

Aus der Klinik für Nuklearmedizin,  
Molekulare Bilddiagnostik und Therapie  
(Komm. Direktor: PD Dr. med. U. Lützen)  
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel  
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Prognostischer Wert einer prätherapeutischen  
Knochenmarkszintigraphie vor einer Behandlung mit  
Radium-223-Dichlorid**

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung der Doktorwürde der Medizin  
der Medizinischen Fakultät  
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von  
**Wiebke Schüler** (geb. Prosch)  
aus Hagenow

Kiel (2020)

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Ulf Lützen
2. Berichterstatter: Prof. Dr. Carsten Maik Naumann

Tag der mündlichen Prüfung: 06.10.2021

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 03.08.2021

gez.: Prof. Dr. rer. nat. Frank-André Siebert  
(Vorsitzende/r der Prüfungskommission)

"It is for science not only to add years to life, but more  
important, to add life to the years"

(In the Annals of Internal Medicine 12:964, 1939 George M. Piersol and Edward L. Bortz)

*Für Torsten*

## Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	I
Abbildungsverzeichnis.....	V
Tabellenverzeichnis.....	VIII
Abkürzungsverzeichnis.....	X
1. Einleitung .....	1
1.1 Epidemiologie .....	1
1.2 Metastasiertes Prostata-Ca.....	2
1.2.1 Metastasiertes kastrationsresistentes Prostata-Ca.....	3
1.3 Radium-223-Dichlorid .....	3
1.4 Studienlage.....	4
1.5 Überprüfung der Indikation und Risikofaktoren .....	5
1.6 Prätherapeutische und begleitende Bildgebung .....	6
1.6.1 Skelettszintigraphie .....	6
1.6.2 Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und Hybridbildgebung .....	7
1.6.3 Knochenmarkszintigraphie (KMS) .....	7
1.7 Bedeutung der Knochenmarkreserve beim PCa .....	7
1.8 Entwicklung der Methode.....	9
1.8.1 Knochenmarkszintigraphie mit Kolloiden .....	9
1.8.2 Knochenmarkszintigraphie mit Antikörpern.....	10
1.8.3 Szintigraphie mit Besilesomab.....	10
1.8.4 Entwicklung der qualitativen und quantitativen Auswertung.....	11
1.8.4.1 Auswertung nach Munz et al. (Tc-99m-markiertes Nanokolloid).....	11
1.8.4.2 Auswertung nach Huić et al. (monoklonale Antikörper) .....	11
2. Fragestellung.....	13
3. Patienten und Methoden .....	15
3.1 Studiendesign .....	15
3.2 Patientenkollektiv .....	15
3.3 Behandlungsregime .....	18
3.3.1 Indikationsprüfung vor Therapiebeginn.....	18
3.3.2 Durchführung der Therapie.....	19
3.3.3 Follow-Up (Tag 240).....	19

3.4 Bildgebende Verfahren .....	20
3.4.1 Bilddatenakquisition.....	20
3.4.1.1 Skelettszintigraphie .....	20
3.4.1.2 Knochenmarkszintigraphie (KMS) .....	20
3.4.2 Bildverarbeitung .....	21
3.4.2.1 Skelettszintigraphie .....	21
3.4.2.2 Knochenmarkszintigraphie (KMS) .....	21
3.5 Statistische Auswertung.....	22
3.5.1 Deskriptive Analyse .....	22
3.5.2 Überprüfung von Zusammenhängen .....	23
3.5.3 Receiving Operating Characteristic Curve (ROC)-Analyse .....	23
3.5.4 Intraindividuelle Unterschiede.....	23
3.5.5 Test auf zentrale Tendenzen .....	24
3.5.6 Sensitivität und Spezifität.....	24
3.5.7 Überlebenszeit- und Cox-Regressionsanalyse .....	24
4. Ergebnisse .....	26
4.1 Etablierung der Methode .....	26
4.1.1 Korrelationen der verwendeten ROI-Techniken .....	26
4.1.1.1 Bezug zur Metastasenlast.....	26
4.1.1.2 Korrelationen zum Blutbild .....	28
4.1.1.3 Deskriptive Statistik der etablierten Methode UR-ISR-zu-Hintergrund.....	32
4.1.1.4 Interindividuelle Unterschiede mittels Bland-Altman-Plot.....	33
4.1.1.5 ROC-Analyse zur Definition eines Schwellenwertes.....	34
4.1.1.6 Modell zur quantitativen und qualitativen Analyse der KMS .....	34
4.1.1.7 Sensitivität und Spezifität .....	35
4.2 Akute und chronische Toxizität der Ra-223-Cl <sub>2</sub> -Behandlung .....	36
4.2.1 Akute und chronische Toxizität unabhängig von der Knochenmark-UR.....	36
4.2.1.1 Biochemische Parameter .....	36
4.2.1.2 Hämatologische Parameter.....	37
4.2.1.3 Einteilung adverser hämatologischer Effekte nach CTCAE .....	40
4.2.2 Akute und chronische Toxizität in Abhängigkeit vom Knochenmark-Uptake .....	41
4.2.2.1 Biochemische Laborparameter und UR $\leq 8 >$ .....	41
4.2.2.2 Hämatologische Laborparameter und UR $\leq 8 >$ .....	42
4.2.2.3 Einflüsse einer stattgehabten Radiatio .....	43
4.2.2.4 Einflüsse einer stattgehabten Chemotherapie .....	45
4.2.2.5 Wahrscheinlichkeit für eine UR über 8 .....	46

4.2.2.5.1 Prätherapeutisch (Tag 0).....	46
4.2.2.5.2 Vor dem dritten Zyklus (Tag 60) .....	47
4.2.3 Ansprechen der AP und des PSA nach 12 Wochen Ra-223-Cl <sub>2</sub> -Therapie .....	47
4.2.3.1 AP-Ansprechen.....	47
4.2.3.2 PSA-Ansprechen .....	48
4.3 Überlebenszeitanalyse und Prognosefaktoren .....	48
4.3.1 Gesamtüberleben .....	48
4.3.2 Überleben in Abhängigkeit der Anzahl der Therapiezyklen.....	49
4.3.3 Überleben in Abhängigkeit vom UR-Cut-Off-Wert.....	50
4.3.4 Überleben in Abhängigkeit vom Ausgangswert der AP .....	51
4.3.5 Überleben in Abhängigkeit vom KM-Verteilungsmuster .....	51
4.3.6 Überleben in Abhängigkeit vom AP/PSA-Ansprechen .....	52
4.3.7 Weitere potenzielle Einflussfaktoren.....	53
4.3.8 Gesamtüberleben im Zusammenhang mit der UR .....	53
4.3.9 Cox-Regression.....	55
4.3.9.1 Cox-Regression für das Gesamtüberleben .....	55
4.3.9.2 Cox-Regression für den Therapieerfolg.....	56
4.4 Lebensqualität .....	58
5. Diskussion.....	59
5.1 Prognostische Faktoren .....	59
5.2 Myelotoxizität der Ra-223-Cl <sub>2</sub> -Therapie.....	61
5.3 AP- und PSA-Ansprechen.....	63
5.4 Einfluss des Alters und des BMI auf die Knochenmarkreserve.....	64
5.5 Beeinflussung der Knochenmarkreserve durch eine stattgehabte Radiatio .....	64
5.6 Einfluss einer vorherigen Chemotherapie auf die Knochenmarkreserve .....	67
5.7 Einfluss der Androgendeprivations-Therapie auf das Gesamtüberleben .....	68
5.8 Etablierung der Methode.....	69
5.9 Limitierungen der Studie und Schlussfolgerung .....	71
6. Zusammenfassung .....	73
7. Literaturverzeichnis .....	75
8. Anhang.....	86
8.1 Publikationen .....	86
8.1.1 56. Jahrestagung der DGN, 18 - 21.04.2018, Bremen.....	86
- Vortrag - .....	86

8.1.2 Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine October 13 - 17, 2018 Düsseldorf .....	87
- Posterpräsentation - .....	87
8.2 Beispielbilder .....	88
8.2.1 Skelettszintigraphie und Auswertung mit EXINI bone™ (EXINI Diagnostic AB, Lund, Schweden) .....	88
8.2.2 Knochenmarkszintigraphien mit ROI-Einzeichnung .....	89
8.3 Schreiben der Ethik-Kommission .....	91
Danksagung .....	92
Curriculum Vitae.....	93

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Klinische Stadien des Prostata-Ca.....	2
Abbildung 2: Applikationsschema.....	20
Abbildung 3: A) Knochenmarkszintigraphie (KMS) in der anterioren Ansicht mit der Region of Interest (ROI) über dem Brustbeinbereich und der Hintergrundregion zwischen der rechten Niere, der Wirbelsäule und dem Becken, (B) KMS in der posterioren Ansicht mit der polygonalen ROI der Iliosakralregion (ISR) und die Hintergrundregion zwischen der linken Niere, der Wirbelsäule und dem Becken, (C) KMS in der posterioren Ansicht mit der tetragonalen ROI der Iliosakralregion (ISR) und der Hintergrundregion zwischen der linken Niere, Wirbelsäule und Becken. (D) Grafische Darstellung des Bone Scan Index in der anterioren und posterioren Ansicht.....	22
Abbildung 4: Scatterplots zur Darstellung der Korrelationen zwischen den zwei verwendeten ROI-Techniken a) UR ISR-zu-Hintergrund und b) UR Sternum-zu-Hintergrund und dem prätherapeutischen BSI.....	27
Abbildung 5: Box-Plots zum Vergleich der Knochenmark-UR mit der Anzahl der Therapiezyklen.....	32
Abbildung 6: a) Scatterplot von drei Messungen mithilfe der tetragonalen und polygonalen ROI-Technik; b) Bland-Altman-Plot für zwei vergleichende Messungen der tetragonalen Technik.....	33
Abbildung 7: Mittelwerte a) der PSA-Spiegel im Serum und b) der AP-Werte aller Patienten pro Zyklus mit 95% KI.....	37
Abbildung 8: Prozentuale Veränderungen in Bezug zum Ausgangswert a) ohne Follow-Up und b) mit Follow-Up.....	37
Abbildung 9: Mittelwerte a) der Thrombozyten, b) der Neutrophilen Granulozyten, c) der Hämoglobin-Werte und d) der Lymphozyten aller Patienten pro Zyklus mit 95 % KI.....	39
Abbildung 10: Prozentuale Veränderungen in Bezug zum Ausgangswert a) für die Erythrozyten/Lymphozyten/Leukozyten und b) für Hämoglobin/Thrombozyten/Neutrophile Granulozyten.....	39
Abbildung 11: Box-Plots und Tabellen zur Darstellung der biochemischen Parameter a) Alkalische Phosphatase und b) Laktatdehydrogenase am Tag 0 (vor dem 1. Zyklus), Tag 60	

(vor dem 3. Zyklus), Tag 150 (vor dem 6. Zyklus), Tag 240 (Verlaufskontrolle nach 3 Monaten).....	42
Abbildung 12: Box-Plots und Tabellen zur Darstellung der hämatologischen Parameter a) Hämoglobin und b) Neutrophile Granulozyten am Tag 0 (vor dem 1. Zyklus), Tag 60 (vor dem 3. Zyklus), Tag 150 (vor dem 6. Zyklus), Tag 240 (Verlaufskontrolle nach 3 Monaten) .	43
Abbildung 13: Box-Plot und Tabelle zur Darstellung der Gruppenunterschiede zwischen Radiatio-naiven und -positiven Patienten hinsichtlich der Erythrozytenanzahl am Tag 0 (vor dem 1. Zyklus), Tag 60 (vor dem 3. Zyklus), Tag 150 (vor dem 6. Zyklus), Tag 240 (Verlaufskontrolle nach 3 Monaten) .....	45
Abbildung 14: Kaplan-Meier Kurve des Gesamtüberlebens der Studie mit Angabe der Personen unter Risiko .....	49
Abbildung 15: Kaplan-Meier Kurven in Abhängigkeit der Therapiezyklen (1-3 vs. 4-6) der Studie mit Angabe der Personen unter Risiko .....	50
Abbildung 16: Kaplan-Meier Kurven in Bezug zum Cut-Off-UR ( $\leq 8$ vs. $> 8$ ) der Studie mit Angabe der Personen unter Risiko .....	50
Abbildung 17: Kaplan-Meier Kurven in Bezug zum AP-Basiswert ( $\leq 129$ vs. $> 129$ U/l) der Studie mit Angabe der Personen unter Risiko .....	51
Abbildung 18: Kaplan-Meier Kurven in Bezug zum Knochenmark-Verteilungsmuster der Gruppen I-IV.....	52
Abbildung 19: Kaplan-Meier Kurven hinsichtlich a) des AP-Ansprechens (Senkung $> 30\%$ ) und b) des PSA-Ansprechens (Abnahme $> 25\%$ ) .....	52
Abbildung 20: Kaplan-Meier Kurven a) UR $\leq 8$ und b) UR $> 8$ im Zusammenhang mit dem AP-Basiswert.....	54
Abbildung 21: Logistische Darstellung des Knochenmark-UR .....	58
Abbildung 22: Schmerzexazerbation in Bezug auf die UR ( $\leq 8$ $>$ ).....	58
Abbildung 23: Entscheidungsalgorithmus.....	72
Abbildung 24: Ganzkörperskelettszintigraphie und Auswertung mit EXINIbone™ eines 78-jährigen Patienten .....	88

Abbildung 25: Knochenmarkszintigraphie eines 78-jährigen Patienten mit Einzeichnung einer tetragonalen ROI .....89

Abbildung 26: Knochenmarkszintigraphie eines 78-jährigen Patienten mit Einzeichnung einer polygonalen ROI.....90

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Baseline-Charakteristika der Patienten .....	17
Tabelle 2: Baseline Laborwerte .....	18
Tabelle 3: Richtwerte des Differentialblutbildes während einer Ra-223-Cl <sub>2</sub> -Behandlung.....	19
Tabelle 4: Darstellung gültiger Anzahlen der verwendeten Quantifizierungsmethoden.....	26
Tabelle 5: Korrelationen der verwendeten Quantifizierungsmethoden nach Pearson .....	30
Tabelle 6: Modell zur Einteilung der qualitativen und quantitativen KM-Einteilung .....	34
Tabelle 7: Ergebnisse gemäß Schema zur qualitativen und quantitativen KM-Einteilung .....	35
Tabelle 8: Vierfeldertafel KM-Verteilungsmuster vs. UR; Anzahl fokaler Läsionen vs. UR .....	36
Tabelle 9: Hämatologische Beeinträchtigungen nach Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE 5.0) .....	40
Tabelle 10: Hämatologische Beeinträchtigungen nach Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE 5.0) am Ende der Therapie (Tag 150).....	40
Tabelle 11: CTCAE-Grad-Veränderungen der Leukozytenzahl und des Hämoglobinwertes bis Zyklus 6 im prätherapeutischen Vergleich.....	41
Tabelle 12: Unterschiede zwischen Radiatio-naiven- und positiven Patienten .....	44
Tabelle 13: Unterschiede zwischen Chemotherapie-naiven- und positiven Patienten.....	46
Tabelle 14: Logistische Regression der binär codierten Variable UR-Cut-Off ( $\leq 8$ $>$ ) mit prätherapeutischen Laborwerten .....	46
Tabelle 15: Logistische Regression der binär codierten Variable UR-Cut-Off ( $\leq 8$ $>$ ) mit Laborwerten vor dem dritten Zyklus (Tag 60) .....	47
Tabelle 16: Log-rank Tests aller potenziellen Prognosefaktoren.....	53
Tabelle 17: Univariate Cox-Regressionsanalyse (Wahrscheinlichkeit des Versterbens = 1) .....	55
Tabelle 18: Multivariate Cox-Regressionsanalyse (Wahrscheinlichkeit des Versterbens = 1) .....	56

Tabelle 19: Log-rank Test für den Therapieerfolg .....	56
Tabelle 20: Cox-Regression nach Therapieerfolg (= 1) .....	57

## Abkürzungsverzeichnis

ADT	Androgendeprivationstherapie
AK	Antikörper
AP	Alkalische Phosphatase
AUC	Area under the Curve
BG	Background
BMI	Body Mass Index
BSI	Bone Scan Index
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EBRT	Externe perkutane Radiatio
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
Hb	Hämoglobin
HDP	Hydroxyethylenbisphosphonat
HMPAO	Hexamethylpropylenaminooxim
HR	Hazard Ratio
ICC	Intraklassen-Korrelationskoeffizient
ISR	Iliosakralregion
KI	Konfidenzintervall
KM	Knochenmark
KMS	Knochenmarkszintigraphie
LDH	Laktatdehydrogenase
LEHR	Low Energy General Purpose
LK	Lymphknoten
LR	Likelihood-Ratio
MAK	Markierter Antigranulozyten-Antikörper
mCRPC	Metastasiertes Kastrationsresistentes Prostatakarzinom
MRT	Magnetresonanztomographie
NCA	Non-specific cross-reacting Antigen
OS	Overall Survival
PCa	Prostatakarzinom
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PSA	Prostata Spezifisches Antigen
PSMA	Prostataspezifisches Membranantigen
Ra-223-Cl <sub>2</sub>	Radium-223-Dichlorid
ROC	Receiver-Operating-Characteristic

ROI	Region of Interest
RR	Relatives Risiko
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
UR	Uptake-Ratio

## 1. Einleitung

Offene radioaktive Stoffe aus der Nuklearmedizin sind für die Diagnostik und Therapie von Malignomen und damit auch des Prostatakarzinoms von großer Bedeutung, wie zum Beispiel die Skelettszintigraphie oder die Diagnostik und Therapie mit radioaktiv markiertem Prostata-spezifischem Membranantigen (PSMA). Der erste Versuch Radioisotope in Verbindung mit einer palliativen Schmerztherapie bei Knochenmetastasen einzusetzen, gelang durch Charles Pecher, einem Belgischen Physiker, im Jahr 1942 (Knapp und Dash 2016). Pecher applizierte den knochenaffinen  $\beta$ -Strahler Strontium-89-Chlorid. Im Verlauf wurden weitere knochenaffine Radionuklide zur Schmerztherapie eingesetzt (Rhenium-186-HEDP, Samarium-153-EDTMP und Radium-223-Dichlorid) (Schicha und Schober 2013). Gerade multiple ossäre Metastasen sind durch eine externe perkutane Radiatio (EBRT) nicht adäquat zu behandeln und auch ein analgetischer Opiateinsatz hat Grenzen. Mithilfe einer Radionuklidtherapie kann eine Schmerzreduktion bei ca. 80 % der Patienten erreicht werden (Schicha und Schober 2013).

### 1.1 Epidemiologie

Das Prostatakarzinom (PCa) ist die häufigste maligne Neubildung des Mannes. Die Zahl der Neuerkrankungen wird für 2020 in Deutschland auf 61.200 geschätzt und steigt im Vergleich zu 2016 mit 58.780 Erkrankungen leicht an (Robert-Koch-Institut 2015/2016). Allerdings ist die altersstandardisierte Erkrankungsrate seit 2003 weitgehend konstant und tendenziell seit 2011 eher rückläufig. In Autopsien zeigte sich, dass Männer, die sich in der achten Lebensdekade befanden, mehr als 70 % an einer malignen Entartung der Prostata litten (Belz 2016). Bei einem von 30 Patienten verläuft die Krankheit tödlich mit einem mittleren Sterbealter von 79 Jahren (Robert-Koch-Institut 2015/2016). Häufig jedoch versterben die Patienten in Folge einer anderen Ursache. Die Ursachen und Risikofaktoren für die Entstehung sind trotz intensiver Forschung größtenteils unbekannt. Schätzungen gehen von einer erblich bedingten Rate von 5 bis 10 % aller PCa aus (Belz 2016). Aufgrund der steigenden Prävalenz und multipler Gründe der hohen Morbidität und Mortalität ist eine risikoadaptierte Verfahrensweise im Hinblick auf Diagnostik und Therapie von Bedeutung (Belz 2016). Ein begleitender Schritt dahingehend sollte die Betrachtung des in Abbildung 1 dargestellten klinischen Stadienmodells des PCa sein (Belz 2016). Die klinische Stadieneinteilung hilft das Risiko einer symptomatischen Erkrankung und dessen Mortalitätsrisiko abzuschätzen. Auch die Dynamik der Erkrankung bzw. des Progresses z. B. bei Vorliegen eines Rezidivs muss in dieses Kontextmodell eingehen. Nur so kann unter Abwägung von Risiko und Nutzen eine optimale Therapie erfolgen.

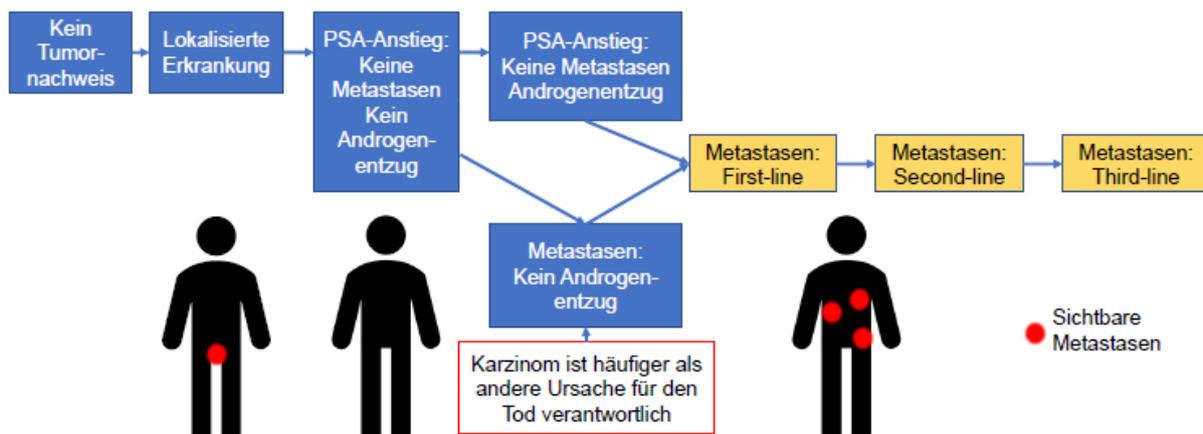


Abbildung 1: Klinische Stadien des Prostata-Ca; modifiziert nach Belz et al. 2016; PSA Prostate spezifisches Antigen

Da es sich überwiegend um ältere Patienten handelt und dieser Aspekt die Entscheidungsfindung einer optimalen Behandlung beeinflusst, schlug die „International Society of Geriatric Oncology“ ein Modell vor, das den individuellen Gesundheitsstatus des älteren PCa-Patienten berücksichtigt. Dieses Modell nennt sich G8-Screening und schließt Patienten > 70 Jahre ein. Die Patienten werden abhängig von ihrem derzeitigen Gesundheitsstatus in drei Kategorien eingeteilt: fit, vulnerabel und gebrechlich (Droz et al. 2014).

## 1.2 Metastasiertes Prostata-Ca

Im fernmetastasierten Stadium ist die Therapie des PCa palliativ. Die Wahl der Therapie richtet sich zum einen danach, ob ein kastrationssensitives oder kastrationsresistentes (mCRPC) Stadium vorliegt, ob klinische Beschwerden bestehen, wie hoch die Tumorlast ist sowie nach der Höhe und Verdopplungszeit des Tumormarkers Prostate Spezifisches Antigen (PSA) (Agarwal et al. 2014). Der Androgenentzug mittels bilateraler Orchiektomie oder medikamentöser Kastration stellt zunächst die Standardtherapie des fortgeschrittenen oder metastasierten PCa dar (Tauber et al. 2017). Nach einer Latenzzeit von durchschnittlichen 18 bis 24 Monaten kommt es zu einem Voranschreiten der Erkrankung (Steuber 2014). Steigt der PSA-Wert (Zunahme über 25 %) unter Kastrationsbedingungen (Testosteronspiegel < 50 ng/dl) an oder kommt es zu einem bildgebenden oder klinischen Progress, liegt eine Kastrationsresistenz vor (Steuber 2014). Charles Huggins berichtete im Jahre 1941 erstmalig über den Effekt einer Androgendeprivationstherapie (ADT) für Patienten mit mCRPC. Die Suppression des Androgenrezeptor-Signalweges durch ADT war über 70 Jahre der Standard der Behandlung eines mCRPC (Komura et al. 2018). Im vergangenen Jahrzehnt gelang es das mCRPC besser zu verstehen und andere Behandlungen zu etablieren. Zunächst stellte eine Chemotherapie mit Docetaxel bis vor wenigen Jahren die einzige lebensverlängernde systemische Therapie dar. Heute stehen in Deutschland mit Abirateronacetat, Enzalutamid,

Cabazitaxel, Sipuleucel-T und Radium-223-Dichlorid (Ra-223-Cl<sub>2</sub>) weitere effektive Wirkstoffe zur Verbesserung des Überlebens mit unterschiedlichen therapeutischen Angriffspunkten zur Verfügung (Steuber 2014).

### 1.2.1 Metastasiertes kastrationsresistentes Prostata-Ca

Häufig kommt es im Stadium der ossären Metastasierung zu Symptomen wie Schmerzen, Hyperkalzämie, pathologischen Frakturen und Rückenmarkskompression (Lorch 2017). Zu 90,1 % erfolgt beim PCa die Metastasierung ossär und diese wiederum vorwiegend hämatogen (Bubendorf et al. 2000). Osteoblastische Läsionen entstehen durch tumorinduzierende Zytokine, die zu einer Aktivierung von Osteoblasten führen. Die am häufigsten beteiligten Skelettabschnitte in abnehmender Reihenfolge sind die Wirbelkörper, das proximale Femur, das Becken, die Rippen, das Sternum, der proximale Humerus und der Schädel. Osteoblastische Metastasen sind mit erhöhten Serumaktivitäten der Alkalischen Phosphatase (AP) assoziiert und können im Einzelfall auch zu Hypokalzämien führen. Eine Strahlentherapie stellt eine effektive Möglichkeit zur Reduktion von Knochenmetastasenbedingten Schmerzen dar, ebenso wie der Einsatz einer Schmerztherapie unter Einsatz opiathaltiger Analgetika (Goldfinch und White 2018). Eine weitere Therapieoption stellt die antiresorptive Behandlung mit Bisphosphonaten oder Denosumab (RANKL-Inhibitor) dar, die das Risiko skelettbezogener Ereignisse um 11 % respektive 18 % reduziert, aber mit einem vermehrten Auftreten von Kieferosteonekrosen in bis zu 3 % der Fälle einhergeht (Lorch 2017). Der Einsatz einer ADT ist assoziiert mit der Ausbildung bzw. Exazerbation einer Osteoporose (Chahin et al. 2016). Skelettbezogenen Ereignissen kann mit Vitamin D und Kalzium präventiv entgegengewirkt werden (Zheng et al. 2011; Body et al. 2018). Seit November 2013 steht eine weitere Therapieform zur Verfügung, die Radionuklidbehandlung mit dem  $\alpha$ -Strahler Ra-223-Cl<sub>2</sub>, auch unter dem Handelsnamen Xofigo<sup>®</sup> geläufig. Ra-223-Cl<sub>2</sub> wird ähnlich dem Kalzium gezielt in den Knochen und osteoblastische Metastasen eingebaut (Nilsson 2016).

### 1.3 Radium-223-Dichlorid

Ra-223 ist wie Kalzium ein Erdalkalimetall. Der  $\alpha$ -Strahler kann Kalzium im Knochen imitieren und wird selektiv in osteoblastische Metastasen eingebaut. An Orten mit erhöhtem Kalziumumsatz kommt es zur Komplexbildung mit dem Knochenmineral Hydroxylapatit (Cheetham und Petrylak 2012). Hergestellt wird Radium in Ac-227/Ra-223-Generatoren über den Zerfall von Aktinium-227 über Thorium-227 zu Radium-223. Radium-223 zerfällt über insgesamt sechs Schritte zum stabilen Blei (Pb-207) und weist eine Halbwertszeit von 11,43 Tagen auf. Während der ersten vier Zerfallsschritte werden  $\alpha$ -Partikel an die Umgebung abgegeben (Tauber et al. 2017). Die  $\alpha$ -Strahlen bewirken eine hohe Ionisierungsdichte, die in der Luft 10.000 bis 60.000 Ionenpaare pro cm beträgt (Loveland et al. 2017), die Reichweite liegt daher unter 100  $\mu$ m (weniger als zehn Zelldurchmesser). Das angrenzende gesunde

Gewebe wird deshalb nur minimal geschädigt. Beim Zerfall werden außerdem geringe Mengen an  $\beta$ - und  $\gamma$ -Strahlung frei. Die  $\gamma$ -Strahlung ermöglicht es die Verteilung des applizierten Therapeutikums über eine Doppelkopf-Gammakamera zu detektieren (Chittenden et al. 2015). Bedingt durch einen hohen linearen Energietransfer von  $\alpha$ -Strahlern ( $80 \text{ keV}/\mu\text{m}$ ) kommt es in den angrenzenden Tumorzellen zu Doppelstrangbrüchen der DNA (Bruland et al. 2006). Innerhalb kurzer Zeit wird Ra-223-Cl<sub>2</sub> aus dem Blut eliminiert. Nach 4 h liegen bereits 61 % des Radionuklids im Knochen gebunden vor (Chittenden et al. 2015).

#### 1.4 Studienlage

Die klinische Sicherheit und Wirksamkeit von Ra-223-Cl<sub>2</sub> (Xofigo<sup>®</sup>) wurde in der prospektiven, doppelblinden, randomisierten und multizentrischen Phase-III-Zulassungsstudie (ALSYMPCA) mit Mehrfachapplikation an Patienten mit kastrationsresistentem PCa und symptomatischen Knochenmetastasen von 2008-2011 untersucht. Daran nahmen in mehr als 100 Zentren und 19 Ländern 921 Patienten teil. Ein Anteil von 614 Probanden erhielt Ra-223-Cl<sub>2</sub>, die übrigen Teilnehmer eine Placebo-Therapie. Jeder Patient erhielt unabhängig von seiner Kohorte den bestmöglichen Therapiestandard, der z. B. eine lokale externe Strahlentherapie, Bisphosphonate, Corticosteroide und Antiandrogene umfasste. Weitere Einschlusskriterien nebst den bereits genannten waren das Nichtvorliegen von bekannten viszeralen Metastasen und eine Vorbehandlung mit Docetaxel bzw. keine Eignung oder eine Verweigerung der Chemotherapie mit Docetaxel. Der primäre Endpunkt war das Gesamtüberleben (OS). Sekundäre Endpunkte beinhalteten die Zeit bis zum Auftreten skelettbezogener Ereignisse, eine AP- und PSA-Progression. Am Tag der vorab geplanten Zwischenanalyse waren insgesamt 809 Patienten im Verhältnis 2 : 1 zu Gunsten Ra-223-Cl<sub>2</sub> randomisiert. Im Abstand von vier Wochen erhielten die Studienteilnehmer der Interventionsgruppe 50 kBq/kg KG Ra-223-Cl<sub>2</sub> (nach Erhöhung des Nominalwertes für die Radioaktivität von 1000 kBq/ml auf 1100 kBq/ml durch das „National Institute of Standards and Technology“ (NIST) erhöht sich die scheinbare Patientendosis seit April 2016 auf 55 kBq/kg KG Ra-223-Cl<sub>2</sub>) über sechs Zyklen. Die Ergebnisse der Zwischenanalyse veranlassten die Initiatoren der Studie ein sogenanntes Crossover der Placebo-Gruppe (d. h. Angebot an Patienten der Placebo-Gruppe in die Interventions-Gruppe zu wechseln) durchzuführen. Das mediane Patientenalter der exponierten Gruppe lag bei 71 (49 – 90) Jahren. Davon wurden 87 % mit einem ECOG-Status des Allgemeinzustandes von 0 – 1 liegend eingestuft. Nach WHO-Einteilung waren 46 % der Probanden asymptomatisch bis leicht symptomatisch. Der Anteil der Docetaxel-naiven Studienteilnehmer lag bei 42 %. Allerdings war der Teilnehmeranteil, der Patienten die eine vorherige Radiatio aufwiesen, mit 16 % unterrepräsentiert (Parker et al. 2013). Die Ergebnisse sowohl der Zwischenanalyse als auch der aktualisierten Analyse ergaben einen signifikanten Überlebensvorteil innerhalb der Interventionsgruppe von 14,9 Monaten im Vergleich zur Placebo-Gruppe mit 11,3 Monaten.

Alle wesentlichen sekundären Endpunkte zeigten im Ra-223-Cl<sub>2</sub>-Arm signifikante Verbesserungen gegenüber dem Placebo-Arm (Parker et al. 2013). Patienten, die während der Therapie in der ALSYMPCA-Studie eine Radiatio erhielten, zeigten keinen negativen Einfluss auf das hämatologische Nebenwirkungsprofil. Bei Docetaxel-positiven Probanden war das hämatologische Risiko erhöht, ohne jedoch den überlebensverlängernden Effekt von Ra-223-Cl<sub>2</sub> zu schmälern.

Die dreijährige Nachbeobachtung von 206 Patienten (n = 142 Ra-223-Cl<sub>2</sub>; n = 64 Placebo), die nach Abschluss der ALSYMPCA-Studie zu einer Chemotherapie wechselten, zeigten keine negative Beeinflussung des Blutbildes (Sartor et al. 2016). Eine parallele Anwendung von Chemotherapie und Radiatio wird nicht empfohlen (Parker et al. 2018). In der Kombination von Ra-223-Cl<sub>2</sub> mit Denosumab konnte laut einer Phase-IIIb-Studie ein Trend zum besseren OS gezeigt werden (Saad et al. 2016a). Aus diesem Grund kann eine bereits bestehende Medikation mit Bisphosphonaten oder Denosumab bei Beginn einer Therapie mit Ra-223-Cl<sub>2</sub> fortgesetzt werden (El-Amm und Aragon-Ching 2015). Die ALSYMPCA-Studie führte letztlich am 13.11.2013 zur Zulassung von Xofigo® in der EU. Eine Trendwende zeigte sich im Dezember 2017 in Bezug auf die Kombinationstherapie mit Abirateronacetat. Wurde zunächst noch postuliert, dass die kombinierte Gabe von Abirateronacetat einen positiven Einfluss auf das Überleben zeigt, gibt es nun Sicherheitsbedenken. Die Kombination von Ra-223-Cl<sub>2</sub> mit Abirateronacetat und Prednison/Prednisolon führt laut der ERA-223-Studie zu mehr Todesfällen im Vergleich zur Placebo-Gruppe (27 % vs. 20 %) (Parker et al. 2018; PRAC Pharmacovigilance Risk Assessment Committee 2018). Die noch laufende PEACEIII-Studie untersucht die Kombinationstherapie mit Enzalutamid. Erste Daten der PEACEIII-Studie werden im Dezember 2024 erwartet.

## 1.5 Überprüfung der Indikation und Risikofaktoren

Nach S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN) beinhaltet eine Prüfung zur Indikation einen urologischen/uro-onkologischen Arztbrief mit ausführlicher Krankengeschichte aller bisher durchgeführten Therapien sowie einen Nachweis eines hormonrefraktären PCa. Zum Ausschluss von Organmetastasen oder größerer Lymphknoten(LK)-Metastasen ist eine nicht älter als dreimonatige Bildgebung (CT-Thorax/Abdomen oder PSMA-PET-CT) erforderlich (Poeppel et al. 2017). Etwaige Pharmazeutika sollen in Form einer Medikamentenliste vorliegen und geprüft werden. Obligat ist für die erste Gabe von Ra-223-Cl<sub>2</sub> ein Differentialblutbild mit Nachweis von:

- Thrombozyten > 100.000/nl
- Neutrophile Granulozyten > 1,5 x10<sup>9</sup>/l
- Hb-Wert > 10 g/dl
- Leberwerte, Elektrolyte, Retentionswerte, PSA-Wert

- AP-Wert ist optional

Der Karnofsky-Index beschreibt den physischen Zustand von Krebspatienten und dient der Quantifizierung des allgemeinen Wohlbefindens (Karnofsky und Burchenal 1949). Dieser Index sollte > 40 % liegen, um eine weitere Einschränkung der Lebensqualität zu vermeiden. Ein Tumorboardbeschluss zum jeweiligen Fall ist wünschenswert. Eine absolute Kontraindikation hinsichtlich einer Ra-223-Cl<sub>2</sub>-Therapie besteht seit Dezember 2017 in Hinblick auf eine Kombinationstherapie mit Abirateron.

Hinsichtlich unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) sind hämatologische Effekte besonders hervorzuheben. Gelegentlich sind Lymphopenien, häufig Neutropenien/Leukopenien bzw. Panzytopenien zu beobachten, wobei sehr häufig Thrombozytopenien vorkommen (Pöppel et al. 2016). Thrombozytentransfusionen sind mit immunologischen und mikrobiellen Risiken verbunden. Eine hämatologische Überwachung ist demnach vor jeder Einzelgabe unumgänglich. Werden die im Blutbild (BB) geforderten Mindestwerte für die zweite oder weiter folgende Therapie mit Ra-223-Cl<sub>2</sub> (Thrombozyten > 50.000/nl, Neutrophile Granulozyten > 1,0 x10<sup>9</sup>/l) unterschritten, so darf die Therapie nur nach individueller Risiko-Nutzenabwägung fortgesetzt werden. In Einzelfällen können die Injektionsabstände von vier auf bis zu acht Wochen verlängert werden. Patienten mit eingeschränkter Knochenmarkreserve sind mit besonderer Vorsicht zu behandeln. In der Zulassungsstudie war nach einer vorherigen Chemotherapie das Risiko für eine Neutro- bzw. Thrombozytopenie signifikant erhöht (Parker et al. 2013). Auch bei stattgehabter externer Radiatio oder fortgeschrittener diffuser Infiltration des Knochens (Super-Scan) kann Ra-223-Cl<sub>2</sub> häufiger zu Anämien und Thrombozytopenien führen (Poepel et al. 2017).

## 1.6 Prätherapeutische und begleitende Bildgebung

### 1.6.1 Skelettszintigraphie

Die Grundvoraussetzung für die Wirkung von Ra-223-Cl<sub>2</sub> ist die osteoblastische Aktivität der Tumorherde. Demzufolge ist eine Skelettszintigraphie mit Tc-99m markierten Phosphonaten sowohl zur Ausgangs- als auch Verlaufsuntersuchung obligat. Das Ausmaß der Phosphonat-Bindung ist abhängig vom Ausmaß des Knochenumbaus beziehungsweise der Aktivität von Osteoblasten (Schicha und Schober 2013). Beim Nachweis von Skelettmetastasen besitzt die Skelettszintigraphie eine hohe Sensitivität und kann so zur Beurteilung einer Progredienz oder Remission herangezogen werden. In der ALSYMPCA-Zulassungsstudie wurde ein Ansprechen der Therapie im Verlauf bzw. Follow-Up über eine Skelettszintigraphie nicht erhoben.

Die qualitative Auswertung der Skelettszintigraphie bei vorliegendem mCRPC erfolgt in der Klinik für Nuklearmedizin, Molekulare Bild Diagnostik und Therapie am Universitätsklinikum

Schleswig-Holstein, Campus Kiel zunächst visuell. Zudem erfolgt eine Nachbearbeitung zwecks Quantifizierung mittels Bone Scan Index (BSI). Hierbei handelt es sich um ein automatisiertes Verfahren, das speziell für PCa Patienten entwickelt worden ist und über eine Software (EXINI bone®, Version 2.0, Lund, Schweden) mithilfe eines dreischrittigen Algorithmus die Anzahl der Metastasen bzw. den prozentualen Anteil des betroffenen Skeletts analysiert (Reza et al. 2014).

### 1.6.2 Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und Hybridbildgebung

Verfahren wie die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und die Hybridbildgebung mittels PET/CT mit F-18 (-Fluorid) stellen zur Zeit aufgrund mangelnder Verfügbarkeit trotz des Auffindens von Skelettmetastasen mit einer Sensitivität von 100 % und einer Spezifität von 62 bis 100 % beim PCa, noch keine Standardverfahren dar (Schicha und Schober 2013). Verglichen mit einer Skelettszintigraphie generiert die PET/CT Bilder mit deutlich höherer Auflösung (Schicha und Schober 2013). Ein weiteres Hybridverfahren wird zunehmend eingesetzt, die Ga-68-PSMA-PET/CT. Das PSMA ist ein Transmembranprotein mit signifikant erhöhter Expression in PCa-Zellen gegenüber normalem Gewebe. Zur Optimierung der Therapieentscheidung können mithilfe dieses Verfahrens LK- und Organmetastasen sowie ein Lokalrezidiv detektiert werden (Rauscher et al. 2016). Die erwähnten Hybridverfahren haben sich aus mangelnder Abrechenbarkeit für gesetzlich krankenversichert Patienten und mangelnder Verfügbarkeit noch nicht flächendeckend durchgesetzt.

### 1.6.3 Knochenmarkszintigraphie (KMS)

Die Knochenmarkszintigraphie (KMS) ist ein seit langer Zeit fest etabliertes, sicheres und ökonomisches Verfahren zur Darstellung des Ausmaßes der Knochenmarkbeteiligung einer metastasierten malignen Grunderkrankung bzw. des verbleibenden funktionsfähigen Knochenmark (KM) und wird jedoch heute nur noch selten eingesetzt. Eine korrekt durchgeführte KMS visualisiert das aktive blutbildende KM. Da gerade das blutbildende System durch eine Behandlung mit Ra-223-Cl<sub>2</sub> angegriffen werden kann und potentielle Patienten bereits zytotoxische Therapien erhalten haben, ist eine ausreichende KM-Reserve erforderlich. Diese Art der bildgebenden Diagnostik wird in den Leitlinien bisher nicht aufgeführt. In der Nuklearmedizinischen Klinik des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein in Kiel wird zur Beurteilung der KM-Reserve vor jeder Ra-223-Cl<sub>2</sub>-Therapie eine ergänzende KMS durchgeführt.

### 1.7 Bedeutung der Knochenmarkreserve beim PCa

Das KM ist ein dynamisches Gewebe-Kompartiment mit einem mittleren Gewicht von etwa 2600 g (1600 bis 3700 g) (Munz 1984). In Erwachsenen werden hämatopoetische Zellen durch Knochenmarkszellen produziert, die 2 bis 5 % des Gesamtgewichts des KM ausmachen (Reske 1991). Das KM wird aufgeteilt in einen inaktiven gelben Anteil (50 %), der szintigraphisch nicht

dargestellt werden kann, und einen roten Funktionsanteil (50 %). Die bei Bedarf reversible Umwandlung von Retikulumzellen ist Ausdruck eines Puffersystems, das auf verschiedene Stimuli (Temperatur, Sauerstoff, EPO) reagieren kann (Reske 1991). Unter dem Begriff zentrales KM fasst man das KM in den Knochen des Schädels, der Wirbelsäule, des Beckens und des Thorax zusammen. KM, das sich in den Extremitäten befindet, bezeichnet man als peripheres KM (Munz 1984). Beim Neugeborenen enthalten alle Markräume aktives rotes KM. Beim Erwachsenen ändert sich die Verteilung im Sinne einer zentripetal verlaufenden Fettmarksubstitution und somit ist rotes KM ab dem 12. Lebensjahr hauptsächlich im Schädel, in den Wirbeln, im Os sacrum, im Becken, im Sternum, in den Rippen, Claviculae und Scapulae (kurz zentrales Achsen skelett) sowie im proximalen Drittel der Femora und Humeri lokalisiert (Munz 1984). Der aktive Anteil nimmt von etwa 60 % in der ersten Lebensdekade auf 30 % in der achten Lebensdekade ab (Agool et al. 2011). Individuelle Verteilungsmuster variieren und bilden pathologische Zustände ab. Eine kleine Fraktion von Zellen, die sogenannten hämatopoetischen Stammzellen befinden sich in speziellen Regionen des KM, insbesondere im perivaskulären Raum der Spongiosa.

Der normale Blutfluss eines erwachsenen Menschen beträgt  $10,0 \text{ ml/min} \times 100 \pm 3,0 \text{ cm}^3$  und ist assoziiert mit der Verteilung des roten KM im Knochen (Reske 1991). Nach dem 55. Lebensjahr kommt es zu einer altersphysiologischen Abnahme der Flussrate (Munz 1984). Dieser Prozess ist bedingt durch den Ersatz des roten KM im sinusoidalen System durch Fettmark (Reske 1991).

Das Gefäßsystem spielt eine zentrale Rolle während der Metastasierung. Einzelne PCa-Zellen bzw. Zellverbände erreichen das KM über die Gefäße und lagern sich in den KM-Sinusoiden ab und bilden dort größere Zellverbände bzw. (Mikro)Metastasen. Die sogenannte Mikroumgebung des KM bietet knochenmetastasierenden Krebszellen eine gute Versorgung mit Sauerstoff und anderen Nährstoffen. Dieses Geschehen wird durch einen verlangsamten Blutfluss negativ beeinflusst (Reske 1991). Auch onkogene Eigenschaften von PCa-Zellen wie eine Überexpression an Cyclin A1 und NFκB tragen zur Dissemination in den Knochen bei (Park et al. 2018). Offensichtlich ist, dass PCa-Zellen hämatopoetische Zellen während der Ausbreitung nachahmen, um im KM gehalten zu werden und Parasiten der hämatopoetischen Stammzellnische darstellen (Ibrahim et al. 2010). Die Interaktion mit dem KM sowie die Eigenschaft eines „Osteoblastmimetikums“ entwickeln sich zu einem Teufelskreis, der neue Therapiestrategien bedingt.

Das KM ist sehr strahlenempfindlich. KM, das sich bei einer üblichen perkutanen Radiatio innerhalb des Strahlenfeldes befindet, wird in aller Regel zerstört (Green und Rubin 2014). Durch Behandlungspausen bzw. eine Fraktionierung lassen sich derartige Effekte eindämmen und vermindern. Eine systemische Strahlentherapie mit Ra-223-Cl<sub>2</sub> entspricht vom Prinzip

einer leichten akuten Strahlenkrankheit. Das rote Knochenmark wird pro Zyklus einer Energiedosis von 0,13879 Gy/MBq ausgesetzt (Lassmann und Nosske 2013). Bei einer Applikation von ca. 4 MBq Xofigo® entspricht dies etwa 0,555 Gy. Die korrespondierende Gesamtdosis des roten KM für einen 70 kg schweren Menschen beträgt am Ende der Therapie mit sechs Zyklen ca. 1,6 Gy (Lassmann und Nosske 2013). Selbst bei einer Ganzkörperexposition von 1 Gy zeigen sich nur minimale oder gar keine Symptome. Diese äußern sich in einer vorübergehenden Knochenmarkdepression, die etwa zwei bis drei Wochen andauern kann (Hauser et al. 2016). Aufgrund der meist starken Vorschädigung des KM durch bereits erfolgte Behandlungen, wie Strahlen- und Chemotherapien sowie einer bereits eingeschränkten Lebensqualität ist gerade bei der palliativen Ra-223-Cl<sub>2</sub>-Therapie eine bestmögliche Selektion des Patientenkontingents erforderlich.

Im Gegensatz zu einer Knochenmarkbiopsie oder -punktion handelt es sich bei einer KMS um eine nichtinvasive diagnostische Maßnahme, die keiner großen Vorbereitung des Patienten bedarf. Außerdem ist es mit Hilfe der KMS möglich das gesamte aktive KM funktionell abzubilden (Munz 1984). Die KMS kann Größe, Verteilung und Funktionszustand des erythropoetischen, des retikuloendothelialen (RES) und des granulopoetischen Systems untersuchen (Kuwert et al. 2008). Die Wahl der spezifischen Szintigraphie hängt von der klinischen Fragestellung ab, ob es sich um systemische oder fokale Erkrankung der oben genannten Systeme handelt. Viele Patienten mit mCRPC wurden bereits mit einer Chemotherapie und/oder Radiatio behandelt. Diese zuletzt genannten Behandlungsmodalitäten verursachen in der Regel eine Einschränkung der KM-Aktivität. Eine KMS kann sowohl das Ausmaß der verbleibenden Funktion als auch die Verteilung des KM visualisieren. Derzeitige Indikationen zur KMS sind (Agool et al. 2011):

1. Abweichungen zwischen KM-Histologie und klinischem Status
2. Schädigung durch Radiatio
3. Extramedulläre Hämatopoese
4. Diagnostik und Staging hämatologischer KM-Erkrankungen
5. Knochenmetastasen
6. Bewertung einer KM-Transplantation

## 1.8 Entwicklung der Methode

In der Literatur wird die funktionelle Darstellung des erythropoetischen Systems unter Verwendung des Positronenstrahlers Fe-52 als Goldstandard beschrieben (Ferrant et al. 1986; Kuwert et al. 2008). Dieses diagnostische Verfahren findet klinisch jedoch keine Anwendung.

### 1.8.1 Knochenmarkszintigraphie mit Kolloiden

Eine funktionelle Bildgebung des KM nach intravenöser Injektion des Radiokolloids Au-198 gelang erstmalig im Jahre 1958 von Engstedt und Mitarbeitern (Engstedt et al. 1958). Die

damals eingesetzten Kolloide führten zu einer schwer reproduzierbaren Partikelgröße und zu geringem KM-Uptake (Fritz et al. 1986). Eine durch Munz und Mitarbeiter im Jahre 1984 etablierte Hintergrund-bezogene-Uptake-Messung in ROI-Technik hat sich ebenfalls in der Praxis nicht durchgesetzt (Munz 1984).

### 1.8.2 Knochenmarkszintigraphie mit Antikörpern

Der überwiegende Anteil von 90 % des Granulozytenpools befindet sich im Falle eines gesunden Erwachsenen im blutbildenden roten KM. Mit Hilfe einer Tc-99m-Antigranulozytenszintigraphie kann das granulopoetische System visualisiert werden. Die Anwendung dieser Methode erfolgte erstmals 1986 durch Locher et al. mit I-123-NCA-95-IgG1 (Locher et al. 1986). Der in der Arbeit verwendete monoklonale Antikörper BW 250/183 ist gegen das Granulozytenantigen NCA-95 gerichtet und ermöglicht eine sehr spezifische Darstellung. Diese Art der Bildgebung mit Tc-99m-markierten AK wurde 1987 von Joseph et al. etabliert (Joseph et al. 1988). Auch kleinere markverdrängende fokale Prozesse können so beschrieben werden (Kuwert et al. 2008). In seltenen ( $> 1 : 2000$ ) Fällen kann es zu einer allergischen Reaktion durch Induktion humaner Antimäus-AK (HAMAS) kommen. Hotze et al. postulierten bereits 1983, dass die KMS eine wertvolle Ergänzung zum Skelettszintigramm für das Staging darstellt (Hotze et al. 1984a). Die Befundung der Bilder erfolgt zumeist visuell und damit qualitativ.

### 1.8.3 Szintigraphie mit Besilesomab

Die szintigraphische Darstellung des KM über komplette monoklonale Tc-99m-markierte-Antigranulozyten-Antikörper (MAK) liefert wertvolle Hinweise zur Präsenz und Ausbreitung einer malignen KM-Infiltration. Der murine IgG1 MAK Besilesomab (frühere Bezeichnung BW 250/183) mit dem Handelsnamen Scintimun® bindet an das Oberflächenantigen CD66b. Dabei handelt es sich um ein 95 – 100 kD schweres, dem „carcinoembryonic Antigen“ ähnlichen Glykoprotein, das auch als NCA-95 bezeichnet wird und an der Oberfläche von Neutrophilen Granulozyten, Promyelozyten, Myelozyten und Metamyelozyten im roten KM exprimiert wird (Bosslet 1985). Nach erfolgter peripher venöser Injektion erfolgt eine rasche Clearance aus dem Blutkompartiment. Ein Aktivitätsanstieg über der Milz ist auf einen Rezirkulationsprozess, dem sogenannten „homing“ von markierten Granulozyten, zurückzuführen. Der Antikörper reagiert mit mehr als 90 % der im peripheren Blut zirkulierenden Granulozyten und beeinträchtigt bei empfohlener Anwendungsaktivität nicht die physiologische Funktion, da er keine relevante pharmakodynamische Wirkung aufweist (Becker 1995). Im KM werden 45 – 55 % des markierten AK gebunden. Ungefähr 15 % des AK werden in der Leber gebunden und weitere 8 % verbleiben in der Milz. Abhängig vom Gesundheitszustand kann es zu einer großen Streuung der Werte kommen. Die restliche Aktivität ist im Blutpool nachweisbar und liegt zur Hälfte als freier AK vor (Becker et al. 1989).

## 1.8.4 Entwicklung der qualitativen und quantitativen Auswertung

### 1.8.4.1 Auswertung nach Munz et al. (Tc-99m-markiertes Nanokolloid)

Der Goldstandard zur Auswertung einer KMS ist die visuelle/qualitative Befundung. Quantitative Methoden helfen Interpretationen von Szintigraphien zu objektivieren. Die ROI-Technik ermöglicht es Unterschiede zu evaluieren oder vergleichende Diagnosen zu erstellen. Hintergrund-bezogene-Uptake-Messungen in ROI-Technik wurden erstmalig durch Munz et al. 1983 etabliert. Allerdings bezog sich die Methode zunächst auf Tc-99m-markierte Nanokolloide und deren Markierung des RHS. Da die Iliosakralregion (ISR) das hämatopoetische aktive KM repräsentiert, veröffentlichte Munz folgende Formel (Hotze et al. 1984b):

$$UR = \frac{\text{counts (ROI ISR)} - \text{counts (ROI BG)}}{\text{counts (ROI BG)}}$$

Je größer die Ratio, desto höher ist die metabolische Aktivität im Interessenareal. Zur Aufnahme eines Becken-Szintigramms wurden 300.000 Impulse (Counts) akkumuliert. Zusätzlich wurde ein Leber-Milz-Szintigramm angefertigt (Munz 1984). Der Normwert der Uptake-Ratio (UR) für Tc-99m-Nanokolloid lag zwischen 2,8 und 4,8. Auf der 21. Jahrestagung der DGN stellte Munz im Jahr 1983 eine Klassifikation des szintigraphisch erhobenen KM-Status mit nachfolgenden Kriterien vor: (a) Erhebung des Knochenmarkverteilungsmusters in Typ I – V, (b) Anzahl fokaler Läsionen (0, +, ++, +++, +++++), (c) Berechnung der UR (Subtypen A, B, C, X). Frühere Modelle zur Befundeinteilung der KMS beinhalteten entweder ausschließlich das Verteilungsmuster oder wurden mit einer qualitativen Abschätzung der Aktivitätsanreicherungen im KM kombiniert (Munz 1984).

### 1.8.4.2 Auswertung nach Huić et al. (monoklonale Antikörper)

Die Arbeitsgruppe um Huić et al. entwickelte nebst zwei weiteren Arbeitsgruppen, Chung et al./Bathmann et al., die Methode zur quantitativen Auswertung von KMS mittels Anwendung von monoklonalen Antikörpern weiter. Die quantitative Analyse erfolgte durch ein planares posteriores KMS und der Einzeichnung einer regulären ROI zur Hintergrundbereinigung und einer irregulären ROI zur Abgrenzung der ISR. Platziert wurde die Hintergrund (BG)-ROI zwischen linker oder rechter Niere, Wirbelsäule und Becken. Im Gegensatz zur ursprünglichen Formel werden die akkumulierten Impulse (Counts) der jeweiligen ROI auf die Bildflächeneinheit (Pixel) bezogen (Huić et al. 1997).

$$UR = \frac{\text{ROI ISR} \left( \frac{\text{Counts}}{\text{Pixel}} \right) - \text{ROI BG} \left( \frac{\text{Counts}}{\text{Pixel}} \right)}{\text{ROI BG} \left( \frac{\text{Counts}}{\text{Pixel}} \right)}$$

Da der Nanokolloid-Uptake im KM lediglich 15 – 20 % der injizierten Dosis beträgt, musste der Uptake unter Verwendung des MAK mit 55 % in den Aufnahmen 4 h p. i. erwartungsgemäß deutlich über 2,8 – 4,8 liegen. Altersadjustierte mittlere Normwerte ergaben bei der Anwendung der MAK Anreicherungsintensitäten in Höhe von 8,5 (6,4-12,6) für < 40-jährige, 7,5 (5,0 – 11,6) für 40 bis 59-jährige und 6,1 (4,4 – 11,0) für Gruppe der über 60-jährigen (Huić et al. 1997). Abweichungen bzw. die Generierung eines Schwellenwertes für Patienten mit einem bestehenden PCa gegenüber des Studienkollektivs von Huić et al. sind zu bewerten.

Im Kontext der ALSYMPCA-Studie betrug das mediane Patientenalter 71 Jahre (Parker et al. 2013) und entspricht damit dem ungefähren mittleren Erkrankungsalter von 72 Jahren für Prostatakrebs in Deutschland im Jahr 2016 (Robert-Koch-Institut 2015/2016). Im Beurteilungsschema von Munz als auch von Huić et al. wurden Patienten mit stattgehabter zytotoxischer Vorbehandlung wie Radiatio und/oder Chemotherapie als nicht beurteilbar mit einem X klassifiziert. Der Grund dafür lag in möglichen persistieren fokalen Speicherdefekten wie beispielsweise nach einer Radiatio mit mehr als 40 Gy Gesamtdosis (Munz 1984). Eine Differenzierung von Speicherdefekten nach erfolgreicher Bestrahlung bzw. Chemotherapie gegenüber vitalen Tumorzellverbänden resultiert eventuell in Artefakten (Munz 1984). Vor allem im höheren Lebensalter kommt es nach Chemotherapie selten zur vollständigen Regeneration des KM (Ollivier et al. 2002). In unserer Studie wird die Anwendung auch auf Patienten mit dem Zustand nach einer Bestrahlung erweitert.

## 2. Fragestellung

Seit der Zulassung der Radionuklidtherapie mit Ra-223-Cl<sub>2</sub> wurden bis Oktober 2018 weltweit 50.000 Patienten behandelt, davon über 100 in der Klinik für Nuklearmedizin, Molekulare Bild Diagnostik und Therapie am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel. Das PCa zeigt eine große Bandbreite der klinischen Präsentation und Symptome. Aufgrund der interindividuellen Unterschiede des PCa im Therapieverlauf und der Ausprägung der Metastasierung kann die Ra-223-Cl<sub>2</sub>-Behandlung eine geringere Effektivität und/oder erhöhte Toxizität zeigen. Im Fokus der Arbeit steht die optimale Selektion von Patienten, die sich für eine Ra-223-Cl<sub>2</sub>-Behandlung eignen und vor allem auch davon profitieren. Gerade nach erfolglosen Erst- und Zweitlinientherapien ist davon auszugehen, dass diverse Organsysteme bereits im unterschiedlichen Ausmaß geschädigt sind. Eine nichtinvasive KMS ist im Vergleich zu den Gesamttherapiekosten ökonomisch, ubiquitär durchführbar und könnte helfen die Behandlung mit Ra-223-Cl<sub>2</sub> zu optimieren.

Die KMS ist in den vergangenen Jahrzehnten durch neue Technologien, wie z. B. der MRT in den Hintergrund gedrängt worden, was nicht zuletzt am Mangel sensitiver und spezifischer Quantifizierungsmöglichkeiten einer solchen Bildgebung bei Patienten mit einem mCRPC liegt. Ein Problem in der Auswertung nach Munz besteht in der Nichtanwendbarkeit bei stattgehabter Radiatio bzw. Chemotherapie. In unserer Studie soll untersucht werden, ob diese Methode der Quantifizierung dennoch angewendet werden kann. Eine Bestrahlung des Beckens und der Prostata schädigt ohne Zweifel das KM. Doch warum sollte dieser Bereich nicht mit in die Bewertung eingehen? So spiegelt der bestrahlte Bereich möglicherweise die bisherige Belastung der Patienten am ehesten wider und ist ein wegweisender prognostischer Faktor vor Einleitung einer Ra-223-Cl<sub>2</sub>-Therapie. Weiterhin wird eine weitere ROI-Technik untersucht. Denn nicht nur die ISR ist ein Speicher des aktiven roten KM, sondern auch das Sternum. In aller Regel unterlag das Sternum keiner vorherigen nennenswerten Bestrahlung. Wichtig ist auch die ROI-Technik so einfach wie möglich zu gestalten, damit sie im Klinikalltag Anwendung findet. Außerdem wäre die Etablierung eines qualitativen Referenz- bzw. Schwellenwertes ein wichtiges Werkzeug für den Kliniker.

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Arbeit beinhaltet die Evaluation von Einflussfaktoren auf das KM. So kann laut Bazan et al. ein hoher BMI protektiv wirken (Bazan et al. 2013). Betrachtet wird auch der Einfluss stattgehabter Therapien wie Chemotherapien, ADT und Bestrahlungen.

Außerdem soll der Einfluss der KM-Reserve auf das Überleben untersucht werden. Eine weitere Fragestellung ist die Eignung des PSA- bzw. des AP-Wertes als Verlaufparameter während einer Ra-223-Cl<sub>2</sub>-Behandlung. Weitere mögliche prädiktive Faktoren werden ebenfalls analysiert. Ziel ist es mithilfe ermittelter prognostisch prädiktiver Faktoren ein

---

prognostisches Modell zur Überprüfung der Indikation von einer Ra-223-Cl<sub>2</sub>-Therapie zu etablieren, um eine Risikominimierung und eine Steigerung der Lebensqualität zu erreichen.

## 3. Patienten und Methoden

### 3.1 Studiendesign

Die vorliegende Arbeit wurde im Rahmen einer nichtinterventionellen einarmigen Wirksamkeitsstudie mit prospektiv geplanter unabhängiger Bildauswertung und zum Teil retrospektiver Datenauswertung verfasst. Es wurden Erkenntnisse aus der Behandlung von Patienten gemäß der in der Arzneimittelzulassung festgelegten Angaben analysiert. Die intravenöse (i. v.) Applikation von Ra-223-Cl<sub>2</sub> ist durch die European Medicines Agency (EMA) unter der Nummer EU/1/13/873/001 zur Behandlung von Erwachsenen mit kastrationsresistentem PCa und symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen zugelassen. Eine Genehmigung der Ethikkommission wurde eingeholt (siehe 8.3). Außerdem wurden die Patienten über die Auswertung der Daten im Rahmen einer Studie aufgeklärt. Therapieentscheidungen und Behandlung erfolgten gemäß ärztlicher Praxis der Klinik für Nuklearmedizin, Molekulare Bild Diagnostik und Therapie am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel.

### 3.2 Patientenkollektiv

Die Studie umfasst 106 konsekutive Patienten, die sich zwischen Januar 2014 und September 2018 einer Therapie mit dem  $\alpha$ -Strahler Ra-223-Cl<sub>2</sub>, unter dem Handelsnamen Xofigo® (Firma Bayer) bekannt, in der Klinik für Nuklearmedizin, Molekulare Bild Diagnostik und Therapie am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel unterzogen. Der Median des Patientenalters lag bei 72 (48 – 89) Jahren, davon waren 81 % über 65 Jahre alt. Alle Patienten hatten gemäß der aktuellen Definition (siehe 1.2) ein mCRPC. In den Tabellen 1 und 2 sind alle relevanten Charakteristika der Patienten zu Beginn der Therapie zusammengefasst. Der zum Karnofsky-Index äquivalente WHO-Performance Status dient der Quantifizierung des allgemeinen Befindens und der Einschränkungen bei Aktivitäten des alltäglichen Lebens. Klassifiziert wurde wie folgt: Grad 0 „keine“ (Karnofsky-Indes 90 – 100 %), Grad 1 „gering/leicht“ (Karnofsky-Indes 70 – 89 %, voll ambulant, noch zu leichter Arbeit fähig), Grad 2 „mäßig/deutlich“ (Karnofsky-Indes 50 – 69 %, tagsüber > 50 % ambulant, meist Selbstversorgung, arbeitsunfähig), Grad 3 „stark/ausgeprägt“ (Karnofsky-Indes 30 – 49 %, tagsüber > 50 % bettlägerig, begrenzte Selbstversorgung, pflegebedürftig), Grad 4 „lebensbedrohlich“ (Karnofsky-Indes 29 – 10 %, ständig bettlägerig, voll auf Hilfe angewiesen) (Health Technology Assessment 2011; vol.15:No.41).

Die Datenerhebung erfolgte mit Hilfe digitalisierter Akten (Orbis, UKSH Campus Kiel) archivierter Papierakten, telefonischer oder persönlicher Befragung und Beobachtung. Waren die Daten in den Patientenakten unvollständig oder eine persönliche Befragung durch den Eintritt des Todes nicht mehr möglich, wurden die behandelnden Onkologen, Urologen, Radiologen und/oder Hausärzte kontaktiert. Alle Patienten hatten zuvor schriftlich die Freigabe

ihrer Krankenhausunterlagen zur wissenschaftlichen Ausarbeitung zugestimmt. Befunde und/oder Rohdaten externer Skelettszintigraphien lagen schriftlich und/oder als Datenträger vor.

Das Patientengut wurde anhand von Basiseigenschaften für die Analysen in unterschiedliche Subgruppen unterteilt. Dies geschah zum einen, indem eine Unterteilung bezüglich der Parameter ‚Chemotherapie‘ und ‚Radiatio‘ vorgenommen wurde. Dazu fassten wir jeweils naive Patienten in einer Gruppe, sowie jene mit stattgehabten genannten Therapien in einer anderen Gruppe zusammen. Zum anderen teilten wir die ermittelten Parameter in Untergruppen ein.

Tabelle 1: Baseline-Charakteristika der Patienten

<b>Baseline-Charakteristika</b>		
<b>Patienten (n)</b>		106
<b>Alter</b>		
<b>Median (Range), Jahre</b>		72 (48 – 89)
<b>&gt; 65 Jahre, n (%)</b>		86 (81,1)
<b>Vorherige Chemotherapie (Docetaxel, Cabazitaxel), n (%)</b>		
<b>Ja</b>		43 (40,6)
<b>Nein</b>		52 (49,1)
<b>Fehlende Angabe</b>		11 (10,4)
<b>Vorherige Radiatio, n (%)</b>		
<b>Ja</b>		77 (72,6)
<b>Nein</b>		24 (22,6)
<b>Fehlende Angabe</b>		5 (4,7)
<b>Androgendeprivationstherapie, n (%)</b>		
<b>Abirateronacetat</b>		25 (23,6)
<b>Radiatio-positiv</b>		18 (72,0)
<b>Chemotherapie-positiv</b>		10 (40,0)
<b>Bicalutamid</b>		19 (17,9)
<b>Radiatio-positiv</b>		12 (63,2)
<b>Chemotherapie-positiv</b>		5 (26,3)
<b>Enzalutamid</b>		26 (24,5)
<b>Radiatio-positiv</b>		22 (84,6)
<b>Chemotherapie-positiv</b>		12 (46,2)
<b>Keine ADT</b>		26 (24,5)
<b>Fehlende Angabe</b>		10 (9,4)
<b>WHO-Performance Status, n (%)</b>		
<b>0-1</b>		83 (78,3)
<b>2</b>		7 (6,6)
<b>3</b>		1 (0,9)
<b>Fehlende Angabe</b>		15 (14,2)
<b>LK-Metastasen, n (%)</b>		
<b>Vorhanden</b>		23 (21,7)
<b>Nicht vorhanden</b>		80 (75,5)
<b>Fehlende Angabe</b>		3 (2,8)
<b>Gleason-Score, n (%)</b>		
<b>6 – 7</b>		33 (31,2)
<b>8 – 9</b>		34 (32,1)
<b>10</b>		3 (2,8)
<b>Fehlende Angabe</b>		36 (34)
<b>Body Mass Index, Median (Range)</b>		26,8 (19,1 – 42,3)

ADT Androgendeprivationstherapie; LK Lymphknoten

Tabelle 2: Baseline Laborwerte

Baseline Labor	
<b>Biochemische Laborparameter, Median (Range)</b>	
Prostata-spezifisches Antigen, µg/l	67,97 (0,16 – 2579)
Laktatdehydrogenase, U/l	243 (145 – 923)
Alkalische Phosphatase, U/l	116 (11 – 1118)
≤ 129 U/l (n, %)	60 (56,6)
> 129 U/l (n, %)	46 (43,4)
<b>Hämatologische Laborparameter, Median (Range)</b>	
Hämoglobin, g/dl	12,3 (7,5 – 15,5)
> 10 g/dl (n, %)	94 (88,7)
< 10 g/dl (n, %)	12 (11,3)
Neutrophile Granulozyten, x10 <sup>9</sup> /l	4,2 (1,8 – 10,5)
> 1,5 x10 <sup>9</sup> /l (n, %)	95 (100)
< 1,5 x10 <sup>9</sup> /l (n, %)	0 (0)
Thrombozyten, x10 <sup>9</sup> /l	240 (108 – 500)
> 100 x10 <sup>9</sup> /l (n, %)	106 (100)
< 100 x10 <sup>9</sup> /l (n, %)	0 (0)
Lymphozyten (relativ), %	17,0 (4,7 – 48,8)
Leukozyten, x10 <sup>9</sup> /l	6,7 (3,2 – 17,8)
Erythrozyten, x10 <sup>12</sup> /l	4,1 (2,8 – 5,2)

### 3.3 Behandlungsregime

#### 3.3.1 Indikationsprüfung vor Therapiebeginn

Die Feststellung der Therapieindikation erfolgte in Zusammenarbeit mit den zuweisenden Kollegen. Eine uro-onkologische Vorstellung sowie die Präsentation in einem interdisziplinären Tumorboard war wünschenswert und wurde angestrebt. Eine Therapieindikation bestand bei Vorliegen eines mCRPC mit symptomatischen Knochenmetastasen ohne nachgewiesene viszerale Metastasen. Lymphknotenmetastasen waren bis zu einer Größe < 3 cm kein Ausschlusskriterium. Zum Ausschluss viszeraler Metastasen erfolgte eine entsprechende morphologische Schnittbildgebung oder eine Ga-68-PSMA-PET/CT. Mithilfe eines Fragebogens wurden Vortherapien (Chemotherapie, Radiatio), laufende Medikationen (Hormontherapien, Bisphosphonate, Analgetika), Schmerz- und Karnofsky-Indices (WHO-Performance-Status) systematisch erfragt bzw. erhoben. Die Intensität von Schmerzen und Abgeschlagenheit zum jeweiligen Zeitpunkt wurde über eine numerische Rating-Skala bestimmt. Obligat war ein aktuelles Skelettszintigramm (möglichst nicht älter als vier Wochen) mit Nachweis osteoblastischer Metastasen sowie ein aktuelles Blutbild (nicht älter als acht Tage). Tabelle 3 zeigt die Voraussetzungen zur Durchführung der Ra-223-Cl<sub>2</sub>-Therapie hinsichtlich der zellulären Blutbestandteile. Mithilfe des Exini Bone Scans (3.4.2.1) wurde,

sofern die Rohdaten der Skelettszintigraphien vorlagen, der automatisierte BSI ermittelt. Das Differentialblutbild musste nach Beginn der Therapie alle zwei Wochen kontrolliert werden und wurde vom behandelnden Arzt an die Klinik für Nuklearmedizin gefaxt und zusätzlich am Therapietag bestimmt. Die erhobenen Zellzahlen sollten sich in den unten angegebenen Grenzen halten (Tab. 3). Bei Unterschreitung bestand eine relative Kontraindikation. Vor Beginn der Ra-223-Cl<sub>2</sub>-Therapie jedes Patienten wurde in der Klinik für Nuklearmedizin, Molekulare Bild Diagnostik und Therapie am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel ein Knochenmarkszintigramm angefertigt.

*Tabelle 3: Richtwerte des Differentialblutbildes während einer Ra-223-Cl<sub>2</sub>-Behandlung*

Parameter	Vor der 1. Gabe	Vor der 2. – 6. Gabe
Neutrophile Granulozyten (x10 <sup>9</sup> /l)	≥ 1,5	≥ 1,0
Thrombozyten (x10 <sup>9</sup> /l)	≥ 100	≥ 50
Hämoglobin (g/dl)	≥ 10,0	

### 3.3.2 Durchführung der Therapie

Das Therapieschema umfasste sechs Injektionen, jeweils im Abstand von vier Wochen (Abb. 2). In seltenen Fällen wurde das Intervall auf sechs Wochen verlängert. Appliziert wurde je eine Einzeldosis von 55 kBq/kg/KG. Die Zufuhr von Calcium, Phosphat und/oder Vitamin D wurde ca. einen Tag vor und bis zum Folgetag der Therapie pausiert. Das gesamte, dem Patienten, zu applizierende Volumen wurde wie folgt berechnet:

$$\frac{\text{Körpergewicht (kg)} \times \text{Aktivität (55 } \frac{\text{kBq}}{\text{kg}})}{\text{Zerfallskorrekturfaktor} \times 1100 \frac{\text{kBq}}{\text{ml}}}$$

Etwa 4 h nach der Injektion erfolgte die Anfertigung einer Ganzkörperszintigraphie zur Darstellung der Distribution und zum Ausschluss eines eventuellen Paravasats.

### 3.3.3 Follow-Up (Tag 240)

Die Follow-Up Untersuchung drei Monate nach der sechsten Injektion des α-strahlers Ra-223-Cl<sub>2</sub> umfasste eine Anamnese, eine diagnostische Bildgebung mittels Skelettszintigraphie mit ergänzender nativer low-dose SPECT/CT und eine Laborkontrolle. Die Verlaufsbeurteilung erfolgte vorzugsweise intern.

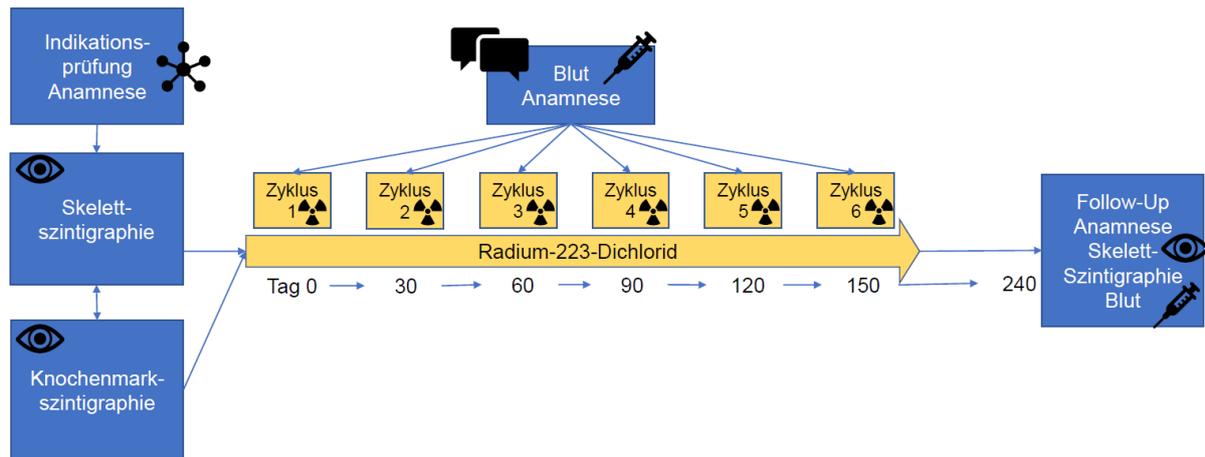


Abbildung 2: Applikationsschema

### 3.4 Bildgebende Verfahren

#### 3.4.1 Bilddatenakquisition

##### 3.4.1.1 Skelettszintigraphie

Die Skelettszintigraphie stellt den Knochenstoffwechsel in Abhängigkeit von Perfusion und Dicke des Knochens durch die Adsorption von Bisphosphonatkomplexen an der Knochenoberfläche dar. Eine lokalisierte erhöhte Osteoblastentätigkeit (z. B. Fraktur, Metastase) führt zu einer vermehrten Tracereinlagerung („hot Spot“). An 106 Patienten wurde extern/intern eine Skelettszintigraphie in der Einphasentechnik mittels einer Doppelkopf-Gammakamera (E-Cam/Symbia/Intevo, Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland) mit LEHR-Kollimator und einer Fenstereinstellung von  $\pm 7,5\%$  über dem 140-keV-Photopeak von Tc-99m durchgeführt. Zuvor wurden jeweils 650 – 700 MBq (Bundesamt für Strahlenschutz 2015) Tc-99m-HDP intravenös als Bolus injiziert. Nach ca. 3 h wurden planare (anterior, posterior) Ganzkörperaufnahmen in Rückenlage mit einer Matrix von 256 x 1024-Pixel und einem Tischvorschub von 10 cm/min angefertigt. Falls zur besseren Beurteilung notwendig erfolgte die Durchführung einer 1- bis 3-Bed-SPECT-Aufnahme gegebenenfalls in Kombination mit einer low-dose-CT. Die Datenverarbeitung erfolgte über die Syngo-VB10B-Software (Firma Siemens) und folgendem Protokoll: „GK Skelett 3h (E-CAM) / Skelett WB 3h (Body-Scan)“.

##### 3.4.1.2 Knochenmarkszintigraphie (KMS)

Prätherapeutisch wurde eine planare KMS bei 93 Patienten nach Applikation von 492 – 667 MBq Tc-99m-markiertem MAK (Besilesomab, Scintimun®, CIS bio international, Frankreich) durchgeführt. Nach 3 – 4 h p. i. wurden planare (anteriore und posteriore) Ganzkörperaufnahmen in Rückenlage mit einer Doppelkopf-Gammakamera entsprechend der skelettszintigraphischen Einstellungen (3.4.1.1) akquiriert. Bei erstmaliger Gabe war eine Testung auf humane anti-Maus Antikörper (HAMAs) nicht erforderlich. Die Datenverarbeitung

erfolgte mit einem E-CAM-Rechnersystem (Firma Siemens) und folgendem Protokoll: „GK Skelett 3h (E-CAM) / Skelett WB 3h (Body-Scan)“.

### 3.4.2 Bildverarbeitung

Die Beurteilung der Aufnahmen erfolgte sowohl qualitativ (visuell) als auch quantitativ.

#### 3.4.2.1 Skelettszintigraphie

Die Auswertung der Bilder erfolgte primär qualitativ (visuell) und sofern die Rohdaten zur Verfügung standen zusätzlich quantitativ mit Hilfe einer computergestützten Nachbearbeitung über die Ermittlung des Bone-Scan-Index (EXINI bone<sup>®</sup>, version 2.0, EXINI Diagnostics AB, Lund, Schweden), kurz BSI. Die Methode analysiert und bewertet mittels eines Computeralgorithmus den Prozentsatz der Knochenmasse, die von Metastasen betroffen ist. Aufgrund der Erhöhung des Knochenstoffwechsels kann zwischen Nuklidmehranreicherungen unterschieden werden, die durch Metastasen oder durch Faktoren wie degenerative Erkrankungen oder Frakturen verursacht werden (Abb. 3 D). Der automatisierte Ansatz wurde mit der kommerziell erhältlichen Software EXINI bone<sup>™</sup> (EXINI Diagnostic AB, Lund, Schweden) ausgewertet. Der automatische BSI wird in drei Schritten erhoben: (1) Klassifizierung der Hotspots oder benigner Regionen; (2) Ermittlung der Knochentumor-Beteiligung anhand des Metastasenareals und der lokalisierten Region sowie einem Koeffizienten (regionale Verteilung der Knochenmasse); (3) Ermittlung des Index (Erdi Y. E. 1997).

#### 3.4.2.2 Knochenmarkszintigraphie (KMS)

Die Auswertung erfolgte hier ebenfalls qualitativ (visuell). Außerdem wurde der Uptake des Tc-99m-markierten MAK mittels einer quantitativen Analyse über einer Iliosakralregion(ISR)-zu-Hintergrund sowie einer Sternum-zu-Hintergrund Uptake Ratio (UR) ermittelt. Es wurden polygonale und tetragonale ROIs im anterioren Bild um das Sternum und den Hintergrund (zwischen rechter Niere und Pelvis) sowie in der posterioren Aufnahme um das ISR und den Hintergrund (zwischen linker Niere und Pelvis) positioniert (Abb. 3 A – C). Dann wurden die sogenannten Impulsdichten (Zählimpulse (counts) / Bildflächeneinheit (Pixel)) des jeweiligen Interessenareals zahlenmäßig erfasst und zur Impulsdichte eines Referenzareals (Background / BG) ins Verhältnis gesetzt. Je höher der Speicherquotient (auch Anreicherungsintensität), hier UR genannt, desto höher ist die Oberflächenbindung des Antikörpers im Interessenareal und somit der Anteil des blutbildenden Knochenmarks. Die UR wurde wie folgt berechnet:

$$UR = \frac{\left(ROI\ KM \left(\frac{\text{counts}}{\text{Pixel}}\right) - ROI\ BG \left(\frac{\text{counts}}{\text{Pixel}}\right)\right)}{\left(ROI\ BG \left(\frac{\text{counts}}{\text{Pixel}}\right)\right)}$$

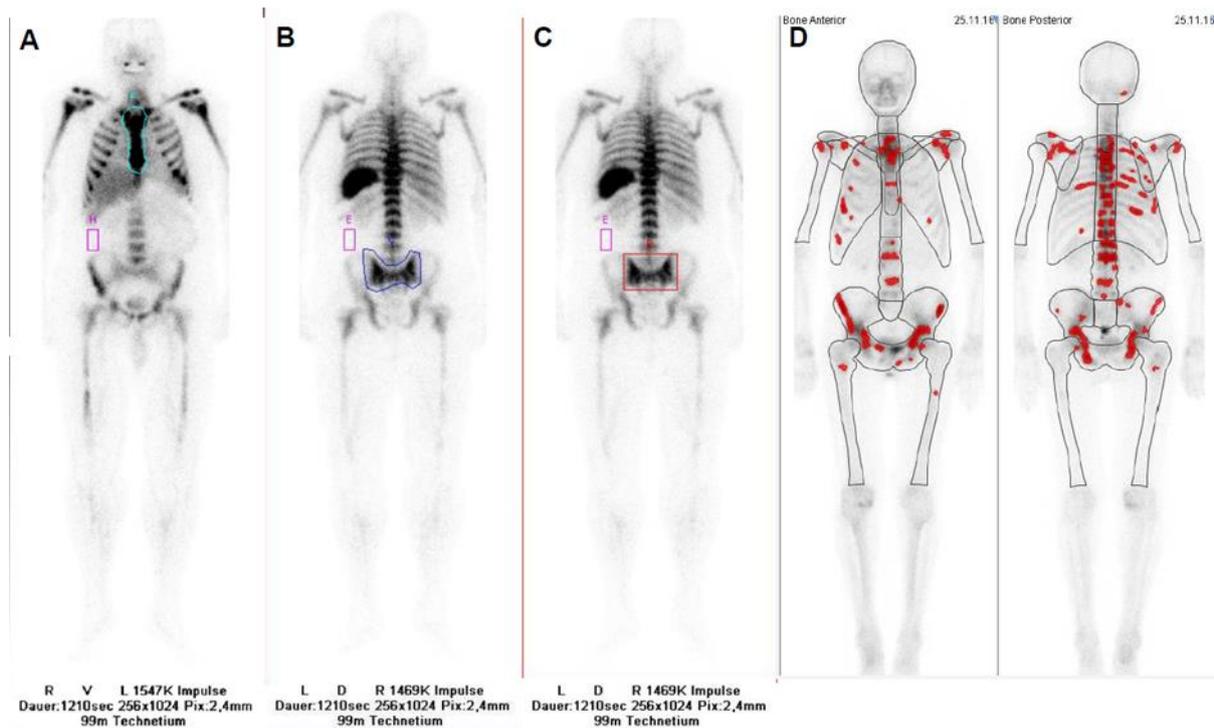


Abbildung 3: A) Knochenszintigraphie (KMS) in der anterioren Ansicht mit der Region of Interest (ROI) über dem Brustbeinbereich und der Hintergrundregion zwischen der rechten Niere, der Wirbelsäule und dem Becken, (B) KMS in der posterioren Ansicht mit der polygonalen ROI der Iliosakralregion (ISR) und die Hintergrundregion zwischen der linken Niere, der Wirbelsäule und dem Becken, (C) KMS in der posterioren Ansicht mit der tetragonalen ROI der Iliosakralregion (ISR) und der Hintergrundregion zwischen der linken Niere, Wirbelsäule und Becken. (D) Grafische Darstellung des Bone Scan Index in der anterioren und posterioren Ansicht

### 3.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung und graphische Darstellung erfolgte mit SPSS für Windows (IBM® SPSS® Statistics, Version 24). Zusätzlich wurde eine Beratung durch das Institut für Medizinische Informatik und Statistik der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel durchgeführt. In der vorliegenden Arbeit galten Werte  $p > 0,05$  als nicht signifikant,  $p < 0,05$  als signifikant und  $p < 0,01$  als hochsignifikant.

#### 3.5.1 Deskriptive Analyse

Die deskriptive Statistik der Laborwerte und Knochenmark-URs erfolgte, wenn nicht anders beschrieben, mithilfe des Medians und unter Angabe der unteren (25 %) und oberen (75 %) Perzentile. Im Gegensatz zum arithmetischen Mittel ist der Median robust und deckt Ausreißwerte besser auf (Lange und Bender 2007b). Unter Verwendung der Mittelwerte sowie deren Standardabweichung (SD) wurden Verlaufskurven dargestellt. Boxplots geben Auskunft über die Verteilung und Dispersion von Werten (Lange und Bender 2007c). Alle Daten wurden mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung geprüft.

### 3.5.2 Überprüfung von Zusammenhängen

Die Korrelation nach Bravais-Pearson wurde beim Vergleich von Laborparametern mit den erhobenen Daten zur Bestimmung des zentralen KM, sowie der Metastasenlastbestimmung über den BSI angewendet. Zum Einsatz kam die Methode ebenfalls bei der Erhebung von möglichen Korrelationen zur applizierten Gesamtaktivität (MBq) und zum BMI. Bei nachgewiesener Korrelation wurde der ungerichtete lineare Zusammenhang untersucht. Kausale Aussagen konnten anhand der Korrelationen nicht erfolgen (Lange und Bender 2007a). Die Rangkorrelationsanalyse nach Spearman hingegen berechnet den linearen Zusammenhang zweier mindestens ordinalskalierten Variablen (Lange und Bender 2007a).

Um zu prüfen, ob eine Interaktion einer unabhängigen sowie abhängigen Variable bestand, wurde in der vorliegenden Arbeit die einfache Regressionsanalyse benutzt. Mittels der Regressionsanalyse können drei Arten von Analysen erfolgen: Ursachen-, Wirkungsanalyse und Prognose (Lange und Bender 2007a). Im Unterschied zur einfachen Regressionsanalyse ist die abhängige Variable der logistischen Regressionsanalyse binär (0/1). Die Analyse gibt die Wahrscheinlichkeit an, dass die Variable den Wert eins annimmt (Bender et al. 2007b). Um die unabhängige Variable in das Modell aufzunehmen, erfolgte entweder das Einschluss-Modell oder eine Vorwärtsauswahl nach Wald (Field 2013).

### 3.5.3 Receiving Operating Characteristic Curve (ROC)-Analyse

Die ROC-Analyse hilft die Güte eines Diagnoseverfahrens unter Berücksichtigung von Cut-Off-Werten zu beurteilen. Es wurde eine empirische ROC-Analyse durch stückweise lineare Interpolation auf Basis der erhobenen UR-ISR-Werte und der visuellen Bewertung erstellt. Dazu wurde die ROC-Analyse nach Hanley (Hanley und McNeil 1982) herangezogen. Die Fläche unter der ROC, die Area under the curve (AUC) gibt das Maß der Diskriminationsfähigkeit der getesteten Parameter an. Bei einer AUC zwischen 0,6 und 0,8 (Den Boer et al. 2005) spricht man von einer moderaten AUC.

### 3.5.4 Intraindividuelle Unterschiede

Intraindividuelle Unterschiede wurden durch fünfmalige Berechnung einer Untergruppe von zehn Bildern an fünf verschiedenen Tagen geprüft. Die statistische Auswertung erfolgte über eine Reliabilitätsanalyse über einen Intraklassen-Korrelationskoeffizienten (ICC) mit einem zufälligen/gemischtem Modell und über die Bland-Altman-Methode. Die fünf Messwiederholungen der beiden Methoden wurden anschließend mithilfe einer Varianzanalyse bewertet. Bland & Altman etablierten ein einfaches grafisches Verfahren, dass die Verzerrung und die Streuung der Daten berücksichtigt (Bland und Altman 1986; Bland und Altman 2003). Hier wurde die Differenz der anhand der verschiedenen ROI-Techniken bzw. Wiederholungen ermittelten URs für jeden eingehenden Patienten berechnet und gegen den Mittelwert der beiden Messungen grafisch aufgetragen.

### 3.5.5 Test auf zentrale Tendenzen

Da eine Normalverteilung nicht vorausgesetzt werden konnte, wurden statistisch signifikante Mittelwertunterschiede zwischen den Versuchskollektiven mit dem non-parametrischen Kruskal-Wallis-Test bzw. Mann-Whitney-U-Test ermittelt. Es wurden Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich der biochemischen und hämatologischen Laborparameter sowie der Abgeschlagenheit und Schmerzstärke analysiert (Bender et al. 2007a). Um zu bestimmen welche Gruppen sich signifikant unterschieden, mussten Post-hoc-Analysen durchgeführt werden. Dabei handelte es sich um sogenannte Dunn-Bonferroni-Tests (Field 2013).

Der Wilcoxon-Test ist ein nonparametrisches Verfahren zum Vergleich der zentralen Tendenzen bei abhängigen Stichproben von mehr als zwei Gruppen (Bender et al. 2007a). Unter Anwendung des Wilcoxon-Tests wurden die Messwiederholungen der Laborparameter über einen Zeitraum von bis zu 240 Tage nach Beginn der Behandlung mit Ra-223-Cl<sub>2</sub> verglichen, um die Hämatotoxizität des Radionuklids beurteilen zu können. Weiterhin wurden die Laborparameter nach den CTCAE-Kriterien eingeteilt (National Cancer Institute 2017). Um sowohl die über unterschiedliche ROI-Techniken bestimmten UR untereinander als auch mit den prä- und posttherapeutischen BSI-Auswertungen bewerten zu können, wurde auch dort ein Wilcoxon-Test durchgeführt. Bezüglich der Fragestellung, ob sich die zentralen Tendenzen einer Variablen zwischen mehreren abhängigen Gruppen unterscheidet, respektive Messzeitpunkten, erfolgte eine Auswertung über den Friedmann-Test (Du Prel et al. 2010).

Für den Mann-Whitney-U-, Kruskal-Wallis-, Wilcoxon- und Friedmann-Test wurde bei einer Stichprobengröße  $< 30$  ein exakter (zweiseitiger) Signifikanztest durchgeführt. Lag die Anzahl der Stichprobe  $> 30$  erfolgte eine asymptotische (zweiseitige) Prüfung auf Signifikanz. Um die Bedeutsamkeit der Ergebnisse zu beurteilen, wurden Effektstärken nach Cohen (Cohen 1992; Cohen 2013) herangezogen.

### 3.5.6 Sensitivität und Spezifität

Die Sensitivität und Spezifität sind prävalenzunabhängige Größen. Diese wurden zur Beurteilung des ermittelten Schwellenwertes der UR herangezogen. Die Sensitivität ist hier die Wahrscheinlichkeit, mit der ein geringer Speicherquotient ein prognostisch negativeres KM-Verteilungsmuster bzw. eine höhere Anzahl an fokalen Läsionen bestimmt. Die Spezifität in der vorliegenden Arbeit verdeutlicht, wie wahrscheinlich es ist eine hohe UR mit einem besseren Verteilungsmuster und einer geringeren Anzahl an Läsionen zu assoziieren (Bender et al. 2007c). Der Likelihoodquotient oder die Likelihood Ratio (LR) gibt Aufschluss über die Chance für das Vorliegen der jeweiligen Behauptung (McGee 2002).

### 3.5.7 Überlebenszeit- und Cox-Regressionsanalyse

Die Überlebenszeitanalyse ermöglicht es, die Wirksamkeit einer therapeutischen Maßnahme anhand der Zeit bis zum Auftreten eines bestimmten Ereignisses zu beurteilen. Das Ereignis

definierte sich als das Eintreten des Todes, sowie als biochemisches Rezidiv in Form des PSA-Anstiegs (Steigerung von 25 % bezüglich des Ausgangswerts) bzw. AP-Anstiegs (+ 30 % des Ausgangswerts). Wenn die genaue Überlebenszeit nicht bestimmt werden konnte, zum Beispiel, weil der Patient sich nach einer gewissen Zeit nicht mehr gemeldet hat und eine telefonische Abklärung nicht erfolgen konnte, wurden diese Beobachtungen zu einer sogenannten „zensierten Beobachtungen“. Es war auch möglich verschiedene Gruppen, wie in unserem Fall Radiatio ja/nein, Chemotherapie ja/nein, Anzahl der Zyklen, KM-Verteilungsmuster und ermittelte UR-Bereiche, miteinander auf Unterschiedlichkeit zu testen. Bei vorliegenden diskreten Variablen, d. h. bei numerischen Merkmalen, erfolgte ein Log-rank Test und bei kontinuierlichen Daten eine univariate Cox-Regression. Um die Ergebnisse graphisch darzustellen, wurden für die einzelnen Gruppen getrennte Kurven erstellt (Kaplan und Meier 1985).

Mit Hilfe des multivariaten Cox-Modells ließ sich der Einfluss von möglichen erklärenden Variablen auf eine Überlebenszeit untersuchen. Zusätzlich lassen sich auf diese Weise Prognosefaktoren definieren (Ziegler et al. 2007; Cox 1972). Die eingehenden Variablen wurden zuvor über einen Log-rank Test oder eine univariate Regressionsanalyse ermittelt. Die in der univariaten Cox-Regressionen signifikant getesteten Variablen ( $p < 0,05$ ) und zum Teil nicht signifikanten Faktoren wurden mit Prüfung auf Interaktionseffekte in die multivariate Analyse mit schrittweiser Vorwärtsselektion übernommen. Weiterhin konnten sogenannte Hazard-Ratios ( $=\text{Exp}(B)$ ) ermittelt werden (Ziegler et al. 2007). Ein Hazard-Ratio (HR) beschreibt die Wahrscheinlichkeit pro Zeiteinheit, dass eine Person innerhalb eines Intervalls das Zielereignis (hier: Tod oder Therapieerfolg) erfährt.

## 4. Ergebnisse

Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt in drei Themenblöcken. Der erste Teil befasst sich mit der Etablierung der Methode. Im zweiten Teil wird die akute und chronische Toxizität der Ra-223-Cl<sub>2</sub>-Therapie unter verschiedenen Aspekten näher untersucht. Im letzten Abschnitt geht es um Überlebenszeitanalysen und die Erhebung prognostischer Faktoren.

### 4.1 Etablierung der Methode

#### 4.1.1 Korrelationen der verwendeten ROI-Techniken

Die quantitative Auswertung der KMS erfolgte einerseits durch eine Sternum-zu-Hintergrund-Analyse und andererseits über eine ISR-zu-Hintergrund-Analyse. Es wurden jeweils polygonale ROIs zur Einzeichnung benutzt. Um zu prüfen welche der beiden Methoden für weitere Analysen geeignet ist, wurden Korrelationen zur Metastasenlast (BSI) und zu Laborparametern untersucht. In Tabelle 4 sind die gültigen Anzahlen der Methoden aufgeführt.

Tabelle 4: Darstellung gültiger Anzahlen der verwendeten Quantifizierungsmethoden

Methode	Gültige Anzahl	Median	95 % KI	
			Untere Grenze	Obere Grenze
UR-ISR	93	7,86	6,75	9,59
UR-Sternum	93	12,11	11,34	13,57
<b>BSI prätherapeutisch</b>	44	2,67	1,19	5,21
<b>BSI ≤ 1</b>	30			
<b>BSI &gt; 1</b>	14			
<b>BSI posttherapeutisch</b>	40	2,00	0,82	3,39

UR Uptake-Ratio, BSI Bone Scan Index, KI Konfidenzintervall

#### 4.1.1.1 Bezug zur Metastasenlast

Der Uptake des Sternums ( $r = -0,345$ ;  $p = 0,027$ ;  $n = 41$ ) respektive der ISR ( $r = -0,411$ ;  $p = 0,008$ ;  $n = 41$ ) zeigte eine mittelstarke signifikante negative Korrelation zum prätherapeutischen BSI (BSI(prä)). Dieses Ergebnis unterstützte die Hypothese, dass bei hoher Metastasenlast das KM eine eingeschränkte Reserve aufweist bzw. eine verminderte KM-Reserve für einen hohen BSI prädisponiert. Eine daraufhin erfolgte zweifaktorielle Varianzanalyse bestätigte einen statistisch signifikanten Unterschied innerhalb der Gruppe UR-Sternum und BSI(prä) ( $z = -4,127$ ;  $p < 0,001$ ;  $n = 41$ ). Somit entsprach ein niedriger BSI(prä) einem hohem KM-Uptake in Bezug auf das Sternum. Ein ähnlicher Trend konnte beim paarweisen Vergleich der Stichprobenränge zwischen der UR-ISR und dem BSI(prä) differenziert werden ( $z = -1,950$ ;  $p = 0,051$ ;  $n = 41$ ). Gleiches bestätigte sich im Hinblick auf den posttherapeutischen BSI (BSI(post)) zusammen mit UR-ISR bzw. UR-Sternum ( $z = -4,256$ ;

$p = 0,051$  bzw.  $z = -5,214$ ;  $p < 0,001$ ;  $n = 38$ ). Der KM-Uptake der ISR korrelierte nicht mit dem des Sternums ( $r = 0,166$ ;  $p = 0,113$ ;  $n = 93$ ). Eine durchgeführte Varianzanalyse bestätigte die signifikanten Unterschiede zwischen der bestimmten UR-ISR und UR-Sternum ( $z = 5,504$ ;  $p < 0,001$ ;  $n = 93$ ). Um diese Unterschiede weiter zu analysieren, wurden weitere mögliche Zusammenhänge geprüft. Zwischen Patienten mit respektive ohne stattgehabter Radiatio bzw. Chemotherapie ergab die Testung keine unterschiedlichen Tendenzen der verwendeten ROI-Techniken. Weiterhin bestanden keine Zusammenhänge zum Eingangs-BMI. Wie im Scatterplot (Abb. 4) zu sehen, bestätigten sich Korrelationen bezüglich des BSI(prä) und der Sternum-zu-Hintergrund-Analyse in Abhängigkeit von den später durchgeführten Therapiezyklen. Patienten mit 1 – 3 ( $r = -0,333$ ;  $p = 0,381$ ;  $n = 9$ ) Therapiezyklen korrelierten schwächer als Patienten mit mindestens 4 – 6 ( $r = -0,486$ ;  $p = 0,015$ ;  $n = 32$ ) Eine inverse Korrelation zum Alter bestand zur UR-Sternum ( $r = -0,311$ ;  $p = 0,002$ ;  $n = 33$ ). Über 65-jährige Patienten tendierten eher zu niedrigeren UR-Werten des Sternums. Wechselbeziehungen der applizierten Gesamtaktivität MBq zwischen UR-Sternum ( $r = -0,031$ ;  $p = 0,773$ ;  $n = 89$ ), UR-ISR ( $r = -0,087$ ;  $p = 0,419$ ;  $n = 89$ ) und BSI(prä) ( $r = 0,080$ ;  $p = 0,628$ ;  $n = 39$ ) konnten nicht nachgewiesen werden. Die Kausalitäten der signifikanten Beziehungen wurden über eine einfache bzw. logistische Regressionsanalyse geprüft.

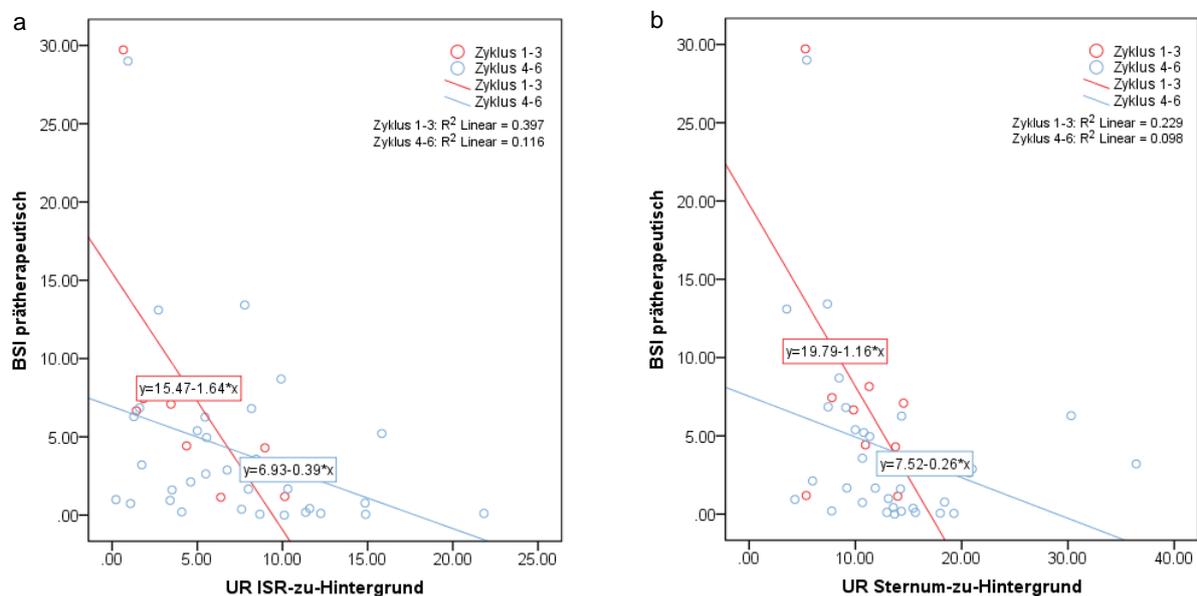


Abbildung 4: Scatterplots zur Darstellung der Korrelationen zwischen den zwei verwendeten ROI-Techniken a) UR ISR-zu-Hintergrund und b) UR Sternum-zu-Hintergrund und dem prätherapeutischen BSI ; BSI Bone Scan Index, UR Uptake-Ratio, ISR Iliosakralregion

Die Höhe des BSI(prä) zeigte einen Einfluss darauf, wie hoch die UR-Sternum war ( $F(1,39) = 5,271$ ;  $p = 0,027$ ). Stieg der BSI(prä) um eine Einheit, so nahm die UR-Sternum um 0,311 Einheiten ab.

$$\text{UR-Sternum} = 14,560 - 0,311 \cdot \text{BSI}(\text{prä})$$

Es wurden 9,6 % der Daten der UR-Sternum durch die Höhe des prätherapeutischen BSI(prä) erklärt, was nach Cohen (1992) einem mittleren Effekt entsprach ( $f = 0,326$ ).

Angestrebt wurde der Erhalt von mindestens 4 – 6 Therapiezyklen. Darauf bezogen ergab sich die unten aufgeführte Gleichung. Dieser Zusammenhang blieb bei mittlerem Effekt ( $f = 0,270$ ) ohne Signifikanz ( $F(1,30) = 3,268$ ;  $p = 0,081$ ).

$$\text{UR-Sternum}_{(4-6 \text{ Zyklen})} = 14,726 - 0,338 \cdot \text{BSI}(\text{prä})$$

Ähnlich verhielt es sich bei der Uptake-Bestimmung über der ISR. Der BSI(prä) trug zur Höhe der UR-ISR bei ( $F(1,39) = 7,946$ ;  $p = 0,008$ ).

Im Falle des vorliegenden Beispiels stellte die UR-ISR eine abhängige Variable dar, die auf die unabhängige Variable BSI(prä) regressiert wurde. Demnach sank der Uptake um 0,343 Einheiten pro BSI-Einheit. Daher wird folgendes Modell der Regressionsgeraden postuliert:

$$\text{UR-ISR} = 10,192 - 0,343 \cdot \text{BSI}(\text{prä})$$

In diesem Fall wurden 14,8 % der UR durch den BSI(prä) beschrieben und entsprach einem starken Effekt nach Cohen (1992) ( $f = 0,417$ ). Wird eine möglichst hohe Anzahl an Therapiezyklen mit mindestens 4-6 Zyklen angestrebt, ergibt sich Folgendes ( $F(1,30) = 3,935$ ;  $p = 0,057$ ;  $f = 0,784$ ).

$$\text{UR-ISR}_{(4-6 \text{ Zyklen})} = 10,166 - 0,318 \cdot \text{BSI}(\text{prä})$$

Der prätherapeutische BSI interagierte stark mit dem BSI(post) ( $r = 0,803$ ;  $p < 0,001$ ;  $n = 22$ ). Die Höhe des vorab ermittelten BSI(prä) zeigte einen Einfluss auf den Wert des BSI(post) ( $F(1,20) = 36,319$ ;  $p < 0,001$ ). Somit konnten 62,7 % der Werte des bestimmten BSI(post) durch die Höhe des BSI(prä) erklärt werden.

#### *4.1.1.2 Korrelationen zum Blutbild*

Der über die ISR-zu-Hintergrund-Bestimmung erhobene Uptake und die biochemischen Laborwerte AP, LDH und PSA sowie die hämatologischen Laborwerte wie der Hb-Wert, die Anzahl der Erythrozyten, Leukozyten, NG und Thrombozyten korrelierten nach Pearson signifikant miteinander. In Tabelle 5 sind die Ergebnisse der Korrelationsanalysen mit Hervorhebung der signifikanten Resultate dargestellt.

Über alle Zyklen hinweg konstant und mit hoher Effektstärke korrelierte der AP-Wert mit dem BSI, d. h. ein hoher BSI ging mit einem erhöhten AP-Ausgangswert einher. Der AP-Wert korrelierte im Follow-Up als einziger Parameter signifikant mit dem BSI(post) ( $r = 0,666$ ;  $p = 0,001$ ;  $n = 23$ ). Darüber hinaus wurde die Interaktion zwischen der UR-ISR und dem Ausgangswert der AP betrachtet. Der AP-Wert wurde zur Vergleichbarkeit mit der

ALSYMPCA-Studie in zwei Subgruppen ( $> 129$  bzw.  $\leq 129$  U/l) eingeteilt. In einem signifikanten logistischen Regressionsmodell ( $\chi^2(1) = 6,371$ ;  $p = 0,012$ ;  $r = 0,123$ ) konnten 61,3 % der Probanden korrekt klassifiziert werden. Folglich ergab sich die Funktion:

$$P(y = AP > 129 \text{ U/l}) = \frac{1}{1 + e^{-(0,590 + (-0,106 \cdot \text{UR-ISR})}}$$

Wenn nun die UR-ISR um eine Einheit steigt, sinkt die Wahrscheinlichkeit einen AP-Wert  $> 129$  U/l aufzuweisen um 10,0 % ( $0,900 - 1 = -0,100$ ). Insgesamt wurden 12,4 % der AP-Werte über 129 U/l durch den niedrigeren KM-Uptake erklärt. Dieser Effekt wurde statistisch eher als unbedeutend eingestuft ( $f = 0,09$ ).

Der vor dem ersten und sechsten Zyklus ermittelte PSA-Wert korrelierte signifikant mit der prätherapeutischen Metastasenlast ( $r = 0,397$ ;  $p = 0,008$ ;  $n = 44$ ;  $r = 0,652$ ;  $p < 0,001$ ;  $n = 29$ ). Umso höher demnach der PSA-Spiegel war, desto höher der BSI, oder umgekehrt. Dieses Ergebnis bestätigte die Erwartungen eines fortgeschrittenen Krankheitsverlaufs. Dagegen konnten keine Assoziationen hinsichtlich einer prätherapeutisch bestehenden Lympho- bzw. Leukopenie gezeigt werden.

Als einziger Wert korrelierte der Hb-Wert zusätzlich zum sechsten Zyklus mit der UR signifikant ( $p = 0,030$ ). Die Korrelationskoeffizienten des Hb-Wertes wiesen eine mittlere Effektstärke nach Cohen (1992) auf. Je stärker der Uptake des zentralen KM ist, desto höhere Hb-Werte konnten ermittelt werden, oder je höher der Hb-Wert, desto höher war die UR in der ISR.

Tabelle 5: Korrelationen der verwendeten Quantifizierungsmethoden nach Pearson;  $p < 0,05$  \*,  $p < 0,01$  \*\*,  $p < 0,001$  \*\*\*

	Zyklus 1 (T 0) <i>r</i> (p-Wert; n)	Zyklus 2 (T 30) <i>r</i> (p-Wert; n)	Zyklus 3 (T 60) <i>r</i> (p-Wert; n)	Zyklus 4 (T 90) <i>r</i> (p-Wert; n)	Zyklus 5 (T 120) <i>r</i> (p-Wert; n)	Zyklus 6 (T 150) <i>r</i> (p-Wert; n)
<b>AP</b>						
UR-ISR	<b>-0,214 (0,040*; 93)</b>	<b>-0,231 (0,027*; 91)</b>	<b>-0,285 (0,009**; 82)</b>	<b>-0,242 (0,044*; 70)</b>	-0,234 (0,059; 66)	-0,188 (0,155; 59)
UR-Sternum	-0,132 (0,206; 93)	-0,707 (0,509; 91)	-0,045 (0,688; 82)	-0,128 (0,289; 70)	-0,065 (0,606; 66)	-0,182 (0,168; 59)
BSI(prä)	<b>0,620 (&lt; 0,001***; 44)</b>	<b>0,760 (&lt; 0,001***; 43)</b>	<b>0,818 (&lt; 0,001***; 38)</b>	<b>0,614 (&lt; 0,001***; 35)</b>	<b>0,503 (0,003**; 32)</b>	<b>0,821 (&lt; 0,001***; 29)</b>
BSI(post)	<b>0,501 (0,001**; 40)</b>	<b>0,405 (0,010*; 40)</b>	<b>0,459 (0,003**; 40)</b>	<b>0,504 (0,001**; 40)</b>	<b>0,565 (&lt; 0,001***; 39)</b>	<b>0,595 (&lt; 0,001***; 37)</b>
<b>LDH</b>						
UR-ISR	<b>-0,210 (0,048*; 89)</b>	-0,157 (0,141; 89)	<b>-0,241 (0,030*; 81)</b>	-0,092 (0,450; 70)	-0,090 (0,474; 66)	-0,095 (0,476; 59)
UR-Sternum	-0,064 (0,550; 89)	-0,111 (0,300; 89)	-0,114 (0,312; 81)	-0,067 (0,583; 70)	-0,107 (0,392; 66)	-0,085 (0,524; 59)
BSI(prä)	<b>0,688 (&lt; 0,001***; 40)</b>	<b>0,389 (0,010*; 42)</b>	0,168 (0,328; 36)	0,273 (0,113; 35)	<b>0,510 (0,003**; 32)</b>	<b>0,711 (&lt; 0,001***; 29)</b>
BSI(post)	0,091 (0,592; 37)	0,191 (0,239; 40)	0,175 (0,285; 39)	0,093 (0,570; 40)	0,293 (0,070; 39)	0,078 (0,647; 37)
<b>PSA</b>						
UR-ISR	0,056 (0,593; 93)	0,136 (0,199; 91)	-0,123 (0,269; 83)	<b>-0,244 (0,042*; 70)</b>	-0,214 (0,085; 66)	<b>-0,316 (0,015*; 59)</b>
UR-Sternum	-0,023 (0,829; 93)	0,013 (0,902; 91)	-0,136 (0,220; 83)	-0,117 (0,337; 70)	-0,041 (0,746; 66)	-0,056 (0,674; 59)
BSI(prä)	<b>0,397 (0,008**; 44)</b>	<b>0,477 (0,001**; 43)</b>	0,153 (0,359; 38)	<b>0,598 (&lt; 0,001***; 35)</b>	<b>0,665 (&lt; 0,001***; 32)</b>	<b>0,652 (&lt; 0,001***; 29)</b>
BSI(post)	0,063 (0,698; 40)	0,104 (0,522; 40)	0,153 (0,359; 38)	0,220 (0,173; 40)	0,234 (0,152; 39)	0,131 (0,439; 37)
<b>Hb</b>						
UR-ISR	<b>0,345 (0,001**; 93)</b>	<b>0,364 (&lt; 0,001***; 91)</b>	<b>0,323 (0,003**; 82)</b>	<b>0,274 (0,022*; 70)</b>	0,198 (0,114; 65)	<b>0,283 (0,030*; 59)</b>
UR-Sternum	0,112 (0,286; 93)	0,201 (0,056; 91)	0,139 (0,213; 82)	0,095 (0,433; 70)	0,098 (0,436; 65)	0,081 (0,540; 59)
BSI(prä)	-0,204 (0,185; 44)	<b>-0,330 (0,031*; 43)</b>	-0,158 (0,343; 38)	-0,139 (0,426; 35)	-0,337 (0,059; 32)	<b>-0,451 (0,041*; 29)</b>
BSI(post)	-0,278 (0,082; 40)	<b>-0,357 (0,024*; 40)</b>	-0,274 (0,087; 40)	-0,301 (0,059; 40)	-0,291 (0,077; 38)	-0,200 (0,235; 37)

	<b>Zyklus 1</b> <b>(T 0)</b> <b>r (p-Wert; n)</b>	<b>Zyklus 2</b> <b>(T 30)</b> <b>r (p-Wert; n)</b>	<b>Zyklus 3</b> <b>(T 60)</b> <b>r (p-Wert; n)</b>	<b>Zyklus 4</b> <b>(T 90)</b> <b>r (p-Wert; n)</b>	<b>Zyklus 5</b> <b>(T 120)</b> <b>r (p-Wert; n)</b>	<b>Zyklus 6</b> <b>(T 150)</b> <b>r (p-Wert; n)</b>
<b>Erythrozyten</b>						
<b>UR-ISR</b>	<b>0,210 (0,044*; 93)</b>	<b>0,236 (0,024*; 91)</b>	0,147 (0,187; 82)	0,104 (0,391; 70)	0,031 (0,807; 65)	0,144 (0,277; 59)
<b>UR-Sternum</b>	0,074 (0,480; 93)	0,183 (0,082; 91)	0,097 (0,386; 82)	0,018 (0,885; 70)	0,030 (0,811; 65)	0,022 (0,868; 59)
<b>BSI(prä)</b>	-0,020 (0,898; 44)	-0,174 (0,266; 43)	-0,044 (0,792; 38)	0,004 (0,981; 35)	-0,114 (0,536; 32)	-0,267 (0,161; 29)
<b>BSI(post)</b>	-0,180 (0,266; 40)	-0,172 (0,288; 40)	-0,102 (0,530; 40)	-0,150 (0,356; 40)	-0,109 (0,516; 38)	-0,097 (0,567; 37)
<b>Thrombozyten</b>						
<b>UR-ISR</b>	0,001 (0,996; 93)	0,123 (0,244; 91)	0,148 (0,185; 82)	0,155 (0,201; 70)	0,210 (0,093; 65)	<b>0,265 (0,042*; 59)</b>
<b>UR-Sternum</b>	0,005 (0,965; 93)	-0,006 (0,958; 91)	0,060 (0,592; 82)	-0,036 (0,768; 70)	0,045 (0,724; 65)	0,046 (0,727; 59)
<b>BSI(prä)</b>	-0,046 (0,765; 44)	-0,108 (0,490; 43)	-0,120 (0,473; 38)	-0,091 (0,604; 35)	-0,290 (0,170; 32)	<b>-0,500 (0,006**, 29)</b>
<b>BSI(post)</b>	0,258 (0,108; 40)	0,144 (0,374; 40)	0,124 (0,444; 40)	0,189 (0,244; 40)	-0,010 (0,952; 38)	0,044 (0,797; 37)
<b>NG</b>						
<b>UR-ISR</b>	0,158 (0,155; 83)	0,149 (0,186; 80)	<b>0,267 (0,027*; 68)</b>	0,181 (0,156; 63)	0,067 (0,616; 58)	0,088 (0,544; 50)
<b>UR-Sternum</b>	0,012 (0,914; 83)	-0,016 (0,890; 80)	0,024 (0,843; 68)	0,009 (0,942; 63)	-0,064 (0,631; 58)	-0,085 (0,559; 50)
<b>BSI(prä)</b>	-0,240 (0,142; 39)	-0,071 (0,673; 38)	-0,182 (0,311; 33)	-0,200 (0,274; 32)	0,088 (0,661; 27)	0,027 (0,897; 25)
<b>BSI(post)</b>	0,219 (0,180; 39)	0,147 (0,371; 39)	0,321 (0,050*; 38)	0,184 (0,269; 38)	0,310 (0,066; 36)	<b>-0,348 (0,047*, 33)</b>
<b>Lymphozyten</b>						
<b>UR-ISR</b>	-0,085 (0,436; 87)	0,000 (0,998; 84)	-0,229 (0,053; 72)	-0,063 (0,621; 64)	0,089 (0,510; 57)	0,032 (0,822; 52)
<b>UR-Sternum</b>	-0,134 (0,217; 87)	-0,110 (0,318; 84)	-0,068 (0,572; 72)	-0,156 (0,281; 64)	-0,072 (0,592; 57)	-0,083 (0,557; 52)
<b>BSI(prä)</b>	0,197 (0,218; 41)	0,011 (0,946; 40)	<b>0,500 (0,004**, 32)</b>	0,244 (0,172; 33)	-0,107 (0,588; 28)	-0,106 (0,613; 25)
<b>BSI(post)</b>	<b>-0,371 (0,020*; 39)</b>	<b>-0,342 (0,036*; 38)</b>	<b>-0,463 (0,003**, 39)</b>	<b>-0,416 (0,011*; 38)</b>	<b>-0,419 (0,012*; 35)</b>	<b>-0,456 (0,007**, 34)</b>

AP Alkalische Phosphatase, Hb Hämoglobin, LDH Laktatdehydrogenase, PSA Prostata Spezifisches Antigen, BSI Bone Scan Index, ISR Iliosakralregion, UR Uptake-Ratio, NG Neutrophile Granulozyten

Zusammenfassend korrelierte der KM-Uptake bei Anwendung der ROI-Technik über der ISR mit hämatologischen Markern und der BSI mit biochemischen Markern. Außerdem ergaben sich signifikante Modelle zur Ermittlung der Kausalität. Im Grundsatz lässt sich sagen, dass ein hoher BSI mit einem geringeren Knochenmarkuptake sowohl über der ISR- als auch die Sternum-zu-Hintergrund-Analyse einhergeht. Da die Einzeichnung der ROIs über dem Sternum häufig zu Superpositionen mit der Wirbelsäule und ggf. Leber und Milz führte und keinerlei signifikante Korrelationen zu den Laborwerten bestanden (Tab. 5), erfolgten weitere Analysen nur noch über die semiquantitative ISR-zu-Hintergrund-Bestimmung (=Knochenmark-UR).

#### 4.1.1.3 Deskriptive Statistik der etablierten Methode UR-ISR-zu-Hintergrund

Insgesamt standen von 106 Patienten 93 auswertbare KMS zur Verfügung. Der UR-Bereich der berechneten Werte lag zwischen 0,22 – 24,02. Der Median lag bei 7,86. Um Unterschiede der UR in Abhängigkeit von den Zyklen beurteilen zu können, wurde zunächst ein Box-Plot-Diagramm (Abb. 5) mit den zwei Untergruppen 1 – 3 und 4 – 6 Zyklen erstellt. So war es möglich die Lokalisation und Dispersion der Daten zu präzisieren.

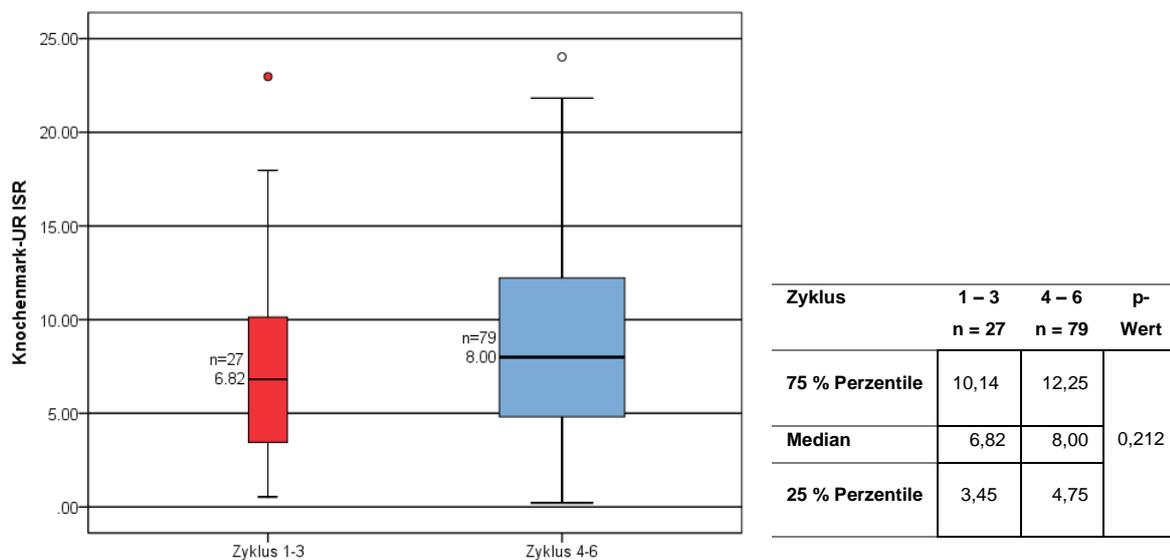


Abbildung 5: Box-Plots zum Vergleich der Knochenmark-UR mit der Anzahl der Therapiezyklen

Im Vergleich zur Gruppe mit vier bis sechs Therapiezyklen nahm der Median der Patienten mit ein bis drei Applikationen einen um 1,2 Einheiten niedrigeren Wert an ( $p = 0,212$ ). Insgesamt beendeten 59,4 % (63) aller mittels Ra-223-Cl<sub>2</sub> behandelte Patienten die vollständige Therapie mit sechs Zyklen.

#### 4.1.1.4 Interindividuelle Unterschiede mittels Bland-Altman-Plot

Beide ROI-Techniken, sowohl die tetragonale als auch die polygonale Einzeichnung, eigneten sich für die Analyse des KM-Uptakes. Die Korrelationen der beiden Verfahren waren hochsignifikant und lagen bei fünf Vergleichsmessungen zwischen  $r = 0,843 - 0,998$  ( $p = 0,002 - 0,000$ ). Die Korrelation innerhalb der Klassen lag bei  $0,923$  mit einem Signifikanzniveau  $< 0,0001$ . Der Unterschied innerhalb der tetragonalen ROI-Technik konnte mit einem ICC von  $0,995$  ( $p < 0,0001$ ) vernachlässigt werden. Ähnliches ergab die Reliabilitätsanalyse der polygonalen ROI-Technik mit  $r = 0,991$  und  $p < 0,001$ . Nach der Bland-Altman-Methode ergaben sich hinsichtlich der beiden Bestimmungsmethoden, dass 95 % der Werte des KM-UR zwischen den Grenzen  $-4,81$  und  $3,71$  lagen.

Beim Vergleich von zwei unabhängigen Messungen tetragonaler ROIs miteinander wurde ein Wert erzielt, der in 95 % der Fälle bis zu  $0,28$  %-Punkte kleiner bzw. bis zu  $0,71$  %-Punkte größer war als der polygonal erhobene Messwert (Abb. 6).

Zum Vergleich der beiden Messmethoden bezüglich der zweimaligen Wiederholbarkeit ergab sich zum einen ein Wiederholungskoeffizient von  $0,561$  für die Bestimmung über einer polygonale ROI. Zum anderen erhielten wir einen Wiederholungskoeffizienten von  $0,492$  bei zweimaliger Messung über einer tetragonalen ROI. Das heißt, Veränderungen zwischen den Messungen, die über die Differenz von  $0,561$  respektive  $0,492$  hinausgingen, konnten als eine Veränderung interpretiert werden. Es lässt sich festhalten, dass zwischen den beiden Methoden (polygonal und tetragonal) kein signifikanter Unterschied bestand ( $t(18) = -0,388$ ;  $p = 0,702$ ).

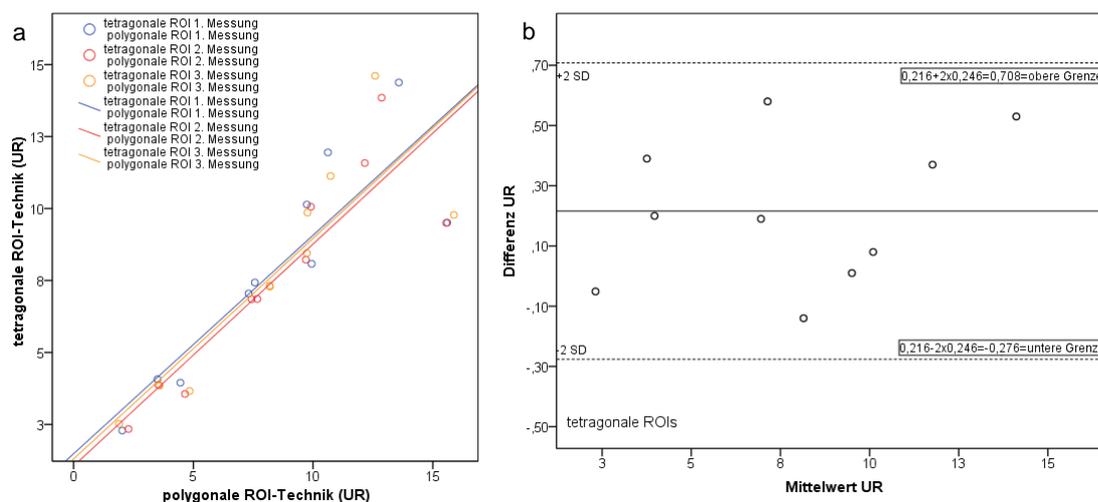


Abbildung 6: a) Scatterplot von drei Messungen mithilfe der tetragonalen und polygonalen ROI-Technik; b) Bland-Altman-Plot für zwei vergleichende Messungen der tetragonalen Technik; UR Uptake-Ratio, ROI Region of interest

Für die Bestimmung des zentralen KM-Uptakes kann somit die einfachere tetragonale ROI-Technik zum Einsatz kommen.

#### 4.1.1.5 ROC-Analyse zur Definition eines Schwellenwertes

Die berechnete AUC in Höhe von 0,678 (95 % KI: 0,540 – 0,817) war statistisch signifikant ( $p = 0,014$ ) und fiel in den moderaten Bereich nach Den Boer (Den Boer et al. 2005). Bei einer UR von 8 betrug die Sensitivität 0,714 und die Spezifität 0,551 (1-Spezifität = 0,449).

#### 4.1.1.6 Modell zur quantitativen und qualitativen Analyse der KMS

Anschließend erfolgte eine tabellarische Einteilung (Tab. 6) in Gruppe I-V, die sowohl qualitative (visuelle) als auch quantitative Gesichtspunkte berücksichtigte. Die Graduierung der UR lautete wie folgt: A =  $> 8$ ; B =  $\leq 8$  bzw. X = keine Beurteilung möglich. Daraufhin folgte eine Einteilung des Patientenkollektivs in die oben erwähnten Gruppen und Subgruppen mit denen logistische Regressions- und Überlebenszeitanalysen durchgeführt wurden. Wie in Tabelle 7 zusammengefasst, wiesen elf der in Gruppe I eingeordneten Patienten eine UR über 8 auf, 22 in Gruppe II, zehn in Gruppe III und zwei in Gruppe IV. Bis Gruppe II überwog eine relative Verteilung zugunsten eines höheren Speicherquotienten. Ab einer hochgradigen peripheren Expansion dominierte eine UR unter 8.

Tabelle 6: Modell zur Einteilung der qualitativen und quantitativen KM-Einteilung (modifiziert nach Munz 1984)

Gruppe	Beschreibung	Graduierung der UR	Anzahl fokaler Läsionen
<b>I</b>	Normales KM-Verteilungsmuster	A = $> 8$ B = $\leq 8$ X = keine Beurteilung möglich	+ = 1 Läsion ++ = 2 – 4 Läsionen +++ = 5 – 10 Läsionen ++++ = $> 10$ Läsionen 0 = keine Beurteilung möglich
<b>II</b>	Mäßiggradige periphere Expansion		
<b>III</b>	Hochgradige periphere Expansion		
<b>IV</b>	Verdrängung des zentralen KM		
<b>V</b>	Fehlende Darstellung des zentralen und peripheren KM		

KM Knochenmark, UR Uptake-Ratio

Tabelle 7: Ergebnisse gemäß Schema zur qualitativen und quantitativen KM-Einteilung

Gruppe	Läsionen	A UR > 8	B UR ≤ 8	Gesamt Gruppe, n (%)	KM-
I	+	1	1	19 (21)	
	++	7	1		
	+++	2	2		
	++++	1	4		
II	+	1	0	36 (39)	
	++	5	3		
	+++	7	4		
	++++	9	7		
III	++	1	1	24 (26)	
	+++	0	1		
	++++	9	12		
IV	++++	2	8	10 (11)	
V	++++	0	1	3 (3)	
	0	0	2		
<b>Gesamt</b>	<b>UR-</b>	45 (49)	47 (51)	92	
	<b>Subtyp, n (%)</b>				

KM Knochenmark, UR Uptake-Ratio

#### 4.1.1.7 Sensitivität und Spezifität

Betrachtet man die erhobene Cut-Off-UR hinsichtlich des KM-Verteilungsmusters und der Anzahl der Läsionen wurde deutlich, dass eine  $UR \leq 8$  deutlich mit einem schlechteren Outcome in der vorliegenden Studie assoziiert war (Tab. 8). Auf einem Signifikanzniveau von 0,008 betrug das Relative Risiko (RR) 1,995 (95 % KI: 1,146 – 3,470) ab einer  $UR \leq 8$  ein KM-Verteilungsmuster der Gruppen III-V aufzuweisen. Im Unterschied dazu lag eine signifikante Risikoreduktion für eine  $UR > 8$  vor. Diesbezüglich lag das RR bei 0,638 (95 % KI: 0,449 – 0,908) für ein KM-Verteilungsmuster der Gruppen I-II mit einer UR von unter 8. Die Spezifität erreichte 73 %, während die Sensitivität mit 53 % geringer war. Patienten mit einer  $UR \leq 8$  zeigten 7-mal wahrscheinlicher ein KM-Verteilungsmuster der Gruppen III-V ( $LR = 6,838$ ;  $p = 0,008$ ). Analog dazu verhielt sich die Anzahl der fokalen Läsionen, jedoch mit einer geringeren Spezifität von 33 %. Ab Vorhandensein von mindestens fünf Läsionen betrug das RR 1,334 (95 % KI: 1,026-1,646;  $p = 0,022$ ) eine  $UR \leq 8$  aufzuweisen. Wohingegen im Fall von eine bis vier Läsionen eine RR in Höhe von 0,400 (95 % KI: 0,171 – 0,938;  $p = 0,022$ ) berechnet wurde. Die Likelihood Ratio (LR) nahm in diesem Szenario einen Wert von 5,162 an und zeigte somit, dass eine höhere Anzahl von KM-Läsionen das Risiko einer geringeren KM-Reserve erhöht.

Tabelle 8: Vierfeldertafel KM-Verteilungsmuster vs. UR; Anzahl fokaler Läsionen vs. UR ;  $p < 0,05$  \*,  $p < 0,01$  \*\*

	KM-Verteilungsmuster		p	Anzahl fokaler Läsionen		p
	I-II	III-V		1-4	5 ≥ 10	
<b>UR</b>			0,008**			0,022*
<b>&gt; 8</b>	33 (73 %)	12 (27 %)	45	15 (33 %)	30 (67 %)	45
<b>≤ 8</b>	22 (47 %)	25 (53 %)	47	6 (13 %)	39 (87 %)	45
	55 (60 %)	37 (40 %)	92	21 (23 %)	69 (77 %)	90

UR Uptake-Ratio, KM Knochenmark

## 4.2 Akute und chronische Toxizität der Ra-223-Cl<sub>2</sub>-Behandlung

### 4.2.1 Akute und chronische Toxizität unabhängig von der Knochenmark-UR

Zunächst wurde das gesamte Patientenkollektiv auf Laborveränderungen im Verlauf der Ra-223-Cl<sub>2</sub>-Behandlung hin analysiert, um die Grundgesamtheit zu bewerten, bevor diese in weitere Subgruppen unterteilt wurde. Die prätherapeutischen Blutwerte wurden mit den prätherapeutischen Blutergebnissen jeweils vor dem zweiten bis sechsten Zyklus und den Blutwerten im Follow-Up verglichen. Da keine Normalverteilung vorlag, erfolgte die Durchführung auf zentrale Tendenzen nach Friedmann. Um die eingehende Fallzahl zu erhöhen, wurden zusätzlich Analysen ohne den unvollständigen Follow-Up durchgeführt.

#### 4.2.1.1 Biochemische Parameter

Biochemische Parameter wie der PSA- und AP-Wert verhielten sich konträr zueinander. Während der sechs Therapiezyklen stieg das PSA-Wert signifikant per continuitatem an ( $\chi^2(5) = 28,93$ ;  $p < 0,001$ ;  $n = 63$ ). Im Vergleich zu den PSA-Mittelwerten unter Einbezug des Follow-Up stieg der PSA-Wert nicht signifikant ( $\chi^2(6) = 12,19$ ;  $p = 0,058$ ;  $n = 29$ ) von ausgehend 96,10  $\mu\text{g/l}$  (SD = 168,5) auf 290,71 (SD = 435,9) im Follow-Up an (Abb. 7 a). Die zweimalige Gabe von Ra-223-Cl<sub>2</sub> bewirkte beispielsweise eine signifikante Steigerung um 45 % von initial 126,26  $\mu\text{g/l}$  (SD = 188,9) auf 182,96  $\mu\text{g/l}$  (SD = 250,6) und könnte ein Korrelat des sogenannten Flare-Phänomens darstellen (McNamara und George 2015). Vor dem sechsten Zyklus stieg der PSA-Wert auf 271,58  $\mu\text{g/l}$  (SD = 492,0;  $p < 0,001$ ). Der Wert der AP verhielt sich ebenfalls statistisch signifikant ( $\chi^2(5) = 93,67$ ;  $p < 0,001$ ;  $n = 63$ ) (Abb. 7 b). Eindrücklich und mit einer hohen Effektstärke ( $z = 7,595$ ;  $p < 0,001$ ;  $n = 63$ ;  $r = 0,957$ ) zeigte sich die Abnahme um 74,7 U/l als Sprung vom ersten (MW = 166,54; SD = 185,8) auf den vierten Zyklus (MW = 91,81; SD = 67,7) und entsprach einer prozentualen Verminderung um 44,9 %. Vor dem finalen sechsten Zyklus wiesen die Patienten signifikant niedrigere AP-Spiegel auf (MW = 96,87; SD = 78,1) als vor Therapiebeginn (MW = 166,54; SD = 185,8). Allerdings kam es posttherapeutisch zu einem erneuten signifikanten ( $p = 0,028$ ,  $r = 0,630$ ) Anstieg in Höhe

von 80 %. Die Auswertung der LDH ergab keine signifikanten Ergebnisse ( $\chi^2(5) = 6,91$ ;  $p = 0,228$ ;  $n = 58$ ). Die Grafen zeigen den Verlauf der biochemischen Parameter (Abb. 7/8).

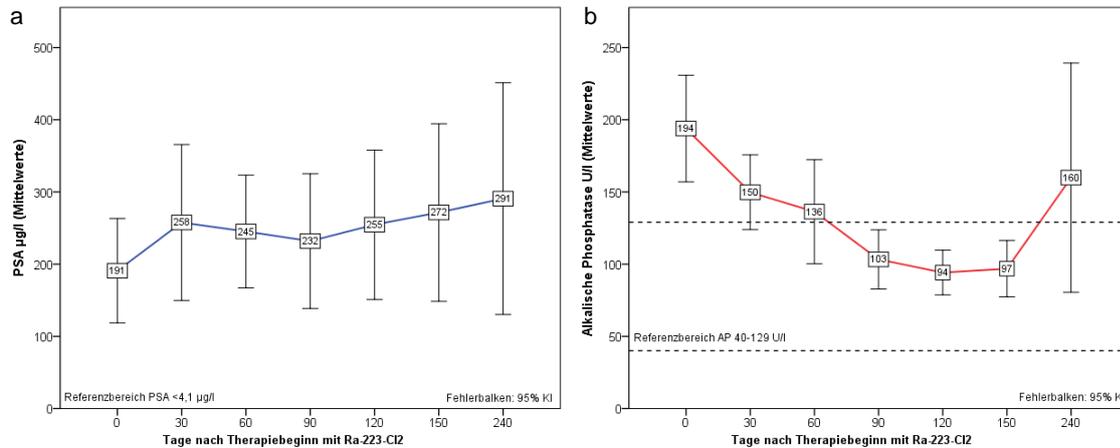


Abbildung 7: Mittelwerte a) der PSA-Spiegel im Serum und b) der AP-Werte aller Patienten pro Zyklus mit 95 % KI; PSA Prostata Spezifisches Antigen, AP Alkalische Phosphatase

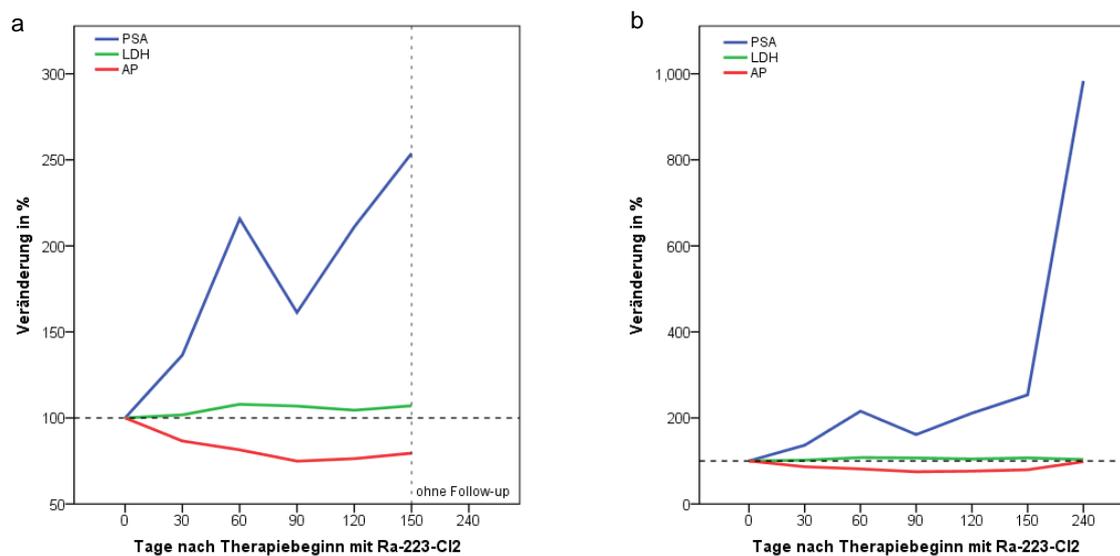


Abbildung 8: Prozentuale Veränderungen in Bezug zum Ausgangswert a) ohne Follow-Up und b) mit Follow-Up, PSA Prostata Spezifisches Antigen, AP Alkalische Phosphatase, LDH Laktatdehydrogenase

#### 4.2.1.2 Hämatologische Parameter

Hämatologische Parameter wie der Hb-Wert im Blut der Patienten zeigte zwischen dem ersten und sechsten Zyklus kontinuierliche Veränderungen ( $\chi^2(5) = 103,15$ ;  $p < 0,001$ ;  $n = 63$ ). Abbildung 9 c zeigt, dass bereits nach dem zweiten Zyklus signifikante Diskrepanzen erhoben werden konnten ( $z = 3,214$ ;  $p = 0,020$ ;  $n = 63$ ;  $r = 0,405$ ). Der Effekt stieg stetig mit zunehmender Anzahl an Ra-223-Cl<sub>2</sub>-Applikationen an und erreichte vor der sechsten Gabe höchst signifikante niedrigere Hb-Werte (MW = 11,39; SD = 1,4) als vor Therapiebeginn (M =

12,79; SD = 1,6) ( $z = 6,643$ ;  $p < 0,001$ ;  $n = 63$ ;  $r = 0,837$ ). Im Follow-Up setzte sich dieser Trend statistisch signifikant fort ( $\chi^2(6) = 61,75$ ;  $z = 6,336$ ;  $p < 0,001$ ;  $n = 32$ ). Die zellulären Korrelate, die Erythrozyten, verhielten sich analog zur Hämoglobindynamik im Blut ( $\chi^2(5) = 137,94$ ;  $p < 0,001$ ;  $n = 63$ ). Sowohl die prätherapeutische Korrelation der Hb-Werte mit den Erythrozyten ( $r = 0,873$ ;  $p < 0,001$ ;  $n = 106$ ) als auch die Korrelation vor der letzten Ra-223-Cl<sub>2</sub>-Applikation ( $r = 0,890$ ;  $p < 0,001$ ;  $n = 63$ ) waren stark und höchst signifikant.

Der Einfluss auf die Anzahl der Leukozyten und der NG ist in der Grafik 10 a und b zu sehen. Im Verlauf der Therapiezyklen sanken signifikant sowohl die Anzahl der Leukozyten ( $\chi^2(5) = 94,85$ ;  $p < 0,001$ ;  $n = 63$ ) als auch die Anzahl der NG ( $\chi^2(5) = 47,78$ ;  $p < 0,001$ ;  $n = 43$ ). Eine anschließende Post-hoc-Analyse zeigte signifikante Unterschiede von Zyklus 1 auf 2/3/4/5/6. Die beispielhafte Veränderung der Leukozytenzahl von Zyklus eins auf sechs stellte sich hoch signifikant dar ( $z = 6,023$ ;  $p < 0,001$ ;  $n = 43$ ;  $r = 0,918$ ) und zeigte, dass der Mittelwert von  $6,849 \times 10^9/l$  (SD = 2,0) auf  $5,097 \times 10^9/l$  (SD = 2,0) abfiel. Durch die Analyse der abhängigen Stichprobe wurde außerdem eine signifikante prozentuale Verringerung der Leukozyten nach der ersten um 18 % ( $z = 5,619$ ;  $p < 0,001$ ;  $r = 0,708$ ) und letzten Gabe um 26 % ( $z = 8,976$ ;  $p < 0,001$ ;  $r = 1,131$ ) deutlich. Die Lymphozyten hingegen stiegen nach dem ersten Zyklus um 6 % an, um danach erneut um 10 % ( $p = 0,001$ ) abzufallen. Veränderungen der Lymphozyten im Therapieverlauf stellten sich im Friedmann-Test signifikant dar ( $\chi^2(5) = 25,66$ ;  $p < 0,001$ ;  $n = 46$ ). Um genauer zu analysieren zwischen welchen Zyklen die Veränderungen signifikant waren, wurde ein Post-hoc-Test durchgeführt. So stiegen die Lymphozyten nach dem zweiten Zyklus zunächst signifikant an ( $z = 3,037$ ;  $p = 0,036$ ;  $n = 46$ ;  $r = 0,448$ ) bis sie ab der zweiten bis zur letzten Gabe statistisch signifikant mit starkem Effekt nach Cohen (1992) abfielen ( $z = -3,929$ ;  $p = 0,001$ ;  $n = 46$ ;  $r = 0,579$ ). Die Verringerung der relativen Anzahl der Lymphozyten blieb auch drei Monate nach Beendigung der Therapie bestehen ( $z = 4,009$ ;  $p = 0,001$ ;  $n = 24$ ;  $r = 0,818$ ). Auch die Blutbildveränderungen der Thrombozyten repräsentierten sich im Gesamtverlauf sowie jeweils im Vergleich zum prätherapeutischen Basiswert statistisch signifikant mit einer Abnahme ( $\chi^2(6) = 34,934$ ;  $p < 0,001$ ;  $n = 32$ ). Konkret sanken die Thrombozyten-Werte von durchschnittlich  $249,2 \times 10^9/l$  (SD = 77,2) vor dem ersten Zyklus auf  $200,4 \times 10^9/l$  (SD = 62,3) vor dem sechsten Zyklus (Abb. 9 a).

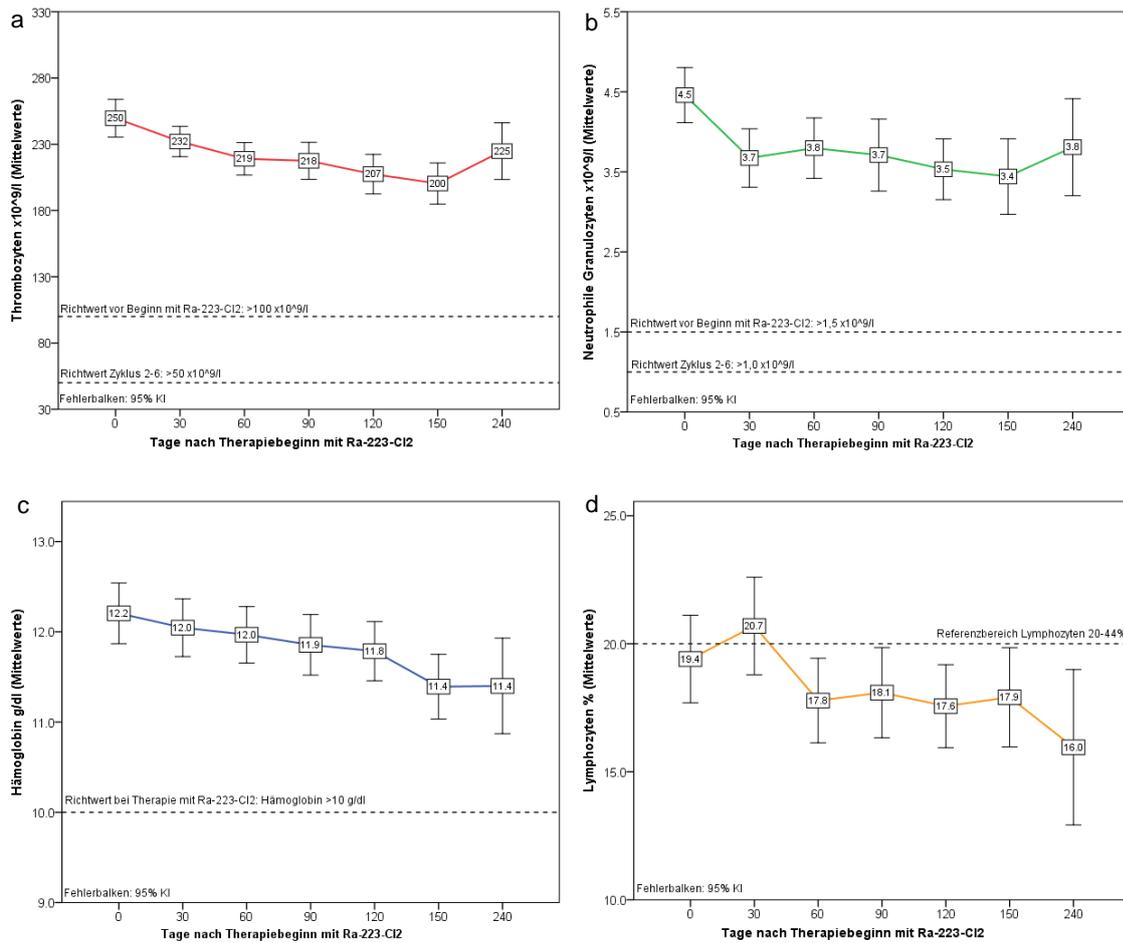


Abbildung 9: Mittelwerte a) der Thrombozyten, b) der Neutrophilen Granulozyten, c) der Hämoglobin-Werte und d) der Lymphozyten aller Patienten pro Zyklus mit 95 % KI

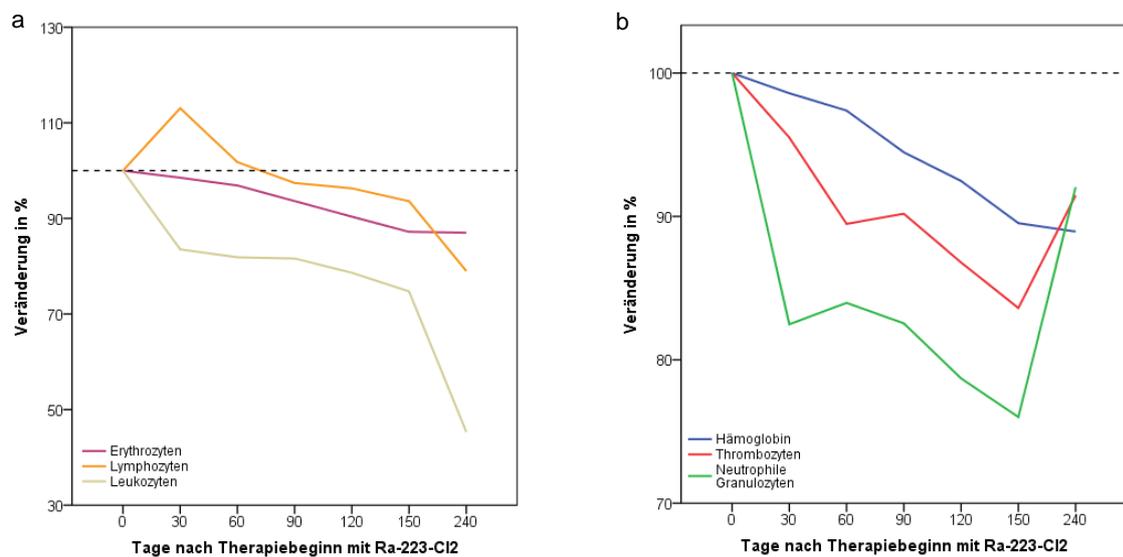


Abbildung 10: Prozentuale Veränderungen in Bezug zum Ausgangswert a) für die Erythrozyten/Lymphozyten/Leukozyten und b) für Hämoglobin/Thrombozyten/Neutrophile Granulozyten

### 4.2.1.3 Einteilung adverser hämatologischer Effekte nach CTCAE

Die akuten und chronischen hämatologischen Nebenwirkungen der Therapie wurden, soweit dies zum Teil auch retrospektiv möglich war, mit Hilfe des Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) des U.S. Department of Health and Human Services, Version 5.0, klassifiziert (CTCAE 5.0, 2017). Der Schweregrad der Nebenwirkungen wurde in Grad 0 „keine“, Grad 1 „gering/leicht“, Grad 2 „mäßig/deutlich“, Grad 3 „stark/ausgeprägt“, Grad 4 „lebensbedrohlich“ oder Grad 5 „Tod“ eingeteilt.

*Tabelle 9: Hämatologische Beeinträchtigungen nach Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE 5.0) am Tag 0 (vor dem 1. Zyklus), Tag 60 (vor dem 3. Zyklus), Tag 150 (vor dem 6. Zyklus), Tag 240 (Verlaufskontrolle nach 3 Monaten)*

Hämatologische Beeinträchtigungen nach CTCAE	Tag 0	Tag 60	Tag 150	Tag 240
<b>Anämie, n (%)</b>				
<b>Grad 0 – 1</b>	94 (89)	78 (85)	56 (89)	26 (79)
<b>Grad 2 – 4</b>	12 (11)	14 (15)	7 (11)	7 (21)
<b>Neutropenie, n (%)</b>				
<b>Grad 0 – 1</b>	94 (100)	75 (100)	48 (98)	21 (100)
<b>Grad 2 – 4</b>	-	-	1 (2)	-
<b>Thrombozytopenie, n (%)</b>				
<b>Grad 0 – 1</b>	106 (100)	92 (100)	62 (98)	33 (100)
<b>Grad 2 – 4</b>	-	-	1 (2)	-

*Tabelle 10: Hämatologische Beeinträchtigungen nach Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE 5.0) am Ende der Therapie (Tag 150)*

Hämatologische Beeinträchtigungen am Ende der Therapie	CTCAE Grad 0	CTCAE Grad 1	CTCAE Grad 2	CTCAE Grad 3
<b>Anämie, n (%)</b>	41 (65)	15 (24)	6 (10)	1 (2)
<b>Neutropenie, n (%)</b>	38 (78)	10 (20)	1 (2)	0
<b>Thrombozytopenie, n (%)</b>	60 (95)	2 (3)	1 (2)	0
<b>Leukopenie, n (%)</b>	40 (66)	13 (21)	8 (13)	0

Tabelle 11: CTCAE-Grad-Veränderungen der Leukozytenzahl und des Hämoglobinwertes bis Zyklus 6 im prätherapeutischen Vergleich;  $p < 0,05$  \*,  $p < 0,01$  \*\*; CTCAE Common Terminology Criteria for Adverse Events

Wilcoxon-Test	Zyklus 2 vs. Zyklus 1	Zyklus 3 vs. Zyklus 1	Zyklus 4 vs. Zyklus 1	Zyklus 5 vs. Zyklus 1	Zyklus 6 vs. Zyklus 1	Zyklus post vs. Zyklus 1
<b>Leukozyten <math>\times 10^9/l</math> nach CTCAE</b>						
<b>Z</b>	-2.121	-2.121	-2.271	-2.530	-2.460	-.816
<b>Signifikanz (2-seitig)</b>	0.034*	0.034*	0.023*	0.011*	0.014*	0.414
<b>Hämoglobin g/dl nach CTCAE</b>						
<b>Z</b>	-0.816	-1.633	-2.070	-2.236	-2.236	-2.863
<b>Signifikanz (2-seitig)</b>	0.414	0.102	0.038*	0.025*	0.025*	0.004**

Absolut betrachtet, betrug die Anzahl der Grad 2 – 4 Anämien wie in Tabelle 9 dargestellt sieben und unterschied sich im Vergleich zum Zustand am Tag 150 nicht stark, doch war der relative Anteil mit 21 % am Tag 240 im Vergleich zum Tag 150 etwa doppelt so hoch. Eine Neutropenie dritten Grades kam hingegen gar nicht vor. Thrombozytopenien des Grades 3 kamen nicht vor. Tabelle 11 zeigt, dass die CTCAE-Graduierung der Leukozyten nach Einleitung des ersten Therapiezyklus sowie nach jeder weiteren Applikation einen statistisch signifikant höheren Grad als zuvor aufwies. Insgesamt waren die biochemischen und hämatologischen Beeinträchtigungen gering ausgeprägt, auch in Anbetracht der Tatsache eines vorselektionierten Patientenkollektivs. Ein Kruskal-Wallis-Test zur Überprüfung des Einflusses einer stattgehabten Chemotherapie bzw. Radiatio ergab keine signifikanten Unterschiede.

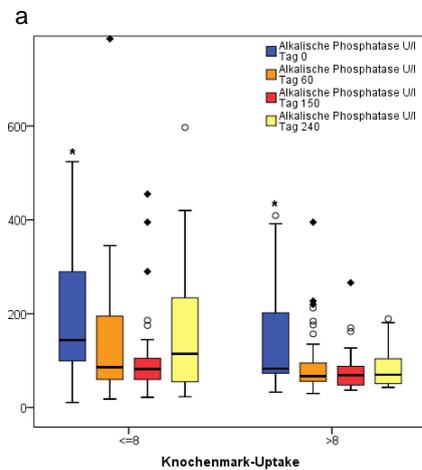
#### 4.2.2 Akute und chronische Toxizität in Abhängigkeit vom Knochenmark-Uptake

Die Toxizität bezogen auf den Cut-Off-Wert UR = 8 (siehe 4.1.1.5) wurde mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests untersucht. Zuvor erfolgte ein Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung. Es ergaben sich signifikante Gruppenunterschiede für folgende Parameter: AP-Wert, Hb-Wert, Erythrozyten, Leukozyten und NG.

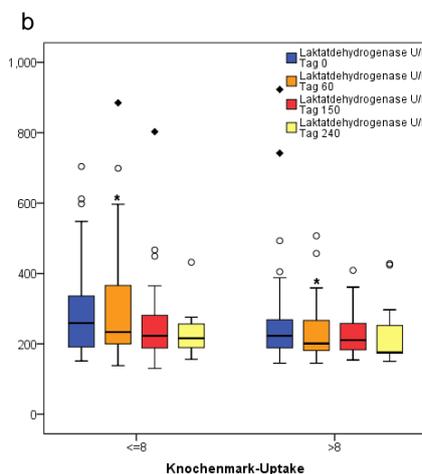
##### 4.2.2.1 Biochemische Laborparameter und $UR \leq 8$ >

Zunächst erfolgte die Betrachtung des AP-Wertes im Serum. Prätherapeutisch (Tag 0) lag der Wert der AP bei einer  $UR \leq 8$  mit 144 U/l (95 % KI: 113 – 200) um 42 % höher als mit einer  $UR > 8$  (M = 83 U/l; 95 % KI: 76 – 129). Eine Überprüfung auf Signifikanz war positiv ( $z = -2,164$ ;  $p = 0,030$ ;  $n = 93$ ). Somit befanden sich Patienten mit einer  $UR > 8$  im Normbereich des AP-Wertes (Abb. 11 a). Der Tumormarker PSA zeigte keine Gruppenunterschiede. Abbildung

11 b zeigt, dass der Wert der LDH sich im dritten Therapiezyklus in Abhängigkeit von der UR signifikant unterschied ( $z = -2,115$ ;  $p = 0,034$ ;  $n = 81$ ). Es bestätigte sich, dass eine KM-Reserve mit einer UR  $> 8$  einen günstigen Einfluss auf die Parameter AP und LDH zeigte.



Alkalische Phosphatase U/I	Tag 0		Tag 60		Tag 150		Tag 240	
UR	$\leq 8$	$> 8$						
75 % Perzentile	290	202	195	95	105	88	234	104
Median	144	83	86	67	82	69	115	70
25 % Perzentile	100	73	60	56	60	48	55	51



Laktat-Dehydrogenase U/I	Tag 0		Tag 60		Tag 150		Tag 240	
UR	$\leq 8$	$> 8$						
75 % Perzentile	336	269	366	271	281	258	257	252
Median	259	223	234	201	223	211	216	176
25 % Perzentile	191	189	200	180	188	183	190	173

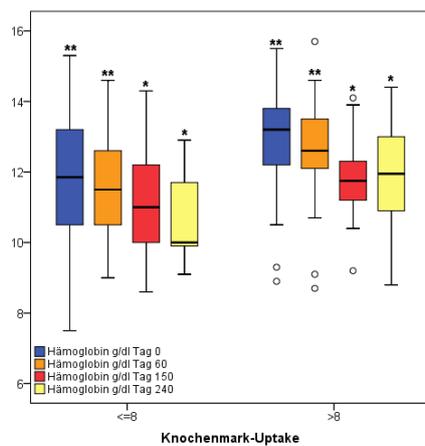
Abbildung 11: Box-Plots und Tabellen zur Darstellung der biochemischen Parameter a) Alkalische Phosphatase und b) Laktatdehydrogenase am Tag 0 (vor dem 1. Zyklus), Tag 60 (vor dem 3. Zyklus), Tag 150 (vor dem 6. Zyklus), Tag 240 (Verlaufskontrolle nach 3 Monaten);  $p < 0,05^*$ , UR Uptake-Ratio

#### 4.2.2.2 Hämatologische Laborparameter und UR $\leq 8$ >

Im Hinblick auf die Thrombozyten- und Lymphozytenwerte konnten keine Gruppenunterschiede festgestellt werden. Der Hb-Wert verhielt sich sowohl prätherapeutisch als auch vor dem dritten Zyklus hinsichtlich einer UR  $\leq 8$  > verschieden. Vor dem ersten Zyklus ergab sich für eine UR  $\leq 8$  ein medianer Hb-Wert in Höhe von 11,9 g/dl (95 % KI: 11,4 – 12,4) und für  $> 8$  13,2 g/dl (95 % KI: 12,8 – 13,6). Das entsprach einem prozentualen Unterschied von 11 % ( $z = 3,226$ ;  $p = 0,001$ ;  $n = 93$ ). Zum dritten Zyklus hin nahm der Unterschied mit 10 % zwar leicht ab, blieb aber signifikant ( $z = 3,076$ ;  $p = 0,002$ ;  $n = 82$ ). Wie in Abbildung 12 a zu sehen, zeigte sich die Diskrepanz der Hb-Werte in Abhängigkeit von der UR auch zum Therapieende ( $p = 0,040$ ) und im Follow-Up ( $p = 0,031$ ) mit signifikanten Unterschieden. Ein

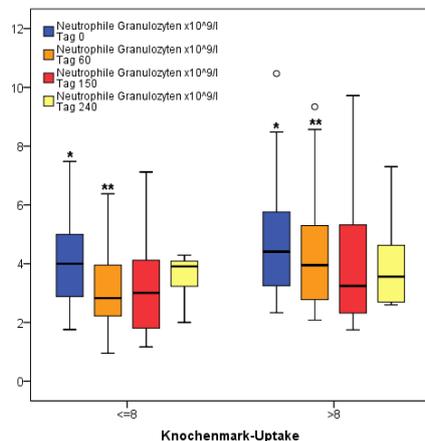
ähnlicher Trend war bezüglich der Anzahl der NG festzustellen (Abb.12 b). Prätherapeutisch betrug die Anzahl der NG bei einer UR  $\leq 8$   $4,00 \times 10^9/l$  (95 % KI: 3,19 – 4,52) und über 8 liegend  $4,41 \times 10^9/l$  (95 % KI: 3,76 – 5,58) ( $z = 2,154$ ;  $p = 0,031$ ;  $n = 83$ ). Stärker stellte sich der Effekt mit einem signifikanten Unterschied von 39 % vor der dritten Ra-223-Cl<sub>2</sub>-Behandlung dar ( $z = 2,820$ ;  $p = 0,005$ ;  $n = 68$ ). Nicht dargestellt sind die Werte der Erythrozyten und Leukozyten. Diesbezüglich konnte ein signifikanter Unterschied der prätherapeutischen Erythrozytenzahl ( $z = 2,364$ ;  $p = 0,018$ ;  $n = 93$ ) sowie vor der letzten Radionuklid-Applikation der Leukozytenzahl ( $z = 3,168$ ;  $p = 0,030$ ;  $n = 59$ ) beobachtet werden. Bezogen auf alle oben erwähnten hämatologischen Parameter erwies sich eine UR über 8 als weniger hämatotoxisch.

a



Hämoglobin g/dl	Tag 0		Tag 60		Tag 150		Tag 240	
UR	$\leq 8$	$> 8$						
75 % Perzentile	13,2	13,8	12,6	13,5	12,2	12,3	11,7	13,0
Median	11,9	13,2	11,5	12,6	11,0	11,8	10,0	12,0
25 % Perzentile	10,5	12,2	10,5	12,1	10,0	11,2	9,9	10,9

b



Neutrophile Granulozyten $\times 10^9/l$	Tag 0		Tag 60		Tag 150		Tag 240	
UR	$\leq 8$	$> 8$						
75 % Perzentile	5,00	5,76	4,08	5,30	4,12	3,56	4,09	5,14
Median	4,00	4,41	2,83	3,95	3,01	3,24	3,91	3,56
25 % Perzentile	2,88	3,25	2,22	2,78	1,81	2,32	3,23	2,69

Abbildung 12: Box-Plots und Tabellen zur Darstellung der hämatologischen Parameter a) Hämoglobin und b) Neutrophile Granulozyten am Tag 0 (vor dem 1. Zyklus), Tag 60 (vor dem 3. Zyklus), Tag 150 (vor dem 6. Zyklus), Tag 240 (Verlaufskontrolle nach 3 Monaten);  $p < 0,05$  \*,  $p < 0,001$  \*\*, UR Uptake-Ratio

#### 4.2.2.3 Einflüsse einer stattgehabten Radiatio

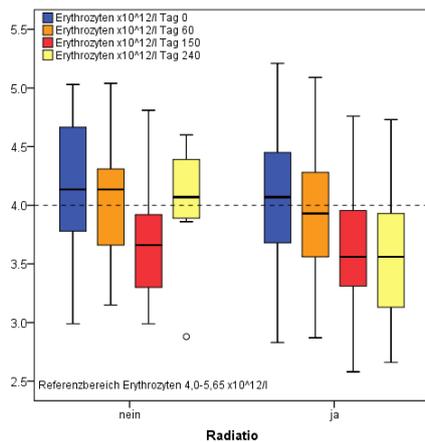
Insgesamt erhielten 77 (72,6 %) der untersuchten Patienten im Verlauf der Erkrankungshistorie eine perkutane Bestrahlung (EBRT), davon wurden 66 (83 %) der

Patienten in der Beckenregion mit einer kumulativen Gesamtdosis zwischen 27,0 – 130,4 Gy (M = 66,6 Gy) bestrahlt. Eine stattgehabte Radiatio bzw. Radiatio-naivität schien laut unseren Analysen ein weitestgehend unabhängiger Faktor der oben dargestellten signifikanten Blutbildveränderungen gewesen zu sein. Ein durchgeführter Mann-Whitney-U-Test (Tab. 12) zeigte statistisch signifikante Gruppenunterschiede der Anzahl der NG ( $p = 0,019$ ) und Lymphozyten ( $p = 0,007$ ). Die mediane Anzahl der NG war posttherapeutisch mit einem Median von  $5,14 \times 10^9/l$  (95 % KI: 3,91 – 7,30; MW = 5,30) in der Radiatio-naiven Gruppe um 42 % signifikant höher als im Kollektiv der stattgehabten Radiatio (M =  $3,62 \times 10^9/l$ ; 95 % KI: 2,69 – 4,04; MW = 3,02). Ähnliches stellte sich auch im Falle der Lymphozyten dar. Beispielsweise war die Anzahl der Lymphozyten bei Radiatio-naiven Patienten mit 24,6 % (95 % KI: 19,9 – 27,5; MW = 23,5) signifikant um 8,3 %-Punkte größer als bei Radiatio-positiven Patienten. Hervorzuheben ist, dass sich die Erythrozytenwerte vieler Patienten generell unterhalb des Referenzbereichs befanden (Abb. 13). So wiesen vor dem ersten und zweiten Zyklus jeweils zehn (21 %) der Patienten ohne vorherige Strahlentherapie und 36 (77 %) bzw. 38 (79 %) der Patienten mit erfolgter Radiatio Erythrozyten Spiegel unter  $4,0 \times 10^{12}/l$  auf. Interaktionen zur UR-ISR ( $p = 0,656$ ), BSI(prä) ( $p = 0,273$ ) und BSI(post) ( $p = 0,332$ ) konnten nicht gezeigt werden. Wobei die geringe Stichprobengröße im Follow-Up die Ergebnisse in ihrer Aussagekraft einschränkte. Eine vorab anamnestisch erfragte Radiatio hatte demnach einen nachhaltigen und verlaufsbestimmenden Einfluss auf die Patienten.

Tabelle 12: Unterschiede zwischen Radiatio-naiven- und positiven Patienten

Mann-Whitney-U-Test	Radiatio ja		Radiatio nein		p-Wert	U-Wert	n
	MW	SD	MW	SD			
<b>Neutrophile Granulozyten</b>							
Follow-Up (Verlaufskontrolle Tag 240)	3,02	0,2	5,30	0,79	0,019	19	19
<b>Lymphozyten</b>							
Zyklus 1 (Tag 0)	17,9	1	23,5	1,9	0,007	510	94
Zyklus 2 (Tag 30)	19,0	0,9	26,5	1,9	0,004	383	87
Zyklus 3 (Tag 60)	16,3	0,9	21,4	1,9	0,008	334	76
Zyklus 4 (Tag 90)	16,6	0,9	21,1	1,9	0,025	264	66
Zyklus 5 (Tag 120)	16,8	0,9	20,7	1,9	0,045	212	58

MW Mittelwert, SD Standardabweichung



Erythrozyten x10 <sup>12</sup> /l	Tag 0		Tag 60		Tag 150		Tag 240	
Radiatio	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja
<b>75 % Perzentile</b>	4,67	4,45	4,31	4,28	3,94	3,96	4,39	3,93
<b>Median</b>	4,14	4,07	4,14	3,93	3,66	3,56	4,07	3,56
<b>25 % Perzentile</b>	3,78	3,68	3,66	3,56	3,25	3,31	3,89	3,13

Abbildung 13: Box-Plot und Tabelle zur Darstellung der Gruppenunterschiede zwischen Radiatio-naiven und -positiven Patienten hinsichtlich der Erythrozytenanzahl am Tag 0 (vor dem 1. Zyklus), Tag 60 (vor dem 3. Zyklus), Tag 150 (vor dem 6. Zyklus), Tag 240 (Verlaufskontrolle nach 3 Monaten), UR Uptake-Ratio

#### 4.2.2.4 Einflüsse einer stattgehabten Chemotherapie

Eine anamnestisch vorherige Chemotherapie mit Docetaxel bzw. Cabazitaxel wiesen 43 (40,6 %) des Gesamtkollektives auf. Die Mittelwerte der Laborparameter AP, LDH, Thrombozyten, Leukozyten, Lymphozyten und NG zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Chemotherapie-naiven und Docetaxel/Cabazitaxel-positiven Probanden. Anders stellte es sich für den PSA-Wert dar, denn dieser zeigte im Mann-Whitney-U-Test (Tab. 13) vor dem zweiten und fünften Zyklus signifikante Unterschiede der Werte ( $p = 0,036$  bzw.  $p = 0,019$ ). Docetaxel/Cabazitaxel-positive Probanden hatten vor dem zweiten Zyklus einen Median-PSA von  $152,45 \mu\text{g/l}$  (95 % KI:  $52,6 - 307,0$ ; MW =  $289,24$ ) und naive Patienten von lediglich  $64,90 \mu\text{g/l}$  (95 % KI:  $34,68 - 120,00$ ; MW =  $262,35$ ). Die Chemotherapie übte ebenfalls einen statistisch signifikanten negativen Einfluss auf den Hb-Wert aus. Vor dem sechsten Zyklus ( $p = 0,037$ ) sank der Hb-Wert in der Docetaxel/Cabazitaxel-positiven Gruppe auf  $11,1 \text{ g/dl}$  (95% KI:  $10,6 - 11,5$ ; MW =  $10,9$ ) beziehungsweise auf  $11,8 \text{ g/dl}$  (95 % KI:  $11,5 - 12,5$ ; MW =  $11,8$ ) in der naiven Gruppe im Vergleich zur prätherapeutischen Situation ( $p = 0,019$ ) mit  $11,5 \text{ g/dl}$  (95 % KI:  $10,9 - 13,0$ ; MW =  $11,8$ ) respektive  $12,7 \text{ g/dl}$  (95 % KI:  $12,3 - 13,2$ ; MW =  $12,6$ ). Wie auch im Fall einer vorherigen Radiatio bestand kein Zusammenhang mit der UR-ISR ( $p = 0,743$ ), BSI(prä) ( $p = 0,364$ ) und BSI(post) ( $p = 0,120$ ). Letztlich erwies sich eine Chemotherapie während einer Ra-223-Cl<sub>2</sub>-Behandlung in der Krankengeschichte als nicht hämatotoxisch relevant.

Tabelle 13: Unterschiede zwischen Chemotherapie-naiven- und positiven Patienten

Mann-Whitney-U-Test	Chemotherapie ja		Chemotherapie nein		p-Wert	U-Wert	n
	MW	SD	MW	SD			
<b>PSA</b>							
Zyklus 2 (Tag 30)	289,24	51,66	262,35	104,09	0,036	1292	91
Zyklus 5 (Tag 120)	360,79	81,36	158,93	69,81	0,019	666	63
<b>Hämoglobin</b>							
Zyklus 1 (Tag 0)	11,8	0,31	12,6	0,20	0,037	839	95
Zyklus 2 (Tag 30)	11,6	0,20	12,3	0,20	0,031	758	91
Zyklus 3 (Tag 60)	10,9	0,30	11,8	0,30	0,019	238	55
<b>Erythrozyten</b>							
Zyklus 5 (Tag 120)	3,48	0,10	3,81	0,09	0,004	208	55

MW Mittelwert, SD Standardabweichung, PSA Prostata Spezifisches Antigen

#### 4.2.2.5 Wahrscheinlichkeit für eine UR über 8

##### 4.2.2.5.1 Prätherapeutisch (Tag 0)

Der kausale Zusammenhang und die Wahrscheinlichkeit des Eintretens des Schwellenwertes UR > 8 wurde über eine binär logistische Regressionsanalyse untersucht. Die Analyse in Bezug auf die abhängige binäre Variable UR-Cut-Off ( $\leq 8$ ) ergab ein signifikantes Modell ( $\chi^2(2) = 13,23$ ;  $p = 0,001$ ). Ein Anteil von 66 % der Probanden wurde durch das Modell entsprechend ihrer tatsächlichen Antwort klassifiziert. Es ergab sich folgende Regressionsfunktion in Bezug auf prätherapeutische Laborwerte:

$$P(y = UR > 8) = \frac{1}{1 + e^{-(4,887 + 0,497 \cdot \text{Hämoglobin} \frac{\text{g}}{\text{dl}} \text{ vor Zyklus 1} + (-0,066) \cdot \text{Lymphozyten\% vor Zyklus 1})}}$$

Tabelle 14: Logistische Regression der binär codierten Variable UR-Cut-Off ( $\leq 8$ ) mit prätherapeutischen Laborwerten;  $p < 0,05$  \*,  $p < 0,01$  \*\*

Logistische Regression	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	p-Wert	Exp(B)	95 % KI für EXP(B)	
						Unterer Wert	Oberer Wert
Hämoglobin g/dl Tag 0	0.497	0.177	7.891	0.005**	1.643	1.162	2.324
Lymphozyten % Tag 0	-0.066	0.033	3.859	0.049*	0.937	0.877	1.000
Konstante	-4.887	2.231	4.796	0.029*	0.008		

KI Konfidenzintervall

Beim prätherapeutisch ermittelten Hb- bzw. Lymphozyten-Wert betrug  $\text{Exp}(B) > 1$  respektive  $< 1$ . Deshalb gilt für die analysierten Daten: Steigt der Hb-Wert um eine Einheit an, so steigt die relative Wahrscheinlichkeit, dass eine Person eine UR  $> 8$  aufweist, um 64,3 % ( $1,643 - 1 = 0,643$ ). Steigt dagegen der Lymphozyten-Spiegel um eine Einheit, so sinkt die relative Wahrscheinlichkeit einer UR  $> 8$  um 6,3 % ( $0,937 - 1 = -0,063$ ). Das  $R^2$  nach Nagelkerke betrug 0,203 und entsprach nach Cohen (Cohen 1992) einem schwachen Effekt.

#### 4.2.2.5.2 Vor dem dritten Zyklus (Tag 60)

Ein starker Effekt von  $f = 0,476$  nach Cohen (Cohen 1992) wurde im Regressionsmodell ( $\chi^2(4) = 25,21$ ;  $p < 0,001$ ) für die Laborwerte PSA, Hb, Erythrozytenzahl und NG vor dem dritten Zyklus deutlich. Korrekt klassifiziert wurden 70,8 % der Patienten.

$$P(y = \text{UR} > 8) = \frac{1}{1 + e^{-(12,805 + 0,004 \cdot \text{PSA } \frac{\mu\text{g}}{\text{l}} + 1,648 \cdot \text{Hb } \frac{\text{g}}{\text{dl}} - 2,557 \cdot \frac{\text{Erythrozyten} \times 10^{12}}{\text{l}} + 0,668 \cdot \frac{\text{Neutrophile Granulozyten} \times 10^9}{\text{l}} - \text{vor Zyklus 3})}}$$

Tabelle 15: Logistische Regression der binär codierten Variable UR-Cut-Off ( $\leq 8$ ) mit Laborwerten vor dem dritten Zyklus (Tag 60);  $p < 0,05$  \*,  $p < 0,01$  \*\*

Logistische Regression	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	p-Wert	Exp(B)	95 % KI für EXP(B)	
						Unterer Wert	Oberer Wert
PSA $\mu\text{g/l}$ Tag 60	0.004	0.002	4.726	0.030*	1.004	1.000	1.007
Hämoglobin $\text{g/dl}$ Tag 60	1.648	0.545	9.146	0.002**	5.196	1.786	15.117
Erythrozyten $\times 10^{12}/\text{l}$ Tag 60	-2.557	1.262	4.107	0.043*	0.078	0.007	0.920
Neutrophile Granulozyten $\times 10^9/\text{l}$ Tag 60	0.668	0.248	7.250	0.007**	1.950	1.199	3.171
Konstante	-12.805	4.028	10.107	0.001**	0.000		

KI Konfidenzintervall

### 4.2.3 Ansprechen der AP und des PSA nach 12 Wochen Ra-223-Cl<sub>2</sub>-Therapie

Nach zwölf Wochen sanken die Werte der AP und das PSA im Serum um  $> 30$  bzw. 25 % bei 39 (50 %) bzw. 16 (20,5 %) der Patienten. Die medianen Werte lagen jeweils bei 75 U/l (16 – 480) respektive 87,65  $\mu\text{g/l}$  (0,16 – 2565).

#### 4.2.3.1 AP-Ansprechen

Bis zu einem Anstieg der AP im Serum verging eine mediane kumulative Zeit von drei Monaten (95 % KI: 0,1734 – 4,266). Zu einer AP-Senkung kam es im Gesamtkollektiv bereits nach

einem Monat. Dieser ging zeitgleich mit einem medianen PSA-Anstieg einen Monat nach Therapiebeginn einher. Bei Unterteilung des Gesamtkollektivs in Subgruppen nach UR, Chemotherapie, Radiatio und ADT unterschieden sich die AP-Ansprechzeiten. Hinsichtlich des KM-Uptakes wurde deutlich, dass mit einer UR  $\leq 8$ , das AP-Ansprechen erst nach zwei Monaten (95 % KI: 1,411 – 2,589) im Vergleich zu einem Monat mit einer UR  $> 8$  auftrat ( $\chi^2(1) = 5,06$ ;  $p = 0,024$ ). In Bezug auf eine vorherige Chemotherapie ( $p = 0,654$ ) bzw. Radiatio ( $p = 0,053$ ) zeigten unsere Analysen keine signifikanten Unterschiede. Bei erfolgter AP-Reduzierung nach zwölf Wochen erreichten Patienten mit Enzalutamid ein OS von 27,9 Monaten (95 % KI: 25,294 – 30,558;  $p = 0,85$ ) im Vergleich zum Kollektiv ohne stattgehabtes AP-Ansprechen mit 22,4 Monaten (95 % KI: 19,109 – 25,770;  $p = 0,54$ ). Aufgrund der geringen Fallzahlen der Subgruppenanalyse konnten keine Aussagen zur eingesetzten ADT unternommen werden.

#### 4.2.3.2 PSA-Ansprechen

In Bezug auf das PSA-Ansprechen konnte bei Patienten mit einer UR  $\leq 8$  ein Anstieg nach einem Monat (95 % KI: 0,696 – 1,304) beobachtet werden, mit einer UR  $> 8$  hingegen erst nach zwei Monaten (95 % KI: 1,391 – 2,609) ( $\chi^2(1) = 2,34$ ;  $p = 0,126$ ). Zur Radiatio konnte kein Bezug hergestellt werden ( $p = 0,627$ ). Im Gegensatz dazu zeigte eine vorherige Chemotherapie signifikante Unterschiede ( $\chi^2(1) = 8,35$ ;  $p = 0,004$ ). Demnach stieg der PSA-Spiegel bei vorheriger Chemotherapie bereits nach einem Monat an, ohne Vorbehandlung mit Chemotherapie erst nach zwei Monaten. Ein verzögerter PSA-Anstieg nach zwei Monaten ( $\chi^2(3) = 9,93$ ;  $p = 0,019$ , 95 % KI: 0,750 – 3,250) konnte bei einer Einnahme von Bicalutamid erhoben werden. Die Abhängigkeit des PSA-Ansprechens von einer ADT wurde im nächsten Schritt näher beleuchtet. Bei Einnahme von Abirateronacetat lebten Patienten ohne PSA-Ansprechen mit 19,9 Monaten (95 % KI: 8,408 – 31,345) kürzer als bei Senkung von  $> 25\%$  mit 32 Monaten (95 % KI: 24,869 – 39,131). Diese Beobachtung verhielt sich simultan zum Enzalutamid (mit Ansprechen 29,2 (95 % KI: 24,538 – 33,811) bzw. ohne Ansprechen 12,9 (95 % KI: 7,864 – 17,959)). Diese Beobachtung stellte sich jedoch nicht signifikant dar ( $p = 0,151$ ). Im Fall einer Behandlung mit Bicalutamid kam es aufgrund der geringen Fallzahl ausschließlich zu einem PSA-Ansprechen und einem medianen Überleben von 19,8 Monaten. Die Signifikanz dieser Ergebnisse steht jedoch aus.

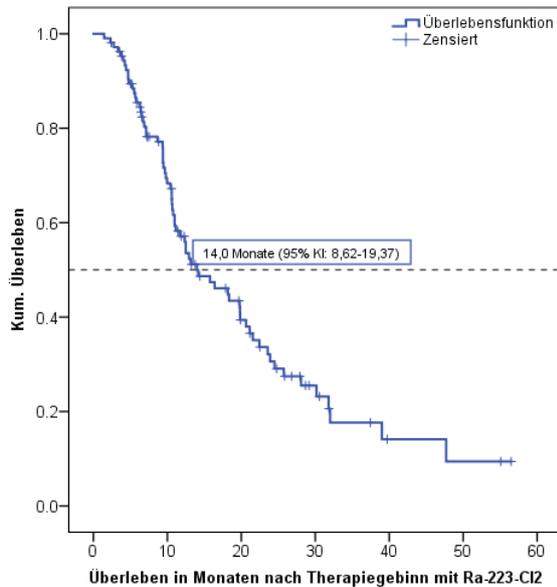
### 4.3 Überlebenszeitanalyse und Prognosefaktoren

Im Kern der Studie ging es um die Analyse der Überlebenszeiten und dessen prognostische Faktoren. Um einen Überblick zu generieren wurden Kaplan-Meier-Kurven erstellt.

#### 4.3.1 Gesamtüberleben

Das Gesamtkollektiv der Studie erreichte nach Einleitung der Therapie mit Ra-223-Cl<sub>2</sub> eine mediane Überlebenszeit von 14,0 Monaten (95 % KI: 8,621 – 19,371) (Abb. 14). Insgesamt

gingen 106 Patienten in die Überlebenszeitanalyse ein, davon verstarben bis zum Erhebungsende 69 Erkrankte.

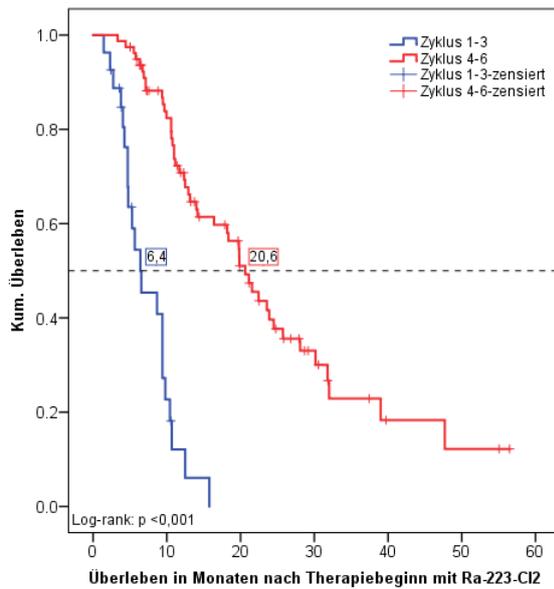


Zeit in Monaten	0	10	20	30	40	50
Personen unter Risiko	99,5	57	24	9	3	1

Abbildung 14: Kaplan-Meier Kurve des Gesamtüberlebens der Studie mit Angabe der Personen unter Risiko

#### 4.3.2 Überleben in Abhängigkeit der Anzahl der Therapiezyklen

Patienten, die vier bis sechs Zyklen abschlossen, zeigten einen statistisch signifikanten Vorteil im Überleben ( $\chi^2(1) = 57,45$ ;  $p < 0,001$ ). Die mediane Überlebenszeitdifferenz betrug 14,2 im Vergleich zum Kollektiv mit ein bis drei Zyklen ( $M = 6,407$ ; 95 % KI: 2,621 – 10,193;  $n = 27$ ) zu vier bis sechs Zyklen ( $M = 20,652$ ; 95 % KI: 16,665 – 19,371;  $n = 79$ ) (Abb. 15).

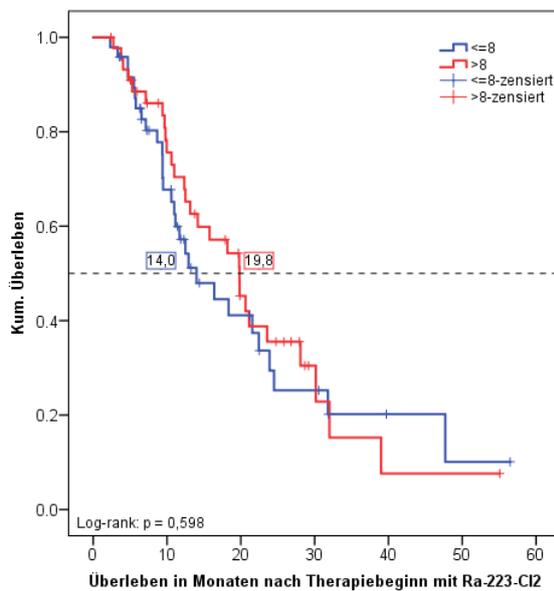


Zeit in Monaten	0	10	20	30	40	50
<b>Personen unter Risiko</b>						
<b>Zyklus 1 – 3</b>	25	4,5	0	0	0	0
<b>Zyklus 4 – 6</b>	74,5	52,5	24	9	3	1

Abbildung 15: Kaplan-Meier Kurven in Abhängigkeit der Therapiezyklen (1 – 3 vs. 4 – 6) der Studie mit Angabe der Personen unter Risiko

#### 4.3.3 Überleben in Abhängigkeit vom UR-Cut-Off-Wert

Ebenso verhielt es sich, wenn in die Analyse der Cut-Off-UR von 8 eingeht ( $\chi^2(1) = 0,28$ ;  $p = 0,598$ ). Probanden mit einer UR  $> 8$  zeigten einen verbesserten Überlebensvorteil von 5,8 Monaten ( $M = 19,821$ ; 95 % KI: 14,650 – 24,972;  $n = 45$ ) vergleichend zum UR  $\leq 8$ -Kollektiv ( $M = 13,996$ ; 95 % KI: 8,074 – 19,918;  $n = 48$ ) (Abb. 16).

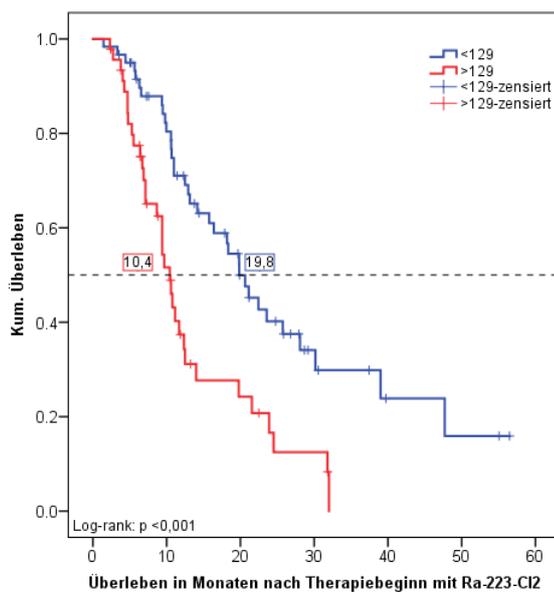


Zeit in Monaten	0	10	20	30	40	50
<b>Personen unter Risiko</b>						
<b>UR <math>\leq 8</math></b>	44,5	24	11	4,5	2	0,5
<b>UR <math>&gt; 8</math></b>	42	27	11	4	1	0,5

Abbildung 16: Kaplan-Meier Kurven in Bezug zum Cut-Off-UR ( $\leq 8$  vs.  $> 8$ ) der Studie mit Angabe der Personen unter Risiko

#### 4.3.4 Überleben in Abhängigkeit vom Ausgangswert der AP

Auch der Ausgangswert der AP ( $\leq 129$  vs.  $> 129$  U/l) hatte einen Einfluss auf das Überleben (Abb. 17). Patienten, die eingangs einen AP-Wert über 129 U/l aufwiesen, lebten statistisch gesehen kürzer (M = 10,415; 95 % KI: 8,721 – 12,108; n = 46). Das Patientenkollektiv mit einem AP-Wert  $\leq 129$  U/l liegend lebte mit 19,8 Monaten (95 % KI: 15,605 – 24,082; n = 60) um 9,4 Monate länger. Dieser Unterschied stellte sich hochsignifikant dar ( $\chi^2(1) = 13,08$ ;  $p < 0,001$ ).



Zeit in Monaten	0	10	20	30	40	50
<b>Personen unter Risiko</b>						
<b>AP <math>\leq 129</math></b>	57	39,5	17,5	6,5	3	1
<b>AP <math>&gt; 129</math></b>	42,5	17,5	6,5	2,5	0	0

Abbildung 17: Kaplan-Meier Kurven in Bezug zum AP-Basiswert ( $\leq 129$  vs.  $> 129$  U/l) der Studie mit Angabe der Personen unter Risiko, AP Alkalische Phosphatase

#### 4.3.5 Überleben in Abhängigkeit vom KM-Verteilungsmuster

Begutachtet man das visuell erhobene KM-Verteilungsmuster, so zeigte sich in Abbildung 18, obgleich nicht statistisch signifikant ( $\chi^2(3) = 2,61$ ;  $p = 0,456$ ), ein erwartungsgemäßer Trend. Wenn auch aufgrund von zu geringer Anzahl die vermutlich prognostisch schlechteste Gruppe V nicht Teil der Analyse war. Patienten mit einem normalen KM-Muster der Gruppe I wiesen ein medianes Gesamtüberleben von 21,6 Monaten auf (95 % KI: 18,551 – 24,553) und demnach 10,6 Monate mehr als Vertreter der Gruppe III mit einer hochgradig peripheren Expansion des zentralen KM (M = 10,973; 95% KI: 8,821 – 13,125).

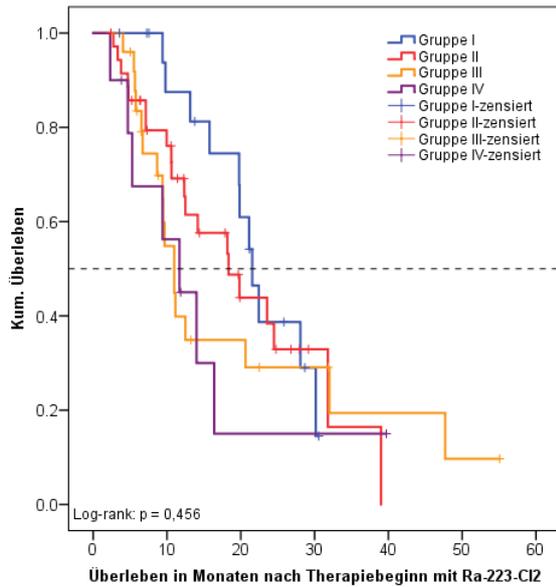


Abbildung 18: Kaplan-Meier Kurven in Bezug zum Knochenmark-Verteilungsmuster der Gruppen I-IV

#### 4.3.6 Überleben in Abhängigkeit vom AP/PSA-Ansprechen

In Bezug auf ein PSA-Ansprechen im Verlauf der Behandlung mit Ra-223-Cl<sub>2</sub> zeigte sich ein Überlebensvorteil von 18 Monaten für eine PSA-Senkung von mindestens 25 % ( $\chi^2(1) = 8,74$ ; ja: M = 32,00; 95 % KI: 20,713 – 43,287 vs. nein: M = 13,996; 95 % KI: 9,880 – 18,111;  $p = 0,003$ ) (Abb. 19 a). Das mediane OS des Gesamtkollektivs hinsichtlich einer AP-Senkung (Abnahme > 30%) nach zwölf Wochen zeigte keine signifikanten Unterschiede ( $\chi^2(1) = 0,01$ ;  $p = 0,917$ ) (Abb. 19 b).

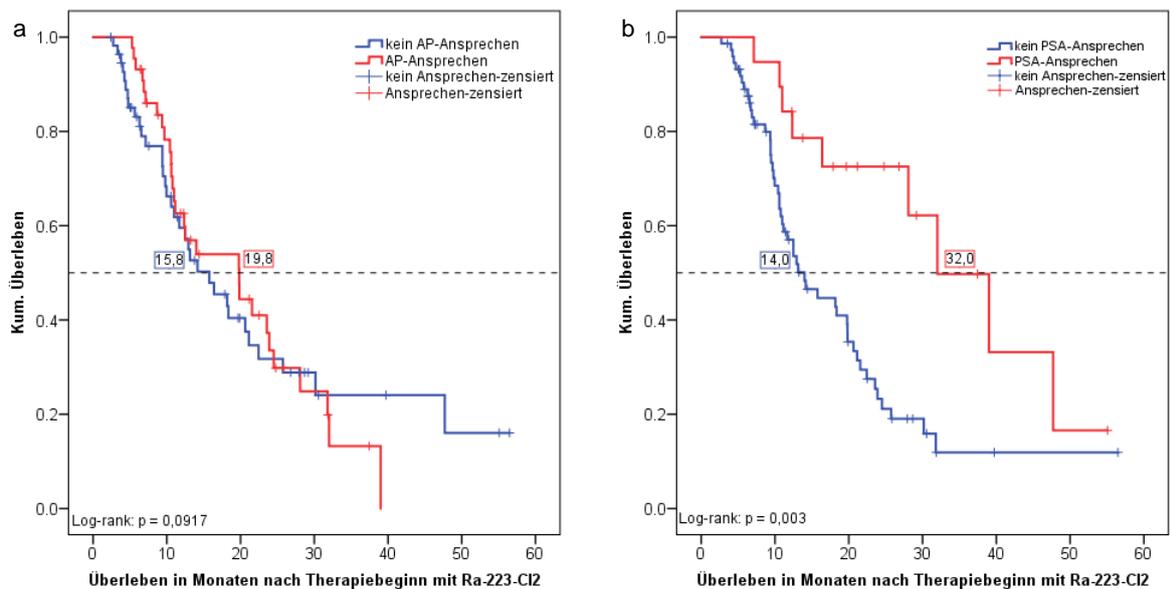


Abbildung 19: Kaplan-Meier Kurven hinsichtlich a) des AP-Ansprechens (Senkung > 30 %) und b) des PSA-Ansprechens (Abnahme > 25 %)

#### 4.3.7 Weitere potenzielle Einflussfaktoren

Weiterhin wurden Einflüssen bezogen auf das Gesamtüberleben hinsichtlich Chemotherapie (ja vs. nein), Radiatio (ja vs. nein) und BSI ( $> 1$  vs.  $\leq 1$ ) untersucht. Eine stattgehabte Chemotherapie verkürzte den Überlebenszeitgewinn um 1,5 Monate (ja:  $M = 12,485$ ; 95 % KI: 8,618 – 16,351 vs. nein:  $M = 13,996$ ; 95 % KI: 5,905 – 22,087,  $p = 0,645$ ), eine Radiatio um einen Monat (ja:  $M = 12,912$ ; 95 % KI: 5,456 – 20,367 vs. nein: 13,996; 95 % KI: 8,171 – 19,820,  $p = 0,748$ ) und ein BSI  $> 1$  um ca. zehn Monate (BSI  $> 1$ :  $M = 15,771$ ; 95 % KI: 0,000 – 33,928, BSI  $\leq 1$ :  $M = 30,281$ ; 95 % KI: 24,033 – 36,529,  $p = 0,107$ ). Allerdings konnte keine Signifikanz nachgewiesen werden. Dagegen konnten signifikante Einflüsse hinsichtlich der stattgehabten Hormontherapie beobachtet werden ( $\chi^2(3) = 15,03$ ;  $p = 0,002$ ). Entgegen unserer Erwartung wurde das längste mediane Gesamtüberleben mit Abirateron in Höhe von 24,5 Monaten erzielt (95 % KI: 5,916 – 12,811). Danach folgten in absteigender Reihenfolge Bicalutamid ( $M = 19,844$ ; 95 % KI: 7,418 – 32,270), Enzalutamid ( $M = 13,142$ ; 95 % KI: 1,221 – 25,063). In Tabelle 16 sind alle potentiellen Faktoren und dessen Log-rank Test aufgeführt.

Tabelle 16: Log-rank Tests aller potenziellen Prognosefaktoren;  $p < 0,01$  \*\*,  $p < 0,001$  \*\*\*

Log-rank Test	Chi-Quadrat $\chi^2$	Signifikanz p
<b>Zyklus 4 – 6 vs. Zyklus 1 – 3</b>	57,449	<b>&lt; 0,001***</b>
<b>UR &gt; 8 vs. UR <math>\leq 8</math></b>	0,589	0,598
<b>UR-ISR</b>	0,395	0,526
<b>KM-Verteilungsmuster (Gruppe I – IV)</b>	7,088	0,131
<b>BSI <math>\leq 1</math> vs. <math>&gt; 1</math></b>	2,599	0,107
<b>Chemotherapie ja vs. nein</b>	0,213	0,645
<b>Radiatio ja vs. nein</b>	0,103	0,748
<b>Alter &gt; 65 vs. <math>\leq 65</math> Jahre</b>	0,447	0,504
<b>BMI</b>	0,703	0,390
<b>ADT ja vs. nein</b>	15,033	<b>0,002**</b>
<b>Prätherapeutische Lymphopenie &gt; 20 vs. <math>\leq 20</math> %</b>	2,471	0,116
<b>Prätherapeutische Leukopenie &gt; 3,6 vs. <math>\leq 3,6 \times 10^9/l</math></b>	0,136	0,712
<b>AP <math>\leq 129</math> vs. <math>&gt; 129</math> U/l</b>	13,088	<b>&lt; 0,001***</b>
<b>PSA kein Ansprechen vs. Ansprechen</b>	8,745	<b>0,003**</b>

UR Uptake-Ratio, KM Knochenmark, BSI Bone Scan Index, BMI Body Mass Index, ADT Androgendeprivationstherapie, AP Alkalische Phosphatase, PSA Prostata Spezifisches Antigen

#### 4.3.8 Gesamtüberleben im Zusammenhang mit der UR

Die oben erhobenen Variablen wurden anschließend nach den KM-Speicherquotienten geschichtet. Der AP-Basiswert ließ in der Gesamtgleichung unter Einbeziehung der UR auf einen signifikanten Unterschied schließen ( $\chi^2(1) = 10,02$ ;  $p = 0,002$ ). Nahm der Einstiegswert der AP einen Wert  $\leq 129$  U/l an, so wirkte sich dieser mit einer UR  $\leq 8$  lebensverlängernd um

5,8 Monate aus ( $\chi^2(1) = 1,33$ ;  $p = 0,249$ ) ( $AP \leq 129$  U/l:  $M = 18,333$ ; 95 % KI: 9,293 – 27,373 vs.  $AP > 129$  U/l:  $M = 12,485$ ; 95 % KI: 9,754 – 15,215) (Abb. 20 a). Patienten mit einer UR  $> 8$  lebten um 11,7 Monate länger mit einem Basis-Wert der  $AP \leq 129$  U/l ( $AP \leq 129$  U/l:  $M = 21,125$ ; 95 % KI: 13,417 – 28,834 vs.  $AP > 129$  U/l:  $M = 9,396$ ; 95 % KI: 3,001 – 15,791;  $p < 0,001$ ) (Abb. 20 b). Auch der PSA-Wert schien einen signifikanten Effekt aufzuweisen ( $\chi^2(1) = 6,422$ ;  $p = 0,011$ ). Bei ausstehender PSA-Senkung nach zwölf Wochen erzielten Patienten mit einer UR  $> 8$  einen Überlebensvorteil von 13,8 Monaten (PSA-Ansprechen  $M = 18,168$ ; 95 % KI: 24,496 – 39,504 vs. kein PSA-Ansprechen  $M = 32$ ; 95 % KI: 16,664 – 23,024;  $p = 0,006$ ). Umgekehrt erreichten Patienten mit einem abfallenden PSA-Spiegel um mindestens 25 % bei einem KM-Uptake  $\leq 8$  ein medianes OS in Höhe von 14 (95 % KI: 5,281 – 22,711). Dementsprechend stellt unabhängig voneinander ein PSA-Ansprechen als auch eine KM-Reserve mit einer UR  $> 8$  einen überlebensverlängernden Effekt dar. Hinsichtlich der eingesetzten ADT zeigten sich zwischen den UR-Subgruppen keine signifikanten OS-Vorteile. Dies ist vermutlich auch der geringen Fallzahl geschuldet. Die Abhängigkeit der Zyklusanzahl auf die Überlebenszeitanalyse blieb auch bei Unterteilung in die KM-Subgruppen höchstsignifikant ( $\chi^2(1) = 51,04$ ;  $p < 0,001$ ). Widererwartend war ein OS-Vorteil in Höhe von 3,4 Monaten hinsichtlich 1 – 3 erhaltener Zyklen mit einer UR  $\leq 8$  zu verzeichnen ( $p < 0,001$ ) (UR  $\leq 8$   $M = 8,674$ ; 95 % KI: 4,139 – 13,208; UR  $> 8$   $M = 5,290$ ; 95 % KI: 4,007 – 6,572). Dieses Ergebnis ist eventuell auf die zu geringe Patientenzahl in den jeweiligen Gruppen zurückzuführen. Der automatisch erhobene BSI zeigte keine Signifikanz ( $\chi^2(1) = 2,645$ ;  $p = 0,104$ ). Somit gibt es Hinweise darauf, dass eine UR  $> 8$  protektiv bei ausbleibendem PSA-Ansprechen wirkte sowie einen OS-Vorteil gegenüber einer UR  $\leq 8$  aufweisen könnte.

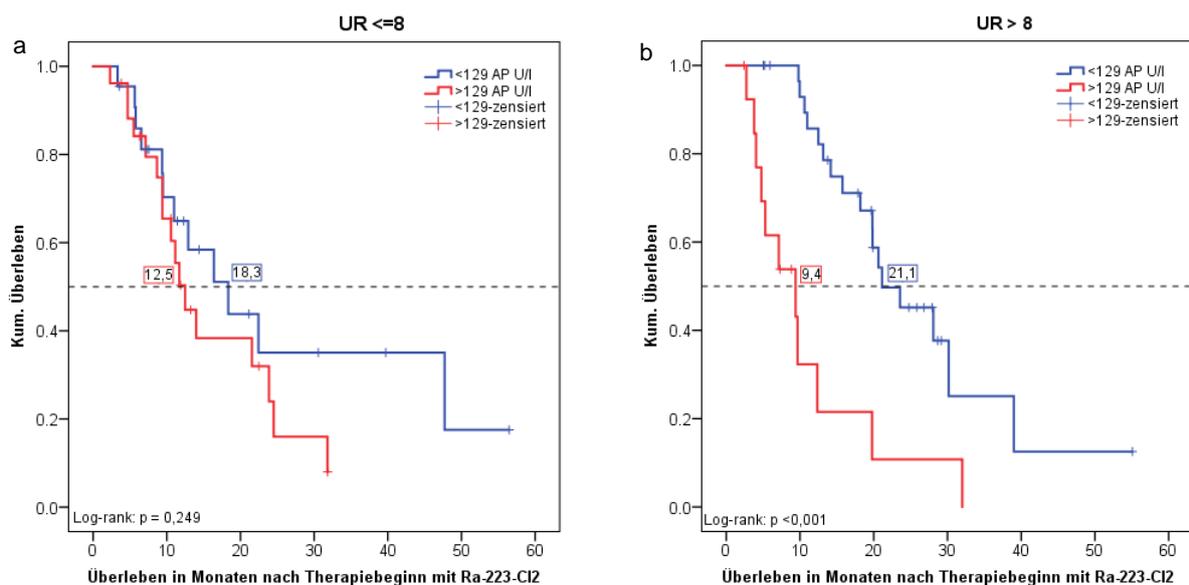


Abbildung 20: Kaplan-Meier Kurven a) UR  $\leq 8$  und b) UR  $> 8$  im Zusammenhang mit dem AP-Basiswert; UR Uptake-Ratio, AP Alkalische Phosphatase

### 4.3.9 Cox-Regression

#### 4.3.9.1 Cox-Regression für das Gesamtüberleben

Um die Vorhersagekraft eines Überlebensvorteils zu testen, wurde eine multivariate Regressionsanalyse nach Cox angeschlossen. In Tabelle 17 sind die Ergebnisse der univariaten Analyse dargestellt. Signifikant war der Einfluss der Zyklusanzahl, der AP-Basiswert, das Ansprechen auf den PSA-Spiegel, das KM-Verteilungsmuster sowie die Art der ADT. Insgesamt konnten 72 Patienten in das Modell eingeschlossen werden. In das Modell der Cox-Regressionsanalyse mit Vorwärtsselektion nach Wald flossen die oben genannten signifikanten Faktoren der univariaten Analyse ein. Die Anzahl vollendeter Zyklen ( $p < 0,001$ ) sowie eine ADT mit Abirateron ( $p = 0,012$ ), das KM-Verteilungsmuster ( $p = 0,020$ ) und das PSA-Ansprechen nach zwölf Wochen Therapie ( $p = 0,016$ ) zeigten in der multivariaten Analyse einen unabhängigen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben (Tab. 18). Im Falle von nur 1 – 3 vollendeter Zyklen im Verlauf der Therapie wurde die Sterbewahrscheinlichkeit um den Faktor 9,9 erhöht ( $\text{Exp}(B) = 9,897$ ; 95 % HR 4,015 – 24,394). Gegenteilig verhält sich die Einnahme von Abirateron, hier verringert sich das Sterberisiko um 68 % ( $\text{Exp}(B) = 0,316$ ; 95 % HR 0,129 – 0,773).

Tabelle 17: Univariate Cox-Regressionsanalyse (Wahrscheinlichkeit des Versterbens = 1);  $p < 0,05$  \*,  $p < 0,01$  \*\*,  $p < 0,001$  \*\*\*

Cox-Regression univariat	B	Signifikanz p-Wert	Exp(B)	95 % HR	
				Untere Grenze	Obere Grenze
Zyklen 1 – 3 vs. 4 – 6	2,028	< 0,001***	7,597	4,153	13,895
ADT keine vs. ADT	0,981	0,001**	2,668	1,489	4,782
ADT		0,003**			
Abirateron (1) vs. 2/3	-0,912	0,004**	0,402	0,215	0,752
Bicalutamid (2) vs. 1/3	-1,144	0,002**	0,319	0,155	0,653
Enzalutamid (3) vs. 1/2	-0,800	0,014*	0,449	0,238	0,850
KM-Verteilungsmuster		0,212			
I vs. II – IV	-2,230	0,039*	0,108	0,013	0,893
II vs. I, III, IV	-1,970	0,062	0,139	0,018	1,106
III vs. I, II, IV	-1,768	0,095	0,171	0,021	1,364
IV vs. I – III	-1,497	0,173	0,224	0,026	1,929
Chemotherapie nein vs. ja	-0,113	0,645	0,893	0,552	1,446
Radiatio nein vs. ja	-0,091	0,748	0,913	0,524	1,590
Alter ≤ 65 vs. >65	-0,220	0,505	0,802	0,420	1,534
BMI (kontinuierlich)	-0,026	0,402	0,974	0,917	1,035
AP ≤ 129 vs. > 129 U/l	-0,872	< 0,001***	0,418	0,257	0,681
BSI ≤ 1 vs. > 1	-0,832	0,117	0,435	0,154	1,230
UR Cut-off ≤ 8 vs. > 8	0,140	0,599	1,151	0,682	1,941
PSA kein Ansprechen vs. Ansprechen	1,050	0,005	2,857	1,384	5,899

UR Uptake-Ratio, KM Knochenmark, BSI Bone Scan Index, BMI Body Mass Index, ADT Androgendeprivationstherapie, AP Alkalische Phosphatase, PSA Prostata Spezifisches Antigen, HR Hazard Ratio

*Tabelle 18: Multivariate Cox-Regressionsanalyse (Wahrscheinlichkeit des Versterbens = 1);  $p < 0,05$  \*,  $p < 0,01$  \*\*,  $p < 0,001$  \*\*\**

Cox-Regression multivariat	B	Wald	Signifikanz p-Wert	Exp(B)	95 % HR	
					Untere Grenze	Obere Grenze
<b>Zyklen 1 – 3 vs. 4 – 6</b>	2,292	24,804	<b>&lt; 0,001***</b>	<b>9,897</b>	4,015	24,394
<b>PSA kein Ansprechen vs. Ansprechen</b>	1,090	5,820	<b>0,016*</b>	<b>2,975</b>	1,227	7,212
<b>ADT</b>		7,405	0,060			
<b>Abirateron (1) vs. 2/3</b>	-1,151	6,378	<b>0,012*</b>	<b>0,316</b>	0,129	0,773
<b>Bicalutamid (2) vs. 1/3</b>	-0,952	3,779	0,052	0,386	0,148	1,008
<b>Enzalutamid (3) vs. 1/2</b>	-0,581	1,939	0,164	0,559	0,247	1,267
<b>KM-Verteilungsmuster</b>		11,631	<b>0,020*</b>			
<b>I vs. II – IV</b>	-3,883	10,273	<b>0,001**</b>	<b>0,021</b>	0,002	0,221
<b>II vs. I, III, IV</b>	-3,235	7,428	<b>0,006**</b>	<b>0,039</b>	0,004	0,403
<b>III vs. I, II, IV</b>	-3,148	7,093	<b>0,008**</b>	<b>0,043</b>	0,004	0,436
<b>IV vs. I – III</b>	-3,468	8,079	<b>0,004**</b>	<b>0,031</b>	0,003	0,341

UR Uptake-Ratio, KM Knochenmark, BSI Bone Scan Index, BMI Body Mass Index, ADT Androgendeprivationstherapie, AP Alkalische Phosphatase, PSA Prostata Spezifisches Antigen, HR Hazard Ratio

Es handelte sich um ein hochsignifikantes Modell ( $p < 0,001$ ).

#### 4.3.9.2 Cox-Regression für den Therapieerfolg

Zunächst wurde eine univariate Analyse verschiedener Faktoren erhoben (Tab. 19). Das Korrelat des Therapieerfolgs (1 = ja; 0 = nein) wurde definiert nach Überlebensmonaten über bzw. unter 14,0. Dieser Wert entsprach dem medianen Überleben des Gesamtkollektivs (siehe 4.3.1).

*Tabelle 19: Log-rank Test für den Therapieerfolg*

Log-rank Test	Chi-Quadrat	Signifikanz p
<b>UR</b>	3,393	0,065
<b>AP-Basiswert <math>\leq 129</math> / <math>&gt; 129</math> U/l</b>	0,005	0,944
<b>Radiatio ja vs. nein</b>	0,215	0,643
<b>Chemotherapie ja vs. nein</b>	0,135	0,714
<b>Prätherapeutische Lymphopenie <math>\leq 20</math> / <math>&gt; 20</math>%</b>	2,063	0,151
<b>ADT ja vs. nein</b>	2,273	0,518

UR Uptake-Ratio, ADT Androgendeprivationstherapie, AP Alkalische Phosphatase

Das Modell zur multivariaten Coxschen Analyse beinhaltete die Faktoren UR, ADT und AP-Basiswert (Tab. 20). Aus den in der univariaten Cox-Regressionsanalyse nicht signifikant getesteten Variablen Radiatio und Chemotherapie wurden die Interaktionsvariablen Radiatio\*UR-ISR sowie Chemotherapie\*UR-ISR gebildet, um auf potentielle Interaktionseffekte dieser beiden Einflussfaktoren zu testen (Rückwärts-Selektion). In der multivariaten Analyse wurden bewusst Faktoren, die sich erst im Verlauf der Therapie ergaben (z. B. PSA-Ansprechen, Anzahl der Zyklen), ausgeschlossen. Insgesamt gingen 38 Patienten in die Regressionsanalyse ein. Als einzigen signifikanten Faktor selektierte die Analyse die Variable UR heraus ( $p = 0,027$ ).

Tabelle 20: Cox-Regression nach Therapieerfolg (= 1);  $p < 0,05$  \*

Cox-Regression	B	Signifikanz p-Wert	Exp(B)	95 % HR	
				Untere Grenze	Obere Grenze
<b>UR (kontinuierlich)</b>	0,092	<b>0,027*</b>	<b>1,096</b>	1,010	1,189

UR Uptake-Ratio, HR Hazard Ratio

Ein Einfluss der Interaktionsvariablen konnte nicht gezeigt werden. Es ergab sich die unten aufgelistete Hazard Ratio, d. h. die Wahrscheinlichkeit pro Zeiteinheit, dass eine Person innerhalb eines Intervalls das Zielereignis (hier: Therapieerfolg) erfährt:

$\text{Exp}(B) = 1,096$ , d. h. Chance  $(1,096 - 1)$  für 1 steigt 9,6 %

Steigt die UR um eine Einheit an, so bedeutete dies eine um 9,6 % erhöhte Chance auf einen Therapieerfolg. Beziehungsweise, da es sich um eine kontinuierliche Variable handelt, um einen Lebenszeitgewinn von ca. drei Tagen pro UR-Einheit.

Zwei Patienten unserer Studie sind bereits Teil einer zweiten Serie. Deren Eingangs-UR lag für Patient A bei 5,77 und für Patient B bei 11,86. Die sich daraus ergebenden Chancen lagen für einen Erfolg bei dem 1,7-fachen respektive 3-fachen (Abb. 21).

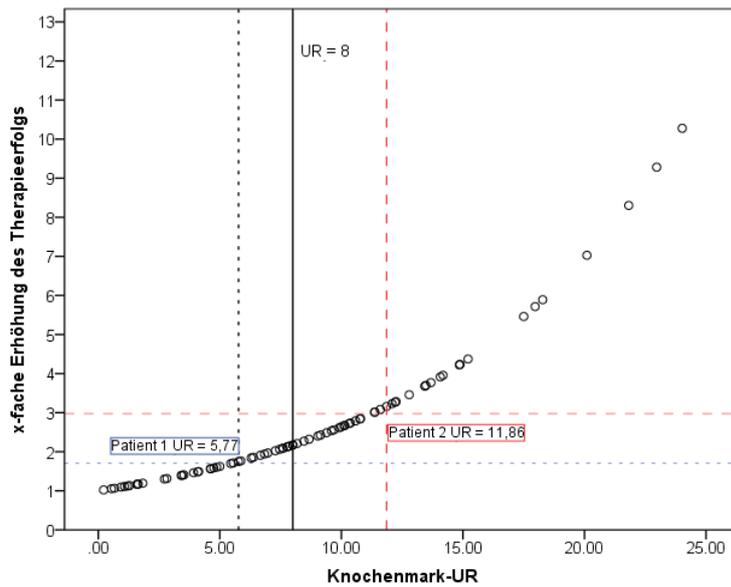
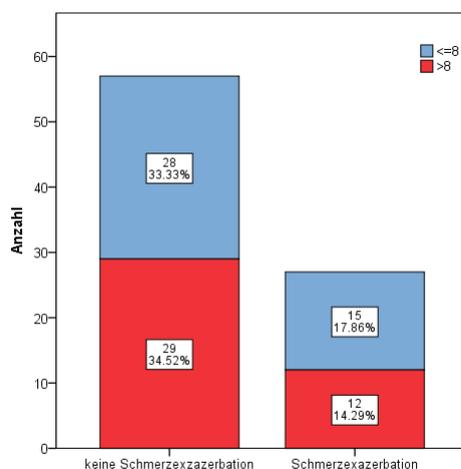


Abbildung 21: Logistische Darstellung des Knochenmark-UR, UR Uptake-Ratio

#### 4.4 Lebensqualität

Abschließend stellte sich noch die Frage, welchen Einfluss ein tendenziell höherer Speicherquotient in der ISR auf Aspekte der Lebensqualität hat. Generell wiesen Patienten mit einer  $UR \leq 8$  prätherapeutisch eine stärkere Abgeschlagenheit auf mit einem Median bei 3 ( $n = 43$ ) liegend, im Vergleich zu einer  $UR > 8$  ( $M = 2$ ,  $n = 39$ ) lag der Median so um einen Punkt höher. Signifikant stellte sich dieser Aspekt vor dem fünften Zyklus der Therapie dar. Während bei Patienten  $\leq 8$  ein Median von 4 ermittelt wurde, lag dieser bei Probanden  $> 8$  bei 2 ( $p = 0,015$ ). Zu einer Schmerzexazerbation, im Vergleich der beiden letzten Applikationen zueinander, kam es bei 27 (32 %) Patienten. In der Abbildung 22 ist der Einfluss der UR auf die Schmerzverstärkung dargestellt. Somit zeichnete sich ein positiver Trend einer besseren Lebensqualität mit einer höheren KM-Reserve ab.



	Schmerzexazerbation		n	p
	nein	ja		
UR				0,644
$\leq 8$	28	15	43	
$> 8$	29	12	41	
	57	27	84	

Abbildung 22: Schmerzexazerbation in Bezug auf die UR ( $\leq 8$ ), UR Uptake-Ratio

## 5. Diskussion

In Anbetracht der Initialdiagnose PCa sind unabhängige Prognosefaktoren für Mortalität und Progress wie Alter, PSA, TNM-Klassifikation, ECOG und Gleason-Score klar definiert (Sun et al. 2018). Doch wie könnte sich ein gutes prognostisches Modell bei fortgeschrittener metastasierter Erkrankung im Hinblick auf das Überleben und die Lebensqualität in einer palliativen Situation darstellen?

Erfahrungen zeigen, dass nicht alle Patienten gleichermaßen von einer Ra-223-Cl<sub>2</sub>-Behandlung profitieren. Eine Herausforderung der vorliegenden Arbeit ist es begünstigende Faktoren für das Ansprechen herauszuarbeiten und so die Indikationsprüfung zu verbessern. Um Patienten mit einer höheren Vulnerabilität des KM gegenüber einer Radionuklidtherapie besser stratifizieren zu können, führten wir eine prätherapeutische KMS durch. Vor allem fokussierten wir uns auf die Etablierung einer quantitativen Auswertung der KMS. Bereits im Jahr 1984 beschrieben Munz et al. eine semiquantitative Methode zur Beurteilung des KM mittels ROI-Technik (Munz 1984). Allerdings wurde das KM von bereits bestrahlten Patienten als nicht beurteilbar eingestuft. Im Gegensatz dazu geben unsere Ergebnisse Hinweise darauf, dass auch ein funktionseingeschränktes KM der ISR ein Korrelat für das blutbildende System bei Patienten mit mCRPC abbildet. Zur Verdeutlichung erfolgte die Erhebung eines Vorhersagewertes in Höhe einer UR von 8 und die Einteilung des Studienkollektiv in zwei Gruppen (UR ≤ 8/ > 8). Verglichen mit den altersadjustierten Normwerten von Huić et al. entsprach der ermittelte Cut-Off von 8 eher der Gruppe der 40 bis 59-jährigen, den er in seiner Studie mit 7,5 bezifferte (Huić et al. 1997). Allerdings schloss das Patientenkollektiv von Huić et al. Patienten mit Prostatakrebs und vorheriger Radiatio aus (Huić et al. 1997).

In Übereinstimmung mit einer retrospektiven Studie der Arbeitsgruppe Etchebehere et al., die 110 Patienten (medianes Alter 69 Jahre) einschloss, beendeten in unserer Klinik 63 (59,4 %) der insgesamt 106 Patienten (medianes Alter 72 Jahre) die komplette Therapie. Bei obengenannter Studie war der Anteil mit 58 (53 %) Patienten in etwa vergleichbar (Etchebehere et al. 2016). In Kiel unterbrachen 43 (40,6 %) der behandelten Personen die geplante Serie von sechs Zyklen. Dagegen waren es 390 (35 %) von 614 Patienten in der ALSYMPCA-Interventionsgruppe, die ein medianes Alter von 71 Jahren aufwiesen (Vogelzang et al. 2017) und 48 (44 %) der 110 Patienten in der Arbeitsgruppe von Etchebehere (Etchebehere et al. 2016). Somit ähnelten sich unsere Eigenschaften der Patienten mit denen anderer Studien.

### 5.1 Prognostische Faktoren

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass Ra-223-Cl<sub>2</sub> einen klaren Vorteil bei der Behandlung eines mCRPC bietet, obgleich wir keine Placebo-Gruppe aufweisen konnten. Das mediane OS der Zulassungsstudie ALSYMPCA lag bei 14,9 und somit 0,9 Monate über

unserem OS von 14 Monaten (Parker et al. 2013). Diese Diskrepanz könnte möglicherweise aus einem fortgeschrittenem Krankheitsstadium des in unsere Studie eingeschlossenen Patientenkollektivs bedingt sein. Noch ein wenig niedriger lag das OS von Etchebehere in Höhe von 11,7. Ein Anstieg der Anzahl an Zyklen ( $p < 0,001$ ), ein PSA-Ansprechen nach zwölf Wochen ( $p = 0,016$ ), die Einnahme von Abirateron ( $p = 0,012$ ), sowie ein KM-Verteilungsmuster der Gruppe I ( $p < 0,001$ ) reduzierte das Risiko zu versterben im multivariaten Modell unserer Daten signifikant. Der Einfluss der Anzahl der Therapiezyklen auf das OS bestätigte sich bereits in weiteren Studien sowie über Folgestudien unter Verwendung der ALSYMPCA-Daten, in denen beispielsweise ein Überlebensvorteil von 11,7 Monaten bei Erhalt von mindestens fünf Gaben erreicht wurde (Saad et al. 2016b). Die vorliegenden Resultate zeigen, dass bereits mindestens vier Injektionen einen Vorteil von 14,2 Monaten gegenüber Patienten mit ein bis drei Zyklen generieren. Bei Patienten, die die Therapie mit mindestens vier bis zu sechs Zyklen abschlossen, reduzierte sich das Risiko zu versterben um das 9,9-fache ( $p < 0,001$ ). Weiterhin konnte eine steigende KM-Reserve mit reduzierter Abgeschlagenheit und geringer Schmerzverstärkung assoziiert werden. Etchebehere et al. etablierten, dass eine steigende Anzahl an Injektionen Schmerz-Scores ( $p = 0,041$ ) und AP-Spiegel ( $p < 0,0001$ ) positiv beeinflussen (Etchebehere et al. 2016). Der signifikante Einfluss der AP-Werte konnte im Kieler Kollektiv nicht bestätigt werden. Zu beachten ist, dass im Gegensatz zu Etchebehere et al. der AP-Referenzbereich um 17 U/l ( $< 146$  U/l) geringer auf  $\leq 129$  U/l festgelegt wurde. Die unterschiedlichen strengen Grenzwerte könnten möglicherweise zur Überbewertung einiger Faktoren führen.

Hinsichtlich des Therapieerfolges, der sich über das Erreichen des medianen Überlebens über 14 Monate definierte, galt folgender Marker als prognostisch günstig: die UR ( $p = 0,027$ ). Anhand unserer Studie wurden somit fünf Faktoren (Anzahl an Zyklen, PSA-Ansprechen, Abirateron, KM-Verteilungsmuster der Gruppe I, UR) identifiziert, die in einer multivariaten Analyse mit einem prognostischen Vorteil assoziiert waren. Multivariate Analysen anderer Studien ergaben signifikante Einflüsse einer vorherigen Chemotherapie ( $p = 0,027$ ),  $< 5$  Knochenmetastasen ( $p = 0,014$ ) und Baseline-AP  $< 115$  U/l ( $p = 0,0013$ ) (Wong et al. 2017). Diese prädiktiven Faktoren konnten anhand dargelegter Fakten nicht bestätigt werden. Zwar zeigten sich Überlebensvorteile in univariaten Analysen von 1,5 Monaten ohne stattgehabte Chemotherapie ( $p = 0,645$ ), von zehn Monaten mit einem BSI  $\leq 1$  ( $p = 0,107$ ) und von 9,4 Monate mit einer AP  $\leq 129$  U/l ( $p < 0,001$ ), doch konnte keine Signifikanz in multivariaten Analysen z. B. hinsichtlich der AP-Werte bestätigt werden. Im Kontrast zu unseren Resultaten stellte sich durch die Arbeitsgruppe von Poulsen et al. mit vergleichenden Patienteneigenschaften ein signifikanter Bezug ( $p < 0,0001$ ) zum OS gegenüber dem BSI heraus (Poulsen et al. 2016).

## 5.2 Myelotoxizität der Ra-223-Cl<sub>2</sub>-Therapie

Die systemische Therapie mit Ra-223-Cl<sub>2</sub> zeigte anhand der dargestellten Ergebnisse eine gute Verträglichkeit und korrelierte mit einer geringen hämatologischen Toxizität im Verlauf der sechs Therapiezyklen. Das Vorliegen einer initialen Anämie sowie Thrombozytopenie resultiert häufig aus der bestehenden Progression der Erkrankung (Nieder C. 2010). Verglichen zur Zulassungsstudie ALSYMPCA lag beispielsweise der prozentuale Anteil der Grad 2 bis 4 Thrombozytopenien nach Kriterien der CTCAE bei unseren Analysen mit 2 % deutlich unter der publizierten Rate von 12 % des ALSYMPCA-Kollektivs (Vogelzang et al. 2017). Am Ende der Therapie entwickelten zwei (3 %) Patienten eine vorübergehende Grad 1 Thrombozytopenie und ein (2 %) Patient eine Grad 2 Thrombozytopenie. Dagegen berichten Etchebehere und Kollegen bei jeweils zehn (11 %) Patienten über eine Grad 3 und 4 Thrombozytopenie, die in der vorliegenden Studie keine Bestätigung fand. Die Thrombozytopenie könnte durch die endogene Strahlung forciert werden. Außerdem haben Thrombozyten den höchsten Zellumsatz und sind daher besonders strahlensensibel (Lambert et al. 2011).

Vor dem ersten Ra-223-Cl<sub>2</sub>-Zyklus zeigten zwölf von 106 Patienten einen Hb-Wert unter 10 g/dl und entsprach damit der Anzahl von Etchebehere mit 13 von 110 Patienten (Etchebehere et al. 2016). Nach maximal 6,5 Wochen wurde der Nadir des Hb-Wertes in der Arbeitsgruppe von Etchebehere erreicht (Etchebehere et al. 2016). Wohingegen unser Kollektiv seinen maximalen Nadir im Durchschnitt erst vor dem sechsten Zyklus erreichte. Nach fünf Therapiezyklen zeigte sich bei einem (2 %) Patienten eine Grad 3 Anämie. Niemand bildete eine Grad 4 oder höhergradige Anämien aus. Insgesamt betrug die Anämie-Rate aller Grade 36 %. Die Anzahl der Grad 3 und 4 Anämien mit Assoziation zur Thrombozytopenie lag in der Studie von Etchebehere et al. mit 16 (17 %) Patienten weit über unseren Resultaten. Zu beachten ist, dass im Gegensatz zu unserer Studie die Anwesenheit von viszerale Metastasen kein Ausschlusskriterium in der Studie von Etchebehere darstellte. Im Follow-Up der ALSYMPCA-Studie bestätigten sich in etwa unsere Ergebnisse bezüglich der Grad 2 – 4 Anämie mit 21 % im Vergleich zu ALSYMPCA mit einer Grad 3 Anämie mit bis zu 13 %. Die Anämie ist eine bekannte Begleiterscheinung von Patienten mit mCRPC, eine Leukopenie und/oder Thrombozytopenie findet sich seltener (Geenen et al. 1996). Generell konnten wir adverse hämatologische Effekte am Ende der Therapie nur bis Grad 3 beobachten. Eine Grad 3 und 4 Neutropenie konnten im Gegensatz zur Zulassungsstudie mit 2 % (Vogelzang et al. 2017) in dieser Studie nicht bestätigt werden.

Unter Betrachtung der Entwicklungsdynamik des Hb-Wertes bezogen auf das Gesamtkollektiv fiel auf, dass der mediane Hb-Wert initial von 12,2 g/dl auf 11,4 g/dl am Ende der Therapie sank und im Follow-Up stagnierte. Das entsprach in etwa den Ergebnissen der ALSYMPCA-

Studie mit 12,2 g/dl, 11,4 g/dl und 10,8 g/dl (Vogelzang et al. 2017). Die Anzahl der NG reduzierte sich wie auch in der Zulassungsstudie (Vogelzang et al. 2017) nach dem ersten Zyklus moderat und regenerierte sich im Verlauf des Follow-Up. Auch eine bereits beschriebene Entwicklungsdynamik der Blutplättchen fand anhand unserer Daten Bestätigung. Zu Beginn lagen die Thrombozytenmittelwerte bei  $250 \times 10^9/l$ , am Therapieende bei  $200 \times 10^9/l$  und im Follow-Up konnte eine posttherapeutische Steigerung auf  $225 \times 10^9/l$  erhoben werden. Obwohl der Zeitraum des Follow-Up im Vergleich zur ALSYMPCA-Studie mit drei Jahren in dieser Studie lediglich drei Monate betrug, konnten die Daten der weitaus größeren randomisierten Studie bestätigt werden. Insgesamt bekräftigte die Studie die geringe Myelotoxizität einer Behandlung mit Ra-223-Cl<sub>2</sub> (Parker et al. 2013).

Die häufigste Nebenwirkung in unserer Studie bestand wie bereits erwähnt im Auftreten einer Anämie. Der mittlere Basiswert des Hb-Spiegels von 12,3 g/dl implizierte, dass bereits viele Patienten mit einer bestehenden Anämie in die Therapie starteten. Derzeitige Empfehlungen besagen, dass bei Einstieg in eine Ra-223-Cl<sub>2</sub>-Behandlung der Hb-Wert über 10 g/dl liegen sollte. Die Leukopenie ist mit 34 % die zweithäufigste UAW. Am dritthäufigsten mit 22 % litten Patienten an einer Neutropenie, die bei einer Behandlung mit Ra-223-Cl<sub>2</sub> gemeinhin vorkommt (Vogelzang et al. 2017).

Die Analyse über eine logistische Regression identifizierte signifikante Baseline-Prädiktoren hinsichtlich einer UR über 8 und der Wahrscheinlichkeit eine gute prätherapeutische KM-Reserve aufzuweisen. Ein höherer Baseline-Hb-Wert erhöhte die Wahrscheinlichkeit einer guten KM-Reserve um 64,3 % ( $\text{Exp}(B) = 1,643$ ;  $p = 0,005$ ). Invers dazu verhielt sich der Lymphozyten-Spiegel, indem ein höherer Lymphozyten-Wert die relative Wahrscheinlichkeit einer UR über 8 um 6,3 % vermindert ( $\text{Exp}(B) = 0,937$ ;  $p = 0,049$ ). Nicht nur die Baseline-Faktoren wurden analysiert, sondern auch die Verlaufsparemeter vor der dritten Applikation. In diesem Fall bestätigte sich ein starker positiver Effekt hinsichtlich hoher Hb-Spiegel und einer guten KM-Reserve ( $\text{Exp}(B) = 5,196$ ;  $p = 0,002$ ).

In Bezug auf die im Rahmen der vorliegenden Studie ermittelte UR nahmen die Hb-Werte prätherapeutisch um 11 % höhere Werte an als bei einer geringeren KM-Reserve  $\leq 8$  ( $p = 0,001$ ). Einen noch stärkeren Einfluss der KM-Reserve zeigte die Anzahl der NG vor dem dritten Therapiezyklus mit 33 % höheren Blutspiegeln gegenüber einer UR unter 8 ( $p = 0,005$ ). Im Langzeit-Follow-Up der ALSYMPCA Studie entwickelten < 3% eine Myelosuppression und eine Person eine aplastische Anämie (Parker et al. 2017). Durch Einteilung des KM-Verteilungsmusters und dessen Subgruppen wurde deutlich, dass Patienten mit einer UR > 8 zu 73 % in die Gruppen I und II eingruppiert wurden, während Patienten mit einer UR  $\leq 8$  sieben Mal wahrscheinlicher in die prognostisch schlechteren Gruppen III – V zugeordnet wurden.

Besonders hervorzuheben ist, dass die hier etablierte Methode zur Bestimmung der UR bzw. der KM-Reserve stark mit hämatologischen Parametern korrelierte und zukünftig als prädiktiver Marker eingesetzt werden könnte.

### 5.3 AP- und PSA-Ansprechen

Maligne Manifestationen des Knochens und des KM können erhöhte Werte für die AP und LDH aufweisen und während einer Ra-223-Cl<sub>2</sub>-Behandlung als Tumorverlaufsmarker dienen (Sartor et al. 2017). Hinsichtlich dieser biochemischen Parameter zeigte sich, dass der AP-Wert im Serum bei vorliegender UR von über 8 um 42 % signifikant niedrigere Werte annahm ( $p = 0,030$ ). Als biochemischer Verlaufsparemeter stellte sich die LDH ebenfalls als praktikabel heraus ( $p = 0,034$ ). Das PSA hingegen zeigte keine signifikanten Veränderungen in Abhängigkeit von der KM-Reserve. Entgegen anderer Studien korrelierte der BSI signifikant mit biochemischen Parametern wie dem PSA (Poulsen et al. 2016; Wakabayashi et al. 2013).

Das biochemische Ansprechen (PSA und AP-Spiegel) in der Woche zwölf, sprich vor dem dritten Zyklus, entsprach in etwa den Ergebnissen der Zulassungsstudie. PSA- und AP-Spiegel sanken um > 25 % respektive > 30 % bei insgesamt 16 (20,5 %) und 39 (50 %) der Patienten vs. 16 % und 47 % in der ALSYMPCA-Studie (Parker et al. 2013). Die mediane Zeit bis zum AP-Anstieg betrug im Vergleich zu ALSYMPCA 3,0 vs. 7,4 Monate (Parker et al. 2013). Ein Ansprechen auf den AP-Spiegel wurde anhand unserer Daten bereits nach einem Monat erreicht und trat gemeinsam mit einem PSA-Anstieg nach einem Monat auf, der in der Zulassungsstudie erst nach 3,6 Monaten zu verzeichnen war (Parker et al. 2013). Eine mögliche Erklärung könnte das Flare-Phänomen nach einer Ra-223-Cl<sub>2</sub>-Applikation darstellen (McNamara und George 2015). Diese Hypothese wurde durch die Verlaufsanalyse der PSA-Werte bestätigt. Vor der dritten Ra-223-Cl<sub>2</sub>-Behandlung stieg das PSA signifikant um 45 % gegenüber des Ausgangswertes an. McNamara und Kollegen hingegen beschrieben in einem Case Report eine Steigerung des PSA-Wertes um 66 % nach der ersten Applikation. Außerdem reagierte eine kleine Gruppe unserer Patienten im Verlauf der Therapie mit einer nicht signifikanten Schmerzzunahme. Eine mögliche Erklärung für dieses Phänomen könnte die Tumolyse mit einem dazu korrespondierenden Therapieansprechen darstellen (McNamara und George 2015). Brasso et al. berichtete erstmalig, dass Patienten mit einer PSA-Abnahme > 30 % bei Behandlung mit Enzalutamid ein längeres OS aufweisen als ohne PSA-Ansprechen nach vier Wochen (11,4 vs. 7,4) (Brasso et al. 2015). Diese Beobachtung konnte mit den erhobenen Daten nach Beginn einer Ra-223-Cl<sub>2</sub>-Therapie sowohl für Enzalutamid (29,2 vs. 12,9 Monate) als auch für Abirateron (32,0 vs. 19,9 Monate) bestätigt werden. Rescigno et al. dagegen erzielten ebenfalls einen Überlebensvorteil von 10,7 Monaten mit Abirateron im Falle eines PSA-Ansprechens nach vier Wochen ( $p < 0,0001$ ) (Rescigno et al. 2016).

#### 5.4 Einfluss des Alters und des BMI auf die Knochenmarkreserve

Das Risiko an einem PCa im Alter von 65 Jahren innerhalb der nächsten zehn Jahre zu erkranken beträgt 5,1 % (Robert-Koch-Institut 2015/2016). Das Alter ist nicht nur ein wichtiger Risikofaktor für die Entstehung eines PCa, sondern auch ein relevanter Prognosefaktor bei Erstdiagnose (Belz 2016). Insgesamt liegt das Sterberisiko der 75-jährigen bei 3,9 % und ist damit in dieser Alterskategorie am höchsten (Robert-Koch-Institut 2015/2016). In Bezug auf das mCRPC schien ein Alter von < 65 Jahren in unserer Studie weder einen lebensverlängernden Effekt (Alter > 65 vs. < 65;  $p = 0,504$ ) noch einen Einfluss auf das Therapieansprechen zu zeigen. Allerdings ist unser Patientengut im Hinblick auf die fortgeschrittene Erkrankung als auch auf das Alter vorselektioniert. Das KM-Verteilungsmuster ist zweifelsohne altersabhängig. Da die zentripetale Verteilung des roten KM jedoch weitestgehend mit dem 25. Lebensjahr abgeschlossen ist und Veränderungen im Erwachsenenalter deutlich langsamer verlaufen (Blebea et al. 2007), ist diese Tatsache hier eher von untergeordneter Relevanz. Betrachtet man die Rekonversion des Fettmarks in aktives Mark, so stellt sich eine Abhängigkeit mit pathologischen Prozessen dar (Poulton 1993). Interessanterweise wurden bei Rauchern und adipösen Menschen benigne KM-Hyperplasien beobachtet (Poulton 1993). Ob sich dieses Phänomen durch eine Gewebehypoxie erklären lässt, ist nicht abschließend geklärt. Rauchen wurde als Risikofaktor im Rahmen dieser Studie nicht evaluiert, wohingegen eine Analyse des BMI erfolgte. Im Median lag der BMI bei 26,8 mit einer großen Spannweite von 19,1 – 42,3. Diesbezüglich lag eine ausgeprägte Heterogenität des Patientenkollektivs vor und es ließen sich keine signifikanten Schlüsse hinsichtlich eines lebensverlängernden Vorteils ziehen. Festzuhalten ist, dass das Alter zweifellos die Wahrscheinlichkeit erhöhte, eine Diversität an Therapien erfahren zu haben und so eine multifaktoriell bedingte Vorschädigung wahrscheinlich macht. Eine Altersadjustierung der UR wie in der Arbeitsgruppe um Huić et al. (Huić et al. 1997) war demzufolge nicht erforderlich. Der Speicherquotient nimmt laut Huić und Mitarbeitern mit dem Alter ab. Begründet wird dieser Zusammenhang mit der bereits erwähnten altersbedingten Biodistribution und mit einem abnehmendem Blutfluss durch das KM im Alter (Huić et al. 1997). Zwischen dem 20. und 55. Lebensjahr scheint der Blutfluss im proximalen Femur laut Lahtinen mit  $8,3 \pm 1,4$  ml/100g/min konstant zu sein. Ab einem Alter von 55 Jahren beginnt er abzunehmen. Ausgehend von folgender Formel nach Lahtinen „red-marrow blood flow“ RMBF (ml/100g/min) =  $-0,14 \times \text{Alter} + 24,5$  beträgt der RMBF 14,28 ml/100g/min bei einem 73-jährigen Patienten unserer Studie. Der RMBF ist so um 30 % geringer als bei einem 25-jährigen (Lahtinen 1981).

#### 5.5 Beeinflussung der Knochenmarkreserve durch eine stattgehabte Radiatio

In der Zulassungsstudie ALSYMPCA erhielten lediglich 16 % der Studienteilnehmer prätherapeutisch eine EBRT (Parker et al. 2013). Somit war in der Studie von Parker et al. aus

dem Jahr 2013 eine der Möglichkeiten zur Behandlung von ossären Metastasen unterrepräsentiert. In der vorliegenden einarmigen Studie hingegen wurden 73 % der Patienten vor Beginn der Ra-223-Cl<sub>2</sub>-Behandlung bestrahlt. Eine post-hoc-Analyse im Rahmen einer Phase-III-Studie von Patienten, die eine begleitende EBRT erhielten, konnten kaum adverse Effekte hinsichtlich einer Myelosuppression festgestellt werden (Finkelstein et al. 2015). Obwohl die Anzahl der Erythrozyten in unseren Analysen prätherapeutisch bei 77 % der Radiatio-positiven Patienten unter dem Referenzbereich lag, hatte eine Strahlentherapie keinen signifikant negativen Einfluss auf den Verlaufswert während der Therapie. Laut unseren Analysen wurde ein Einfluss auf die Anzahl der NG im Follow-Up deutlich. Beobachtet wurde ein signifikant geringerer Anteil der NG ( $p = 0,019$ ) in der Radiatio-positiven Gruppe im Vergleich zum Ausgangswert. Außerdem unterschieden sich die relativen Lymphozyten-Werte sowohl am Tag null als auch bis zum Tag 120 signifikant in Abhängigkeit einer vorherigen Radiatio. Generell schien der negative Einfluss einer vorherigen externen Bestrahlung gering zu sein, denn der überwiegende Radiatio-positive Patientenanteil befand sich im Bereich der Richtwerte für eine Ra-223-Cl<sub>2</sub>-Behandlung. Hinsichtlich eines OS ( $p = 0,748$ ) oder des Therapieerfolgs ( $p = 0,643$ ) ließen sich keine Trends bezüglich einer stattgehabten Radiatio erkennen. Die Radiotherapie ist wohl auch weiterhin Mittel der ersten Wahl zur Behandlung von lokalisierten, nicht generalisierten metastatisch bedingten Knochenschmerzen.

Probanden der vorliegenden Arbeit erhielten im Rahmen der EBRT im Schnitt eine kumulative Gesamtdosis von etwa 66,6 Gy. Untersuchungen einer Studie aus dem Jahr 2017 ergaben, dass Patienten mit einer perkutanen pelvinen Bestrahlungsdosis über 70 Gy höhergradige Leukopenien oder auch verminderte Hb-Werte nach 60 Monaten im Follow-Up entwickelten. In den meisten Fällen ergab sich eine Grad 1 Myelosuppression (Luo et al. 2017). Die Folgen einer externen sowie inneren Radiatio wie der Ra-223-Cl<sub>2</sub>-Therapie auf das KM und Blutzellsubpopulationen sind noch nicht abschließend geklärt. Auch das Verhalten im peripheren Blut steht weiter im Fokus wissenschaftlicher Forschung. Vermutlich verhalten sich Erythrozyten und Thrombozyten, aber nicht so deren Vorstufen, strahlenresistenter als vermutet (Heylmann et al. 2014). Schlüssige und fundierte Angaben zu den Granulozyten fehlen bisher in der Literatur. Als bewiesen gilt die Suppression der Hämatopoese als ernstzunehmender toxischer Nebeneffekt einer Radiatio (Heylmann et al. 2014). Da eine systemische Radionuklidtherapie als eine interne Bestrahlung angesehen werden kann, kann es auch hier zu einer Beeinträchtigung hämatopoetischer Progenitorzellen kommen. Die myelodepressive Wirkung einzelner systemischer Radionuklidtherapien wie z. B. einer palliativen Knochenschmerztherapie mit einem  $\beta$ -Strahler wie z. B. Sm-153-EDTMP ist hinreichend bekannt (Dispenzieri et al. 2010), insbesondere in Abhängigkeit von einer myelodepressiven Vorbehandlung (Buchmann et al. 2002). Bei Leukämien ist ggf. auch eine Radioimmuntherapie mit myeloablativem Konzept möglich. Bei der Radionuklidtherapie mit

Ra-223-Cl<sub>2</sub> ist die eingesetzte Dosis zwar geringer, aber ausreichend, um Effekte auf das KM ausüben zu können. Pro Gabe Ra-223-Cl<sub>2</sub> erhält das KM eine Dosis von ca. 0,555 Gy. Kashiwakura et al. stellten fest, dass unreife CFU-Megakaryozyten vor allem beim männlichen Geschlecht bereits ab einer Strahlendosis von 0,56 – 0,77 Gy radiosensitiv reagieren (Kashiwakura et al. 2000). Dagegen zeigen reife CFU-Megakaryozyten erst ab 0,86 – 1,12 Gy eine erhöhte Vulnerabilität (Kashiwakura et al. 2000). Die Thrombozytenwerte unserer Patienten sanken im Verlauf moderat auf 84 % des Ausgangswertes ab. Unsere Untersuchungen zeigten auch, dass die Erythrozyten und das korrespondierende Hämoglobin, mit einer Abnahme um 11 % vom Ausgangswert, die geringste Toxizität hinsichtlich der systemischen Radionuklidtherapie zeigten. Im Gegensatz zu den Thrombozyten und NG kam es in diesen Zellreihen nicht zu einer Regeneration im Follow-Up. Diese Beobachtung könnte durch die relativ lange Lebenszeit der Erythrozyten von 120 Tagen im Blut erklärt werden. Weiterhin kann auch das Fehlen des Zellkerns und somit die nicht stattfindende Schädigung durch Doppelstrangbrüche der DNA mit anschließender Apoptose die verzögerte und geringere Reaktion sowohl der Erythrozyten als auch der Thrombozyten auf das  $\alpha$ -Strahlen-emittierende Medikament Xofigo<sup>®</sup> erklären. Bereits im Jahr 1983 wurde der Effekt einer kumulativen Bestrahlungsdosis von 35 Gy auf das Rückenmark bei Patienten mit diagnostiziertem Medulloblastom untersucht. Es zeigte sich, dass Lymphozyten mit der stärksten Abnahme auf 20 % des Basiswertes absanken, darauffolgend sanken die NG auf 50 %, die Thrombozyten auf 70 % ab (Plowman 1983). Die Erythrozyten hingegen reagierten mit einem geringfügigen Abfall (Plowman 1983). Im Vergleich dazu entwickelte unser Patientenkollektiv zunächst einen reaktiven Anstieg der Lymphozyten auf 113 % um dann ab dem zweiten Zyklus konsekutiv auf 79 % abzufallen. Die Werte der Arbeitsgruppe von Plowman et al. stiegen innerhalb von zwei Monaten wieder auf ihre Ausgangswerte an. Zum einen handelte es sich um eine andere maligne Erkrankung, und um eine externe Radiatio (Plowman 1983). Zum anderen war das Patientenkollektiv deutlich jünger (Plowman 1983). Hinsichtlich der NG ergaben sich bei uns prozentuale Senkungen um 24 % nach dem fünften Zyklus. In der Follow-Up-Untersuchung regenerierte sich die Anzahl der Granulozyten auf bis zu 92 % des Ausgangswertes.

Letztlich ist festzuhalten, dass das Stammzellkompartiment im KM unterschiedliche radiosensible Eigenschaften besitzt (Heylmann et al. 2014). Wohingegen wir eine vermutete Radioresistenz der Lymphozyten nicht feststellen konnten (Heylmann et al. 2014). Die in seltenen Fällen unserer Studie beobachtete akute Hämatoxizität der Ra-223-Cl<sub>2</sub>-Behandlung ist vermutlich auf die direkte systemische Strahlenschädigung im peripheren Blut zurückzuführen. Thrombozyten und Erythrozyten im peripheren Blutbild reagieren durch die fehlende DNA-Strangbruchwirkung des Ra-223 weniger empfindlich (Bruland et al. 2006). Durch die geringe Eindringtiefe des  $\alpha$ -Strahlers wird zudem die Mikroumgebung des KM

geschont und die Hämatotoxizität ist in Abhängigkeit vom Ausgangszustand gering ausgeprägt (Bruland et al. 2006). Erfolgt eine EBRT während der Ra-223-Cl<sub>2</sub>-Behandlung konnten Etchebehere et al. einen signifikanten Einfluss auf das KM nachweisen ( $p=0,009$ ) (Etchebehere et al. 2016). Eine prätherapeutisch vor der Ra-223-Cl<sub>2</sub>-Behandlung durchgeführte Radiatio übte wie auch bei uns keinen Einfluss auf das Überleben aus.

### 5.6 Einfluss einer vorherigen Chemotherapie auf die Knochenmarkreserve

Docetaxel sowie Cabazitaxel kann insbesondere bei später Gabe im Verlauf der Erkrankung eine Anämie induzieren (De Bono et al. 2010). In der retrospektiven Studie von Etchebehere et al. erhielten neun (8 %) Patienten eine begleitende Chemotherapie. Die Anzahl im Kieler Kollektiv lag bei 43 (41 %) Patienten und ähnelte damit eher dem ALSYMPCA-Interventionskollektiv mit 352 (57 %) Patienten und repräsentiert so die Zielpopulation. Die Arbeitsgruppe von Etchebehere konnte keinen signifikanten Einfluss hinsichtlich einer eingeschränkten KM-Funktion feststellen (Etchebehere et al. 2016). Weiterhin konnten keine signifikanten Überlebensvorteile einer vorherigen Chemotherapie erhoben werden. In der Zulassungsstudie galt eine vorherige Docetaxel-Therapie als prädiktiver Faktor ( $OR = 2,16$ ;  $p = 0,35$ ) einer Ra-223-Cl<sub>2</sub>-Behandlung (Vogelzang et al. 2017). In dieser Studie zeigte sich in Bezug auf das OS kein signifikanter Einfluss und hinsichtlich der Blutparameter ein geringer Einfluss einer vorangegangenen Chemotherapie. Hoskin et al. publizierten in Kooperation mit ALSYMPCA einen Überlebensvorteil von 1,7 Monaten Chemotherapie-naiver Patienten (Hoskin et al. 2014). Anhand unserer Ergebnisse konnten wir einen nicht signifikanten Vorteil von 1,5 Monaten ( $p = 0,645$ ) ableiten. Bei Beurteilung der in dieser Studie erhobenen Blutparameter in Bezug auf eine Chemotherapie zeigten sich im Mittel signifikant höhere PSA-Werte von 289,24  $\mu\text{g/l}$  im Vergleich zur Chemotherapie-naiven Gruppe am Tag 60 in Höhe von 104,09  $\mu\text{g/l}$  ( $p = 0,036$ ). In der chemotherapeutisch vorbehandelten Gruppe reagierten zusätzlich die Hb-Werte verschieden. Vor Beginn der Therapie lag der Hb-Wert der Chemotherapie-naiven Patienten bei 12,6 g/dl, wohingegen in der Chemotherapie-positiven die Werte bei 11,8 g/dl ( $p = 0,037$ ) lagen. Zum dritten Zyklus hin sanken die Hb-Werte der Chemo-negativen Patienten auf den Eingangswert der Chemo-positiven ab ( $p = 0,030$ ). Vogelzang et al. fanden heraus, dass eine vorherige Behandlung mit Docetaxel bei bestehenden niedrigen Hb- und Thrombozytenspiegeln, das Risiko einer Thrombozytopenie erhöht (Vogelzang et al. 2017). Das bestätigten frühere Studien an ALSYMPCA-Probanden, die eine dreifach erhöhte Inzidenz einer Grad 3 bzw. 4 Thrombozytopenien aufwiesen (Vogelzang et al. 2017). Diese Resultate konnten anhand unserer Analysen nicht bestätigt werden.

### 5.7 Einfluss der Androgendeprivations-Therapie auf das Gesamtüberleben

Das OS wurde in unserer Studie im Vergleich zu allen eingesetzten ADTs in der univariaten Analyse sowohl durch Enzalutamid ( $p = 0,014$ ), Abirateron ( $p=0,004$ ) und Bicalutamid ( $p = 0,002$ ) in aufsteigender Reihenfolge begünstigt. Enzalutamid ist ein seit 2012 zugelassener Inhibitor des Androgenrezeptors. In der AFFIRM-Studie lag der Überlebensvorteil nach einer Chemotherapie mit Enzalutamid bei 4,8 Monaten (Scher et al. 2012). Bicalutamid ist strukturverwandt zum Enzalutamid und weist eine geringere Affinität zum Androgenrezeptor auf. Durch die Einnahme von Bicalutamid wurde in Studien ein medianes OS in Höhe von 5,4 Monaten in Chemotherapie-naiven Patienten erzielt (Dijkstra et al. 2016). Betrachtet man das progressionsfreie Überleben ist eine Therapie mit Enzalutamid laut STRIVE- und TERRAIN-Studie mit 19,4 und 15,7 Monaten im Vergleich zu Bicalutamid mit 5,7 vs. 5,8 Monaten zu bevorzugen (Shore et al. 2016; Penson et al. 2016). Gegenteilige Ergebnisse ergaben sich im Hinblick auf adverse Effekte in der TERRAIN-Studie. Es kam in der Bicalutamid-Gruppe deutlich seltener zu Abgeschlagenheit und Schmerzen (Shore et al. 2016). Ergebnisse von Kombinationsstudien von Enzalutamid mit Ra-223-Cl<sub>2</sub> (EnzaRadiCate; NCT02507570, PEACE III; NCT0219482) stehen zum größten Teil noch aus. Eine denkbare Erklärung unserer Ergebnisse könnten zum einen die unterschiedlichen Ansatzpunkte der antihormonellen Therapie sein und zum anderen könnten zusätzliche synergistische Effekte einer Radiatio oder Chemotherapie Einfluss ausüben und dessen heterogene Verteilung auf die Gruppen erklären.

Seit Dezember 2017 gilt der negative Einfluss einer Abirateron-Therapie in Kombination mit Ra-223-Cl<sub>2</sub>-Therapie als gesichert. Es kam zu einer Zunahme an Todesfällen in Höhe von 27 % im Vergleich zu 20 % in der Placebo-Gruppe (Bayer Vital GmbH 2018; Parker et al. 2018; PRAC Pharmacovigilance Risk Assessment Committee 2018). Allerdings unterlag das Patientenkollektiv der ERA-Studie vorab keiner Chemotherapie. Abirateronacetat wurde im Jahr 2011 für den Einsatz beim mCRPC zugelassen und ist ein CYP17-Inhibitor, der Schritte der Androgen (Testosteron)-Synthese hemmt (Vasaitis et al. 2011). Laut COU-AA-301-Studie erzielte eine Therapie mit Abirateron plus Prednison einen Überlebensvorteil von 3,9 Monaten im Vergleich zur Placebogruppe (De Bono et al. 2011). Die eRADicAte-Studie gibt Hinweise darauf, dass eine Kombinationstherapie von Ra-223-Cl<sub>2</sub> mit Abirateron zu einer Verbesserung der Lebensqualität und einer Reduzierung von Schmerzen führt (Shore et al. 2018). Die Aussagekraft der eRADicAte-Studie ist aufgrund einer geringen Teilnehmerzahl (36 Patienten) und eines einarmigen-Studiendesigns gering. Patienten unserer Studie mit Abirateronhistorie waren zu 40 % chemo-positiv und 72 % radiatio-positiv. Im Vergleich dazu waren 26 % bzw. 63 % bei Behandlung mit Bicalutamid und 46 % bzw. 85 % bei Einnahme von Enzalutamid chemo- bzw. radiatio-positiv. Ein Test auf mögliche Interaktion blieb negativ und so konnte ein moderierender Effekt ausgeschlossen werden. Entsprechende vergleichende Beziehungen zur ALSYMPCA-Studie kann man diesbezüglich nicht herstellen, da die Abwesenheit

moderner Hormontherapien wie Abirateron oder Enzalutamid eine der Hauptlimitierungen der ALSYMPCA-Studie sind. In unserer Studie bestätigte sich mithilfe einer multivariaten Cox-Analyse hinsichtlich einer stattgehabten bzw. begleitenden ADT ein Überlebensvorteil für Abirateron ( $p = 0,012$ ). Damit zeigten unsere Daten einen Konsens zur Studie von Etchebehere, die einen Überlebensvorteil für Abirateron aussprachen ( $p = 0,044$ ) (Etchebehere et al. 2016). Der kombinierte Einsatz von Abirateron mit Ra-223-Cl<sub>2</sub> reduzierte das Risiko zu versterben in der Studie von Etchebehere um 77 %, während in unserer Studie das Risiko um 68 % reduziert wurde. Wobei Patienten der vorliegenden Arbeit zum Teil keine Kombinationstherapie erhielten. Dies lag u.a. an der obengenannten Einführung der Kontraindikation einer Kombinationstherapie mit Abirateron plus Prednison laut ERA-223-Studie (NCT020243678). Aufgrund der geringen Fallzahl der Subgruppen kann hier kein allgemeingültiger Schluss gefasst werden.

### 5.8 Etablierung der Methode

Die KMS ist eine etablierte, standardisierte, relativ einfache und noninvasive Methode, die es ermöglicht Informationen über die Verteilung und Funktion des aktiven KM zu erlangen. In Übereinstimmung mit Ivancévic et al. können wir die hohe "target-to-background-ratio" des hier verwendeten MAK sowie eine gute Reproduzierbarkeit der ISR-ROI-Technik (Ivancévic et al. 2002; Becker 1995) unterstreichen. Die Aussagekraft einer ROI im Bereich der thorakolumbalen Wirbelsäule ist möglicherweise aufgrund von Superpositionen mit Leber, Nieren und ggf. der Milz eingeschränkt (Ivancévic et al. 2002). Dieses Problem machte sich bei der Erhebung der UR bezogen auf das Sternum in unserer Studie in vergleichbarer Weise bemerkbar, so dass sich diese Methode im Verlauf der Studie nicht als praktikabel erwies. Aus diesem Grunde wurde die Einzeichnung einer ROI über der ISR bevorzugt. Bei wiederholter Anwendung konnte in früheren Studien eine verstärkte Aufnahmeaktivität der Leber und Milz beobachtet werden (Becker 1995; Munz 1984). Da es sich im Rahmen dieser Studie ausschließlich um eine einmalige Anfertigung einer KMS handelte, konnte dieser Aspekt hier nicht beurteilt werden. Auch das Risiko der Ausbildung von HAMA steigt um 30 % nach wiederholten Injektionen (Becker 1995). Die vorliegenden Ergebnisse repräsentieren eine hohe Reproduzierbarkeit mit geringem Zeitaufwand im Klinikalltag, die durch die Anwendung einer tetragonalen ROI noch vereinfacht werden kann.

Mit Tc-99m-markierten-Hexamethylpropylenaminoxim (HMPAO) kann das blutbildende KM ebenfalls dargestellt werden. Diese Methode bedarf jedoch einer Labor-intensiven Prozedur zur Zellmarkierung (Blebea et al. 2007). Die Quantifizierung der KM-Verteilung mithilfe einer Kombination aus MRT und der FDG-PET wurde von Blebea et al. 2007 beschrieben. Das Konzept basiert zum einen auf der quantitativen SUV-Bestimmung und zum anderen auf der Sequenzanalyse des MRT. So konnten Erkenntnisse über Struktur und Funktion des KM

gewonnen werden. Die Arbeitsgruppe berechnete das Produkt aus der gesamten vertebraalen Aktivität und des Markvolumens. Diese Formel wurde dann auf das rote und gelbe KM angewendet und ergab  $7,9 \pm 1,1 \text{ cm}^3$  bzw.  $2,9 \pm 0,9 \text{ cm}^3$  (Blebea et al. 2007). Die Aussagekraft der genannten Studie ist jedoch mit fünf Teilnehmern eingeschränkt. Hinzukommt der hohe Kostenfaktor der beiden Untersuchungen sowie der deutlich höhere Zeitaufwand für Patient und Personal. Unsere Methode ist hingegen im Vergleich zu einer einerseits kostspieligen Radionuklidtherapie ökonomisch und stellt auch aus Sicht des Strahlenschutzes keine zusätzlich relevante Belastung für die Patienten dar. Neben der nuklearmedizinischen bzw. Hybridbildgebung ist auch die alleinige MRT eine diskutierte Möglichkeit zur Darstellung des KM und dessen komplexen Kompartimenten. Die geringe Spezifität der MRT bezogen auf maligne Erkrankungen des KM reduzieren die Aussagekraft und den therapeutischen Nutzen dieses Verfahrens. Bereits 1997 wiesen Althoeffer et al. daraufhin, dass MRT-Untersuchungen bei KM-Hyperplasien zu falsch-positiven Ergebnissen führen können. Aber auch in einem KM-Szintigramm muss eine hyperplastische Veränderung durch eine Radiatio richtig gedeutet werden. Denn ein im Szintigramm scharf abgrenzbares älteres Bestrahlungsfeld kann einen hyperplastischen Randbereich aufweisen, der falsch als aktives KM gedeutet werden könnte. Deutlich scharf abgrenzbare Bestrahlungsfelder mit Randbetonung im Beckenbereich konnten auch bei uns in Einzelfällen beobachtet werden (Althoeffer et al. 1997). Zusätzlich zu beachten gilt, dass Hämangiome sowie Lipome zu falsch-positiven photopenen Defekten führen können. Althoeffer betonte eine identische Lokalisation bzw. ein korrespondierendes Muster der Läsionen in der MRT und der KMS (Althoeffer et al. 1997). Silva et al. postulierten, dass die MRT eine bedeutende Rolle in Bezug auf das Therapieansprechen spielt und benigne KM-Läsionen während einer Radiatio sowie Chemotherapie detektiert werden können. Eine Konversion von rotem KM in Fettmark stellt sich im T1-gewichteten Bild hyperintens dar. Darüber hinaus kann es schwierig sein eine Rekonversion von einer malignen Läsion, die sich T1-hypointens darstellt, zu unterscheiden (Silva et al. 2013). Die Signalveränderung im KM während und nach einer Radiatio ist allerdings zeit- und dosisabhängig (Silva et al. 2013). Aufgrund der niedrigen Spezifität einer MRT sollten die Ergebnisse für eine definitive Diagnose mit der Klinik und histopathologischen Befunden korrelieren (Silva et al. 2013). Unseren Analysen zufolge kann mit einer Spezifität von 73 % in Bezug auf eine ausreichende KM-Reserve (UR > 8) auf ein prognostisch eher günstiges KM-Verteilungsmuster (I und II) sowie auf eine geringe Anzahl von Läsionen (< 5) geschlossen werden. Die Sensitivität ist mit 53 % allerdings eher gering. Dieses Ergebnis erlaubt Parallelen zur MRT, in der bei nur 47 % der Patienten mit einer zufällig detektierten Diffusionssignalveränderung eine hämatologisch bestätigte Erkrankung detektiert wurde (Spiereings 2014).

Ein randomisiert prospektives Design der vorgestellten Studien würde die Aussagekraft der Ergebnisse erhöhen und den Selektions-Bias minimieren. Nichtsdestotrotz ist eine MRT des gesamten Achsenskeletts zeitkonsumierend und wird wohl eine Szintigraphie auch im Initialstaging nicht ersetzen. Zusammenfassend ist es in dieser Studie gelungen, einen Cut-Off-Wert in Höhe einer UR von 8 für die Befundung einer KMS zu generieren.

### 5.9 Limitierungen der Studie und Schlussfolgerung

Limitiert wird diese Studie durch eine fehlende Placebo-Gruppe und eine fehlende Randomisierung sowie durch die Selektionierung des hier dargestellten Patientenguts. Follow-Up-Daten sowie Rohdaten prätherapeutischer Skelettszintigraphien lagen nicht von allen Patienten vor. Eine KM-Reserve mit einer UR über 8 liegend war mit einer besonders geringen Hämatotoxizität der Ra-223-Cl<sub>2</sub>-Therapie assoziiert. Offensichtlich wurde das OS durch eine ausreichende KM-Reserve unabhängig von EBRT und/oder vorheriger Chemotherapie positiv beeinflusst. Die prognostischen Einflussfaktoren UR ( $p = 0,027$ ), Erhalt von mindestens vier bis sechs Zyklen, PSA-Ansprechen, Einfluss der ADT und ein KM-Verteilungsmuster der Gruppe I bestätigten sich in dieser Studie mit statistischer Signifikanz. Wie groß der Einfluss der ADT ist, muss durch weitere, aktuell laufende Studien geklärt werden. Hervorzuheben ist, dass es mit Hilfe dieser Studie gelungen ist, einen prognostischen Zahlenwert und einen KM-Verteilungsalgorithmus zu generieren. Beide Parameter zusammen können einen wichtigen Beitrag zur Indikationsprüfung leisten. Es stellte sich wie erwartet heraus, dass der BSI eher mit biochemischen und die UR mit hämatologischen Parametern korreliert. Gerade bei älteren, multimorbiden Patienten kann es hilfreich sein nach einem strukturierten Schema eine Indikationsprüfung durchzuführen. In Anlehnung an Droz et al. gehen in unseren Modellvorschlag folgende Parameter ein: BSI, UR, KM-Gruppe und WHO-Performance (Droz et al. 2014). Dieser Synergismus der qualitativen (visuellen) und quantitativen Methoden führte zu folgendem Entscheidungsalgorithmus (Abb. 23).

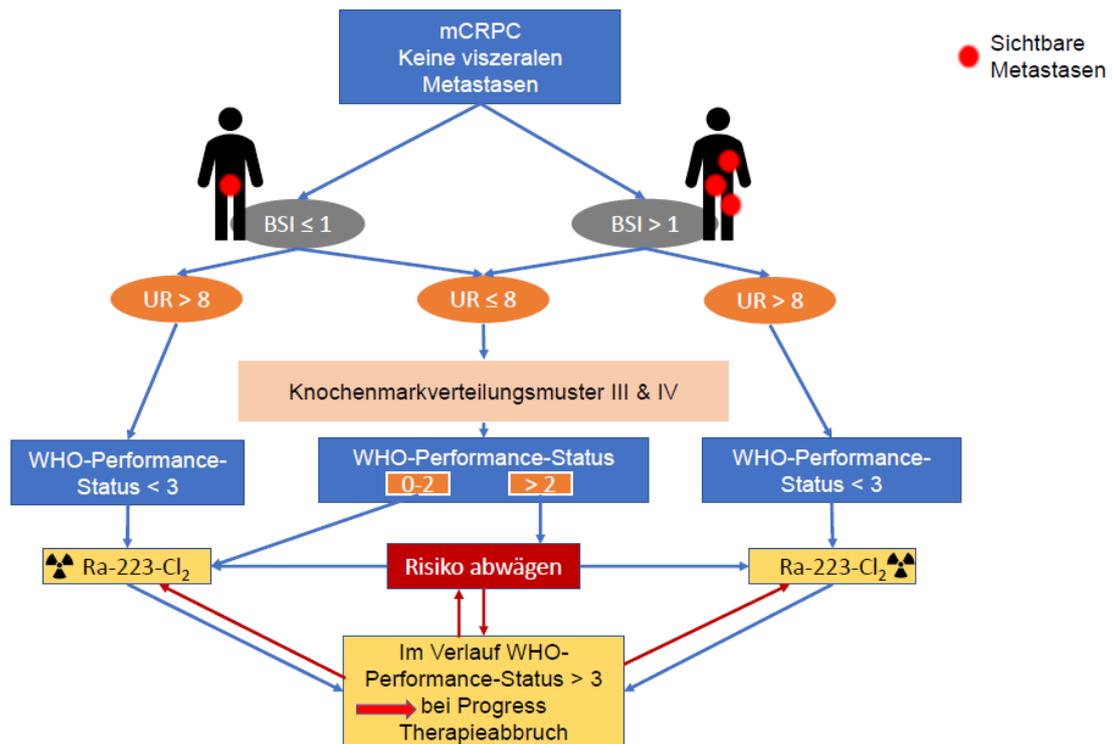


Abbildung 23: Entscheidungsalgorithmus

Die KMS kann nicht dazu beitragen das Leben zu verlängern, sondern vielmehr helfen die UAWs zu vermindern und die vollständige Ra-223-Cl<sub>2</sub>-Behandlung zu erhalten, indem die geeignete Zielpopulation genauer definiert werden kann. Auch hinsichtlich anderer Radionuklidtherapien wie beispielsweise der PSMA-Therapie könnte diese Methode einen wertvollen Indikator für Kliniker darstellen.

## 6. Zusammenfassung

**Ziel:** Die Erfolge der Therapie des ossär metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) mit Ra-223-Cl<sub>2</sub> (Xofigo®) präsentieren sich mit großer Variabilität. Ra-223-Cl<sub>2</sub> kann in einigen Fällen eine Anämie und Thrombozytopenie verursachen. Diese Veränderungen im Blutbild können ein Korrelat einer daraus resultierenden eingeschränkten KM-Reserve darstellen. Die Identifizierung potentieller Risikofaktoren hinsichtlich der hämatologischen Toxizität einer Ra-223-Cl<sub>2</sub>-Behandlung ist relevant, um hoch-Risiko-Patienten bestmöglich zu therapieren. Ziel der Studie ist es, den prognostischen Wert einer prätherapeutischen Knochenmarkszintigraphie (KMS) zu analysieren.

**Methoden:** Insgesamt wurden 106 Patienten in unsere unizentrische Studie eingeschlossen. Von 93 Patienten wurde etwa einen Monat vor der Therapie einer KMS mit 492 – 667 MBq Tc-99m Scintimun® durchgeführt. Der Speicherquotient (Uptake-Ratio, UR) wurde berechnet, indem Regions-of-Interest (ROI) um den Iliosakral-, Sternum- und Hintergrundbereich gelegt wurden. Darüber hinaus erfolgte eine visuelle Beurteilung. Über eine ROC (Receiver Operating Characteristic)-Analyse wurde ein Schwellenwert der UR ermittelt. Die UR und der anhand einer Skelettszintigraphie erhobene Bone Scan Index (BSI) wurden mit den erhobenen Labordaten (Blutbild, PSA, AP und LDH) sowie weiteren therapeutische Angaben verglichen. Die Statistiksoftware IBM® SPSS® Statistics (Version 24.0) wurde verwendet, um prognostische und prädiktive Faktoren durch univariate und multivariate Analysen zu erheben.

**Ergebnisse:** Die ISR-zu-Hintergrund-Technik erwies sich als hilfreiches Tool zur quantitativen Bewertung einer KMS. Darüber hinaus konnte ein Schwellenwert (UR = 8) etabliert werden. Die Studie bestätigte die geringe Myelotoxizität einer Behandlung mit Ra-223-Cl<sub>2</sub> (Parker et al. 2013). In Bezug auf die im Rahmen der vorliegenden Studie ermittelte UR nahmen die Hb-Werte prätherapeutisch um 11 % höhere Werte an als bei einer geringeren KM-Reserve  $\leq 8$  ( $p = 0,001$ ). Einen noch stärkeren Einfluss der KM-Reserve zeigte die Anzahl der NG vor dem dritten Therapiezyklus mit 33 % höheren Blutspiegeln gegenüber einer UR unter 8 ( $p = 0,005$ ). Darüber hinaus gelang es, signifikante prognostische Faktoren zu ermitteln: UR ( $p = 0,027$ ), mindestens 4 – 6 Zyklen ( $p < 0,001$ ), PSA-Ansprechen  $> 25\%$  nach zwölf Wochen ( $p = 0,016$ ), Abirateron ( $p = 0,012$ ), sowie ein KM-Verteilungsmuster der Gruppe I ( $p < 0,001$ ).

**Schlussfolgerung:** Zusammenfassend zeigt sich bei den hier untersuchten Patienten mit einer UR  $> 8$  in einer KMS hinsichtlich einer Ra-223-Cl<sub>2</sub>-Behandlung eine geringere hämatologische Toxizität und ein Gewinn an Lebensqualität. Die Kombination einer qualitativen und zusätzlichen quantitativen Auswertung der prätherapeutischen KMS kann dazu beitragen, dass myelotoxische Risikoprofil besser einzugrenzen. Abbruchraten und unnötige Therapiebelastungen bei eventuell eingeschränktem Therapieansprechen der Ra-

$^{223}\text{Cl}_2$ -Therapie könnten minimiert werden. Als Ausblick ergibt sich die Möglichkeit diese prätherapeutische Diagnostik auch auf andere Therapieformen wie beispielsweise die PSMA-Therapie bei ähnlich vergleichbarer Grunderkrankung und vergleichbarem Patientenkollektiv anzuwenden.

## 7. Literaturverzeichnis

Agarwal, N., Di Lorenzo, G., Sonpavde, G., Bellmunt, J. (2014): New agents for prostate cancer. *Ann. Oncol.*, 9, S. 1700–1709

Agool, A., Glaudemans, A. W. J. M., Boersma, H. H., Dierckx, R. A. J. O., Vellenga, E., Slart, R. H. J. A. (2011): Radionuclide imaging of bone marrow disorders. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 1, S. 166–178

Altehoefer C., Blum U., Bathmann J., Wüsetnberg C., Uhrmeister P., Laubenberger J., Lange W., Schwarzkopf J., Moser E., Langer M. (1997): Comparative diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging and immunoscintigraphy for detection of bone marrow involvement in patients with malignant lymphoma. *J. Clin. Oncol.*, 5, S. 1754–1760

Bayer Vital GmbH (2018): Radium-223-dichlorid (Xofigo®) kontraindiziert in Kombination mit Abirateronacetat und Prednisolon/Prednison. [www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV\\_STP/s-z/xofigo.html](http://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/s-z/xofigo.html). 03.04.2018

Bazan, J. G., Luxton, G., Kozak, M. M., Anderson, E. M., Hancock, S. L., Kapp, D. S., Kidd, E. A., Koong, A. C., Chang, D. T. (2013): Impact of chemotherapy on normal tissue complication probability models of acute hematologic toxicity in patients receiving pelvic intensity modulated radiation therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 5, S. 983–991

Becker, W. (1995): The contribution of nuclear medicine to the patient with infection. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 10, S. 1195–1211

Becker, W., Borst, U., Fischbach, W., Pasurka, B., Schäfer, R., Börner, W. (1989): Kinetic data of in-vivo labeled granulocytes in humans with a murine Tc-99m-labelled monoclonal antibody. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 7, S. 361–366

Belz H., F. D. (2016): Prostatakarzinom. In: Suttorp, N., Möckel, M., Siegmund, B., Dietel, M. (Hrsg.). 19. Aufl., S. 707–716, McGraw-Hill Education, ABW Wissenschaftsverlag, Thieme, New York, Berlin, Stuttgart

Bender, R., Lange, S., Ziegler, A. (2007a): Multiples Testen. Artikel Nr. 12 der Statistik-Serie in der DMW. *Dtsch. Med. Wochenschr.*, S. e26-9

Bender, R., Ziegler, A., Lange, S. (2007b): Logistische Regression. Artikel Nr. 14 der Statistik-Serie in der DMW. *Dtsch. Med. Wochenschr.*, S. e33-5

Bender, R., Ziegler, A., Lange, S. (2007c): Multiple Regression. Artikel Nr. 13 der Statistik-Serie in der DMW. *Dtsch. Med. Wochenschr.*, S. e30-2

- Bland, J. M., Altman, D. G. (1986): Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*, 8476, S. 307–310
- Bland, J. M., Altman, D. G. (2003): Applying the right statistics. *Analyses of measurement studies. Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 1, S. 85–93
- Blebea, J. S., Houseni, M., Torigian, D. A., Fan, C., Mavi, A., Zhuge, Y., Iwanaga, T., Mishra, S., Udupa, J., Zhuang, J., Gopal, R., Alavi, A. (2007): Structural and functional imaging of normal bone marrow and evaluation of its age-related changes. *Semin. Nucl. Med.*, 3, S. 185–194
- Body, J.-J., Moos, R. von, Niepel, D., Tombal, B. (2018): Hypocalcaemia in patients with prostate cancer treated with a bisphosphonate or denosumab. Prevention supports treatment completion. *BMC Urol.*, 1, S. 81
- Bosslet K. (1985): Immunohistochemical localization and molecular characteristics of three monoclonal antibody-defined epitopes detectable on carcinoembryonic antigen (CEA). *Int. J. Cancer*, 36, S. 75–84
- Brasso, K., Thomsen, F. B., Schrader, A. J., Schmid, S. C., Lorente, D., Retz, M., Merseburger, A. S., Klot, C. A. von, Boegemann, M., Bono, J. de (2015): Enzalutamide antitumour activity against metastatic castration-resistant prostate cancer previously treated with docetaxel and abiraterone. A Multicentre Analysis. *Eur. Urol.*, 2, S. 317–324
- Bruland, Ø. S., Nilsson, S., Fisher, D. R., Larsen, R. H. (2006): High-linear energy transfer irradiation targeted to skeletal metastases by the alpha-emitter <sup>223</sup>Ra. Adjuvant or alternative to conventional modalities? *Clin. Cancer Res.*, 20 Pt 2, S. 6250s-6257s
- Bubendorf, L., Schöpfer, A., Wagner, U., Sauter, G., Moch, H., Willi, N., Gasser, T. C., Mihatsch, M. J. (2000): Metastatic patterns of prostate cancer. An autopsy study of 1,589 patients. *Hum. Pathol.*, 5, S. 578–583
- Buchmann, I., Bunjes, D., Kotzerke, J., Martin, H., Glatting, G., Seitz, U., Rattat, D., Buck, A., Döhner, H., Reske, S. N. (2002): Myeloablative radioimmunotherapy with Re-188-anti-CD66-antibody for conditioning of high-risk leukemia patients prior to stem cell transplantation. Biodistribution, biokinetics and immediate toxicities. *Cancer Biother. Radiopharm.*, 2, S. 151–163
- Bundesamt für Strahlenschutz (2015): Bekanntmachung der aktualisierten diagnostischen Referenzwerte für nuklearmedizinische Untersuchungen, <https://www.bfs.de/SharedDocs/Downloads/BfS/DE/fachinfo/ion/drw-nuklearmedizin.pdf>, 20.08.2020

- Chahin, R., Gulamhusein, H., Breunis, H., Alibhai, S. M. H. (2016): Quality of care provided to prostate cancer (PC) patients for prevention and treatment of osteoporosis induced by androgen deprivation therapy (ADT). *Support Care Cancer*, 11, S. 4713–4720
- Cheetham, P. J., Petrylak, D. P. (2012): Alpha particles as radiopharmaceuticals in the treatment of bone metastases. Mechanism of action of radium-223 chloride (Alpharadin) and radiation protection. *Oncology (Williston Park, N.Y.)*, 4, S. 330-7, 341
- Chittenden, S. J., Hindorf, C., Parker, C. C., Lewington, V. J., Pratt, B. E., Johnson, B., Flux, G. D. (2015): A phase 1, open-label study of the biodistribution, pharmacokinetics, and dosimetry of <sup>223</sup>Ra-dichloride in patients with hormone-refractory prostate cancer and skeletal metastases. *J. Nucl. Med.*, 9, S. 1304–1309
- Cohen, J. (1992): A power primer. *Psychol. Bull.*, 1, S. 155–159
- Cohen, J. (2013): *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. 2. Aufl. Taylor and Francis, Hoboken, S. 567
- Cox D. R. (1972): Regression models and life-tables. *J. R. Stat. Soc. Series. Stat. Methodol.*, 2, S. 187–220
- De Bono J. S., Logothetis, C. J., Molina, A., Fizazi, K., North, S., Chu, L., Chi, K. N., Jones Robert J., Goodman Oscar B. Jr., Saad Fred, Staffurth John N., Mainwaring Paul, Harland Stephen, Flaig Thomas W., Hutson Thomas E., Cheng Tina, Patterson Helen, Hainsworth John D., Ryan Charles J., Sternberg Cora N., Ellard Susan L., Fléchon Aude, Saleh Mansoor, Scholz Mark, Efsthathiou Eleni, Zivi Andrea, Bianchini Diletta, Loriot Yohann, Chieffo Nicole, Kheoh Thian, Haqq Christopher M., Scher Howard I. (2011): Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N. Engl. J. Med.*, 21, S. 1995–2005
- De Bono J. S., Oudard, S., Ozguroglu, M., Hansen, S., Machiels, J.-P., Kocak, I., Gravis, G., Bodrogi, I., Mackenzie, M. J., Shen, L., Roessner, M., Gupta, S., Sartor, A. O., for the TROPIC Investigators (2010): Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*, 376, S. 1147–1154
- Den Boer, S., Keizer, N. F. de, Jonge, E. de (2005): Performance of prognostic models in critically ill cancer patients - a review. *Crit. Care*, 4, S. R458-63
- Dijkstra, S., Witjes, W. P. J., Roos, E. P. M., Vijverberg, P. L. M., Geboers, A. D. H., Bruins, J. L., Smits, G. A. H. J., Vergunst, H., Mulders, P. F. A. (2016): The AVOCAT study. Bicalutamide monotherapy versus combined bicalutamide plus dutasteride therapy for patients with locally advanced or metastatic carcinoma of the prostate-a long-term follow-up comparison and quality of life analysis. *Springerplus*, S. 653–659

- Dispenzieri, A., Wiseman, G. A., Lacy, M. Q., Hayman, S. R., Kumar, S. K., Buadi, F., Dingli, D., Laumann, K. M., Allred, J., Geyer, S. M., Litzow, M. R., Gastineau, D. A., Inwards, D. J., Micallef, I. N., Ansell, S. M., Porrata, L., Elliott, M. A., Johnston, P. B., Hogan, W. J., Gertz, M. A. (2010): A Phase II study of (153)Sm-EDTMP and high-dose melphalan as a peripheral blood stem cell conditioning regimen in patients with multiple myeloma. *Am. J. Hematol.*, 6, S. 409–413
- Droz, J.-P., Aapro, M., Balducci, L., Boyle, H., van den Broeck, T., Cathcart, P., Dickinson, L., Efstathiou, E., Emberton, M., Fitzpatrick, J. M., Heidenreich, A., Hughes, S., Joniau, S., Kattan, M., Mottet, N., Oudard, S., Payne, H., Saad, F., Sugihara, T. (2014): Management of prostate cancer in older patients. Updated recommendations of a working group of the international society of geriatric oncology. *Lancet Oncol.*, 9, S. e404-e414
- Du Prel, J.-B., Röhrig, B., Hommel, G., Blettner, M. (2010): Choosing statistical tests. *Dtsch. Arztebl.*, 19, S. 343–348
- El-Amm, J., Aragon-Ching, J. B. (2015): Radium-223 for the treatment of castration-resistant prostate cancer. *Onco Targets Ther.*, S. 1103–1109
- Engstedt, L., Franzen, S., Jonsson, L., Larsson, L. G. (1958): In vivo localization of colloidal Au198 intravenously injected in polycythemia vera; a preliminary report. *Acta Radiol.*, 1, S. 66–71
- Erdi Y. E. (1997): Quantitative bone metastases analysis based in image segmentation. *J. Nucl. Med.*, 38, S. 1401–1406
- Etchebehere, E. C., Milton, D. R., Araujo, J. C., Swanston, N. M., Macapinlac, H. A., Rohren, E. M. (2016): Factors affecting (223)Ra therapy. Clinical experience after 532 cycles from a single institution. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 1, S. 8–20
- Ferrant, A., Rodhain, J., Leners, N., Cogneau, M., Verwilghen, R. L., Michaux, J. L., Sokal, G. (1986): Quantitative assessment of erythropoiesis in bone marrow expansion areas using <sup>52</sup>Fe. *Br. J. Haematol.*, 2, S. 247–255
- Field, A. (2013): *Discovering statistics using IBM SPSS statistics*. 4. Aufl. Sage, Los Angeles, London, Neu Delhi, Singapur, Washington DC
- Finkelstein, S. E., Michalski, J. M., O'Sullivan, J. M., Parker, C., Garcia-Vargas, J. E., Sartor, A. O. (2015): External beam radiation therapy (EBRT) use and safety with radium-223 dichloride (Ra-223) in patients (pts) with castration-resistant prostate cancer (CRPC) and symptomatic bone metastases (mets) from the ALSYMPCA trial. *J. Clin. Oncol.*, 7, S. 182

- Fritz, P., Adolph, J., Bubeck, B., Georgi, P., Zum Winkel, K. (1986): Knochenmarkszintigraphie mit Radiokolloiden bei Skelettmetastasen. Sensitivität, Spezifität, Treffsicherheit und Indikationen. *Rofo*, 6, S. 689–695
- Geenen, R. W., Delaere, K. P., van Wersch, J. W. (1996): Haematological variables in prostatic carcinoma patients. *Acta urologica Belgica*, 3, S. 21–26
- Goldfinch, R., White, N. (2018): An investigation into the incidence of pain flare in patients undergoing radiotherapy for symptomatic bone metastases. *Radiography (Lond)*, 3, S. 192–195
- Green, D. E., Rubin, C. T. (2014): Consequences of irradiation on bone and marrow phenotypes, and its relation to disruption of hematopoietic precursors. *Bone.*, S. 87–94
- Hanley, J. A., McNeil, B. J. (1982): The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiol.*, 1, S. 29–36
- Hauser, S. L.; Longo, D. L.; Jameson, J. L.; Loscalzo, J. L.; Suttorp, N.; Möckel, M.; Siegmund, B.; Dietel, M. (2016): *Harrisons Innere Medizin*. Hauser, S. L.; Longo, D. L.; Jameson, J. Larry; Loscalzo, J. L.; Suttorp, Norbert; Möckel, Martin; Siegmund, Britta; Dietel, Manfred. 19. Aufl. McGraw-Hill Education; ABW Wissenschaftsverlag; Thieme, New York, NY, Berlin, Stuttgart
- Heylmann, D., Rödel, F., Kindler, T., Kaina, B. (2014): Radiation sensitivity of human and murine peripheral blood lymphocytes, stem and progenitor cells. *Biochim. Biophys. Acta*, 1, S. 121–129
- Hoskin, P., Sartor, O., O'Sullivan, J. M., Johannessen, D. C., Helle, S. I., Logue, J., Bottomley, D., Nilsson, S., Vogelzang, N. J., Fang, F., Wahba, M., Aksnes, A.-K., Parker, C. (2014): 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.*, 12, S. 1397–1406
- Hotze, A., Löw, A., Mahlstedt, J., Wolf, F. (1984a): Kombinierte Knochenmark- und Skelettszintigraphie bei ossären und myelogenen Erkrankungen. *Rofo*, 6, S. 717–723
- Hotze, A., Mahlstedt, J., Wolf, F. (1984b): Knochenmarkszintigraphie. Methode, Indikationen, ErgebnisseGIT-Verlag Giebeler, Darmstadt
- Huić, D., Ivancević, V., Richter, W. S., Munz, D. L. (1997): Immunoscintigraphy of the bone marrow. Normal uptake values of technetium-99m-labeled monoclonal antigranulocyte antibodies. *J. Nucl. Med.*, 11, S. 1755–1758
- Ibrahim, T., Flamini, E., Mercatali, L., Sacanna, E., Serra, P., Amadori, D. (2010): Pathogenesis of osteoblastic bone metastases from prostate cancer. *Cancer*, 6, S. 1406–1418

- Ivancévić, V., Huić, D., Wolter, A., Munz, D. L. (2002): Bone marrow scintigraphy with  $^{99m}\text{Tc}$  labelled monoclonal anti-NCA 90 Fab' fragment. A feasibility study and comparison of bone marrow uptake with  $^{99m}\text{Tc}$  labelled monoclonal anti-NCA 95 antigranulocyte antibody. *Nucl. Med. Commun.*, 3, S. 249–255
- Joseph, K., Hffken, H., Bosslet, K., Schorlemmer, H. U. (1988): In vivo labelling of granulocytes with  $^{99m}\text{Tc}$  anti-NCA monoclonal antibodies for imaging inflammation. *Eur. J. Nucl. Med.*, 7-8, S.
- Kaplan, E. L., Meier P. (1985): Nonparametric estimation from incomplete observations. *J. Am. Stat. Assoc.*, 53, S. 457–481
- Karnofsky, D. A., Burchenal, J. H. (1949): The clinica evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: MacLeod, C. M. (Hrsg.), S. 196, Columbia Univ Press
- Kashiwakura, I., Kuwabara, M., Inanami, O., Murakami, M., Hayase, Y., Takahashi, T. A., Takagi, Y. (2000): Radiation sensitivity of megakaryocyte colony-forming cells in human placental and umbilical cord blood. *Radiat. Res.*, 2, S. 144–152
- Knapp, F. F., Dash, A. (2016): *Radiopharmaceuticals for therapy*. 1. Aufl. Springer India; Imprint; Springer, New Delhi
- Komura, K., Sweeney, C. J., Inamoto, T., Ibuki, N., Azuma, H., Kantoff, P. W. (2018): Current treatment strategies for advanced prostate cancer. *Int. J. Urol.*, 3, S. 220–231
- Kuwert, T.; Bockisch, A.; Ell, P. J. (2008): *Nuklearmedizin*. 143 Tabellen. Kuwert, Torsten; Bockisch, Andreas; Ell, Peter J. 4. Aufl. Thieme, Stuttgart
- Lahtinen T. (1981): The effect of age on blood flow in the proximal femur in men. *J. Nucl. Med.*, 22, S. 966–972
- Lambert, M. P., Xiao, L., Nguyen, Y., Kowalska, M. A., Poncz, M. (2011): The role of platelet factor 4 in radiation-induced thrombocytopenia. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 5, S. 1533–1540
- Lange, S., Bender, R. (2007a): Lineare Regression und Korrelation. Artikel Nr. 5 der Statistik-Serie in der DMW. *Dtsch. Med. Wochenschr.*, S. e9-11
- Lange, S., Bender, R. (2007b): Median oder Mittelwert? Artikel Nr. 1 der Statistik-Serie in der DMW. *Dtsch. Med. Wochenschr.*, S. e1-2
- Lange, S., Bender, R. (2007c): Quantile, empirische Verteilungsfunktion und Box Plot. Artikel Nr. 2 der Statistik-Serie in der DMW. *Dtsch. Med. Wochenschr.*, S. e3-4
- Lassmann, M., Nosske, D. (2013): Dosimetry of  $^{223}\text{Ra}$ -chloride. Dose to normal organs and tissues. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2, S. 207–212

- Locher, J. T., Seybold, K., Andres, R. Y., Schubiger, P. A., Mach, J. P., Buchegger, F. (1986): Imaging of inflammatory and infectious lesions after injection of radioiodinated monoclonal anti-granulocytes antibodies. *Nucl. Med. Commun.*, 9, S. 659–670
- Lorch, A. (2017): Systemische Therapie des metastasierten Prostatakarzinoms. *Onkologe*, 3, S. 237–250
- Loveland, W. D., Morrissey, D. J., Seaborg, G. T. (2017): *Modern nuclear chemistry* John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey
- Luo, H.-C., Fu, Z.-C., Cheng, H.-H., Lei, Y., Liao, S.-G., Feng, J., Yin, Q., Chen, Q.-H., Lin, G.-S., Zhu, J.-F., Xu, J.-F., Dian, W. (2017): Prostate cancer treated with reduced-volume intensity-modulated radiation therapy. Report on the 5-year outcome of a prospective series. *Medicine*, 52, S. e9450
- McGee, S. (2002): Simplifying likelihood ratios. *J. Gen. Intern. Med.*, 8, S. 647–650
- McNamara, M. A., George, D. J. (2015): 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.*, S. 371
- Munz, D. L. (1984): Bone marrow imaging: basic concepts and clinical results. *Nuklearmediziner*, 7, S. 251–268
- National Cancer Institute (2017): Common terminology criteria for adverse events (CTCAE). Version 5.0. [www.meddra.org](http://www.meddra.org). 24.10.2018
- Nieder C. (2010): Anaemia and thrombocytopenia in patients with prostate cancer and bone metastases. *BMC Cancer.*, 10, S. 284–289
- Nilsson, S. (2016): Radium-223 therapy of bone metastases in prostate cancer. *Semin. Nucl. Med.*, 6, S. 544–556
- Ollivier L., Brisse H., Leclere J. (2002): Bone marrow imaging: follow-up after treatment in cancer patients. *Cancer Imaging*, 2, S. 90–92
- Park, S. H., Keller, E. T., Shiozawa, Y. (2018): Bone marrow microenvironment as a regulator and therapeutic target for prostate cancer bone metastasis. *Calcif. Tissue Int.*, 2, S. 152–162
- Parker, C., Heidenreich, A., Nilsson, S., Shore, N. (2018): Current approaches to incorporation of radium-223 in clinical practice. *Prostate Cancer Prostatic Dis.*, 1, S. 37-47
- Parker, C., Nilsson, S., Heinrich, D., Helle, S. I., O'Sullivan, J. M., Fosså, S. D., Chodacki, A., Wiechno, P., Logue, J., Seke, M., Widmark, A., Johannessen, D. C., Hoskin, P., Bottomley, D., James, N. D., Solberg, A., Syndikus, I., Kliment, J., Wedel, S., Boehmer, S., Dall'Oglio, M., Franzén, L., Coleman, R., Vogelzang, N. J., O'Bryan-Tear, C. G., Staudacher, K., Garcia-

Vargas, J., Shan, M., Bruland, Ø. S., Sartor, O. (2013): Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N. Engl. J. Med.*, 3, S. 213–223

Parker, C. C., Coleman, R. E., Sartor, O., Vogelzang, N. J., Bottomley, D., Heinrich, D., Helle, S. I., O'Sullivan, J. M., Fosså, S. D., Chodacki, A., Wiechno, P., Logue, J., Seke, M., Widmark, A., Johannessen, D. C., Hoskin, P., James, N. D., Solberg, A., Syndikus, I., Kliment, J., Wedel, S., Boehmer, S., Dall'Oglio, M., Franzén, L., Bruland, Ø. S., Petrenciuc, O., Staudacher, K., Li, R., Nilsson, S. (2017): Three-year safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases from phase 3 randomized alphasradin in symptomatic Prostate Cancer Trial. *Eur. Urol.*, 73, S. 427–435

Penson, D. F., Armstrong, A. J., Concepcion, R., Agarwal, N., Olsson, C., Karsh, L., Dunshee, C., Wang, F., Wu, K., Krivoshik, A., Phung, D., Higano, C. S. (2016): Enzalutamide versus bicalutamide in castration-resistant prostate cancer. The STRIVE trial. *J. Clin. Oncol.*, 18, S. 2098–2106

Plowman, P. N. (1983): The effects of conventionally fractionated, extended portal radiotherapy on the human peripheral blood count. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 6, S. 829–839

Poepfel, T. D., Handkiewicz-Junak, D., Andreeff, M., Becherer, A., Bockisch, A., Fricke, E., Geworski, L., Heinzl, A., Krause, B. J., Krause, T., Mitterhauser, M., Sonnenschein, W., Bodei, L., Delgado-Bolton, R. C., Gabriel, M. (2017): EANM guideline for radionuclide therapy with radium-223 of metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017; <https://doi.org.10.1007/s00259-017-3900-4>. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 45, S. 824-845

Pöppel, T. D., Andreeff, M., Becherer, A., Bockisch, A., Fricke, E., Geworski, L., Heinzl, A., Krause, B. J., Krause, T., Mitterhauser, M., Scheidhauer, K., Schenck, M., Sonnenschein, W., Gabriel, M. (2016): Radionuklidtherapie von Knochenmetastasen mittels Radium-223. DGN-Handlungsempfehlung. *Nuklearmedizin*, 5, S. 177–186

Poulsen, M. H., Rasmussen, J., Edenbrandt, L., Høilund-Carlsen, P. F., Gerke, O., Johansen, A., Lund, L. (2016): Bone scan index predicts outcome in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *BJU Int.*, 5, S. 748–753

Poulton T. B. (1993): Bone marrow reconversion in adults who are smokers. MR imaging findings. *Am. J. Roentgenol.*, 161, S. 1217–1221

PRAC Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (2018): Assessment report on provisional measures. INN/active substance: radium Ra223 dichloride. [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu). 20.10.2018

- Rauscher, I., Maurer, T., Fendler, W. P., Sommer, W. H., Schwaiger, M., Eiber, M. (2016): (68)Ga-PSMA ligand PET/CT in patients with prostate cancer. How we review and report. *Cancer Imaging*, 1, S. 14
- Rescigno, P., Lorente, D., Bianchini, D., Ferraldeschi, R., Kolinsky, M. P., Sideris, S., Zafeiriou, Z., Sumanasuriya, S., Smith, A. D., Mehra, N., Jayaram, A., Perez-Lopez, R., Mateo, J., Parker, C., Dearnaley, D. P., Tunariu, N., Reid, A., Attard, G., Bono, J. S. de (2016): Prostate-specific antigen decline after 4 weeks of treatment with abiraterone acetate and overall survival in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur. Urol.*, 5, S. 724–731
- Reske, S. N. (1991): Recent advances in bone marrow scanning. *Eur. J. Nucl. Med.*, 18, S. 203–221
- Reza, M., Bjartell, A., Ohlsson, M., Kaboteh, R., Wollmer, P., Edenbrandt, L., Trägårdh, E. (2014): Bone scan index as a prognostic imaging biomarker during androgen deprivation therapy. *EJNMMI Res.*, 4, S. 58–66
- Robert-Koch-Institut (2015/2016): Krebs in Deutschland | 2015/2016 | Prostata C61. [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2019/kid\\_2019\\_c61\\_prostata.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/kid_2019_c61_prostata.pdf?__blob=publicationFile), 30.08.2020
- Saad, F., Carles, J., Gillessen, S., Heidenreich, A., Heinrich, D., Gratt, J., Lévy, J., Miller, K., Nilsson, S., Petrenciuc, O., Tucci, M., Wirth, M., Federhofer, J., O'Sullivan, J. M. (2016a): 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.*, 9, S. 1306–1316
- Saad, F., Keizman, D., O'Sullivan, J. M., Carles, J., Wirth, M., Gillessen, S., Thellenberg-Karlsson, C., Miller, K., Tucci, M., Paganelli, G., Procopio, G., Gratt, J., Seger, M., Nilsson, S., Heinrich, D. (2016b): Analysis of overall survival by number of radium-223 injections received in an international expanded access program (iEAP). *J. Clin. Oncol.*, 15\_suppl, S. 5082
- Sartor, O., Coleman, R. E., Nilsson, S., Heinrich, D., Helle, S. I., O'Sullivan, J. M., Vogelzang, N. J., Bruland, Ø., Kobina, S., Wilhelm, S., Xu, L., Shan, M., Kattan, M. W., Parker, C. (2017): An exploratory analysis of alkaline phosphatase, lactate dehydrogenase, and prostate-specific antigen dynamics in the phase 3 ALSYMPCA trial with radium-223. *Ann Oncol.*, 5, S. 1090–1097
- Sartor, O., Hoskin, P., Coleman, R. E., Nilsson, S., Vogelzang, N. J., Petrenciuc, O., Staudacher, K., Thuresson, M., Parker, C. (2016): Chemotherapy following radium-223 dichloride treatment in ALSYMPCA. *Prostate*, 10, S. 905–916
- Scher, H. I., Fizazi, K., Saad, F., Taplin, M.-E., Sternberg, C. N., Miller, K., Wit, R. de, Mulders, P., Chi, K. N., Shore, N. D., Armstrong, A. J., Flaig, T. W., Fléchon, A., Mainwaring, P., Fleming,

- M., Hainsworth, J. D., Hirmand, M., Selby, B., Seely, L., Bono, J. S. de (2012): Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N. Engl. J. Med.*, 13, S. 1187–1197
- Schicha, H., Schober, O. (2013): *Nuklearmedizin. Basiswissen und klinische Anwendung; Unter Mitarbeit von Markus Dietlein, Wolfgang Eschner, Carsten Kobe, Klaus Kopka, Bernd Neumaier, Burkhard Riemann, Matthias Schmidt, Lars Stegger, Matthias Weckesser. 7. Aufl. Schattauer GmbH Verlag für Medizin und Naturwissenschaften, Stuttgart*
- Shore, N. D., Chowdhury, S., Villers, A., Klotz, L., Siemens, D. R., Phung, D., van Os, S., Hasabou, N., Wang, F., Bhattacharya, S., Heidenreich, A. (2016): Efficacy and safety of enzalutamide versus bicalutamide for patients with metastatic prostate cancer (TERRAIN). A randomised, double-blind, phase 2 study. *Lancet Oncol.*, 2, S. 153–163
- Shore, N. D., Tutrone, R. F., Mariados, N. F., Nordquist, L. T., Mehlhaff, B. A., Steere, K. J., Harrelson, S. S. (2018): eRADicAte. A prospective evaluation combining radium-223 dichloride and abiraterone acetate plus prednisone in patients with castration-resistant prostate cancer. *Clin. Genitourin. Cancer*, 2, S. 149–154
- Silva, J. R., Hayashi, D., Yonenaga, T., Fukuda, K., Genant, H. K., Lin, C., Rahmouni, A., Guermazi, A. (2013): MRI of bone marrow abnormalities in hematological malignancies. *Diagn. Interv. Radiol.*, 5, S. 393–399
- Spiereings J. (2014): Incidentally detected diffuse signal alterations of bone marrow on MRI: is bone marrow biopsy indicated? *Neth. J. Med.*, 7, S. 345–348
- Steuber, T. (2014): *Moderne Systemtherapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms. Onkologie heute*, 4, S. 22–25
- Sun, G., Zhang, X., Chen, J., Liao, B., Liu, Z., Zhao, J., Gao, A. C., Yang, Y., Shu, K., Liu, J., Zhao, P., Shen, P., Zeng, H. (2018): What kind of patients with castration-naïve prostate cancer can benefit from upfront docetaxel and abiraterone. A systematic review and a network meta-analysis. *Urol. Oncol.*, 12, S. 505–517
- Tauber, R., Gschwend, J., Scheidhauer, K., Eiber, M., Krönke, M. (2017): Knochenspezifische Radium-223-Dichlorid-Therapie. Symptomatisches, ossär metastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom. *Urologe A*, 1, S. 24–31
- Vasaitis, T. S., Bruno, R. D., Njar, V. C. O. (2011): CYP17 inhibitors for prostate cancer therapy. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 1-2, S. 23–31
- Vogelzang, N. J., Coleman, R. E., Michalski, J. M., Nilsson, S., O'Sullivan, J. M., Parker, C., Widmark, A., Thuresson, M., Xu, L., Germino, J., Sartor, O. (2017): Hematologic safety of

radium-223 dichloride. Baseline prognostic factors associated with myelosuppression in the ALSYMPCA trial. *Clin. Genitourin. Cancer*, 1, S. 42-52

Wakabayashi, H., Nakajima, K., Mizokami, A., Namiki, M., Inaki, A., Taki, J., Kinuya, S. (2013): Bone scintigraphy as a new imaging biomarker. The relationship between bone scan index and bone metabolic markers in prostate cancer patients with bone metastases. *Ann. Nucl. Med.*, 9, S. 802–807

Wong, W. W., Anderson, E. M., Mohammadi, H., Daniels, T. B., Schild, S. E., Keole, S. R., Choo, C. R., Tzou, K. S., Bryce, A. H., Ho, T. H., Quevedo, F. J., Vora, S. A. (2017): Factors associated with survival following radium-223 treatment for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin. Genitourin. Cancer*, 6, S. e969-e975

Zheng, Y., Zhou, H., Ooi, L. L., Snir, A. D., Dunstan, C. R., Seibel, M. J. (2011): Vitamin D deficiency promotes prostate cancer growth in bone. *Prostate*, 9, S. 1012–1021

Ziegler, A., Lange, S., Bender, R. (2007): Überlebenszeitanalyse: Eigenschaften und Kaplan-Meier Methode. Artikel Nr. 15 der Statistik-Serie in der DMW. *Dtsch. Med. Wochenschr.*, S. e36-8

## 8. Anhang

### 8.1 Publikationen

#### 8.1.1 56. Jahrestagung der DGN, 18 - 21.04.2018, Bremen

- Vortrag -



Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V.  
www.nuklearmedizin.de

**Veranstaltung:** 56. Jahrestagung der DGN, 18.-21.04.2018

**Abstract Nr.:** V3

**Sitzung:** Szintigraphie und SPECT/CT

**Titel:** Prognostischer Wert einer prätherapeutischen Knochenmarkszintigraphie vor einer Radium-223-Dichlorid-Behandlung

**Autoren:**

W. Schüler<sup>1</sup>, M. Marx<sup>1</sup>, M. Zuhayra<sup>1</sup>, M. Jüptner<sup>1</sup>, J. K. Ranjan<sup>1</sup>, Y. Zhao<sup>1</sup>, U. Lützen<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>UKSH Kiel, Klinik für Nuklearmedizin, Kiel

**Ziel/Aim:**

Ziel der Studie ist es die Knochenmarkszintigraphie (KMS) als prognostischen Faktor einer Ra-223-Dichlorid-Therapie (Xofigo®) zu untersuchen. Der Uptake des Tc-99m-markierten Antigranulozyten-Antikörper wird mittels einer semiquantitativen Analyse ermittelt.

**Methodik/Methods:**

Bei 83 Patienten wurde einen Monat vor Xofigo®-Therapie eine KMS mit 503-667 MBq Tc-99m-Scintimun® angefertigt. Mittels der Region of Interest-Technik wurden die individuellen Uptake Ratios (UR) jeweils um das Iliosakralgelenk (ISG) sowie um das Sternum und den Hintergrund ermittelt. Die ISG-URs wurden mit einem Normkollektiv aus der Literatur und mit den erhobenen klinischen Daten verglichen sowie statistisch mit SPSS 24 ausgewertet.

**Ergebnisse/Results:**

Nach altersadjustierter Einteilung des UR (ISG-zu-Hintergrund) befinden sich 30 (40%) der >60jährigen im UR-Normbereich von 4,4-11,0 (n=75; Range 0,22-24,02). Die Cox-Regressionsanalyse ergab, dass eine Zunahme des UR (ISG-zu-Hintergrund) um jeweils 1% mit einem statistisch signifikanten Lebenszeitgewinn von 3,3 (p<0,029) Tagen einhergeht. Insgesamt erhielten 59 (72,8%) Patienten prätherapeutisch eine perkutane Radiatio, wovon sich 46 (77,7%) einer Beckenbestrahlung unterzogen. Zuvor erfolgte Bestrahlungen limitieren weder das Gesamtüberleben noch erhöhen sie das hämatologische Risiko. Es können signifikante Korrelationen zwischen UR und Blutbildveränderungen erhoben werden, jedoch nicht zwischen UR und stattgehabter Radiatio. Zahl der erfolgten Xofigo®-Applikationen und der applizierten Gesamtaktivität. Bei der Sternum-zu-Hintergrund-Analyse ergeben sich bezüglich der untersuchten Variablen und Patienten keine signifikanten Korrelationen.

**Schlussfolgerungen/Conclusions:**

Vor einer Ra-223-Dichlorid-Therapie hat die KMS mit semiquantitativer Bestimmung der Knochenmarkreserve mittels einer ISG-zu-Hintergrund-Analyse hinsichtlich der Überlebenszeit einen prognostischen Wert und sollte daher bei Indikationsprüfung erfolgen.

Veröffentlicht in

Nuklearmedizin 2018; 56 (V3)

09.03.2016, [http://www.nuklearmedizin.de/jahrestagungen/abstr\\_online2018/abstract\\_detail.php?navId=216&ald=19](http://www.nuklearmedizin.de/jahrestagungen/abstr_online2018/abstract_detail.php?navId=216&ald=19)

© Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin

## 8.1.2 Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine October 13 - 17, 2018 Düsseldorf

### - Posterpräsentation -

#### EP-0570

##### Hematological toxicity of Ra-223-dichloride therapy in dependance of bone marrow reserve

W. Schüler, M. Marx, M. Zuhayra, M. Jüptner, J. Ranjan, Y. Zhao, U. Lützen; Department of Nuclear Medicine, University Hospital Schleswig-Holstein, Kiel, GERMANY.

**Introduction:** Ra-223-dichloride (Xofigo®) therapy is known as a minimally myelosuppressive treatment targeting bone metastases in mCRPC. The aim of the study is to analyze the bone marrow scan (BMS) as prognostic and predictive factor. **Subjects & Methods:** In 79 patients (74>60 and 5<60 years), a BMS with 492-667 MBq Tc-99m Scintimun® was done approximately a month prior therapy. Uptake ratio (UR) was calculated by drawing irregular regions of interest around the sacroiliac and background area, respectively. The cut-off value (UR=8) representing the median and predetermined by us, the standard value range published in the literature and automated Bone Scan Index (BSI) were compared with our collected clinical data. SPSS 24 was used to evaluate prognostic and predictive factors by univariate and multivariate analyses. **Results:** 35 patients (47.3%) >60 years exhibit an UR located within the UR-standard range of 4.4-11.0. Based on the threshold, the pre-therapeutic levels of neutrophil granulocytes (NG) for the cohort with an UR<8 were decreased by 18% (p=0.022). The NG-decrease before the third cycle was 33% (p=0.013). These results were applicable to values of erythrocytes, leukocytes and hemoglobin. The decline of NG before the 6th cycle amounted to 53% in terms of UR<4 (p=0.022). Kaplan-Meier curves showed a survival benefit of 7.3 months for the collective with UR>8 vs. UR<8 (95% CI: 13.43-26.13; p=0.275). Stratification by cut-off and analysis in terms of the baseline-alkaline phosphatase (AP) resulted in a survival advantage of 10.4 months for a baseline-AP<129 U/l compared with a baseline-AP>129 U/l in terms of UR>8, respectively. With regard to an UR<8 the advantage of overall survival (OS) was 4.7 months for a baseline-AP<129 U/l (p=0.019). A BSI<1 together with an UR>8 achieved the longest median OS of 21.1 months, compared to UR<8 and a BSI>1 with 11.1 months (p=0.379). Cox regression analysis showed a 1.5-fold higher treatment success with UR=10 compared to UR=5 (p=0.033). Other significant factors affecting the OS were number of therapy-cycles (p<0.001) and antiandrogenic therapy (p=0.006). The method revealed very good intraobserver agreement with an intercorrelation coefficient by 0.991 (p<0.001). **Conclusion:** In summary, patients with UR>8 prior Xofigo® developed a lower expression of hematologic toxicity and a noticeable survival advantage. Understanding baseline and risk factors associated with myelosuppression may assist clinicians in avoiding severe adverse effects with Ra-223 and other radionuclide therapies like PSMA-therapy. BMS could be a valuable tool for clinicians with respect to radioendotherapy and improve outcome.

## 8.2 Beispielbilder

### 8.2.1 Skelettszintigraphie und Auswertung mit EXINI bone™ (EXINI Diagnostic AB, Lund, Schweden)

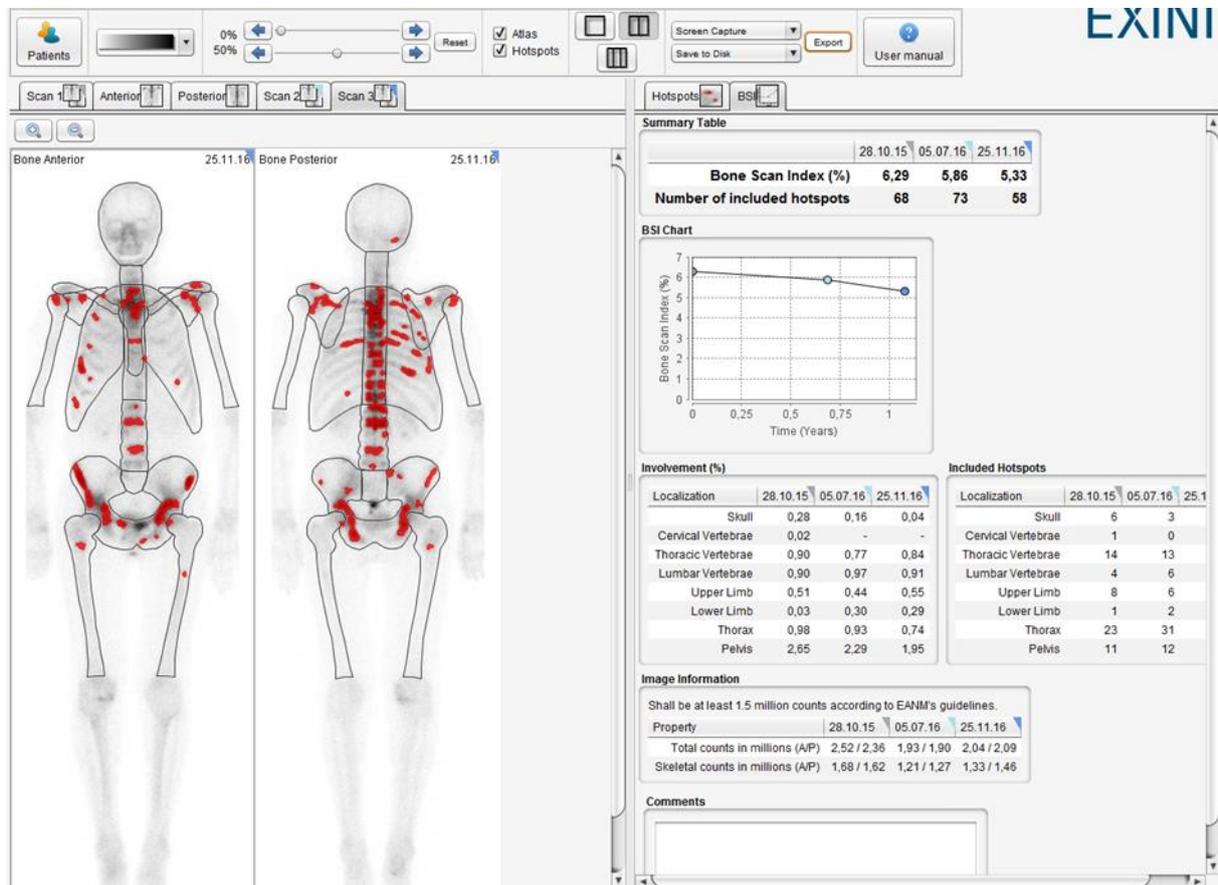


Abbildung 24: Ganzkörperskelettszintigraphie und Auswertung mit EXINIbone™ eines 78-jährigen Patienten

## 8.2.2 Knochenmarkszintigraphien mit ROI-Einzeichnung

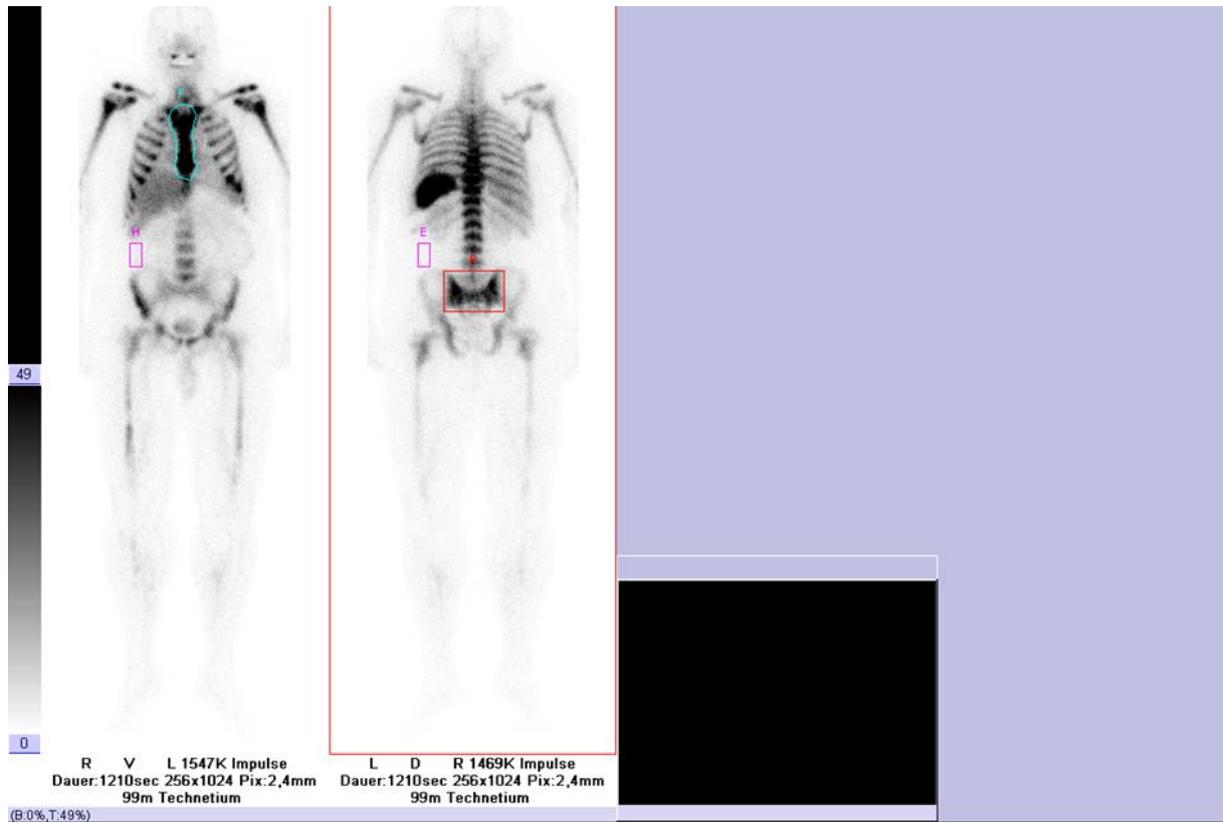


Abbildung 25: Knochenmarkszintigraphie eines 78-jährigen Patienten mit Einzeichnung einer tetragonalen ROI



Abbildung 26: Knochenmarkszintigraphie eines 78-jährigen Patienten mit Einzeichnung einer polygonalen ROI

## 8.3 Schreiben der Ethik-Kommission

MEDIZINISCHE FAKULTÄT  
DER CHRISTIAN-ALBRECHTS-UNIVERSITÄT ZU KIEL

ETHIK-KOMMISSION



Universitäts-Kindertklinik - Schwannanweg 20 - 24105 Kiel

Dr. med. Marlies Marx  
UKSH, Campus Kiel  
Klinik für Nuklearmedizin  
Arnold-Heller-Straße 3, Haus 23  
24105 Kiel

Postadresse:  
Arnold-Heller-Straße 3 / Haus 9  
D-24105 Kiel  
Telefon 0431 / 500-14 191  
Telefax 0431 / 500-14 195  
ethikkomm@email.uni-kiel.de

Datum: 18. Dezember 2018

**AZ.:** D 575/18 (bitte stets angeben)  
**Studienplan:** Bedeutung der Knochenmarkreserve und Erfassung weiterer prä-diktiver Faktoren für das Therapieansprechen von Ra-223-Dichlorid bei Patienten mit ossär metastasiertemkastrationsresistentem Prostatakarzinom (Retrospektive Studie)  
Anschreiben und Projektbeschreibung v. 16.11.18; Basisformular v. 16.11.18; Beratungsprotokoll 2017-03-10; Patientenfragebogen (Routine, nicht studien-spezifisch)

**Studienleiter und Antragsteller:** Dr. Marlies Marx, UKSH, Campus Kiel  
**Antrag vom:** 16. November 2018 (Eingang: 06. Dezember 2018)

Sehr geehrte Frau Kollegin Marx,

wir bestätigen den Eingang des obengenannten Antrages zur Beratung gemäß § 15 Berufsordnung (BO) der Ärztekammer Schleswig-Holstein.  
Nach Durchsicht der Unterlagen durch die Geschäftsstelle und durch mich als Vorsitzenden der Ethik-Kommission bestehen gegen die Durchführung der Studie keine berufsethischen und berufsrechtlichen Bedenken.

**Die im Folgenden aufgeführten Hinweise müssen beachtet werden:**

1. Es wird darauf hingewiesen, dass Patientendaten für die Studie nur ausgewertet dürfen, wenn eine allgemeine Einwilligungserklärung zur Forschung mit routinemäßig erhobenen Patientendaten unterschrieben wurde. Liegt keine Einwilligung vor, ist eine Auswertung der Daten nur zulässig, wenn zuvor eine Anonymisierung oder Pseudonymisierung der Daten erfolgt (SH LDSG § 11 Abs. 3 Nr. 1 und 2 i.V.m. § 22).
2. Datenschutzrechtliche Aspekte von Forschungsvorhaben werden durch die Ethik-Kommission grundsätzlich nur cursorisch geprüft. Diese Bewertung ersetzt nicht die Konsultation des zuständigen Datenschutzbeauftragten.
3. Es wird darauf hingewiesen, dass künftige Änderungen der Studie der Ethik-Kommission anzuzeigen sind und gegebenenfalls eine erneute Beratung erforderlich machen.
4. Die ethische und rechtliche Verantwortung für die Durchführung dieser Studie verbleibt beim Studienleiter.
5. Gemäß Deklaration von Helsinki **muss** der Ethik-Kommission nach Studienende ein Abschlussbericht vorgelegt werden, der eine Zusammenfassung der Ergebnisse und Schlussfolgerungen der Studie enthält.

Wir wünschen Ihnen für die Durchführung der Studie viel Erfolg.

Mit freundlichen kollegialen Grüßen

Prof. Dr. med. H. M. Mehdorn  
Vorsitzender der Ethik-Kommission

Dr. med. Christine Glinicke  
Geschäftsführung der Ethik-Kommission

## Danksagung

Mein Dank gilt PD Dr. med. Ulf Lützen für die Themenstellung und die Möglichkeit diese Arbeit unter seiner Leitung in der Klinik für Nuklearmedizin, Molekulare Bilddiagnostik und Therapie durchzuführen. Vor allem bedanke ich mich für die zahlreichen Weiterbildungsmöglichkeiten während meiner wissenschaftlichen Tätigkeit in der Klinik.

Bei Prof. Dr. rer. nat. Maaz Zuhayra möchte ich mich herzlich bedanken für die stetige Hilfsbereitschaft und Unterstützung.

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner klinischen Betreuerin Frau Dr. med. Marlies Marx, die mich sowohl in die Thematik dieser Arbeit einwies und mich in Detailfragen bei der Ausgestaltung der Arbeit unterstützte, als auch jederzeit mentalen Beistand leistete.

Dr. med. Micheal Jüptner, Herrn Joshua Kumaran Ranjan, Frau Dipl. med. Michaela Lürken, Kertsin Paetow und Dr. Yi Zhao gilt ein großer Dank für ihre fachlichen und freundschaftlichen Ratschläge während der gesamten Doktorarbeit.

Ein Dankeschön an das gesamte ärztliche und MTRA-Team für die gemeinsame tolle und unvergessliche Zeit.

Zum Schluss möchte ich mich bei meinem Mann, Torsten Schüler, bedanken, der immer für mich da ist und durch den all das erst möglich gewesen ist.

## Curriculum Vitae

### Wiebke Schüler (geb. Prosch)

**Adresse:** Langensandstrasse 25  
6005 Luzern -Schweiz-

**Kontaktdaten:** Mobil: +41 79 / 612 90 97

**E-Mail:** wiebke.schueler@gmx.de

**Geboren:** Am 18.12.1984 in Hagenow

**Staatsangehörigkeit:** deutsch



### Studium & Qualifikationen

Seit 10/2014

#### Studium der Humanmedizin

Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

1. Staatsexamen 08/2016, Note 2
2. Staatsexamen 10/2019, Note 2

04/2012

#### Studium der Ökotrophologie

##### Fachrichtung Ernährungswissenschaften

Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Master of Science, Note 1,5

06/2006

#### Allgemeine Hochschulreife

Fachgymnasium Mölln, Note 2,1

### Promotion

Seit 02/2017

#### Prognostischer Wert einer prätherapeutischen Knochenmarkszintigraphie vor einer Behandlung mit Radium-223-Dichlorid

Klinik für Nuklearmedizin, Molekulare Bild Diagnostik und Therapie

Doktorvater: PD Dr. med. Ulf Lützen

Betreuerin: Dr. med. Marlies Marx

**Kongressteilnahmen****Vortrag****04/2018****56. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN) in Bremen**

„Prognostischer Wert einer prätherapeutischen Knochenmarkszintigraphie vor einer Radium-223-Dichlorid-Behandlung“

**Posterpräsentationen****10/2018****31. Kongress der European Association of Nuclear Medicine (EANM) in Düsseldorf**

“Hematological toxicity of Ra-223-dichloride therapy in dependence of bone marrow reserve”

**03/2013****79. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für experimentelle und klinische Pharmakologie und Toxikologie (DGPT) e. V. in Halle/Saale**

„Direct and sustained cytoprotective activity of quercetin in C6 astrogloma cells exposed to continuously generated or bolus applied H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>“

Luzern, Oktober 2021



Wiebke Schüler