweise eine radikale Prostatektomie erfolgt ist oder nicht, herausgearbeitet und in die in SPSS erstellte Liste eingetragen. Der aktuelle Lebensstatus, also ob ein Patient bis zu dem Datum des 01.07.2020 noch am Leben war oder bereits verstorben ist, hat sich nur in Ausnahmefällen durch die Sichtung der SAP-Daten erheben lassen können. Zu 4 Patienten wurde in der Charité eine klinische Obduktion durchgeführt, sodass bestätigt werden konnte, dass diese Patienten bereits vor dem 01.07.2020 verstorben sind. Weitere 26 Patienten hatten nach dem 01.07.2020 einen ambulanten oder stationären Krankenhausbesuch in der Charité, sodass dadurch bestätigt werden konnte, dass diese Patienten zu diesem Zeitpunkt noch am Leben waren. Der Lebensstatus zu den anderen 104 Patienten musste entweder durch direkte Kontaktierung des betreffenden Patienten selber bzw. dessen Angehörigen oder durch indirekte Kontaktierung des von den Patienten angegebenen, ambulant behandelnden Urologen oder Allgemeinmediziners erhoben werden. Diese Kontaktierung erfolgte telefonisch. Alle Patienten hatten zuvor, im Rahmen ihres Therapieaufenthaltes, in einer Datenschutzerklärung eingewilligt, dass eine Kontaktierung im Rahmen einer wissenschaftlichen Studie, auch nach Ende der Therapie, erfolgen darf. Die Verarbeitung und Speicherung dieser sensiblen Daten erfolgte gemäß den Richtlinien des Forschungsdatenmanagements der Charité- Universitätsmedizin Berlin.

## Relevante Daten

Die im Vorfeld für die Bearbeitung dieser Dissertation als potenziell relevant ausgewählten Parameter wurden im Rahmen einer Literaturrecherche identifiziert und zur übersichtlichen Darstellung in drei Kategorien unterteilt. Dabei wurde dieselbe Unterteilung genutzt wie bei der Einteilung von bereits bekannten prognostischen oder prädiktiven Faktoren für die RLT mit  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA bei Patienten mit mCRPC (*Siehe Einleitung, weitere Prognosefaktoren*). Die erste Parameterkategorie ist die patientenindividuelle. Hier wurden insbesondere erfolgte Vortherapien wie taxanhaltige Chemotherapien oder antiandrogene Therapien und charakteristische Informationen bezüglich der Tumorerkrankung, wie TNM-Stadium, D'Amico Klassifikation oder initialer PSA-Wert sowie biographische Daten wie Geburtsdatum, Alter zu Therapiebeginn und Todesdatum zusammengefasst.

Die zweite Parameterkategorie beschreibt nuklearmedizinische Parameter, welche diagnostische sowie therapeutische Aspekte umfassen. Das Datum des prätherapeutischen  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT sowie das posttherapeutische  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT zählen zu den diagnostischen Aspekten dieser Kategorie. Diese dienen dazu, eine Verlaufskontrolle im Sinne des radiographischen PFS zu erheben, welches allerdings im Verlauf dieser Arbeit nicht zu Trage kommt. Die verabreichte Gesamtaktivität in Gigabequerel (GBq) und die Anzahl verabreichter Zyklen zählen zu den therapeutischen Aspekten. Diese Parameter wurden erhoben, um einen möglichen Einfluss der Therapieintensität auf OS und PFS zu evaluieren.

Die dritte Parameterkategorie umfasst laborchemische Werte, welche den Patienten mit mCRPC, welche eine RLT mit  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA erhalten, standardmäßig vor und im Intervall jedes Zyklus abgenommen werden, sodass auch eine Verlaufskontrolle im Sinne des laborchemischen PFS zu erheben ist. Hierzu zählt ein kleines Blutbild, die klinische Chemie mit Leberwerten wie *GOT*, *GTP Gamma-Glutamyltransferase ( $\gamma\text{GT}$ )* und Nierenwerten wie die *geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR)*, *Kreatinin*, *Harnstoff* und *Harnsäure* und aus der Endokrinologie die *Testosteronkonzentration* als Kontrolle für den Erfolg der chemischen Kastration.



Kategorie	Patientenindividuell	Nuklearmedizinisch	Laborchemisch
	<i>Geburtsdatum</i>	<i>PET/CT vor RLT Datum</i>	<i>PSA</i>
	<i>Alter zum Therapiebeginn</i>	<i>PETCT nach RLT Datum</i>	<i>Kreatinin</i>
	<i>Todesdatum/ Nachweis Leben</i>	<i>SUV Max</i>	<i>GFR</i>
	<i>Diagnosedatum</i>	<i>SUV Mean</i>	<i>Harnstoff</i>
	<i>Initiales TNM-Stadium</i>	<i>Verabreichte Gesamtaktivität</i>	<i>Harnsäure</i>
	<i>Initialer PSA Wert</i>	<i>Anzahl Zyklen</i>	<i>GOT</i>
	<i>Initialer Gleason score</i>		<i>GPT</i>
	<i>D'Amico Score</i>		<i>AP</i>
	<i>Androgendeprivationstherapie</i>		<i>yGT</i>
	<i>Abirateron</i>		<i>HB</i>
	<i>Enzalutamid</i>		<i>Erythrozyten</i>
	<i>Xofigo</i>		<i>Leukozyten</i>
	<i>Chemotherapien</i>		<i>Thrombozyten</i>
	<i>Cabazitaxel/Docetaxel</i>		<i>Testosteron</i>
	<i>Chemotherapien Summe</i>		<i>DRQ</i>
	<i>Radikale Prostatektomie</i>		
	<i>Radiatio der Prostataloge</i>		
	<i>Lokalisation Metastase</i>		

**Tabelle 2:** Dargestellt ist die Einteilung der untersuchten Parameter in drei Kategorien:

1. *Patientenindividuelle Parameter:* Biographische Daten, initiale Tumorklassifikationen und erfolgte Therapien

2. *Nuklearmedizinische Daten:* nuklearmedizinische Diagnostik und Therapie

3. *Laborchemische Daten:* kleines Blutbild, Leber und Nierenwerte (inklusive DRQ) und PSA

## Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung und Datenanalyse erfolgte mit den Datenverarbeitungssystemen IBM SPSS Statistics 26.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, USA) und The R Project for Statistical Computing. Basierend auf dem Shapiro-Wilk-Test wurde angenommen, dass die Daten nicht normalverteilt sind. Die deskriptive Statistik kontinuierlicher Variablen umfasst dementsprechend den Median, den Interquartilsabstand (IQR) sowie die Spannweite. Die deskriptive Statistik kategorialer Variablen umfasst die Darstellung der prozentualen Anteile. Die Angaben erfolgten zusätzlich getrennt nach den Subgruppen hoher vs. niedriger DRQ. Ausgewählte kontinuierliche Parameter (Mann-Whitney-U Test) bzw. kategoriale Parameter (exakter Test nach Fisher), die in der univariablen Cox-Regression signifikant waren, wurden auf ihre Verteilung zwischen den Subgruppen überprüft.

Signifikante Unterschiede wurden durch eine orangene Hinterlegung in den Tabellen hervorgehoben.

Kategorische nicht-binäre Parameter wie *Anzahl der RLT-Zyklen*, *TNM-Klassifikation*, *Gleason Score* und *D'Amico Score* wurden anhand der Häufigkeiten ihrer Kategorien zur übersichtlicheren Darstellung in separaten Tabellen aufgeführt. Für den Parameter Anzahl der RLT-Zyklen wurde ferner für die Subgruppen mit hohem und niedrigem DRQ ein Medianwert ermittelt und mit dem exakten Test nach Fisher auf signifikante Unterschiede überprüft.

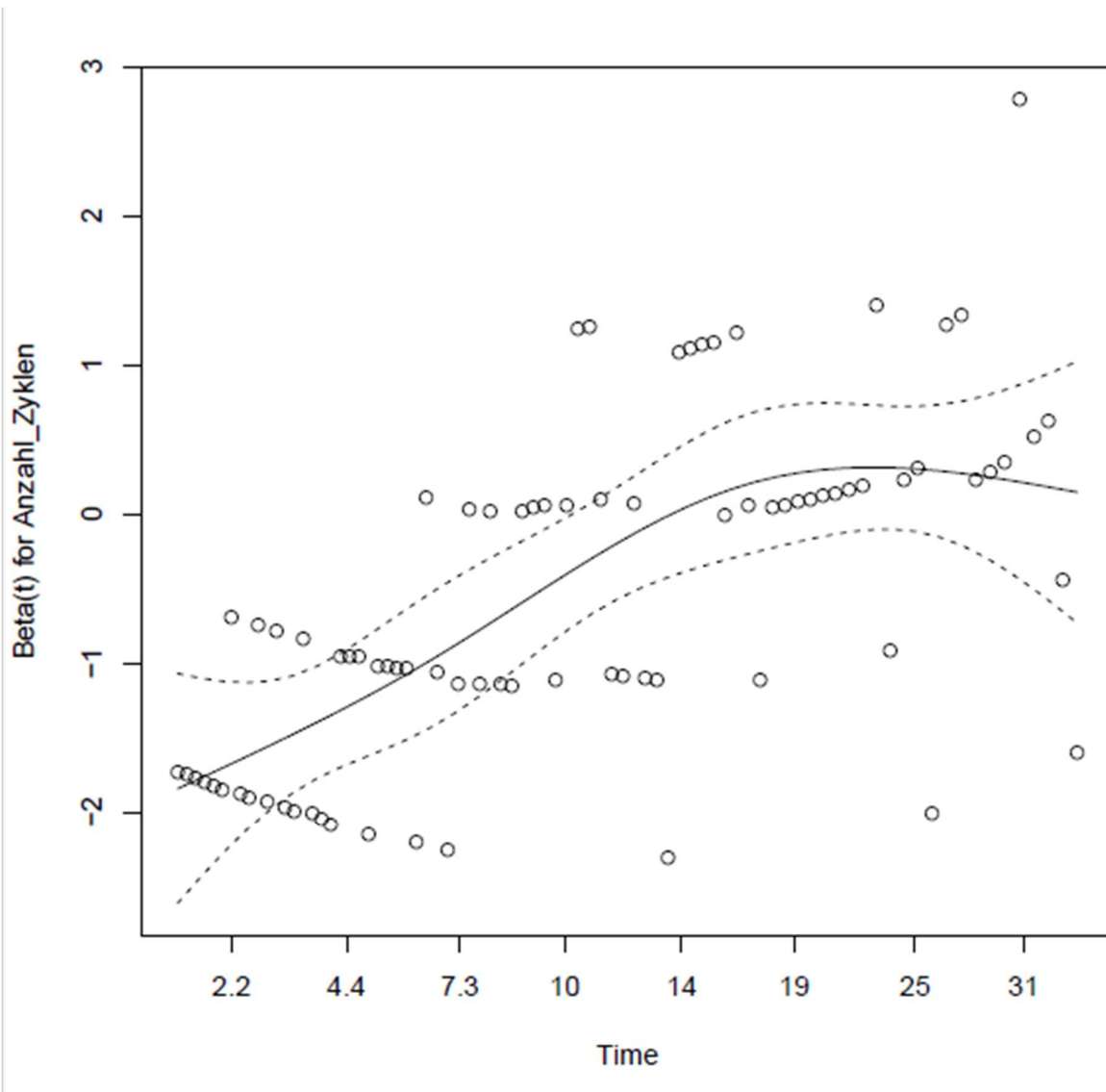
#### Univariable Cox Regression für OS

Der Zusammenhang zwischen prätherapeutischen Parametern und OS wurde jeweils mittels univariabler Cox-Regression unter Angabe der Hazard Ratio (HR) und der 95%-Konfidenzintervalle analysiert und der p-Wert mitangegeben. Die Cox-Regression wurde gewählt, da es sich bei dem OS um einen zeitabhängigen Parameter handelt.

Das Signifikanzniveau wurde standardmäßig bei  $p=0,05$  angesetzt. *CTx\_Summe* beschreibt hierbei die Summe der verabreichten Chemotherapie-Linien. Als Referenz wurde „keine Linie“ gewählt und jeweils mit einer Linie (*CTx\_Summe (1)*) und mit zwei Linien (*CTx\_Summe (2)*) verglichen.

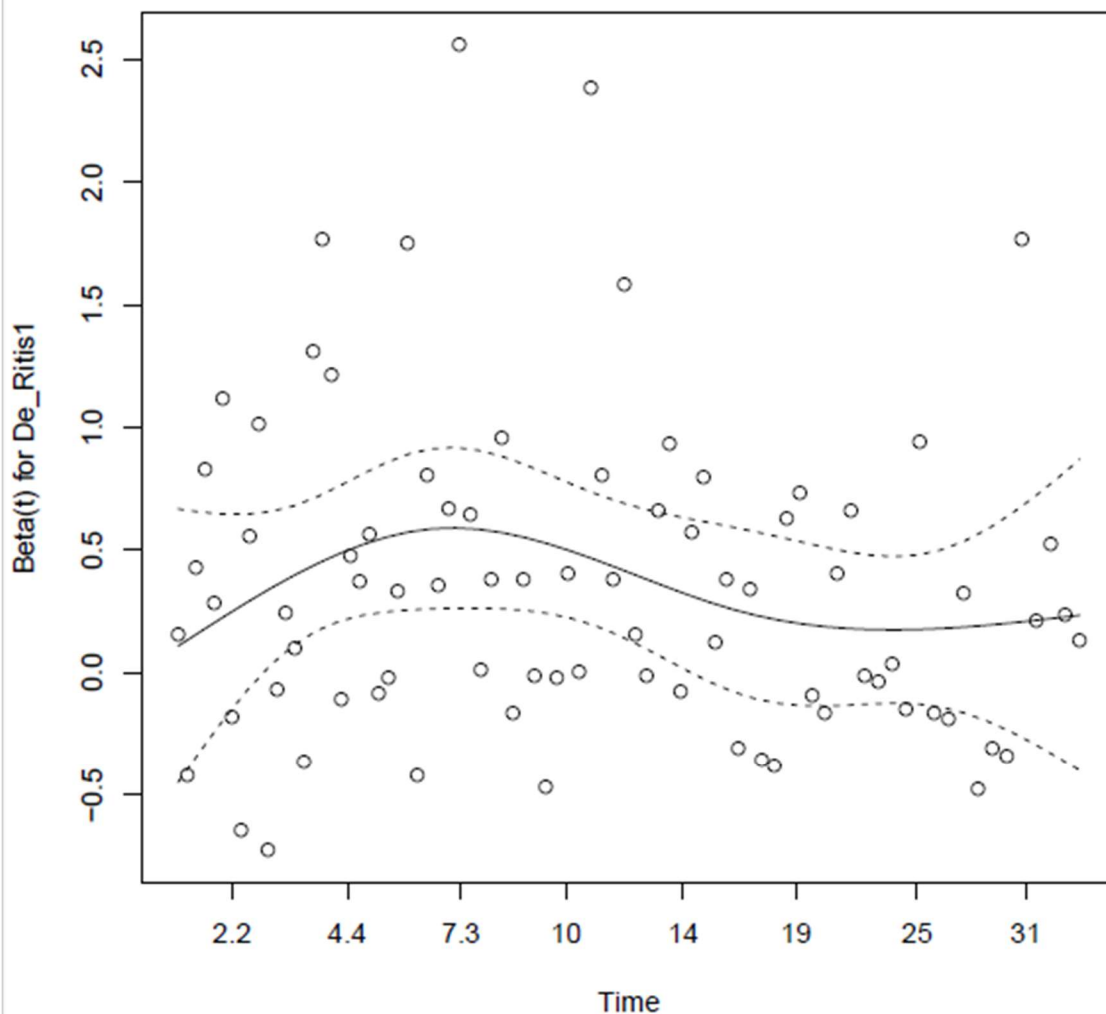
#### Multivariable Cox Regression für OS

Die in der univariablen Cox-Regression als signifikant erachteten Parameter ( $p<0,05$ ) wurden anschließend mit der multivariablen Cox-Regression auf ihre Unabhängigkeit voneinander geprüft. Zuvor wurden diese Parameter mithilfe des Goodness-of-Fit-Tests (survival Paket für R) hinsichtlich der Proportional Hazard Assumption (PHA) überprüft, um zu prüfen, ob die Parameter über den Beobachtungszeitraum das gleiche Risiko aufwiesen.



**Abbildung 7:** Es ist ein Schoenfeld Residuum für den Parameter Anzahl\_Zyklen dargestellt. Zu jedem Zeitpunkt  $t$  wird angenommen, dass alle Personen das gleiche Grundrisiko erfahren. Außerdem wird angenommen, dass die Auswirkung der Regressionsvariablen  $X$  auf das momentane Risiko eines Individuums über die Zeit konstant bleibt. Ist die Kurve  $Beta(t)$  nun flach ( $p \geq 0,05$ ) kann geschlossen werden, dass das Risiko eines Parameters über den Beobachtungszeitraum gleichbleibt. Dies ist hier nicht der Fall.

Variablen, die diese Annahme nicht erfüllten, wurden als Schichtvariablen in der eine stratifizierten Cox-Regression im Datenverarbeitungssystem R eingeführt. Zur Veranschaulichung der PHA wurden Schoenfeld Residuen verwendet.



**Abbildung 8:** Es ist ein Schönfeld Residuum für den Parameter DRQ dargestellt. Zu jedem Zeitpunkt  $t$  wird angenommen, dass alle Personen das gleiche Grundrisiko erfahren. Außerdem wird angenommen, dass die Auswirkung der Regressionsvariablen  $X$  auf das momentane Risiko eines Individuums über die Zeit konstant bleibt. Ist die Kurve  $Beta(t)$  nun flach ( $p \geq 0,05$ ) kann geschlossen werden, dass das Risiko eines Parameters über den Beobachtungszeitraum gleichbleibt, wie hier dargestellt.

Aufgrund der deutlichen Korrelation zwischen den Parametern Hb und Erythrozyten wurde nur der Hb in die multivariable Cox-Regression aufgenommen (höhere HR für die binärisierte Variable). Selbes gilt für die Parameter PSA vor 1. RLT und PD\_ja, wovon nur PSA vor 1. RLT in die multivariable Cox-Regression mitaufgenommen wurde, da es sich außerdem bei PD\_ja nicht primär um einen prognostischen Faktor handelt, da dieser erst im Verlauf der Therapie ermittelt werden kann.

#### Cutoff Definition

Kontinuierliche Variablen wurden aufgrund der Verwendung der stratifizierten Cox-Regression binärisiert. Hierzu wurde unter Verwendung des Cutoff Finders (Budczies et al.,

2012) ein derjenige Cutoff bestimmt, welcher den niedrigsten p-Wert im Log-Rank-Test aufwies.

#### Darstellung der Ergebnisse und Testung

Zur übersichtlichen Darstellung der Ergebnisse wurden Kaplan-Meier-Kurven erstellt. Die Unterschiede wurden auf ihre statistische Signifikanz mit der Log-Rank-Testung überprüft, hierzu wurde der jeweilig signifikante p-Wert angegeben.

#### Univariable binär logistische Regression für PFS

Der Zusammenhang zwischen prätherapeutischen Parametern und dem PFS wurde jeweils mittels univariabler binär logistischer Regression unter Angabe der Odds Ratio (OR) und der 95%-Konfidenzintervalle analysiert und der p-Wert mitangegeben. Die binär logistische Regression wurde gewählt, da es sich bei dem PFS um einen zeitunabhängigen Parameter handelt, der mit „ja“ oder „nein“ im vorgegebenen Beobachtungszeitraum zu beantworten ist. Das Signifikanzniveau wurde auch hier standardmäßig bei  $p=0,05$  angesetzt.

#### Cutoff Bestimmung von Hb

Für die Binärisierung der kontinuierlichen Variablen (Hb, Erythrozyten) wurde der optimale Cutoff mithilfe der receiver-operating-characteristic (ROC)-Analyse mit Betrachtung der jeweiligen Area under the curve (AUC) unter Berechnung des Youden-Index und der kleinsten Quadratesumme ermittelt. Beide Parameter wiesen dieselbe AUC auf, sodass sich, um die Konsistenz zwischen der Analyse der OS und PFS zu wahren, für den Parameter Hb entschieden wurde.

Da die Ergebnisse der Berechnung mit dem Youden-Index (Y) die Patienten nicht sinnvoll in zwei Subgruppen unterteilen konnte, wurde die Berechnung schließlich mit der kleinsten Quadratesumme (d) vorgenommen.

$$Y = \text{Sensitivität} + \text{Spezifität} - 1$$

$$d = \sqrt{(1 - \text{Sensitivität})^2 + (1 - \text{Spezifität})^2}$$

### Multivariable binär Logistische Regression

Neben den in der univariablen binär logistischen Regression signifikanten Parameter ( $p \leq 0,05$ ) wurden hier, aufgrund verminderter Anzahl dieser, ebenfalls Parameter, die in der univariablen binär logistischen Regression einen p-Wert von  $\leq 0,1$  aufwiesen, anschließend in die multivariable binär logistische Regression mitaufgenommen und auf ihre Unabhängigkeit voneinander analysiert. Aufgrund der deutlichen Korrelation zwischen den Parametern Hb und Erythrozyten wurde nur einer der Parameter in die multivariable Analyse aufgenommen. Bei identischer Area under the curve (AUC) wurde der Parameter Hb ausgewählt, um eine Konsistenz zwischen der Cox-Regression und der logistischen Regression zu wahren. Die Vorhersagegüte des multivariablen Modells wurde mithilfe des Nagelkerke  $R^2$  klassifiziert.

### Darstellung und Testung

Zur übersichtlichen Darstellung wurden von multivariant signifikanten Parametern ein Balkendiagramm erstellt und zur Überprüfung der Signifikanz ein exakter Test nach Fisher verwendet.

## Ergebnisse

### Patientencharakteristika

Die Patientencharakteristika wurden in kontinuierlichen Variablen und kategorischen Variablen unterteilt und in **Tabelle 3-9** dargestellt. Hierbei wurde für alle kontinuierlichen Variablen die Anzahl der vorhandenen Werte von maximal 109 Werten angegeben sowie die Shapiro-Wilk Testsignifikanz, Median, IQR und die Range. Da eine erhebliche Anzahl von Parametern (13/18) nicht normalverteilt waren ( $p \geq 0,05$ ), wurde der Median anstelle des Mittelwertes angegeben. Hierbei lässt sich zusammenfassend für die spätere Interpretation sagen, dass das Patientenkollektiv ein medianes Alter von etwa 71 Jahren hatte und eine mediane kumulative Gesamtaktivität von 13,07 GBq erhalten hat. Bei einem medianen OS von 14,10 Monaten (95% CI: 10,31-17,90), wobei das kürzeste OS bei 0,92 und das längste bei 53,90 Monaten lag, hatte das Patientenkollektiv einen medianen DRQ von 1,71. Diese und weitere Werte lassen sich aus **Tabelle 3** entnehmen. Ferner wurden die Medianwerte der Variablen für die zwei Gruppen mit hohem ( $> 2,177$ ) und niedrigem ( $\leq 2,177$ ) DRQ angegeben (**Tabelle 4**). Dabei stellt das Alter (69,96 vs. 70,07,  $p=0,605$ ) in beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied dar. Hingegen lässt sich hier ein signifikanter Unterschied im OS (7,280 vs. 22,16; 95% CI: 10,30-17,90;  $p<0,001$ ), dem PSA-Wert vor der ersten RLT (179,10 vs. 68,98,  $p=0,001$ ), der Erythrozytenzahl (3,75 vs. 4,20,  $p=0,001$ ), der Hämoglobinkonzentration (10,50 vs. 12,30,  $p<0,001$ ) und der kumulativen Gesamtaktivität (11,94 vs. 17,34,  $p<0,001$ ) erkennen. Ferner wurden die Medianwerte, sowie die Subgruppenanalysen nach DRQ für kategorielle binäre Parameter in **Tabelle 5** dargestellt. Hierbei ist hervorzuheben, dass von 109 Patienten bereits 81 (74,3%) bis zum Zeitpunkt des 01.07.2020 verstorben sind und 28 an diesem Tag noch am Leben waren (25,7%). Von 109 Patienten hatten 42 (38,5%) einen hohen DRQ und 75 (68,8%) haben vor der RLT eine Chemotherapie erhalten. Die beiden häufigsten Lokalisationen von Metastasen waren lymphonodal (87,2%) und ossär (96,3%), die seltensten Lokalisationen waren Weichteilgewebe (5,5%), Hirnmetastase (4,6%) und Nebennieren (3,7%). Lunge (11,9%) und Leber (21,1%) waren in dem Patientenkollektiv mäßig häufig durch Metastasen betroffen.

## Kontinuierliche Variablen

	Werte vorhanden	Shapiro-Wilk-Signifikanz	Median	IQR	Range
<b>Alter zu Therapiebeginn</b>	109	0,388	70,70	65-76	50-87
<b>Anzahl Zyklen</b>	109	0,021	3,00	2-3	1-6
<b>Kumulative Gesamtaktivität</b>	109	0,000	13,07	10,9-18,10	2,9-35,9
<b>Initiales PSA</b>	66	0,000	32,60	12,5-106	2,5-3870
<b>PSA vor 1.RLT</b>	109	0,000	109,00	8,0-299	0,22-4962
<b>PSA nach 2.RLT</b>	83	0,000	54,95	10,5-279	0,2-4555
<b>Kreatinin</b>	109	0,220	0,86	0,73-1,06	0,47-1,69
<b>GFR</b>	109	0,001	88,00	73-90	41-150
<b>Harnstoff</b>	109	0,250	36,00	30-43	12-67
<b>Harnsäure</b>	84	0,018	5,00	4,1-5,8	2-8,6
<b>AST/GOT</b>	109	0,000	29,00	23-42,5	16-402
<b>ALT/GTP</b>	109	0,000	18,00	14-24,5	5-105
<b>AP</b>	88	0,000	123,50	85,5-213,75	38-2469
<b>yGT</b>	87	0,000	33,00	21-71	9-1670
<b>Leukozyten</b>	109	0,461	6,16	4,78-7,27	2,4-12,72
<b>Erythrozyten</b>	109	0,084	4,10	3,55-4,4	2,4-5,2
<b>HB</b>	109	0,754	11,80	10,25-13	7,2-15,6
<b>Thrombozyten</b>	109	0,154	243,00	188-274,5	54-555
<b>Testosteron</b>	82	0,000	0,03	0,03-0,03	0,01-11,67
<b>DRQ</b>	109	0,001	1,71	1,16-2,46	0,7-6,0

**Tabelle 3:** Darstellung kontinuierlicher Parameter unter Angabe der vorhandenen Werte, der Shapiro-Wilk Testsignifikanz sowie dem Median. Zusätzlich wurden die Werte für die IQR (25.perzentile bis 75.perzentile) und die Range (Minimum bis Maximum) mit angegeben.

## Medianwerte kontinuierlicher Variablen nach DRQ

	Alle	DRQ High	DRQ Low	Mann-Whitney-U-Testsignifikanz
<b>Alter zu Therapiebeginn</b>	70,67	69,96	70,67	0,605
<b>Kumulative Gesamtaktivität</b>	13,07	11,94	17,34	0,473
<b>Initiales PSA</b>	32,60	75,20 (26/42)	27,35 (40/67)	0,141
<b>PSA vor 1.RLT</b>	109,00	179,10	68,98	0,001
<b>PSA nach 2.RLT</b>	54,95	245,00 (26/42)	30,97 (56/67)	0,002
<b>Kreatinin</b>	0,86	0,81	0,88	0,163
<b>GFR</b>	88,00	89,00	86,00	0,311
<b>Harnstoff</b>	36,00	33,50	37,00	0,304
<b>Harnsäure</b>	5,00	5,10 (34/42)	4,80 (50/67)	0,298
<b>AST/GOT</b>	29,00	42,00	24,00	0,000



	Alle	DRQ high	DRQ low	Mann-Whitney-U Testsignifikanz
ALT/GTP	18,00	15,50	20,00	0,000
AP	123,50	167,50 (36/42)	106,50 (52/67)	0,004
yGT	33,00	42,50(36/42)	28,00 (51/67)	0,018
Leukozyten	6,16	5,82	6,38	0,069
Erythrozyten	4,10	3,75	4,20	0,000
HB	11,80	10,50	12,30	0,000
Thrombozyten	243,00	239,50	244,00	0,807
Testosteron	0,03	0,03	0,03 (51/67)	0,820
DRQ	1,71	2,68	1,29	0,000

**Tabelle 4:** Darstellung der Medianwerte aller Patienten für kontinuierliche Parameter (1.Spalte) sowie die Medianwerte aus der Subgruppenanalyse nach DRQ (2. und 3. Spalte). Hierbei sind in Klammern anteilig dargestellt, wie viele Patienten bestimmte Werte vorhanden hatten, sofern nicht alle der 109 Patienten diese angegeben hatten. In der 4. Spalte sind zusätzlich die Werte des Mann-Whitney-U Tests aus der Subgruppenanalyse angegeben. Signifikante Werte sind hierbei orange unterlegt.

#### Kategorielle, binäre Werte aller Patienten

	Anteil ja (%)	Anteil ja DRQ low (%)	Anteil ja DRQ high (%)	X2 Test (Fisher)
DRQ High	42 (38,5)	0 (0)	42 (100)	-
Leben	28 (25,7)	24 (35,8)	4 (9,5)	<0,05
RPX	61 (56)	39 (58,2)	22 (52,4)	0,560
ADT	109 (100)	67 (100)	42 (100)	-
RTx	78 (71,6)	49 (73,1)	29 (69)	0,668
Abirateron	80 (72,3)	47 (70,1)	33 (78,6)	0,379
Enzalutamid	69 (63,3)	45 (67,2)	24 (57,1)	0,395
Xofigo	22 (20,2)	12 (17,9)	10 (23,8)	0,472
Chemo	75 (68,8)	43 (64,2)	32 (76,2)	-
Docetaxel	63 (57,8)	37 (55,2)	26 (61,9)	0,553
Cabazitaxel	34 (31,2)	18 (26,9)	16 (38,1)	0,288
LK-Met	95 (87,2)	60 (89,6)	35 (83,3)	0,387
Oss-Met	105 (96,3)	64 (95,5)	41 (97,6)	1,000
Leber-Met	23 (21,1)	10 (14,9)	13 (31)	0,056
Lungen-Met	13 (11,9)	9 (13,4)	4 (9,5)	0,763
Hirn-Met	5 (4,6)	1 (1,5)	4 (9,5)	0,071
Weichteil-Met	6 (5,5)	5 (7,4)	1 (2,4)	0,403
Nebennieren-Met	4 (3,7)	1 (1,5)	3 (7,1)	0,030

**Tabelle 5:** Darstellung der Häufigkeiten für kategorielle binäre Parameter. Der ersten Spalte ist der absolute Anteil sowie eingeklammert der prozentuale Anteil der Patienten, auf die ein Parameter zugetroffen hat, zu entnehmen. Spalte 2 bis 4 stellen diese anteilige Angabe aus den Subgruppen nach DRQ dar sowie den darauf bezogenen X2 Test auf Signifikanz. Signifikante Werte sind hierbei orange unterlegt.

## Kategorielle, nicht binäre Variablen

Kategorielle Variablen, welche nicht binär sind sondern mehrere Kategorien aufweisen, sind in **Tabelle 6-9** dargestellt. Hierbei wurde jeweils die absolute Häufigkeit der jeweiligen Kategorie sowie die relativen prozentualen Anteile unter allen Patienten ausgewiesen.

### Anzahl Zyklen

Anzahl	Häufigkeit	Prozent
1	20	18,3
2	32	29,4
3	36	33,0
4	19	17,4
5	1	0,9
6	1	0,9

**Tabelle 6:** Darstellung der Häufigkeiten sowie prozentuelle Angabe der Anzahl an RLT Zyklen der Patienten.

Die Anzahl der verabreichten Zyklen reichte von einem Zyklus (18,3%) bis maximal sechs Zyklen (0,9%). Hierbei betrug der Median drei Zyklen bei allen Patienten. Bei der weiteren Unterteilung von Subgruppen mit hohem (2 Zyklen) und niedrigem (3 Zyklen) DRQ war kein signifikanter Unterschied ( $p=0,011$ ) im Median zu erkennen, wie **Tabelle 6.1** zu entnehmen ist.

Anzahl Zyklen	Alle	DRQ high	DRQ low	X2 Fisher
	3,00	2,00	3,00	0,011

**Tabelle 6.2:** Medianwert von allen Patienten sowie der Subgruppen nach DRQ der Anzahl an RLT Zyklen. Zudem findet sich in der 4. Spalte das Ergebnis des X2 Tests.

### TNM-Klassifikation nach T aufgeteilt

	Häufigkeit	Prozent
cT1 Nx Mx	2	1,8
cT2 Nx Mx	3	2,8
CT3 Nx Mx	3	2,8
cT3a Nx Mx	2	1,8
cT3bNx Mx	1	0,9
cT4 Nx Mx	3	2,8
pT1 Nx Mx	0	0,0
pT2 Nx Mx	2	1,8
pT2a Nx Mx	4	3,7
pT2b	1	0,9
Pt2c	1	0,9
pT3	7	6,4
pT3a	8	7,3
pT3b	25	22,9
pT4	1	0,9
Keine Angabe zur T Einteilung	46	42,2

**Tabelle 7:** Die initiale TNM-Klassifikation der Patienten wurde inkonsequent angegeben. Am häufigsten wurde das T Stadium miterfasst. Hier findet sich die Darstellung der absoluten und prozentualen Häufigkeiten anhand der unterschiedlichen T Stadien.

Die initiale TNM-Klassifikation wurde sehr heterogen eingetragen, da die Diagnosestellung bei vielen Patienten teilweise über 20 Jahre her ist. Am häufigsten wurde das T-Stadium angegeben, welche in **Tabelle 7** dargestellt ist. Hier wurde bei 46 Patienten (42,2%) kein T-Stadium angegeben. Das häufigste angegebene T-Stadium war pT3b mit 25 Patienten (22,9%) gefolgt von pT3a mit 8 Patienten (7,3%).

*Gleason-Score*

Gleason Score	Häufigkeit	Prozent
4	1	0,9
6	4	3,7
7	18	16,5
8	18	16,5
9	46	42,2
10	6	5,5
Keine Angaben	16	14,7

**Tabelle 8:** Darstellung der absoluten und prozentualen Häufigkeiten der verschiedenen initialen Gleason Scores der Patienten

In **Tabelle 8** und **Tabelle 9** sind die Häufigkeiten des initialen Gleason Scores sowie der initialen D'Amico Klassifikation angegeben. Der häufigste Gleason Score war Gleason 9, den 46 Patienten (42,2%) bei Diagnosestellung hatten. Selten waren hierbei Gleason 4 (0,9%), Gleason 6 (3,7%) und Gleason 10 (5,5%). Bei 16 Patienten wurde kein initialer Gleason Score angegeben. Bei der initialen Risikoabschätzung hatten 81 Patienten (74,3%) ein hohes Risiko, 11 Patienten (10,1%) ein intermediäres und 13 Patienten (11,9%) ein niedriges Risiko. Bei 4 Patienten fehlten die notwendigen Daten zur Errechnung der D'Amico Klassifikation.

*Initiales Risiko (D'Amico Klassifikation)*

	Häufigkeit	Prozent
Low risk	13	11,9
Intermediate risk	11	10,1
High risk	81	74,3
Keine Angaben	4	3,7

**Tabelle 9:** Darstellung der absoluten und prozentualen Häufigkeiten der verschiedenen initialen D'Amico Klassifikation der Patienten

## Univariable Signifikante Faktoren für OS

Variabel	Hazard Ratio	95% CI low	95%CI high	p-value
Alter zu Therapiebeginn	1,001	0,974	1,030	0,918
Alter high mean 70	1,078	0,695	1,671	0,738
Anzahl Zyklen	<b>0,583</b>	<b>0,460</b>	<b>0,738</b>	<b>0,000</b>
Gleason score	1,122	0,887	1,419	0,336
Initiales PSA	1,000	1,000	1,001	0,512
Initiales Risiko	1,155	0,849	1,572	0,358
RPx	0,906	0,585	1,402	0,906
RTx	0,962	0,594	1,557	0,874
Abirateron	1,309	0,811	2,112	0,270
Enzalutamid	1,021	0,666	1,565	0,923
Xofigo	1,008	0,601	1,693	0,975
CTx	<b>2,152</b>	<b>1,344</b>	<b>3,445</b>	<b>0,001</b>
CTx Summe (0)	Reference	Reference	Reference	<b>0,001</b>
CTx Summe (1)	<b>2,274</b>	<b>1,363</b>	<b>3,793</b>	<b>0,002</b>
CTx Summe (2)	<b>2,911</b>	<b>1,462</b>	<b>5,794</b>	<b>0,002</b>
Docetaxel	<b>1,770</b>	<b>1,108</b>	<b>2,827</b>	<b>0,017</b>
Cabazitaxel	<b>2,662</b>	<b>1,491</b>	<b>4,752</b>	<b>0,001</b>
LK-Metastasen	0,796	0,430	1,476	0,470
Knochen-Metastase	1,909	0,468	7,787	0,368
Leber-Metastasen	<b>1,902</b>	<b>1,142</b>	<b>3,169</b>	<b>0,014</b>
Lungen-Metastase	0,948	0,473	1,900	0,880
Hirn-Metastasen	<b>3,433</b>	<b>1,357</b>	<b>8,684</b>	<b>0,009</b>
Weichteil-Metastasen	1,156	0,361	3,697	0,807
Nebennieren-Metastasen	1,799	0,562	5,753	0,322
PSA vor 1. RLT	<b>1,001</b>	<b>1,000</b>	<b>1,001</b>	<b>0,000</b>
GFR	0,997	0,985	1,009	0,617
AP	<b>1,001</b>	<b>1,000</b>	<b>1,001</b>	<b>0,003</b>
Leukozyten	0,926	0,798	1,074	0,310
Erythrozyten	<b>0,438</b>	<b>0,305</b>	<b>0,629</b>	<b>0,000</b>
HB	<b>0,775</b>	<b>0,684</b>	<b>0,878</b>	<b>0,000</b>
Thrombozyten	0,999	0,996	1,002	0,684
Testosteron	1,036	0,863	1,244	0,707
DRQ	<b>1,424</b>	<b>1,200</b>	<b>1,690</b>	<b>0,000</b>
PSA Progress Disease nach 2 RLT	<b>3,392</b>	<b>2,158</b>	<b>5,333</b>	<b>0,000</b>

**Tabelle 10:** Darstellung der Ergebnisse der univariablen Cox-Regression unter Angabe der HR, dem 95% Konfidenzintervall sowie des p-Wertes. Werte für Signifikante Parameter sind Fett geschrieben, sowie grün unterlegt. Da 100% eine ADT hatten, wurde diese variable nicht analysiert.

Bei der univariablen Cox-Regression waren einige Variablen signifikant: u.a. die Anzahl der verabreichten Zyklen (HR:0,583; 95% CI: 0,460-0,738;  $p < 0,001$ ), ob Patienten eine taxanhaltige Chemotherapie erhalten haben (HR: 2,152; 95% CI: 1,344-3,445;  $p = 0,001$ ), das

Auftreten von Leber- (HR: 1,902; 95% CI: 1,142-3,169; p=0,014) und Hirnmetastasen (HR: 3,433; 95% CI: 1,357-8,684; p=0,009) sowie der PSA-Wert vor der ersten RLT (HR: 1,001; 95% CI: 1,000-1,001; p<0,001), der PSA-Progress nach der zweiten RLT (HR: 3,392; 95% CI: 2,158-5,333; p<0,001), die Konzentration der Alkalischen Phosphatase (HR: 1,001; 95% CI: 1,000-1,001; p=0,003), die Erythrozytenzahl (HR: 0,438; 95% CI: 0,305-0,629; p<0,001), die Hämoglobinkonzentration (HR: 0,775; 95% CI: 0,684-0,878; p<0,001) und der DRQ (HR: 1,424; 95% CI: 1,200-1,690; p<0,001). Diese signifikanten Variablen sind in **Tabelle 10** dargestellt und grün hinterlegt. Für die Variable, ob eine taxanhaltige Chemotherapie verabreicht wurde, wurde des Weiteren differenziert, ob keine (CTx\_Summe (0)), eine (CTx\_Summe (1)) oder zwei Linien (CTx\_Summe (2)) gegeben wurden, sowie das verabreichte Chemotherapeutikum (Docetaxel vs. Cabazitaxel).

Multivariable signifikante Faktoren für OS

#### Proportional Hazard Assumption

Die Proportional Hazards Assumption wurde von den Variablen Anzahl der Zyklen (p<0,001) und PSA vor 1. RLT (p<0,001) verletzt, weshalb diese Variablen als Schichtvariablen in die stratifizierte multivariable Cox-Regression aufgenommen wurden, welche zudem die Variablen CTx-Summe, Lebermetastasen, Hirnmetastasen, PSA, Hb und DRQ beinhaltet. In diesem Zusammenhang wurden für die kontinuierlichen Variablen Hb, PSA und DRQ folgende Cutoff Werte errechnet: PSA = 192,00 Hb = 9,00 und DRQ = 2,177 Die Ergebnisse der PHA sind in **Tabelle 11** dargestellt. Die Beispielhafte Darstellung der dazugehörigen Schönfeld Residuen finden sich unter der Methodik für die Multivariable Cox-Regression (**Abbildung 7 und 8**).

Variable	Chi-Quadrat	p-Wert
Anzahl Zyklen	34,30	<b>4,7e-9</b>
CTx Summe	0,99	0,61
Lebermetastasen	3,34	0,061
Hirnmetastase	0,37	0,54
PSA vor 1. RLT (192)	13,00	<b>0,00031</b>
HB low 9	2,03	0,15
DRQ	0,65	0,42

**Tabelle 11:** Darstellung der Ergebnisse für die PHA, der in der univariablen Cox-Regression signifikanten Parameter. Variablen, welche die PHA nicht erfüllten (p ≤ 0,05) sind rot geschrieben und wurden als Schichtvariable in die multivariable Cox-Regression eingefügt.

### Multivariable Cox-Regression

Die Variablen CTx\_Summe (1) (HR: 2,562; 95% CI: 1,409-4,660;  $p < 0,01$ ), Lebermetastasen (HR: 1,944; 95% CI: 1,089-3,472;  $p < 0,05$ ) und der DRQ (HR: 2,249; 95% CI: 1,262-4,009;  $p < 0,01$ ) blieben in der multivariablen Cox-Regression signifikant mit dem OS assoziiert (**Tabelle 12**). Die 42 Patienten mit hohem DRQ  $> 2,177$  zeigten ein medianes OS von 7,28 Monaten (95%-Konfidenzintervall, 7,23-13,63 Monate) verglichen mit 67 Patienten mit DRQ  $\leq 2,177$ , welche ein medianes OS von 22,16 Monaten (95%-Konfidenzintervall, 20,31-29,81 Monate) aufwiesen.

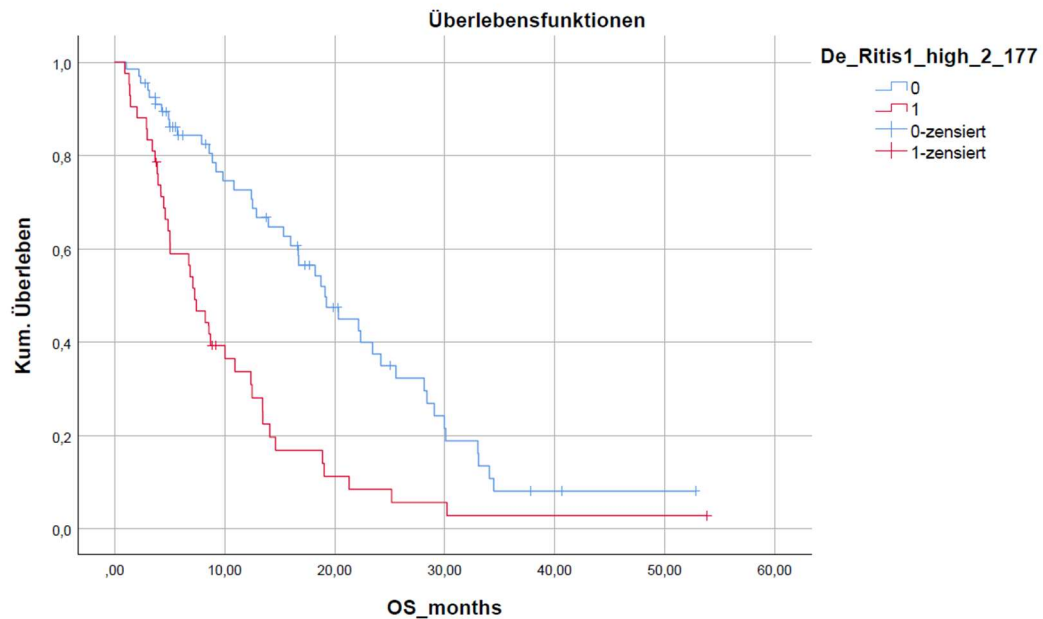
	Hazard Ratio	95% CI low	95%CI high	p-value
<b>CTx Summe (1)</b>	<b>2,562</b>	<b>1,409</b>	<b>4,660</b>	<b>&lt;0,01</b>
CTx Summe (2)	2,090	0,958	4,564	>0,05
<b>Leber-Metastase</b>	<b>1,944</b>	<b>1,089</b>	<b>3,472</b>	<b>&lt;0,05</b>
Hirnmetastase	0,987	0,309	3,157	>0,1
Hb	1,670	0,701	3,977	>0,1
<b>DRQ</b>	<b>2,249</b>	<b>1,262</b>	<b>4,009</b>	<b>&lt;0,01</b>

**Tabelle 12:** Darstellung der Ergebnisse der multivariablen Cox Regression unter Angabe der HR, des 95% Konfidenzintervalls, sowie des p-Wertes. Werte der signifikanten Parameter sind Fett geschrieben, sowie grün unterlegt.

## Kaplan-Meier-Kurven für multivariable signifikante Faktoren

	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	18,792	1	,000

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen von De\_Ritis1\_high\_2\_177.

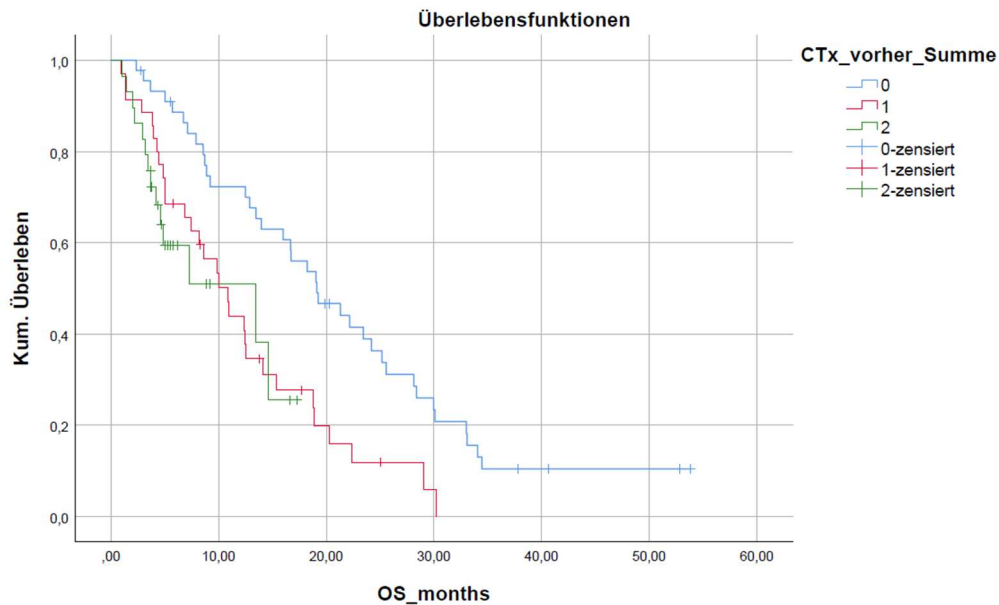


**Abbildung 9:** Kaplan Meier Kurve für die Subgruppen der DRQ. Das Mediane OS betrug 7,28 vs. 22,16 Monate (HR: 2,249; 95% CI: 1,262-4,009;  $p < 0,01$ )

In den **Abbildungen 9-11** sind die Kaplan-Meier Überlebenskurven der multivariablen signifikanten Parameter DRQ (**Abbildung 9**), CTx\_Summe (**Abbildung 10**) und Lebermetastasen (**Abbildung 11**) dargestellt. Ferner sieht man über den Grafen die Ergebnisse der jeweiligen Log-Rank-Testung und in der Beschriftung die jeweiligen OS aus den Subgruppen im Vergleich.

	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	14,075	2	,001

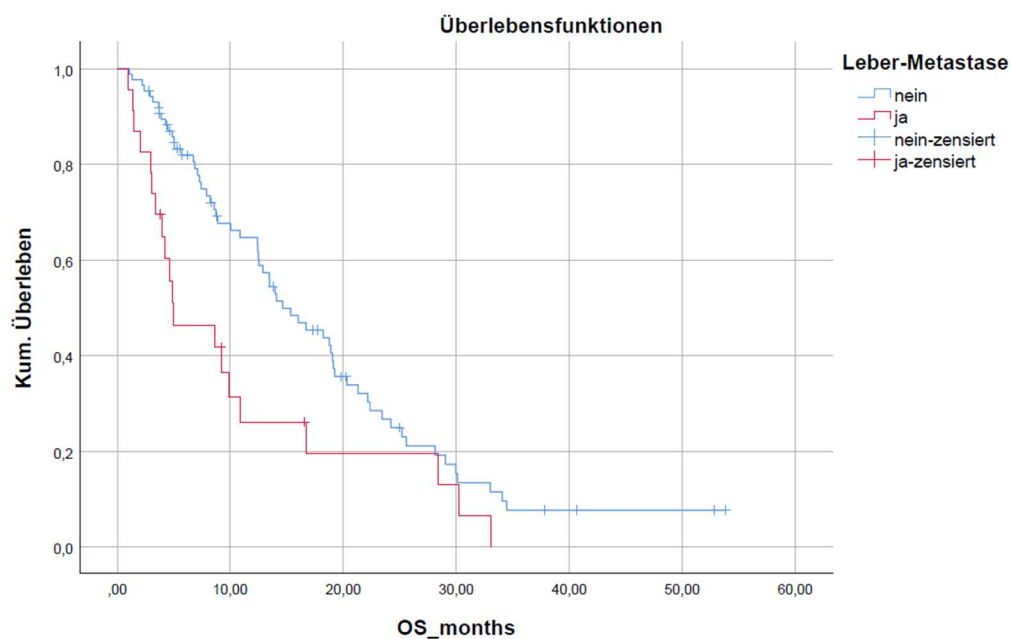
Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen von CTx\_vorher\_Summe.



**Abbildung 10:** Kaplan Meier Kurve für die Subgruppen der kumulativen Chemotherapie Linien. Das Mediane OS betrug 22,164 vs. 10,852 vs. 13,443 Monate (HR:2,562; 95% CI: 1,4089-4,660; p-value: <0,01)

	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	6,309	1	,012

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen von Leber-Metastase.



**Abbildung 11:** Kaplan Meier Kurve für die Subgruppen nach vorhandenen Lebermetastase. Das Mediane OS betrug 16,689 vs. 4,984 Monate (HR:1,944; 95% CI:1,0890-3,472; p-value: <0,05)



## Signifikante Faktoren für PFS

### Univariable binäre logistische Regression

	Odds Ratio	95%CI low	95% CI high	p-value
Alter zu Therapiebeginn	0,990	0,941	1,042	0,701
Alter mean 70	1,053	0,481	2,304	0,898
Gleason score	1,003	0,680	1,478	0,990
Initiales PSA	<b>0,995</b>	<b>0,988</b>	<b>1,001</b>	<b>0,096</b>
Initiales Risiko	0,991	0,592	1,659	0,973
RPx	1,211	0,548	2,674	0,637
RTx	0,629	0,514	3,002	0,629
Abirateron	0,881	0,366	2,123	0,778
Enzalutamid	1,300	0,584	2,892	0,520
Xofigo	1,667	0,644	4,311	0,292
CTx	1,933	0,815	4,584	0,134
CTx Summe	Reference	Reference	Reference	0,420
CTx Summe (1)	1,846	0,729	4,676	0,196
CTx Summe (2)	1,504	0,559	4,044	0,418
Docetaxel	1,504	0,672	3,366	0,321
Cabazitaxel	1,400	0,608	3,226	0,430
LK-Metastasen	0,508	0,164	1,574	0,240
Knochen-Metastasen	953599168	0,000	-	0,999
Leber-Metastasen	<b>3,000</b>	<b>1,167</b>	<b>7,712</b>	<b>0,023</b>
Lungen- Metastasen	0,500	0,129	1,938	0,316
Hirn- Metastasen	<b>7,886</b>	<b>0,849</b>	<b>73,243</b>	<b>0,069</b>
Weichteil-Metastasen	0,892	0,156	5,104	0,898
Nebennieren-Metastasen	1,838	0,249	13,586	0,551
PSA 1	1,000	1,000	1,001	0,139
GFR1	1,008	0,988	1,029	0,440
AP1	1,001	1,000	1,002	0,191
Leuko1	0,872	0,701	1,084	0,216
Erythrozyten	<b>0,497</b>	<b>0,251</b>	<b>0,985</b>	<b>0,045</b>
HB	<b>0,812</b>	<b>0,653</b>	<b>1,011</b>	<b>0,063</b>
Thrombozyten	0,999	0,995	1,004	0,825
Testosteron	0,944	0,663	1,345	0,751
DRQ	1,320	0,927	1,879	0,123
Anzahl Zyklen mehr 1	<b>0,058</b>	<b>0,016</b>	<b>0,217</b>	<b>0,000</b>

**Tabelle 13:** Darstellung der Ergebnisse der univariablen binär logistische Regression unter Angabe der OR, dem 95% Konfidenzintervall sowie des p-Wertes. Werte für signifikante Parameter sind Fett geschrieben sowie grün unterlegt. Zusätzlich sind hier die Werte der Parameter, für die  $p \leq 0,1$  galt, Fett geschrieben und blau unterlegt. Da 100% eine ADT hatten, wurde diese Variable nicht analysiert.

In der univariablen binär logistischen Regression für das PFS waren das Auftreten von Lebermetastasen (OR: 3,000; 95% CI: 1,167-7,712;  $p=0,023$ ), die Erythrozytenzahl (OR: 0,0497; 95% CI: 0,251-0,985;  $p=0,045$ ) und die Anzahl der verabreichten Zyklen, wenn sie  $>1$  waren (OR: 0,058; 95% CI: 0,016-0,217;  $p<0,001$ ), signifikant. Des Weiteren waren die Parameter Hb

(OR: 0,812; 95% CI: 0,653-1,011; p=0,063), das Auftreten von Hirnmetastasen (OR: 7,886; 95% CI: 0,849-73,246; p=0,069) und der initiale PSA-Wert (OR: 0,995; 95% CI: 0,988-1,001; p=0,096) tendenziell signifikant mit  $p < 0,1$ . Die Ergebnisse der univariablen binär-logistischen Regression für das PFS sind in **Tabelle 13** dargestellt.

Auch hier wurde nur ein Wert der beiden Erythrozytenzahl und Hb genommen. Hierfür wurden für beide Parameter ROC-Analysen vorgenommen. Die AUC betrug bei beiden Parameter **0,6**. Um die Analyse konsistenter zu machen, wurde wie bei der Analyse bezüglich des OS für Hb entschieden.

Da der initiale PSA-Wert nur bei 66 Patienten vorhanden war und dieser Parameter dadurch für die multivariable binär logistische nicht miteinbezogen werden kann, bleibt Hb der einzige kontinuierliche Parameter. Dieser musste zunächst binärisiert werden. Der optimale Cutoff nach Youden-Index lag hierfür bei 13,50; da das aber fast alle Patienten betrifft, wurde eine alternative Cutoff-Rechnung nach der kleinsten Quadratsumme vorgenommen, wonach der optimale Cutoff bei 11,65 lag, welcher aufgerundet 11,70 beträgt. Dieser Cutoff wurde im Weiteren verwendet.

#### Multivariable binär logistische Regression für PFS

	<b>Odds Ratio</b>	<b>95%CI low</b>	<b>95% CI high</b>	<b>P value</b>
<b>Anzahl Zyklen mehr</b>	<b>0,068</b>	<b>0,018</b>	<b>0,261</b>	<b>0,000</b>
<b>Hirn-Met</b>	5,905	0,508	68,673	0,156
<b>Hep</b>	1,984	0,639	6,155	0,236
<b>Hb1</b>	0,934	0,716	1,219	0,617

**Tabelle 14.1:** Darstellung der Ergebnisse der multivariablen binär logistischen Regression mit dem kontinuierlichen Parameter Hb unter Angabe der OR, des 95% Konfidenzintervalls sowie des p-Wertes. Werte der signifikanten Parameter sind Fett geschrieben, sowie grün unterlegt.

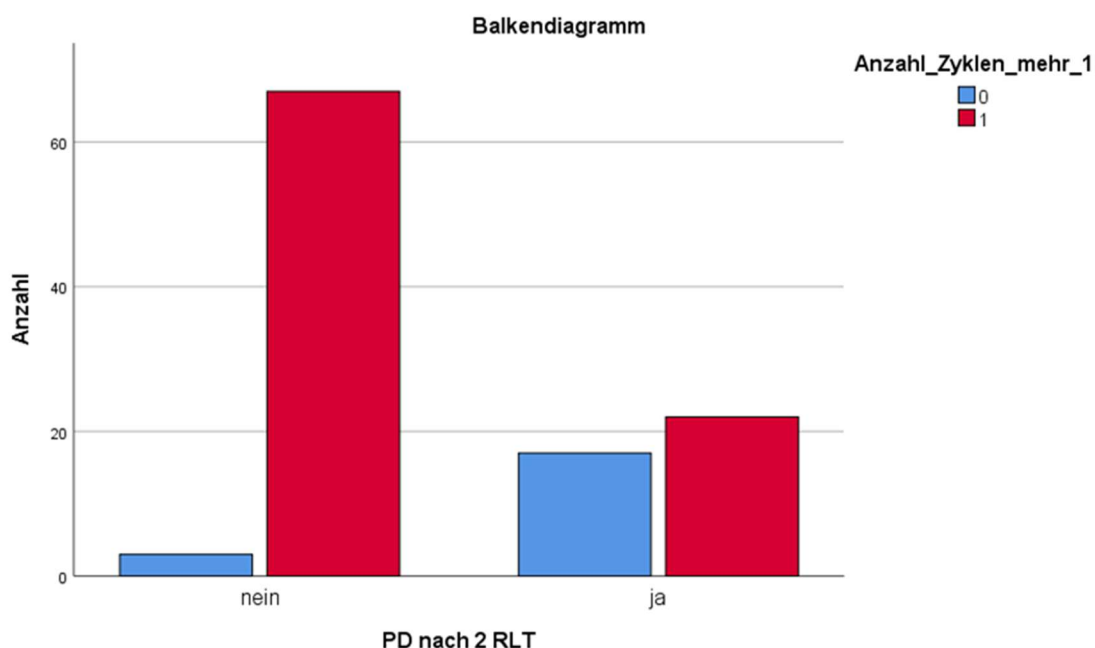
	<b>Odds Ratio</b>	<b>95%CI low</b>	<b>95% CI high</b>	<b>P value</b>
<b>Anzahl Zyklen mehr</b>	<b>0,065</b>	<b>0,017</b>	<b>0,254</b>	<b>0,000</b>
<b>Hirn-Met</b>	6,646	0,590	74,904	0,125
<b>Hep</b>	2,114	0,685	6,528	0,193
<b>Hb1</b>	0,976	0,375	2,538	0,960

**Tabelle 14.2:** Darstellung der Ergebnisse der multivariablen binär logistischen Regression mit dem binärisierten Parameter Hb = 11,7 unter Angabe der OR, des 95% Konfidenzintervalls sowie des p-Wertes. Werte der signifikanten Parameter sind Fett geschrieben, sowie grün unterlegt.

Die multivariable binär logistische Regression für das PFS wurde zunächst mit Hb als kontinuierliche Variable durchgeführt. Die Ergebnisse sind in **Tabelle 14.1** dargestellt. Hierbei

war lediglich die Anzahl der Zyklen, sollten sie >1 betragen (OR: 0,068; 95% CI: 0,018-0,261;  $p < 0,001$ ), signifikant. Mit einem Nagelkerke-R<sup>2</sup>-Wert von **0,334** kann die Variable allerdings nur 33,4% der Varianz erklären. Somit wurde die multivariable binär logistische Regression erneut mit Hb binärisiert bei 11,7 durchgeführt. Die Ergebnisse sind in **Tabelle 14.2** dargestellt. Auch hier war nur die Anzahl der Zyklen >1 (OR: 0,065; 95% CI: 0,017-0,254;  $p < 0,001$ ) signifikant. Der Nagelkerke-R<sup>2</sup>-Wert hat sich nicht verbessert.

In **Abbildung 12** ist ein Balkendiagramm dargestellt, welches das laborchemische PFS (PD nach 2. RLT) mit dem signifikanten Parameter „Anzahl Zyklen > 1“ gegenüberstellt. Diese veranschaulicht, dass Patienten, die keinen „progress Disease“ hatten (70), eine überwiegende Mehrheit (67) mehr als einen Zyklus RLT erhalten haben, wohingegen nur drei Patienten einen einzigen Zyklus hatten. Unter den Patienten, bei denen ein „progress Disease“ aufgetreten ist (39) lässt sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Anzahl der Zyklen erkennen (17 vs. 22). Ferner wurde dabei ein exakter Test nach Fisher durchgeführt. Die zweiseitige exakte Signifikanz liegt hierbei bei  $< 0,001$ .



**Abbildung 12:** Darstellung des Parameters Anzahl Zyklen RLT bezogen auf biochemisches PFS durch ein Balkendiagramm. Hierbei versteht sich der rote Balken als die Anzahl der Patienten mit mehr als einem Zyklus RLT, wohingegen der blaue Balken die Anzahl Patienten mit nur einem Zyklus RLT widerspiegelt.

## Diskussion

Die RLT mit  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA bei Patienten mit mCRPC ist eine vergleichsweise neue Therapie. Die Daten der ersten Patienten mit mCRPC, die mit  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA behandelt wurden, wurden erst 2015 im Rahmen retrospektiver Analysen und Dosimetrien publiziert (Delker et al., 2016). Die erste multizentrische prospektive randomisierte Studie veröffentlichte kürzlich ihre Ergebnisse. Die VISION PHASE III Studie (Rahbar et al., 2019) wurde 2019 als größte prospektive Analyse von 831 mCRPC Patienten über die Effektivität der RLT mit  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA im Vergleich zum Best supportive Care in Auftrag gegeben. Hierbei waren die primären Endpunkte das radiographische PFS und das OS. Mitte 2021 wurden dann die Ergebnisse veröffentlicht (Sartor et al., 2021). Über einen Beobachtungszeitraum von 20,9 Monaten zeigte sich ein signifikant längeres radiographisches PFS bei den Patienten, die eine Lu-177-PSMA Therapie erhalten haben (**8.7 vs. 3.4 Monate HR: 0.40; 99.2% CI, 0.29 - 0.57; P<0.001**). Ebenfalls zeigte sich ein signifikant längeres OS bei dieser Patientenpopulation, (**15.3 vs. 11.3 Monate HR: 0.62; 95% CI, 0.52 - 0.74; P<0.001**) (Sartor et al., 2021). Eine weitere prospektive Analyse validierte vor kurzem die zuvor bereits in vielen retrospektiven Studien gezeigte Effektivität und Sicherheit der RLT mit  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA bei 254 Patienten. Hierbei wurde ein laborchemisches PSA-PFS von 5.5 Monaten (**95% CI 4.4-6.6**) sowie ein OS von 14.5 Monaten (**95%CI 11.5-17.5**) gezeigt. Schwerwiegendere Nebenwirkungen (Grad 3/4) wurden nur bei wenigen Patienten beschrieben und bestanden ausschließlich in Veränderungen des Blutbildes (Anämie (7.1%), Thrombozytopenie (4,3%) und Lymphozytopenie (2,8%)) (Khreish et al., 2022). Unter einer Grad 1/2 Xerostomie litten weiterhin 20,9% der Patienten. Dies bestätigt ebenfalls die Verteilung der Nebenwirkungen aus retrospektiven Analysen (Rahbar et al., 2017).

Dies veranschaulicht die Notwendigkeit der prospektiven Validierung retrospektiver Studien, um diese noch neue Therapieform in dem klinischen Alltag zu integrieren. Auch bei unserer Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Analyse, für die eine prospektive Validierung bereits nach den ersten Ergebnissen in unserer Arbeitsgruppe in Arbeit gegeben wurde.

DRQ als prognostischer Faktor

Wieso kann der DRQ ein prognostischer Faktor für OS bei vielen Tumoren sein?

Der Quotient der Leberwerte GOT bzw. AST und GTP bzw. ALT ergibt den DRQ. Dieser Quotient wird in erster Linie als Maß für eine Leberzellschädigung genutzt. Ein DRQ <1 spricht dabei für

einen eher geringen Leberschaden, wohingegen ein DRQ >1 eher für einen schwerwiegenderen spricht. Der dimensionslose Normwert für den DRQ liegt dabei leicht unter 1 (Halwachs-Baumann & Halwachs-Baumann, 2011). Zugrunde liegt eine unterschiedliche Lokalisation der Enzyme in den Hepatozyten und die damit verbundene, jeweilig unterschiedliche Freisetzungswahrscheinlichkeit bei Schädigungen bestimmter Schwere (Halwachs-Baumann & Halwachs-Baumann, 2011). Darüber hinaus ist GOT nicht leberspezifisch, sondern kommt auch in weiteren Geweben vor (Löffler et al., 2014a) (Halwachs-Baumann & Halwachs-Baumann, 2011). GOT und damit auch der DRQ erhöhen sich also, wenn eine vermehrte Freisetzung von intrazellulären Enzymen in Geweben wie Gehirn, Pankreas, Leber oder Lunge auftritt (Halwachs-Baumann & Halwachs-Baumann, 2011). Dies kann der Fall sein, wenn Tumorgewebe oder tumorumgebendes Gewebe stark wächst, wie es bei lokal fortgeschrittenen Stadien der Fall ist (Mierke, 2018). So lässt sich in mehreren Tumorentitäten zeigen, dass ein erhöhter DRQ die Prognose oder auch die Prädiktion verschlechtert, z.B. beim Pankreaskarzinom (Riedl et al., 2020), Nierenzellkarzinom (Bezan et al., 2015), Kopf-Hals-Tumoren (Takenaka et al., 2016), Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus (Huang et al., 2017), Urothelkarzinom (Nishikawa et al., 2016) und PC (H. Wang et al., 2017).

#### Andere Tumore und DRQ

Bei den Analysen aus diesen Arbeiten fällt auf, dass teilweise sehr hohe Fallzahlen verwendet wurden. So untersuchte Bezan et al. (Bezan et al., 2015) mit einer Fallzahl von 698 die Daten der meisten Patienten unter den genannten Arbeiten. Auch Huang et al. (Huang et al., 2017) und Wang et al. (H. Wang et al., 2017) analysierten mit einer Fallzahl von 447 bzw. 438 deutlich mehr Patientendaten als wir in unserer Arbeit. Riedl et al. (Riedl et al., 2020), Takenaka et al. (Takenaka et al., 2016) und Nishikawa et al. (Nishikawa et al., 2016) sind bezüglich ihrer Fallzahl von 202, 167 und 109 vergleichbar mit unserer Fallzahl von ebenfalls 109 Patienten. Die unterschiedlichen Fallzahlen sind hierbei stark von der Häufigkeit der analysierten Patientengruppen abhängig. So finden sich beispielsweise bedeutend mehr Patienten im gleichen Untersuchungszeitraum, welche allgemein mit einem PC (H. Wang et al., 2017) diagnostiziert wurden, als Patienten mit mCRPC, welche eine Therapie mit <sup>177</sup>Lu-PSMA erhalten haben. In allen Publikationen wurde der DRQ binärisiert. Die Cutoff-Werte lagen dabei zwischen 0,82 (Huang et al., 2017) und 2,30 (Takenaka et al., 2016). Die meisten dieser Arbeiten nutzen wie unsere Arbeit statistische Methoden um den Cutoff-Wert zu bestimmen, wie zum Beispiel ROC-Analysen, den Youden-Index oder Recursive partitioning Analysis

(Bezan et al., 2015) (Takenaka et al., 2016) (Nishikawa et al., 2016) (H. Wang et al., 2017). Riedl et al. (Riedl et al., 2020) und Huang et al. (Huang et al., 2017) hingegen nutzen hierfür die 75. Perzentile bzw. den Medianwert in dem Patientenkollektiv. In **Tabelle 15** sind die Arbeiten inklusive unserer Arbeit anhand deren statistischer Charakteristika dargestellt.

<b>Autor</b>	<b>OS /PFS</b>	<b>Entität</b>	<b>N</b>	<b>Cutoff</b>	<b>Methode</b>	<b>HR</b>	<b>95% CI</b>	<b>p-Value</b>
Riedl et al. (Riedl et al., 2020)	OS	Pankreas	202	1,230	75. Perzentile	1,32	1,00-1,75	0,047
Bezan et al. (Bezan et al., 2015)	PFS	Nierenzelle	698	1,260	ROC-Analyse	1,76	1,34-2,32	<0,001
Takenaka et al. (Takenaka et al., 2016)	OS	Kopf-Hals	167	2,300	RPA-Analyse	1,36	1,08-1,68	0,01
Huang et al. (Huang et al., 2017)	OS	Ösophagus	447	0,820	Medianwert	0,59	0,46-0,77	<0,001
Nishikawa et al. (Nishikawa et al., 2016)	PFS	Urothel	109	1,300	Youden-Index	4,21	1,95-9,08	<0,001
Wang et al. (H. Wang et al., 2017)	PFS	Prostata	438	1,325	ROC-Analyse	2,39	1,53-3,73	<0,001
Miyake et al. (Miyake et al., 2018)	OS	mCRPC	74	1,350	Median	0,30	-	0,042
Unsere Arbeit	OS	mCRPC	109	2,177	ROC-Analyse	2,25	1,26-4,01	<0,01

**Tabelle 15:** Darstellung ausgewählter Publikationen zu verschiedenen Tumorentitäten und dem prognostischen DRQ unter Angabe der statistischen Methodik zur Cutoff Auswahl, dem Cutoff selber, HR, 95%CI und des p-Wertes.

Die Hazard-Ratio gibt das Risikoverhältnis der beiden Subgruppen an, die durch den Cutoff Wert voneinander getrennt sind. Im Vergleich mit den in **Tabelle 15** aufgeführten Arbeiten lässt sich unsere Hazard Ratio mit 2,25 relativ weit oben einordnen. Grundsätzlich ergibt sich aus einer hohen Hazard Ratio eine größere Relevanz. Dadurch steigt bei hoher Hazard Ratio das Risiko, von Patienten mit einem hohen DRQ, ein kürzeres OS zu haben deutlich an. Kleinere Hazard Ratio >1 sprechen für einen geringeren Anstieg des Risikos. Bei einer Hazard Ratio <1 muss, um hier einen Vergleich ziehen zu können, der Kehrwert gebildet werden. Somit zeigt sich bei Nishikawa et al. (Nishikawa et al., 2016), Miyake et al. (Miyake et al., 2018) und Wang et al. (H. Wang et al., 2017) ein vergleichbar hohes Risiko mit einer HR von 4,21,

1/0,30 = 3,3 und 2,39. Alle anderen Arbeiten haben eine Hazard Ratio unter der von uns ermittelten HR von 2,25.

#### mCRPC, Chemotherapie und DRQ

Miyake et al. (Miyake et al., 2018) untersuchte erstmals den Einfluss des DRQ auf das mCRPC. Hierbei wurde das OS von 74 Patienten, welche unter einem mCRPC litten und eine Cabazitaxel Therapie erhielten, ermittelt. Die Ergebnisse dieser Arbeit beschrieben den DRQ als einen unabhängigen Prognosefaktor. Bei der multivariablen Cox-Regression ergab sich dabei eine Hazard Ratio von 0,3 und ein p-Wert von 0,042. Das 95%ige Konfidenzintervall wurde hierbei nicht angegeben. Die Hazard Ratio bei Miyake et al. (Miyake et al., 2018) ist kleiner als 1,0, da bei der Binärisierung ein DRQ unter dem verwendeten Cutoff-Wert mit „JA=1“ und ein DRQ über dem verwendeten Cutoff-Wert mit „Nein=0“ gesetzt wurde. In dieser Arbeit wurde der Cutoff-Wert konträr zu unserer Arbeit definiert. Der verwendete Cutoff-Wert von Miyake et al. (Miyake et al., 2018) lag bei 1,35 und entsprach dem Median des Patientenkollektivs. In unserem Patientenkollektiv entsprach der Median 1,71. Es wurde allerdings ein signifikant errechneter Cutoff bei 2,177 gewählt.

#### mCRPC und RLT mit <sup>177</sup>Lu-PSMA

Wir konnten mit unserer Analyse aufzeigen, dass der prätherapeutische Quotient aus GOT und GTP einen signifikanten Einfluss auf das OS von Patienten hat, welche unter einem mCRPC leiden und mit einer RLT mit <sup>177</sup>Lu-PSMA therapiert werden. Dabei ist ein optimaler Cutoff des Parameters bei 2,177 errechnet worden. In der multivariablen Cox-Regression ergaben sich dabei eine Hazard Ratio von 2,249 bei einem 95%igem Konfidenzintervall von 1,262-4,009 und ein signifikanter p-Wert von <0,01. Damit stellt es einen unabhängigen Prognosefaktor dar. Dies lässt sich durch den Unterschied bezüglich des OS in den Subgruppen mit niedrigem und hohem DRQ (**7,28 vs. 22,16 Monate**; HR: 2,249; 95% CI: 1,262-4,009; p<0,01) (**Abbildung 9**) veranschaulichen. Zudem ist anzumerken, dass durch die multivariablen Cox-Regression die Unabhängigkeit des DRQ von weiteren Parametern geprüft wurde. So lässt sich bestätigen, dass der DRQ auch unabhängig von einer Beteiligung der Leber in der Metastasierung oder der Konzentration der alkalischen Phosphatase einen eigenständigen prognostischen Wert hat. Die Einnahme von hepatisch eliminierten Schmerzmitteln wurde nicht erhoben, da anamnestische Angaben fehlten – somit konnte keine Unabhängigkeit von diesem Parameter überprüft werden.

Chemotherapie und Lebermetastasen als weitere prognostische Faktoren

### Chemotherapie

Neben dem DRQ konnte gezeigt werden, dass auch eine bereits erfolgte taxanhaltige Chemotherapie ein prognostisch ungünstiger Faktor bezogen auf das OS ist (**22,16 vs. 10,85 vs. 13,44; HR: 2,562; 95% CI: 1,409-4,660; p<0,01**) (**Abbildung 10**). Damit konnte das Ergebnis früherer Studien von Kessel et al. (Kessel et al., 2019) und Ahmadzadehfar et al. (Ahmadzadehfar et al., 2020) auch an unserem Patientenkollektiv bestätigt werden. In unserer Analyse wird weiterhin unterschieden, wie viele Linien taxanhaltiger Chemotherapie ein Patient mit mCRPC erhalten hat, bevor er eine RLT bekommen hat. In der univariablen Cox-Regression wurde dabei ersichtlich, dass sich das OS mit zunehmender Summe erhaltener Zyklen Chemotherapie verkürzt. Da in der multivariablen Cox-Regression die einzelnen Summen nicht unabhängig voneinander sind, ist auch nur der Parameter „CTx\_Summe (1)“ multivariabel signifikant. Dieses Ergebnis kann so interpretiert werden, dass die Gabe von Chemotherapie ungünstig für das OS von Patienten mit mCRPC, die eine RLT erhalten haben, ist und sich das OS bei einer weiteren Linie nochmals verschlechtert. Allerdings muss hierbei auch berücksichtigt werden, dass Patienten mit einem PC, welche eine oder bereits mehrere Linien taxanhaltiger Chemotherapie erhalten haben, durchschnittlich in ihrer Erkrankung weiter fortgeschritten sind, da erst die therapeutischen Möglichkeiten der radikalen Prostatektomie, der Radiatio der Prostataloge oder der Androgendeprivationstherapie ausgeschöpft werden sollen (Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, 2019). Somit liegt dieser Aussage der Kausalitätsbias zugrunde, dass Patienten, welche vor der RLT mit <sup>177</sup>Lu-PSMA mindestens eine Linie Chemotherapie erhalten haben, durch ihr fortgeschritteneres PC ohnehin schon mit einem schlechteren Outcome assoziiert sind. Dadurch würde sich ebenfalls das niedrigere OS von Docetaxel- oder Cabazitaxel-vortherafierten Patienten erklären lassen. Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass häufig bei fortgeschritteneren PC klinisch relevante Prognosefaktoren wie z.B. der PSA-Wert, der Gleason Score oder das Tumolvolumen erhöht sind, was direkt die Prognose bezüglich des OS negativ beeinflusst (Bostwick et al., 2000).

Wir konnten in unserer Arbeit zeigen, dass der Einfluss bereits erfolgter taxanhaltiger Chemotherapien auf das OS von mCRPC Patienten unabhängig von dem Einfluss einiger relevanter Prognosefaktoren wie z.B. dem Gleason Score oder dem PSA-Wert ist. Jedoch muss berücksichtigt werden, dass nicht alle möglichen Prognosefaktoren in unsere Analyse mit eingeflossen sind. So wurde beispielsweise der ECOG-Status, das Tumolvolumen oder die Zeit



zwischen Erstdiagnose des PCs bis zu einer ggf. erhaltenen Chemotherapie und der Therapie mit  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA nicht untersucht, da die Überprüfung bereits untersuchter Parameter, in unserer Arbeit der sekundären Zielsetzung entsprach und nicht alle notwendigen Daten für eine Analyse vorlagen. Um sicher schlussfolgern zu können, dass die Verabreichung einer Chemotherapie prognostisch ungünstig ist für Patienten mit mCRPC, wenn sie im weiteren Verlauf eine RLT erhalten, sind weitere Analysen notwendig.

In nationalen und internationalen Leitlinien wurde die Indikation für eine taxanhaltige Chemotherapie von Patienten mit mCRPC eindeutig geregelt (Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, 2019) (Cookson et al., 2013). Durch unsere Ergebnisse lässt sich jedoch zumindest die Frage stellen, ob für die neue Therapiemöglichkeit mit  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA nicht ebenfalls einen festen Platz im Therapiealgorithmus des mCRPC zugeordnet werden sollte. Nach heutigem Stand ist die allgemeine Zulassung der Therapie mit  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA bei mCRPC bereits beantragt und wird aktuell in den Fachgesellschaften diskutiert. Ferner lassen unsere Ergebnisse die Frage zu, ob die Therapie mit  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA sogar noch vor der taxanhaltigen Chemotherapie für Patienten empfohlen werden kann, die bestimmte Voraussetzungen erfüllen, wie z.B. einen prognostisch günstigen DRQ.

Aktuell sehen die o.g. Leitlinien den Einsatz der RLT erst nach Versagen der zugelassenen Standardtherapien (2. Generation der ADT und Chemotherapie mit Docetaxel und Cabazitaxel). Da die hier vorliegenden eigene Studiendaten zeigen, dass sich das Outcome von Patienten mit mCRPC, welche eine RLT erhalten mit jeder Linie Chemotherapie verschlechtert, könnte in Betracht gezogen werden, die RLT auch schon früher im Verlauf der Erkrankung beziehungsweise auch vor der Chemotherapie bzw. nach einer Linie CTX einzusetzen. Eine Studie von Barber et al. (Barber et al., 2019) untersuchte den Zusammenhang von taxanhaltiger Chemotherapie mit dem Outcome einer RLT mit  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA bei 167 Patienten, wovon 83 keine taxanhaltige Chemotherapie erhalten haben. Hierbei konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit erfolgter taxanhaltiger Chemotherapie mehr Knochenmetastasen, höhere PSA Werte sowie ein schlechteres OS (10,7 vs. 27,1 Monaten) und PFS (6,0 vs. 8,8 Monaten) auftraten, was die Fragestellung nach dem optimalen Zeitpunkt der verschiedenen therapeutischen Möglichkeiten ebenfalls, zu unseren Ergebnissen, berechtigt. Unterstützend konnte eine Studie von Hofman et al. (Hofman et al., 2021) in den ersten Teilergebnissen einer prospektiven Multicenter Studie aktuell zeigen, dass eine RLT im Vergleich zu Cabazitaxel zu

einem besseren PSA-Ansprechen führte. Hierfür wurden 200 Patienten mit mCRPC, welche bereits eine Chemotherapie Linie mit Docetaxel erhalten haben und im  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT geeignet für eine RLT mit  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA waren, 1:1 randomisiert in zwei Gruppen eingeteilt. Die eine Gruppe erhielt eine weitere Linie Chemotherapie mit Cabazitaxel, während die andere mit einer RLT mit  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA behandelt wurde. Nach einer Follow-up Zeit von 18,4 Monaten konnte gezeigt werden, dass sowohl das radiologische PFS (HR 0.64, 95%CI 0.46-0.88;  $p = 0.007$ ; 160 events) als auch das biochemische PFS, gemessen an PSA-Ansprechen (HR 0.60 95%CI 0.44-0.83;  $p = 0.002$ ; 172 events), signifikant länger war bei der RLT Gruppe verglichen mit der Cabazitaxel Gruppe. Des Weiteren konnte eine stärkere Reduktion von Schmerzen, Fatigue-Symptomatik, Insomnie, soziale Funktionalität und Durchfall bei Patienten, welche eine RLT erhalten haben, gezeigt werden, sodass bei dieser Patientenkohorte die RLT nach einmaliger Chemotherapie Linie mit Docetaxel in keinem der untersuchten Kriterien einer weiteren Linie Chemotherapie mit Cabazitaxel unterlegen war (Hofman et al., 2021). Insbesondere an so einem Kollektiv (RLT vor Chemotherapie) ist die Validierung des DRQ hoch interessant. Die Auswertung des OS bei den Subgruppen von Hofman et al. (Hofman et al., 2021) ist zum jetzigen Zeitpunkt noch ausstehend, da 110 der 200 Patienten noch am Leben waren und somit das OS noch nicht berechnet werden konnte.

#### Lebermetastasen

Neben dem DRQ und der Summe erhaltener Chemotherapie-Linien konnte in dieser Arbeit auch gezeigt werden, dass das Vorhandensein von Lebermetastasen einen signifikanten Einfluss auf das OS hat (**16,69 vs. 4,98 Monate; HR: 1,944; 95% CI: 1,089-3,472;  $p < 0,05$** ) (**Abbildung 11**). Dadurch konnten Ergebnisse aus früheren Publikationen von Ahmadzadehfar et al. (Ahmadzadehfar, Scholaut, et al., 2017), Heck et al. (Heck et al., 2019) und Kessel et al. (Kessel et al., 2019) auch bei dem Patientenkollektiv der Charité – Universitätsmedizin Berlin bestätigt werden. Eine Übersicht der statistischen Charakteristika der oben genannten Arbeiten inklusive unserer Arbeit ist in **Tabelle 16** dargestellt.

Arbeit	N	HR	95% CI	p-Wert
Ahmadzadehfar 2017 (Ahmadzadehfar, Schlolaut, et al., 2017)	100	3,20	1,5-7,1	0,02
Heck (Heck et al., 2019)	100	2,10	1,2-3,5	0,006
Kessel(Kessel et al., 2019)	109	2,00	1,2-3,6	0,006
Unsere Arbeit	109	1,94	1,1-3,5	<0,05

**Tabelle 16:** Darstellung der Fallzahl und statistischer Ergebnisse ausgewählter Publikationen, welche Lebermetastasen als prognostischen Faktor bei mCRPC Patienten nach Lu-177-PSMA RLT untersucht haben.

Ferner ist auch hier anzumerken, dass das Auftreten von Lebermetastasen unabhängig von der Höhe des DRQ signifikant mit dem OS vergesellschaftet ist. Dieses Ergebnis widerspricht der initialen Vermutung, dass das Organsystem Leber einen übergeordneten Einfluss bezüglich der Prognose von Patienten mit mCRPC, die mit <sup>177</sup>Lu-PSMA behandelt wurden, hat. In diesem Fall wäre eine Abhängigkeit beider Parameter zu erwarten gewesen.

Eine mögliche Erklärung, weshalb Lebermetastasen im Vergleich mit beispielsweise Knochen- oder Lymphknotenmetastasen einen negativen Einfluss auf das OS haben, ist das Metastasierungsmuster des PC. Während in vielen Fällen zunächst eine lymphogene Metastasierung gefolgt von einer hämatogenen Metastasierung vor allem in Knochen und Lunge erfolgt, ist eine hepatische Metastasierung mit 25% relativ selten, zumindest in Autopsiebefunden (Bubendorf et al., 2000) zu finden, was die Schlussfolgerung erlaubt, dass die Metastasierung in die Leber eher später im Krankheitsverlauf der PC erfolgt. Sodass auch hier, ähnlich wie bei dem Einfluss der vorherigen Chemotherapie Linien ein Kausalitätsbias zugrunde liegen könnte, dass ein fortgeschritteneres PC ohnehin schon mit einem schlechteren Outcome assoziiert ist. Auch hier besteht demnach ein Bedarf an weiteren Analysen.

Anzumerken ist hierbei, dass die Verteilung der Häufigkeiten der Metastasen Lokalisation in unserer Arbeit zwar weitestgehend deckungsgleich mit den etwa 1.600 Autopsiebefunden von Bubendorf et al. (Bubendorf et al., 2000) ist, jedoch Lungenmetastasen in unserem Patientenkollektiv mit etwa 12% deutlich unter den 46% von Bubendorf et al. (Bubendorf et al., 2000) liegen.

### Anzahl Zyklen RLT und PSA Werte

Zwar sind die Anzahl der erhaltenen Zyklen und der prätherapeutische PSA-Wert in der univariablen Analyse signifikant, konnte jedoch deutlich gezeigt werden, dass das Risiko, welches damit einhergeht, über den Beobachtungszeitraum nicht gleichverteilt ist. So ist das Risiko für ein kurzes OS bei Patienten mit hohen prätherapeutischen PSA-Werten kurz nach Beendigung der RLT mit  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA erhöht. Die Patienten, welche diesen kurzen Zeitraum nach der Therapie allerdings überleben, haben bezüglich ihres OS in etwa die gleiche Prognose, wie Patienten mit niedrigeren prätherapeutischen PSA Werten. Ähnlich verhält es sich mit der Anzahl erhaltener Zyklen einer RLT (Siehe proportional Hazard Assumption).

### Prädiktive Faktoren für das mCRPC

Obwohl in der multivariablen Cox-Regression gezeigt werden konnte, dass der DRQ ein relevanter prognostischer Faktor in dem untersuchten Patientenkollektiv darstellte, waren die Ergebnisse der uni- und multivariablen binär logistischen Regression für den DRQ nicht signifikant (**OR: 1,320; 95% CI: 0,927-1,879; p=0,123**) (Tabelle 13). Somit war der DRQ in dem hier analysierten Patientenkollektiv ein relevanter prognostischer, aber kein prädiktiver Faktor. Die gleiche Schlussfolgerung machte auch Miyake et al. 2018 (Miyake et al., 2018) bei einem japanischen Patientenkollektiv von 74 Patienten bzgl. dem DRQ bei Patienten mit mCRPC. Hierbei war die untersuchte Therapie allerdings, im Gegensatz zur RLT mit  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA, die taxanhaltige Chemotherapie.

Ferner konnte gezeigt werden, dass von den untersuchten Parametern keiner einen zuverlässigen, prädiktiven Faktor darstellt, um das laborchemische PFS vorherzusagen. Lediglich die Anzahl der Zyklen war bei der multivariablen binär logistischen Regression signifikant, da sowohl unter Verwendung des kontinuierlichen Parameters Hb (**OR: 0,068; 95% CI: 0,018-0,261; p<0,001**) (Tabelle 14.1) als auch binärisiert bei Hb=11,7 (**OR: 0,065; 95% CI: 0,017-0,254; p<0,001**) (Tabelle 14.2) das Signifikanzniveau von p<0,05 unterschritten wurde. Dieser signifikante Parameter eignet sich aber nicht dazu, die Varianz zuverlässig zu erklären, da der überprüfte Nagelkerke-R<sup>2</sup>-Wert bei 0,334 liegt somit nur 33,4% der Varianz erklären kann und dadurch die Vorhersagekraft dieses Parameters gering ist.

Dieses Ergebnis deckt sich mit der Datenlage der Onlinedatenbank Pubmed. Führt man eine Literaturrecherche zur „**Radioligand therapy**“ und „ **$^{177}\text{Lu}$ tetium-PSMA**“ unter Verwendung verschiedener Schreibweisen durch und kombiniert diese durch den MeSH Operator „**AND**“

mit „**Overall Survival**“ und/oder „**prognostic factors**“, erhält man **79** (36+43) Treffer. Kombiniert man die „Radioligand therapy“ und „<sup>177</sup>Lutetium-PSMA“ durch den MeSH Operator „AND“ mit „**Progression Free Survival**“ und/oder „**predictive factors**“ erhält man nur **24** (18+6) Treffer. Unter diesen 24 Treffern für prädiktive Faktoren bzw. PFS werden das Auftreten von viszeralen Metastasen sowie eine PSA Reduktion um >50% als prädiktive Faktoren von Heck et al. (Heck et al., 2019) beschrieben, was an dem hier verwendeten Patientenkollektiv allerdings nicht gezeigt werden konnte. Ferner war die prätherapeutische Konzentration von Thrombozyten im Gegensatz zu Ferdinandus et al. (Ferdinandus et al., 2017) ebenfalls nicht signifikant. Derselbe Autor fand in seinem Patientenkollektiv auch die regelmäßige Einnahme von Schmerzmedikamenten als einen prädiktiven Parameter heraus. Rathke et al. 2020 (Rathke et al., 2020) konnte zeigen, dass eine binärisierte LDH-Konzentration bei 342 U/L einen signifikanten prädiktiven Parameter in seinem Patientenkollektiv darstellte. In unserem Patientenkollektiv wurden diese beiden Parameter nicht ausreichend erhoben, um eine aussagekräftige statistische Auswertung durchzuführen. Daher konnte hierzu keine Aussage getroffen werden.

#### ECOG Status

Der ECOG Performance Status wurde in mehreren Publikationen untersucht. Ahmadzadehfar et al. (Ahmadzadehfar et al., 2020) konnte zeigen, dass dieser als signifikanter prognostischer Faktor mit dem OS von Patienten mit mCRPC, die eine RLT erhalten haben, verknüpft ist. Das mediane OS in dieser Publikation (Ahmadzadehfar et al., 2020) ist mit 11,1 Monaten verglichen mit dem medianen OS in unserer Analyse von 14,098 Monaten (95% CI: 10,304-17,893) geringer. Ein hierfür möglicher Grund könnte ein schlechterer medianer ECOG Status der Patienten sein, so wäre es aufschlussreich gewesen, den ECOG Status der Patienten zu erheben und diesen mit dem ECOG Status weiterer Publikationen in den Vergleich zu setzen. Der Grund dafür, den ECOG Status bei unserer Analyse nicht mit in die statistische Auswertung zu nehmen, war, dass nur bei sehr wenigen Patienten ein entsprechender Wert im Datenerfassungssystem der Charité eingetragen wurde.

#### Tumormarker

Der wichtigste Tumormarker für das PC ist der PSA-Wert (Gasser, 2019a). Es gibt jedoch, insbesondere beim metastasierten PC neben PSA noch weitere relevante Tumormarker. In unserer Arbeit zeigten sich Knochen-, Lymphknoten- und Lebermetastasen als häufigste

Metastasen (siehe Tabelle 11), was sich mit den Ergebnissen anderer Publikationen deckt (Ahmadzadehfar et al., 2020) (Ferdinandus et al., 2017). Die Konzentration sowohl von LDH als auch ALP setzen sich aus den Konzentrationen der verschiedenen Isoenzyme zusammen (Halwachs-Baumann & Halwachs-Baumann, 2011). Dabei findet sich für ALP unter anderem sowohl ein knochenspezifisches als auch ein leberspezifisches ALP, sodass dieser Marker mit den häufigsten Metastasen des PC direkt korreliert (Halwachs-Baumann & Halwachs-Baumann, 2011). LDH hingegen ist zytoplasmatisches Enzym, welches in allen Geweben vorkommt, sodass LDH als ein allgemeiner Marker für Zelluntergang gesehen werden kann (Halwachs-Baumann & Halwachs-Baumann, 2011). Da es auch bei Metastasen im Rahmen eines PC zu Zelluntergang kommt, ist auch dieser Marker, wenn auch weniger spezifisch, für das PC geeignet.

Yordanova et al. (Yordanova et al., 2020) konnte an 137 Patienten retrospektiv zeigen, dass der Tumormarker ALP ein signifikanter prognostischer Faktor in dem untersuchten Patientenkollektiv ist. Auch Rahbar et al. (Rahbar et al., 2018) und Bräuer et al. (Bräuer et al., 2017) konnten einen signifikanten Zusammenhang zwischen ALP und dem OS des untersuchten Patientenkollektivs zeigen. Des Weiteren wurde in der Publikation von Yordanova et al. (Yordanova et al., 2020) deutlich, dass auch der Tumormarker LDH einen signifikanten prognostischen Faktor darstellt. Ferner stellte die LDH-Konzentration in der Analyse von Heck et al. (Heck et al., 2019) einen signifikanten prädiktiven Faktor für das PFS dar. Da die ALP- und LDH-Konzentrationen bei den hier untersuchten Patienten nicht regelmäßig abgenommen wurde, konnte LDH hier nicht analysiert und ALP lediglich für die univariablen Analysen berücksichtigt werden. Univariabel war ALP allerdings, wie auch bei Yordanova et al. (Yordanova et al., 2020), Rahbar et al. (Rahbar et al., 2018) und Bräuer et al. (Bräuer et al., 2017), signifikant für das OS (**HR: 1,001; 95% CI: 1,000-1,001; p=0,003**).

## Studiendesign

### Limitationen

Es handelt sich bei dieser Arbeit um eine retrospektive Analyse. Die herausgearbeiteten Ergebnisse sind demnach zwar aussagekräftig für das untersuchte Patientenkollektiv, können jedoch nicht ohne weiteres auf ein beliebiges Patientenkollektiv übertragen werden. Dazu besteht die Notwendigkeit weiterer auch prospektiver Analysen. Zudem wurden in die statistische Auswertung 109 Patienten miteinbezogen. Die Patientenzahl ist damit etwas höher als die meisten vergleichbaren Studien zu Patienten mit mCRPC. So analysierte Miyake

et al. (Miyake et al., 2018) die Daten von 74 Patienten, Heck et al. (Heck et al., 2019) von 100 Patienten, Rahbar et al. (Rahbar et al., 2018) von 104 Patienten und Ferdinandus et al. (Ferdinandus et al., 2017) und Bräuer et al. (Bräuer et al., 2017) sogar nur von 40 bzw. 59 Patienten. Es gibt jedoch auch Publikationen aus Multi-Center Studien mit einer höheren Fallzahl wie Ahmadzadehfar et al. (Ahmadzadehfar et al., 2020) mit einer Fallzahl von 416 Patienten. Je mehr Patienten in solch eine Analyse einfließen, desto höher ist auch die Repräsentativität und damit auch die externe Validität der Studie, sodass die Aussagekraft der Ergebnisse auch steigt. Ein Grund für die niedrige Fallzahl dieser Publikationen ist die niedrige Prävalenz von Patienten mit mCRPC, die mit RLT behandelt wurden, da zu dieser Therapie erstmalig im Jahr 2015 eine Dosimetrie gemacht worden ist (Delker et al., 2016) und 2016 die erste kleine Studie mit 24 Patienten zur Effektivität und Sicherheit der RLT mit Lu-177-PSMA veröffentlicht wurde (Ahmadzadehfar et al., 2016). Erst im Anschluss daran etablierte sich diese Therapie zunehmend in der klinischen Versorgung.

Eine weitere Limitation ist, dass das PFS hier nur von der laborchemischen Perspektive bezüglich der PSA-Konzentration beleuchtet wurde, wodurch kein Fokus auf das radiographische PFS gelegt wurde und damit nicht das ganze Spektrum des PFS abgedeckt werden konnte. Suman et al. (Suman et al., 2019) hingegen konzentrierte sich auch auf das radiographische PFS und konnte somit zeigen, dass der prätherapeutische Uptake im  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET ein signifikanter prädiktiver Faktor für das PFS, bei mit  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA therapierten mCRPC Patienten, ist.

#### Ausblick Stellenwert DRQ

Die Erkenntnis aus dieser Arbeit könnte in Zukunft dazu führen, dass prätherapeutisch anhand des DRQ entschieden werden kann, ob ein Patient individuell von einer RLT mit  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA bezüglich der Überlebenswahrscheinlichkeit profitieren wird oder nicht. Dazu müsste in einem nächsten Schritt der DRQ im Rahmen einer prospektiven randomisierten Arbeit verblindet erhoben werden, um darauf basierend die Patienten anonymisiert in zwei Gruppen mit hohem und niedrigem DRQ aufzuteilen. Dadurch ließe sich überprüfen, ob das Ergebnis dieser Arbeit sich auch prospektiv auf ein Patientenkollektiv übertragen lässt. Wie man mit Patienten umgehen sollte, die einen hohen DRQ aufweisen, bleibt allerdings offen, da es momentan keine weiteren Alternativen gibt.

Eine Gabe von <sup>225</sup>Actinium-PSMA könnte diskutiert werden. Yadav et al. konnte diesbezüglich bei einem kleinen Patientenkollektiv von 28 Patienten zeigen, dass eine Therapie mit <sup>225</sup>Actinium-PSMA nach erfolgloser <sup>177</sup>Lu-PSMA Therapie bei einigen Patienten zu einer biochemischen Partial Remission (PR) oder Stable Disease (SD) führen kann. Da in dieser Arbeit ein PSA-Anstieg >25% mit einer schlechteren OS assoziiert war (HR: 12.2; 95% CI: 1,276-118; p=0,033) (Yadav et al., 2020) stellt die Therapie mit <sup>225</sup>Ac-PSMA eine vielversprechende Therapiemöglichkeit der mCRPC Patienten dar, wenn eine RLT mit <sup>177</sup>Lu-PSMA nicht erfolgreich war oder ggf. durch prätherapeutische Untersuchung wie z.B. ein Screening auf einen hohen DRQ nahelegen könnte, dass eine RLT mit <sup>177</sup>Lu-PSMA nicht vielversprechend bezüglich des Outcomes ist.

Eine neuere Studie aus dem Jahr 2021 von Feurecker et al. untermauerte diesbezüglich den Therapieerfolg einer <sup>225</sup>Actinium-PSMA Therapie nach erfolgloser RLT mit <sup>177</sup>Lu-PSMA bei 26 Patienten, wovon 17 eine Reduktion der PSA-Konzentration von über 50% erreicht haben (Feurecker et al., 2021).

Ebenso könnte eine Kombination mit verschiedenen Immuntherapien denkbar sein. So zeigte Han et al. in einem Casereport (Han et al., 2020) eine drastische Reduktion des Tumolvolumens in der Bildgebung bei einem Patienten nach 6 Zyklen Pembrolizumab und Immunsystem aktivierender Bestrahlung. Markowski et al. (Markowski et al., 2020) identifizierte 41 Patienten, bei denen nach PD-1-Inhibitor-Gabe, wie z.B. Pembrolizumab, eine PSA-Reduktion >50% festgestellt wurde und untersuchte spezifische molekulare Muster der Tumore, Metastasen und zirkulierender Tumor-DNA. Des Weiteren zeigte Penson et al. (Penson et al., 2020) die Effektivität einer Immuntherapie mit Sipuleucel T, was autologen Leukozyten entspricht, die ex-vivo durch Fusionsproteine aktiviert wurden und dadurch spezifisch Gewebe von PC tangieren: Die mit Sipuleucel-T therapierten Patienten hatten ein längeres OS als die Placebogruppe (25,8 vs. 21,7 Monate; HR: 0,77; 95% CI: 0,61-0,97; p=0,02), was in einer relativen Risikoreduktion von 22% bezüglich des Sterberisikos resultierte (Penson et al., 2020). In Europa ist Sipuleucel T seit Mitte 2015 nicht mehr verfügbar (Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, 2019). Dennoch stellen Immuntherapien, neuerdings insbesondere auch Immuncheckpoint-Inhibitoren wie Pembrolizumab, eine mögliche neue Therapieoption dar.



### Ausblick Zeitpunkt der RLT im Therapiealgorithmus

Um den früheren Einsatz der RLT mit  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA bzw. den Einsatz auch vor einer taxanhaltigen Chemotherapie zu überprüfen, müsste auch in Zukunft im Rahmen weiterer prospektiv randomisierter Studien, wie Hofmann et al. (Hofman et al., 2021), ein direkter Vergleich zwischen Patienten, die mit einer RLT mit  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA und Patienten die mit einer taxanhaltigen Chemotherapie behandelt werden, aufgezeigt werden. Im Verlauf wäre es zusätzlich interessant Patienten, die direkt mit einer RLT behandelt werden, ohne im Vorfeld eine Linie Chemotherapie erhalten zu haben, mit Patienten zu vergleichen, welche eine Chemotherapie mit Docetaxel in erster Linie erhalten haben. Ein Ausblick könnte es sein, die Patienten, die direkt für eine RLT infrage kommen würden unter anderem durch ein Screening auf den DRQ zu identifizieren.

### Schlussfolgerung

Die von uns gezeigte Relevanz des DRQ in Bezug auf das OS könnte in Zukunft dazu führen, dass prätherapeutisch entschieden werden kann, ob ein Patient individuell von der RLT mit  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA bezüglich der Überlebenschance profitieren könnte oder nicht. Allerdings müsste eine Validierung des DRQ auf das OS prospektiv erfolgen, welche nach dieser Arbeit in unserer Arbeitsgruppe bereits initiiert wurde. Des Weiteren steigt dadurch auch der Bedarf an Studien zu alternativen Therapeutischen Möglichkeiten für Patienten, die nicht für die RLT mit  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA geeignet sind.

Ebenfalls konnte gezeigt werden, dass vorangegangene Chemotherapie-Linien prognostisch ungünstig für das OS an dem hier untersuchten Patientenkollektiv waren. Dies lässt die Frage stellen, ob es gerechtfertigt ist, die RLT mit  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA bereits zu einem früheren Zeitpunkt vor der zweiten oder ersten Linie Chemotherapie zu geben. Um diese Diskussion anzustoßen, müssten neben der bekannten Studie von Hofman et al. (Hofman et al., 2021) über den Vergleich mit Cabazitaxel weitere prospektive Analysen folgen, welche Patienten, die zuerst mit Chemotherapie (u.a. auch Docetaxel) behandelt wurden und Patienten, die zuerst mit RLT behandelt wurden, direkt und optimalerweise auch prospektiv miteinander vergleicht. Auch in diesen zukünftigen Analysen könnte der DRQ als prätherapeutisches Screening eingesetzt werden.

Zuletzt wurden einige Aussagen für prognostische und prädiktive Parametern aus anderen Publikationen an einem eigenen Patientenkollektiv überprüft. So konnten an diesem

Patientenkollektiv bestätigt werden, dass beispielsweise Lebermetastasen mit einer ungünstigen Prognose vergesellschaftet sind.

## Literaturverzeichnis

- Ahmadzadehfar, H., Eppard, E., Kürpig, S., Fimmers, R., Yordanova, A., Schlenkhoff, C. D., Gärtner, F., Rogenhofer, S., & Essler, M. (2016). Therapeutic response and side effects of repeated radioligand therapy with <sup>177</sup>Lu-PSMA-DKFZ-617 of castrate-resistant metastatic prostate cancer. *Oncotarget*, *7*(11), 12477–12488. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.7245>
- Ahmadzadehfar, H., Rahbar, K., Baum, R. P., Seifert, R., Kessel, K., Bögemann, M., Kulkarni, H. R., Zhang, J., Gerke, C., Fimmers, R., Kratochwil, C., Rathke, H., Ilhan, H., Maffey-Steffan, J., Sathekge, M., Kabasakal, L., Garcia-Perez, F. O., Kairemo, K., Maharaj, M., ... Virgolini, I. (2020). Prior therapies as prognostic factors of overall survival in metastatic castration-resistant prostate cancer patients treated with [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617. A WARMTH multicenter study (the 617 trial). *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. <https://doi.org/10.1007/s00259-020-04797-9>
- Ahmadzadehfar, H., Scholout, S., Fimmers, R., Yordanova, A., Hirzebruch, S., Schlenkhoff, C., Gaertner, F. C., Awang, Z. H., Hauser, S., & Essler, M. (2017). Predictors of overall survival in metastatic castration-resistant prostate cancer patients receiving [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617 radioligand therapy. *Oncotarget*, *8*(61), 103108–103116. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.21600>
- Ahmadzadehfar, H., Wegen, S., Yordanova, A., Fimmers, R., Kürpig, S., Eppard, E., Wei, X., Schlenkhoff, C., Hauser, S., & Essler, M. (2017). Overall survival and response pattern of castration-resistant metastatic prostate cancer to multiple cycles of radioligand therapy using [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, *44*(9), 1448–1454. <https://doi.org/10.1007/s00259-017-3716-2>
- Barber, T. W., Singh, A., Kulkarni, H. R., Niepsch, K., Billah, B., & Baum, R. P. (2019). *Clinical Outcomes of 177 Lu-PSMA Radioligand Therapy in Earlier and Later Phases of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Grouped by Previous Taxane Chemotherapy*. 955–962. <https://doi.org/10.2967/jnumed.118.216820>
- Baum, R. P., & Nanni, C. (2017). Prostate Cancer Imaging and Therapy. *PET Clinics*, *12*(2), i. [https://doi.org/10.1016/S1556-8598\(17\)30004-4](https://doi.org/10.1016/S1556-8598(17)30004-4)
- Bezan, A., Mrcic, E., Krieger, D., Stojakovic, T., Pummer, K., Zigeuner, R., Hutterer, G. C., & Pichler, M. (2015). The preoperative AST/ALT (De Ritis) ratio represents a poor prognostic factor in a cohort of patients with nonmetastatic renal cell carcinoma. *Journal of Urology*, *194*(1), 30–35. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2015.01.083>
- Bostwick, D. G., Grignon, D. J., Hammond, M. E. H., Amin, M. B., Cohen, M., Crawford, D., Gospodarowicz, M., Kaplan, R. S., Miller, D. S., Montironi, R., Pajak, T. F., Pollack, A., Srigley, J. R., Yarbrow, J. W., & Schramm, J. (2000). Prognostic factors in prostate cancer: College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, *124*(7), 995–1000. [https://doi.org/10.1043/0003-9985\(2000\)124<0995:PFIPC>2.0.CO;2](https://doi.org/10.1043/0003-9985(2000)124<0995:PFIPC>2.0.CO;2)
- Bräuer, A., Grubert, L. S., Roll, W., Schrader, A. J., Schäfers, M., Bögemann, M., & Rahbar, K. (2017). <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 radioligand therapy and outcome in patients with metastasized castration-resistant prostate cancer. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, *44*(10), 1663–1670. <https://doi.org/10.1007/s00259-017-3751-z>

- Bubendorf, L., Schöpfer, A., Wagner, U., Sauter, G., Moch, H., Willi, N., Gasser, T. C., & Mihatsch, M. J. (2000). Metastatic patterns of prostate cancer: an autopsy study of 1,589 patients. *Human Pathology*, 31(5), 578–583. <https://doi.org/10.1053/hp.2000.6698>
- Budczies, J., Klauschen, F., Sinn, B. V., Györffy, B., Schmitt, W. D., Darb-Esfahani, S., & Denkert, C. (2012). Cutoff Finder: A Comprehensive and Straightforward Web Application Enabling Rapid Biomarker Cutoff Optimization. *PLoS ONE*, 7(12), 1–7. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0051862>
- Calogero, A. E., Burgio, G., Condorelli, R. A., Cannarella, R., & La Vignera, S. (2019). Epidemiology and risk factors of lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia and erectile dysfunction. *Aging Male*, 22(1), 12–19. <https://doi.org/10.1080/13685538.2018.1434772>
- Cookson, M. S., Roth, B. J., Dahm, P., Engstrom, C., Freedland, S. J., Hussain, M., Lin, D. W., Lowrance, W. T., Murad, M. H., Oh, W. K., Penson, D. F., & Kibel, A. S. (2013). Castration-resistant prostate cancer: AUA guideline. *Journal of Urology*, 190(2), 429–438. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.05.005>
- Culig, Z. (2003). Role of the androgen receptor axis in prostate cancer. *Urology*, 62(5 SUPPL. 1), 21–26. [https://doi.org/10.1016/S0090-4295\(03\)00698-8](https://doi.org/10.1016/S0090-4295(03)00698-8)
- Czernin, J., Bolton, R. C. D., Ezziddin, S., Forrer, F., & Hicks, R. J. (2019). *EANM procedure guidelines for radionuclide therapy with 177 Lu-labelled PSMA-ligands ( 177 Lu-PSMA-RLT )*. 2536–2544.
- Delker, A., Fendler, W. P., Kratochwil, C., Brunegraf, A., Gosewisch, A., Gildehaus, F. J., Tritschler, S., Stief, C. G., Kopka, K., Haberkorn, U., Bartenstein, P., & Böning, G. (2016). *Dosimetry for 177 Lu-DKFZ-PSMA-617 : a new radiopharmaceutical for the treatment of metastatic prostate cancer*. 42–51. <https://doi.org/10.1007/s00259-015-3174-7>
- Lüllmann-Rauch, R. (2015). *Männliche Geschlechtsorgane in Taschenlehrbuch Histologie 5.Auflage.(pp 517-537) Georg Thieme Verlag KG*.
- Derlin, T., Sommerlath Sohns, J. M., Schmuck, S., Henkenberens, C., von Klot, C. A. J., Ross, T. L., & Bengel, F. M. (2020). Influence of short-term dexamethasone on the efficacy of 177Lu-PSMA-617 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Prostate*, 80(8), 619–631. <https://doi.org/10.1002/pros.23974>
- Ferdinandus, J., Eppard, E., Gaertner, F. C., Kürpig, S., Fimmers, R., Yordanova, A., Hauser, S., Feldmann, G., Essler, M., & Ahmadzadehfar, H. (2017). Predictors of response to radioligand therapy of metastatic castrate-resistant prostate cancer with 177Lu-PSMA-617. *Journal of Nuclear Medicine*, 58(2), 312–319. <https://doi.org/10.2967/jnumed.116.178228>
- Feuerecker, B., Tauber, R., Knorr, K., Heck, M., Beheshti, A., Seidl, C., Bruchertseifer, F., Pickhard, A., Gafita, A., Kratochwil, C., Retz, M., Gschwend, J. E., Weber, W. A., D’Alessandria, C., Morgenstern, A., & Eiber, M. (2021). Activity and Adverse Events of Actinium-225-PSMA-617 in Advanced Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer After Failure of Lutetium-177-PSMA. *European Urology*, 79(3), 343–350. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.11.013>
- Freid, R. M., Davis, N. S., & Weiss, G. H. (1997). Prostate cancer screening and management. *Medical Clinics of North America*, 81(3), 801–822. [https://doi.org/10.1016/S0025-7125\(05\)70547-2](https://doi.org/10.1016/S0025-7125(05)70547-2)
- Gasser, T. (2019a). *Neubildungen des Urogenitalsystems (Tumoren)*. 65–90. [https://doi.org/10.1007/978-3-662-58077-6\\_6](https://doi.org/10.1007/978-3-662-58077-6_6)

- Gasser, T. (2019b). *Störungen der Harnentleerung und -speicherung*. 91–105.  
[https://doi.org/10.1007/978-3-662-58077-6\\_7](https://doi.org/10.1007/978-3-662-58077-6_7)
- Grubmüller, B., Rasul, S., Baltzer, P., Fajkovic, H., D'Andrea, D., Berndl, F., Maj-Hes, A., Grubmüller, K. H., Mitterhauser, M., Wadsak, W., Pfaff, S., Shariat, S. F., Hacker, M., Kramer, G., & Hartenbach, M. (2020). Response assessment using [68Ga]Ga-PSMA ligand PET in patients undergoing systemic therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Prostate*, *80*(1), 74–82.  
<https://doi.org/10.1002/pros.23919>
- Halwachs-Baumann, G., & Halwachs-Baumann, G. (2011). Hepatologische Labordiagnostik. *Labormedizin*, 91–132. [https://doi.org/10.1007/978-3-7091-0203-9\\_4](https://doi.org/10.1007/978-3-7091-0203-9_4)
- Han, H. J., Li, Y. R., Roach, M., & Aggarwal, R. (2020). Dramatic response to combination pembrolizumab and radiation in metastatic castration resistant prostate cancer. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, *12*, 1–8. <https://doi.org/10.1177/1758835920936084>
- Heck, M. M., Tauber, R., Schwaiger, S., Retz, M., D'Alessandria, C., Maurer, T., Gafita, A., Wester, H. J., Gschwend, J. E., Weber, W. A., Schwaiger, M., Knorr, K., & Eiber, M. (2019). Treatment Outcome, Toxicity, and Predictive Factors for Radioligand Therapy with 177Lu-PSMA-I&T in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer(Figure presented.). *European Urology*, *75*(6), 920–926. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.11.016>
- Hofman, M. S., Emmett, L., Sandhu, S., Iravani, A., Joshua, A. M., Goh, J. C., Pattison, D. A., Tan, T. H., Kirkwood, I. D., Ng, S., Francis, R. J., Gedye, C., Rutherford, N. K., Weickhardt, A., Scott, A. M., Lee, S.-T., Kwan, E. M., Azad, A. A., Ramdave, S., ... Davis, I. D. (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 (London, England)*, *397*(10276), 797–804.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00237-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00237-3)
- Huang, H., Wang, X. P., Li, X. H., Chen, H., Zheng, X., Lin, J. H., Kang, T., Zhang, L., & Chen, P. S. (2017). Prognostic value of pretreatment serum alanine aminotransferase/aspartate aminotransferase (ALT/AST) ratio and gamma glutamyltransferase (GGT) in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *BMC Cancer*, *17*(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3523-y>
- Kessel, K., Seifert, R., Schäfers, M., Weckesser, M., Schlack, K., Boegemann, M., & Rahbar, K. (2019). Second line chemotherapy and visceral metastases are associated with poor survival in patients with mCRPC receiving 177Lu-PSMA-617. *Theranostics*, *9*(17), 4841–4848.  
<https://doi.org/10.7150/thno.35759>
- Khreish, F., Ghazal, Z., Marlowe, R. J., Rosar, F., Sabet, A., Maus, S., Linxweiler, J., Bartholomä, M., & Ezziddin, S. (2022). 177 Lu-PSMA-617 radioligand therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: Initial 254-patient results from a prospective registry (REALITY Study). *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, *49*(3), 1075–1085.  
<https://doi.org/10.1007/s00259-021-05525-7>
- Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF. (2019). *Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 4.0, 2016 AWMF Registernummer: 043/022OL. April*, 1–394.
- Löffler, G., Pedrides, P. E., Müller, M., Heinrich, P. C., & Graeve, L. (2014a). Biochemie & Pathobiochemie. *Biochemie Und Pathobiochemie*, *9.Auflage*, 1–1263.  
<https://doi.org/10.1007/978-3-642-17972-3>

- Löffler, G., Pedrides, P. E., Müller, M., Heinrich, P. C., & Graeve, L. (2014b). Biochemie & Pathobiochemie. *Biochemie Und Pathobiochemie, 9.Auflage*, 1–1263. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-17972-3>
- Loughlin, K. R. (2016). The testosterone conundrum: The putative relationship between testosterone levels and prostate cancer. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations, 34*(11), 482.e1-482.e4. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2016.05.023>
- Markowski, M. C., Shenderov, E., Eisenberger, M. A., Kachhap, S., Pardoll, D. M., Denmeade, S. R., & Antonarakis, E. S. (2020). Extreme responses to immune checkpoint blockade following bipolar androgen therapy and enzalutamide in patients with metastatic castration resistant prostate cancer. *Prostate, 80*(5), 407–411. <https://doi.org/10.1002/pros.23955>
- Mawhinney, M., & Mariotti, A. (2013). Physiology, pathology and pharmacology of the male reproductive system. *Periodontology 2000, 61*(1), 232–251. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2011.00408.x>
- Mierke, C. T. (2018). *Physics of Cancer, Volume 1: Interplay between tumor biology, inflammation and cell mechanics*. IOP Publishing. <https://doi.org/10.1088/978-0-7503-1753-5>
- Miyake, H., Matsushita, Y., Watanabe, H., Tamura, K., Suzuki, T., Motoyama, D., Ito, T., Sugiyama, T., & Otsuka, A. (2018). Significance of de Ritis (aspartate transaminase/alanine transaminase) ratio as a significant prognostic but not predictive biomarker in Japanese patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with cabazitaxel. *Anticancer Research, 38*(7), 4179–4185. <https://doi.org/10.21873/anticancer.12711>
- Nishikawa, M., Miyake, H., & Fujisawa, M. (2016). De Ritis (aspartate transaminase/alanine transaminase) ratio as a significant predictor of recurrence-free survival in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma following nephroureterectomy. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations, 34*(9), 417.e9-417.e15. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2016.04.001>
- Palapattu, G. S., Sutcliffe, S., Bastian, P. J., Platz, E. A., Marzo, A. M. De, Isaacs, W. B., & Nelson, W. G. (2004). *Prostate carcinogenesis and inflammation : emerging insights. 26*(7). <https://doi.org/10.1093/carcin/bgh317>
- Penson, D. F., Redfern, C. H., Ferrari, A. C., Dreicer, R., Sims, R. B., Xu, Y., Ph, D., Frohlich, M. W., & Schellhammer, P. F. (2020). *new england journal. 411–422*.
- Perdana, N. R., Mochtar, C. A., Umbas, R., & Hamid, A. R. A. (2016). The Risk Factors of Prostate Cancer and Its Prevention: A Literature Review. *Acta Medica Indonesiana, 48*(3), 228–238.
- Rahbar, K., Ahmadzadehfar, H., Kratochwil, C., Haberkorn, U., Schäfers, M., Essler, M., Baum, R. P., Kulkarni, H. R., Schmidt, M., Drzezga, A., Bartenstein, P., Pfestroff, A., Luster, M., Lützen, U., Marx, M., Prasad, V., Brenner, W., Heinzl, A., Mottaghy, F. M., ... Krause, B. J. (2017). German Multicenter Study Investigating 177Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy in Advanced Prostate Cancer Patients. *Journal of Nuclear Medicine : Official Publication, Society of Nuclear Medicine, 58*(1), 85–90. <https://doi.org/10.2967/jnumed.116.183194>
- Rahbar, K., Bodei, L., & Morris, M. J. (2019). Is the vision of radioligand therapy for prostate cancer becoming a reality? An overview of the phase III VISION trial and its importance for the future of theranostics. *Journal of Nuclear Medicine, 60*(11), 1504–1506. <https://doi.org/10.2967/jnumed.119.234054>

- Rahbar, K., Boegemann, M., Yordanova, A., Eveslage, M., Schäfers, M., Essler, M., & Ahmadzadehfar, H. (2018). PSMA targeted radioligand therapy in metastatic castration resistant prostate cancer after chemotherapy, abiraterone and/or enzalutamide. A retrospective analysis of overall survival. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, *45*(1), 12–19. <https://doi.org/10.1007/s00259-017-3848-4>
- Rathke, H., Holland-Letz, T., Mier, W., Flechsig, P., Mavriopoulou, E., Röhrich, M., Kopka, K., Hohenfellner, M., Giesel, F. L., Haberkorn, U., & Kratochwil, C. (2020). Response Prediction of <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy Using Prostate-Specific Antigen, Chromogranin A, and Lactate Dehydrogenase. *Journal of Nuclear Medicine : Official Publication, Society of Nuclear Medicine*, *61*(5), 689–695. <https://doi.org/10.2967/jnumed.119.231431>
- Riedl, J. M., Posch, F., Prager, G., Eisterer, W., Oehler, L., Sliwa, T., Wilthoner, K., Petzer, A., Pichler, P., Hubmann, E., Winder, T., Burgstaller, S., Korger, M., Andel, J., Greil, R., Neumann, H. J., Pecherstorfer, M., Philipp-Abbrederis, K., Djanani, A., ... Gerger, A. (2020). The AST/ALT (De Ritis) ratio predicts clinical outcome in patients with pancreatic cancer treated with first-line nab-paclitaxel and gemcitabine: post hoc analysis of an Austrian multicenter, noninterventional study. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, *12*(December 2019), 1–12. <https://doi.org/10.1177/1758835919900872>
- Robel, P., & Jardin, A. (1991). Androgens and the prostate. *Progrès En Urologie : Journal de l'Association Française d'urologie et de La Société Française d'urologie*, *1*(3), 476–483. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-72185-4\\_9](https://doi.org/10.1007/978-3-642-72185-4_9)
- Robert-Koch-Institut. (2016). [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2019/kid\\_2019\\_c00\\_97\\_krebs\\_gesamt.pdf?98-101./Aufgerufen am 20.10.2020](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/kid_2019_c00_97_krebs_gesamt.pdf?98-101./Aufgerufen%20am%2020.10.2020)
- Rosen, R. C., Wei, J. T., Althof, S. E., Seftel, A. D., Miner, M., & Perelman, M. A. (2009). Association of Sexual Dysfunction With Lower Urinary Tract Symptoms of BPH and BPH Medical Therapies: Results From the BPH Registry. *Urology*, *73*(3), 562–566. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2008.05.034>
- Sartor, O., de Bono, J., Chi, K. N., Fizazi, K., Herrmann, K., Rahbar, K., Tagawa, S. T., Nordquist, L. T., Vaishampayan, N., El-Haddad, G., Park, C. H., Beer, T. M., Armour, A., Pérez-Contreras, W. J., DeSilvio, M., Kpamegan, E., Gericke, G., Messmann, R. A., Morris, M. J., & Krause, B. J. (2021). Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *The New England Journal of Medicine*, *385*(12), 1091–1103. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107322>
- Sperling, H., Rossi, R., Lümmlen, G., & Rübber, H. (2004). Testosteron und prostata. *Urologe - Ausgabe A*, *43*(9), 1092–1096. <https://doi.org/10.1007/s00120-004-0654-y>
- Suman, S., Parghane, R. V., Joshi, A., Prabhash, K., Bakshi, G., Talole, S., Banerjee, S., & Basu, S. (2019). Therapeutic efficacy, prognostic variables and clinical outcome of <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 PRLT in progressive mCRPC following multiple lines of treatment: Prognostic implications of high FDG uptake on dual tracer PET-CT vis-à-vis Gleason score in such cohort. *British Journal of Radiology*, *92*(1104). <https://doi.org/10.1259/bjr.20190380>
- Takenaka, Y., Takemoto, N., Yasui, T., Yamamoto, Y., Uno, A., Miyabe, H., Ashida, N., Shimizu, K., Nakahara, S., Hanamoto, A., Fukusumi, T., Michiba, T., Cho, H., Yamamoto, M., & Inohara, H. (2016). Transaminase activity predicts survival in patients with head and neck cancer. *PLoS ONE*, *11*(10), 1–12. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0164057>

- Thang, S. P., Violet, J., Sandhu, S., Iravani, A., Akhurst, T., Kong, G., Ravi Kumar, A., Murphy, D. G., Williams, S. G., Hicks, R. J., & Hofman, M. S. (2019). Poor Outcomes for Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer with Low Prostate-specific Membrane Antigen (PSMA) Expression Deemed Ineligible for <sup>177</sup>Lu-labelled PSMA Radioligand Therapy. *European Urology Oncology*, 2(6), 670–676. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2018.11.007>
- Wang, G., Zhao, D., Spring, D. J., & Depinho, R. A. (2018). Genetics and biology of prostate cancer. *Genes and Development*, 32(17–18), 1105–1140. <https://doi.org/10.1101/gad.315739.118>
- Wang, H., Fang, K., Zhang, J., Jiang, Y., Wang, G., Zhang, H., Chen, T., Shi, X., Li, Y., Duan, F., & Liu, J. (2017). The significance of De Ritis (aspartate transaminase/alanine transaminase) ratio in predicting pathological outcomes and prognosis in localized prostate cancer patients. *International Urology and Nephrology*, 49(8), 1391–1398. <https://doi.org/10.1007/s11255-017-1618-7>
- Wu, J., Chen, L., Wang, Y., Tan, W., & Huang, Z. (2019). Prognostic value of aspartate transaminase to alanine transaminase (De Ritis) ratio in solid tumors: a pooled analysis of 9,400 patients. *OncoTargets and Therapy*, 12, 5201–5213. <https://doi.org/10.2147/OTT.S204403>
- Yadav, M. P., Ballal, S., Sahoo, R. K., Tripathi, M., Seth, A., & Bal, C. (2020). Efficacy and safety of <sup>225</sup>Ac-PSMA-617 targeted alpha therapy in metastatic castration-resistant prostate cancer patients. *Theranostics*, 10(20), 9364–9377. <https://doi.org/10.7150/thno.48107>
- Yordanova, A., Linden, P., Hauser, S., Feldmann, G., Brossart, P., Fimmers, R., Essler, M., Holdenrieder, S., & Ahmadzadehfar, H. (2020). The value of tumor markers in men with metastatic prostate cancer undergoing [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA therapy. *Prostate*, 80(1), 17–27. <https://doi.org/10.1002/pros.23912>



## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Sebastian Gaal, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Der DeRitis Quotient als prognostischer Faktor des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms unter Radioligandentherapie mit <sup>177</sup>Lutetium-PSMA.

The DeRitis ratio as a prognostic factor for metastatic castration-resistant prostate cancer treated with <sup>177</sup>Lutetium-PSMA radioligand therapy.

selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

---

Datum

Unterschrift

## Anteilerklärung an erfolgten Publikationen

Sebastian Gaal hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

### Publikation 1:

Einreichung eines Abstracts und dadurch Veröffentlichung erster Teilergebnisse:

[Huang K, Gaal S, Rogasch J, Graef J, Erber B, De Santis M, Brenner W, Amthauer H], [Der DeRitis Quotient als prognostischer Faktor bei der Radioligandentherapie mit Lu-177-PSMA, [Nuklearmedizin Nuclearmedicine molecular Imaging and Therapy], [April 2021]

[Nuklearmedizin 2021; 60(02): 185 ;DOI: 10.1055/s-0041-1727071]

Der von Herr Dr. med. Kai Huang und mir verfasste Abstract entstand auf Grundlage meiner Datenerhebung, sowie der anschließenden Auswertung. Die statistische Auswertung erfolgte durch mich nach Einarbeitung und Hilfestellung von PD. Dr. med. Julian Rogasch. Der Abstract wurde dann als Poster zur Aprilausgabe der oben genannten Zeitschrift von Herrn Dr. med. Kai Huang und mir eingereicht. Es wurden hierfür keine Abbildungen oder Tabellen verwendet. Das Poster entspricht in abgewandelter Form dem Abstract dieser Dissertation in deutscher Sprache.

---

Unterschrift, Datum und Stempel des erstbetreuenden Hochschullehrers

---

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.





## Danksagung

In aller erster Linien möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herr Prof. Dr. med. Holger Amthauer, sowie meinem Erstbetreuer Herr Dr. med. Kai Huang bedanken, ohne dessen Unterstützung die Fertigstellung dieser Dissertation nicht möglich gewesen wäre. Zudem gilt mein Dank selbstverständlich meiner Familie und meinen Freunden, die mich ebenfalls über die gesamte Dauer stetig unterstützt, ermuntert und immer sehr freudig abgelenkt haben. Zuletzt möchte ich meinen Dank meiner Mutter Henrietta Gaal und meinem Vater Robert Gaal, auch für das Korrekturlesen, hervorheben.

# Bescheinigung des akkreditierten Statistikers



## CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBiKE)

Direktor: Prof. Dr. Geraldine Rauch

**Name, Vorname: Gaal, Sebastian**  
**Emailadresse: sebastian.gaal@charite.de**  
**Matrikelnummer: 222513**  
**PromotionsbetreuerIn: Prof. Dr. med. Holger Amthauer**  
**Promotionsinstitution / Klinik: Klinik für Nuklearmedizin-  
Charité-Universitätsmedizin Berlin**

Postanschrift:  
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin  
Besucheranschrift:  
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin  
Tel. +49 (0)30 450 562171  
geraldine.rauch@charite.de  
<https://biometrie.charite.de/>



### Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Herr Sebastian Gaal innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBiKE) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 30.04.2021

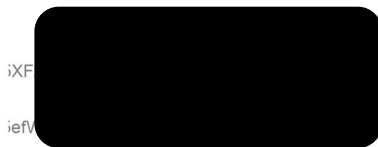
Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Die Statistik (Überlebenszeitanalysen) entspricht dem einer medizinischen Dissertation.
- Die statistischen Kennzahlen sind korrekt dargestellt und richtig im Kontext interpretiert.
- Einige der Häufigkeitstabellen nehmen sehr viel Raum ein, aber dies ist in einer Monographie in Ordnung

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum:

Name des Beraters/ der Beraterin:



**CHARITÉ**  
UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN  
Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie  
Dr. Jochen Kruppa  
Campus Charité Mitte  
Charitéplatz 1 | D-10117 Berlin  
Besucheranschrift: Rahel-Hirsch-Weg 5

Unterschrift BeraterIn, Institutsstempel