

Aus der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Peter Bartenstein

**Radium-223-dichlorid beim ossär metastasierten
Prostatakarzinom in der klinischen Routine**



Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Natalia Tirichter

aus

München

2019

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Peter Bartenstein

Mitberichterstatter: PD Dr. med. Karim-Maximilian Niyazi

Mitbetreuung durch die
promovierte Mitarbeiterin: PD Dr. med. Vera Wenter

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 24.01.2019

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	6
I) EINLEITUNG	7
1) PROSTATAKARZINOM	7
1.1) <i>Epidemiologie</i>	7
1.2) <i>Diagnostik</i>	7
1.3) <i>Stadieneinteilung</i>	8
1.4) <i>Therapie</i>	9
1.4.1 Antiandrogene Therapie des metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms	10
1.4.2 Therapie des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (CRPC)	11
1.4.2.1 Therapie von Knochenmetastasen	12
2) NUKLEARMEDIZIN	12
2.1 <i>Stellenwert</i>	12
2.2 <i>Nuklearmedizinische Bildgebung</i>	13
2.3 <i>Standardised Uptake Value (SUV)</i>	14
3) RA-223-THERAPIE (XOFIGO®)	15
II) ZIELSETZUNG	17
III) PATIENTEN UND METHODEN	18
1) PATIENTENKOLLEKTIV	18
2) ERFASSTE DATEN	18
3) SKELETTSZINTIGRAPHIE UND SPECT/CT	19
4) ANALYSE DER AKQUISITIONEN	19
5) SCHMERZFRAGEBÖGEN	20
IV) ERGEBNISSE	20
1) PATIENTENKOLLEKTIV UND RA-223-THERAPIE.....	20
2) THERAPIEANSPRECHEN	22
2.1) <i>PSA- und AP-Werte</i>	22
2.1.1) PSA-Werte.....	22
2.1.2) AP-Werte	24
2.2) <i>Schmerzbögen</i>	25
2.3) <i>Skelettszintigraphie</i>	26
2.4) <i>SUV-Werte</i>	28
2.4.1) Vergleich Skelettszintigraphieakquisitionen – SUVmax-Werte	29
2.4.2) Subgruppenanalyse PSA-Wert – SUVmax-Wert.....	29
2.4.3) Subgruppenanalyse AP-Wert – SUVmax-Wert	29

3) SICHERHEITSPROFIL	30
3.1) <i>Blutbild</i>	30
3.1.1) Erythrozyten, Hb und Hkt.....	30
3.1.2) Leukozyten	33
3.1.3) Thrombozyten.....	34
3.1.4) Absolutwerte der neutrophilen Granulozyten.....	35
3.1.5) Absolutwerte der Lymphozyten	37
3.2) <i>Nebenwirkungen</i>	39
4) SUBGRUPPENANALYSE – OFF-LABEL-PATIENTEN	40
V) DISKUSSION	42
VI) ZUSAMMENFASSUNG	49
VII) ANHANG	51
LITERATURVERZEICHNIS	56
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	64
TABELLENVERZEICHNIS.....	65
DANKSAGUNG	66
LEBENS LAUF.....	67
EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	69

Abkürzungsverzeichnis

AP	Alkalische Phosphatase
CRPC	Kastrationsresistentes Prostatakarzinom
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DPD	Diphosphono-Propandikarbonsäure
DRU	Digitale rektale Untersuchung
GS	Gleason-Score
Hb	Hämoglobin
Hkt	Hämatokrit
ISUP	International Society of Urological Pathology
i.v.	intravenös
kBq	Kilobecquerel
kg	Kilogramm
LK	Lymphknoten
Mbq	Megabecquerel
MRT	Magnetresonanztomographie
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
Ra-223	Radium-223-dichlorid
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
SUV	Standardised uptake value
TURP	Transurethrale Resektion der Prostata
Z.n.	Zustand nach

I) Einleitung

1) Prostatakarzinom

1.1) Epidemiologie

Das Prostatakarzinom ist mit 25,4% aller Tumorerkrankungen das häufigste nicht-kutane Karzinom des Mannes [1]. Die Neuerkrankungsrate liegt in Deutschland bei etwa 60.000 Männern pro Jahr, das mittlere Erkrankungsalter beträgt 69 Jahre [2]. Unter den zehn häufigsten allgemeinen Todesursachen des Mannes liegt das Prostatakarzinom neben kardiovaskulären und pulmonalen Erkrankungen sowie Neoplasien der Lunge auf Platz 6, bezogen auf Todesfälle durch Karzinome an zweiter Stelle [2]. Das Risiko, im Laufe des Lebens an einem Prostatakarzinom zu erkranken, liegt in Europa bei etwa 40%, wobei lediglich 10% der Patienten symptomatisch werden und nur 3% der Fälle tödlich verlaufen [2]. Die Inzidenzraten in Europa sind regional unterschiedlich, wobei in Nord- und Westeuropa die höchsten Raten beobachtet werden [3]. Die Risikofaktoren des Prostatakarzinoms sind noch nicht vollständig geklärt, ein erwiesenermaßen erhöhtes Risiko besteht bei hohem Lebensalter, afroamerikanischer Herkunft und positiver Familienanamnese [3, 4]. Bei einem Prostatakarzinomleiden des Vaters ist das Erkrankungsrisiko für den Sohn mehr als doppelt so hoch im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung [5].

1.2) Diagnostik

Der Verdacht auf ein Prostatakarzinom wird meist aufgrund einer auffälligen digitalen rektalen Untersuchung sowie eines pathologisch erhöhten prostataspezifischen Antigen- (PSA-) Wertes gestellt [6, 7]. Letzterer dient sowohl der Früherkennung, als auch der Verlaufskontrolle einer Therapie und dem Nachweis eines Rezidivs [8]. Die Diagnosestellung erfolgt durch eine histologische Sicherung mittels Prostatabiopsie, am häufigsten unter transrektal-sonographischer Kontrolle [6]. Zum Ausschluss von ossären Metastasen kommen Skelettszintigraphieakquisitionen und zum Ausschluss von viszeralen oder Lymphknotenmetastasen Computertomographie- (CT-) und Magnetresonanztomographie- (MRT-) Akquisitionen zum Einsatz [2, 9].

Eine ^{18}F -Fluorid-Positronen-Emissions-Tomographie/CT (PET/CT)-Untersuchung dient dem Nachweis von metabolisch aktiven Knochenmetastasen, alternativ werden auch $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Diphosphono-Propandikarbonsäure-(DPD-) Einzelphotonen-Emissions-Computertomographie/CT (SPECT/CT)-Untersuchungen eingesetzt [10, 11].

Zur Beurteilung der ossären Metastasierung wird laborchemisch die alkalische Phosphatase (AP) als Biomarker des Knochenumbaus herangezogen [12]. Im Gegensatz zum PSA-Wert, der das Ausmaß der ossären Metastasierung sowie das Therapieansprechen bei knochenspezifischen Therapieverfahren häufig nicht adäquat widerspiegelt, liefert die AP hierfür wichtige Informationen [13]. Studien konnten zeigen, dass die AP als prognostischer Marker für das Therapieansprechen sowie für die mittlere Überlebenszeit herangezogen werden kann [14].

1.3) Stadieneinteilung

Zur Stadieneinteilung werden unter anderem folgende zwei Klassifikationen herangezogen:

Die **TNM-Klassifikation** beschreibt die lokale Ausdehnung des Tumors sowie das Vorliegen von Lymphknoten- bzw. Fernmetastasen [15].

T - Primärtumor	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
T1	Klinisch nicht erkennbarer Tumor, der weder tastbar noch in bildgebenden Verfahren sichtbar ist
T1a	• Tumor zufälliger histologischer Befund in 5% oder weniger des resezierten Gewebes
T1b	• Tumor zufälliger histologischer Befund in mehr als 5% des resezierten Gewebes
T1c	• Tumor durch Nadelbiopsie diagnostiziert
T2	Tumor begrenzt auf die Prostata
T2a	• Tumor befällt die Hälfte eines Lappens oder weniger
T2b	• Tumor befällt mehr als die Hälfte eines Lappens
T2c	• Tumor in beiden Lappen
T3	Tumor durchbricht die Prostatakapsel
T3a	• Extrakapsuläre Ausbreitung (einseitig oder beidseitig) eingeschlossen mikroskopisch nachweisbare Infiltration des Blasenhalbes
T3b	• Tumor infiltriert Samenblase(n)
T4	Tumor ist fixiert oder infiltriert andere benachbarte Strukturen als Samenblasen, z.B. Sphincter externus, Rektum und/oder Levatormuskel und/oder ist an der Beckenwand fixiert
N - Regionale Lymphknoten	
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen
M - Fernmetastasen	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
M1a	• Nichtregionäre(r) Lymphknoten
M1b	• Knochen
M1c	• Andere Lokalisation(en)

Tabelle 1: TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms (2017), modifiziert nach [16]

Es wird zwischen einem lokal begrenzten (T1-2, N0, M0), einem lokal fortgeschrittenen (T3-4, N0, M0) und einem fortgeschrittenen bzw. metastasierten Stadium (N1-3 und/oder M1) unterschieden [2]. Thema dieser Dissertation ist ausschließlich das fernmetastasierte (M1-)Stadium.

Der **Gleason-Score (GS)** wird zur histologischen Beurteilung und Klassifizierung des Prostatakarzinoms herangezogen. Er umfasst fünf Grade, wobei gut differenziertes Gewebe mit einer 1 und entdifferenziertes Gewebe mit einer 5 bewertet wird. Für den Gleason-Score wird das häufigste und das zweithäufigste Wachstumsmuster innerhalb des Tumors addiert. Ein Gleason-Score von 2 steht für einen sehr gut differenzierten Tumor, ein Gleason-Score von 10 für einen schlecht- bis entdifferenzierten Tumor [17, 18]. Seit seiner Einführung im Jahr 1966 kam es zu zahlreichen Abänderungen des Scores. Die ISUP einigte sich 2014 auf eine weitere Einteilung des Gleason-Scores in fünf Grade: Grad 1 (GS $\leq 3+3$), Grad 2 (GS 3+4), Grad 3 (GS 4+3), Grad 4 (GS 4+4, 3+5, 5+3), Grad 5 (GS 9-10) [19].

Gleason-Grad	Drüsenform	Drüsengröße	Stromainvasion
1	Einzel, rund	Mittel und dicht gepackt	Keine
2	Gerundet, variabler als 1	Mittel, vergrößerter Abstand	Gering
3	Einzel, unregelmäßig	Variabel, mittel oder groß	Mild bis mäßig
4	Verschmolzene glanduläre Herde	Klein, verschmolzen	Ausgeprägt
5	Winzige Drüsen oder kleine Lumina in soliden Epithelkonglomeraten	Anaplastisch, rundliche Stränge oder Herde	Sehr ausgeprägt

Tabelle 2: Beurteilungskriterien nach Gleason, modifiziert nach [20]

1.4) Therapie

Die vorliegende Dissertation beschäftigt sich mit dem metastasierten Stadium des Prostatakarzinoms, daher wird auf die Therapie des lokal begrenzten bzw. lokal fortgeschrittenen Stadiums nicht näher eingegangen. Bei dem metastasierten Prostatakarzinom sind folgende Therapieverfahren gängig:

1.4.1 Antiandrogene Therapie des metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms

Androgene sind entscheidend für das Wachstum und die Proliferation der Prostatazellen [1]. Sie werden überwiegend in den Hoden gebildet, nur ein geringer Prozentsatz (5-10%) entstammt den Nebennieren [1]. Die Freisetzung aus dem Hoden wird über einen hypothalamisch-hypophysären Regelkreis gesteuert. Durch Eingreifen in diesen Regelkreis kann die Wachstumsstimulation der Prostata durch Androgene unterbunden und so ein weiteres Fortschreiten des Karzinomleidens eingedämmt werden [1].

Folgende Substanzklassen kommen in der antiandrogenen Therapie zum Tragen:

- GnRH-Analoga (z.B. Leuprorelinacetat)
- GnRH-Antagonisten (z.B. Degarelix)
- Antiandrogenrezeptorblocker (z.B. Bicalutamid) [21]

Die in der Therapie des metastasierten Prostatakarzinoms sehr wirksamen Östrogene sind aufgrund ihres großen kardiovaskulären Nebenwirkungsprofils heutzutage weitgehend durch die oben genannten Substanzklassen verdrängt [20].

Auch die Orchiektomie als operatives Verfahren ist durch die Möglichkeit der medikamentösen Androgendeprivation in den Hintergrund getreten [22].

Aufgrund der Vermutung, dass nicht alle Prostatakarzinomzellen Androgenrezeptoren tragen und somit eine antiandrogene Therapie alleine nicht wirksam wäre, haben Studien eine Kombinationstherapie aus einer antiandrogenen Therapie plus sechs Zyklen des Chemotherapeutikums Docetaxel im hormonsensitiven Stadium untersucht [23-25]. Sweeney et al. zeigten eine Verlängerung der medianen Überlebenszeit von 13,6 Monaten unter der Kombinationstherapie verglichen mit einer antiandrogenen Monotherapie [23]. Daher wird die Durchführung einer Chemotherapie mit sechs Zyklen Docetaxel zu Beginn der antiandrogenen Therapie empfohlen [23]. James et al. analysierten das Gesamtüberleben in vier Gruppen: antiandrogene Therapie alleine, antiandrogene Therapie plus Zoledronsäure, antiandrogene Therapie plus Docetaxel sowie antiandrogene Therapie plus Docetaxel und Zoledronsäure [25]. Es wurden sowohl Patienten mit, als auch solche ohne Fernmetastasen einbezogen [25].

Auch hier konnte ein Überlebensvorteil von 10 Monaten für die Kombinationsherapie mit Docetaxel gezeigt werden, eine Kombination mit Zoledronsäure erbrachte keine signifikante Lebensverlängerung [24, 25].

1.4.2 Therapie des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (CRPC)

Ein kastrationsresistentes Prostatakarzinom liegt vor bei Fortschreiten des Karzinomleidens trotz Androgendeprivation und ist folgendermaßen definiert:

Vorliegen eines Serumtestosteronspiegels von <50ng/dl oder 1,7nmol/l plus eine der beiden folgenden Bedingungen:

- 1) PSA-Wert-Anstieg: drei aufeinanderfolgende PSA-Wert-Anstiege, gemessen in wöchentlichem Abstand, wovon zwei mit einem 50%igen Anstieg über dem Nadir, also dem tiefsten gemessenen PSA-Wert, liegen und alle PSA-Werte über 2ng/ml liegen
- 2) Auftreten von neuen Läsionen in der Bildgebung (≥ 2 neue Knochenmetastasen in der Skelettszintigraphie bzw. neu aufgetretene Weichteilmetastasen) [21]

Im kastrationsresistenten Stadium kommen Chemotherapeutika wie Docetaxel oder Cabazitaxel zum Einsatz [26]. Docetaxel wird in der Regel in Kombination mit Prednisolon gegeben [27]. Studien haben eine deutliche Überlegenheit von Docetaxel gegenüber Mitoxantron, welches bei einem CRPC als Standardtherapie eingesetzt wurde, gezeigt, sowohl im Hinblick auf das Gesamtüberleben, als auch auf Schmerzreduktion, Verbesserung der Lebensqualität sowie Absinken des PSA-Wertes $\geq 50\%$ [27, 28]. Bei Therapieversagen mittels Docetaxel kann auf Cabazitaxel zurückgegriffen werden [21].

Abirateron ist ein weiteres Medikament, welches zunehmend zum Einsatz kommt. Es wirkt über die Inhibition der Androgensynthese [29]. Studien belegen eine Lebensverlängerung im Vergleich zu Placebo von bis zu 4,6 Monaten [29, 30], es gilt auch bei Patienten ≥ 85 Jahren als wirkungsvoll und gut tolerierbar [31].

Bei gering-symptomatischen Patienten kann auch Enzalutamid, ein oraler Androgenrezeptor-Inhibitor, eingesetzt werden [32, 33]. Gegenüber Placebo zeigte sich

eine signifikante Lebensverlängerung, ein verzögerter radiologischer Progress sowie eine verbesserte Lebensqualität [34, 35].

Bei Vorliegen von symptomatischen Knochenmetastasen kann der Einsatz von Radium-223-dichlorid (Ra-223), ein Alphastrahler, welcher Calcium imitiert und sich selektiv im Knochen einlagert, erwogen werden [36]. Ra-223 ist sowohl bei Patienten mit als auch bei Patienten ohne Docetaxel-Vortherapie gleichermaßen wirksam und das bislang einzige Radionuklid, welches zu einer Lebensverlängerung führt (3,6 Monate im Vergleich zu Placebo) [36, 37].

1.4.2.1 Therapie von Knochenmetastasen

Zur Therapie von Knochenmetastasen stehen folgende Therapiemaßnahmen zur Verfügung:

- Medikamentöse Schmerztherapie nach WHO-Schema
- Bestrahlung
- Operative Eingriffe
- Bisphosphonate oder Denosumab
- Radionuklide [2]

Zur Verminderung des Knochenabbaus bei Knochenmetastasen werden Bisphosphonate sowie Denosumab eingesetzt [38, 39]. Dabei haben Studien die Überlegenheit von Denosumab gegenüber Bisphosphonaten gezeigt: die Zeit bis zum Auftreten von schwerwiegenden Komplikationen am Skelettsystem wie Frakturen und Rückenmarkskompression wird um 20,7 Monate mit Denosumab und um 17,1 Monate mit Bisphosphonaten verlängert, ein Einfluss auf das Gesamtüberleben konnte jedoch nicht gezeigt werden [40].

2) Nuklearmedizin

2.1 Stellenwert

In der Nuklearmedizin werden radioaktive Substanzen, sog. Tracer, zu diagnostischen und therapeutischen Zwecken genutzt [41]. Bei den Tracern unterscheidet man zwischen Alpha-, Beta- und Gamma-Strahlern. In der Diagnostik werden Gammastrahler wie ^{99m}Tc-Technetium (^{99m}Tc) und in der Therapie Alpha- und Betastrahler genutzt [42].

Gammastrahlung hat die Fähigkeit, das Gewebe zu durchdringen und kann außerhalb des Körpers mithilfe von Gammakameras erfasst werden [42, 43]. Darüber lässt sich auf die Lokalisation und Ausbreitung von pathologischen Prozessen im Körper wie Entzündungen, Metastasen und Frakturen schließen [44].

Alpha- und Beta-Teilchen haben eine wesentlich kürzere Reichweite im Gewebe und weisen lokal eine hohe Strahlenwirkung auf, was sich die Nuklearmedizin zunutze macht, um maligne Vorgänge einzudämmen, ohne das umliegende Gewebe in starke Mitleidenschaft zu ziehen [44 (S.3-8)].

Die in der Nuklearmedizin eingesetzten Tracer setzen sich in der Regel aus zwei Bestandteilen zusammen:

- 1) einem Molekül, das sich spezifisch in bestimmten Geweben einlagert
- 2) einem radioaktiven Isotop, welches in der Diagnostik dem Wiederauffinden im Körper dient und in der Therapie zu lokalen Destruktionen führt, um damit die malignen Prozesse einzuschränken [41, 44].

In der Ra-223-Therapie, welche Thema der vorliegenden Dissertation ist, wird der Tracer Radium-223-dichlorid eingesetzt, welcher ähnliche Eigenschaften wie Calcium aufweist und sich daher selektiv im Knochen anreichert [45].

2.2 Nuklearmedizinische Bildgebung

Beim ossär metastasierten Prostatakarzinom stehen verschiedene diagnostische nuklearmedizinische Verfahren wie die Skelettszintigraphie mit ^{99m}Tc -markierten Phosphonaten sowie PET/CT-Scans mit ^{18}F -Fluorid, ^{11}C -Cholin, ^{18}F -Fluor(ethyl-)cholin und ^{68}Ga -PSMA sowie auch ^{18}F -PSMA, zur Verfügung [41, 46].

In der Skelettszintigraphie werden dem Patienten zur Darstellung von ossären Läsionen intravenös ^{99m}Tc -markierte Phosphonate appliziert, welche sich im Knochen anlagern [47]. Dabei gibt es verschiedene Einflussfaktoren wie die Dicke und die jeweilige Durchblutung des Knochens und den Knochenumbau, die sich auf die Anreicherung auswirken. Auch eine stärkere mechanische Beanspruchung wie beispielsweise in den Gelenken führt zu einer stärkeren Anreicherung [44 (S.288-290)].

Zur Erfassung der vom Körper abgegebenen Gammastrahlung wird eine Gammakamera eingesetzt [48].

Zur genaueren Lokalisierung der ossären Mehranreicherungen nutzt man die Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) [49]. Hierbei rotieren die Detektoren einer Gammakamera um den Patienten, um Akquisitionen aus verschiedenen Winkeln anzufertigen. Aus diesen Akquisitionen kann im Anschluss eine dreidimensionale Rekonstruktion erfolgen, was eine hohe räumlichen Auflösung ermöglicht [44 (S.94-95)].

Zur exakten morphologischen Zuordnung werden SPECT/CT-Hybridgeräte eingesetzt, mit denen es möglich ist, sowohl funktionelle, als auch anatomische Informationen zu gewinnen [50 (S.209-210)].

2.3 Standardised Uptake Value (SUV)

Der Standardised Uptake Value- (SUV-)Wert dient dazu, den Therapieverlauf bzw. das Ansprechen (Response) der Therapie zu beschreiben [51]. Durch die Bestimmung des SUV-Wertes bekommt man einen quantitativen Wert zur Einschätzung der Anreicherung an bestimmten Körperarealen. In der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) wird er standardmäßig zur physiologischen Quantifizierung verwendet [52]. Der SUV-Wert ist das Verhältnis zur injizierten Aktivität und ist folgendermaßen definiert:

$$\text{SUV} = \frac{\text{Aktivitätskonzentration} \times \text{Körpermaß}}{\text{applizierte Aktivität}} \quad [53]$$

Zur Beurteilung des Körpermaßes können unterschiedliche Parameter wie das Körpergewicht, die fettfreie Körpermasse sowie die Körperoberfläche herangezogen werden [53]. Der am häufigsten verwendete Parameter ist hierbei das Körpergewicht, welches auch in dieser Studie verwendet wurde.

Der SUV_{max}-Wert ist der Voxel (Korrelat im Dreidimensionalen zu einem Pixel im Zweidimensionalen) mit der höchsten Aktivität innerhalb einer Läsion [5].

Nachdem sich die Bestimmung des SUV-Wertes lediglich im PET etabliert hat, war es Ziel dieser Dissertation zu überprüfen, ob man sich diesen quantitativen Wert auch in der SPECT zunutze machen kann.

3) Ra-223-Therapie (Xofigo®)

Bei der Ra-223-Therapie handelt es sich um ein nuklearmedizinisches Therapieverfahren des ossär metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms [36]. Eine Therapieindikation besteht bei ≥ 2 symptomatischen Knochenmetastasen nach Ausschluss von viszeralen Metastasen [36, 45].

Ra-223 ist ein Alphastrahler mit einer Halbwertszeit von 11,4 Tagen [54]. Der Zerfall von Ra-223 läuft über sechs Stufen, wobei es sowohl zu Alpha- als auch zu Beta- und Gammastrahlung kommt [45, 55]. 95,3% der Energie werden durch Alpha-Teilchen ausgestrahlt, 3,6% durch Beta-Teilchen und lediglich 1,1% durch Gamma-Teilchen [56].

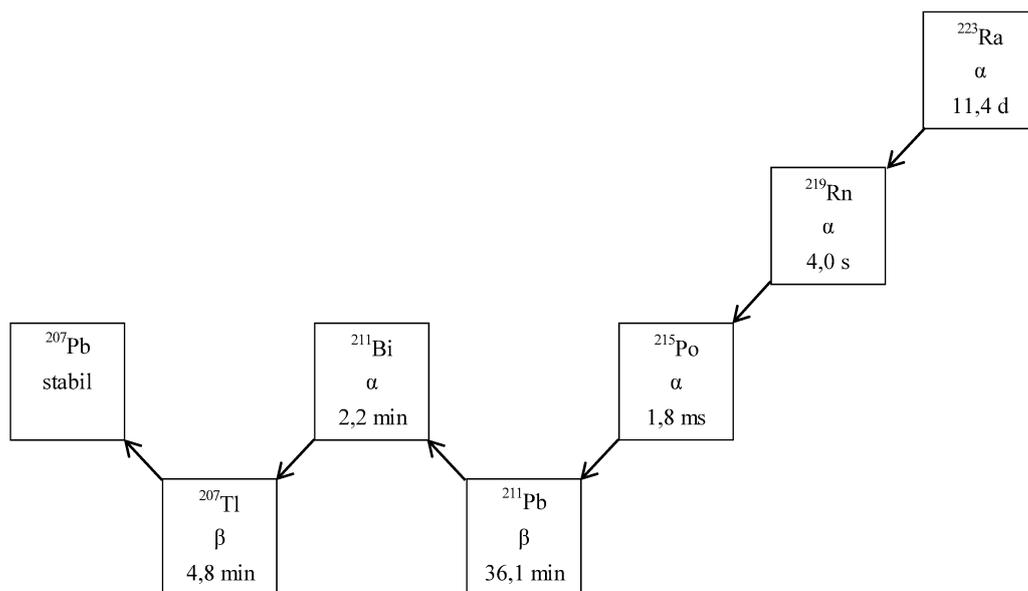


Abbildung 1: Zerfallsreihe von Ra-223 mit physikalischen Halbwertszeiten und Zerfallsart [45]

Pro kg Körpergewicht erhält der Patient 50kBq [36]. Die Therapie besteht aus sechs Zyklen, bei denen jeweils im vierwöchigen Abstand die entsprechende Dosis intravenös appliziert wird [36].

Ra-223 fungiert als Imitator von Calcium und lagert sich im Knochen ein, insbesondere in den Knochenmetastasen, bei welchen ein hoher Knochenumsatz vorliegt.

Hier bildet es Komplexe mit Hydroxylapatit [45, 56]. Alphastrahler haben eine geringe Reichweite, wobei sie lokal sehr hohe Strahlenwirkungen entfalten, aber umliegendes Gewebe nur geringfügig beschädigen [57]. Ra-223 weist starke zytotoxische Effekte im Bereich der Knochenmetastasen durch Doppelstrangbrüche der DNA auf, ohne die benachbarten Strukturen stark in Mitleidenschaft zu ziehen [41, 56].

Sehr häufig beschriebene Nebenwirkungen ($\geq 1/10$ Patienten waren betroffen) sind Blutbildveränderungen, allen voran die Thrombopenie, sowie Komplikationen im Bereich des Gastrointestinaltrakts, v.a. Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen.

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$ Patienten) sind auch eine Neutropenie, Panzytopenie und Leukopenie sowie lokale Reaktionen an der Injektionsstelle. Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) wurde eine Lymphopenie beobachtet [45].

Neben Ra-223 gibt es weitere nuklearmedizinische Therapieverfahren beim metastasierten Prostatakarzinom. Dazu zählen ^{153}Sm (Samarium) und ^{89}Sr (Strontium), welche als Beta-Strahler zur Schmerztherapie bei multiplen osteoblastischen Skelettmetastasen eingesetzt werden [58]. Im Gegensatz zur Ra-223-Therapie wurde jedoch keine Verlängerung der Überlebenszeit beobachtet [58]. Außerdem ist mit stärkeren Nebenwirkungen zu rechnen, insbesondere einer deutlicheren Myelosuppression, und auch die Ausscheidung über die Nieren grenzt wegen häufiger Nierenfunktionsstörungen im Alter die allgemeine Anwendung ein [56, 58]. Radium-223 hingegen wird überwiegend über das gastrointestinale System und nur zu einem geringen Prozentsatz über die Nieren ausgeschieden [56].

II) Zielsetzung

Ziel dieser Studie war es zum einen die Wirksamkeit und zum anderen die Sicherheit der Ra-223-Therapie im klinischen Alltag zu analysieren.

1) Die Wirksamkeit wurde anhand folgender Punkte untersucht:

- PSA- bzw. AP-Verlauf unter der Therapie
- Veränderung der Schmerzen, ermittelt anhand von Schmerzfragebögen
- Verlauf der ossären Metastasierung in der planaren Skelettszintigraphie und in der SPECT/CT

Neben der visuellen Beurteilung (qualitative Auswertung) wurden SUV-Werte der Metastasen in der SPECT/CT vor und nach der Therapie ermittelt (quantitative Auswertung).

2) Die Sicherheit der Therapie wurde anhand folgender Parameter ermittelt:

- Blutbildveränderungen
- Nicht-hämatologische Nebenwirkungen

III) Patienten und Methoden

1) Patientenkollektiv

Es wurden retrospektiv die Daten von 46 Patienten mit einem histologisch gesicherten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom analysiert, bei denen mindestens zwei symptomatische Knochenmetastasen, aber keine viszerale Metastasen vorlagen. Diese Patienten erhielten eine Ra-223-Therapie in der nuklearmedizinischen Abteilung am Klinikum Großhadern. Es lag bei allen Patienten eine schriftliche Einverständniserklärung vor.

Für die retrospektive Auswertung der erhobenen Daten liegt das Einverständnis der Ethikkommission vor (Nr. 203-15).

2) Erfasste Daten

Die Patienten erhielten nach einer Aufklärung die Standardtherapie mit sechs Injektionen von Ra-223 in vierwöchigem Abstand. Zu Therapiebeginn sowie zum Therapieende sechs bis acht Wochen nach dem 6. Zyklus wurde eine Bildgebung mittels Skelettszintigraphie und SPECT/CT durchgeführt. Zu jedem Zyklus wurde ein kleines Blutbild sowie ein Differentialblutbild angefertigt, zum 1., 4. und 6. Zyklus sowie in der Nachbesprechung wurden zusätzlich der PSA- und AP-Wert bestimmt. Zu jedem Zyklus sowie zur Nachbesprechung wurden die aktuell bestehenden Schmerzen anhand von Schmerzfragebögen ermittelt.

Von jedem Patienten wurden Alter, Körpergröße, Körpergewicht, TNM-Klassifikation, Gleason-Score, das Vorliegen von Lymphknotenmetastasen, Vortherapien und die Begleitmedikation während der Ra-223-Therapie notiert. Ferner wurden therapieassoziierte Nebenwirkungen sowie im Falle eines Therapieabbruchs die Ursache hierfür protokolliert.

3) Skelettszintigraphie und SPECT/CT

Zur Darstellung der Knochenmetastasen wurden den Patienten $626,5 \pm 15,9$ Mbq ^{99m}Tc -DPD i.v. appliziert. Ganzkörperaufnahmen (256×1024 matrix; scanning speed 15 cm/min) von ventral und dorsal erfolgten drei bis vier Stunden nach Injektion mit einer Gammakamera (Siemens Symbia Intevo 16/6/2; 2014; Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland). Im Anschluss wurde eine SPECT/CT-Akquisition von Thorax, Abdomen und Becken durchgeführt (180° circular orbit, 64 steps, 128×128 matrix, 20s/step). Die CT-Akquisition erfolgte zur Schwächungskorrektur (130 kV, 20mAS, pitch 1.5, CT slices 5 mm). Die Auswertung der Akquisitionen erfolgte mit dem Hermes Hybrid Viewer version 2.0 (Hermes Medical Solutions, Stockholm, Schweden) [60].

Die SPECT/CT-Akquisitionen wurden zur Ermittlung der SUV-Werte der Knochenmetastasen rekonstruiert.

4) Analyse der Akquisitionen

Die Auswertung der Skelettszintigraphieakquisitionen erfolgte mittels visuell-qualitativer Einschätzung des Therapieansprechens durch Analyse aller Knochenmetastasen. Die Patienten wurden vier Gruppen zugeteilt: stabiler Befund unter der Therapie, Therapieansprechen, mixed response und Befundprogress. Ein stabiler Befund war definiert als im Wesentlichen unveränderte Tracer-Aufnahme der Metastasen, ein Ansprechen als verminderte Aufnahme der bestehenden Metastasen, eine mixed response als Progress in den einen, sowie Regress in anderen Metastasen und ein Progress als vermehrte Tracer-Aufnahme in den bestehenden Metastasen sowie das Hinzukommen neuer Metastasen.

Anhand der Extent-of-disease (EOD-)Klassifikation [59] wurde die Veränderung der Metastasenanzahl unter der Therapie quantifiziert.

Zusätzlich wurde eine quantitative Analyse mittels SUVmax bei bis zu vier Metastasen pro Patient durchgeführt (davon: N = 42 aus dem Beckenbereich, N = 37 aus der Wirbelsäule, N = 5 aus dem Sternum, N = 5 aus der Scapula, N = 8 aus dem Femur, N = 4 aus den Rippen, N = 3 aus dem Humerus und N = 1 aus der Clavicula).

5) Schmerzfragebögen

Fragebögen zu den bestehenden Schmerzen wurden den Patienten zu jedem Zyklus sowie zur Nachbesprechung ausgehändigt.

Die genauen Fragestellungen mit der entsprechenden Skala finden sich in Tabelle 19 im Anhang.

IV) Ergebnisse

1) Patientenkollektiv und Ra-223-Therapie

Eine genaue Auflistung der Patientencharakteristika findet sich in Tabelle 13 im Anhang. Das mittlere Alter der 46 Patienten lag bei $71,4 \pm 9,4$ Jahren. Im Mittel erfolgte die Erstdiagnose des Prostatakarzinoms mit $65,9 \pm 9,0$ Jahren. Die Ra-223-Therapie wurde im Schnitt $5,6 \pm 5,0$ Jahre nach der Erstdiagnose begonnen.

Die genauere histologische Beurteilung des Prostatakarzinoms anhand von TNM-Klassifikation, Grading-Werten sowie Gleason-Score findet sich in Tabelle 14 im Anhang. Bei 24 der 46 Patienten (52%) lagen bei Erstdiagnose bereits Lymphknotenmetastasen vor (siehe Tabelle 15).

Vor Beginn der Ra-223-Therapie waren 26 Patienten (57%) radikal prostatektomiert worden, 8 (17%) hatten eine transurethrale Prostatektomie (TURP) erhalten. 31 Patienten (67%) wurden vor der Ra-223-Therapie bestrahlt, davon 11 Patienten (24%) im Bereich der Prostataloge. 10 Patienten (22%) erhielten eine Chemotherapie mit Docetaxel. Zudem waren 18 Patienten (39%) vor Therapiebeginn mit Abirateron therapiert worden, 19 Patienten (41%) mit Denosumab und 7 Patienten (15%) mit Enzalutamid (Vortherapien siehe Tabelle 16).

Die Comedikation ist im Anhang in Tabelle 17 aufgelistet. Bis auf 2 Patienten, die im kastrationsresistenten Stadium eine Fortführung der Hormontherapie ablehnten, erhielten alle Patienten parallel zur Ra-223-Therapie eine Hormontherapie.

19 Patienten (41%) erhielten parallel zur Ra-223-Therapie zusätzlich eine Hormontherapie mittels Abirateron bzw. Enzalutamid. Von diesen erhielten 12 Patienten (26%) Abirateron (N = 10 bereits seit vor Therapiebeginn mit Ra-223, N = 1

zum 2. Zyklus, N = 1 zum 5. Zyklus). 6 Patienten (13%) erhielten Enzalutamid (N = 5 bereits seit vor Therapiebeginn mit Ra-223, N = 1 zum 6. Zyklus).

Bei einem Patienten (2%) wurde zum 4. Zyklus der Ra-223-Therapie Enzalutamid ab- und Abirateron angesetzt.

Zur Prävention von durch ossäre Metastasen bedingte Komplikationen erhielten 34 Patienten (74%) parallel zu Ra-223 eine Therapie mittels Denosumab bzw. Bisphosphonaten, davon 13 Patienten (28%) Denosumab, 16 Patienten (35%) Bisphosphonate und 5 Patienten (11%) einen Wechsel von einem auf das andere Präparat. 23 Patienten (50%) nahmen zusätzlich zur Ra-223-Therapie Calcium ein, welches kurz vor jedem Zyklus pausiert wurde.

Bei 21 Patienten (46%) kam es zu einer relevanten Änderung der Medikation während der Ra-223-Therapie (in 10 Fällen wurde die Schmerzmedikation erhöht, in 3 Fällen die Schmerzmedikation reduziert. Die übrigen Therapieänderungen finden sich in nachfolgender Tabelle)

Schmerzmedikation erhöht	10 (22%)
Schmerzmedikation reduziert	3 (7%)
Abirateron angesetzt	2 (4%)
Abirateron abgesetzt	1 (2%)
Denosumab abgesetzt	1 (2%)
Enzalutamid angesetzt	1 (2%)
Enzalutamid abgesetzt	1 (2%)
Änderung der antihormonellen Therapie	2 (4%)
Keine Änderung der Medikation	25 (54%)

Tabelle 3: Therapieänderungen während Ra-223-Therapie

Der mittlere PSA-Baseline-Wert lag bei $96,5 \pm 276,7$ ng/ml, der mittlere alkalische Phosphatase-Wert lag bei $211,6 \pm 296,6$ U/l.

29 der 46 Patienten (63%) erhielten alle sechs Zyklen der Ra-223-Therapie. 17 Patienten (37%) brachen die Therapie ab (applizierte Zyklen: 1 Zyklus: N = 46, 2 Zyklen: N = 45, 3 Zyklen: N = 39, 4 Zyklen: N = 34, 5 Zyklen: N = 33, 6 Zyklen: N = 29).

Abbruchgründe waren bei 4 Patienten eine deutliche Verschlechterung der Blutwerte. Hierbei entwickelte einer dieser Patienten unter der Therapie eine symptomatische Anämie mit einem Hb-Wert von 8,8 g/dl, was die Gabe von Erythrozytenkonzentraten

notwendig machte, ein weiterer Patient eine Thrombopenie (70.000/ μ l) sowie eine Leukopenie (1,7 G/l). Ein weiterer Patient entwickelte eine Panzytopenie (Hb 8,1 g/dl, Leukozyten 2,7 G/l, Thrombozyten 90.000/ μ l), in der Bildgebung zeigte sich zudem ein deutlicher Progress der ossären Metastasen. Bei dem vierten dieser Patienten kam es zu einem deutlichen Befundprogress der ossären Metastasierung mit Knochenmarksinfiltration sowie Ausbildung einer Panzytopenie (Hb 9,3 mg/dl, Leukozyten 1,7 G/l, Thrombozyten 75.000/ μ l). Bei einem Patienten kam es zu einer hepatischen Metastasierung. Bei einem weiteren Patienten entwickelte sich eine progrediente lymphogene Metastasierung, weshalb die Ra-223-Therapie zugunsten einer Strahlentherapie abgebrochen wurde. 2 Patienten sind während der Ra-223-Therapie verstorben. Ein Patient stimmte aus persönlichen Gründen einer Fortführung der Therapie nicht zu. Bei 8 Patienten kam es zu einem deutlichen Progress der ossären Metastasierung, weshalb eine Fortführung der Ra-223-Therapie für nicht sinnvoll erachtet wurde und eine nachfolgende Therapie mittels Chemo- bzw. Strahlentherapie begonnen wurde. Von diesen 8 Patienten kam es in 2 Fällen zusätzlich zu einer Meningeosis carcinomatosa, in einem Fall zur Ausbildung einer Schädelbasismetastase, in einem weiteren Fall zur Ausbildung einer Lebermetastase und in zwei Fällen zu einer zunehmenden Weichteilbeteiligung.

Insgesamt vollendeten 29 Patienten alle sechs Zyklen der Ra-223-Therapie, 25 Patienten erschienen zur Nachbesprechung sechs bis acht Wochen nach Therapieende.

2) Therapieansprechen

2.1) PSA- und AP-Werte

2.1.1) PSA-Werte

Von den 29 Patienten, welche alle sechs Zyklen der Ra-223-Therapie erhalten haben, kam es unter der Therapie bei 11 Patienten (38%) zu einem PSA-Abfall und bei 18 Patienten (62%) zu einem PSA-Anstieg. In der Nachbesprechung (N = 25) zeigte sich bei 9 Patienten (36%) ein PSA-Abfall und bei 16 Patienten (64%) ein PSA-Anstieg.

Insgesamt kam es bei 4 der 29 Patienten (14%) zu einem vorübergehenden PSA-Anstieg mit nachfolgendem PSA-Abfall.

PSA-Veränderung	Zum 6. Zyklus (N = 29)	Zur Nachbesprechung (N = 25)
PSA-Abfall > 75%	4 (14%)	4 (16%)
PSA-Abfall -25 bis -75%	3 (10%)	2 (8%)
PSA-Abfall - 25 bis 0%	4 (14%)	3 (12%)
PSA-Anstieg > 0 bis +25%	1 (3%)	3 (12%)
PSA-Anstieg > 25%	17 (59%)	13 (52%)

Tabelle 4: PSA-Veränderung zum 6. Zyklus und zur Nachbesprechung

Für die Abbildung 2, 3 und 6 -13 gilt: Anzahl der Patienten zu den einzelnen Zyklen:
 Zyklus 1: N = 46, Zyklus 2: N = 45, Zyklus 3: N = 39, Zyklus 4: N = 34, Zyklus 5: N = 33,
 Zyklus 6: N = 29, Nachbesprechung: N = 25

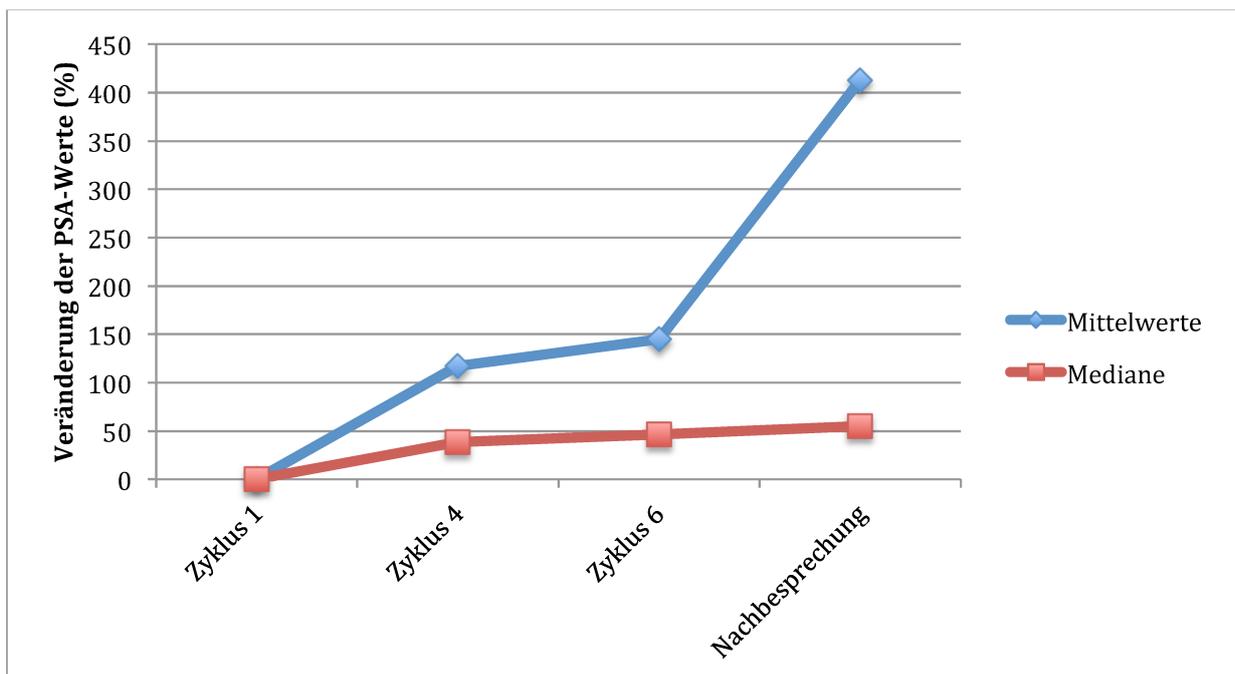


Abbildung 2: Mittlere und mediane prozentuale Veränderung der PSA-Werte

Die prozentuale Veränderung der PSA-Werte im Vergleich zur Baseline ist in Abbildung 2 dargestellt. Bis hin zum 6. Zyklus steigt der Median der prozentualen Veränderung der PSA-Werte um 46,2% an und bleibt bis zur Nachbesprechung relativ stabil.

Die Mittelwerte der prozentualen Veränderung der PSA-Werte hingegen steigen bis zum 6. Zyklus um 144,6% an und steigen bis zur Nachbesprechung weiter mit einem Anstieg um 412,4% im Vergleich zur Baseline.

2.1.2) AP-Werte

Die alkalische Phosphatase sank bis zum 6. Zyklus bei 22 Patienten (76%) ab und stieg bei 5 Patienten an (17%). In der Nachbesprechung zeigte sich nur noch bei 12 Patienten ein AP-Abfall (48%) und bei 11 Patienten ein AP-Anstieg (44%). Bei 2 Patienten (7%) erfolgte keine AP-Bestimmung.

AP-Veränderung	Zum 6. Zyklus (N = 29)	Zur Nachbesprechung (N = 25)
AP-Abfall > 75%	0 (0%)	0 (0%)
AP-Abfall -25 bis -75%	6 (21%)	5 (20%)
AP-Abfall - 25 bis 0%	16 (55%)	7 (28%)
AP-Anstieg > 0 bis +25%	3 (10%)	7 (28%)
AP-Anstieg > 25%	2 (7%)	4 (16%)
Fehlende AP-Bestimmung	2 (7%)	2 (8%)

Tabelle 5: AP-Veränderung zum 6. Zyklus und zur Nachbesprechung

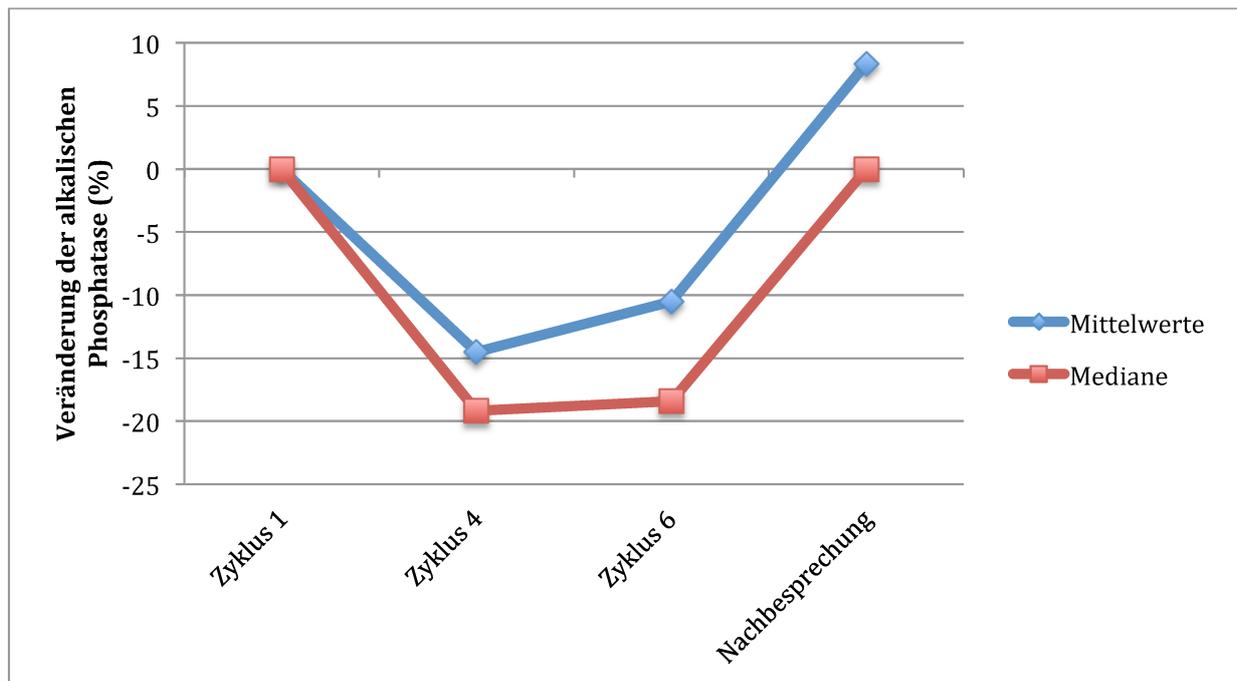


Abbildung 3: Mittlere und mediane prozentuale Veränderung der AP-Werte

Bei der AP sinken sowohl die Mediane, als auch die Mittelwerte der prozentualen Veränderung bis zum 6. Zyklus ab (Median: -18,4%, Mittelwerte: -10,5%). Bei der Nachbesprechung steigen die Mediane der prozentualen Veränderung auf den Ausgangswert an, die Mittelwerte auf +8 % im Vergleich zur Baseline.

2.2) Schmerzbögen

Von den 29 Patienten, welche alle sechs Zyklen erhalten haben, haben 17 Patienten die Fragebögen sowohl zum 1., als auch zum 6. Zyklus vollständig ausgefüllt. Hier zeigte sich bei Frage nach durchschnittlichen Schmerzen bei 8 Patienten (47%) eine Schmerzabnahme, bei 7 Patienten (41%) eine Schmerzzunahme und bei 2 Patienten (12%) gleichbleibende Schmerzen.

Von den 7 Patienten, welche über eine Schmerzzunahme klagten, wurde bei 4 Patienten während der Ra-223-Therapie die zusätzliche Schmerzmedikation erhöht, bei 3 Patienten erfolgte keine Änderung der Therapie.

Bei den 8 Patienten, welche von einer Schmerzabnahme berichteten, wurde bei einem Patienten Enzalutamid abgesetzt, bei einem Enzalutamid angesetzt, bei einem Patienten

wurde die Schmerzmedikation erhöht, bei 2 Patienten die Schmerzmedikation reduziert und bei den übrigen 3 Patienten erfolgte keine Änderung der Medikation während der Therapie.

In der Nachbesprechung haben lediglich 8 Patienten den Fragebogen ausgefüllt. Hier gab kein Patient eine Schmerzzunahme an, 6 Patienten wiesen eine deutliche Besserung der Schmerzen auf und 2 Patienten hatten eine gleichbleibende Schmerzintensität verglichen mit dem Therapiebeginn.

Betrachtet man die Mittelwerte für alle Patienten, so ergibt sich folgendes Bild:

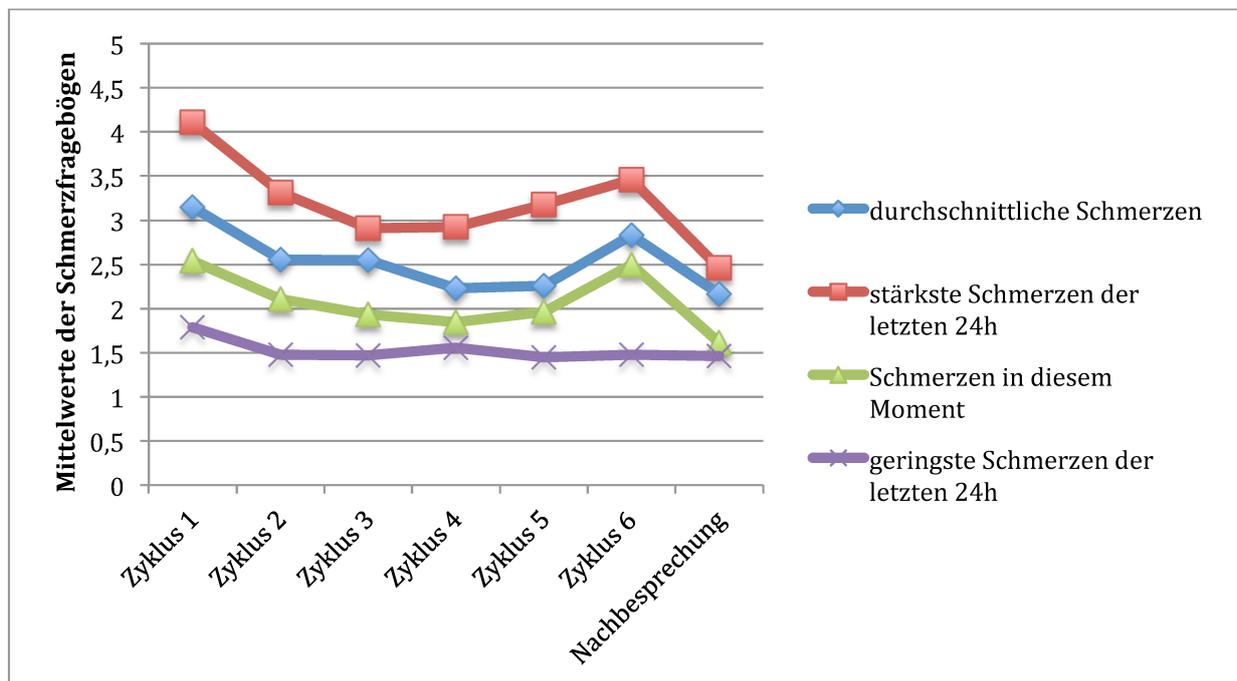


Abbildung 4: Verlauf der Mittelwerte der Schmerzfragebögen

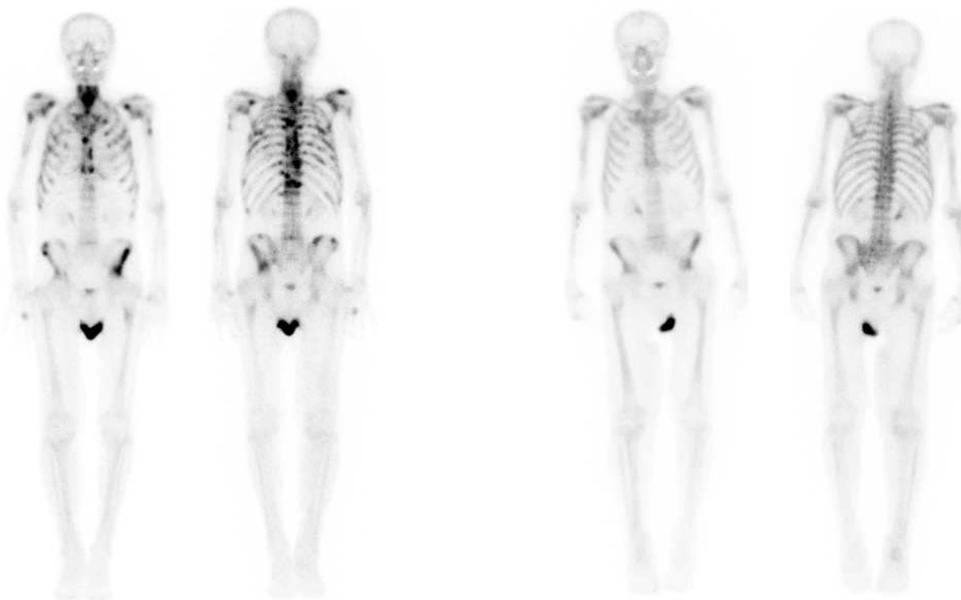
Insgesamt zeigt sich bei Vergleich mit dem Ausgangswert eine Besserung der Schmerzsymptomatik hin zum 4. Zyklus mit nachfolgendem dezenten Anstieg der Schmerzsymptomatik sowie deutlicher Besserung hin zur Nachbesprechung.

2.3) Skelettszintigraphie

Bei einer ersten visuell-qualitativen Analyse, bei der eine Abnahme oder ein Fehlen der Traceranreicherung im Posttherapiescan im Vergleich zur Baseline als Regress und eine Zunahme der Traceranreicherung oder ein Neuauftreten einer pathologischen

Anreicherung als Progress gewertet wurden, zeigte sich von den 29 Patienten, welche alle sechs Zyklen der Ra-223-Therapie erhalten haben, bei 9 Patienten (31%) ein stabiler Befund, bei 7 Patienten (24%) ein Therapieansprechen, bei 9 Patienten (31%) ein Progress sowie bei 2 Patienten (7%) eine mixed response. Der Progress wurde bei 6 von 9 Patienten durch eine Zunahme der Metastasenanzahl (davon bei 3 Patienten +1 Metastase, bei 2 Patienten +2 Metastasen und bei einem Patienten + >2 neue Metastasen) und bei 3 von 9 Patienten durch eine Zunahme der Speicherintensität bei unveränderter Metastasenanzahl hervorgerufen.

2 Patienten (7%) haben keine Bildgebung in der Nachbesprechung erhalten und fehlen in dieser Betrachtung. Der eine Patient konnte aufgrund seines schlechten Allgemeinzustands bei Herpes Zoster nicht zur Durchführung der Bildgebung im Klinikum erscheinen, bei dem anderen Patienten wurde aufgrund eines Krankheitsprogresses unter Ra-223 direkt im Anschluss an den letzten Zyklus eine ¹⁷⁷Lu-PSMA-Therapie begonnen.



a) vor der Therapie

b) nach der Therapie

Abbildung 5: Patient mit Therapieansprechen unter Ra-223

Bei Analyse der Low-Dose-CT-Akquisitionen zeigte sich im Hinblick auf die Metastasenanzahl nach der EOD-Klassifikation folgendes Bild:

EOD-Klassifikation	Zu Therapiebeginn (N = 27)	Zu Therapieende (N = 27)
Unter 6 Metastasen	8 (30%)	6 (22%)
Zwischen 6 und 20 Metastasen	8 (30%)	9 (33%)
Über 20 Metastasen	9 (33%)	10 (37%)
Super Scan	2 (7%)	2 (7%)

Tabelle 6: Veränderung der Metastasenanzahl nach der EOD-Klassifikation

Bei 21 Patienten (78%) war die Metastasenanzahl stabil, bei 6 Patienten (21%) kam es zur Ausbildung neuer ossärer Metastasen.

2.4) SUV-Werte

Der Mittelwert des SUVmax-Wertes von bis zu vier Metastasen pro Patient lag in der Baseline-Untersuchung bei 35,4 (Median: 25,4) und am Therapieende bei 23,0 (Median: 20,6). Es kam folglich zu einem deutlichen Abfall des mittleren SUVmax-Wertes.

Insgesamt kam es lediglich bei 3 Patienten zu einem dezenten Anstieg des SUVmax-Wertes unter der Therapie um bis zu 25%, kein einziger Patient hatte einen Anstieg des SUVmax-Wertes um mehr als 25%. Bei 24 Patienten kam es zu einem Absinken des SUVmax-Wertes, von diesen zeigten 11 Patienten einen Abfall um bis zu 25% sowie 13 Patienten einen Abfall des SUVmax-Wertes von -25 bis -75%.

SUVmax-Veränderung	Zu Therapieende (N = 27)
SUVmax-Abfall > 75%	0 (0%)
SUVmax-Abfall von -25 bis -75%	13 (48%)
SUVmax-Abfall von -25% bis 0%	11 (41%)
SUVmax-Anstieg > 0% bis +25%	3 (11%)
SUVmax-Anstieg > 25%	0 (0%)

Tabelle 7: Veränderung der SUVmax-Werte von vier Metastasen

2.4.1) Vergleich Skelettszintigraphieakquisitionen – SUVmax-Werte

Betrachtet man die Veränderung des SUVmax-Wertes unter der Therapie, so ergibt sich folgendes Bild: in der Gruppe mit visuellem Ansprechen in der Skelettszintigraphie sank der SUV-max-Wert am deutlichsten ab (Mittelwert: -39,5%, Median: -44,9%), in der Gruppe mit visuellem Progress kam es zu einem wesentlich geringeren Abfall des SUVmax-Wertes (Mittelwert: -19,1%, Median: -20,6%). Unter Durchführung des Mann-Whitney-U-Tests zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied bei Vergleich der Gruppe mit visuellem Ansprechen in der Skelettszintigraphie mit den drei übrigen Gruppen Progress, mixed response und stable disease ($p = 0,018$).

2.4.2) Subgruppenanalyse PSA-Wert – SUVmax-Wert

Im Rahmen der Auswertung der Bildgebung wurde eine Subgruppenanalyse durchgeführt: die mittlere prozentuale Veränderung des SUV-max-Wertes der bis zu vier analysierten Metastasen unter der Therapie wurde für die Gruppe mit PSA-Anstieg ($N = 18$) mit der Gruppe mit PSA-Abfall ($N = 11$) verglichen. In der Gruppe mit PSA-Anstieg kam es zu einem mittleren prozentualen Absinken des SUVmax-Wertes um 21,7% (Median: -22,7%), in der Gruppe mit PSA-Abfall zu einem mittleren prozentualen Absinken des SUVmax-Wertes um 31,6% (Median: -31,1%). Tendenziell ist in der Gruppe mit PSA-Abfall der SUVmax-Wert der Metastasen prozentual stärker abgesunken als in der Gruppe mit PSA-Anstieg. Der Zusammenhang war statistisch nicht signifikant ($p = 0,30$).

2.4.3) Subgruppenanalyse AP-Wert – SUVmax-Wert

Ebendiese Subgruppenanalyse wurde auch für die AP durchgeführt. In der Gruppe mit AP-Anstieg ($N = 5$) kam es zu einem mittleren prozentualen Absinken des SUVmax-Wertes um 21,1% (Median: -14,1%), in der Gruppe mit AP-Abfall ($N = 22$) zu einem Absinken des SUVmax-Wertes um 27,6% (Median: -23,8%). Dieser Zusammenhang war statistisch nicht signifikant ($p = 0,40$).

3) Sicherheitsprofil

3.1) Blutbild

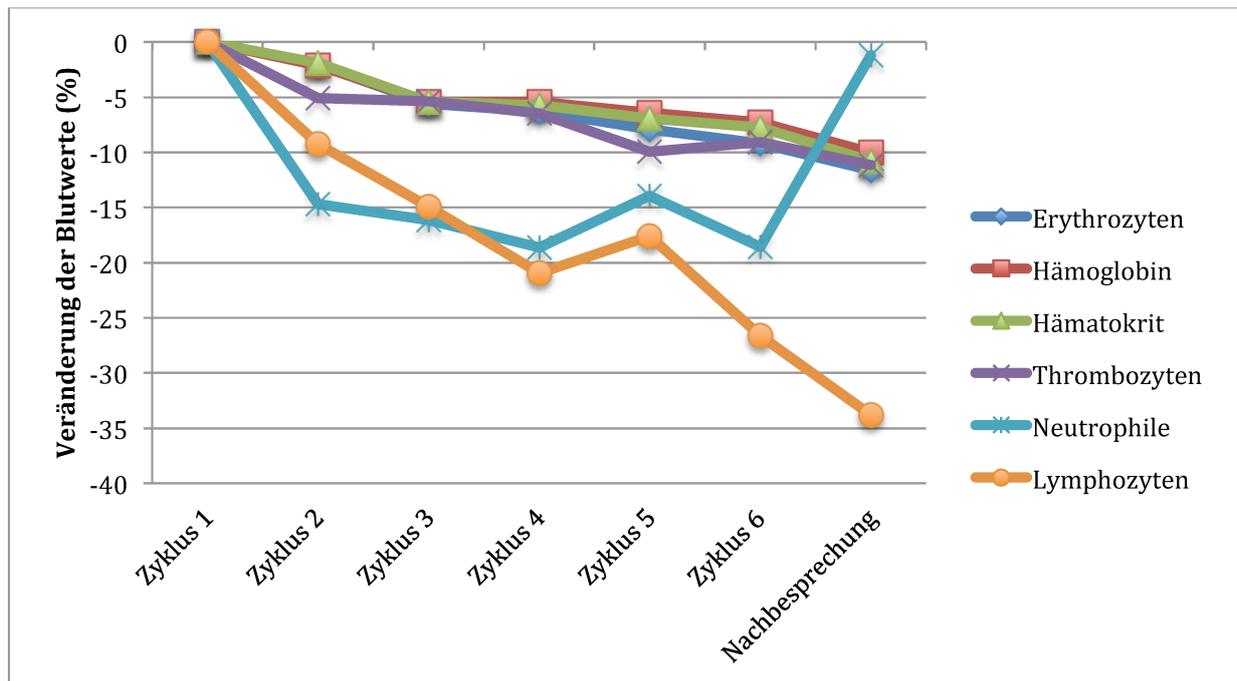


Abbildung 6: Mittlere prozentuale Veränderung der Blutwerte

Bis auf die Werte der neutrophilen Granulozyten zeigt sich für sämtliche Blutwerte ein prozentualer Abfall, auch über den 6. Zyklus hinaus bis hin zur Nachbesprechung. Bei den Lymphozytenwerten ist der Abfall besonders deutlich.

3.1.1) Erythrozyten, Hb und Hkt

Sowohl bei den Erythrozyten, als auch beim Hämoglobin- und Hämatokrit-Wert kam es zu einem Absinken der Werte zum 6. Zyklus, wobei sich die Werte auch bis zur Nachbesprechung nicht erholten, sondern noch weiter sanken.

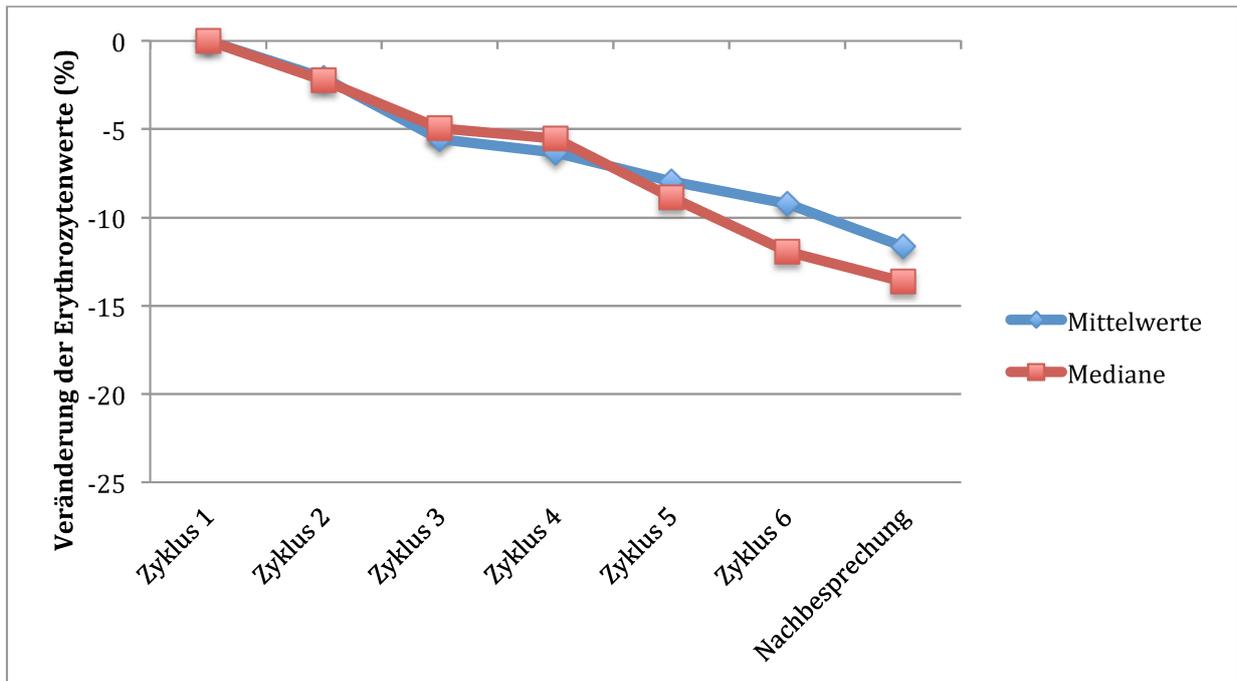


Abbildung 7: Mittlere und mediane prozentuale Veränderung der Erythrozytenwerte

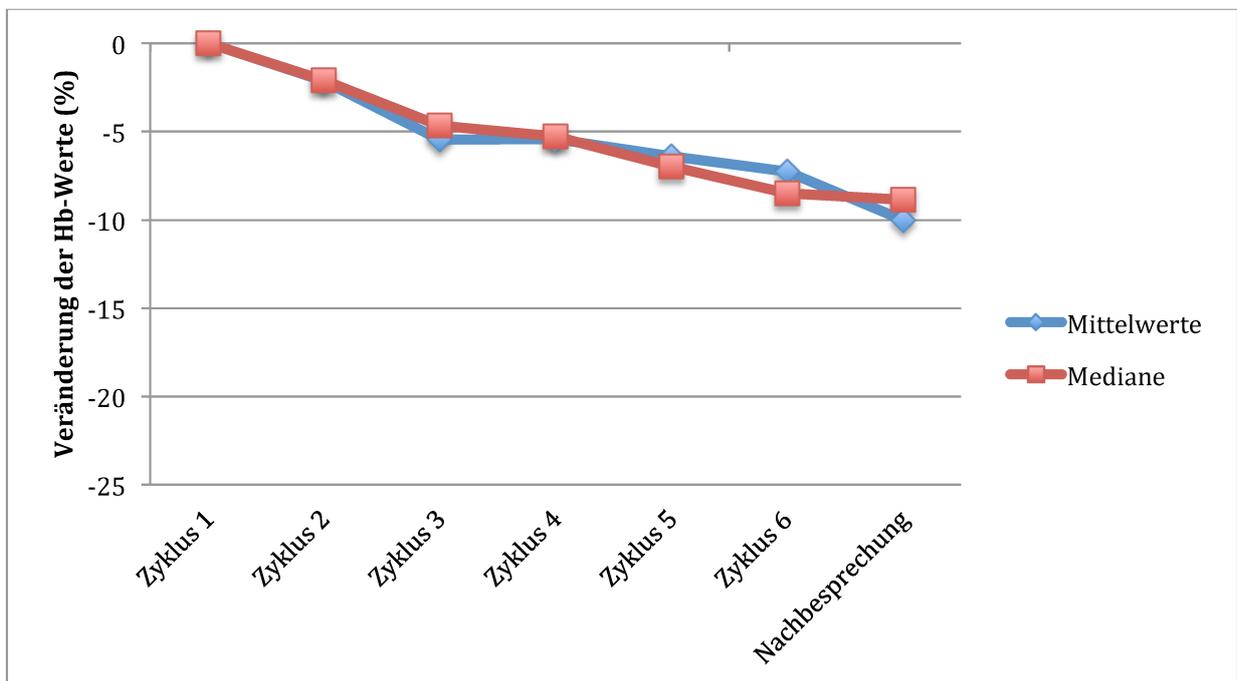


Abbildung 8: Mittlere und mediane prozentuale Veränderung der Hämoglobinwerte

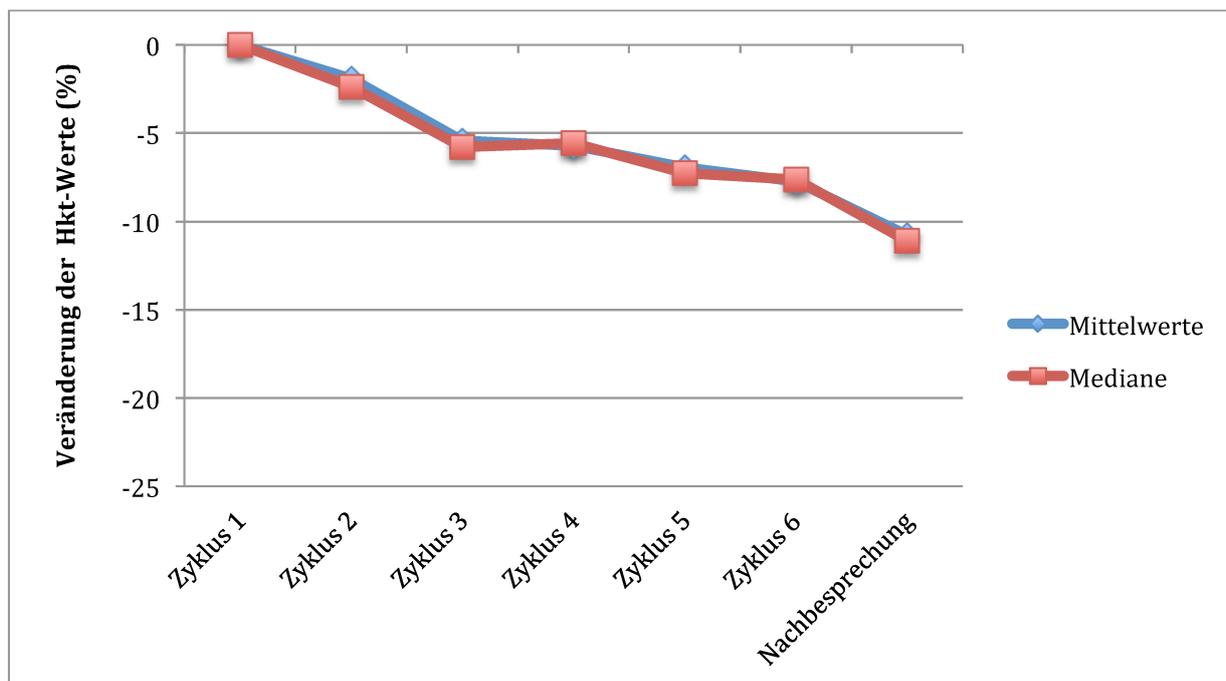


Abbildung 9: Mittlere und mediane prozentuale Veränderung der Hämatokritwerte

Hämoglobinwert	Therapiebeginn N = 46	Während der Therapie (Zyklus 1 - 6) bzw. nach Therapieabbruch N = 46	Nachbesprechung N = 25
Normwert (13,5 g/dl – 17,5 g/dl)	15 (33%)	0 (0%)	4 (16%)
Grad-1-Toxizität (< 13,5 – 10 g/dl)	29 (63%)	37 (80%)	16 (64%)
Grad-2-Toxizität (< 10 – 8 g/dl)	2 (4%)	8 (17%)	5 (20%)
Grad-3-Toxizität (< 8 – 6,5 g/dl)	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)
Grad-4-Toxizität (< 6,5 g/dl)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Tabelle 8: Anämie nach Common Terminology Criteria for Adverse Events- (CTCAE-) Kriterien

Unter der Ra-223-Therapie kam es lediglich bei einem Patienten zu einer Grad-3-Anämie, ansonsten wurden lediglich geringgradige Toxizitäten beschrieben.

3.1.2) Leukozyten

Die Leukozytenwerte sanken zum 2. Zyklus ab (Mittelwert: -13,2%, Median: -17,3%) und blieben bis zum 6. Zyklus auf einem konstant niedrigen Wert. Bis zur Nachbesprechung erholten sich die Werte teilweise, waren aber mit -10% im Vergleich zum Ausgangswert immer noch unter dem Wert zu Therapiebeginn.

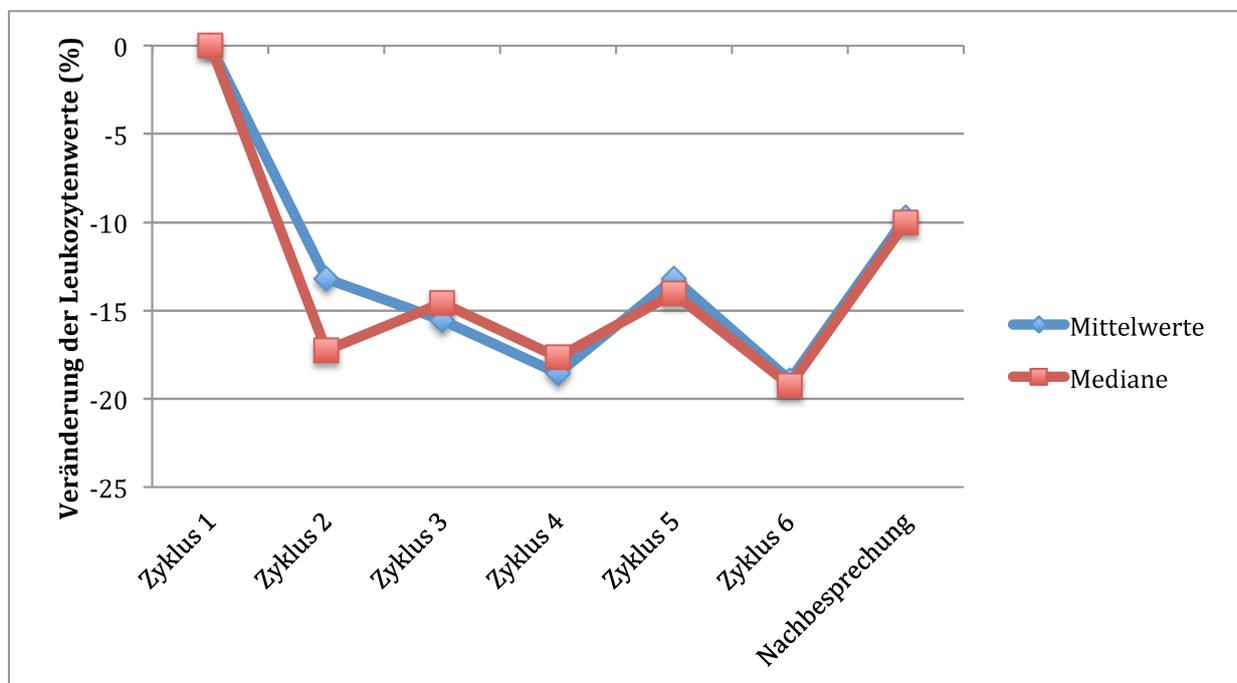


Abbildung 10: Mittlere und mediane prozentuale Veränderung der Leukozytenwerte

3.1.3) Thrombozyten

Die Thrombozytenwerte sanken unter der Therapie kontinuierlich ab und die Mittelwerte erholten sich nicht bis zur Nachbesprechung. Die Mediane stiegen bis zur Nachbesprechung von -11,4% zum 6. Zyklus auf -9,1% zur Nachbesprechung leicht an, lagen aber auch hier noch unter dem Ausgangswert.

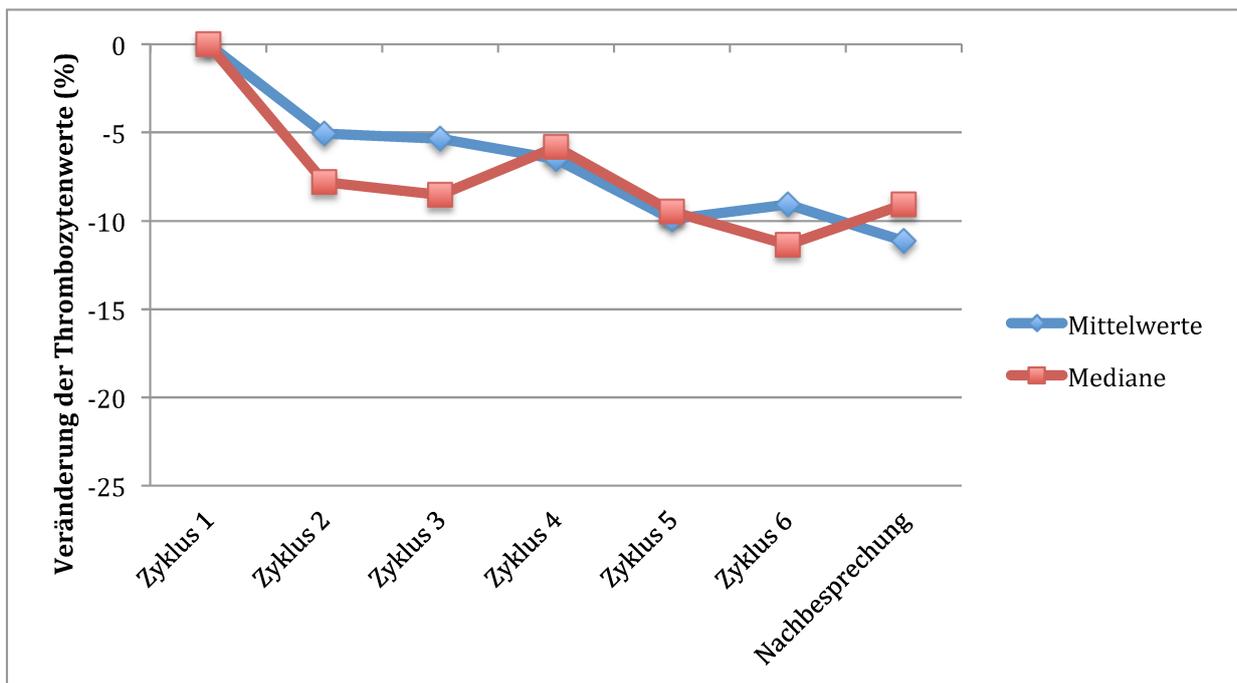


Abbildung 11: Mittlere und mediane prozentuale Veränderung der Thrombozytenwerte

Thrombozytenwert	Therapiebeginn N = 46	Während der Therapie (Zyklus 1 – 6) bzw. nach Therapieabbruch N = 46	Nachbesprechung N = 25
Erhöhte Werte > 328 G/l	1 (2%)	4 (9%)	1 (4%)
Normwertig 146 – 328 G/l	43 (93%)	34 (74%)	20 (80 %)
Grad 1- Toxizität < 146 – 75 G/l	2 (4%)	8 (17%)	3 (12%)
Grad 2-Toxizität < 75 – 50 G/l	0 (0%)	0 (0%)	1 (4%)
Grad 3-Toxizität < 50 – 25 G/l	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Grad 4-Toxizität < 25 G/l	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Tabelle 9: Thrombopenie nach CTCAE-Kriterien

Unter der Therapie wurden lediglich Normwerte und Grad-1-Toxizitäten beobachtet, bei keinem Patienten kam es zu einer Grad-2- bis Grad-4-Toxizität. In der Nachbesprechung wies ein Patient eine Grad-2-Toxizität auf.

3.1.4) Absolutwerte der neutrophilen Granulozyten

Die Absolutwerte der neutrophilen Granulozyten sanken bereits zum 2. Zyklus deutlich ab (Mittelwert: -14,7, Median: -20,2%) und blieben bis zum 6. Zyklus auf einem konstant niedrigen Wert (Mittelwert: -18,6%, Median: -19,5%,). Die Mittelwerte erholten sich bis zur Nachbesprechung nahezu vollständig, die Mediane stiegen auf -10,0% vom Ausgangswert an. Im Vergleich zu den bisher beschriebenen Blutbildveränderungen erholten sich die neutrophilen Granulozyten am besten nach der Therapie.

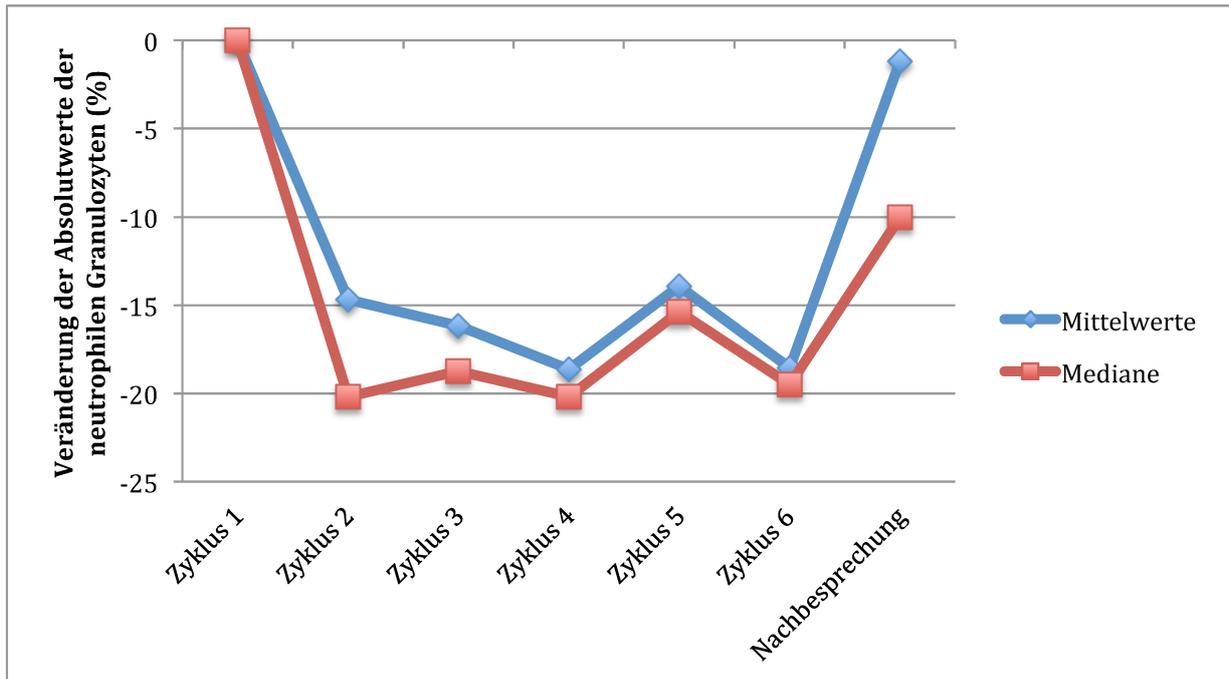


Abbildung 12: Mittlere und mediane prozentuale Veränderung der Absolutwerte der neutrophilen Granulozyten

Wert der neutrophilen Granulozyten	Therapiebeginn N = 46	Während der Therapie (Zyklus 1 – 6) bzw. nach Therapieabbruch N = 46	Nachbesprechung N = 25
Erhöhte Werte > 6,23 G/l	7 (15%)	2 (4%)	1 (4%)
Normwertig 1,78 – 6,23 G/l	36 (78%)	38 (83%)	20 (80%)
Grad 1-Toxizität < 1,78 – 1,5 G/l	0 (0%)	3 (7%)	0 (0%)
Grad 2-Toxizität < 1,5 – 1 G/l	2 (4%)	2 (4%)	1 (4%)
Grad 3-Toxizität < 1 – 0,5 G/l	1 (2%)	1 (2%)	0 (0%)
Grad 4-Toxizität < 0,5 G/l	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Tabelle 10: Neutropenie nach CTCAE-Kriterien

In der Spalte Nachbesprechung fehlen 3 Patienten (12%), da sie im Abschlussstaging nur ein kleines Blutbild erhalten haben.

Unter der Therapie kam es zu einem Fall einer Grad-3-Toxizität, eine Grad-4-Toxizität wurde nicht beobachtet. In der Nachbesprechung liegt lediglich noch ein Fall einer Grad-2-Toxizität vor, bei den meisten Patienten haben sich die Absolutwerte der neutrophilen Granulozyten erholt.

3.1.5) Absolutwerte der Lymphozyten

Von allen beobachteten Blutwerten sanken die Lymphozytenwerte prozentual am stärksten ab. Es kam zu einem kontinuierlichen Absinken der absoluten Lymphozytenwerte zum 6. Zyklus (Mittelwert: -26,6%, Median: -26,4%) und einem weiteren Absinken der Werte auch nach der Therapie bis zur Nachbesprechung (Mittelwert: -33,8%, Median: -31,2%).

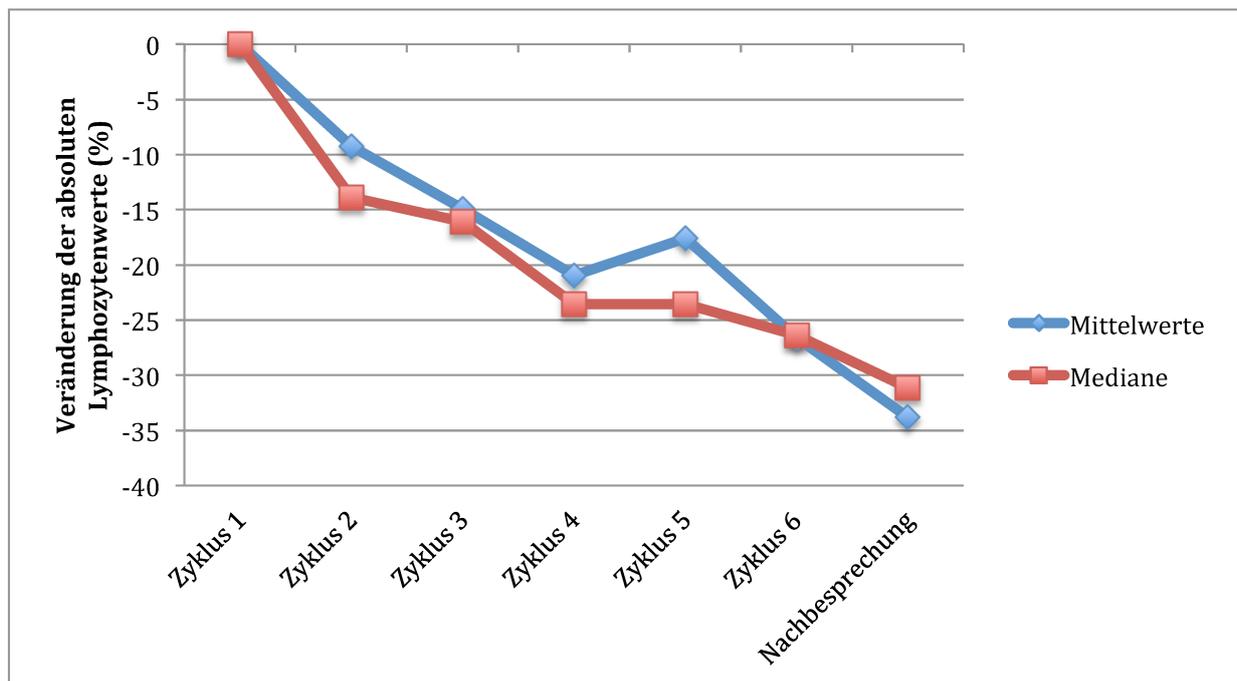


Abbildung 13: Mittlere und mediane prozentuale Veränderung der absoluten Lymphozytenwerte

Lymphozytenwert	Therapiebeginn N = 46	Während der Therapie (Zyklus 1 – 6) bzw. nach Therapieabbruch) N = 46	Nachbesprechung N = 25
Normwertig 1,05 – 3,24 G/l	26 (57%)	7 (15%)	2 (8%)
Grad 1 < 1,05 – 0,8 G/l	9 (20%)	13 (28%)	4 (16%)
Grad 2 < 0,8 – 0,5 G/l	9 (20%)	19 (41%)	12 (48%)
Grad 3 < 0,5 – 0,2 G/l	2 (4%)	7 (15%)	4 (16%)
Grad 4 < 0,2 G/l	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Tabelle 11: Lymphopenie nach CTCAE-Kriterien

In der Spalte Nachbesprechung fehlen 3 Patienten (12%), da sie zum Abschlussstaging nur ein kleines Blutbild erhalten haben.

Unter der Therapie kam es in 7 Fällen zu einer Grad-3-Lymphopenie, in der Nachbesprechung lagen nur noch 4 Fälle einer Grad-3-Lymphopenie vor. Zu einer Grad-4-Toxizität kam es nicht.

3.2) Nebenwirkungen

Insgesamt traten bei 24 Patienten (52%) Nebenwirkungen auf.

Nicht-hämatologische Nebenwirkungen	Anzahl der Patienten (%) N = 46
Übelkeit	6 (13)
Appetitlosigkeit	8 (17)
Diarrhoe	6 (13)
Obstipation	3 (7)
Geschmacksveränderungen	1 (2)
Mundtrockenheit	1 (2)
Gewichtsverlust	1 (2)
Fatigue	6 (13)
Ödembildung	1 (2)
Knochenschmerzen	8 (17)
Schwindel	1 (2)
Lungenentzündung	1 (2)
Muskelschmerzen	1 (2)
Hitzewallungen	2 (4)
Glaskörperablösung	1 (2)
Schlafstörungen	1 (2)

Tabelle 12: Nebenwirkungen unter Ra-223

4) Subgruppenanalyse – off-label-Patienten

Ein weiteres Ziel meiner Dissertation war es, zu analysieren, inwieweit eine Ra-223-Therapie auch für Patienten mit hormonsensitivem Prostatakarzinom geeignet ist. Hierbei wurden 10 Patienten mit Z.n. radikaler Prostatektomie und ohne vorhergehende antihormonelle Therapie in die Studie einbezogen [60]. Analog zum bereits beschriebenen Patientenkollektiv wurde das Therapieansprechen anhand der Veränderung von PSA- bzw. AP-Wert, der Schmerzintensität sowie der Bildgebung mittels Skelettszintigraphie im Vergleich vor und nach der Therapie analysiert [60].

Bei 9 der 10 Patienten kam es zu einem Absinken der AP, lediglich bei einem Patienten zeigte sich ein AP-Anstieg um +23% [60].

In der Nachbesprechung bzw. nach Therapieabbruch zeigte sich bei 4 Patienten ein Absinken der AP von -25 bis -75%, 6 Patienten wiesen einen stabilen Verlauf der AP auf (-25% bis +25%) [60]. Ein Absinken der AP $> -75\%$ sowie ein Progress mit einem AP-Anstieg $> +25\%$ wurden nicht beobachtet [60].

Bei Betrachtung des PSA-Wertes ergab sich folgendes Bild: 5 der 10 Patienten zeigten in der Nachbesprechung bzw. nach Therapieabbruch einen deutlichen PSA-Abfall um $>75\%$, die übrigen 5 Patienten wiesen einen PSA-Progress mit einem Anstieg $>25\%$ verglichen mit dem Ausgangswert auf [60].

Die Schmerzintensität wurde mittels Schmerzfragebögen ermittelt. Bei allen 10 Patienten konnte eine Schmerzlinderung gezeigt werden [60].

Bei der Analyse der Skelettszintigraphieakquisitionen zeigte sich bei 3 Patienten ein Therapieansprechen, bei 4 Patienten ein stabiler Verlauf und bei einem Patienten ein Progress. Bei 2 Patienten wurde aufgrund eines vorzeitigen Therapieabbruchs keine Bildgebung durchgeführt [60].

Insgesamt erhielten 7 der 10 Patienten alle sechs Zyklen der Ra-223-Therapie [60]. Die Abbruchgründe der 3 übrigen Patienten waren eine Leuko- bzw. Lymphopenie, eine progrediente lymphogene Metastasierung sowie eine neu aufgetretene hepatische Metastasierung [60].

In der Zusammenschau sämtlicher erhobener Daten zeigt sich, dass eine Ra-223-Therapie auch bei Patienten mit einem hormonsensitiven Prostatakarzinom eine gute Wirksamkeit aufweist und im Rahmen einer multimodalen, patientenindividualisierten Therapie diskutiert werden kann [60].

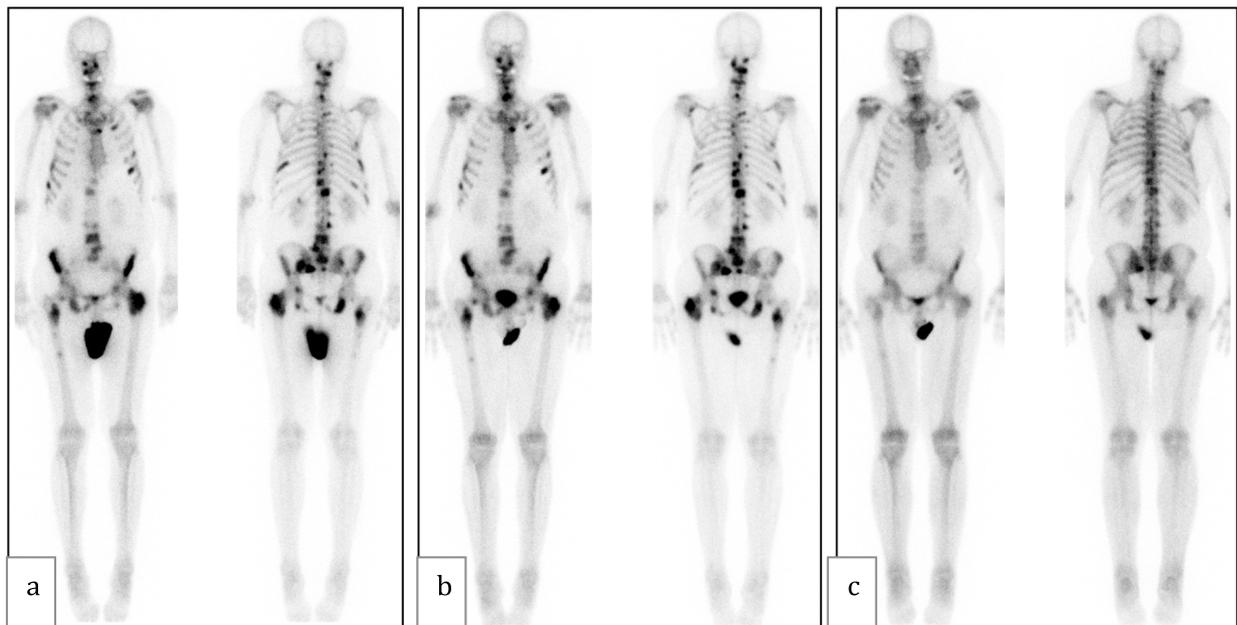


Abbildung 14: Patient im hormonsensitiven Stadium mit Therapieansprechen unter Ra-223

Abbildung 14 aus Wenter et al.: Abbildung a) zeigt die Skelettszintigraphie zu Therapiebeginn, b) zwischen 3. und 4. Zyklus und c) zu Therapieende. Die Abbildung ist ein Beispiel eines Patienten, der im Zwischenstaging zwischen dem 3. und 4. Zyklus einen stabilen Befund und in der Nachbesprechung im Posttherapiescan einen Regress aufweist [60].

V) Diskussion

Das Ansprechen der Patienten auf die Ra-223-Therapie wurde anhand von PSA- bzw. AP-Verlauf, Veränderung der Schmerzintensität unter der Therapie sowie anhand der Bildgebung analysiert.

Bei den Patienten, die alle sechs Zyklen erhalten haben (N = 29), kam es bei 11 Patienten (38%) unter der Therapie zu einem Abfall des PSA-Wertes, bei 18 Patienten (62%) zu einem Anstieg. Wie bereits in mehreren Studien analysiert, ist der PSA-Wert bei einem ossär metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom lediglich ein ungenauer Verlaufsparemeter für die Therapiebeurteilung [61-63]. Die möglichen Faktoren für eine PSA-Wert-Erhöhung sind vielfältig: nicht alle Patienten dieser Studie sind vor Beginn der Ra-223-Therapie radikal prostatektomiert worden, weshalb ein PSA-Anstieg auf ein Lokalrezidiv hinweisen kann. Auch eine progrediente lymphogene oder viszerale Metastasierung sowie das Auftreten von Weichteilmetastasen, die durch die Ra-223-Therapie nicht erreicht werden, kommen als Ursache in Frage [64]. Alternativ muss auch ein PSA-Flare-Phänomen, also ein nur vorübergehender PSA-Anstieg mit nachfolgendem Abfall, als mögliche Ursache in Betracht gezogen werden. McNamara et al. sehen als mögliche Ursache für den transienten PSA-Anstieg unter der Ra-223-Therapie eine vermehrte PSA-Freisetzung aus abgetöteten Tumorzellen, somit könne dies möglicherweise auch ein Hinweis auf ein gutes Therapieansprechen sein [65]. Bei 4 Patienten dieser Studie kam es zu einem lediglich vorübergehenden PSA-Anstieg mit nachfolgendem Abfall. Von diesen wurde bei 2 Patienten Abirateron angesetzt, was den PSA-Abfall zum 4. bzw. 5. Zyklus erklären kann, bei den 2 weiteren Patienten erfolgte lediglich eine Erhöhung der Schmerzmedikation. Bei diesen kann folglich ein PSA-Flare-Phänomen nicht ausgeschlossen werden. Bis dato ist der klinische Stellenwert des PSA-Flare-Phänomens während der Ra-223-Therapie nicht abschließend geklärt. Castello et al. haben in ihrer Studie dieses Phänomen genauer untersucht [66]. Hierbei zeigte sich, dass Patienten mit einem PSA-Flare eine signifikant bessere mittlere Überlebensrate hatten, als Patienten mit einem kontinuierlichen PSA-Anstieg. Deshalb wird eine Fortführung der Ra-223-Therapie bei vorübergehendem PSA-Anstieg postuliert [66]. Es erscheint jedoch sinnvoll, bei Patienten mit deutlichem PSA-Anstieg eine weitere Bildgebung mittels PSMA-PET oder CT durchzuführen, um neu aufgetretene viszerale

bzw. Weichteil- oder Lymphknotenmetastasen als Ursache des PSA-Anstiegs auszumachen, um ggf. rechtzeitig eine entsprechende Therapieanpassung durchzuführen [67]. In Abbildung 2 zeigt sich eine deutliche Diskrepanz zwischen Mittelwert bzw. Median der prozentualen Veränderung der PSA-Werte unter der Therapie. Hierin wird die breite Spanne an PSA-Werten deutlich.

Als knochenspezifischer Marker wurde die AP als Verlaufsparemeter empfohlen [61, 68]. In dieser Studie kam es lediglich bei 5 Patienten (17%) zu einem Anstieg der AP unter der Therapie, bei 22 Patienten (76%) zu einem Abfall.

Betrachtet man diese beiden Gruppen im Hinblick auf die Veränderung des SUVmax-Wertes, so zeigt sich, dass in der Gruppe, die einen Abfall der AP aufweist, auch ein deutlicherer mittlerer prozentualer Abfall des SUVmax-Wertes (im Mittel -27,6%) vorliegt, als in der Gruppe mit AP-Anstieg (im Mittel -21,1%). Dieser Unterschied wird insbesondere bei Betrachtung des Medians der prozentualen Veränderung deutlich (in der Gruppe mit AP-Abfall: SUVmax -23,8%, in der Gruppe mit AP-Anstieg: SUVmax -14,1%). Es deutet sich eine mögliche Korrelation zwischen AP- und SUVmax-Wert an, für eine endgültige Aussage bedarf es weiterer Studien mit entsprechend großem Patientenkollektiv, um die Signifikanz, welche in diesem kleinen Kollektiv nicht gegeben war, zu überprüfen.

In Abbildung 3 wird deutlich, dass es bis zum 6. Zyklus zu einem deutlichen Absinken der AP-Werte kam, zur Nachbesprechung sechs bis acht Wochen nach Therapieende die Werte jedoch wieder anstiegen. Bis dato ist die langfristige Veränderung der AP-Werte nach Beendigung der Ra-223-Therapie kaum beschrieben. Eine mögliche Erklärung für das erneute Ansteigen der AP-Werte nach Therapieende könnte sein, dass bei einigen Patienten sechs Zyklen Ra-223 für eine langfristige Reduktion der AP-Werte nicht ausreichen. Gegebenenfalls profitieren einige Patienten von weiteren Zyklen. Sartor et al. haben in ihrer Studie anhand von 44 Patienten erste Erfahrungen im Hinblick auf die Gabe weiterer Zyklen von Ra-223 nach abgeschlossener Ra-223-Therapie mit sechs Zyklen beschrieben [69]. Es zeigte sich auch hier ein günstiges Sicherheitsprofil ohne höhergradige Myelotoxizitäten sowie geringe Raten an bildmorphologischem Progress [69]. Weitere Studien werden zeigen, wie die langfristigen Erfolgsquoten sind.

17 der 29 Patienten, die alle sechs Zyklen erhalten haben, haben die Schmerzfragebögen vollständig ausgefüllt. Bei Vergleich der Schmerzintensität zu Therapiebeginn mit der zum 6. Zyklus kam es bei 7 der 17 Patienten (41%) unter der Therapie zu einer Zunahme und bei 8 Patienten (47%) zu einer Abnahme der durchschnittlichen Schmerzen, bei 2 Patienten (12%) blieb die Schmerzintensität unverändert. Folglich klagte fast die Hälfte der Patienten über eine Schmerzzunahme unter der Therapie. Die Ergebnisse der Zulassungsstudie (ALSYMPCA), in welcher eine deutliche Reduktion der Schmerzen gezeigt werden konnte, lassen sich in dieser Studie nicht bestätigen [36, 70]. Allerdings haben auch nur knapp 2/3 der Patienten die Fragebögen vollständig ausgefüllt. Hier könnte es zu einer negativen Beeinflussung des Ergebnisses gekommen sein, weil vermutlich insbesondere diejenigen Patienten die Fragebögen ausfüllen, welche mit dem Therapieergebnis unzufrieden sind.

Bei Analyse der Mittelwerte der Schmerzfragebögen sämtlicher Patienten zeigte sich ein vorübergehender Abfall der Schmerzintensität hin zum 4. Zyklus mit nachfolgendem leichtem Anstieg zum 6. Zyklus und erneutem Abfall zur Nachbesprechung.

Ein wie in einigen Studien beschriebenes Schmerz-Flare-Phänomen, also eine initiale Verschlechterung der Schmerzsymptomatik mit nachfolgender Besserung, welches üblicherweise wenige Monate nach Therapiebeginn auftritt, konnte in unserem Patientenkollektiv nicht gezeigt werden [65, 67].

Ein weiteres Ziel dieser Studie war die Auswertung von prä- sowie posttherapeutischen Skelettszintigraphie- und SEPCT/CT-Akquisitionen zur Bewertung des Therapieansprechens.

Bis zum jetzigen Zeitpunkt gibt es nur wenige Studien, welche anhand von bildmorphologischen Veränderungen das Therapieansprechen der Ra-223-Therapie bewertet haben.

In einer ersten funktionell-morphologischen Analyse unter Hinzuziehen von Low-Dose-CT-Akquisitionen zeigte sich in unserem Patientenkollektiv bei Vergleich der Akquisitionen vor und nach der Ra-223-Therapie im Hinblick auf die Metastasenanzahl bei 21 Patienten (78%) ein stabiler Verlauf, bei 6 Patienten (21%) kam es zur Ausbildung neuer ossärer Metastasen. Bei Keizman et al. wiesen 74% der Patienten 3 Monate nach der Ra-223-Therapie einen stabilen Verlauf auf, bei 26% der Patienten kamen neue Metastasen hinzu [71]. Somit scheint dieser Effekt sowohl in Akquisitionen

sechs bis acht Wochen nach der letzten Ra-223-Gabe wie in unserer Studie ermittelt, als auch in den Posttherapiescans drei Monaten nach der letzten Ra-223-Gabe wie bei Keizman et al. dargestellt, ähnlich zu sein.

In der visuell-qualitativen Analyse, die auch die Speicherintensität berücksichtigt, zeigte sich bei 7 Patienten (24%) ein Therapieansprechen, bei 9 Patienten (31%) ein stabiler Befund, bei 9 Patienten (31%) ein Progress sowie bei 2 Patienten (7%) eine mixed response. Modi et al. zeigten bei 4 von 29 Patienten (14%) eine visuelle Besserung in der Skelettszintigraphie, bei 8 von 29 Patienten (38%) einen stabilen Verlauf und bei 6 von 29 Patienten (21%) einen Befundprogress [67]. Im Gegensatz zu dieser Studie erfolgte die Zuordnung bei Modi et al. nur in drei Gruppen: visuelle Verbesserung, Verschlechterung sowie stabiler Verlauf. Es gab keine Kategorie „mixed response“. Zudem war eine Verschlechterung lediglich definiert als Zunahme der Metastasenanzahl. In welche Gruppe diejenigen Patienten fallen, welche eine zunehmende Anreicherung in den bestehenden Metastasen aufwiesen, ist nicht definiert [67].

Bis dato ist keine quantitative Auswertung in der Skelettszintigraphie, welche in der PET bereits in der Routine eingesetzt wird, etabliert. Quantitative Auswertungen haben den großen Vorteil, dass sie schnell durchführbar und nicht untersucherabhängig sind. In dieser Arbeit wurde das erste Mal eine quantitative Analyse in der SPECT/CT mittels SUVmax untersucht. Dabei konnte gezeigt werden, dass in der Gruppe mit visuellem Ansprechen in der Skelettszintigraphie die deutlichste mittlere prozentuale SUVmax-Abnahme um 39,5% vorlag. In der Gruppe mit visuellem Progress kam es lediglich zu einem mittleren prozentualen Absinken des SUVmax-Wertes um 19,1%. Unter Durchführung des Mann-Whitney-U-Tests zeigte sich, dass dieser Unterschied statistisch signifikant ist ($p = 0,018$). Dass es auch in der Gruppe der Patienten, welche in der Skelettszintigraphie einen visuellen Progress aufwiesen, zu einem Absinken des SUVmax-Wertes kommt, ist der Tatsache geschuldet, dass ein Progress zum einen durch eine vermehrte Traceranreicherung in den bestehenden Metastasen und zum anderen auch durch eine Zunahme der Metastasenanzahl unabhängig von der Speicherintensität der übrigen Metastasen definiert ist. In dieser Studie wiesen 9 Patienten einen visuellen Progress auf, 3 Patienten davon durch eine vermehrte Traceranreicherung, 6 Patienten davon in Form von neu hinzugekommenen Metastasen.

Es deutet sich also an, dass der SUVmax-Wert als sinnvoller quantitativer Marker für das visuelle Therapieansprechen herangezogen werden kann. Es erfordert jedoch weitere prospektive Studien mit größerem Patientenkollektiv, um eine solche Korrelation zu verifizieren.

Bei visuellem Progress in der Skelettszintigraphie muss differentialdiagnostisch auch an ein Flare-Phänomen gedacht werden [71]. Dieses kann mittels nachfolgender Bildgebungen einige Monate nach Beendigung der Therapie ausgeschlossen werden. In unserem Patientenkollektiv war eine nachfolgende Bildgebung ca. zwei bis drei Monate nach Therapieende nicht möglich, da ein Großteil der Patienten im Anschluss an die Ra-223-Therapie eine Therapieumstellung erhielt, sodass eine zu diesem Zeitpunkt durchgeführte Bildgebung durch die neu angesetzten Therapieformen verfälscht worden wäre.

Ein weiterer Aspekt dieser Dissertation war es, die Sicherheit der Ra-223-Therapie anhand von Nebenwirkungen sowie Blutbildveränderungen zu analysieren.

29 der 46 Patienten (63%) erhielten alle sechs Zyklen, 17 Patienten (37%) brachen die Therapie ab. Die Abbruchquote entspricht der der ALSYMPCA-Zulassungsstudie [36]. McKay et al. analysierten anhand einer retrospektiven Studie mit 135 Patienten Faktoren, welche einen vollständigen Erhalt aller sechs Zyklen der Ra-223-Therapie begünstigen [72]. Es zeigte sich, dass Patienten ohne vorausgegangene antihormonelle Therapie, solche mit normwertigem Blutbild sowie Patienten mit vorheriger Sipuleucel-T-Therapie, eine Immuntherapie, welche bei asymptomatischen bzw. nur geringgradig symptomatischen Patienten eingesetzt wird, mit einer höheren Wahrscheinlichkeit alle sechs Zyklen erhalten haben [72-74]. Bei unserem Patientenkollektiv erhielt kein Patient eine Sipuleucel-T-Therapie vor Beginn der Ra-223-Therapie, da diese aktuell europaweit nicht verfügbar ist.

Therapieassoziierte Nebenwirkungen traten bei 24 Patienten (52%) auf, am häufigsten wurde hierbei, ähnlich wie auch in der ALSYMPCA-Studie, von Übelkeit (N = 6, 13%), Appetitlosigkeit (N = 8, 17%) und Diarrhoe (N = 6, 13%) sowie von Knochenschmerzen (N = 8, 17%) und Fatigue (N = 6, 13%) berichtet [36].

Unter der Therapie sanken die Blutwerte kontinuierlich und auch über das Therapieende hinaus ab.

Allerdings kam es unter der Therapie zu keinem einzigen Fall einer Grad-4-Toxizität nach den CTCAE-Kriterien. In einem Fall kam es zu einer Grad-3-Anämie, in 7 Fällen zu einer Grad-3-Lymphopenie sowie in einem Fall zu einer Grad-3-Neutropenie. Die Ergebnisse sind vergleichbar mit denen der ALSYMPCA-Studie [36]. Auffallend ist, dass der Lymphozytenabfall durch die Ra-223-Therapie besonders ausgeprägt ist. Die besondere Empfindlichkeit von Lymphozyten gegenüber ionisierender Strahlung ist in der Literatur bereits beschrieben [75]. Barsegian et al. stellen jedoch in ihrer Studie anhand von 11 Patienten die These auf, dass die Funktionsfähigkeit der Lymphozyten, gemessen anhand der Lymphozytenproliferation sowie der Interferon- γ - bzw. Interleukin-10-Produktion, durch die Therapie nicht beeinträchtigt wird [76].

Es konnte keine signifikante Korrelation zwischen Anzahl an Zyklen der Ra-223-Therapie sowie Ausmaß der Blutbildtoxizität gefunden werden [77]. Bei Patienten mit stark ausgeprägter ossärer Metastasierung, also sehr hoher Tumorlast, ist die Blutbildtoxizität bei der Ra-223-Therapie jedoch besonders deutlich [63].

Zudem gilt auch zu bedenken, dass die Erniedrigung der Blutwerte neben der direkten Schädigung durch die Strahlung auch Folge einer Knochenmarksinsuffizienz sein kann, welche durch eine progrediente ossäre Metastasierung hervorgerufen wird [78].

Wie sich in den Diagrammen der einzelnen Blutwerte zeigt, sanken die Blutwerte auch nach Beendigung der Therapie bis hin zur Nachbesprechung weiter ab. Parker et al. konnten jedoch zeigen, dass auch nach einem Zeitintervall von drei Jahren nach Beendigung der Ra-223-Therapie die Rate an ausgeprägten Knochenmarksinsuffizienzen gering ist und das Sicherheitsprofil der Ra-223-Therapie auch nach einem dreijährigen Beobachtungszeitraum als unbedenklich gilt [79]. Im Hinblick darauf, dass einige Patienten gegebenenfalls von weiteren Zyklen einer Ra-223-Therapie profitieren könnten, ist dies sicherlich ein günstiger Aspekt.

In unserer Studie sprachen einige Patienten sehr gut auf die Ra-223-Therapie an, bei anderen kam es jedoch zu einem Krankheitsprogress. Daher sollte, wie bereits in einigen Studien begonnen [62, 80, 81], Ziel weiterer Studien sein herauszufinden, welche Patienten optimal für eine Ra-223-Therapie geeignet sind bzw. welche auch tatsächlich von dieser profitieren.

Kombinationstherapien von Ra-223 mit Abirateron oder Enzalutamid sind Thema aktueller Studien und lieferten zunächst erfolgversprechende Ergebnisse [82, 83]. Aktuell ist die Kombination von Ra-223 mit Abirateron bis auf weiteres kontraindiziert, da eine Interimsanalyse der ERA-223-Studie ein vermehrtes Auftreten von Frakturen sowie auch von Todesfällen in der Kombinationstherapie gezeigt hat [84, 85]. Diesbezüglich wurde auch am 06.08.2018 ein Rote-Hand-Brief erlassen, der die gleichzeitige Gabe von Ra-223 und Abirateron in Kombination mit Prednison/Prednisolon ausschließt, da eine erhöhte Rate von Sterbefällen und Knochenbrüchen verzeichnet wurde [86]. In unserer Studie erhielten 12 Patienten (26%) gleichzeitig Abirateron in Kombination mit Prednison/Prednisolon, bei einem Patienten (2%) wurde Abirateron zum 4. Zyklus angesetzt. Es ist nicht ausgeschlossen, dass bei einem Teil dieser Patienten die Nebenwirkung Knochenschmerzen auf eine Fraktur zurückzuführen ist, welche sich in unserer nicht-diagnostischen Low-Dose-CT-Akquisition nicht nachweisen ließ.

Bis dato fehlen Studien, welche die Anwendung von Ra-223 bei Patienten mit Funktionsstörungen von Leber und Niere genauer untersuchen [55]. Durch die erhöhte Strahlenbelastung, der die Patienten ausgesetzt sind, vermutet man auch ein erhöhtes Risiko für maligne Erkrankungen, insbesondere für Osteosarkome sowie Leukämien [55]. In einem dreijährigen Nachbeobachtungszeitraum konnten noch keine durch Ra-223 induzierten Neoplasien beobachtet werden, längerfristige Beobachtungszeiträume werden hierüber weiter Auskunft geben [55].

Grenzen dieser Studie liegen zum einen in der retrospektiven Analyse, zum anderen in dem nur kurzen Nachbeobachtungszeitraum, wodurch Aussagen zu langfristigen Prognosen und Überlebensraten nicht möglich sind. Des Weiteren fehlen Daten bezüglich der Schmerzfragebögen, welche nur von einem Teil der Patienten vollständig ausgefüllt worden sind.

Eine besondere Stärke dieser Studie ist hingegen die morphologische Evaluation des Therapieansprechens mittels Analyse von Skelettszintigraphie- bzw. SPECT/CT-Akquisitionen. In der Zulassungsstudie der Ra-223-Therapie (ALSYMPCA) wird lediglich die AP als Marker für das Therapieansprechen empfohlen, in dieser Dissertation wurden neben den laborchemischen auch bildmorphologische Parameter zur Evaluierung des Therapieansprechens herangezogen. Mit der Bestimmung des SUVmax-Wertes in der

SPECT/CT wurde ein möglicher quantitativer Marker für die Evaluation des bildmorphologischen Therapieansprechens unter der Ra-223-Therapie vorgestellt. Darüber hinaus wurde der Einsatz von Ra-223 auch beim Prostatakarzinom im hormonsensitiven Stadium untersucht und als mögliche Therapieoption im Rahmen einer multimodalen Therapie präsentiert.

VI) Zusammenfassung

Zur Behandlung von Knochenmetastasen beim ossär metastasierten Prostatakarzinom gibt es zahlreiche Therapieansätze. Dazu zählen Bisphosphonate oder Denosumab sowie auch Radiopharmaka wie Strontium und Samarium [56, 58, 87]. Im Gegensatz zu diesen ist Ra-223 das einzige Radiopharmakon, welches zu einer signifikanten Lebensverlängerung führt [36]. Es ist nur geringgradig myelotoxisch und die Nebenwirkungsraten sind überschaubar [36].

In dieser Studie wurde zum einen die Wirksamkeit und zum anderen das Sicherheitsprofil der Ra-223-Therapie anhand von 46 Patienten mit einem ossär metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom untersucht. Das Therapieansprechen wurde anhand von PSA- und AP- Verlauf, der Schmerzintensität, ermittelt anhand von Schmerzfragebögen, sowie anhand von Skelettszintigraphie- und SPECT/CT-Akquisitionen analysiert. Diese Studie war zudem die erste, welche den SUVmax-Wert als quantitativen Marker in der SPECT/CT zur Analyse des Therapieansprechens herangezogen hat.

Das Sicherheitsprofil wurde anhand von Blutwertveränderungen sowie nicht-hämatologischen Nebenwirkungen untersucht.

Von den 46 Patienten erhielten 29 Patienten (63%) alle sechs Zyklen, 17 Patienten (37%) brachen die Therapie ab.

Von den 29 Patienten, welche alle sechs Zyklen der Ra-223-Therapie erhalten haben, kam es unter der Therapie bei 11 Patienten (38%) zu einem PSA-Abfall und bei 18 Patienten (62%) zu einem PSA-Anstieg. Die alkalische Phosphatase sank bis zum 6. Zyklus bei 22 Patienten (76%) ab und stieg bei 5 Patienten (17%) an.

Bei Analyse der Mittelwerte aus den Schmerzfragebögen zeigte sich eine Abnahme der Schmerzintensität. Von den 17 Patienten, welche die Fragebögen vollständig ausgefüllt haben, kam es unter der Therapie bei 8 Patienten zu einer Schmerzabnahme und bei 7

Patienten zu einer Schmerzzunahme. 2 Patienten beschrieben eine gleichbleibende Schmerzintensität.

Die visuelle Analyse der Skelettszintigraphieakquisitionen zeigte bei 9 Patienten (31%) einen stabilen Befund, bei 7 Patienten (24%) ein Therapieansprechen, bei 9 Patienten (31%) einen Progress sowie bei 2 Patienten (7%) eine mixed response. 2 Patienten (7%) haben in der Nachbesprechung keine Bildgebung erhalten.

Die mittleren SUVmax-Werte der Knochenmetastasen sanken mit Ausnahme von 3 Patienten bei allen Patienten ab. Eine Korrelation zwischen SUVmax sowie visuellem Befund der Skelettszintigraphie konnte nachgewiesen werden ($p = 0,018$).

Sämtliche Blutwerte sanken unter der Therapie kontinuierlich ab, besonders stark betroffen waren die Lymphozytenwerte. Nach den CTCAE-Kriterien kam es jedoch zu keinem einzigen Fall einer Grad-4-Toxizität und lediglich zu einem Fall einer Grad-3-Anämie, 7 Fällen einer Grad-3-Lymphopenie sowie einem Fall einer Grad-3-Neutropenie. Die meisten Patienten hatten folglich nur einen diskreten Abfall der Blutwerte.

Bei 24 Patienten (52%) kam es zu therapieassoziierten Nebenwirkungen, am häufigsten traten hierbei Übelkeit (N = 6, 13%), Appetitlosigkeit (N = 8, 17%) und Diarrhoe (N = 6, 13%) sowie Knochenschmerzen (N = 8, 17%) und Fatigue (N = 6, 13%) auf.

Neben denjenigen Patienten, die sehr gut von der Ra-223-Therapie profitierten, gab es aber auch einige, bei welchen es zu einem deutlichen Progress unter der Therapie kam. Eine individuelle Entscheidung über das jeweilige geeignete Therapieverfahren für die Patienten im Vorfeld ist obligatorisch, hierfür sind jedoch noch weitere Studien notwendig

VII) Anhang

Alter bei Therapiebeginn	
Mittelwert (\pm Standardabweichung) - Jahre	71,4 \pm 9,4
Median (min – max) - Jahre	72,5 (51 – 89)
> 75 Jahre – Anzahl (%)	17 (37)
Körpergröße	
Mittelwert (\pm Standardabweichung) - cm	176,1 (\pm 6,6)
Median (min – max) – cm	176 (165 – 190)
Körpergewicht	
Mittelwert (\pm Standardabweichung) - kg	81,6 (\pm 13,3)
Median (min – max) - kg	79 (58,5 – 117,0)
Alter bei Erstdiagnose des Prostatakarzinoms	
Mittelwert (\pm Standardabweichung) - Jahre	65,9 (\pm 9,0)
Median (min – max) – Jahre	64 (49 – 84)
Anzahl der Jahre zwischen Erstdiagnose und Beginn der Ra-223-Therapie	
Mittelwert (\pm Standardabweichung) - Jahre	5,6 (\pm 5,0)
Median (min – max) - Jahre	4 (0 – 20)

Tabelle 13: Allgemeine Patientendaten

TNM-Klassifikation - Anzahl (%)	
cT1	1 (2)
pT1	0 (0)
cT2	2 (4)
pT2	1 (2)
cT3	3 (7)
pT3	17 (37)
cT4	2 (4)
pT4	5 (11)
Fehlend	15 (33)
Grading - Anzahl (%)	
G1	0 (0)
G2	9 (20)
G3	33 (72)
Fehlend	4 (9)
Gleason-Score - Anzahl (%)	
7	14 (30)
8	9 (20)
9	16 (35)
10	3 (7)
Fehlend	4 (9)

Tabelle 14: Histologie des Prostatakarzinoms

LK-Metastasen - Anzahl (%)	
vorhanden	24 (52)
nicht vorhanden	22 (48)

Tabelle 15: Vorliegen von Lymphknotenmetastasen zu Therapiebeginn

Vortherapien an der Prostata - Anzahl (%)	
Prostatektomie	26 (57)
TURP	8 (17)
Radiatio	11 (24)
Vorheriger Einsatz von Docetaxel - Anzahl (%)	
Ja	10 (22)
Nein	36 (78)
Bestrahlung vor Therapie - Anzahl (%)	
Ja	31 (67)
Nein	15 (33)
SM-153-Therapie - Anzahl (%)	
Ja	1 (2)
Nein	45 (98)
Abirateron - Anzahl (%)	
Ja	18 (39)
Nein	28 (61)
Enzalutamid - Anzahl (%)	
Ja	7 (15)
Nein	39 (85)
Denosumab - Anzahl (%)	
Ja	19 (41)
Nein	27 (59)

Tabelle 16: Vortherapien vor Ra-223

Antihormonelle Therapie - Anzahl (%)	
Ja	44 (96)
Nein	2 (4)
Calcium - Anzahl (%)	
Ja	23 (50)
Nein	23 (50)
Bisphosphonate - Anzahl (%)	
Ja	16 (35)
Nein	30 (65)
Denosumab - Anzahl (%)	
Ja	13 (28)
Nein	33 (72)
Präparatswechsel Bisphosphonate - Denosumab - Anzahl (%)	
Ja	5 (11)
Nein	41 (89)
Abirateron - Anzahl (%)	
Ja	12 (26)
Nein	34 (74)
Enzalutamid - Anzahl (%)	
Ja	6 (13)
Nein	40 (87)
Präparatswechsel Enzalutamid - Abirateron - Anzahl (%)	
Ja	1 (2)
Nein	45 (98)

Tabelle 17: Comedikation während Ra-223

Baseline-Blutwerte	Mittelwerte (± Standardabweichung)	Mediane (min – max)
Erythrozyten (T/l)	4,1 (± 0,5)	4,1 (3,2 – 5,1)
Hämoglobin (g/dl)	12,5 (± 1,5)	12,7 (9,4 – 15,6)
Hämatokrit	0,37 (± 0,04)	0,38 (0,30 – 0,44)
Leukozyten (G/l)	6,3 (± 2,1)	5,8 (1,9 – 12,2)
Thrombozyten (G/l)	229,5 (± 54,9)	222,5 (127,0 – 424,0)
Lymphozyten (G/l)	1,2 (± 0,4)	1,1 (0,5 – 2,6)
Neutrophile (G/l)	4,4 (± 1,7)	3,9 (1,5 – 9,4)
Alkalische Phosphatase (U/l)	211,5 (± 296,6)	101,0 (33,0 – 1421,0)
PSA (ng/ml)	96,5 (± 276,7)	29,1 (0,03 – 1853)

Tabelle 18: Baseline-Blutwerte zu Therapiebeginn

Stärkste Schmerzen in den letzten 24 Stunden
Geringste Schmerzen in den letzten 24 Stunden
Durchschnittliche Schmerzen
Schmerzen in diesem Moment

Skala: 0 (kein Schmerz) bis 10 (stärkste vorstellbare Schmerzen)

Tabelle 19: Schmerzfragebogen mit Skalierung

Literaturverzeichnis

1. Pfitzenmaier, J. and J.E. Altwein, *Hormonal therapy in the elderly prostate cancer patient*. Dtsch Arztebl Int, 2009. **106**(14): p. 242-7.
2. Leitlinienprogramm Onkologie. *S3-Leitlinie Prostatakarzinom Version 5.0*, https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostata_5_0/LL_Prostata_Langversion_5.0.pdf. 2018 13.06.2018].
3. Arnold, M., et al., *Recent trends in incidence of five common cancers in 26 European countries since 1988: Analysis of the European Cancer Observatory*. Eur J Cancer, 2015. **51**(9): p. 1164-87.
4. Leitzmann, M.F. and S. Rohrmann, *Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates*. Clin Epidemiol, 2012. **4**: p. 1-11.
5. Hemminki, K., *Familial risk and familial survival in prostate cancer*. World J Urol, 2012. **30**(2): p. 143-8.
6. Mottet, N., et al., *EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent*. Eur Urol, 2016.
7. Hoogendam, A., F. Buntinx, and H.C. de Vet, *The diagnostic value of digital rectal examination in primary care screening for prostate cancer: a meta-analysis*. Fam Pract, 1999. **16**(6): p. 621-6.
8. Pezaro, C., H.H. Woo, and I.D. Davis, *Prostate cancer: measuring PSA*. Intern Med J, 2014. **44**(5): p. 433-40.
9. Heindel, W., et al., *The diagnostic imaging of bone metastases*. Dtsch Arztebl Int, 2014. **111**(44): p. 741-7.
10. Even-Sapir, E., et al., *The detection of bone metastases in patients with high-risk prostate cancer: 99mTc-MDP Planar bone scintigraphy, single- and multi-field-of-view SPECT, 18F-fluoride PET, and 18F-fluoride PET/CT*. J Nucl Med, 2006. **47**(2): p. 287-97.
11. Janssen, J.C., et al., *Comparison of hybrid (68)Ga-PSMA-PET/CT and (99m)Tc-DPD-SPECT/CT for the detection of bone metastases in prostate cancer patients: Additional value of morphologic information from low dose CT*. Eur Radiol, 2018. **28**(2): p. 610-619.

12. Metwalli, A.R., et al., *Elevated alkaline phosphatase velocity strongly predicts overall survival and the risk of bone metastases in castrate-resistant prostate cancer*. Urol Oncol, 2014. **32**(6): p. 761-8.
13. Brown, J.E. and S. Sim, *Evolving role of bone biomarkers in castration-resistant prostate cancer*. Neoplasia, 2010. **12**(9): p. 685-96.
14. Boegemann, M., et al., *Present, Emerging and Possible Future Biomarkers in Castration Resistant Prostate Cancer (CRPC)*. Curr Cancer Drug Targets, 2015. **15**(3): p. 243-55.
15. Cheng, L., et al., *Staging of prostate cancer*. Histopathology, 2012. **60**(1): p. 87-117.
16. Wittekind, C., *TNM - Klassifikation maligner Tumoren Achte Auflage* ed. 2017: Wiley-VCH.
17. Gleason, D.F., *Classification of prostatic carcinomas*. Cancer Chemother Rep, 1966. **50**(3): p. 125-8.
18. Greuter, S., *[From Gleason score to Ann Arbor staging- a selective choice of important scores and staging systems in oncology]*. Ther Umsch, 2013. **70**(10): p. 607-11.
19. Samaratunga, H., et al., *From Gleason to International Society of Urological Pathology (ISUP) grading of prostate cancer*. Scand J Urol, 2016. **50**(5): p. 325-9.
20. Schmelz, H.-U., C. Sparwasser, and W. Weidner, *Facharztwissen Urologie*. 2014, Springer: Heidelberg. p. 219 - 263.
21. Cornford, P., et al., *EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer*. Eur Urol, 2016.
22. Leitlinienprogramm Onkologie. *S3-Leitlinie Prostatakarzinom*. http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx_sbdownloader/LL_Prostata_Kurzversion_3.1.pdf 2014 [29.7.15].
23. Sweeney, C.J., et al., *Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer*. N Engl J Med, 2015. **373**(8): p. 737-46.
24. van Soest, R.J. and R. de Wit, *Irrefutable evidence for the use of docetaxel in newly diagnosed metastatic prostate cancer: results from the STAMPEDE and CHARTED trials*. BMC Med, 2015. **13**: p. 304.

25. James, N.D., et al., *Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial*. *Lancet*, 2016. **387**(10024): p. 1163-77.
26. Mukherji, D., et al., *Metastatic castration-resistant prostate cancer (CRPC): preclinical and clinical evidence for the sequential use of novel therapeutics*. *Cancer Metastasis Rev*, 2014. **33**(2-3): p. 555-66.
27. Tannock, I.F., et al., *Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer*. *N Engl J Med*, 2004. **351**(15): p. 1502-12.
28. Berthold, D.R., et al., *Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study*. *J Clin Oncol*, 2008. **26**(2): p. 242-5.
29. Fizazi, K., et al., *Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study*. *Lancet Oncol*, 2012. **13**(10): p. 983-92.
30. de Bono, J.S., et al., *Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer*. *N Engl J Med*, 2011. **364**(21): p. 1995-2005.
31. Petrioli, R., et al., *Reduced Dose of Abiraterone Acetate with Concomitant Low-dose Prednisone in the Treatment of \geq 85 Year-old Patients with Advanced Castrate-resistant Prostate Cancer*. *Anticancer Res*, 2015. **35**(5): p. 3097-102.
32. Ramadan, W.H., W.K. Kabbara, and H.S. Al Basiouni Al Masri, *Enzalutamide for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer*. *Onco Targets Ther*, 2015. **8**: p. 871-6.
33. Baciarello, G. and C.N. Sternberg, *Treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) with enzalutamide*. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2016. **106**: p. 14-24.
34. Beer, T.M., et al., *Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy*. *N Engl J Med*, 2014. **371**(5): p. 424-33.
35. Beer, T.M., et al., *Enzalutamide in Men with Chemotherapy-naive Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Extended Analysis of the Phase 3 PREVAIL Study*. *Eur Urol*, 2016.

36. Parker, C., et al., *Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer*. N Engl J Med, 2013. **369**(3): p. 213-23.
37. Hoskin, P., et al., *Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: a prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial*. Lancet Oncol, 2014. **15**(12): p. 1397-406.
38. Heun, J.M. and A. Jatoi, *Osseous metastases: drugs that enhance bone integrity and prevent adverse skeletal events*. Expert Opin Pharmacother, 2009. **10**(5): p. 723-6.
39. Prommer, E., *Palliative Oncology: Denosumab*. Am J Hosp Palliat Care, 2015. **32**(5): p. 568-72.
40. Fizazi, K., et al., *Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study*. Lancet, 2011. **377**(9768): p. 813-22.
41. Fendler, W.P., et al., *[Radionuclide therapy and diagnostics in urology]*. Urologe A, 2015. **54**(7): p. 1025-37.
42. Kramer-Marek, G. and J. Capala, *The role of nuclear medicine in modern therapy of cancer*. Tumour Biol, 2012. **33**(3): p. 629-40.
43. Leitha, T., *Nuclear medicine: proof of principle for targeted drugs in diagnosis and therapy*. Curr Pharm Des, 2009. **15**(2): p. 173-87.
44. Schicha, H. and O. Schober, *Nuklearmedizin - Basiswissen und klinische Anwendung*. 7. Auflage ed. 2013, Stuttgart: Schattauer.
45. European Medicines Agency. *Xofigo: EPAR- Product Information*. 2013 [12.3.15-29.7.15].
46. Jambor, I., et al., *Prospective evaluation of planar bone scintigraphy, SPECT, SPECT/CT, F-NaF PET/CT and whole body 1.5T MRI, including DWI, for the detection of bone metastases in high risk breast and prostate cancer patients: SKELETA clinical trial*. Acta Oncol, 2015: p. 1-9.
47. Zuckier, L.S. and P. Martineau, *Altered biodistribution of radiopharmaceuticals used in bone scintigraphy*. Semin Nucl Med, 2015. **45**(1): p. 81-96.
48. Outwater, E.K. and J.L. Montilla-Soler, *Imaging of prostate carcinoma*. Cancer Control, 2013. **20**(3): p. 161-76.

49. DGN. *Leitlinie Nuklearmedizinische Bildgebung*.
http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/031-030l_S1_Nuklearmedizinische_Bildgebung_2016-04.pdf 2015 [18.10.16].
50. Kauffmann, G., R. Sauer, and W. Weber, *Radiologie - Bildgebende Verfahren, Strahlentherapie, Nuklearmedizin und Strahlenschutz*. 4., völlig überarbeitete Auflage ed. 2011, München: Urban & Fischer.
51. Vanderhoek, M., S.B. Perlman, and R. Jeraj, *Impact of the definition of peak standardized uptake value on quantification of treatment response*. J Nucl Med, 2012. **53**(1): p. 4-11.
52. Brendle, C., et al., *Is the standard uptake value (SUV) appropriate for quantification in clinical PET imaging? - Variability induced by different SUV measurements and varying reconstruction methods*. Eur J Radiol, 2015. **84**(1): p. 158-62.
53. Adams, M.C., et al., *A systematic review of the factors affecting accuracy of SUV measurements*. AJR Am J Roentgenol, 2010. **195**(2): p. 310-20.
54. Nilsson, S., et al., *First clinical experience with alpha-emitting radium-223 in the treatment of skeletal metastases*. Clin Cancer Res, 2005. **11**(12): p. 4451-9.
55. Poeppel, T.D., et al., *EANM guideline for radionuclide therapy with radium-223 of metastatic castration-resistant prostate cancer*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2018. **45**(5): p. 824-845.
56. El-Amm, J. and J.B. Aragon-Ching, *Radium-223 for the treatment of castration-resistant prostate cancer*. Onco Targets Ther, 2015. **8**: p. 1103-9.
57. Ito, T., M. Bilusic, and D. Chen, *Targeted radionuclides for prostate cancer bone metastases*. Urol Oncol, 2015. **33**(1): p. 2-6.
58. El-Amm, J. and J.B. Aragon-Ching, *Targeting Bone Metastases in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer*. Clin Med Insights Oncol, 2016. **10**(Suppl 1): p. 11-9.
59. Soloway, M.S., et al., *Stratification of patients with metastatic prostate cancer based on extent of disease on initial bone scan*. Cancer, 1988. **61**(1): p. 195-202.
60. Wenter, V., et al., *Radium-223 for primary bone metastases in patients with hormone-sensitive prostate cancer after radical prostatectomy*. Oncotarget, 2017. **8**(27): p. 44131-44140.

61. Sartor, O., et al., *An exploratory analysis of alkaline phosphatase, lactate dehydrogenase, and prostate-specific antigen dynamics in the phase 3 ALSYMPCA trial with radium-223*. *Ann Oncol*, 2017. **28**(5): p. 1090-1097.
62. Rodriguez-Vida, A., et al., *Selection and monitoring of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer for treatment with radium-223*. 2018. **20**(6): p. 679-686.
63. Miederer, M., et al., *Haematopoietic toxicity of radium-223 in patients with high skeletal tumour burden*. *Nuklearmedizin*, 2015. **54**(5): p. 197-203.
64. Nome, R., et al., *Changes in prostate-specific antigen, markers of bone metabolism and bone scans after treatment with radium-223*. *Scand J Urol*, 2015. **49**(3): p. 211-7.
65. McNamara, M.A. and D.J. George, *Pain, PSA flare, and bone scan response in a patient with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with radium-223, a case report*. *BMC Cancer*, 2015. **15**: p. 371.
66. Castello, A., et al., *Prostate-specific antigen flare induced by (223)RaCl₂ in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer*. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2018.
67. Modi, D., et al., *Radium-223 in Heavily Pretreated Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer*. *Clin Genitourin Cancer*, 2016. **14**(5): p. 373-380.e2.
68. Gillessen, S., et al., *Management of patients with advanced prostate cancer: recommendations of the St Gallen Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC) 2015*. *Ann Oncol*, 2015. **26**(8): p. 1589-604.
69. Sartor, O., et al., *Re-treatment with radium-223: first experience from an international, open-label, phase I/II study in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases*. *Ann Oncol*, 2017. **28**(10): p. 2464-2471.
70. Nilsson, S., et al., *Pain analysis from the phase III randomized ALSYMPCA study with radium-223 dichloride (Ra-223) in patients with castration-resistant prostate cancer (CRPC) with bone metastases*. *Journal of Clinical Oncology*, 2013. **31**(6_suppl): p. 19-19.
71. Keizman, D., et al., *Imaging response during therapy with radium-223 for castration-resistant prostate cancer with bone metastases-analysis of an international multicenter database*. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2017. **20**(3): p. 289-293.

72. McKay, R.R., et al., *Radium-223 Use in Clinical Practice and Variables Associated With Completion of Therapy*. Clin Genitourin Cancer, 2017. **15**(2): p. e289-e298.
73. Cookson, M.S., et al., *Castration-resistant prostate cancer: AUA Guideline*. J Urol, 2013. **190**(2): p. 429-38.
74. European Commission - Public Health.
<http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h867.htm>.
18.06.2018 19.06.2018].
75. Zheng, X., et al., *Recovery Profiles of T-Cell Subsets Following Low-Dose Total Body Irradiation and Improvement With Cinnamon*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2015. **93**(5): p. 1118-26.
76. Barsegian, V., et al., *Lymphocyte function following radium-223 therapy in patients with metastasized, castration-resistant prostate cancer*. 2017. **44**(2): p. 242-246.
77. Jacene, H., et al., *Hematologic Toxicity From Radium-223 Therapy for Bone Metastases in Castration-Resistant Prostate Cancer: Risk Factors and Practical Considerations*. Clin Genitourin Cancer, 2018.
78. Nieder, C., et al., *Anaemia and thrombocytopenia in patients with prostate cancer and bone metastases*. BMC Cancer, 2010. **10**: p. 284.
79. Parker, C.C., et al., *Three-year Safety of Radium-223 Dichloride in Patients with Castration-resistant Prostate Cancer and Symptomatic Bone Metastases from Phase 3 Randomized Alpharadin in Symptomatic Prostate Cancer Trial*. Eur Urol, 2017.
80. Vogelzang, N.J., et al., *Hematologic Safety of Radium-223 Dichloride: Baseline Prognostic Factors Associated With Myelosuppression in the ALSYMPCA Trial*. Clin Genitourin Cancer, 2017. **15**(1): p. 42-52.e8.
81. Cha, T.L., et al., *Optimal usage of radium-223 in metastatic castration-resistant prostate cancer*. J Formos Med Assoc, 2017. **116**(11): p. 825-836.
82. Shore, N.D., et al., *eRADicAte: A Prospective Evaluation Combining Radium-223 Dichloride and Abiraterone Acetate Plus Prednisone in Patients With Castration-Resistant Prostate Cancer*. Clin Genitourin Cancer, 2018. **16**(2): p. 149-154.
83. Saad, F., et al., *Radium-223 and concomitant therapies in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: an international, early access, open-label, single-arm phase 3b trial*. Lancet Oncol, 2016. **17**(9): p. 1306-16.
84. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte.
<https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigila>

nz/DE/RHB/2018/rhb-xofigo.pdf;jsessionid=1D637E3F0611327541EA0FCA575BAA24.1_cid344?_blob=publicationFile&v=4. 19.03.2018, 21.07.2018,].

85. Smith, M.R., et al., *ERA 223: A phase 3 trial of radium-223 dichloride (Ra-223) in combination with abiraterone acetate (abiraterone) and prednisone in the treatment of asymptomatic or mildly symptomatic chemotherapy-naïve patients (pts) with bone predominant metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC)*. *Journal of Clinical Oncology*, 2015. **33**(15_suppl): p. TPS5082-TPS5082.
86. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte.
https://http://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2018/rhb-xofigo2.pdf?_blob=publicationFile&v=3. 06.08.2018, 30.08.2018,].
87. Yin, L., Q. Hu, and R.W. Hartmann, *Recent progress in pharmaceutical therapies for castration-resistant prostate cancer*. *Int J Mol Sci*, 2013. **14**(7): p. 13958-78.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Zerfallsreihe von Ra-223 mit physikalischen Halbwertszeiten und Zerfallsart [45]	15
Abbildung 2: Mittlere und mediane prozentuale Veränderung der PSA-Werte	23
Abbildung 3: Mittlere und mediane prozentuale Veränderung der AP-Werte.....	25
Abbildung 4: Verlauf der Mittelwerte der Schmerzfragebögen	26
Abbildung 5: Patient mit Therapieansprechen unter Ra-223	27
Abbildung 6: Mittlere prozentuale Veränderung der Blutwerte	30
Abbildung 7: Mittlere und mediane prozentuale Veränderung der Erythrozytenwerte	31
Abbildung 8: Mittlere und mediane prozentuale Veränderung der Hämoglobinwerte .	31
Abbildung 9: Mittlere und mediane prozentuale Veränderung der Hämatokritwerte...	32
Abbildung 10: Mittlere und mediane prozentuale Veränderung der Leukozytenwerte	33
Abbildung 11: Mittlere und mediane prozentuale Veränderung der Thrombozytenwerte	34
Abbildung 12: Mittlere und mediane prozentuale Veränderung der Absolutwerte der neutrophilen Granulozyten	36
Abbildung 13: Mittlere und mediane prozentuale Veränderung der absoluten Lymphozytenwerte.....	37
Abbildung 14: Patient im hormonsensitiven Stadium mit Therapieansprechen unter Ra-223	41

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms (2017), modifiziert nach [16]	8
Tabelle 2: Beurteilungskriterien nach Gleason, modifiziert nach [20]	9
Tabelle 3: Therapieänderungen während Ra-223-Therapie	21
Tabelle 4: PSA-Veränderung zum 6. Zyklus und zur Nachbesprechung.....	23
Tabelle 5: AP-Veränderung zum 6. Zyklus und zur Nachbesprechung	24
Tabelle 6: Veränderung der Metastasenanzahl nach der EOD-Klassifikation.....	28
Tabelle 7: Veränderung der SUVmax-Werte von vier Metastasen.....	28
Tabelle 8: Anämie nach CTCAE-Kriterien	32
Tabelle 9: Thrombopenie nach CTCAE-Kriterien	35
Tabelle 10: Neutropenie nach CTCAE-Kriterien	36
Tabelle 11: Lymphopenie nach CTCAE-Kriterien.....	38
Tabelle 12: Nebenwirkungen unter Ra-223.....	39
Tabelle 13: Allgemeine Patientendaten	51
Tabelle 14: Histologie des Prostatakarzinoms	52
Tabelle 15: Vorliegen von Lymphknotenmetastasen zu Therapiebeginn	52
Tabelle 16: Vortherapien vor Ra-223	53
Tabelle 17: Comedikation während Ra-223	54
Tabelle 18: Baseline-Blutwerte zu Therapiebeginn	55
Tabelle 19: Schmerzfragebogen mit Skalierung.....	55

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich denjenigen danken, ohne die die Fertigstellung dieser Dissertation nicht möglich gewesen wäre.

Zunächst einmal möchte ich mich ganz herzlich bei Herrn Prof. Dr. Peter Bartenstein und Frau PD Dr. Vera Wenter für die Überlassung des Themas dieser Promotion, sowie für die intensive Betreuung mit mehrfacher Durchsicht der Arbeit bedanken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Joachim Dörrler für die aufbauenden und unterstützenden Worte während meines gesamten Studiums.

Danke auch an meine Kommilitonen für diese einzigartige Studienzeit, die schöner nicht hätte sein können und an meinen Freund, der immer für mich da ist.

Und zu guter Letzt möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, welche mich in jeder Lebenslage unterstützt und gefördert haben, die immer zu mir gestanden haben und ohne die ich niemals da wäre, wo ich jetzt bin. Euch widme ich diese Arbeit.

Lebenslauf

Eidesstattliche Versicherung

Ich, Natalia Gabriela Tirichter, erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema **Radium-223-dichlorid beim ossär metastasierten Prostatakarzinom in der klinischen Routine** selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 25.02.2019

Ort, Datum

Natalia Gabriela Tirichter

Unterschrift