

V. Prostatakrebs

Schmerzen und Komplikationen von Knochenmetastasen vorbeugen

Bei Prostatakrebs verursacht die Absiedelung von Metastasen ins Knochengewebe häufig Komplikationen, die als Skeletal-Related Events (SRE) bezeichnet werden. Hierzu gehören Rückenmarkskompressionen und pathologische Frakturen. Mit dem Auftreten symptomatischer Knochenmetastasen erfährt der Krankheitsverlauf eine dramatische Wende zum Schlechteren. Zudem sind Knochenmetastasen ein hauptsächlicher Grund für Mortalität. Um der Entstehung von SRE vorzubeugen, werden Bisphosphonate, Antikörper gegen den RANK-Liganden und Radionuklide eingesetzt.

Knochenmetastasen verursachen häufig erhebliche Schmerzen. Sie werden vielfach auch erst dann entdeckt, wenn sie sich durch Symptome bemerkbar machen. Das sind oft Schmerzen im Bereich der Wirbelsäule; vor allem in den Lendenwirbeln. Seltener sind pathologische Frakturen der erste Hinweis darauf, dass die Krankheit auf die Knochen übergreifen hat. Diesbezüglich haben ältere Patienten durch die im Alter meist reduzierte Knochenmineraldichte ein deutlich erhöhtes Risiko. Auch eine im Krankheitsverlauf zuvor durchgemachte Androgendeprivation trägt zum Verlust von Knochen- substanz bei.

Mit dem Auftreten symptomatischer Knochenmetastasen erfährt der Krankheitsverlauf eine dramatische Wende zum Schlechteren.

Obwohl Knochenmetastasen bei Prostatakrebspatienten in der Radiographie ein eher osteoblastisches Erscheinungsbild aufweisen, stehen sie sowohl mit erhöhter osteoblastischer als auch osteoklastischer Aktivität in Verbindung (Roudier et al., 2004; Logothetis & Lin, 2005). Der Knochen- aufbau ist jedoch nicht wie beim gesunden Knochen in Ort und Menge an die abgebauten Stellen gekoppelt. Das führt zu Instabilitäten im betroffenen Knochen, so dass es auch ohne Unfall zu Knochenbrüchen kommen kann (Roodman, 2004).

Die beschleunigte Auflösung des Knochens kann zu einer erhöhten Freisetzung von Kalzium führen, bei der das Blut mit Kalzium überschwemmt wird. Von einer Hyperkalzämie können viele Organe betroffen sein und es kann bei schweren Fällen bis zu Herzrhythmusstörungen kommen. Darin begründet sich beim metastasierten Prostatakarzinom die Rationale zur Behandlung mit gegen Osteoklasten-Aktivität gerichteten Therapien (Gartrell & Saad, 2014).

Eine Arbeitsgruppe von Urochirurgen untersuchte, inwieweit SRE die Überlebenseaussicht von Patienten mit

metastasiertem Prostatakrebs beeinflussen, die eine langfristige Androgendeprivationstherapie erhalten hatten. In diesem Patientenkreis waren skelettbezogene Ereignisse ein unabhängiger prognostischer Faktor für die Gesamt- und Prostatakrebs-spezifische Überlebensdauer. Nach dem Eintritt eines SRE wurde ein PSA-Nadir >4 ng/ml als unabhängiger negativer prognostischer Faktor für Gesamt- und krebspezifisches Überleben identifiziert (Wong et al., 2016). Ferner hat sich ein erhöhter uNTx-Spiegel bei Krebspatienten mit Knochenmetastasen als unabhängiger prognostischer Faktor für verkürztes Gesamtüberleben erwiesen (Rajpar et al., 2010).

In einer Kohortenstudie mit 745 CRPC-Patienten, die in der Erstlinie Abirateronacetat/Prednisolon erhalten hatten, war die Zugabe eines Inhibitors der Knochenresorption mit verlängertem Gesamtüberleben assoziiert; insbesondere bei jenen mit einer hochvolumigen Krankheit (Francini et al., 2021). Als Befürworter einer Knochen- gerichteten Versorgung gaben Kommentatoren der Studie zu bedenken, dass Männern oft die meiste Zeit ihrer Krankheit eine solche Versorgung vorenthalten wird (Takvorian & Haas, 2021).

TRAPEZE: Metastasierter CRPC mit Docetaxel alleine oder plus Sr-89, oder plus Zoledronsäure oder mit beiden

Die Praktikabilität der eher ungewöhnlichen Kombination von Docetaxel mit Sr-89 wie auch die Effektivität der häufig angewandten Kombination von Docetaxel mit Zoledronsäure wurden von einem Untersucherteam der Universität Birmingham, England, geprüft. Für die randomisierte Phase-II/III-Studie mit Docetaxel plus Prednisolon versus Docetaxel plus Prednisolon plus Zoledronsäure

versus Docetaxel plus Prednisolon plus Strontium-89 versus Docetaxel plus Prednisolon plus Zoledronsäure plus Strontium-89 in CRPC mit Knochenmetastasen – TRAPEZE – wurde zwischen Februar 2005 und Februar 2012 eine Kohorte mit 757 Teilnehmern rekrutiert (James et al., 2016). In der Phase-II-Analyse wurden Sicherheit und Durchführbarkeit der Kombinationen dieser Substanzen ermittelt.

Mit der Kombination Docetaxel plus Sr-89 wurde eine Verlängerung des klinischen progressionsfreien Überlebens (cPFS) aber keine Verlängerung des Gesamtüberlebens oder des SRE-freien Intervalls wie auch keine Verringerung der SRE-Anzahl registriert. In der Kombination mit Zoledronsäure kam es zu keiner Verbesserung des cPFS oder des Gesamtüberlebens. Es verlängerte sich aber die von symptomatischen skelettbezogenen Ereignissen (SRE)-freie Zeit, und die Gesamtzahl der SSE verringerte sich um rund ein Drittel (James et al., 2016).

Bisphosphonat: Zoledronsäure

Bei Bisphosphonaten handelt es sich um synthetische Analoga der Pyrophosphate, die als normale Komponente der Knochenmatrix vorkommen. Indem Bisphosphonate sich an Hydroxylapatit-Kristalle anlagern, entziehen sich diese weitgehend der Osteoklast-vermittelten Resorption. Zudem hemmen Bisphosphonate direkt die Aktivität der Osteoklasten und ihrer Vorläuferzellen. Diese Inhibition umfasst die Rekrutierung, die Differenzierung, die Anheftung und das Überleben (Rogers et al., 1997). Über Effekte an den Osteoblasten inhibieren Bisphosphonate auch indirekt die Differenzierung und Aktivierung der Osteoklasten (Lee et al., 2011). Bisphosphonate können Apoptose induzieren und die Expression des RANKL (Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B Ligand) in Prostatakrebszellen inhibieren. Vermutlich wird dabei die Aktivität der Osteoklasten weiter abgeschwächt (Asahi et al., 2006).

Durch Zoledronsäure werden die für den Abbau des Knochens verantwortlichen Osteoklasten und somit die Knochenresorption insgesamt inhibiert (Finianos & Aragon-Ching 2019). Wie Zoledronsäure an der Regulierung der Osteoklast-Differenzierung und der Apoptose eingebunden ist, rangiert in der Forschung nach wie vor als Hotspot (Wang et al. 2022).

Das Potential der Bisphosphonate, Knochensubstanzverlusten vorzubeugen bzw. bereits eingetretene Verluste sogar wieder rückgängig zu machen sowie schmerzlindernd zu wirken, hat sie bei Prostatakarzinom-Patienten mit Knochenmetastasen zur Standardtherapie werden lassen. In einer großen Placebo-kontrollierten Studie hatten sich SRE mit der Substanz bei einem signifikant größeren Anteil mCRPC-Patienten re-

duziert als in der Placebo-Gruppe (33% versus 44%). Ferner profitierten die Patienten bei der Behandlung von dem deutlich verzögerten Auftreten der SRE (488 versus 321 Tage; $p=0,009$) (Lee et al., 2011).

Bei Patienten mit metastasiertem (M1) hormonsensitivem Prostatakrebs (mHSPC) war in der STAMPEDE-Studie die langfristige Frakturrate unter ADT \pm Docetaxel + Zoledronsäure gegenüber ADT \pm Docetaxel signifikant reduziert (Jones et al., 2023). Durch die Supplementierung von Zoledronsäure verlängerte sich das Gesamtüberleben von Patienten mit mHSPC und denen mit CRPC (M0 oder M1) nicht signifikant (Chen et al., 2022).

RANKL-Inhibition als Bremse des Knochenabbaus

Ein weiteres Wirkprinzip bei Skelettkomplikationen infolge Knochenmetastasen beruht auf dem RANK/RANKL/OPG-Signalweg. In diesem System dockt RANKL (Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B Ligand) an den Rezeptor RANK auf den Osteoklasten an und steigert deren knochenabbauende Aktivität. Daher wird die Funktion von RANKL gern mit der eines Gaspedals verglichen. Dem wirkt mit Osteoprotegerin (OPG) eine natürliche Bremse entgegen. Diese Bremsfunktion lässt sich mit dem Antikörper Denosumab imitieren. Der Antikörper komplexiert RANKL mit hoher Affinität und Spezifität, und verhindert so dessen Fähigkeit, an RANK zu binden.

In drei identisch konzipierten Phase-III-Prüfungen hatte sich Denosumab (Xgeva[®]) in einer Dosierung von einmal 120 mg subkutan alle vier Wochen gegenüber Zoledronsäure hinsichtlich der Vermeidung von SRE unabhängig von Alter, vorausgegangenem SRE oder der Ausgangssituation des Schmerzbefindens bei unterschiedlichen Krebsentitäten als überlegen bzw. als nicht-inferior erwiesen (Stopeck et al., 2010; Fizazi et al., 2011; Henry et al., 2011; Lipton et al., 2012). Diese Studien wurden post hoc übergreifend in Verbindung mit weiteren Baseline-Charakteristika kombiniert analysiert (Lipton et al., 2016): Darin bestätigte sich die Überlegenheit von Denosumab gegenüber Zoledronsäure unabhängig vom Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Performance-Status, der Anzahl Metastasen, dem Vorhandensein oder der Abwesenheit viszeraler Metastasen zu Baseline und dem N-Telopeptid (uNTx)-Spiegel des Typ-I-Kollagens im Urin (Lipton et al., 2016).

Die in die Knochen metastasierte Krankheit steht typischerweise mit deutlich gesteigerter Knochenresorption im Zusammenhang. Diesbezüglich könnten biochemische Marker des Knochenstoffwechsels, die sowohl die Bildung als auch den Abbau von Knochensubstanz

widerspiegeln, zum Verständnis der Wechselwirkungen zwischen Tumor und Knochen sowie dem Einfluss der Therapie auf diesen Prozess beitragen. Zuerst konnte in klinischen Studien mit Brustkrebs- und Myelom-Patienten gezeigt werden, dass Knochenresorptionsmarker wie insbesondere das N-Telopeptid des Typ-I-Kollagens, mit dem Vorliegen und der Ausdehnung von Metastasen, der Prognose sowie dem Ansprechen auf Therapien assoziiert sind (Lipton et al., 2001; Costa et al., 2002). Auch Knochenbildungsmarker wie alkalische Phosphatase und Osteokalzin wurden untersucht. Allerdings scheint ihre Verbindung zu klinischen Merkmalen mit dem Tumortyp, der Art der Knochenmetastasen und Behandlungseffekten zu variieren.

Beim Prostatakrebs ist die Anzahl Knochenmetastasen mit dem N-terminale Propeptid des Typ-I-Prokollagens im Serum assoziiert und korreliert mit anderen Knochen-bezogenen Markern. Die Zusammenhänge weisen darauf hin, dass die Koppelung zwischen Knochenresorption und Knochenbildung bei Prostatakrebs-Patienten erhalten bleibt (Leeming et al., 2011).

Knochenaffine Radiopharmaka

Eine therapeutische Anwendung von Radionukliden ist unter anderem bei schmerzhaften Knochenmetastasen möglich. Die radioaktiven Pharmaka sind indiziert zur Behandlung von Knochenschmerzen infolge von multilokulären Metastasen, die im Knochenszintigramm eine vermehrte Anreicherung des Tracers zeigen. Die palliative Schmerztherapie mit einem Radionuklid bedeutet die intravenöse Injektion von radioaktiven Pharmaka (Sr-89-Chlorid, Sm-153-EDTMP) in Lösungen.

Samarium-153-Lexidronam

Samarium-153 ist ein Beta-Strahler mit einer Halbwertszeit von 1,9 Tagen. Das Radionuklid wird mit Äthylen-diamintetramethylenphosphonat (EDTMP) komplexiert als Samarium-153-Lexidronam (QUADRAMET) zur Linderung von Knochenschmerzen bei Patienten mit multiplen schmerzhaften osteoblastischen Skelettmetastasen angewendet (Murray & Du, 2021).

Strontium-89-Chlorid

Strontium-89 (89-Sr) ist ein beta-emittierendes Radionuklid mit einer Halbwertszeit von 50,5 Tagen. Als Sr89-Chlorid gilt es als Mittel zweiter Wahl bei Knochenmetastasen des Prostatakarzinoms. Seine Verordnung erfolgt hauptsächlich in palliativer Intention. In einem systematischen Review von Beobachtungs- und kontrollierten Studien hatten Finlay et al. (2005) der Behand-

lung mit 89-Sr ein gewisses Ansprechen bei ca. zwei Dritteln der Patienten und komplette Schmerzlinderung bei ca. einem Drittel der Fälle attestiert.

Wirkmechanismus des Alpha-Strahlers Radium-223-dichlorid

Radium wird als Calciumanalogon in das Hydroxylapatitgitter neu gebildeter Knochensubstanz innerhalb von Knochenmetastasen und deren Randzonen eingebaut. Das Radiumisotop Ra-223 ist ein Alpha-Strahler, d.h. beim radioaktiven Zerfall werden Alpha-Partikel (zweifach positiv geladene Heliumkerne aus je zwei Protonen und Neutronen) emittiert. Die Reichweite der Alpha-Strahlung ist auf 2 bis 10 Zelldurchmesser beschränkt, so dass die Strahlenexposition des Knochenmarks relativ gering ist. Der hohe lineare Energietransfer (28 MeV emittierte Gesamtenergie) bewirkt durch DNA-Doppelstrangbrüche einen starken zytotoxischen Effekt.

In der randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie ALSYMPCA (ALpharadin in SYMptomatic Prostate CANcer) wurden die Wirksamkeit und die Sicherheit von Radium-223-dichlorid an mehr als 100 Zentren in 19 Ländern bei 921 Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakrebs (CRPC) untersucht, die symptomatische Knochenmetastasen aber keine bekannten viszerale Metastasen aufwiesen. Beim medianen Gesamtüberleben, dem primären Endpunkt von ALSYMPCA, ergab sich für Radium-223-dichlorid in Verbindung mit dem bestmöglichen Therapiestandard (BSC) gegenüber Placebo plus BSC eine signifikante Überlegenheit von 3,6 Monaten, entsprechend einer Verringerung des Mortalitätsrisikos um 30% (Parker et al., 2013).

Die Zeit bis zum Auftreten eines ersten skelettalen Ereignisses verlängerte sich bei Behandlung mit Radium-223-dichlorid gegenüber Placebo in ALSYMPCA um 5,8 Monate. Deutliche Vorteile für Radium-223-dichlorid wurden insbesondere bei der Zeit bis zum Auftreten einer Rückenmarkskompression und der Notwendigkeit einer ersten externen Strahlentherapie registriert (Parker et al., 2013). Auch das Fortschreiten der Krankheit wurde durch die Behandlung mit Radium-223-dichlorid signifikant verzögert. Das spiegelte sich auch anhand der Messung von alkalischer Phosphatase (ALP) und in der verzögerten medianen Zeit bis zum Gesamt-ALP Progress wider.

Die Gesamtheit unerwünschter Ereignisse befand sich in der Zulassungsstudie für Radium-223-dichlorid etwa auf gleichem Niveau wie für Placebo (93% vs. 96%). Die Inzidenz der gesamten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse lag bei 47% in der Radium-223-dichlorid-Gruppe und bei 60% in der Pla-

cebo-Gruppe. Radium-223-dichlorid verminderte den Gebrauch von Opioiden zur Schmerzlinderung (36% in der Radium-223-dichlorid-Gruppe versus 50% in der Placebo-Gruppe). Grad 3/4 Knochenschmerzen traten in der ALSYMPCA-Studie zu 21% in der Radium-223-dichlorid-Gruppe und bei 26% in der Placebo-Gruppe auf.

Die aktualisierte Analyse eines abschließenden langfristigen Follow-up der Sicherheit in ALSYMPCA bestätigte, dass Radium-223 von CRPC-Patienten mit symptomatischen Knochenmetastasen gut vertragen wird. Es wurden nur wenige nicht-hämatologische unerwünschte Ereignisse, eine geringe Inzidenz an Myelodepression mit langfristigen Funktionserhalt der Hämatopoese registriert. Keine neuen Signale für die Sicherheit waren aufgetreten (Parker et al., 2018).

Aufgabenbereich von Urologie/Onkologie und Nuklearmedizin: Für die Therapie mit Radium-223-dichlorid bedarf es der Umgangsgenehmigung nach der Strahlenschutzverordnung. Uro-Onkologen und Nuklearmediziner arbeiten bei der Therapie des CRPC mit Knochenmetastasen zusammen. Die Behandlung umfasst 6 Injektionen, die im vierwöchigen Abstand verabreicht werden.

Seit dem 13. November 2013 ist Radium-223-dichlorid zur Behandlung von Patienten mit CRPC und symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen in der Europäischen Union zugelassen. Bei Behandlung mit Radium-223-dichlorid plus bester Standardbehandlung (SOC; standard of care) ergibt sich für die Patienten ein erheblicher Nutzen durch erhaltene Lebensqualität und verlängerte Gesamtüberlebenszeit im Vergleich zu Placebo und SOC. Andererseits hat Die Europäische Arzneimittelagentur nach Abschluss ihrer Überprüfung des Krebsarzneimittels Xofigo® (Radium-223-Dichlorid) empfohlen, seine Anwendung auf Patienten zu beschränken, die zuvor bereits zwei Behandlungen gegen metastasierenden Prostatakrebs (Prostatakrebs, der sich bis auf den Knochen ausgebreitet hat) erhalten haben oder für die keine anderen Behandlungsoptionen in Frage kommen.

jfs ◀

Asahi H, Mizokami A, Miwa S, et al. 2006. Bisphosphonate induces apoptosis and inhibits pro-osteoclastic gene expression in prostate cancer cells. *Int J Urol* 13:593–600.

Chen C, Lin M, Yu D, et al. 2022. Do disease status and race affect the efficacy of zoledronic acid in patients with prostate cancer? A systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *PLoS One* 17: e0275176.

Costa L, Demers LM, Gouveia-Oliveira A, et al. 2002. Prospective evaluation of the peptide-bound collagen type I cross-links N-telopeptide and C-telopeptide in predicting bone metastases status. *J Clin Oncol* 20:850–856.

Finianos A, Aragon-Ching JB. 2019. Zoledronic acid for the treatment of prostate cancer. *Expert Opin Pharmacother* 20:657–666.

Finlay OG, Mason MD, Shelley M. 2005. Radioisotopes for the palliation of metastatic bone cancer: a systematic review. *Lancet Oncol* 6:392–400.

Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. 2011. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 377:813–822.

Francini E, Montagnani F, Nuzzo PV, et al. 2021. Association of concomitant bone resorption inhibitors with overall survival among patients with metastatic castration-resistant prostate cancer and bone metastases receiving abiraterone acetate with prednisone as first-line therapy. *JAMA Netw Open* 4:e2116536.

Gartrell BA, Saad F. 2014. Managing bone metastases and reducing skeletal related events in prostate cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 11:335–453.

Henry DH, Costa L, Goldwasser F, et al. 2011. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol* 29:1125–1132.

James ND, Pirrie SJ, Pope AM, et al. 2016. Clinical outcomes and survival following treatment of metastatic castrate-refractory prostate cancer with docetaxel alone or with strontium-89, zoledronic acid, or both: the TRAPEZE randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2:493–499.

Jones C, Sachdeva A, Murphy L, et al. 2023. Clinical fracture incidence in metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) and risk-reduction following addition of zoledronic acid to androgen deprivation therapy (ADT) with or without docetaxel (DOC): long-term results from 2 phase 3 trials from the STAMPEDE platform protocol. *AUA Annual Meeting Abstract MP11–13*.

Lee RJ, Saylor PJ, Smith MR. 2011. Treatment and prevention of bone complications from prostate cancer. *Bone* 48:88–95.

Leeming DJ, Koizumi M, Qvist P, et al. 2011. Serum N-terminal propeptide of collagen type I is associated with the number of bone metastases in breast and prostate cancer and correlates to other bone related markers. *Biomark Cancer* 3:15–23.

Lipton A, Costa L, Ali SM, Demers LM. 2001. Bone markers in the management of metastatic bone disease. *Cancer Treat Rev* 27:181–185.

Lipton A, Fizazi K, Stopeck AT, et al. 2012. Superiority of denosumab to zoledronic acid for prevention of skeletal-related events: a combined analysis of 3 pivotal, randomised, phase 3 trials. *Eur J Cancer* 48:3082–3092.

Lipton A, Fizazi K, Stopeck AT, et al. 2016. Effect of denosumab versus zoledronic acid in preventing skeletal-related events in patients with bone metastases by baseline characteristics. *Eur J Cancer* 53:75–83.

Logothetis CJ, Lin S-H. 2005. Osteoblasts in prostate cancer metastasis to bone. *Nat Rev Cancer* 5:21–28.

Murray I, Du Y, et al. 2021. Systemic radiotherapy of bone metastases with radionuclides. *Clin Oncol* 33:98–105.

Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. 2013. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 369:213–223.

Parker CC, Coleman RE, Sartor O, et al. 2018. Three-year safety of Radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases from phase 3 randomized alphasradium in symptomatic prostate cancer trial. *Eur Urol* 73:427–435.

Rajjar S, Massard C, Laplanche A, et al. 2010. Urinary N-telopeptide (uNTx) is an independent prognostic factor for overall survival in patients with bone metastases from castration-resistant prostate cancer. *Ann Oncol* 21:1864–1869.

Rogers MJ, Watts DJ, Russell RGG. 1997. Overview of bisphosphonates. *Cancer* 80:1652–1660.

Roodman GD. 2004. Mechanisms of bone metastasis. *New Engl J Med* 350:1655–1664.

Roudier MP, Corey E, True LD, et al. 2004. Histological, immunophenotypic and histomorphometric characterization of prostate cancer bone metastases. *Cancer Treat Res* 118:311–339.

Smith M, Parker C, Saad F, et al. 2019. Addition of radium-223 to abiraterone acetate and prednisone or prednisolone in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases (ERA 223): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 20:408–419.

Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, et al. 2010. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 28:5132–5139.

Takvorian SU, Haas NB. 2021. Use of bone resorption inhibitors in metastatic castration-resistant prostate cancer—20 years later, and the answer is still yes. *JAMA Netw Open* 4:e2117159.

Wang B, Zhan Y, Yan L, Hao D. 2022. How zoledronic acid improves osteoporosis by acting on osteoclasts. *Front Pharmacol* 13:961941.

Wong KW, Ma WK, Wong CW, et al. 2016. Impact of skeletal-related events on survival in patients with metastatic prostate cancer prescribed androgen deprivation therapy. *Hong Kong Med J* 22:106–115.