

**Radionuklidtherapie mit Rhenium-188-HEDP
beim hormonrefraktären, ossär metastasierten Prostatakarzinom**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

vorgelegt von
Agnieszka Manka-Waluch geb. Waluch
aus Wloszczowa/ Polen

2006

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Professor Dr. med. H. Palmedo
2. Gutachter: Professor Dr. S.C. Müller

Tag der Mündlichen Prüfung: 08.05.2006

Diese Dissertation ist auf dem Hochschulschriftenserver der ULB Bonn
http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss_online_elektronisch publiziert

Aus (Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Universitätskliniken Bonn, Bonn
Direktor Professor Dr. med. H-J. Biersack

Ich widme diese Arbeit
meinem Ehemann Christoph
und meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis	Seite
1 Einleitung und Literaturübersicht	8
1.1 Primäres Prostatakarzinom	8
1.1.1 Epidemiologie	9
1.1.2 Ätiologie und Pathogenese	10
1.1.3 Diagnostik	11
1.1.4 Therapie	15
1.2 Metastasiertes Prostatakarzinom	18
1.2.1 ossär metastasiertes Prostatakarzinom	19
1.2.1.1 Häufigkeit und Pathogenese	19
1.2.1.2 Diagnostik	20
1.2.1.3 Hormonelle Therapie	20
1.2.1.4 Therapie des hormonrefraktären Prostatakarzinoms	22
1.3 Radionuklidtherapie des hormonrefraktären Prostatakarzinom	23
1.3.1 Strontium-89-Chlorid	23
1.3.1.1 Physikalische Eigenschaften und Pharmakokinetik	23
1.3.1.2 Dosimetrie	24
1.3.1.3 Klinische Ergebnisse	24
1.3.2 Samarium-153-EDTMP	26
1.3.2.1 Physikalische Eigenschaften und Pharmakokinetik	26
1.3.2.2 Dosimetrie	26
1.3.2.3 Klinische Ergebnisse	26
1.3.3 Rhenium-186-HEDP	27
1.3.3.1 Physikalische Eigenschaften und Pharmakokinetik	27
1.3.3.2 Dosimetrie	27
1.3.3.3 Klinische Ergebnisse	28

1.3.4	Rhenium-188-HEDP	29
1.3.4.1	Physikalische Eigenschaften und Pharmakokinetik	29
1.3.4.2	Dosimetrie	30
2	Fragestellung	30
3	Material und Methoden	31
3.1	Herstellung von Rhenium-188-HEDP	31
3.2	Qualitätskontrolle	32
3.3	Ein- und Ausschlusskriterien	33
3.4	Studiendesign	33
3.5	Datenerfassung und Zielvariablen	34
3.6	Datenanalyse und Statistik	35
4	Ergebnisse	36
4.1	Patienten	36
4.2	Analgetischer Effekt der Behandlung	39
4.3	Anti-Tumoreffekt der Behandlung	47
4.4	Toxizität	52
5	Diskussion	54
5.1	Schmerzeffekt und Vergleich mit anderen Präparaten	54
5.2	Toxizität und Vergleich mit anderen Präparaten	55
5.3	Anti-Tumor-Effekt im Vergleich mit anderen Präparaten	56
5.4	Dosisberechnung	57
6	Zusammenfassung	60

7	Literaturverzeichnis	62
8	Danksagung	71
9	Lebenslauf	72

1. Einleitung

1.1 Primäres Prostatakarzinom

Das Prostatakarzinom ist unter den urologischen Tumoren die häufigste Todesursache bei Männern und zugleich ab dem 80. Lebensjahr die häufigste tumorbedingte Todesursache überhaupt (Hölzer, 1991). Das mittlere Alter bei der Diagnose liegt bei 71,4 (SD 8,7) Jahren, das mittlere Sterbealter bei 78 Jahren. Das 5-Jahresüberleben ist also die Regel und daher geben 5-Jahresüberlebensraten keine Aussage über eine Heilung (Hölzer, 1991). Die Inzidenz nimmt stark mit dem Alter zu. Die jährliche Neuerkrankungsrate je 100.000 Männer steigt mit dem Alter stark an von etwa 50/100.000 bei 60-jährigen bis auf mehr als 400/100.000 bei einem Lebensalter zwischen 75 und 85 Jahren. Beachtenswert sind auch Autopsiebefunde, nach denen mit zunehmendem Alter gut differenzierte klinisch inapparente Adenokarzinome gefunden werden, in 10% bei 50-jährigen und in 70% bei 80-jährigen (Sheldon et al., 1980). In letzter Zeit wurde eine familiäre Häufung des Prostatakarzinoms beobachtet (Carter et al., 1993). Dass genetische Faktoren existieren, zeigen auch Migrationsstudien. Japaner und Chinesen erreichen in den USA lediglich 50% der Prostatakarzinom-Inzidenz der weißen Bevölkerung im Vergleich zu 100% der Inzidenz von kolorektalen Tumoren. Diese Inzidenzerhöhung, die bereits in der ersten Generation auftritt, lässt andererseits auch einen großen Einfluß von Umweltfaktoren, speziell der Ernährung, vermuten. Ein Zusammenhang insbesondere mit der Fettaufnahme wird aus ökologischen Studien schlussgefolgert und zeigt deutliche Analogien zum kolorektalen Karzinom und zum Mammakarzinom. Schließlich wurde ein erhöhtes Risiko bei Schwermetallexposition, speziell bei Kadmium, gefunden (Kerr et al., 1960; Pienta und Esper, 1993). In 80 % der Fälle ist der Tumor androgenabhängig. Unabhängig vom morphologischen Erscheinungsbild sollten vier Erscheinungsformen des Prostatakarzinoms voneinander abgegrenzt werden: das „manifeste“ Prostatakarzinom, das als ein histologisch gesichertes Karzinom mit klinischem Befund definiert ist. Das „inzidente“ Prostatakarzinom, das als histologischer Zufallsbefund ein klinisch unerwartetes, bisher nicht entdecktes Karzinom darstellt. Es findet sich in etwa 16% von transurethral reseziertem Gewebe bei klinischer Diagnose einer benignen Prostatahyperplasie. Das „okkulte“ Prostatakarzinom, das als ein Karzinom mit Erstmanifestation durch eine Metastase definiert ist. Das „latente“ Prostatakarzinom, das ein

erstmalig autoptisch diagnostiziertes, zu Lebzeiten stumm gebliebenes Prostatakarzinom darstellt. Es ist z.B. in der Gruppe der 80jährigen Nordamerikaner etwa 50-mal häufiger als das manifeste Karzinom und in diesem Alter in 60-80% der Verstorbenen bei systematischer Untersuchung der Prostata zu finden.

1.1.1 Epidemiologie

Das Prostatakarzinom (PCA) ist das Karzinom mit der höchsten Inzidenz und zweithöchsten Mortalität in der männlichen Bevölkerung in Westeuropa und Nordamerika. Histologisch werden bei Autopsien von Männern im Alter zwischen 30 und 40 Jahren bei 29 Prozent und zwischen 60 und 70 Jahren sogar bei 64 Prozent der Fälle Prostatakarzinomzellverbände nachgewiesen (Sakr et al., 1994). Bei nur einem von sechs Männern wird ein Prostatakarzinom zu Lebzeiten diagnostiziert, und bei einem von 30 Männern besteht das Risiko, aufgrund eines metastasierten Prostatakarzinoms zu sterben (Jemal et al., 2002). Es wurden in Deutschland mit 82 Millionen Einwohnern im Jahr 2002 laut dem Tumorregister München 38 000 Fälle mit Prostatakarzinom neu registriert. In den USA (circa 273 Millionen Einwohner) lag die Erkrankungsrate 2002 bei etwa 189 000 Fällen, 30 200 Patienten sind dort 2002 an einem Prostatakarzinom gestorben (Jemal et al., 2002). Weltweit existieren große Schwankungen in der Prostatakarzinomhäufigkeit, abhängig von der Rasse und geographischen Verteilung. Das höchste Risiko, am Prostatakarzinom zu sterben, besteht bei der schwarzen Bevölkerung der USA und bei Männern in Nordwesteuropa (Mortalitätsrate 10-35/100.000), während im asiatischen Raum die Mortalitätsraten niedrig sind (1-5/100.000) (Petrson, 1992). Bei einem mittleren Erkrankungsalter (Median) in Deutschland von 71-72 Jahren während der Jahre 1990-1993 ist das Prostatakarzinom vor dem 50. Lebensjahr eine absolute Rarität und erreicht mit 70% Erstdiagnosen im 7. und 8. Lebensjahrzehnt seinen Höhepunkt in der Absolutzahl der klinisch apparenten Fälle. 95% aller Sterbefälle durch Prostatakarzinom treten nach dem 60. Lebensjahr auf, wobei ein sprunghafter Mortalitätsanstieg um den Faktor 3 nach dem 75. Lebensjahr zu verzeichnen ist. Die hohe Prävalenz des nur histologisch nachweisbaren latenten Prostatakarzinoms weist weltweit keine statistisch signifikanten Unterschiede auf, wie Autopsiestudien an verschiedenen Orten zeigen konnten. So steigt die Rate des latenten Prostatakarzinoms von 10% im 50. Lebensjahr auf 80% im 80. Lebensjahr an. Die Initiierung, der erste Schritt der

Kanzerogenese, tritt somit beim Prostatakarzinom weltweit in annähernd gleicher Häufigkeit auf. Die jedoch erheblichen internationalen Schwankungen hinsichtlich der Inzidenz des klinisch manifesten Karzinoms und der Mortalitätsraten sprechen dafür, dass Promotorfaktoren für das unterschiedliche biologische Verhalten des Prostatakarzinoms verantwortlich sind.

1.1.2 Ätiologie und Pathogenese

Ätiologie und kausale Pathogenese des Prostatakarzinoms sind weitgehend unbekannt (Dhom 1991; Pienta und Esper, 1993; Voges 1992). Die deskriptive Epidemiologie spricht für einen wesentlichen Einfluß von exogenen, aus der Umwelt stammenden Promotorfaktoren auf die Entwicklung bis hin zur klinischen Manifestation des Prostatakarzinoms (wie z.B. Ernährungsgewohnheiten: neben dem Gesamtfettgehalt der Nahrung steigert insbesondere ein hoher Gehalt an gesättigten Fettsäuren das Risiko der Entwicklung eines Prostatakarzinoms. Demgegenüber senkt eine faserreiche Ernährung das Prostatakarzinomsrisiko (Rohan et al., 1995; Whittemore et al., 1995). Der Wirkungsmechanismus der unterschiedlichen Nahrungskomponenten verläuft vermutlich über die gemeinsame Endstrecke der Modulation des Androgenstoffwechsels. Fettreiche Ernährung führt zu einer Erhöhung des freien biologisch wirksamen Testosterons, das nach Aufnahme in die Prostatazelle zu Dehydrotestosteron umgewandelt wird und Proliferationsvorgänge stimuliert. Faserreiche Kost senkt dagegen z. T. über eine Erhöhung des Serumspiegels an steroidhormonbindendem Globulin (SHBG) den Spiegel an freiem Testosteron. Möglicherweise verminderte Aufnahme von Vitamin A, Retinol, β -Karin, sowie eine verminderte Produktion von Vitamin D₃ mit einem erhöhtem Prostatakarzinomsrisiko assoziiert (Hanchette und Scharz, 1992; Keeley und Gomella, 1996). Erhöhte Schwermetallexposition, vor allem Kadmiumexposition wird in der Literatur mehrheitlich mit einem leicht erhöhten Prostatakarzinomsrisiko in Verbindung gebracht. Zinkabhängige Polymerasen, die in die DNS- und RNS-Replikation und Reparatur involviert sind, werden durch Interaktion des Kadmiums mit Zink in ihrer Funktion gestört (Kerr et al., 1960). Von untergeordneter bzw. fehlender Bedeutung für das Risiko, ein Prostatakarzinom zu entwickeln, sind sozioökonomische Faktoren und venerische Infektionen. Außer exogenen Faktoren lassen sich noch 2 weitere Gruppen an potentiellen Faktoren abgrenzen, die an der

Ätiologie und Promotion des Prostatakarzinoms beteiligt sind: genetische Faktoren und endogene Faktoren (wie z.B. das Alter, Z. n. Vasektomie, benigne Prostatahyperplasie). Genetische Faktoren: ein genetischer Faktor mit familiärer Häufung des Prostatakarzinoms spielt als Teilfaktor in etwa 9-26% der Fälle von Prostatakarzinomen eine Rolle. Bastacky et al. (Bastacky et al.,1995) fanden in der Anamnese bei 26% aller in einem 10-Jahres-Zeitraum radikal Prostatektomierten Hinweise auf einen genetischen Faktor, der basierend auf folgenden Kriterien wiederum bei jedem 5. dieser Patienten als hereditär bezeichnet wurde: mehr als 3 erstgradig Verwandte mit Prostatakarzinom, in 3 aufeinander folgenden Generationen in der väterlichen oder mütterlichen Linie ein Angehöriger mit Prostatakarzinom, wenigstens 2 vor dem 55. Lebensjahr am Prostatakarzinom erkrankte Verwandte. Ethnische Merkmale spielen eine Rolle als Risikofaktor für das Prostatakarzinom. So liegt die alterskorrigierte Inzidenz bei schwarzen Amerikanern und bei Männern in Nordwesteuropa bei 10-35/100.000 pro Jahr, bei weißen Amerikanern bei 40-60/100.000 und bei Asiaten bei 1-5/100.000 pro Jahr (Petrsen, 1992). Immigrationsstudien zeigen, dass die Inzidenzraten bei Einwanderern aus Niedrigrisikogebieten sich nach einer Latenzzeit von 25 Jahren den Inzidenzraten in Hochrisikogebieten annähern, ohne jedoch gleich hohe Inzidenz- bzw. Mortalitätsraten zu erreichen.

1.1.3 Diagnostik

Das Prostatakarzinom ist am Anfang völlig symptomlos. Die Erstdiagnose wird meist bei subjektiven Beschwerden oder bei erhöhtem PSA-Wert gestellt. In 95% der Fälle bestehen Beschwerden im fortgeschrittenen Stadium, in 5 % liegt als erstes Zeichen Schmerzen durch Knochenmetastasen vor. Deswegen sind regelmäßige Vorsorgeuntersuchungen notwendig. Die Untersuchungsverfahren zur Diagnostik des Prostatakarzinoms sind bei symptomatischen Patienten wie auch im Rahmen der Früherkennung gleich. Diesen Untersuchungen sollten sich alle Männer mit Miktionsbeschwerden (altersunabhängig) und asymptomatische Männer im Alter zwischen 50 und 70 Jahren (Früherkennung) unterziehen. Bei der Diagnostik eines Prostatakarzinoms werden folgende Untersuchungen eingesetzt: rektale Untersuchung der Prostata (DRU). Jede Verhärtung der Prostata ist karzinomverdächtig. Im frühen Stadium besteht ein holzharter Knoten in einem Lappen, im späteren Stadium ist die Prostata unregelmäßig, hart, nicht abgrenzbar. Restharn kann als

Zeichen der Blasenentleerungsstörung vorliegen. Während der digitalen, rektalen Untersuchung (DRU) wird folgendes beurteilt: Größe der Prostata, Abgrenzbarkeit, Konsistenz, Größe, Form und Lage einer Induration innerhalb der Prostata und die Verschieblichkeit der Rektumschleimhaut. Es ist bekannt, dass die DRU nur eine geringe Sensitivität für die Karzinomerkennung besitzt (in einigen Studien unter 30%). Bei etwa der Hälfte der Patienten mit positivem Tastbefund kann durch Stanzbiopsie ein Prostatakarzinom nachgewiesen werden (Lowe und Brendler, 1992). Da die Untersuchung aber einfach und wenig belastend ist und gleichzeitig eine Beurteilung von Sphinktertonus und Rektum ermöglicht, ist diese Untersuchung obligat. Die palpatorische Bestimmung der Prostatagröße kann nur orientierend sein und sollte auf eine Entscheidung zur Therapie nicht allein Einfluß haben.

Die transrektale Sonographie (TRUS) erlaubt die Darstellung intraprostatischer, nicht palpabler Bezirke, den Nachweis einer Infiltration der Samenblasen und die Berechnung des Prostatavolumens. Beurteilt werden auch die Prostataform und –Lage, die Kapsel der Prostata und die angrenzenden Strukturen (Breul und Paul, 1999). Damit werden nicht nur Karzinome, sondern auch benigne Vergrößerungen oder Entzündungen erfasst. Aufgrund der geringen Eindringtiefe werden Karzinome in der peripheren Drüse besser erkannt als solche im Bereich der Transitionalzone oder an der Apex.

Die Indikation zur Biopsie ergibt sich entweder aus einem auffälligen Tastbefund unabhängig vom PSA-Wert oder bei unauffälligem Tastbefund aber bei Patienten mit einem auch bei wiederholter Bestimmung auf über 4 ng/ml erhöhten PSA-Wert oder einer suspekten Ratio von freiem zu gesamtem PSA von unter 15 % (Reichl et al., 1998). Zur histologischen Sicherung eines Prostatakarzinoms und zur Therapieplanung wird eine systematische Sextantenbiopsie durchgeführt, bei der die in der DRU und im TRUS gefundenen suspekten Bereiche zusätzlich gezielt erfasst werden. Bei positiver Biopsie werden eine Abdomensonographie und ein Röntgen-Thorax durchgeführt. Eine Skelettszintigraphie ist erst bei einem PSA-Wert über 10ng/ml erforderlich. Bei negativer Biopsie kann eine MRT mit der Endorektalspule vor einer erneuten Biopsie durchgeführt werden. Das Prostatakarzinom wird nach der WHO-Klassifikation in organotypische (gewöhnliche) Karzinome und seltene (ungewöhnliche) Karzinome eingeteilt (Mostofi et al., 1980). Das gewöhnliche Karzinom ist in über 95% der Fälle das azinäre Adenokarzinom. Zu den ungewöhnlichen Karzinomen gehören z.B. das muzinöse Adenokarzinom, Basalkarzinom,

das partiell neuroendokrin differenzierte Adenokarzinom und das neuroendokrine kleinzellige Karzinom. In Deutschland wird häufig die Einteilung nach Dhom (Dhom, 1991) verwandt. Hierbei wird unterschieden zwischen duktalem Adenokarzinom, Übergangszellkarzinom, Plattenepithelkarzinom. Wichtig zur Beurteilung der Prognose und somit auch zur Festlegung der Therapie ist das Grading des Tumors. Die im Vordergrund stehenden Adenokarzinome zeigen große Unterschiede in Struktur und Zytologie, die ein unterschiedliches biologisches Verhalten des Tumors bedingen. Über 30 Gradingssysteme sind beschrieben, von denen drei weitverbreitet sind: das WHO-Grading, das Grading gemäß des Pathologisch-Urologischen Arbeitskreises, das Grading nach Gleason (Gleason, 1992). Die Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms erfolgt nach dem TNM-System von 1997 (Wittekind und Wagner, 1997)(Tabelle 1).

T0-kein Primärtumor nachweisbar	
T1-zufälliger histologischer Befund	a) <3 mikroskopische Karzinomherde
	b) >3 mikroskopische Karzinomherde
T2-Tumor auf die Drüse beschränkt	a) <1,5 cm mit normalem Gewebe und mindestens 3 Seiten
	b) >1,5 cm oder in mehr als einem Lappen
T3-Tumor infiltriert in Apex der Prostata oder in die bzw. jenseits der Prostatakapsel oder in den Blasen Hals oder Samenblasen	
T4-Tumor fixiert oder infiltriert benachbarte Strukturen, die nicht bei T3 genannt sind.	

Tabelle 1: Stadieneinteilung nach TNM bei Prostatakarzinomen (Wittekind und Wagner, 1997)

Der PSA-Wert ist der einzige organspezifische Tumormarker, der sowohl als Screening-Test bei Risiko-Gruppen als auch bei Diagnose und Verlaufskontrolle eingesetzt wird. Er kann bei Prostataadenomen, -karzinomen oder sonstigen Prostataprozessen erhöht sein.

Der Normbereich liegt unter 4 ng/ml. Bei einem Wert über 10 ng/ml muss ein Prostatakarzinom vermutet werden.

Mit einem i.v. Urogramm können Harnabflußstörungen im fortgeschrittenem Stadium untersucht werden. Bei der Röntgenübersichtsaufnahme werden eventuelle Knochenmetastasen sichtbar. Zur Beurteilung von Harnabflußstörungen im fortgeschrittenen Stadium des Prostatakarzinoms kann eine Nierenzintigraphie mit Tc-99m-MAG3 durchgeführt werden. In der Computertomographie unterscheidet sich normales und malignes Gewebe der Prostata hinsichtlich der Dichtwerte nicht. Auch durch eine intravenöse Kontrastmittelapplikation ist keine bessere Unterscheidungsmöglichkeit erzielbar. Allenfalls ein organüberschreitendes Wachstum ist in der CT nachweisbar. Ein verstrichener Samenblasenwinkel deutet auf ein fortgeschrittenes Stadium hin. Insgesamt erscheint die Sensitivität und Spezifität der CT zur Beurteilung des lokalen Tumorstadiums unzureichend und erbringt keinen zusätzlichen Informationsgewinn gegenüber der DRU und TRUS-Untersuchung. Für die Diagnostik des auf das Organ begrenzten Prostatakarzinoms spielt die CT keine Rolle, sie kann aber vor geplanter Strahlentherapie der Prostata im Rahmen der Bestrahlung notwendig sein. MRT hat in den letzten Jahren bei der Untersuchung der Beckenorgane zunehmend an Bedeutung gewonnen (Nicolas et al., 1999). Als Standard in der Untersuchung der Prostata im MRT sind endorektal applizierbare Spulen, die in Kombination mit Body-array-Spulen eine detaillierte Darstellung der Prostata und den benachbarten Strukturen ermöglichen. Urethrozystoskopie ermöglicht die Beurteilung von Übergreifen des Tumors auf die prostatistische Harnröhre und den Blasenboden.

Zur Diagnose und Verlaufskontrolle des Prostatakarzinoms wurde das PET-CT mit F18-Cholin erfolgreich eingesetzt (Langsteger, 2004). Als besonderen Vorteil der PET-CT-Untersuchung bei Patienten mit Prostatakarzinom ist die routinemäßige Untersuchung des gesamten Körpers in einem Untersuchungsvorgang. Im Prostatakarzinom wird Cholin vermehrt in Zellwandbestandteile von Krebszellen (Membranlipide) eingebaut (Sanz et al., 2004). Der biochemische Syntheseweg von Cholin führt über Phosphorylcholin, Cytidincholin zu Phosphatidylcholin. Dieser Syntheseweg ist in Krebszellen des Prostatakarzinoms deutlich gesteigert. Radioaktiv mit Kohlenstoff-11 (C-11, HWZ 20 Minuten) oder Fluor-18 markiertes Cholin (C-11-Cholin oder F-18-Cholin) wird deshalb im Tumorgewebe des Prostatakarzinoms deutlich vermehrt eingebaut und kann mit einem PET-Scanner quantitativ bestimmt und bildlich dargestellt werden. Durch die Cholin-PET/CT-

Untersuchung können Primärtumore, Lymphknoten- und Fernmetastasen nachgewiesen werden (Farsad et al., 2005). Besonders erfolgreich wird Cholin-PET/CT zur Rezidivdiagnostik des Prostatakarzinoms bei ansteigenden PSA-Werten eingesetzt.

1.1.4 Therapie

Operatives Standardverfahren ist die radikale Prostatovesikulektomie. Heute wird am häufigsten der retropubische Zugang angewandt. Der wesentliche Vorteil im Vergleich zum perinealen Vorgehen ist, dass bei diesem Zugang gleichzeitig eine pelvine Lymphadenektomie zum Ausschluß von Lymphknotenmetastasen durchgeführt werden kann. Die Operationstechnik in ihrer heutigen Form erfuhr die wesentlichen Impulse durch die anatomischen Studien von Walsh und Donker.

Die pelvine Staging-Lymphadenektomie ist zurzeit das einzige Untersuchungsverfahren, mit dem der regionäre Lymphknotenstatus beim Prostatakarzinom sicher beurteilt werden kann. Die generelle Indikation zur pelvinen Lymphadenektomie (LAE) wird heute von einigen Autoren in Frage gestellt: das Grading durch die Biopsie und der prätherapeutische PSA-Wert ermöglichen eine Vorhersage der Metastasenwahrscheinlichkeit in den Lymphknoten (Partin et al., 1997).

Aufgrund der geringen Übereinstimmung des Biopsiegradings mit dem Grading des Operationspräparates sowie des schlechten Vorhersagewertes des PSA wird weiterhin die pelvine Lymphadenektomie bei allen Patienten vor radikaler Prostatektomie bevorzugt (Klän et al., 1995). Die radikale perineale Prostatektomie wird entweder unmittelbar oder zweizeitig nach der pelvinen Lymphadenektomie durchgeführt. Die Indikation ist vom Tumorstadium abhängig. Patienten mit kleinen (< 0,5 ml) und gut differenzierten Tumoren können ohne Therapie beobachtet werden (z.B. bei T1a-Karzinomen).

Nach Zeiträumen von über 10 Jahren tritt selbst bei hoch differenzierten Tumoren ein zunehmendes Progressionsrisiko ein. Damit ein Patient von der radikalen Prostatektomie mit hoher Wahrscheinlichkeit profitiert, sollte daher seine Lebenserwartung über 10 Jahre sein. Die klassische Indikation für die radikale Prostatektomie ist das organbegrenzte Prostatakarzinom. Allerdings sind die Möglichkeiten einer zuverlässigen prä- oder intraoperativen Unterscheidung zwischen einem Stadium pT1/2 (organbegrenzt) und pT3 (lokal fortgeschritten) begrenzt.

Für das organbegrenzte Prostatakarzinom liegen die progressionsfreien 10-Jahres-Überlebensraten nach radikaler Prostatektomie zwischen 70 und 90 % (Walsh et al., 1994; Catalona und Smith, 1994). Bei lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinomen verschlechtern sich die Ergebnisse auf 37-56% (Anscher et al., 1995; Perez und Eisbruch, 1993). Wesentliche Prognosefaktoren sind das Ausmaß der Kapselpenetration, ein Tumorbefall des Absetzungsrandes und der Gleason-Score. Liegt der Gleason-Score bei 7 und höher, so verschlechtert sich das progressionsfreie Überleben unabhängig von den anderen Parametern von über 70% auf unter 50% (Epstein et al., 1996).

Soll man den Patienten mit klinischem Verdacht auf organüberschreitenden Tumor radikal prostatektomieren? Bei bereits bestehender irritativer oder obstruktiver Miktionsymptomatik bietet die Operation eine ausgezeichnete lokale Kontrolle, verringert die Wahrscheinlichkeit von Folgeeingriffen (z.B. transurethralen Resektionen) und hat bei einer bis zu 30% Overstagingwahrscheinlichkeit und den oben genannten Überlebensraten zumindest bei einem Teil der Patienten noch einen kurativen Therapieansatz (Ouden et al., 1994). Die externe Strahlentherapie stellt beim klinischen T3-Tumor eine Alternative dar. Postoperative Komplikationen der radikalen Prostatektomie sind: eine Mortalität von 0-1,5%, eine Anastomoseninsuffizienz mit Extravasation bei 1,2-4%, zweit- bis drittgradige Inkontinenz zum Zeitpunkt der Entlassung bei bis zu 50%, eine drittgradige Inkontinenz ein Jahr nach der Therapie bei 7,7% der Patienten und Impotenz. Ohne primär potenterhaltende Operationstechnik mit Schonung des Gefäßnervenbündels beträgt die Rate der postoperativen Impotenz zwischen 90 und 100%. Ergebnisse aus prospektiv randomisierten Studien, welche Therapieoption letztendlich für den individuellen Patienten die günstigste ist, liegen derzeit noch nicht vor.

Die Prognose von Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom nach radikaler Prostatektomie ist sehr unterschiedlich und abhängig vom Gleason-Score, vom Ausmaß der Kapselpenetration und vom Absetzungsgrad (Epstein et al., 1996). Bei Patienten mit guter Prognose (Gleason-Score unter 7) werden durch die radikale Prostatektomie progressionsfreie 10-Jahres-Überlebensraten von 70% erzielt. Bei höherem Gleason-Score (7 und mehr) erreichen die progressionsfreien 10-J.-Überlebensraten kaum mehr als 50%. Hier sind adjuvante Behandlungskonzepte gefragt (Steiner und Miller, 1999). Durch retrospektive Untersuchungen konnte bisher nur gezeigt werden, dass die adjuvante Therapie

(Hormontherapie und Radiotherapie) die progressionsfreiheit verlängern und die lokale Tumorkontrolle verbessern kann. Das Gesamtüberleben wird jedoch nicht beeinflusst.

Jede Art von Behandlung, die den Blutspiegel an männlichen Hormonen (Androgenen) reduziert, wird als hormonelle Therapie bezeichnet. Die Hormontherapie verhindert, dass die Krebszellen die für ihr Wachstum notwendigen männlichen Hormone erhalten. Wenn ein Patient einer Hormontherapie unterzogen wird, wird der Spiegel männlicher Hormone gesenkt. Dieses Absenken des Hormonspiegels kann alle Zellen des Prostatakarzinoms beeinträchtigen, auch wenn sie sich schon in andere Teile des Körpers ausgebreitet haben. Aus diesem Grunde nennt man die Hormontherapie eine systemische Therapie. Es gibt mehrere Formen der Hormontherapie. Sie kann aus der chirurgischen Entfernung von hormonproduzierenden Drüsen (Hoden) bestehen. Diese Operation (Orchiektomie) beseitigt die Hauptquelle der männlichen Hormone (Mackler et al., 1972).

Eine andere Form der Hormontherapie ist die Anwendung eines Agonisten des Hormons, der das luteinisierende Hormon freisetzt (LHRH). Die LHRH-Agonisten verhindern die Produktion des Testosterons durch die Hoden (Schnorr, 1999). Bei einer anderen Therapieform erhält der Patient das weibliche Hormon Östrogen, um der Produktion von Testosteron in den Hoden entgegenzuwirken. Nach Orchiektomie oder Behandlung mit einem LHRH-Agonisten oder mit Östrogen wird im Körper kein weiteres Testosteron in den Hoden gebildet. Die Nebennieren jedoch produzieren weiterhin kleine Mengen von männlichen Hormonen. In einigen Fällen gibt man dem Patienten zusätzlich ein Antiandrogen, das die Wirkung jeglicher verbleibender männlicher Hormone blockiert. Diese Behandlungskombination nennt man eine maximale Androgenblockade.

Die Hormontherapie ist heute die akzeptierte initiale Behandlung beim Auftreten der ersten Fernmetastasen (Miller und Weißbach, 1999). Bei Patienten mit asymptomatischem Prostatakarzinom, die für ein kuratives Therapiekonzept nicht in Frage kommen oder die nach definitiver Behandlung (radikale Prostatektomie, Radiotherapie) ein Rezidiv erleiden, stellt sich die wichtige Frage, ob eine Hormontherapie sofort oder erst verzögert bei Auftreten von allfälligen Symptomen eingeleitet werden soll. Basierend auf Studienergebnissen der Veterans Administration Co-operative Urological Research Group (VACURG) in den 60-iger Jahren war die verzögerte Hormontherapie zunächst Standard. Eine kritische Analyse der VACURG-Daten durch Sarosdy ließ das Pendel vor 10 Jahren aber wieder eher auf die Seite des sofortigen Androgenentzugs schwingen. Gesichert scheint

zum jetzigen Zeitpunkt, dass die Hormontherapie beim Rezidiv des Prostatakarzinoms wegen androgenunabhängigen Zellklonen keine Heilung herbeiführt und wohl auch das Überleben kaum verlängern kann. Das Problem des bestmöglichen Zeitpunktes muss differenziert nach dem Tumorstadium betrachtet werden. Nach unterschiedlich langer Zeit des Hormonentzugs kommt es dann zum PSA-Anstieg, bzw. zu den klinischen Zeichen einer Progredienz des Primärtumors oder seiner Metastasen. Im Vordergrund der Therapie steht die Lebensqualität des Patienten.

Bei hormonresistentem Prostatakarzinom kann eine Chemotherapie angewendet werden. Bis vor einigen Jahren galt das Prostatakarzinom noch als Chemotherapie-resistent. Das hat sich in der letzten Zeit durch den Einsatz der Docetaxel (Taxotere) grundlegend geändert. Zahlreiche Phase II-Studien haben nachgewiesen, dass Docetaxel als Einzelsubstanz eine PSA-Remissionsrate von etwa 50 % und in Kombination mit Estramustinphosphat bis zu 80% hat (Oudard et al., 2003). Radikale Prostatektomie und definitive Strahlentherapie sind effektive Modalitäten in der Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms (Wiegel und Hinkelbein, 1999). Diese kann, trotz lokaler Operabilität des Karzinoms, bei älteren Patienten in schlechtem Allgemeinzustand indiziert sein. Die übliche Strahlendosis beträgt 70 Gy. Kurzfristiges Behandlungsziel ist es, wie nach der Radikaloperation einen PSA-Nadir kleiner als 0,5 ng/ml zu erreichen. Die Bestrahlung der Tumoren, die noch nicht die Samenblasen infiltriert haben, deren PSA-Wert unter 10ng/ml und deren Gleason-Score unter 8 ist, ist aussichtsreich.

1.1 Metastasiertes Prostatakarzinom

Die Metastasierung beim Prostatakarzinom erfolgt auf dem lymphogenen und hämatogenen Weg. Die lymphogene Metastasierung des Prostatakarzinoms erfolgt am häufigsten in die retroperitonealen bis hin zu den paraaortalen Lymphknoten, gefolgt von den Lymphknoten am Hals und um die Klavikula sowie den Beckenlymphknoten und den inguinalen Lymphknoten. Die bevorzugten hämatogenen Metastasenlokalisationen sind die Knochen, vor allem die Wirbelsäule (der lumbosakrale Abschnitt). Autopsiestudien zufolge sind die Lungen in fast jedem 2. Fall betroffen, die Leber immerhin noch in jedem 3. Fall. Die Metastasierungsfrequenz ist zudem abhängig vom histologischen Typ des Prostatakarzinoms. Undifferenzierte Karzinome, Transitionalzell-Karzinome und Plattenepithelkarzinome

weisen autoptisch signifikant häufiger Metastasen auf als die Adenokarzinome (Saitoh, 1984). Das Prostatakarzinom kann auch direkt das Rektum und die Harnblase sowie andere Nachbarnorgane infiltrieren.

1.2.1 Ossär metastasiertes Prostatakarzinom

Die Knochenmetastasierung ist ein häufiges Ereignis beim lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom und betrifft in Abhängigkeit vom T-Stadium zwischen 3 % (pT1) und 54 % (pT4) aller Patienten (Fischer, 1997). Patienten mit positiven pelvinen Lymphknoten entwickeln in 60-75 % der Fälle Fernmetastasen innerhalb von 5 Jahren (Oestetling et al., 1997). Das Verteilungsmuster der ossären Metastasen weist beim Prostatakarzinom eine besondere Häufung der Metastasen im Bereich der unteren LWS auf. Ursache dafür ist wahrscheinlich eine direkte Streuung in dieses Gebiet über die Strombahn des Walther-Venenplexus, der sowohl Anteile des venösen Abstroms aus dem kleinen Becken als auch der Lendenwirbelsäule unter Umgehung der großen Beckenvenen übernimmt (Eder, 1986).

1.2.1.1 Häufigkeit und Pathogenese

Das Skelett stellt einen häufigen Zielort von Karzinom-Metastasen dar. Insbesondere bei Patienten mit Prostatakarzinom, wobei typischerweise ein diffuser Befall auftritt. Rein osteolytische Knochenmetastasen sind bei diesem Tumor selten. Am häufigsten treten osteoblastische Metastasen auf. Knochenmetastasen sind nur selten die Todesursache eines Krebsleidens, können jedoch im Krankheitsverlauf zu einer Reihe von Komplikationen führen wie starke, therapiebedürftige Knochenschmerzen, Frakturen (vorwiegend bei osteolytischen Metastasen, seltener bei gemischtem Typ), Hyperkalzämiesyndrom durch vermehrten Knochenabbau bei osteolytischen Metastasen, aber auch rein paraneoplastisch bedingt, bei sehr ausgeprägter Metastasierung können durch eine Knochenmarksverdrängung klinisch relevante Blutbildveränderungen resultieren. Die durchschnittliche Überlebenszeit nach Erstdiagnose einer Skelettmastasierung beträgt etwa 17 Monate.

1.2.1.2 Diagnostik

Die Methode der Wahl für das Screening von Knochenmetastasen ist die Knochenszintigraphie. Ziel dieses Untersuchungsverfahrens ist die Erfassung von Knochenumbauprozessen, und somit die Erkennung von Knochenmetastasen. In der Regel werden Tc-99m-markierte Diphosphonate eingesetzt, welche eine hohe Knochenaffinität besitzen. 2-3 h nach Injektion von 400-700 MBq wird eine Ganzkörper-Szintigraphie mit der Gammakamera angefertigt. Zu besonders hohen Mehranreicherungen führen Knochtumoren und osteoblastische Metastasen, Frakturen, entzündliche Knochenprozesse. Minderanreicherungen finden sich bei rein osteolytischen Veränderungen, verursacht z.B. durch Metastasen und nach lokaler Bestrahlung bzw. Knochennekrosen. Insgesamt gilt heutzutage die Knochenszintigraphie als die Standard-Screening-Methode zur Entdeckung von Knochenmetastasen, wenn gleich diese Methode nicht metastasenspezifisch ist und somit suspekte Mehranreicherungen im Skelett oft radiologisch gesichert werden müssen, um falsch-positive Ergebnisse auszuschließen. In der Detektion von osteolytischen Knochenmetastasen weist die Ganzkörper-MRT eine höhere Sensitivität als die Knochenszintigraphie auf (Funovics et al; 2001; Ghanem et al, 2005). Die Sensitivität der MRT ist bei den Rippen und den flachen Knochen jedoch eingeschränkt. Niedrige PSA-Spiegel sind in der Lage, die Häufigkeit von Knochenmetastasen bei Primärdiagnose vorherzusagen. Leitliniengerecht sollte bei PSA-Werten über 10 ng/ml eine Skelettszintigraphie durchgeführt werden. Auch das F-18-Fluorid-PET ist aufgrund seiner hohen Auflösung und der excellenten Bildqualität ein weiteres, sehr gut geeignetes Verfahren zur Detektion von Knochenmetastasen (Petren-Mallmin et al., 1998).

1.2.1.3 Hormonelle Therapie

Die verschiedenen Formen der Androgendeprivation stellen seit ihrer Entdeckung durch Huggins die Hauptstützen in der Behandlung von Patienten mit symptomatischem, fortgeschrittenem, primärem Prostatakarzinom dar (Huggins et al., 1941). Es muß klar zwischen symptomatischen und asymptomatischen Patienten unterschieden werden. Symptome wie Knochenschmerzen, Harnstauung, Obstruktion, Lymphödem, hohe PSA-

Werte als Ausdruck des metastasierten Prostatakarzinoms sollten nach Biopsiesicherung ohne zeitlichen Verzug zur Einleitung der hormonellen Therapie veranlassen (Schnorr, 1999).

Das Ziel einer palliativen Therapie muß sich an der Lebensqualität des Patienten orientieren und Alter, soziales Umfeld, Aufwand für Patienten, Therapieeinsicht unter anderem berücksichtigen. Für symptomatische Patienten sind die Therapieoptionen der Orchiektomie, gefolgt von der Gabe von Östrogenen, steroidalen Antiandrogenen und LHRH-Analoga, als primäre Monotherapie am besten geeignet.

Als typische Veränderungen werden ein dramatischer Rückgang der Symptome und der PSA-Abfall über 3-4 Monate verzeichnet, der etwa 21 Monate anhalten kann und dann als prognostisch günstiges Zeichen gilt (Miller et al., 1992). Ein vierteljährliches Monitoring des PSA-Wertes und der Symptome gestattet weitere Modifizierungen im Behandlungsverlauf bei einer Progression.

Ziel der Hormontherapie ist die Hemmung der Tumorzellstimulation durch männliche Hormone, die zum Wachstumsstopp und/oder zur vorübergehenden Tumorregression führt. Durch den Androgenentzug können für etwa 2 Jahre bei 40-60% der Patienten objektiv dramatische Tumormassenreduktionen von Prostata und Metastasen eintreten sowie subjektive klinische Remissionen bei 80% der Patienten beobachtet werden. Die hormonelle Therapie kann jedoch das Fortschreiten der Metastasierung auf die Dauer nicht verhindern. Das Prostatakarzinom setzt sich aus heterogenen Zellkolonien von androgensensitiven und nicht androgensensitiven Zellen zusammen. Kommt es während einer zunächst effektiven Hormonbehandlung zur Progression der Erkrankung, spricht man von einem hormonrefraktären Prostatakarzinom. Der PSA-Anstieg gilt als frühestes Zeichen für das Fortschreiten der Erkrankung oder des Therapieversagens (Schnorr, 1999). Bei der Hormontherapie handelt es sich grundsätzlich um 3 Therapieprinzipien. Das erste ist das Prinzip des Androgenentzugs (chirurgische und medikamentöse Kastration). Die bilaterale Orchiektomie bleibt durch rapide Absenkung von 90% der zirkulierenden Androgene und einer 100%igen Compliance die beste Option für symptomatische Patienten. Dramatisches Nachlassen von Knochenschmerzen, Tumormassenreduktion und klinische Remission, bei 80% der Patienten für etwa 2 Jahre anhaltend, gelten als gravierende Vorzüge dieses Verfahrens. Natürliche steroidale Östrogene und synthetische nichtsteroidale Stilbene üben ihren Effekt primär durch einen negativen Feedback via Hypothalamus-Hypophysen-

Gonaden-Achse aus. Daraus resultiert eine LH-Hemmung, die wiederum eine Hemmung der testikulären Testosteronsynthese zur Folge hat. Neben dieser antigonadotropen Wirkung spielen antiandrogene Prozesse im Hoden eine Rolle. Eine weitere Therapiemöglichkeit ist die Androgenblockierung (Antiandrogene). Antiandrogene blockieren die Interaktionen zwischen Androgenen aus Hoden und Nebennieren und ihren Rezeptoren in der Prostata und in Metastasen durch kompetitive Hemmung von Androgenrezeptoren (z.B. Androcur) (Schröder, 1997).

Kombinationstherapien (Androgenentzug plus Androgenblockierung) sind als eine maximale Androgenblockade (MAB) bekannte Therapieform. Bei dieser Methode konkurrieren die Antiandrogene nach Eliminierung der testikulären Androgene mit den Nebennieren- Precursorandrogenen (Androstendiol usw) um die Besetzung der Androgenrezeptoren im Prostatakarzinomgewebe (Schnorr, 1999). Der Nutzen einer maximalen Androgenblockade (MAB) hinsichtlich der Zeit bis zur Progression sowie verbesserter Überlebensraten gegenüber alleiniger Orchiectomie ist geringer als anfänglich erwartet wurde. Alle Formen der hormonellen Therapie haben die Impotenz zur Folge.

1.2.1.4 Therapie des hormonrefraktären Prostatakarzinom

Alle Patienten, die primär auf die Hormonbehandlung angesprochen haben, werden nach einigen Jahren refraktär und androgenunabhängig gegenüber der antiandrogenen Behandlung. Der PSA-Anstieg während der Hormontherapie gilt als frühestes klinisch verwertbares Anzeichen für ein Fortschreiten der Metastasierung oder das Therapieversagen im Sinne der hormonrefraktären Progression. In der palliativen Strahlentherapie steht die symptomatische Therapie der häufig multipel auftretenden und diffus im gesamten Skelettsystem verteilten Knochenmetastasen im Vordergrund (Rübe, 1999). Die Indikation zur Strahlentherapie wird bei stark schmerzhaften Knochenmetastasen oder bei Frakturgefahr gestellt. 70-90% der Patienten sprechen auf die Strahlentherapie mit einer deutlichen Schmerzreduktion bis hin zur schmerzfrei an. Die Strahlentherapie kann nebenwirkungsarm und effizient zur Schmerztherapie solitärer oder lokal begrenzter Skelettmetastasen eingesetzt werden, bei multipler Filialisierung mit multilokulären Schmerzen sind jedoch die Möglichkeiten und Erfolgsaussichten eingeschränkt.

Das bessere Verständnis über tumorbiologische Mechanismen des hormonrefraktären Stadiums des Prostatakarzinoms hat inzwischen zu hoffnungsvollen therapeutischen Entwicklungen im Bereich der Chemotherapie geführt. So konnte jüngst in zwei randomisierten Phase-III-Studien zur Chemotherapie mit Docetaxel (Taxotere) eine Verlängerung des Überlebens und ein positiver Einfluss auf Schmerzen und Lebensqualität gezeigt werden, so dass hierdurch ein neuer Therapiestandard etabliert wurde (Wülfing et al., 2005; Ferrero, 2005)

1.3 Radionuklidtherapie des hormonrefraktären Prostatakarzinom

Die Nuklearmedizinische Schmerztherapie stellt eine Alternative mit geringer Toxizität und Nebenwirkungen dar. Eine Vielzahl von β -Strahlern wurde in der Therapie von schmerzhaften Knochenmetastasen eingesetzt (Palmedo, 2001). Sie besitzen eine maximale Energie zwischen 0,8 und 2,3 MeV. Abhängig davon was für ein Effekt der Bestrahlung – analgetisch oder -tumorizid erreicht werden soll, sind die Auswahl des Nuklids sowie die zeitliche Abfolge im Falle von wiederholten Bestrahlungen von Bedeutung. Das allererste und am besten untersuchte Pharmakon ist Strontium-89 Chlorid. Weitere, zur Schmerztherapie eingesetzte Radionuklide sind: Samarium-153, Rhenium-186, Yttrium-90, Phosphor-32 und Rhenium-188.

1.3.1 Strontium-89 Chlorid

1.3.1.1 Physikalische Eigenschaften und Biodistribution

Sr-89 ist ein reiner Betastrahler mit einer maximalen β -Energie von 1,46 MeV und einer physikalischen Halbwertszeit von 50,5 Tagen. Strontium verhält sich kalziumähnlich und wird daher von osteoblastischen Metastasen vermehrt in die Umbauzonen eingelagert. Nach anfänglichen biokinetischen Studien am Gesunden (ICRP, 1979) wurden detaillierte Biodistributions- und Dosimetriemessungen mit dem Strontium-85 (Sr-85) bei Patienten mit disseminiertem Prostatakarzinom durchgeführt. So wurde Sr-85 früher bei Malignompatienten zur Skelett-Szintigraphie bei der Tumorsuche erfolgreich eingesetzt.

Voraussetzung für eine interne Strahlentherapie mit Sr-89, das sich wie Sr-85 verteilt, ist somit die szintigraphische Darstellung von Umbauprozessen. 90 Tage nach Sr-89 Injektion lag die noch zu messende Aktivität bei 11-88% der applizierten Aktivität vorwiegend an Orten starken skelettalen Tumorbefalls. Die retinierte Strontiumdosis hängt direkt vom Ausmaß der Metastasierung ab (Blake et al., 1986) und indirekt von der renalen Plasmaclearance (Blake et al., 1989a; Blake et al., 1989b). Im gesunden Knochengewebe liegt die biologische Halbwertszeit bei 14 Tagen, sie überschreitet jedoch in osteoblastischen Metastasen 50 Tage.

1.3.1.2 Dosimetrie

Zu berücksichtigen ist, dass die Anreicherung von osteotropen Substanzen im Skelett physiologischerweise sehr unterschiedlich ist. Die Einlagerung und Anreicherung im Bereich der Diaphysen der Röhrenknochen ist geringer als an den Epiphysen oder entzündlich und degenerativ bedingten Umbauregionen. Entscheidend für die Dosishöhe ist die lokale Anreicherung, die wiederum von der applizierten Dosis und dem retinierten Anteil abhängig ist und nach drei bis sechs Tagen zwischen 40% und 90% betragen kann. Bei einem therapeutischen Verhältnis von 10/1 von Metastasen zu rotem Knochenmark (Blake et al., 1988) wurde eine vom Tumor absorbierte Dosis von $0,21 \pm 4$ bis zu $2,31 \pm 56$ Gy/MBq (Median $0,68$ Gy/MBq) berechnet (Breen et al., 1992). Nach Ergebnissen mehrerer kleinerer Studien ergab sich eine Schwellendosis von 1 MBq/kg Körpergewicht, unter der Sr-89 ineffektiv zu sein scheint. Bei der Dosis im Bereich von $1,5$ MBq/kg KG konnte hingegen ein vermehrtes Ansprechen auf die Therapie beobachtet werden (Laing et al., 1991). Dosiseskaltionsstudien um diesen Punkt scheinen entweder die Ansprechraten oder die Qualität des Therapieerfolges zu erhöhen.

1.3.1.3 Klinischer Nutzen

1942 wurde Sr-89 erstmals von Pecher erfolgreich zur Behandlung von schmerzhaften Knochenmetastasen beim Prostatakarzinom eingesetzt. Erst in den 80iger Jahren wurde Sr-89 erneut klinisch untersucht (Firusian et al., 1976; Firusian et al., 1978; Kutzner et al., 1978; Schmidt und Firusian, 1974). Seither stützen sich die klinischen Erfahrungen mit Sr-89 auf

eine Reihe von Studien (Laing et al., 1991; Robinson et al., 1987; Silberstei und Williams, 1985). In den meisten Studien gaben 50-96% der Patienten eine Schmerzerleichterung an. Die Schmerzreduktion beginnt typischerweise zwei bis vier Wochen nach Injektion, bei wenigen Patienten beginnt sie auch erst nach zehn Wochen. Durchschnittlich hält der Effekt drei bis sechs Monate an. Im Allgemeinen spricht die Therapie qualitativ besser bei Patienten mit begrenztem skelettalen Befall an als bei solchen mit fortgeschrittener Erkrankung (Laing et al., 1991). 1991 verglich Lewington et al in einer placebokontrollierten Doppelblindstudie Sr-89 mit stabilem Strontium (Strontium-86 und Strontium-88) als Plazebo, in der die Wirksamkeit von Sr-89 weiter bestätigt werden konnte. In retrospektiven und prospektiv randomisierten Studien zeigten sich zur externen Strahlentherapie vergleichbare Ergebnisse (Dearnaley et al., 1992), doch scheint die Behandlung mit Sr-89 zusätzlich die Schmerzentwicklung in präexistenten aber klinisch stummen Metastasen aufzuhalten (Quilty et al., 1994). Auch in der lokalen Strahlentherapie kann Sr-89 als wirksame adjuvante Substanz eingesetzt werden (Porter et al., 1993). Die Ergebnisse dieser Studie lassen nach zusätzlicher Gabe von Sr-89 eine langsamere Progression der Metastasen vermuten; eine Verlängerung der Überlebenszeit wurde jedoch nicht erreicht. Eine Studie von Shi-Ming Tu zeigte, dass eine Kombinationstherapie von Strontium-89 und Chemotherapie mit Doxorubicin im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie mit Doxorubicin die Überlebenszeit von 17,5 auf 27,7 Monate verlängert hat (Tu et al., 2001). Toxisch wirkt Sr-89 vor allem auf das Knochenmark mit zeitweiser Suppression, doch ist dies selten von klinischer Relevanz. Die Behandlung führt typischerweise sechs Wochen nach Therapiebeginn zu einer 30%igen Abnahme der peripheren Blutplättchen, die sich innerhalb der folgenden zwölf Wochen langsam wieder erholen. Wie schnell und vollständig dies geschieht, hängt von der Knochenmarksreserve ab und ist bei Patienten mit starker tumorbedingter Knochenmarksverdrängung schlechter. Wiederauftretende Schmerzzustände können in Dreimonatsintervallen behandelt werden, wobei zu beachten ist, daß sich die Toxizität kumulativ erhöht (Laing et al., 1991). Um eine signifikante Knochenmarkssuppression zu verhindern, muß sowohl die vom Knochenmark absorbierte Dosis als auch die zunehmende Verdrängung des Knochenmarks bei fortgeschrittener Erkrankung berücksichtigt werden.

1.3.2 Samarium-153 EDTMP

1.3.2.1 Physikalische Eigenschaften und Biodistribution

Sm-153 ist ein Reaktorprodukt, das durch Neutronenbeschuß von angereichertem Samarium-152 Oxid entsteht (Goeckeler et al., 1987). Die Halbwertszeit von Sm-153 beträgt 46,3 Stunden. Es zerfällt unter Aussendung von β - und Gammastrahlung. Die maximale β -Energie liegt bei 810 keV (20%), 710 keV (30%) und 640 keV. Der Gammastrahlenanteil beträgt 28% (103 keV) und kann für posttherapeutische bildgebende Verfahren sowie für Dosimetriemessungen genutzt werden. Von den hergestellten Sm-153 Komplexen zeigt Sm-153 Ethylendiamintetramethylenphosphonat (EDTMP) die günstigste Verteilung im Organismus (Goeckeler et al., 1987). Nach intravenöser Gabe wird das Radiopharmazeutikum rasch vom Skelettsystem aufgenommen. Der Rest wird über den Urin abgegeben. Nahezu 50% der injizierten Aktivität wird innerhalb von sechs bis sieben Stunden nach Injektion über die Nieren ausgeschieden (Singh et al., 1989).

1.3.2.2 Dosimetrie

In Tierversuchen wurde ein Verhältnis von 17:1 für die Aufnahme in Knochenläsionen im Vergleich zu gesundem Knochen angenommen (Goeckeler et al., 1987). Patientenstudien zeigten jedoch ein Verhältnis von 1,5 bis 4,8:1 (Ahonen et al., 1994). Desweiteren ergaben Untersuchungen eine Knochen-zu-Weichteil-Relation von 2,47:1 und eine Metastasen-zu-Weichteil-Relation von 5,98:1 (Singh et al., 1989). Bezüglich der Nebenwirkungen ist auch hier das Knochenmark das kritische, dosislimitierende Organ.

1.3.2.3 Klinischer Nutzen

Bei 60-80% der Patienten konnte innerhalb von 2 Wochen nach Samariumgabe, oft schon innerhalb von 48 Stunden, eine klinische Besserung der Beschwerden festgestellt werden, welche durchschnittlich acht Wochen anhielt (Collins et al., 1993; Turner und Claringbold, 1991). Serafini et al. 1998 untersuchten in einer großangelegten, placebokontrollierten Patientenstudie die Wirksamkeit von Sm-153 EDTMP hinsichtlich der Schmerz palliation und

der Nebenwirkungen bei multiplen Knochenmetastasen und einer intravenös verabreichten Dosis Sm-153 EDTMP von 0,5 mCi/kg, 1,0 mCi/kg und Placebo. Die Ergebnisse zeigten, daß eine Einzeldosis Sm-153 EDTMP der Dosis 1,0 mCi/kg im Vergleich zu anderen Gruppen eine statistisch signifikante Schmerzerleichterung bei nur geringer reversibler Knochenmarkssuppression ergab. Die Schmerzreduktion setzte innerhalb einer Woche ein und hielt beim überwiegenden Teil der Patienten 16 Wochen an.

1.3.3 Rhenium-186 HEDP

1.3.3.1 Physikalische Eigenschaften und Biodistribution

Re-186 besitzt einen 10%igen Gamma-Strahlenanteil einer Energie von 137 keV, der zur Bildgebung und Dosimetrie genutzt werden kann, sowie β -Strahlen mit einer maximalen Energie von 1,07 MeV und einer maximalen Reichweite von 3 mm. Die physikalische Halbwertszeit beträgt 89,3 Stunden. Re-186 weist ähnliche chemische Eigenschaften wie Technetium auf und bildet stabile Diphosphonate mit Hydroxyethylidendiphosphonat (HEDP), das wie andere Diphosphonate überwiegend in der Knochenmatrix an der Hydroxylapatitoberfläche angelagert wird. Abgesehen von einer vorübergehenden Aktivitätsansammlung in den ableitenden Harnwegen findet sich außer im Skelettsystem keine signifikante Anreicherung von Re-186 HEDP im Organismus. Ausgeschieden wird Re-186 HEDP vorwiegend renal (De Klerk et al., 1992). Bis zu 70% der applizierten Aktivität werden in Abhängigkeit vom Ausmaß der Knochenspeicherung über die Nieren ausgeschieden. Bereits sechs Stunden nach der Injektion sind bis zu 50% der applizierten Aktivität über die Nieren ausgeschieden. 71% der gesamten Ausscheidung von Re-186 über die Nieren vollzieht sich innerhalb von 24 Stunden (De Klerk et al, 1992).

1.3.3.2 Dosimetrie

Dosisschätzungen mit Re-186 HEDP ergaben Metastasen-zu-Knochen-Relationen von ca. 15-20:1 (Maxon et al., 1988; Maxon et al., 1990). Metastasen mit osteoblastischer Aktivität werden bevorzugt. Als wichtiger Beitrag zur Dosimetrie von osteotropen Radiopharmazeutika entwickeln Samarutunga et al 1995 das Monte Carlo Simulationsmodell

für Dosisschätzungen in Skelettmetastasen nach Gabe von Re-186 HEDP. Die Ergebnisse lassen vermuten, daß bisherige Berechnungen bezüglich der aufgenommenen Dosis in osteoblastischen Metastasen um den Faktor 1,8 zu niedrig angenommen wurden. In der Arbeit von Maxon et al., 1990 wurden Bestrahlungsdosen von Re-186-HEDP in vorgewählten Knochenmetastasen berechnet. Für die röntgenologisch nachgewiesenen osteolytischen Knochenmetastasen wurde eine Dichte von 1 g/cm³ und für die osteoblastischen Metastasen eine Dichte von 1,5 g/cm³ angenommen. Die Berechnungen zeigten, dass die mittlere Dosis durch Re-186-HEDP in einer Knochenmetastase bei 1,000-14,000 rad (10-140 Gy) lag (Maxon et al, 1988).

1.3.3.3 **Klinischer Nutzen**

Bisherige Publikationen zur Behandlung ossärer Metastasen mit Re-186 HEDP zeigen hinsichtlich der gewünschten Schmerzreduktion eine Ansprechrate zwischen 70-90% (Maxon et al.,1990; Maxon et al.,1991;Palmedo et al.,1996; Zonnenberg et al.,1991), was in etwa auch den Ergebnissen der Studien mit Sr-89 entspricht. Die Schmerzerleichterung setzte meist innerhalb von zwei Wochen, häufig schon innerhalb von 24-48 Stunden ein und hielt im Mittel sieben bis acht Wochen an. Die meisten Erfahrungen hat man in der Behandlung des Prostatakarzinoms (Maxon et al., 1988; Maxon et al., 1991; Zonnenberg et al., 1991). Für Re-186 HEDP ist in einer neueren Studie eine dosisabhängige Steigerung der Ansprechrate bei Prostatakarzinompatienten festgestellt worden. Die Standarddosis von 1295 MBq (35 mCi) erzielte dabei nur 33 % der Patienten eine Schmerzreduktion, während die höhere Dosis (50/65 mCi) bei 78% der Patienten einen schmerzminderten Effekt zeigte (Quirijnen et al.,1996).Vor allem Patienten mit nicht opiathaltigen Schmerzmitteln konnten die Schmerzmedikation reduzieren bzw. zeitweise absetzen, was für einen Einsatz von Re-186 HEDP in früheren Krankheitsstadien spricht, in denen Morphinderivate noch nicht benötigt werden (Palmedo et al.,1996; Hauswirth et al.,1998). Für einen früheren Einsatz spricht auch die Tatsache, dass die Behandlung bei kleinen und mittelgroßen Metastasen eine bessere Wirksamkeit zeigt. Ursächlich ist hier die deutlich höhere Herddosis bei kleinen Metastasen im Vergleich zu großen Metastasen zu nennen, die zu einer verstärkten lokalen Wirkung des Re-186 HEDP führt. Auch nach vorangegangener perkutaner Bestrahlung einer schmerzhafter Metastase wurden Erfolge in der Therapie mit Re-186 HEDP beim erneuten

Auftreten von Schmerzen in diesem Bereich verzeichnet, so dass bei „ausbestrahlten“ Patienten die Therapie mit Re-186-HEDP im Falle eines günstigen Speicherverhaltens erfolgreich eingesetzt werden kann. Hauptnebenwirkung ist eine reversible Knochenmarkssuppression. Dies betrifft vor allem die Thrombozyten, die ihren Tiefpunkt in der vierten Woche nach Therapiebeginn erreichen (De Klerk et al., 1994) und nach acht Wochen wieder auf Ausgangswerte ansteigen. Die bislang verwendete Standardtherapieaktivität von Re-186 HEDP (1295 MBq) zeigte nach vorliegenden Literaturdaten jedoch nur eine geringe Suppression der Knochenmarksaktivität (20-30 % Abfall vom Ausgangswert). Desweiteren wurde bei einigen Patienten eine vorübergehende Verschlechterung der Schmerzsymptomatik in den ersten Tagen nach Therapiebeginn beobachtet (sog. Flarephänomen). Bei Prostatakarzinompatienten kann unter Berücksichtigung des Metastasierungsausmaßes im Knochenszintigramm inzwischen mit Hilfe des „bone scan index“ (Blake et al., 1986) und einer empirischen Formel der Thrombozytenabfall näherungsweise abgeschätzt werden und eine individuelle Dosisanpassung für Re-186 HEDP bzw. ein Therapieausschluß erfolgen (De Klerk et al., 1994). Dies erhöht die Sicherheit vor allem bei Dosisescalationsstudien und bei Patienten mit vorangegangener Chemotherapie mit stark eingeschränkter Knochenmarksreserve.

1.3.4 Rhenium-188-HEDP

1.3.4.1 Physikalische Eigenschaften und Pharmakokinetik

Rhenium-188-HEDP gehört zu den neuen Radiopharmaka, das seine Anwendung in der palliativen Schmerztherapie gefunden hat (Palmedo et al., 2000). Es wird aus einem W-188/Rhenium-188-Generator gewonnen (Knapp et al., 1998; Knapp et al., 1997). Rhenium-188 besitzt einen 15% Gamma-Anteil der Energie von 155 keV, der zur Bildgebung und Dosimetrie genutzt werden kann, sowie einen Hauptanteil von β -Strahlen der maximalen Energie von 2,12 MeV und einer maximalen Reichweite von 3-5 mm im Knochengewebe (Liepe et al., 2003). Die Halbwertszeit beträgt 17 Stunden. Die mittlere Energie der β -Strahlung beträgt 750 keV. Gekoppelt wird das Isotop an HEDP (Hydroxyethylidendiphosphonsäure), das wie andere Biphosphonate überwiegend in der Knochenmatrix an der Hydroxylapatitkristalloberfläche abgelagert wird. Analog zum

Rhenium-186 HEDP wird Rhenium-188 HEDP vorwiegend renal eliminiert. In Abhängigkeit vom Ausmaß der Knochenspeicherung werden bis zu 70% der applizierten Aktivität über die Nieren ausgeschieden. Abgesehen von einer vorübergehenden Aktivitätsansammlung in den ableitenden Harnwegen findet sich außer im Skelettsystem keine signifikante Speicherung von Re-188 HEDP im Organismus.

1.3.4.2 Dosimetrie

Die Erhebung der dosimetrischen Daten erfolgte nach einem MIRD-Modell der International Commission for Radiation Protection (ICRP) (Liepe et al., 2003). Da Rhenium-188 HEDP über den Urin ausgeschieden wird, wurde die Berechnung der Strahlendosis anhand von Messungen des Urins im 2 bzw. 4,8 Stunden Intervallen vorgenommen. Die Strahlenbelastung durch das Rhenium-188 HEDP entspricht einer Effektivdosis von 0,071 mGy pro MBq. Die Strahlendosis des Knochenmarks beträgt $0,61 \pm 0,21$ mGy pro MBq verabreichter Aktivität und die der Knochenmetastasen $3,83 \pm 2$ mGy pro MBq. Die rasche Blutclearance und geringe Speicherung im Normalgewebe bedingt die geringe Strahlenbelastung der Organe. Da im Bereich der Knochenmetastasen eine konzentrierte Traceranreicherung zu verzeichnen ist, die um ein vielfaches über der im normalen Knochen liegt, ist eine höhere und therapeutische Strahlendosis zu erwarten. Klinisch bedeutsame Veränderungen sind am ehesten im Knochenmark im Sinne eines myelosuppressiven Effektes zu erwarten.

2. Fragestellung

Ziel unserer Studie war es, die klinische Effektivität von Rhenium-188 HEDP im Hinblick auf die Schmerzreduktion bei Patienten mit multiplen Knochenmetastasen bei Prostatakarzinom zu untersuchen und den tumoriziden Effekt nachzuweisen. Darüber hinaus sollte der Effekt der Therapie bei wiederholter Applikation sowie deren klinische Verträglichkeit überprüft werden.

3. Materialien und Methoden

3.1 Herstellung von Rhenium-188-HEDP

Die Herstellung von Rhenium-188-HEDP wurde so durchgeführt, dass die Komposition des kommerziell verfügbaren Re-186-HEDP als Standard gewählt werden konnte. Dieses war nötig um die erhaltenen Ergebnisse der Studie mit Re-188-HEDP mit den Ergebnissen der Therapie mit Re-186-HEDP (Mallinckrodt®) vergleichen zu können. Bei der Herstellung von Re-188-HEDP ist es sehr wichtig einen Träger zu verwenden, da dieses Nuklid anfangs trägerfrei aus dem β - Zerfall vom Wolfram-188 in einem W-188-Generator entsteht. Im Gegensatz zu Rhenium-188-HEDP wird das Re-186 in einem Nuklearreaktor durch Neutronenaufnahme des stabilen Rhenium-185 und die zustandsbedingte Addition eines Trägers hergestellt. Der Trägerzusatz stabilisiert das Rhenium-188 (stabiles Rhenium = kaltes Rhenium), damit erhöht sich die Rhenium-Konzentration und Komplexe können gebildet werden, z.B. Re-Re-Bindungen oder Bindung zwischen Rhenium und HEDP. Nur das stabilisierte Rhenium-188-HEDP kann im Knochengewebe ausreichend gespeichert werden. Rhenium-188 wird aus einem im Handel erhältlichen 18,5 GBq (500 mCi) W-188/Re-188-Generator vom Oak Ridge National Laboratories (ORNL) hergestellt. Das Generator-Eluat, das gewöhnlich ein 20 ml Volumen mit 0,9 % Kochsalzlösung umfasst, wird auf ein Volumen von 1 ml oder 3 ml konzentriert (Voges, 1992). Dann wurden 10 μ l von stabiler Perrhenat-Lösung (100 μ mol HReO₄ (Aldrich®)/ ml physiologische Lösung) pro 1 Milliliter der konzentrierten Lösung hinzugefügt. Ein Milliliter dieser trägerreichen (stabilen) Re-188-perrhenat Lösung (enthält 1 μ mol stabiles Perrhenat) wurde für die Reaktion verwendet, indem man ihr durch einen 0,22- μ m sterilen Filter (Waters®) einer Phiolen (Kolumne) mit 8,3 mg HEDP (Fluka®), 3 mg gentisic Säure (Aldrich®) und 3,9 mg Zinnchloridhydrat-Verbindung (Merck®) hinzufügte. Das Zinn reduziert die Oxidationsstufe des Rheniums und dadurch kann das Rhenium an HEDP gebunden werden. HEDP wirkt in dieser Reaktion als Ligand der Komplexbildung. Diese Phiolen (Kolumnen) wurden dann für 15 min. auf 90-100°C erhitzt und danach auf Zimmertemperatur abgekühlt. Für die Neutralisierung wurde 1 ml einer sterilen Lösung von 39 mg Natriumacetattrihydrat (Merck®) und 10 μ l 32%

Natriumhydroxidlösung (Merck®) pro Milliliter hinzugefügt. Diese bewirken einen konstanten pH-Wert von 5-6.

3.2 Qualitätskontrolle

Die Qualitätskontrolle wurde mittels der nachfolgenden Schritte durchgeführt:

- 1).Optisches Erscheinungsbild: Kontrolle der Farbe und Partikelfreiheit.
- 2).pH-Wert: der pH-Wert der Lösung wird mit einem pH-Teststreifen kontrolliert (Merck®), und soll zwischen 5,0 und 6,0 liegen.
- 3).die radiochemische Reinheit: sie wird mittels Dünnschicht- und Ionenaustauschchromatographie ermittelt.

Bei der Dünnschichtchromatographie verwendet man ITLC-SG Streifen (Gelman®), die das freie Rhenium-188-Perrhenat transportieren. Die Bestimmung von freiem Re-188-Perrhenat wird unter Nutzung von Aceton oder 0,9%iger Kochsalzlösung durchgeführt. In der Aceton-Fraktion bleibt das Re-188-HEDP am Start liegen, während freies Re-188-Perrhenat mit der Solvensfront wandert. Bei der Bestimmung mit Kochsalzlösung wandern Re-188-HEDP sowie Re-188-Perrhenat mit der Solvensfront, während reduziertes Rheniumoxid (ReO₂) am Start liegen bleibt. Bei der Bestimmung mittels Ionenaustauschchromatographie werden Anionenaustauschersäulen (Sep-Pak-Plus QMA (Waters®)) verwendet. Die Bestimmung beruht auf der Retention von Re-HEDP auf der Anionenaustauschsäule bei Verwendung von kochsalzarmen- bzw. freien Lösungen und der selektiven Elution bei einer bestimmten Konzentration einer Kochsalzlösung. In der Methode werden 10 µl der Re-188-HEDP Präparation in 2 ml einer Lösung von 5,5 mg Ascorbinsäure und 8 mg HEDP pro 10 ml Wasser über die Chromatographiesäule gespült. Das Eluat wird gesammelt und als Fraktion „0“ bezeichnet. Das wird sukzessiv mit 2 ml Kochsalzlösung der Konzentrationen (0,01; 0,05; 0,1; 0,2; 0,5; 1,0 und 2,0) eluiert. Die Eluate werden gesammelt und erhalten die Bezeichnungen „1-7“. Die Säule erhält die Ziffer „8“. Die Fraktionen „0-8“ werden mittels eines Borlochs auf ihre Radioaktivität überprüft und tabellarisch protokolliert. Die Fraktionen „4-6“ müssen 70-90 % der Gesamtaktivität enthalten, die Restaktivität auf der Säule (Fraktion „8“) muß weniger als 20 % betragen und die Fraktionen „0-2“, die freies, ungebundenes Perrhenat repräsentieren müssen weniger als 5 % der Gesamtaktivität aller Fraktionen ausmachen. Beide Bestimmungsmethoden (Dünnschicht- bzw.

Ionenaustauschchromatographie) müssen für sich allein eine radiochemische Reinheit von über 90% aufweisen.

4). Sterilität und Pyrogenfreiheit: diese werden stichprobenartig für jeweils 1 Flaschen einer Herstellungscharge durchgeführt. Die Flaschen werden nach dem Abklingen der Aktivität auf Sterilität und Pyrogenität im Hygieneinstitut untersucht.

3.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Einschlusskriterien für die Therapie mit Rhenium-188-HEDP waren: Patienten mit Schmerzsymptomatik bei multilokulärer, ossärer Metastasierung (mindestens 5 Foci), positive Speicherung in der Knochenszintigraphie, Krankheitsprogress unter Hormontherapie (Hormonresistenz), suffizienter hämatologischer Status (Leukozyten $> 4 \text{ G/l}$, Thrombozyten $> 100 \text{ G/l}$), Lebenserwartung von mindestens 3 Monaten, keine Halbkörperbestrahlung vor Rhenium-188-HEDP-Therapie. Eine lokale, perkutane Radiatio und eine vorhergehende Chemotherapie wurde erlaubt, jedoch unter der Voraussetzung, dass das Zeitintervall zwischen diesen Behandlungen und der Rhenium-Therapie 4 Wochen betrug. Als Ausschlusskriterien galten: Patienten mit einer Niereninsuffizienz (Kreatinin $> 1,4 \text{ mg/dl}$), Bisphosphonat- oder knochenmarkdepressive Chemotherapie innerhalb der letzten vier Wochen, Patienten mit Schmerzsymptomatik wegen pathologischer Frakturen, Patienten mit Tumorinfiltration der Nerven oder Nervenplexi, d.h. Patienten mit extraossären Metastasen, Patienten mit einer schwerwiegenden Zweiterkrankung.

3.4 Studiendesign (Studienaufbau)

Es wurde eine prospektive, klinische Phase-II-Studie (Tu et al., 2001) durchgeführt. Die Patienten wurden randomisiert und in 2 Gruppen mit verschiedenen Therapiestrategien unterteilt. Die erste Gruppe (Gruppe A) erhielt eine Einzelinjektion Re-188-HEDP und die andere Gruppe (Gruppe B) wurde für zwei Therapien mit Re-188-HEDP eingeplant. Wenn die Thrombozyten- und Leukozytenwerte ihr Ausgangsniveau nicht erreicht hatten, sollte keine zweite Therapie durchgeführt werden. Das Zeitintervall zwischen den zwei Re-188-HEDP Injektionen war 8 Wochen. Jeder Patient der jeweiligen Gruppe A und B erhielt 70-90 mCi pro Einzelinjektion. Nach der Injektion wurden die Patienten für 48 Stunden auf der

nuklearmedizinischen Station hospitalisiert. Ein Follow-Up wurde bis zum Tod des Patienten durchgeführt. Für die Bewertung der Toxizität wurden die Kriterien der NCI CTC angewandt. In Bezug auf diese Toxizitätsskala wurden die Blutwerte in korrespondierende Toxizitätsgrad von I-IV eingestuft (Tabelle 2). Der maximale (Max) Abfall wurde aus den prätherapeutischen Werten der Thrombo- und Leukozyten und den niedrigsten Werten während der Verlaufsuntersuchungen ermittelt. Blutproben wurden vor und monatlich nach der Therapie für die Bestimmung der Blutwerte, der biochemischen Parameter und des PSA-Wertes abgenommen. Für die Analyse der Toxizität wurden die Thrombozyten, Leukozyten und Erythrozytenzahl, Hämoglobin, Hämatokrit, der Kreatinin-Wert, die Leberenzyme, Elektrolyte, Serumproteinen und Glukosespiegel im Serum bestimmt. Zur Bestimmung der metastatischen Ausbreitung der Krankheit wurden die Ganzkörperszintigramme mit Tc-99m-MDP mit Hilfe des Bone-Scans-Index (BSI) bewertet.

	Grad I	Grad II	Grad III	Grad IV
Thrombozyten	75.000-150.000	50.000≤75.000	25.000≤50.000	<25.000
Leukozyten	3000≤4000	>2000≤3000	>1000≤2000	<1000

Tabelle 2: Toxizitätsgrad nach WHO

3.5 Datenerfassung und Zielvariablen

Ca. 1 Woche vor der Therapie sowie monatlich danach wurden alle Patienten entsprechend einem standardisierten Fragebogen zur Schmerzsymptomatik (visuelle Analogskala (VAS), Schmerzmedikation und Allgemeinbefinden) von Arzt beurteilt. Zwischenzeitlich füllten die Patienten zusätzlich den Fragebogen selbständig aus. Für die primäre Erfassung der Schmerzen wurden die Veränderungen des durchschnittlichen VAS Basis-Wertes mit dem 1. Monat-Durchschnitts VAS-Wert verglichen. Ein VAS-Abfall von mehr als 90 %, mehr als 50%, mehr als 33% und mehr als 20 % wurden als komplettes (++++), deutliches (+++), mäßiges (++) oder geringes (+) Therapieansprechen gewertet wenn die Schmerzmedikation

gleich blieb oder reduziert wurde. Wenn der VAS um einen Wert von weniger als 20% abfiel oder eine Erhöhung der Schmerzmedikation über 10% des Ausgangswertes eintraf, wurde der Pat als non-responder angesehen.

Um den Antitumor Effekt der Therapie mit Rhenium-188-HEDP zu dokumentieren, wurden die PSA-Werte monatlich gemessen. Von einem Antitumoreffekt wurde ausgegangen, wenn ein Abfall des PSA-Wertes um mindestens 50 % für mindestens 8 Wochen beibehalten wurde. Weiterhin wurde das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Intervall ermittelt. In beiden Patienten-Gruppen wurde die Zeit bis zum Krankheitsprogress vom Datum der letzten Injektion bis zum Eintritt des Todes oder bis zum letzten Nachsorgetermin dokumentiert. Ein Anstieg des PSA-Wertes von über 25 % oder eine Zunahme der Knochenmetastasen wurde durch den behandelnden Arzt als Progress beurteilt. Das Gesamt-Überleben wurde als Zeitabschnitt zwischen der letzten Injektion von Rhenium-188-HEDP (oder Datum der Randomisierung) und dem Datum des Todes jeder möglichen Ursache oder des letzten Arztbesuchs des Patienten definiert.

3.6 Datenanalyse

Ergebnisvariablen (Ansprechgrad, Überlebens- und Progressionszeit) wurden mit dem Kaplan-Meier und Log-rank-Test verglichen. Unterschiede in prä- und posttherapeutischen Variablen zwischen den zwei Gruppen wurden mit einem Student's T-Test für unabhängige Stichproben oder mit einem Fisher's-Exact-Test bestimmt. Unterschiede zwischen prä- und posttherapeutischen Variablen in jeder Gruppe wurden mit einem T-Test für abhängige Stichproben und einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ getestet.

4 Ergebnisse

4.1 Patienten

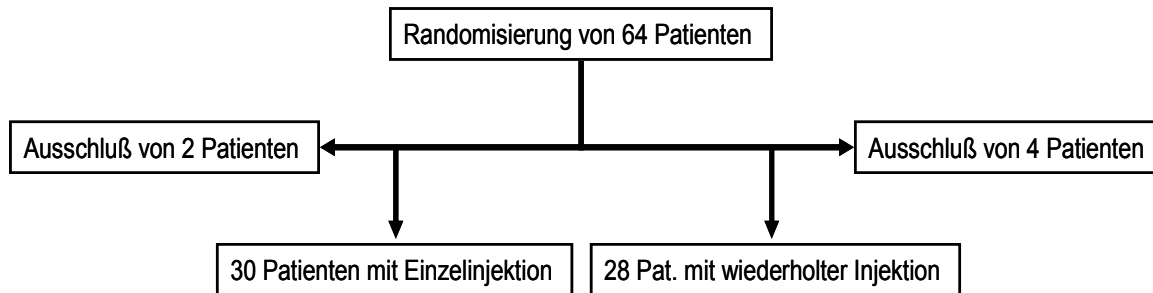


Abbildung 1: Patientenakquisition und –kollektiv.

64 Patienten mit disseminierter ossärer Metastasierung eines Prostatakarzinoms wurden vom Januar 1998 bis Februar 2000 mit Rhenium-188-HEDP therapiert. Zwei Patienten aus der Gruppe A, die eine einmalige Injektion bekommen haben und vier Patienten aus der Gruppe B, die eine wiederholte Injektion erhielten, wurden wegen eines inkompletten Follow-up nicht in die Studie aufgenommen, so dass nach einer Randomisierung 58 Patienten eine einmalige (30 Patienten) oder wiederholte Injektion (28 Patienten) von 70-90 mCi Re-188-HEDP erhielten (Abbildung 1). Alle Patienten zeigten einen Anstieg des PSA-Wertes trotz der vorhergehenden hormonellen Behandlung, die innerhalb der letzten 6 Monaten vor Rhenium-188-HEDP-Therapie durchgeführt wurde. Bei 54 (93%) von den 58 Patienten wurde ein Progress in der Knochenszintigraphie gesehen.

	Gruppe A(n=30)	Gruppe B(n=28)	p-Wert
Alter (Jahre)	69.5 ± 9.48	68.8 ± 7.78	0.77
Zeit nach der Erstdiagnose (Monate)	41.6 ± 31.8	46.3 ± 34.09	0.61
Tumor-Grading bei Erstdiagnose (Patientenzahl)			
1, Gleason 2-4	10 33%	3 11%	0.014
2, Gleason 5-7	17 67%	14 50%	0.31
3, Gleason 8-10	3 10%	11 39%	0.004
Bone-Scan Index, %	54 ± 13	59 ± 16	0.74
Anzahl schmerzhafter Metastasen	4.1 ± 1.4	3.7 ± 1.1	0.28
Hämoglobin, g/dl	11.9 ± 1.2	12.1 ± 1.4	0.51
PSA (ng/ml)	213 ± 276	149 ± 125	0.27
AP (U/l)	460 ± 382	408 ± 236	0.69
VAS	4.8 ± 1.6	5.1 ± 1.6	0.59
Medikamenten Index	53 ± 69	55 ± 43	0.8
Vorbehandlung (Patientenzahl)			
Prostatektomie	18	20	
Radiatio der Prostata	6	3	
Radiatio von Knochenmetastasen	13	10	
Chemotherapie	5	3	

Tabelle 3: Ausgangsparameter beider Patientengruppen (A und B) vor Beginn der Rhenium-Therapie.

Legende zu Tabelle 3:

PSA = Prostata-spezifisches Antigen

AP = alkalische Phosphatase

VAS = Visuelle Analog Skala (beschreibt die Schmerzqualität von 0 bis 10, wobei 0 kein Schmerz bedeutet; 10 bedeutet den stärksten vorstellbaren Schmerz)

In der Gruppe A haben zehn Patienten (33%) einen niedrigeren Gleason score von 2-4 im Vergleich zu 3 Patienten (11%) in der Gruppe B ($p=0,01$). In der Gruppe B war dagegen der Prozentsatz (39%) mit einem hohen Gleason score von 8-10 höher ($p=0,004$) als in der Gruppe A (10%). Alle anderen Parameter zeigten keine statistischen Unterschiede zwischen Gruppe A und B. 53 (90%) von den 58 Patienten hatten mehr als sieben szintigraphisch oder radiologisch nachgewiesene positive Knochenmetastasen. Die Zahl der schmerzhaften Knochenmetastasen war im Vergleich zur Gesamtzahl der Knochenmetastasen mit einem Mittelwert von 3,98 pro Patient niedriger. Prätherapeutisch wurde eine Bestimmung der Hämoglobin-, PSA- und AP-Werte durchgeführt. Die statistische Auswertung zeigte, dass der Hämoglobin-Wert in der Gruppe A mit einem Mittelwert von 11,9 diskret niedriger als in der Gruppe B (12,1) war. In der Gruppe A lag der PSA-Wert mit einem Mittelwert von 213 höher als in der Gruppe B (Mittelwert von 149). Ebenso lag der Mittelwert der AP-Bestimmung in der Gruppe A mit 460 U/l höher als in der Gruppe B mit 408 U/l. Vor der Rhenium-Therapie wurden 18 Patienten der Gruppe A und 20 der Gruppe B prostatektomiert. 6 Patienten der Gruppe A und 3 Patienten der Gruppe B erhielten eine Prostata-Radiatio. Bei 13 Patienten der Gruppe A und 10 Patienten der Gruppe B wurde eine Strahlentherapie der Knochenmetastasen durchgeführt. Außerdem erhielten 5 Patienten der Gruppe A und 3 Patienten der Gruppe B eine Chemotherapie. Der VAS-Wert lag durchschnittlich in der Gruppe A bei 4,8 und in der Gruppe B bei 5,1. Der Medikamenten Index betrug in der Gruppe A 53 und in der Gruppe B 55 (Tabelle 3).

In der Abbildung 2 werden die VAS-Werte der beiden Gruppen prä- und posttherapeutisch im Vergleich dargestellt. Drei Patienten aus Gruppe B wurden von der Auswertung bezüglich eines Anti-Schmerzeffektes ausgeschlossen, da bei ihnen keine vollständigen Fragebögen vorlagen. In dieser Abbildung zeigt sich, dass der Mittelwert des overall-VAS vor der Therapie mit Rhenium-188-HEDP in der Gruppe A bei 4,96 lag. Die Standardabweichung lag bei $\pm 1,69$. 4 Wochen nach der Therapie sank der Mittelwert auf 2,75. Die Standardabweichung lag posttherapeutisch bei $\pm 1,52$. Dieser Unterschied war mit $p < 0,0001$ statistisch hoch signifikant. In der Gruppe B lag der Mittelwert des overall-VAS vor der Therapie bei 5,1. Die Standardabweichung lag bei $\pm 1,5$. Nach der Therapie sank der Mittelwert auf 2,82. Die Standardabweichung lag bei $\pm 1,99$. Auch dieser Unterschied war mit $p < 0,0001$ statistisch hoch signifikant.

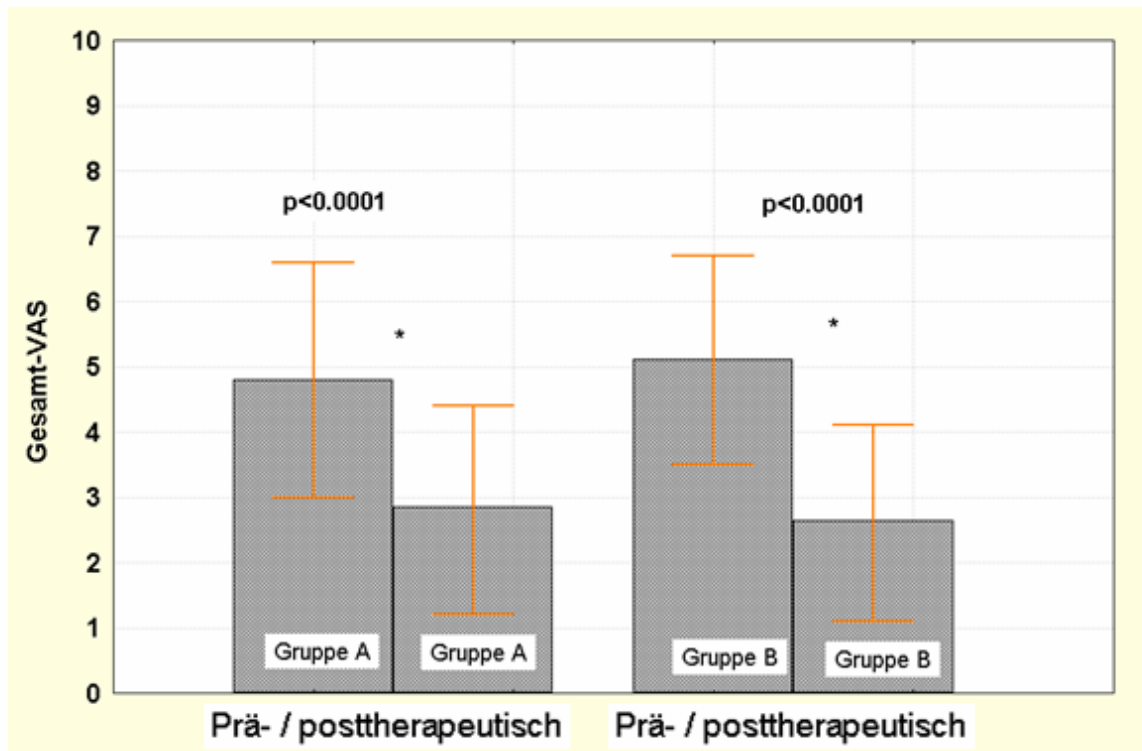


Abbildung 2: Vergleich der VAS-Werte prä- und posttherapeutisch in Gruppe A und Gruppe B.

Legende zu Abbildung 2:

VAS = Visuelle-analog Skala (beschreibt die Schmerzqualität von 0 bis 10, wobei 0 kein Schmerz bedeutet; 10 bedeutet den stärksten vorstellbaren Schmerz)

prä = prätherapeutisch

post = posttherapeutisch

Die individuellen VAS-Werte der Patienten der Gruppe A und B sind in Tabelle 4 aufgelistet.

VASGAPRÄ	VASGAPOS	VASGBPRA	VASGBPOS
4,5	2	5	7,5
7,5	4,8	5,7	1
4,3	2,8	3,8	1
5	0,8	6,3	4,5
7,8	3	6	0,4
4,6	5,5	5,5	2,5
3	1	5	2
3	4	5	3
7,5	2	3,3	1
6	6	8,3	3,5
5,5	5,1	6,6	5,4
3	5	4	3
2,3	1,3	2	0
6,5	4,5	7,5	7,5
4	1	4,6	3
4	2,2	4,7	3,6
5	1	5,3	3,8
2,7	2	5	3
6,5	2	8	5
4,5	1	3	2
3	1	4,8	2,5
6	2	5,2	2,3
2,5	1	3	1
6,3	6,5	7	1
4	5	5	1
3,5	3,5	5	*
6	5	7	*
4,5	4	6	*
5,5	5		
2	4		

Tabelle 4: Die individuellen VAS-Werte der Patienten der Gruppe A und B prä- und posttherapeutisch.

Legende zu Tabelle 4:**VASGAPRÄ = VAS-Wert der Gruppe A prätherapeutisch****VASGAPOS = VAS-Wert der Gruppe B posttherapeutisch****VASGBPRÄ = VAS-Wert der Gruppe B prätherapeutisch****VASGBPOS = VAS-Wert der Gruppe B posttherapeutisch.*****Bei 3 Patienten von Gruppe B waren die Datenbögen unvollständig.**

In der nächsten Abbildung (Abbildung 3) ist der Medikationsindex vor- und nach der 1. bzw. 2. Therapie ebenfalls getrennt nach Gruppe A und B dargestellt. Der Mittelwert des Medikations-Index lag in der Gruppe A vor der ersten Therapie bei 53 mit einer Standardabweichung von 69 und fiel nach der Therapie auf 42 mit einer Standardabweichung von 65. In der Gruppe B lag der Medikationsindex vor der ersten Therapie bei 55 mit einer Standardabweichung von 39. Nach der wiederholten Therapie fiel der Medikations-Index auf 38 ab mit einer Standardabweichung von 38. Der Unterschied war mit $p < 0,01$ statistisch signifikant.

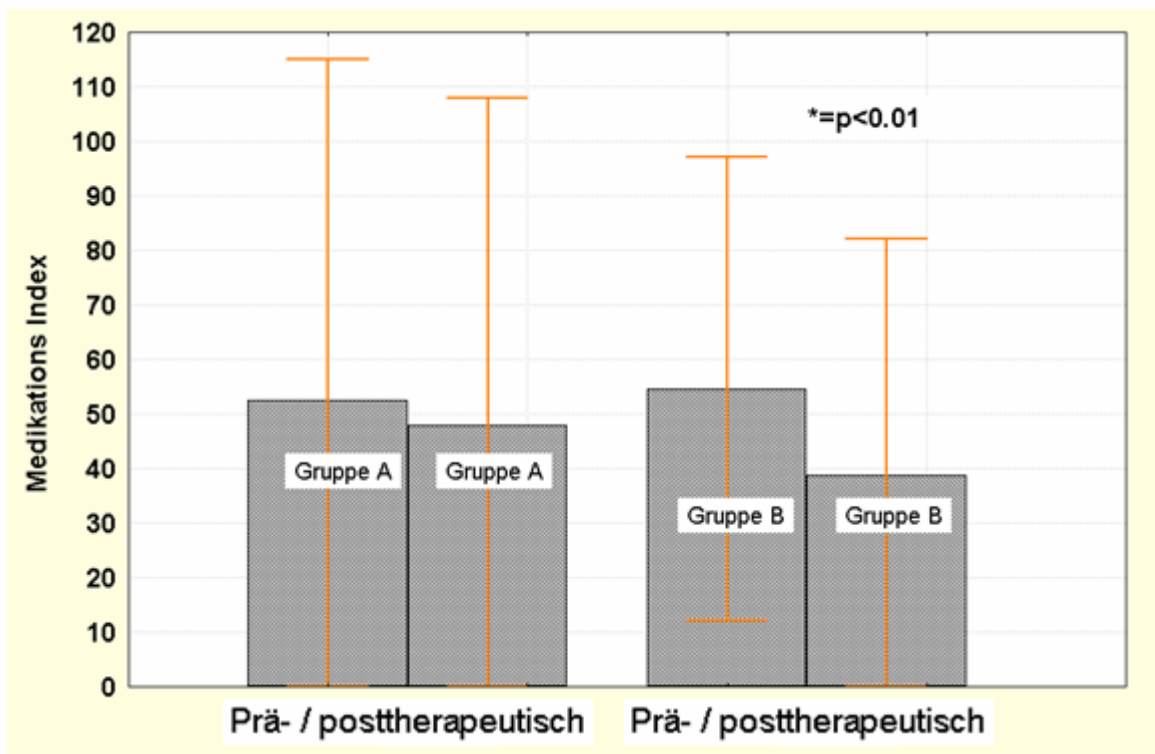


Abbildung 3: Medikationsindex vor- und nach der 1. bzw.2. Therapie getrennt nach Gruppe A und B dargestellt.

Die Einzelwerte für die Abbildung 3 sind in der Tabelle 5 aufgelistet.

MIGAPRÄ	MIGAPOS	MIGBPRÄ	MIGBPOS
41	36	1	2
204	176	79,5	20
31,5	31	63	21
17,5	18	24	18
49	50	8	8
38	38	31,5	31,5
0	0	56	8
0	0	84	84
15	14,5	0	0
86	80	85	31,5
296	287	129	112
30	40	153	153
0	0	42	0
81	83	25	25
25	20	22	9
123	119	12	12,5
10	3	94	90
14	12	22	20
8	8	67	68
36	10	12	11
59	62	55	50
210	205	35	35
22	21	78	55
49	50	60	40
25	38	50	50
62	69	55	*
12	57	70	*
30	25	45	*
9	9		
14	28		

Tabelle 5: Individuelle Werte des Medikationsindex der Patienten der Gruppe A und B prä- und posttherapeutisch.

Legende zu Tabelle 5:**MIGAPRÄ = Medikationsindex der Gruppe A prätherapeutisch****MIGAPOS = Medikationsindex der Gruppe B posttherapeutisch****MIGBPRÄ = Medikationsindex der Gruppe B prätherapeutisch****MIGBPOS = Medikationsindex der Gruppe B posttherapeutisch.***** Bei 3 Patienten vor Gruppe B waren die Datenbögen unvollständig.**

In der nächsten Tabelle (Tabelle 6) ist die Ansprechrate in den beiden Patienten-Gruppen dargestellt. In der ersten Gruppe wurden 30 und in der zweiten Gruppe 25 Patienten berücksichtigt, da von 3 Patienten die Fragebögen nicht vollständig waren. Von den 30 Patienten der Gruppe A haben 18 (60 %) auf die Therapie angesprochen. In der Gruppe B haben von 25 Patienten 23 (92%) angesprochen. Die mittlere Dauer des Ansprechens betrug in der Gruppe A 2,55 Monate und in der Gruppe B 5,66 Monaten. Diese Werte waren mit $p < 0,01$ statistisch signifikant.

	Gruppe A	Gruppe B
Zahl der Patienten	30	25
Ansprechen	60%	92% $p < 0,01$
Dauer des Ansprechens (Monate)	2,55	5,66 $p < 0,01$

Tabelle 6: Ansprechrate in den beiden Patienten-Gruppen (A und B) im Hinblick auf die Schmerzreduktion.

In der Abbildung 4 ist die Intensität der Schmerzreduktion in beiden Patienten-Gruppen (A und B) vergleichend dargestellt. Eine vollständige Schmerzreduktion (++++) haben 2 Patienten aus der Gruppe B erreicht. Eine deutliche Schmerzreduktion (++++) zeigte sich bei 5 Patienten sowohl in der Gruppe A als auch der Gruppe B. 9 Patienten aus der Gruppe A und 4 Patienten aus der Gruppe B zeigten eine mäßige Schmerzreduktion (++) . Eine geringe Schmerzreduktion (+) haben 4 Patienten aus der Gruppe A und 7 aus der Gruppe B erreicht. Keine Schmerzreduktion (0) zeigten 12 Patienten aus der Gruppe A und 2 Patienten aus der Gruppe B. Lediglich dieser Unterschied war statistisch signifikant.

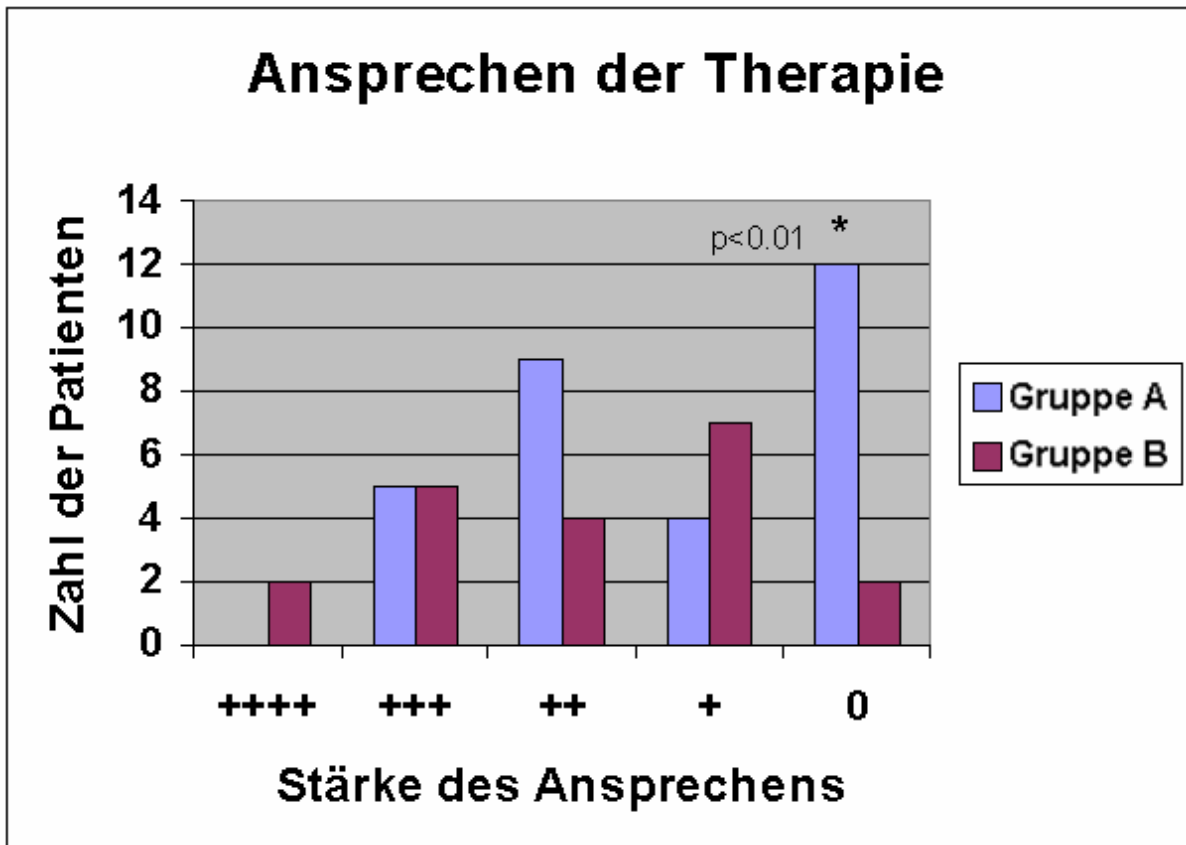


Abbildung 4: Vergleich des Ausmaßes der Schmerzreduktion in Gruppe A und Gruppe B

Legende zu Abbildung 4:

++++ bedeutet eine komplette Schmerzreduktion

+++ deutliche Schmerzreduktion

++ mäßige Schmerzreduktion

+ geringe Schmerzreduktion

0 keine Schmerzreduktion

Abbildung 5 zeigt das Ansprechen auf die Therapie in Abhängigkeit von der Zeit nach der Injektion von Rhenium-188-HEDP. 1 Monat nach der Injektion haben 18 Patienten der Gruppe A und 23 Patienten der Gruppe B angesprochen. Diese wurden mit hundert Prozent gleich gesetzt. Nach 2 Monaten lag in der Gruppe A die Ansprechrate bei 79% und in der Gruppe B noch konstant bei 100 %. Drei Monate nach der Injektion des Tracers sank das Ansprechen auf 19% in der Gruppe A und auf 90% in der Gruppe B. Das Ansprechen war mit $p = 0,0001$ statistisch hoch signifikant. 59 % der Patienten der Gruppe B und 8 % der Patienten der Gruppe A zeigten nach 6 Monaten noch eine Schmerzreduktion. Diese

Ansprechrate war mit $p = 0,0014$ ebenso statistisch signifikant. Nach 9 Monaten war ein gleicher Effekt bei 8 % Patienten der Gruppe A und 13 % der Gruppe B vorhanden.

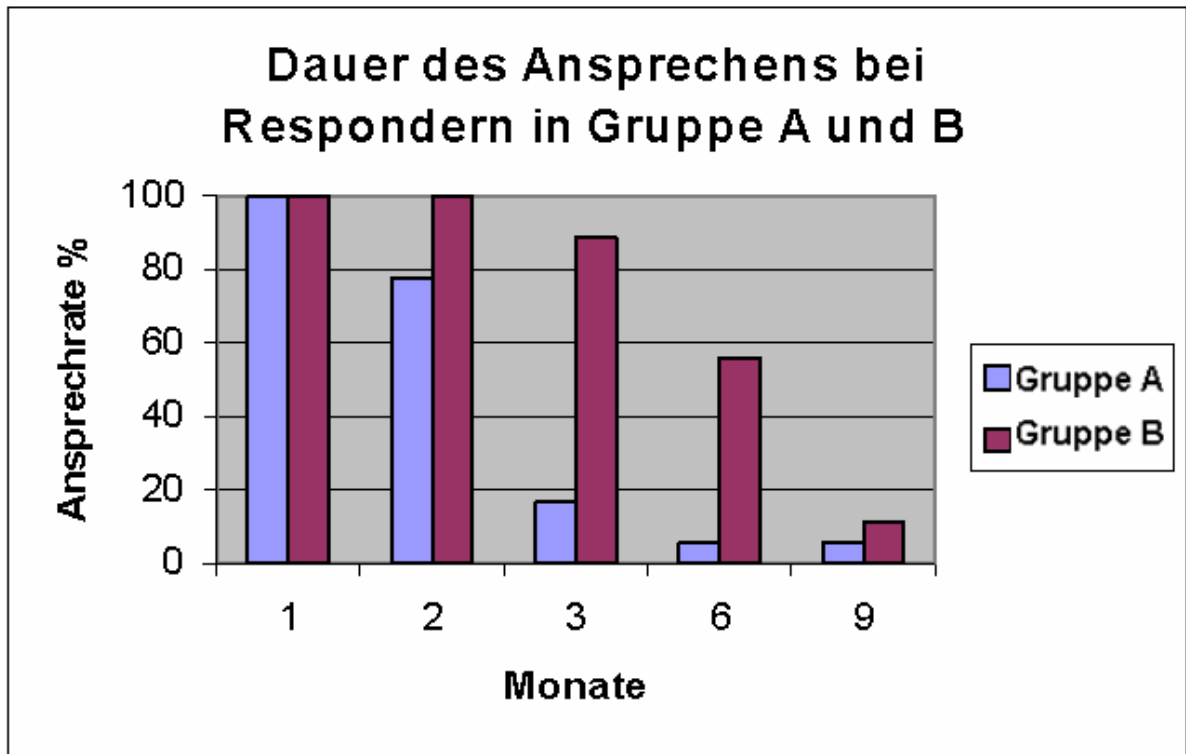


Abbildung 5: Dauer des Ansprechens bei Respondern in Gruppe A und B im zeitlichen Verlauf nach der Therapie.

4.3 Anti-Tumor Effekt der Behandlung

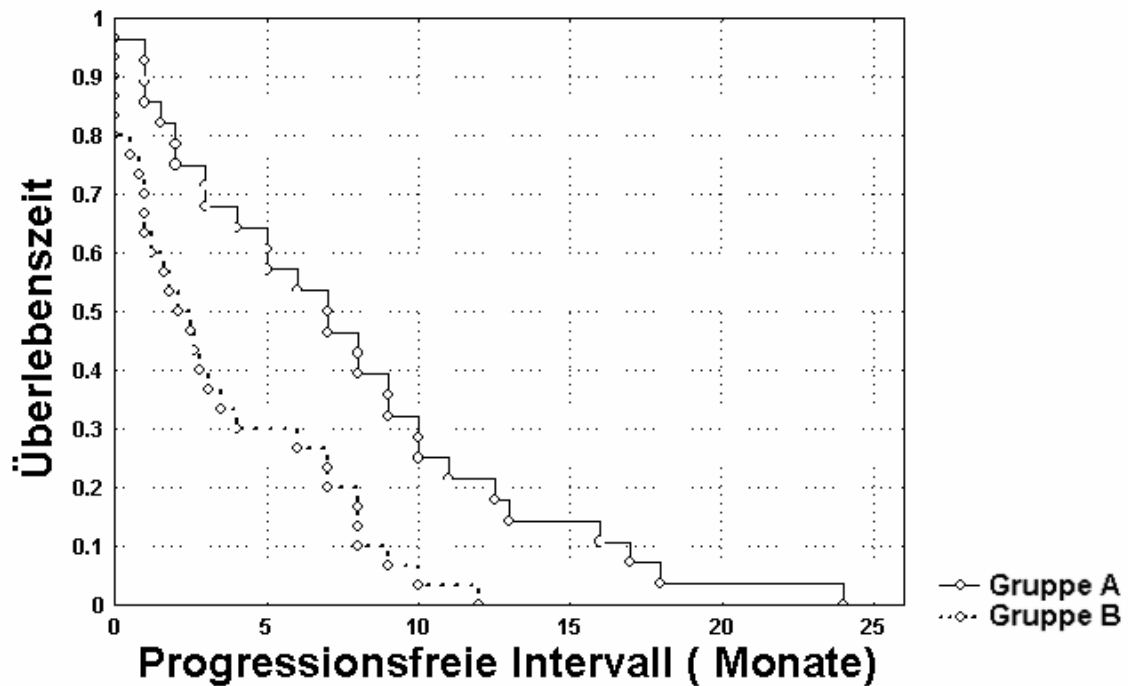


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve der jeweiligen Gruppe (A und B) für das progressionsfreie Intervall nach der Rhenium-Therapie.

In der Abbildung 6 wird das progressionsfreie Intervall der beiden Gruppen nach der Rhenium-Therapie dargestellt. Die beiden Kurven gehen scherenförmig auseinander und die Gruppe B zeigt einen deutlich verzögerten Abfall, der signifikant länger ist als in Gruppe A. Die mediane Dauer des progressionsfreien Intervalls lag für Gruppe A bei 2,3 Monaten mit einer Streubreite von 0 bis 12,2 Monaten. Der Medianwert der Gruppe B lag bei 7 Monaten mit einer Streubreite von 0-24,1 Monaten. Dieser war mit $p= 0,0013$ statistisch signifikant länger als in Gruppe A.

In der Abbildung 7 wird die Überlebenszeit nach der Rhenium-Therapie für die Gruppe A und B als Überlebens-Anteil in Abhängigkeit von der Zeit dargestellt. Beide Kurven verlaufen parallel. Im Vergleich ist die Kurve von Gruppe B jedoch signifikant nach rechts verschoben.

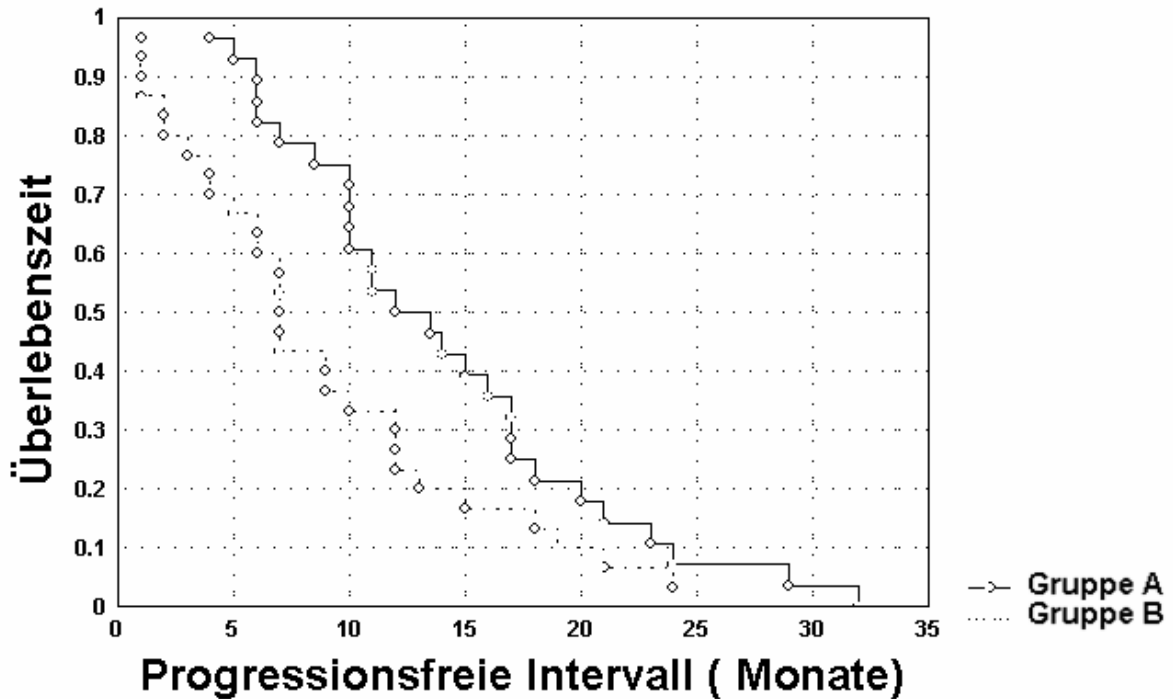


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve der jeweiligen Gruppe (A und B) für die Überlebenszeit nach der Rhenium-Therapie.

Die Einzelwerte des progressionsfreien Intervalls und des gesamten Überlebens der Patienten sind in der Tabelle 7 und 8 aufgelistet

PFIGA	PFIGB
0	17
0	9
2,8	10
8	3
1	5
1	1
1	10
1,8	11
3	5
6	24
0	18
8	1
0,8	8
12	2
1,6	9
0	3
7	0
9	1
0,5	8
2,1	13
3,5	2
0	7
10	6
8	1,5
7	4
2,5	7
1,2	12,5
0	16
4	
2,6	

Tabelle 7: Progressionsfreie Intervall in Gruppe A und B in Monaten dargestellt

ÜGA	ÜGB
6	23
13	14
9	17
1	10
2	11
19	6
18	16
7	29
7	11
1	32
6	24
12	6
7	20
24	10
3	17
2	10
4	4
10	6
9	10
12	18
1	7
21	17
5	12
36	13,5
4	8,5
1	15
12	5
15	21
7	
7	

Tabelle 8: Überlebenszeit in Gruppe A und B in Monaten dargestellt.

Legende zu Tabelle 7 und 8:

PFIGA =	progressionsfreies Intervall der Gruppe A
PFIGB =	progressionsfreies Intervall der Gruppe B
ÜGA =	Überlebenszeit in Gruppe A
ÜGB =	Überlebenszeit in Gruppe B

	Gruppe A	GruppeB	p
PSA-Abfall>50% für >8 Wochen			
Patientenzahl	2	11	
Anteil	7%	39%	<0,01
Pat. mit Befundbesserung in Knochenszintigraphie (Anzahl)			
	1	6	
Zeit bis zum Progress (Monate)			
Medianwert	2,3	7	<0,0013
Streubreite	0-12,2	0-24,1	
Gesamtüberleben (Monate)			
Medianwert	7	12,7	<0,043
Streubreite	1,3-36,7	4,1-32,2	

Tabelle 9: Antitumor-Effekt der Rhenium-Therapie in Gruppe A und B

2 Patienten der Gruppe A (7%) und 11 Patienten der Gruppe B (39%) zeigten einen PSA-Abfall von mindestens 50%. Dieser Unterschied war mit $p < 0,01$ statistisch signifikant. Eine Besserung der Knochenmetastasen im Knochenszintigramm war öfter in Gruppe B zusehen. Ebenso zeigten Patienten mit wiederholter Rhenium-Therapie im Vergleich mit Patienten, die nur eine Injektion Rhenium-188-HEDP bekommen haben, eine statistisch signifikant längere Zeit bis zum Progress ($p = 0,0013$). Die mediane Gesamtüberlebenszeit für Patienten mit einzelner Injektion (Gruppe A) von Rhenium-188-HEDP im Vergleich zu Patienten, die eine wiederholte Injektion bekommen haben (Gruppe B) war mit $p = 0,043$ statistisch signifikant länger. Sie betrug 7 Monate in Gruppe A (Streubreite 1,3 bis 36,7 Monate) und 12,7 Monate in Gruppe B (Streubreite 4,1 bis 32,2 Monate). Die mediane Gesamt- und progressionsfreie

Überlebenszeit bei den 11 Patienten mit PSA-Abfall lag jeweils bei 15,2 Monaten (Streubreite 6,5 bis 32,2 Monate) und 9,6 Monaten (Streubreite 3,8 bis 24,1 Monate) (Tabelle 9).

PSAGRAVO	PSAGRANA	PSAGRBVO	PSAGRBNA
100	230	328	154
97	137	129	222
928	1303	0,4	0,8
99	89	210	360
30	46	97	47
366	167	928	2020
32	17	99	136
319	360	37	13,5
74	89	37	8,6
100	99	23	86
88	93	30	40
125	148	207	321
340	429	366	380
40	69	456	105
150	178	72	32
23	28	302	428
7	8	32	34
87	75	2	0,1
110	94	320	152
950	1045	74	67
667	845	100	89
90	300	0,1	0,1
127	113	88	90
374	365	5	12
382	412	180	195
68	176	260	99
90	145	5	2,7
49	163	118	50
204	205		
305	287		

Tabelle 10: PSA-Einzelwerte vor und nach der Rhenium-Therapie

Legende zu Tabelle 10:**PSAGRAVO = PSA in der Gruppe A vor der Therapie****PSAGRANA = PSA der Gruppe A nach der Therapie****PSAGRBVO = PSA der Gruppe B vor der Therapie****PSAGRBNA = PSA der Gruppe B nach der Therapie****4.4 Toxizität**

Wir konnten feststellen, dass die Toxizität von Rhenium-188-HEDP gering ist und ausschließlich das Knochenmark betrifft. Es kam unter der Therapie zu Thrombo- und Leukopenien, die jedoch eine maximale Toxizität nach WHO Grad II aufwiesen. In der Tabelle 11 ist der Toxizitäts-Grad (nach WHO) bei allen 58 Patienten und nach Aufteilung in die zwei Gruppen dargestellt. In Gruppe A zeigten 2 Patienten eine Thrombopenie der Ausprägung Grad I und ein Patient eine Thrombopenie Grad II, in Gruppe B zeigten 3 Patienten eine Thrombopenie Grad I und 2 Patienten Thrombopenie Grad II. Eine Leukopenie Grad I trat bei 4 Patienten in Gruppe A und 2 in Gruppe B und eine Leukopenie Grad II bei je 1 Patienten in beiden Gruppen auf. Es ließ sich kein signifikanter Unterschied beim Toxizitätsgrad zwischen Gruppe A und B finden.

Toxizitätsgrad	Alle Patienten			Gruppe A			Gruppe B		
	0	I	II	0	I	II	0	I	II
Thrombopenie Grad nach WHO (Anzahl d. Pat.)	50	5	3	27	2	1	23	3	2
Leukopenie Grad nach WHO (Anzahl d. Pat.)	50	6	2	25	4	1	25	2	1

Tabelle 11: Darstellung des Toxizitäts-Grades nach WHO bei allen Patienten und nach Aufteilung in die zwei Gruppen (A und B)

5. Diskussion

5.1 Schmerzeffekt und Vergleich mit anderen Präparaten

Rhenium-188-HEDP wurde für die Therapie von Knochenmetastasen gewählt, weil es ein hoch energetischer β -Strahler mit einer max. Energie von 2,12 MeV ist, und dadurch möglicherweise ein großes Potenzial zur Bekämpfung von Tumorzellen besitzt. Zudem ist Re-188-HEDP gut verfügbar, da es mittels eines Wolfram-Generators hergestellt wird (Knapp et al., 1998; Knapp et al., 1997). Diese Eigenschaften von Re-188-HEDP ermöglichen eine wiederholte und kosteneffektive Radionuklidtherapie. Verschiedene Radiopharmazeutika können zur palliativen Schmerztherapie bei disseminierten, hormonrefraktären Knochenmetastasen bei Patienten mit Prostatakarzinom eingesetzt werden. Es konnte gezeigt werden, dass eine einmalige Injektion von Strontium-89-Chlorid (Sr-89) zu einer Schmerzlinderung in 70-80 % der Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung führt (Quilty et al., 1994; Porter et al., 1993; Maxon et al., 1991; Quirijnen et al., 1996; Lewington et al., 1991; Robinson, 1993; Serafini et al., 1998; Tian et al., 1999; Schoeneich et al., 1997). Der Therapieeffekt von Sr-89 hielt für 4-15 Monaten an, im Durchschnitt 6 Monate. Eine Kombination von Sr-89 und externer lokaler Radiotherapie zeigte ebenfalls einen signifikanten Nutzen für Prostatakarzinom-Patienten (Quilty et al., 1994; Porter et al., 1993). Im Vergleich zur Halbkörperbestrahlung erzielte die Sr-89-Therapie die gleiche Effektivität, war jedoch mit weniger Toxizität verbunden (Quilty et al., 1994). Alternativ können auch Samarium-153-EDTMP und Rhenium-186-HEDP für die Therapie von schmerzhaften Knochenmetastasen eingesetzt werden. Placebo-kontrollierte randomisierte Studien zeigten eine Ansprechrate zwischen 70 und 80 % für beide Substanzen (Han et al., 2002; Lewington et al., 1991; Porter et al., 1993; Serafini AN, 1998). Die Dauer der Schmerzpalliation war mit 2-3 Monaten kürzer als die des Strontium-89, jedoch zeigte sich eine Schmerzlinderung einige Wochen früher. Im Vergleich mit der aktuellen Literatur zeigen unsere im Rahmen einer randomisierten Studie erhobenen Ergebnisse mit Re-188-HEDP einen guten palliativen Effekt bei Patienten mit Androgen unabhängigen Prostatakarzinom und Knochenfilialisierung. Wir fanden eine Ansprechrate von 74 %, welche im Durchschnitt für 3,7 Monate anhielt. Der palliative Schmerzeffekt konnte von 60% nach einmaliger Injektion auf 90% nach mehrmaliger, wiederholter Injektion gesteigert

werden. Die Dauer der Schmerzlinderung wurde ebenfalls von 2,5 auf 5,66 Monate verlängert. Es gibt Berichte in der Literatur über erfolgreiche wiederholte Applikationen einer Radionuklidtherapie (Dafernou et al., 2001), aber es wurden noch keine systematische Studien zur Evaluierung des Therapieeffektes nach wiederholter Injektion durchgeführt. Desweiteren eignet sich Strontium-89-Cl wegen seiner langen physikalischen Halbwertszeit wenig für die wiederholte Therapie. Wir beobachteten, dass eine zweite Therapie mit Re-188-HEDP eine effektive Schmerzlinderung bewirken kann, sogar wenn der Patient nicht auf die erste Therapie angesprochen hatte. Diese Daten legen, dass eine wiederholte Radionuklidtherapie einen deutlichen Gewinn für die Schmerzsituation der Patienten bringt.

5.2 Toxizität und Vergleich mit anderen Präparaten

In einer vergleichenden Studie von Liepe et al, 2003 für die posttherapeutische Thrombo- sowie Leukopenie zeigte der T-Test, zwischen der Anwendung von Rhenium-188-HEDP im Vergleich mit anderen Radiopharmaka, wie z.B. Rhenium-186-HEDP oder Strontium-89-Chlorid, keine signifikanten Unterschiede bezüglich des maximalen Abfalles der Zellzahlen sowie des Zeitpunktes des maximalen Abfalles (adjustierte p- Werte von 0,426 bis 1,0). Bei allen Radiopharmaka stellt die Thrombozytopenie den dosislimitierenden Faktor für die applizierbare Aktivität der Radionuklide dar, während die Leukopenie in diesem Kontext nur eine untergeordnete Rolle spielt. Spätestens sechs Wochen nach der Therapie stiegen die Thrombozyten auf über 100 G/l (Thrombozytopenie Grad 0 nach WHO). Zwischen den einzelnen Gruppen, die mit unterschiedlichen Radiopharmaka behandelt wurden fanden sich laut K. Liepe et al, 2003 geringe, statistisch aber nicht signifikante, zeitliche Unterschiede des maximalen Abfalles der Thrombo- und Leukozyten. Unsere Studie zeigt, dass die Toxizität von Rhenium-188-HEDP gering ist und ausschließlich das Knochenmark betrifft. Es kam unter der Therapie mit Rhenium-188-HEDP zu Thrombo- und Leukopenien, die jedoch eine maximale Toxizität nach WHO Grad II aufwiesen (Palmedo et al, 2003). Wir haben keine statistisch signifikante Unterschiede bezüglich der Toxizität zwischen Patienten die eine einmalige Injektion von Rhenium-188-HEDP und Patienten mit wiederholter Re-188-HEDP-Injektion festgestellt. Der Nadir lag zwischen 4 und der 5 Woche. In den folgenden Wochen (bis ca. 8 Wochen nach Therapie) zeigte sich eine Normalisierung der Thrombozyten- und Leukozytenwerte. Andere Toxizitäten konnten wir nicht beobachten.

5.3. Anti-Tumor-Effekt im Vergleich mit anderen Präparaten

Der Mechanismus der Schmerzreduktion nach Strahlentherapie ist noch nicht vollkommen erforscht. Ein wichtiger Faktor scheinen die strahlensensitiven Zellen wie Lymphozyten und Makrophagen zu sein, die durch das Re-188-HEDP deaktiviert werden und in der Folge keine Schmerzmediatoren wie Interleukin und TGF produzieren können. Ein weiterer Mechanismus ist die Zerstörung von Tumorzellen, die ihrerseits die Ausschüttung von Schmerzmediatoren aktivieren.

Ein Ziel unserer Studie war es das progressionsfreie Zeitintervall nach Re-188-HEDP-Therapie zu ermitteln. Wir fanden, dass das progressionsfreie Intervall signifikant länger war unter wiederholter Therapie. In dieser Gruppe zeigten ca. 40% der Patienten einen PSA-Abfall von über 50% für 8 Wochen oder länger. Ebenfalls wurde eine Regredienz der Knochenmetastasen in der ersten Gruppe öfter gesehen. Zudem war die Überlebensrate der Patienten, die zwei Mal therapiert wurden, signifikant länger (um ca. 32 Monate). Diese Daten bestätigen, dass eine Radionuklid-Therapie mit hochenergetischem Re-188-HEDP einen Antitumor-Effekt bei Prostatakarzinom-Patienten hat und hieraus ein besseres Outcome der Patienten resultiert.

Bei den zurzeit verwendeten Radiopharmaka wie Sr-89, Sm-153-EDTMP wurden hauptsächlich palliative Effekte beobachtet (Quilty et al., 1994; Porter et al., 1993; Maxon et al., 1991; Quirijnen et al., 1996; Lewington et al., 1991; Robinson, 1993; Serafini et al., 1998; Tian et al., 1999; Schoeneich et al., 1997). Jedoch beobachtete Porter et al. (1993), welcher eine Therapie mit einer hohen Dosis von 370 MBq Strontium-89-Cl bei Prostatakarzinom-Patienten adjuvant zu einer Strahlentherapie durchführte, einen PSA Abfall von mehr als 50% bei einem Teil der Patienten. Jedoch kam es zu keiner Verbesserung der Überlebensrate oder des progressionsfreien Intervalls. Bis jetzt wurden keine Studien durchgeführt, die den Effekt einer wiederholten Radionuklidtherapie mit Sr-89-Cl in Bezug auf die Tumor-Progression untersuchen. Es gibt Hinweise, dass die Kombination einer Radionuklid-Therapie und einer Chemotherapie den natürlichen Verlauf der Erkrankung beeinflussen (Mertens et al, 1992; Palmedo et al, 1998). Sciuto et al., 2002, beobachteten, dass eine Niedrig-Dosis Cis-Platin-Therapie in Kombination mit einer Normal-Dosis (148 MBq) Sr-89-Therapie zu einer signifikanten Reduktion des Auftretens von neuen schmerzhaften Knochen-Foci im Vergleich zur Sr-89 Einzeltherapie führte. Es wurde jedoch kein

signifikanter PSA-Abfall oder ein Überlebens Vorteil für die kombinierte Gruppe gefunden. Tu et al, 2001 randomisierte hormonrefraktäre Prostatakarzinom-Patienten nach Durchführung einer Induktionschemotherapie in je einen Studienarm mit einer Doxorubicin-Therapie mit oder ohne zusätzliche Sr-89 Applikation. Der Autor beobachtete eine Gesamt-Überlebenszeit von 27,7 bzw. 18,8 Monaten für die kombinierte bzw. nur chemotherapeutisch behandelte Gruppe.

Unser Ansatz zur Steigerung der Effektivität der Therapie ist die wiederholte Anwendung eines hochenergetischen β -Strahler mit einer kurzen Halbwertszeit. Die physikalische Halbwertszeit von Rhenium-188-HEDP beträgt 17 Stunden und die Substanz wird zu über 50% innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Injektion über die Nieren ausgeschieden (Maxon et al.,1998). Rhenium-188-HEDP weist eine hohe Akkumulation in osteoblastischen Knochenmetastasen auf. Die absorbierte Dosis in Knochenmetastasen beträgt pro Injektion zwischen 10-140 Gy (Blake et al, 1988; Eary et al, 1993; Maxon et al, 1988). Man kann davon ausgehen, dass diese Strahlendosis zu einem zytotoxischen Effekt in den äußeren Schichten des Tumors führt (Zwiebel-Schalen-Phänomen). Durch die Repetition der Rhenium-188-Therapie in kurzen Intervallen, innerhalb derer kein neues Tumorwachstum stattfindet, wird auch die Zerstörung weiterer Schichten möglich (Palmedo et al, 2003). Wir sind der Meinung, dass das Zeitintervall von 8 Wochen geeignet ist und dass die Therapie mehrmals zum Erlangen eines besseren zytostatischen Effektes durchgeführt werden sollte. Dies ist problemlos möglich, da die Toxizität der Radionuklidtherapie mit Re-188-HEDP auf das Knochenmark gering ist. Und dies ist auch bei wiederholter Anwendung der Fall.

5.4 Dosisberechnung

Der γ -Anteil des Rheniums-188-HEDP ermöglicht die Berechnung der Gewebedistribution des Radiopharmazeutikums für die Dosimetrie. Zur Berechnung der aufgenommenen Strahlungs-Energie ist es notwendig, die Knochenstruktur zu kennen. Der Knochen-Uptake einer radioaktiven Substanz wie z.B. Rhenium-188-HEDP hängt von zwei Faktoren ab: vom lokalen Blutfluß und von der Rate der Osteogenese. Zur Dosisberechnung wird häufig ein konstantes Läsions-Modell benutzt. In diesem Modell werden die folgende Voraussetzungen als erfüllt angenommen: a) die Morphologie der Läsion ist homogen, b) die Verteilung der Radioaktivität innerhalb der Läsion ist konstant, und c) der Durchmesser der Läsion > 15 mm

ist, beträgt die Energie innerhalb der Läsion, die durch den Zerfall des Radionuklids ausgestrahlt wird, über 90%. Als Alternative wird das Oberflächenmodell benutzt, welches die Verteilung an der Oberfläche einer Läsion bis zu einer Tiefe von 1 μm errechnet. In diesem Kontext beschrieb Maxon et al, 1998 eine höhere Strahlungsabsorptionsdosis in der Metastase bei Verwendung des Oberflächenmodells im Vergleich zu dem uniformen Modell. Da sich die meisten Radionuklide, die in der palliativen Schmerztherapie benutzt werden, auf das Skelett beschränken und hauptsächlich hoch-energetische β -Partikel ausstrahlen, resultiert die im Knochenmark aufgenommene Dosis aus der Radioaktivitätsaufnahme in Knochen und zu geringeren Anteilen aus dem Blutpool. Das Hauptproblem der Dosimetrie ist die Ermittlung des Knochenmetastasenvolumens. In verschiedenen Studien wurde CT und posttherapeutisches SPECT zur Volumenberechnung benutzt. Die Unterschiede zwischen der Volumenschätzung durch CT und SPECT waren durch die Anwendung einer morphologischen Methode und Visualisierung des Knochens turn-over erklärbar. In der Regel werden zur Berechnung der Strahlendosis in bestimmten Geweben und Organen Szintigramme der interessierenden Region, z.B. einer Referenzmetastase, zu verschiedenen Zeitpunkten angefertigt, derart, dass eine Zeitaktivitätskurve erstellt werden kann. Aus ihr lässt sich die akkumulierte Aktivität berechnen, die auf die Masse der Metastase normiert und mit dem so genannten S-Wert multipliziert wird. Der S-Wert enthält nuklid- und gewebespezifische Parameter, wie z.B. die mittlere Energie pro Zerfall und die Strahlensensibilität des entsprechenden Gewebes. Hieraus ergibt sich die Herddosis im Zielvolumen. Es zeigt sich, dass das Knochenmark mit einer Dosis zwischen 0,8 und 1,6 Gy der limitierende Faktor der Behandlung ist (Blake et al, 1988; Eary et al, 1993; Maxon et al, 1988). Hier können klinisch relevante Blutbildveränderungen erwartet werden. Erhält das Skelettsystem eine Strahlendosis zwischen 1 Gy und 2,5 Gy, so liegt die Dosis in den Skelettmetastasen mit Werten zwischen 8 Gy und 140 Gy um ein Vielfaches höher (Palmedo, 2001). Die Schwankung der Metastasendosis ist durch die unterschiedliche Speicherintensität des Radiopharmakons in diesem Bereich bedingt, was die Bedeutung einer zumindest visuellen, prätherapeutischen Abschätzung der Speicherintensität mithilfe eines Knochenszintigramms betont. Aus den dosimetrischen Berechnungen von Liepe et al, 2003 lassen sich folgende Strahlenabsorptionsdosen erheben: 3,83 mGy/MBq für Knochenmetastasen, 0,61 mGy/MBq für Knochenmark, 0,07 mGy/MBq für Ganzkörper, 0,71 mGy/MBq für die Nieren und 0,99 mGy/MBq für die Blase. Aus den Daten geht hervor,

dass die Strahlenabsorptionsdosis bei der palliativen Schmerztherapie mit niedrigen Dosen akzeptabel für das normale Knochenmark und den Ganzkörper ist.

6. Zusammenfassung

Rhenium-188 ist ein hochenergetischer β -Strahler, der aus einem Wolfram/Rhenium-Generators gewonnen wird. Rhenium-188 lässt sich einfach an HEDP koppeln. Diese Eigenschaften von Re-188-HEDP ermöglichen eine wiederholte und kosteneffektive Radionuklidtherapie. Dank seiner γ -Komponente ist eine bildgebende Diagnostik zur Therapie-Kontrolle und Dosimetrie möglich. Der β -Anteil (Elektronen) macht die strahlentherapeutische Wirkung des Rhenium-188-HEDP bei der Anwendung zur Behandlung von ossären Metastasen beim hormonrefraktären Prostatakarzinom aus. In unserer Studie wurde die klinische Effektivität von Rhenium-188 HEDP bei Patienten mit multiplen Knochenmetastasen beim hormonrefraktären Prostatakarzinom im Hinblick auf die Schmerzreduktion, den tumoriziden Effekt, den Effekt der Therapie bei Wiederholung sowie die klinische Verträglichkeit überprüft. 64 Patienten mit disseminierter ossärer Metastasierung eines hormonrefraktären Prostatakarzinoms wurden mit Rhenium-188-HEDP therapiert. 28 Patienten in der Gruppe A erhielten eine einmalige Injektion und 30 Patienten in der Gruppe B erhielten eine wiederholte Injektion, so dass nach einer Randomisierung 58 Patienten eine einmalige oder wiederholte Injektion von 70-90 mCi Re-188-HEDP verabreicht bekamen. Die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass die Injektion von Rhenium-188-HEDP einen Antischmerzeffekt vergleichbar mit dem anderer Radionuklide, wie z.B. Samarium-153-EDTMP, Strontium-89-Cl und Rhenium-186-HEDP hat. Der palliative Schmerzeffekt konnte von 60% Ansprechrate nach einmaliger Injektion von Rhenium-188-HEDP auf 90% nach wiederholter Injektion gesteigert werden. Die Dauer der Schmerzlinderung wurde ebenfalls von 2,5 auf 5,66 Monate verlängert. Wir fanden, dass das progressionsfreie Intervall signifikant länger war unter wiederholter Therapie. In Gruppe B zeigten ca. 40% der Patienten einen PSA-Abfall von über 50% für 8 Wochen oder länger. Ebenfalls wurde eine Regredienz der Knochenmetastasen in Gruppe B öfter gesehen. Zudem war die mittlere Überlebenszeit der Patienten die zweimal therapiert wurden signifikant länger (12,7 Monate vs. 7 Monate). Diese Daten bestätigen, dass eine Radionuklid-Therapie mit hochenergetischem Re-188-HEDP einen Antitumor-Effekt bei Prostatakarzinom-Patienten erzielen kann und ein besseres Outcome der Patienten resultiert, wenn die Therapie wiederholt wird. Die Toxizität des Radiopharmakons ist gering und beschränkt sich auf das

Knochenmark. Es verursacht lediglich eine maximale Leukozyto- und Thrombozytopenie Grad II nach WHO.

Aufgrund unserer Daten können wir den Einsatz von Rhenium-188-HEDP in der klinischen Versorgung der genannten Patientengruppe empfehlen.

8. Literaturverzeichnis

- 1) Ahonen A, Joensuu H, Hiltunen J, et al: Samarium-153-EDTMP in bone metastases. *J Nucl Biol Med* 38 (Suppl 1), 1994; 123-127
- 2) Anscher MS, Robertson CN, Prosnitz LR. Adjuvant radiotherapy for pathologic stage T3/4 adenocarcinoma of the prostate: ten year update. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 33:37-43
- 3) Bastacky SJ, Wojno KJ, Walsh PC, et al: Pathological features of hereditary prostate cancer. *J Urol* 1995; 153: 987-992
- 4) Blake GM, Wood JF, Wood PJ, et al: Sr-89 therapy: Strontium plasma clearance in disseminated prostatic carcinoma. *Eur J Nucl Med* 1989; 15: 49-54
- 5) Blake GM, Zivanovic MA, Blaquiére RM, et al: Strontium-89 therapy: measurement of absorbed dose to skeletal metastases. *J Nucl Med* 1988; 29: 549-557
- 6) Blake GM, Zivanovic MA, McEwan AJ, Ackery DM. Sr-89 therapy: Strontium kinetics in disseminated carcinoma of the prostate. *Eur J Nucl Med* 1986; 12: 447-454
- 7) Blake GM, Zivanovic MA, Lewington VJ. Measurements of the strontium plasma clearance rate in patients receiving ⁸⁹ Sr radionuclide therapy. *Eur J Nucl Med* 1989; 15: 780-783
- 8) Breen SL, Powe JE, Porter AT. Dose estimation in strontium-89 radiotherapy of metastatic prostatic carcinoma. *J Nucl Med* 1992; 33: 1316-1323
- 9) Breul J, Paul R. Stagingprobleme beim Prostatakarzinom aus urologischer Sicht. In: Hinkelbein W, Miller K, Wiegel Th, Hrsg, Prostatakarzinom. Urologische und strahlentherapeutische Aspekte. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 1999.
- 10) Catalona WJ, Smith DS. 5-year tumor recurrence rates after anatomical radical retropubic prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 1994; 152:1837-1842
- 11) Carter BS, Bova GS, Beaty TH, et al: Hereditary Prostate Cancer: Epidemiologic and Clinical Features. *J. Urol.* 1993; 150(3): 797-802
- 12) Collins C, Eary JF, Donaldson G, et al: Samarium-153.EDTMP in bone metastases of hormone refractory prostate carcinoma: A phase I/II trial. *J Nucl Med* 1993; 34: 1839-1844

- 13) Dafernou A, Colamussi P, Giganti M, et al: A multicentre observational study of radionuclide therapy in patients with painful bone metastases of prostate cancer. *Eur J Nucl Med* 2001; 28:788-798
- 14) Dearnaley DP, Bayly RJ, A'Hern RP, et al: Palliation of bone metastases in prostate cancer. Hemibody irradiation or strontium-89 *Clin Oncol* 1992; 4: 101-107
- 15) De Klerk JMH, van DIJK A, van het Schip AD, et al: Pharmacokinetics of rhenium-186 after administration of rhenium-186-HEDP to patients with bone metastases. *J Nucl Med* 1992; 33: 646-651
- 16) De Klerk JMH, van het Schip AD, Zonnenberg BA, et al: Evaluation of thrombocytopenia in patients treated with rhenium-186-HEDP: Guidelines for individual dosage recommendations. *J Nucl Med* 1994; 35: 1423-1428
- 17) Dhom G. Prostata. In: Doerr W, Seiffert G, Hrsg, *Pathologie des männlichen Genitale*, Bd 21. Springer, Berlin Heidelberg New York, 1991; 455-642
- 18) Eary JF, Collins C, Stabin M, et al: Samarium-153-EDTMP biodistribution and dosimetry estimation. *J Nucl Med* 1993; 34:1031-1036
- 19) Eder M. Pathologie des Wachstums und der Differenzierung. In: Eder M, Gedigk P (Hrsg) *Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und der pathologischen Anatomie*. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio, 1986; S 222-284
- 20) Epstein JJ, Partin AW, Sauvageot J, Walsh PC. Prediction of progression following radical prostatectomy. *Am J Surg Pathol* 1996; 20:286-292
- 21) Farsad M, Schiavina R, Castellucci P, Nanni C, Corti B, Martorana G, Canini R, Grigioni W, Boschi S, Marengo M, Pettinato C, Salizzoni E, Monetti N, Franchi R, Fanti S. Detection and Localization of Prostate Cancer: Correlation of 11C-Choline PET/CT with Histopathologic Step-Section Analysis. *J Nucl Med* 2005; 46(10): 1642-1649
- 22) Ferrero M. Hormonresistant metastatic prostate cancer: analysis of two phase III clinical studies. *Bull Cancer*, 2005; 92(5): 425-427
- 23) Firusian N. Endoossale Isotopen-Therapie maligner Skeletterkrankungen. *Z Krebsforsch* 1978; 91: 143-156
- 24) Firusian N, Mellin P, Schmidt CG. Results of 89 Strontium therapy in patients with carcinoma of the prostate and incurable pain from bone metastases: A preliminary report. *J Urol* 1976; 116: 764-768

- 25) Fischer CG. Urologische Tumoren in Deutschland. *Urologe* 1997; 36: 143-150
- 26) Funovics M, Helbich TH, Kurtaran A, Becherer A, Djavan B, Breitensteiner MJ. Erkennung von Knochenmetastasen des Prostatakarzinoms: Ganzkörper-MRT versus Knochenszintigraphie. *RöFo* 2001, VO 54.1 Uroradiologie II.
- 27) Ghanem A, Einert A, Kelly T, Bley T, Pache G, Saueressig U, Kotter E, Langer M. Ganzkörper-MRT in der Detektion von Skelettmastasen im Vergleich zur Skelettszintigraphie bei Mammakarzinompatienten. *Fortschr Röntgenstr* 2005; 177 DOI: 10.1055/s-2005-868362
- 28) Gleason DF. Histologic grading of prostate Cancer: a perspective. *Human Pathology* 1992; 23: 273-279
- 29) Goeckeler WF, Edwards B, Volkert WA, et al: Skeletal localization of samarium-153 chelates: potential therapeutic bone agents. *J Nucl Med* 1987; 28:495-504
- 30) Han SH, de Klerk JMH, Tan S, van het Schip AD, Derksen BH, van Dijk A, Kruitwagen CLJJ, Blijham GH, van Rijk PP, Zonnenberg BA. The Placorhen Study: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Radionuclide Study with 186-Re-Etidronate in Hormone-Resistant Prostate Cancer Patients with Painful Bone Metastases. *JNM* 2002; Vol 43 No 9 1150-1156
- 31) Hanchette CL, Schwartz GG. Geographic patterns of prostate cancer mortality. Evidence for a protective effect of ultraviolet radiation. *Cancer* 1992; 70: 2861-2869
- 32) Hauswirth AE, Palmedo H, Dierke-Dzierzon C, et al: Schmerztherapie bei multiplen Knochenmetastasen bei Mammakarzinomen mit Rhenium-186 HEDP. *Zentral Bl Gynakol* 1998; 120: 83-86
- 33) Hölzer D. Epidemiologie des Prostatakarzinoms. *Fortschr. Med.* 1991; 109(26): 521-525
- 34) Huggins C, Stevens RE, Hodges CV. Studies of prostatic cancer II. The effects of castration on advanced carcinoma of the prostate gland. *Arch Surg* 1941; 43:209-228
- 35) Jemal A, Thomas A, Murray T, et al: Cancer statistics 2002. *CA Cancer J Clin* 2002; 52: 23-47
- 36) Keeley FX, Gomella LG. Chapter 1: Epidemiology of prostate cancer. In : Ernststoff MS, Heaney JA, Peschel RE (eds) *Urologic cancer*. Blackwell, Cambridge /MA Oxford London, 1996; pp 2-14

- 37) Kerr WK, Keresteci AG, Mayoh H. The distribution of zinc within the human prostate. *Cancer* 1960; 13: 550-554
- 38) Knapp FF, Beets AL, Guhlke S, et al: Availability of rhenium-188 from alumina-based tungsten-188/rhenium-188 generator for preparation of rhenium-188-labeled radiopharmaceuticals for cancer treatment. *Anticancer Res* 1997; 17: 1783-1796,
- 39) Knapp FF, Mirzadeh S, Beets AL, et al: Reactor-produced radioisotopes from ORNL for bone palliation. *Appl Radiat Isot* 1998; 49: 309-315
- 40) Klän R, Meier T, Knispel HH, et al: Laparoscopic pelvic lymphadenectomy in prostatic cancer: an analysis of seventy consecutive cases. *Urol Int* 1995; 55: 78-83
- 41) Kutzner J, Grimm W, Hahn K. Palliative Strahlentherapie mit Strontium-89 bei ausgedehnter Skelettmetastasierung. *Strahlentherapie* 1978; 154: 317-322
- 42) Laing AH, Ackery DM, Bayly RJ, et al: Strontium-89 chloride for pain palliation in prostatic skeletal malignancy. *Br J Radiol* 1991; 64: 816-822
- 43) Langsteger W. PET-CT-Diagnostik in der Onkologie. *J Urol Urogynakol. Sonderheft* 6/2004
- 44) Lewington VJ, McEwan AJ, Ackery DM, et al: A prospective, randomised double-blind crossover study to examine the efficacy of strontium-89 in pain palliation in patients with advanced prostate cancer metastatic to bone. *Eur J Cancer* 1991; 27:954-958
- 45) Liepe K, Reiner H, Kropp J, et al: Dosimetry of 188 Re-Hydroxyethylidene Diphosphonate in Human Prostate Cancer Skeletal Metastases. *J of Nucl Med* 2003; 6: 953-959
- 46) Lowe F, Brendler CB Evaluation of the urological patient. In: Walsh P et al (eds) *Cambell's urology*, 6th edn. Saunders, Philadelphia, 1992.
- 47) Mackler MA, Liberti JP, Smith MJV, Koontz WW, Prout GR. The effect of orchiectomy and various doses of stilbestrol on plasma testosterone level in patients with carcinoma of the prostate. *Invest Urol* 1972; 9: 423-425
- 48) Maxon HR, Deutsch EA, Thomas SR, et al: Re-186(Sn) HEDP for treatment of multiple metastatic foci in bone: human biodistribution and dosimetric studies. *Radiology* 1988; 166:501-507

- 49) Maxon III HR, Schroder LE, Hertzberg VS, et al: Rhenium-186(Sn) HEDP for treatment of painful osseous metastases: results of a double-blind crossover comparison with placebo. *J Nucl Med* 1991; 32: 1877-1881
- 50) Maxon III HR, Schroder LE, Thomas SR, et al: Re-186(Sn) HEDP for treatment of painful osseous metastases: initial clinical experience in 20 patients with hormone-resistant prostate cancer. *Radiology* 1990; 176: 155-159
- 51) Maxon HR, Schroder LE, Washburn LC, et al: Rhenium-188(Sn)-HEDP for treatment of osseous metastases. *J Nucl Med* 1998; 39:659-663
- 52) Mertens WC, Porter AT, Reid RH, Powe JE. Strontium-89 and low dose infusion cisplatin for patients with hormone refractory prostate carcinoma metastatic to bone: a preliminary report. *J Nucl Med* 33:1437-43, 1992.
- 53) Miller JI, Ahmann FR, Drach GW, et al: The clinical usefulness of serum prostate specific antigen after hormonal therapy of metastatic prostate cancer. *J Urol* 1992; 147: 956-961
- 54) Miller K, Weißbach L. Leitlinien zur Therapie von Prostatakarzinomen. *Urologe A* 1999; 38:630-639
- 55) Mostofi FK, Sesterhenn IA, Sobin LH. Histological Typing of prostate tumour. WHO International Histological Classification of Tumors. WHO, Geneve, 1980
- 56) Nicolas V, Krupski G, Henschel M, Hammerer P. Stellenwert der Magnetresonanztomographie in der primären und Verlaufsdagnostik des Prostatakarzinoms. In: Hinkelbein W, Miller K, Wiegel Th, Hrsg, Prostatakarzinom. Urologische und strahlentherapeutische Aspekte. Berlin Heilderberg: Springer-Verlag, 1999.
- 57) Oesterling J, Fuks Z, Lee CT, Scher HI. Cancer of the Prostate. In: De Vita VT, Hellman S Jr, Rosenberg SA (eds) *Cancer Principles & Practice of Oncology*. Lippincott-Raven, Philadelphia, S 1997; 1322-1386
- 58) Oudard S, Legrier ME, Boye K, et al: Activity of docetaxel with or without estramustine phosphate versus mitoxantrone in androgen dependent and independent human prostate cancer xenografts. *J Urol* 2003; 169:1729-1734
- 59) Ouden D van den, Davidson PJ, Hop W, Schroeder FH. Radical prostatectomy as a monotherapy for locally advanced (stage T3) prostate cancer. *J Urol* 1994; 151:646-651

- 60) Palmedo H. Radionuklidtherapie von Knochenmetastasen. *Der Nuklearmediziner* 2001; 2; 24
- 61) Palmedo H, Bender H, Schomburg A, et al: Schmerztherapie mit Rhenium-186 HEDP bei multiplen Knochenmetastasen. *Nuklearmedizin* 1996; 35: 63-67
- 62) Palmedo H, Guhlke S, Bender H et al: Dose escalation study with rhenium-188 HEDP in prostate cancer patients with osseous metastases. *Eur J Nucl Med* 2000, 27:123-130
- 63) Palmedo H, Grünwald F, Wagner U, Köhler S, Krebs D, Biersack HJ. Remission of bone metastases after combined chemotherapy and radionuclide therapy with Re-186 HEDP. *Clinical Nuclear Medicine* 1998; 23:501-504
- 64) Palmedo H, Manka-Waluch A, Alber P, Schmidt-Wolf IGH, Reinhardt M, Ezziddin S, Joe A, Roedel R, Fimmers R, Knapp FF Jr, Guhlke S, Biersack HJ. Repeated Bone-Targeted Therapy for Hormone-Refractory Prostate Carcinoma : Randomized Phase II Trial with the New, High-Energy Radiopharmaceutical Rhenium-188 Hydroxyethylidenediphosphonate. *J Clin Oncol* 2003; 21(15): 2869-2875
- 65) Partin AW, Kattan MW, Subong EN et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. *JAMA* 1997; 277:1445-1451
- 66) Petrsen RO. Chapter 8: Prostate and seminal vesicles. In: Petrsen RO (ed) *Urologic pathology*, 2nd edn. Lippincott, Philadelphia, 1992; pp 575-651
- 67) Perez CA, Eisbruch A. Role of postradical prostatectomy irradiation in carcinoma of the prostate. *Semin Radiooncol* 1993; 3: 198-209
- 68) Petren-Mallmin M, Andreasson I, Ljunggren O, et al: Skeletal metastases from breast cancer: uptake of 18F-fluoride measured with positron emission tomography in correlation with CT. *Skeletal Radiol*, 1998; 27(2):72-76
- 69) Petrsen RO. Chapter 8: Prostate and seminal vesicles. In : Petrsen RO (ed) *Urologic pathology*, 2nd edn. Lippincott, Philadelphia, 1992; pp 575-651
- 70) Pienta KJ, Esper PS. Risk factors for prostate cancer. *Ann of Intern Med* 1993; 118: 793-803
- 71) Porter AT, McEwan AJB, Powe JE, Reid R, McGowan DG, Lukka H, Sathyanarayana JR, Yakemchuk VN, Thomas GM, Erlich LE et al: Results of a randomised phase-III trial to evaluate the efficacy of strontium-89 adjuvant to local

- field external beam irradiation in the management of endocrine resistant metastatic prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 25: 805-813
- 72) Reichl C, Bliem F, Böhm R, Dippelreiter A, Schramek P: Bestimmung von totalem und freiem PSA bei der Früh-Diagnostik des Prostatakarzinoms. *J für Urol und Urogynäkologie* 1998; 5(2):7-12
- 73) Robinson RG: Strontium-89-precursor targeted therapy for pain relief of blastic metastatic disease. *Cancer* 1993; 72:3433-3435
- 74) Robinson RG, Spicer JA, Preston DF, et al: Treatment of metastatic bone pain with strontium-89. *Nucl Med Biol* 1987; 14: 219-222
- 75) Rohan TE, Howe GR, Burch JD, Jain M. Dietary factors and risk of prostate cancer: a case-cobtrol study in Ontario, Canada. *Canc Causes Control* 1995; 6: 145-154
- 76) Rube Ch. Palliative strahlentherapeutische Strategien in der Behandlung des Prostatakarzinoms. In: Hinkelbein W, Miller K, Wiegel Th, Hrsg, Prostatakarzinom. Urologische und strahlentherapeutische Aspekte. Berlin Heilderberg: Springer-Verlag, 1999.
- 77) Saitoh H. Metastastatic patterns of prostatic cancer. *Cancer* 1984; 54: 3078-3084
- 78) Sakr WA, Grignon DJ, Crissman JD, et al: High grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) and prostatic adenocarcinoma between the ages of 20–69: an autopsy study of 249 cases. *In Vivo* 1994; 8: 439–443
- 79) Sanz G, Rioja J, Zudaire JJ, Berian JM, Richter JA. PET and prostate cancer. *World J Urol*.2004; 22(5):351-352
- 80) Sciuto R, Festa A, Rea S. Effects of low-dose cisplatin on strontium-89 therapy for painful bone metastases from prostate cancer: A randomized clinical trial. *J Nucl Med* 2002; 43: 79-86
- 81) Serafini AN, Houston SJ, Resche I, et al: Palliation of pain associated with metastatic bone cancer using samarium-153 lexidronam: A double-blind placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 1998; 16:1574-1581
- 82) Sheldon CA, Williams RD, Fraley EE. Incidental Carcinoma of the Prostate: A Review of the Literature and Critical Reappraisal of classification. *J. Urol*.1980; 124(5): 626-631
- 83) Silberstein EB, Williams C. Strontium-89 therapy for the pain of osseous metastases. *J Nucl Med* 1985 26: 345-348

- 84) Singh A, Holmes RA, Farhangi M, et al: Human pharmacokinetics of samarium-153 EDTMP in metastatic cancer. *J Nucl Med* 1989; 30: 1814-1818
- 85) Steier U, Miller K. Radikale Prostatektomie-Indikationen und Ergebnisse. In: Hinkelbein W, Miller K, Wiegel Th, Hrsg, Prostatakarzinom. Urologische und strahlentherapeutische Aspekte. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 1999.
- 86) Schmidt CG, Firusian N. 89-Sr fort he treatment of incurable pain in patient with neoplastic osseous infiltrations. *Int J Clin Pharmacol* 1974; 9: 199-205
- 87) Schnorr D. Palliativtherapie des hämatogen metastasierten Prostatakarzinoms. In: Hinkelbein W, Miller K, Wiegel Th, Hrsg, Prostatakarzinom. Urologische und strahlentherapeutische Aspekte. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 1999.
- 88) Schoeneich G, Palmedo H, Dierke-Dzierzon C, et al: Palliative radionuclide therapy of painful bone metastases. *Scand J Urol Nephrol* 1997; 31:445-448
- 89) Schröder FH. Antiandrogen monotherapy-standard treatment for prostate cancer? (Abstract). Internat Symposium "Developments in endocrine management of prostate cancer", Berlin, 27.06.1997
- 90) Tian J, Zhang J, Hou Q et al: Multicentre trial on the efficacy and toxicity of single dose samarium-153 EDTMP as a palliative treatment for painful skeletal metastases in China. *Eur J Nucl Med* 1999; 26:2-7
- 91) Tu S-M, Millikan RE, Mengistu B, et al: Bone-targeted therapy for advanced androgen-independet carcinoma of the prostate: a randomised phase II trial. *Lancet* 2001; 357:336-341
- 92) Turner JH, Claringbold PG. A phase II study of treatment of painful multifocal skeletal metastases with single and repeated dose samarium-153 ethylenediaminetetramethylene phosphonate. *Eur J Cancer* 1991; 27: 1084-1086
- 93) Voges GE. Das klinisch organbegrenzte, radikal oprierte Adenokarzinom der Prostata: Invasionscharakteristika, Prognosefaktoren sowie ihr Einfluß auf diagnostische und therapeutische Entscheidungen. Habilitationsschrift, Johannes Gutenberg Universität Mainz, 1992.
- 94) Quilty PM, Kirk D, Bolger JJ, Dearnaley DP, Lewington VJ, Mason MD, Reed NS, Russel JM, Yardley J. A comparison of the palliative effects of strontium-89 and external beam radiotherapy in metastatic prostate cancer. *Radiother Oncol* 1994; 31:33-40

- 95) Quirijnen JMSP, Han SH, Zonnenberg BA, et al: Efficacy of rhenium-186-etidronate in prostate cancer patients with metastatic bone pain. *J Nucl Med* 1996; 37: 1511-1515
- 96) Walsh PC, Partin AW, Epstein JI. Cancer control and quality of life following anatomical radical retropubic prostatectomy: results at 10 years. *J Urol* 1994; 152:1831-1836
- 97) Whittemore AS, Kolonel LN, Wu AH, et al. Prostate cancer in relation to diet, physical activity and body size in blacks, whites and Asians in the United States and Canada. *J Nat Inst* 1995; 87: 652-661
- 98) Whittemore AS, Kolonel LN, Wu AH, et al. Prostate cancer in relation to diet, physical activity and body size in blacks, whites and Asians in the United States and Canada. *J Nat Inst* 1995; 87: 652-661
- 99) Wiegel T, Hinkelbein W. Strahlentherapeutische Optionen nach radikaler Prostatektomie. In: Hinkelbein W, Miller K, Wiegel Th, Hrsg, Prostatakarzinom. Urologische und strahlentherapeutische Aspekte. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 1999.
- 100) Wittekind Ch, Wagner G, Hrsg. TNM-Klassifikation maligner Tumoren. Springer 5 Aufl., Berlin Heidelberg New York, 1997
- 101) Wülfing C, Bierer S, Bögemann M, Piechota H, Hertle L. Therapy of Hormone Refractory Prostate Cancer: New Standards, New Trends. *Aktuel Urol* 2005; 36: 342-348.
- 102) Zonnenberg BA, de Klerk JMH, van Rijk PP, et al: Re-186-HEDP for treatment of painful bone metastases in patients with metastatic prostate cancer. Preliminary results. *J Nucl Med* 1991; 32:1082

8. Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. H.-J.Biersack danke ich für die Möglichkeit die vorliegende Studie an seiner Klinik durchführen zu können.

Meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. H. Palmedo, für die Überlassung des Themas sowie herzliche Unterstützung bei der Erstellung meiner Promotionsarbeit.