

**Aus der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen
Abteilung für Nuklearmedizin
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. R. Bares**

**Radionuklidtherapie bei neuroendokrinen Tumoren
Therapieergebnisse und Nebenwirkungen
Eine retrospektive Analyse**

**Inaugural-Dissertation
Zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Johannes Daniel Brendle

aus

Reutlingen

2011

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. R. Bares

2. Berichterstatter: Professor Dr. M. Gregor

Gewidmet

Elina

1	Einleitung.....	7
1.1	Neuroendokrine Tumoren (NET).....	7
1.1.1	Epitheliale NET: Gastro-Entero-Pankreatische Tumoren (GEP).....	7
1.1.2	Neurale NET: Phäochromozytom / Paragangliom.....	8
1.1.3	C-Zell-Carcinom.....	8
1.1.4	CUP-Syndrom.....	9
1.2	Konventionelle Therapieansätze.....	9
1.2.1	Chirurgie.....	9
1.2.2	Medikamentöse Behandlung.....	10
1.2.3	Chemotherapie.....	11
1.2.4	Chemoembolisation.....	12
1.2.5	Perkutane Ethanolinjektion.....	12
1.3	Nuklearmedizinische Methoden.....	13
1.3.1	Iod-131-mIBG-Therapie	13
1.3.2	Y-90-DOTATOC-Therapie	14
1.3.3	Lu-177-DOTATOC-Therapie	14
1.4	Fragestellung.....	15
2	Patienten und Methoden.....	16
2.1	Patienten.....	16
2.1.1	Vorbehandlung und Tumorausbreitung zum Therapiezeitpunkt.....	18
2.1.2	Nachbehandlung.....	19
2.2	Erhobene Daten.....	20
2.2.1	Rezeptorstatus.....	20
2.2.2	Morphologisches Ansprechen.....	21
2.2.3	Klinisches Ansprechen.....	21
2.2.4	Biochemisches Ansprechen.....	21
2.2.5	Nebenwirkungen.....	22
2.2.6	Langzeitüberleben.....	23
2.2.7	Bremsstrahlaufnahme / Iod-131-mIBG-Therapiescan.....	23
2.2.8	Iod-131-mIBG-Therapie.....	24
2.2.9	Y-90-DOTATOC-Therapie.....	25

2.2.10	Dosimetrie.....	26
2.3	Statistische Auswertungen.....	27
3	Ergebnisse.....	27
3.1	Klinische Nachbeobachtungszeit.....	28
3.2	Rezeptorstatus vor der Radionuklidtherapie.....	28
3.3	Nebenwirkungen der Radionuklidtherapie.....	29
3.3.1	Nebenwirkungen der Iod-131-mIBG-Therapie.....	29
3.3.2	Nebenwirkungen der Y-90-DOTATOC-Therapie.....	39
3.4	Therapieergebnisse nach Radionuklidtherapie.....	51
3.4.1	Therapieergebnis nach Iod-131-mIBG-Therapie.....	51
3.4.2	Therapieergebnis nach Y-90-DOTATOC-Therapie.....	56
3.4.3	Vergleich der Überlebenskurven nach Kaplan-Meier von Patienten nach Therapie mit Iod-131-mIBG oder Y-90-DOTATOC.....	61
3.5	Dosimetrie.....	62
3.5.1	Dosimetrie bei Iod-131-mIBG.....	62
3.5.2	Dosimetrie bei Y-90-DOTATOC.....	64
3.6	Unterkollektiv: Patienten mit Karzinoidtumoren.....	66
4	Diskussion.....	67
4.1	Grenzen der Methodik.....	67
4.2	Nebenwirkungen und Spätfolgen.....	68
4.2.1	Nebenwirkungen und Spätfolgen nach Iod-131-mIBG-Therapie.....	68
4.2.2	Nebenwirkungen und Spätfolgen nach Y-90-DOTATOC-Therapie.....	75
4.3	Tumoransprechen nach Therapie.....	81
4.3.1	Ansprechen der Iod-131-mIBG-Therapie.....	81
4.3.2	Ansprechen der Y-90-DOTATOC-Therapie.....	86
4.3.3	Vergleich der beiden Therapiegruppen.....	89
4.3.4	Vergleich der Radionuklidtherapie mit anderen palliativen systemischen Therapiemethoden in der NET-Behandlung.....	90
4.4	Schlussfolgerungen.....	91
4.4.1	Stellenwert der Nuklidtherapie bei der Therapie NET.....	92
4.4.2	Ausblick in die Zukunft.....	93
4.4.3	Zusammenfassung.....	95

5	Abstract.....	96
6	Literaturverzeichnis.....	98
7	Stichwortverzeichnis.....	108

1 Einleitung

1.1 Neuroendokrine Tumoren (NET)

Die neuroendokrinen Tumoren werden eingeteilt in die Gruppe des epithelialen und die Gruppe des neuralen Typs. Neuroendokrine Tumoren sind Neoplasien peptid- oder aminproduzierender Zellen mit unterschiedlicher Differenzierung [32]. 40 bis 80 Prozent der neuroendokrinen Tumoren exprimieren Somatostatin-Rezeptoren [27]. Neuroendokrine Tumoren treten entweder sporadisch oder in Zusammenhang mit vererbten Syndromen wie der multiplen endokrinen Neoplasie (MEN) Typ I oder II oder dem Hippel-Lindau-Syndrom auf [76].

1.1.1 Epitheliale NET: Gastro-Entero-Pankreatische Tumoren (GEP)

Unter dem Begriff der „gastro-entero-pankreatischen Tumoren“ (GEP) wird eine Gruppe endokrin aktiver oder endokrin inaktiver Tumoren des Gastrointestinaltraktes oder des gastroenteropankreatischen Systems zusammengefasst. Nach älterer Nomenklatur wird der GEP-Tumor auch als APUDom bezeichnet. Die Inzidenz eines GEP liegt bei 0,4 : 100 000. Zu den GEP gehören das Karzinoid, das Gastrinom, das Insulinom, das Glukagonom, das VIPom und das Somatostatinom. Die Prognose ist abhängig von der Größe des Primärtumors, der endokrinen Aktivität und der Art der endokrinen Zellen. Sie ist in der Regel besser als bei einem Carcinom vergleichbarer Lokalisation und Größe. Vorwiegende Metastasenlokalisationen sind Lymphknoten im Mesenterium, Leber, Lunge, Peritoneum, seltener Knochen und Haut.

Die klinische Symptomatik bei endokrin aktiven Tumoren wird oft geprägt durch Effekte der sezernierten Hormone, während bei endokrin inaktiven Tumoren ihr infiltrierendes oder obstruierendes Wachstum sowie Fernmetastasen im

Vordergrund stehen [32]. Achtzig Prozent der im Pankreas lokalisierten neuroendokrinen Tumoren sind hormonaktiv, 20 Prozent sind endokrin inaktiv.

Die überwiegende Anzahl der im Gastrointestinaltrakt gelegenen neuroendokrinen Tumoren sind hingegen hormoninaktiv.

Im Blut lässt sich bei 60-100 Prozent aller GEP-Tumoren (außer dem Insulinom) Chromogranin-A nachweisen. Der Chromogranin-A-Spiegel kann als Verlaufs- und Prognoseparameter herangezogen werden [27, 49, 76].

1.1.2 Neurale neuroendokrine Tumoren: Phäochromozytom / Paragangliom

Das Phäochromozytom und das Paragangliom stammen von den chromaffinen Zellen des sympathischen Nervensystems ab [65]. Bis zu zehn Prozent dieser Tumoren sind maligne [69]. Sie befinden sich üblicherweise im

Nebennierenmark oder im Bereich des sympathischen Grenzstrangs.

Phäochromozytome synthetisieren Katecholamine, Norepinephrin und Epinephrin, die zu hypertensiven Krisen, therapieresistenter Hypertonie, Kardiomyopathie, Gewichtsverlust, anfallsweisen Kopfschmerzen, Schwitzen, Fieber, Tremor, Hyperglykämie und Blässe führen können [63, 71]. 0,1-0,6 Prozent aller Hypertonien werden durch ein Phäochromozytom verursacht [41].

Das Phäochromozytom kann auch im Rahmen hereditärer oder sporadischer Syndrome wie der multiplen endokrinen Neoplasie Typ IIa und Typ IIb auftreten. In diesem Fall ist das Phäochromozytom in 70 Prozent beidseitig lokalisiert [71].

Die Prognose des malignen Phäochromozytoms ist relativ schlecht. Patienten mit malignem Phäochromozytom haben nach primärer Operation eine durchschnittliche 5-Jahres-Überlebensrate von 44 Prozent [65].

1.1.3 C-Zell-Carcinom

Das C-Zell-Carcinom (Synonym: medulläres Schilddrüsenkarzinom) ist ein nicht iod-speicherndes Karzinom der C-Zellen der Schilddrüse. Es produziert

vermehrt Calcitonin. Das C-Zell-Carcinom tritt sporadisch oder auch hereditär im Rahmen des MEN-II-Syndromes (MEN IIa und MEN IIb) auf [71].

1.1.4 CUP-Syndrom

In 5-10 Prozent aller Tumorerkrankungen kann der Primärtumor zum Zeitpunkt der Erstdiagnose nicht lokalisiert werden. In diesem Fall spricht man von einem Carcinoma of unknown primary (CUP) –Syndrom. Auch postmortem bleibt bei 0,5-5 Prozent aller Tumorpatienten die Lokalisation des Primärtumors unbekannt [10].

1.2 Konventionelle Therapieansätze

1.2.1 Chirurgie

Bei neuroendokrinen Tumoren wird, wenn therapeutisch möglich, eine kurative chirurgische Tumorentfernung unter Einbezug der entsprechenden Lymphknoten angestrebt. Auch bei Nachweis vorhandener Fernmetastasen hat sich bei pankreatischen neuroendokrinen Tumoren eine Entfernung des Primärtumors für den weiteren Krankheitsverlauf als günstig erwiesen [55]. Kann der Tumor nicht primär en bloc reseziert werden, ist durch Tumordebulking auch eine Reduktion der endokrin aktiven Tumormasse möglich, um eine bessere Ausgangslage für systemische Therapieansätze zu schaffen oder die klinische Symptomatik des Tumors zu verringern [21, 71]. Hierbei konnte eine Verdoppelung des Überlebens im Vergleich zu nicht palliativ operierten Patienten nachgewiesen werden [66]. Im Falle eines CUP-Syndroms mit Verdacht auf Vorliegen eines pankreatischen neuroendokrinen Tumors kann eine explorative Laparotomie indiziert sein [55]. Bei nachgewiesenen Fernmetastasen ist eine Metastasenchirurgie, bei metastatischem Leberbefall eine Leberteilresektion bzw. sogar eine

Lebertransplantation möglich [42, 71]. Es konnte kein Überlebensvorteil für Patienten mit kurativem OP-Setting gegenüber Patienten mit palliativem OP-Setting nachgewiesen werden [56]. Ebenso ergab sich kein signifikant unterschiedliches Überleben bei Patienten mit endokrin aktiven Tumoren gegenüber Patienten mit endokrin inaktiven Tumoren nach chirurgischer Intervention [66].

1.2.2 Medikamentöse Behandlung

Interferon:

Rekombinantes Alpha-Interferon wird seit 1980 bei Patienten mit neuroendokrinen Tumoren eingesetzt. Es wirkt sowohl durch Hemmung des Zellzyklus direkt antiproliferativ als auch durch Aktivierung von natürlichen Killerzellen und Makrophagen indirekt immunstimulierend. Auch eine anti-angiogenetische Wirkung wurde beobachtet. In mehreren Studien konnte bei Patienten mit neuroendokrinen Tumoren und Alpha-Interferon-Therapie ein durchschnittliches symptomatisches Ansprechen von 40-70 Prozent, ein durchschnittliches biochemisches Ansprechen von 40-50 Prozent und ein nachgewiesener antiproliferativer Effekt in 10-15 Prozent festgestellt werden [22, 47, 71]. Die Nebenwirkungsrate bei Alpha-Interferon ist relativ hoch, es treten häufig unerwünschte Wirkungen wie Gewichtsverlust, Müdigkeit, Blutbildveränderungen, Lebertoxizität und auch Autoimmun-Manifestationen auf [50].

Somatostatinanaloga:

Die im Vergleich zum natürlichen Somatostatin durch eine veränderte Aminosäuresequenz deutlich stabileren Somatostatinanaloga wie Sandostatin, Octreotid und Lanreotid werden primär zur Kontrolle hypersekretorischer Symptome neuroendokriner Tumoren eingesetzt. Die Somatostatinanaloga hemmen die Wachstumshormonausschüttung aus der Hypophyse sowie die Hormonproduktion verschiedener untergeordneter endokrin aktiver Zellen. In

einigen Studien wurden sie jedoch auch auf antiproliferative Effekte untersucht [16]. So ergab eine multizentrische Studie an italienischen Patienten mit metastasierten neuroendokrinen Tumoren unterschiedlicher Genese, dass Octreotid in der Dosis 0,5-1 mg pro Tag in 73 Prozent der Patienten einen klinisch / symptomatischen Therapieerfolg zeigte und in 77 Prozent der Patienten einen biochemischen Therapieerfolg. Morphologisch konnte nur in 3 Prozent der Patienten ein Therapieeffekt nachgewiesen werden [20]. Hochdosiertes Lanreotide bis 12 mg pro Tag führte zu ähnlichen klinischen und biochemischen Ergebnissen. Der morphologische Therapieeffekt lag hier bei 5 Prozent [4]. Somatostatin-Analoga gelten als First-Line-Therapeutikum in der Therapie fortgeschrittener, hormonaktiver neuroendokriner Tumoren. Die Nebenwirkungen sind gering [1].

Andere Medikamente:

Neben Interferon und Somatostatinanaloga werden bei einzelnen inoperablen neuroendokrinen Tumoren weitere Medikamente verabreicht, um ihre Hormonwirkungen zu beeinflussen. Beim Insulinom werden Diaxozid, Verapamil und Kohlenhydrat-Zufuhr alle drei Stunden eingesetzt, um die Hypoglykämien besser unter Kontrolle zu bekommen. Beim Gastrinom führen H+K+ATPase-Inhibitoren (z.B. Omeprazol) zur Eindämmung der übermäßigen Magensäureproduktion. Beim Phäochromozytom kommen Antihypertensiva und α -Methylparatyrosin zur Anwendung, um die übermäßigen Katecholaminwirkungen zu begrenzen [63, 71].

1.2.3 Chemotherapie

Die systemische Chemotherapie spielt eine wichtige Rolle in der Therapie schnell wachsender metastasierter neuroendokriner Tumoren. Bei Karzinoiden und pankreatischen neuroendokrinen Tumoren werden Kombinationstherapien aus Streptozotocin sowie Doxorubicin oder Fluorouracil eingesetzt. Bei hochmalignen metastasierten, nicht endokrin aktiven neuroendokrinen Tumoren

kann eine Kombination aus Etoposid und Cisplatin verabreicht werden. Bei pankreatischen neuroendokrinen Tumoren erreicht man mit der Kombinationstherapie eine Ansprechrate von 40-70 Prozent, wobei das klinische Ansprechen mit 39 Prozent, das biochemische Ansprechen mit 25 Prozent und das morphologische Ansprechen mit 28 Prozent angegeben wird. Wohl auf Grund der generell höheren Differenzierung der Tumorzellen wird bei Karzinoiden ein Ansprechen nur bei ca. 30 Prozent aller behandelten Patienten erreicht. Eine unerwünschte Knochenmarkstoxizität wird relativ häufig beobachtet, schwere, intensiv therapiebedürftige Komplikationen sind jedoch sehr selten [2, 5, 51, 61, 71, 76]. Für die Behandlung des Phäochromozytoms bzw. Paraganglioms werden in der Regel keine Chemotherapeutika eingesetzt.

1.2.4 Chemoembolisation

Bei der Chemoembolisation von Lebermetastasen wird unter Analgesie oder allgemeiner Anästhesie Adriamycin oder Streptozotocin in eine metastasennahe Leberarterie injiziert und diese danach mit Gelatine-Partikeln verschlossen. Ziel ist es, die klinische Symptomatik und Hormonproduktion des Tumors positiv zu beeinflussen und die Tumormasse zu reduzieren. In verschiedenen Studien zeigte sich eine morphologische Ansprechrate der Lebermetastasen zwischen 35 und 80 Prozent, ein Rückgang der tumorbedingten Symptomatik konnte ebenfalls in 3/5 der Fälle beobachtet werden. Die Chemoembolisation kann in Abständen von 3 Monaten wiederholt werden [62].

1.2.5 Perkutane Ethanolinjektion

Die ultraschall-geleitete, perkutane Ethanol-Injektion bei Metastasen neuroendokriner Tumoren ist ein relativ neuer Behandlungsansatz. Die Vorteile dieser Methode liegen in der Möglichkeit, multiple Herde wiederholt lokal zu

therapieren. Nachteilig fallen die mangelnde Kontrolle über die Ethanol-Diffusion in die restliche Leber und die fehlenden Therapieerfolge bei Herden mit mehr als 3 Zentimeter Durchmesser auf [67].

1.3 Nuklearmedizinische Therapie

1.3.1 Iod-131-mIBG

1979 stellten Wieland et al. das Pharmakon Metaiodbenzylguanidin (mIBG) vor. Als Guanethidinanalogon ist es dem Neurotransmitter Noradrenalin chemisch ähnlich [79]. Es reichert sich in neuroektodermalen Zellen an, in welche es durch passiven und aktiven Transport gelangt. Das Pharmakon konnte leicht mit den radioaktiven Isotopen Iod-131 (Gamma- und Beta-Emitter) und Iod-123 (reiner Gamma-Emitter) markiert werden [80]. Somit ergab sich sowohl die Möglichkeit zur diagnostischen Anwendung im Rahmen einer mIBG-Szintigraphie (Iod-123) als auch zur Radionuklidtherapie (Iod-131). Hierbei entstammen 90 Prozent der abgestrahlten Energie der β -strahlenden Komponente, die im Gewebe eine Reichweite von ungefähr 0,5 Millimetern hat [18]. Für die Iod-131-mIBG-Therapie wurden in der Literatur als akute Nebenwirkungen Übelkeit und Erbrechen sowie eine radiogene Schädigung des Knochenmarks beschrieben [64]. Lewington et al. 2003 veröffentlichten eine europaweite Umfrage über die Ergebnisse der Iod-131-mIBG-Therapie bei Patienten mit neuroendokrinen Tumoren. Dreißig Prozent der Patienten zeigten ein objektivierbares morphologisches Tumoransprechen, bei 38 Prozent der Patienten war ein biochemisches Ansprechen messbar und 52 Prozent der Patienten gaben eine klinische Besserung der Symptomatik nach der Therapie an. Siebzehn Prozent der Patienten zeigten nach WHO-Kriterien eine Knochenmarkssuppression [43].

1.3.2 Yttrium-90-DOTATOC

Nachdem radioaktiv markiertes Octreotid seit ca. 1990 diagnostisch eingesetzt wurde, um Somatostatin-Rezeptor-exprimierende Tumoren zu lokalisieren, versuchte man sehr bald auch, radioaktiv markiertes Octreotid therapeutisch zu verwenden. Dazu wurde 3-Tyr-octreotid, welches über ähnliche Affinitäten zu Somatostatin-Rezeptoren wie Octreotid und eine hohe Wasserlöslichkeit verfügt, mit dem Chelator DOTA (1, 4, 7, 10-tetra-azacyclododecane-N,N',N'',N'''-tetra-acetic acid) verbunden. Das entstandene Pharmakon DOTATOC kann leicht mit Indium-111 (In-111) oder Yttrium-90 (Y-90) markiert werden. Y-90 ist ein reiner β -Emitter mit einer maximalen Energie von 2,27 MeV und einer maximalen Reichweite von 11 Millimetern. Als unerwünschte Wirkungen einer Y-90-DOTATOC-Therapie sind radiogene Nierenschäden [12] sowie radiogene Schäden am Knochenmark beschrieben worden [14,53]. In einer Studie aus Mailand konnte bei 74 Prozent der Patienten mit neuroendokrinen Tumoren ein Ansprechen auf die Radionuklidtherapie und als dosislimitierender Faktor das Auftreten einer Hämatoxizität in 43 Prozent der behandelten Patienten nachgewiesen werden [54].

1.3.3 Lu-177-DOTATOC

Lutetium-177 (Lu-177) ist ein β -Emitter mit einer geringeren maximalen Energie von 0,497 MeV und einer anteilig geringen Gamma-Komponente mit 133 keV, die zur szintigraphischen Bildgebung benutzt werden kann. Aufgrund der Nierentoxizität der Radionuklidtherapie mit Y-90-DOTATOC suchte man nach einer Alternative, um auch Patienten mit vorgeschädigten Nieren behandeln zu können bzw. das Risiko von Nierenschäden nach einer Radionuklidtherapie möglichst gering zu halten. Für Lu-177-DOTATOC ist aufgrund der geringeren Reichweite der Beta-Strahlen ein geringeres Risiko für eine Nierenschädigung zu erwarten. In ersten klinischen Studien fand sich keine nennenswerte

Nephrotoxizität bei ähnlich günstigem Ansprechen wie bei Y-90-DOTATOC [23, 39].

1.4 Fragestellung

Ziel dieser Arbeit war es, Behandlungsergebnisse und Nebenwirkungen der in der Abteilung für Nuklearmedizin der Universitätsklinik Tübingen mit Iod-131-mIBG oder Y-90-DOTATOC behandelten Patienten mit metastasierten neuroendokrinen Tumoren zu erfassen.

Folgende Fragen sollten beantwortet werden:

- Kam es nach einer Therapie mit Iod-131-mIBG bzw. Y-90-DOTATOC zu Nebenwirkungen und welcher Art waren diese Effekte?
- Zeigte sich nach onkologischen Kriterien ein Therapieansprechen?
- Gab es einen Unterschied bezüglich des Therapieerfolgs und der Nebenwirkungsrate zwischen den beiden verwendeten Radiopharmaka?
- Wie stellen sich die in Tübingen erzielten Therapieergebnisse im Vergleich mit bisher veröffentlichten Ergebnissen dar?
- Welchen Stellenwert hat die Radionuklidtherapie bei fortgeschrittenen neuroendokrinen Tumoren im Vergleich mit anderen palliativen Therapieansätzen bezüglich Therapieerfolg und Nebenwirkungsprofil?

2 Patienten und Methoden

2.1 Patienten

Im Rahmen dieser Arbeit werden die Behandlungsergebnisse aller Patienten analysiert, welche in der Abteilung für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Tübingen im Zeitraum von 07/1999 bis 07/2005 aufgrund eines metastasierten neuroendokrinen Tumors mit Iod-131-mIBG oder Y-90-DOTATOC behandelt wurden. In der ersten Gruppe wurden retrospektiv die Daten von 12 Patienten betrachtet, welche im Zeitraum 07/1999 bis 11/2004 eine Iod-131-mIBG-Therapie erhielten. Bei 10 Patienten wurde 1 Therapie und bei 2 Patienten 2 Therapien durchgeführt. Die zweite Gruppe bestand aus 14 Patienten, welche im Zeitraum 11/2001 bis 07/2005 mit Y-90-DOTATOC behandelt wurden. Elf Patienten erhielten in diesem Zeitraum eine Therapie, 1 Patient zwei Therapien, 1 weitere Patientin drei Therapien. Der Einschluss in die Gruppen erfolgte nicht randomisiert. Die Patienten wurden gezielt für eines der beiden Radiopharmaka ausgewählt. Kriterien hierfür waren:

- palliatives Therapiesetting bei progredientem Verlauf eines metastasierten neuroendokrinen Tumors
- szintigraphisch gesicherter Rezeptorstatus des Tumors
- Ergebnis einer prätherapeutischen Nierenszintigraphie.

War der szintigraphische Rezeptorstatus bei einem Patienten sowohl für Y-90-DOTATOC als auch für Iod-131-mIBG vergleichbar positiv, wurde eine Y-90-DOTATOC-Therapie angestrebt.

War der szintigraphische Rezeptorstatus nur für eines der beiden Radiopharmaka ausreichend positiv, wurde dieses Radiopharmakon eingesetzt. Die prätherapeutische Nierenszintigraphie wurde durchgeführt, um den Nierenstatus vor angestrebter Therapie mit Y-90-DOTATOC zu erfassen, da Y-90-DOTATOC eine Nephrotoxizität besitzt und bei vorgeschädigten Nieren nicht zum Einsatz kommen sollte.

Bei einer Patientin mit vorbestehendem Nierenschaden musste aus diesem Grund von einer bereits geplanten Y-90-DOTATOC-Therapie abgesehen und stattdessen eine Iod-131-mIBG-Therapie durchgeführt werden.

Zur Iod-131-mIBG-Gruppe gehören 7 Männer und 5 Frauen. Das Alter zum jeweiligen Therapiezeitpunkt lag durchschnittlich bei 55,71 Jahren (Median: 56 Jahre, 44-74 Jahre). Die erste Radionuklidtherapie wurde im Durchschnitt $8 \frac{1}{2}$ Jahre (range: 4-251 Monate) nach Erstdiagnose durchgeführt. In diesem Kollektiv befanden sich 6 Karzinoide, 2 Phäochromozytome, 1 Insulinom, 1 unklassifiziertes APUDom, 1 CUP und 1 undifferenzierter neuroendokriner Tumor des Pankreas. Die Patienten der Iod-131-mIBG-Gruppe konnten durchschnittlich 20 Monate (1-48) nachbeobachtet werden.

In der Y-90-DOTATOC-Gruppe befanden sich 10 Männer und 4 Frauen. Das Alter zum jeweiligen Therapiezeitpunkt lag durchschnittlich bei 57,44 Jahren (Median: 61 Jahre, 37-76 Jahre). Die erste Radionuklidtherapie wurde im Durchschnitt 50,9 Monate (3-109) nach Erstdiagnose durchgeführt. In diesem Kollektiv befanden sich 7 Karzinoide, 4 undifferenzierte neuroendokrine Tumoren des Pankreas, 1 CUP-Syndrom, 1 Glukagonom und 1 Paragangliom. Die Patienten der Y-90-DOTATOC-Gruppe konnten durchschnittlich 20 Monate (11-39) nachbeobachtet werden.

Tabelle 1: Patienten, die zwischen 7/1999 und 7/2005 Iod-131-mIBG- oder Y-90-DOTATOC-Therapien in Tübingen erhalten hatten:

	mIBG	DOTATOC
Patienten:	12	14
Alter (Jahre)	56 (44-74)	57 (37-76)
follow up (Monaten)	20 (1-48)	20 (11-39)
Frauen	5	4
Männer	7	10
Therapiezyklen:	14	17
Histologie:		
Karzinoid	6	7
Neuroendokriner Pankreastumor	1	4
Phäochromozytom	2	0
sonstige	3	3

2.1.1 Vorbehandlung und Tumorausbreitung zum Therapiezeitpunkt

Neun der 12 Patienten in der Iod-131-mIBG-Gruppe waren vor der Radionuklidtherapie in kurativer Absicht operativ behandelt worden, 4 dieser 9 Patienten waren zu einem zweiten oder gar dritten Zeitpunkt zusätzlich mit palliativer Zielsetzung operativ behandelt worden, 3 der 12 Patienten in der Iod-131-mIBG-Gruppe waren nicht operiert worden. Sechs Patienten hatten Sandostatin erhalten, 6 Patienten Chemotherapie, 5 Patienten Interferon, 1 Patient eine Chemoembolisation, 1 Patient α -Blockade und 2 Patienten eine palliative Bestrahlung von Knochenmetastasen. 1 Patient wies zum Therapiezeitpunkt einzelne Metastasen auf, 11 Patienten eine diffuse/multiple Metastasierung in mindestens einem Organsystem.

Zehn der 14 Patienten in der Y-90-DOTATOC-Gruppe waren vor der Radionuklidtherapie operativ behandelt worden, 4 dieser 10 Patienten waren zu einem zweiten oder gar dritten Zeitpunkt zusätzlich mit palliativer Zielsetzung operativ behandelt worden, 4 der 14 Patienten in der Y-90-DOTATOC-Gruppe

waren nicht operiert worden. Neun Patienten hatten Sandostatin erhalten, 3 Patienten Chemotherapie, 4 Patienten Interferon, 1 Patient eine Radiofrequenzablation und 1 Patient mit CUP-Syndrom war vor der Radionuklidtherapie nicht therapiert worden.

Alle Patienten wiesen Fernmetastasen auf. Bei 3 Patienten fanden sich zum Therapiezeitpunkt einzelne Metastasen, bei 11 Patienten eine diffuse/multiple Metastasierung in mindestens einem Organsystem.

Tabelle 2: Übersicht über Vorbehandlungen der Patienten der beiden Therapiegruppen, zahlreiche Patienten waren mehrfach vorbehandelt.

Vorbehandlung	mIBG	DOTATOC
Patientenzahl	12	14
OP mit kurativem Ansatz	9	10
Zusätzlich palliative OP	4	4
Keine OP durchgeführt	3	4
Sandostatin-Therapie	6	9
Chemotherapie	6	3
Interferontherapie	5	4
α -Blockade	1	0
Palliative Bestrahlung	2	0
Radiofrequenzablation	0	1

2.1.2 Nachbehandlung

Bei einem Teil der Patienten wurden im jeweiligen Nachbeobachtungszeitraum nach Radionuklidtherapie weitere palliative Therapiemaßnahmen vorgenommen.

In der Iod-131-mIBG-Gruppe erhielten 2 Patienten eine Chemotherapie, 2 Patienten eine Chemoembolisation, 2 Patienten einen weiteren mIBG-Zyklus, 1 Patient wurde palliativ operiert. In der Y-90-DOTATOC-Gruppe erhielt 1 Patient eine Chemotherapie, 1 Patient eine palliative perkutane Bestrahlung, 1 Patient

eine medikamentöse α -Blockade, 3 Patienten eine erneute Y-90-DOTATOC-Therapie und 3 Patienten eine Lutetium-177-DOTATOC-Therapie.

2.2 Quellen der erhobenen Daten

Das retrospektiv erhobene Datenmaterial entstammt zum einen den Patientenakten und Pflegeberichten der Abteilung Nuklearmedizin bzw. der Medizinischen Klinik des Universitätsklinikums Tübingen, zum anderen aus Daten der behandelnden Hausärzte, niedergelassenen Fachärzte und auswärtigen Kliniken. Diese externen Daten wurden durch telefonische Interviews oder durch schriftliche Auszüge aus den jeweiligen Patientenakten erhoben.

2.2.1 Rezeptorstatus

Um die Aufnahme des therapeutisch verabreichten Radionuklids in das Tumorgewebe zu prüfen, wurde bei jedem Patienten vor der Therapie mit Iod-131-mIBG bzw. Y-90-DOTATOC eine Iod-123-mIBG-Szintigraphie bzw. In-111-Octreotid-Szintigraphie durchgeführt.

Anhand der Szintigramme wurde die Aufnahme im Tumor mit der Speicherung in einem Referenzorgan (hier: linke Niere) verglichen. Dabei wurde die Tumorspeicherung nach folgendem Raster klassifiziert:

- keine Speicherung im Tumor
- geringer als die linke Niere/Referenzorgan
- gleich wie die linke Niere/Referenzorgan
- höher wie die linke Niere/Referenzorgan

Außerdem wurde bei Iod-131-mIBG-Patienten erfasst, ob auch eine prätherapeutische In-111-Octreotid-Szintigraphie vorlag und ggf. auf Basis der Szintigraphie alternativ eine Y-90-DOTATOC-Therapie möglich gewesen wäre.

2.2.2 Morphologisches Ansprechen

Das morphologische Ansprechen des Tumors auf die Radionuklidbehandlung wurde anhand radiologischer Befundberichte (Ultraschall, Computertomographie, Kernspintomographie und CT-PET) beurteilt und zu den Zeitpunkten 3 Monate, 6 Monate, 9 Monate und 12 Monate nach Therapie erfasst.

Das morphologische Ansprechen wurde, jeweils im Vergleich zu einer vorliegenden Voruntersuchung, als deutlicher Rückgang (über 25 % Abnahme) der Tumormasse (Regression), unveränderte Tumormasse (= stable disease (SD)) oder Progression (über 25 % Zunahme) der Tumormasse (= progressive disease (PD)) klassifiziert. Es wurde außerdem zwischen Stabilisierung (SD + Tumorregression) und gesichertem morphologischem Ansprechen (nur Tumorregression) unterschieden.

2.2.3 Klinisches Ansprechen

Das klinische Ansprechen des Tumors auf die Radionuklidbehandlung wurde anhand klinischer Befundberichte (Veränderung der klinischen Symptome im Vergleich zur Voruntersuchung) zu den Zeitpunkten 3 Monate, 6 Monate, 9 Monate und 12 Monate nach Therapie beurteilt.

Das klinische Ansprechen wurde wie das morphologische Ansprechen in Symptomregression, stabile Erkrankung und Progression klassifiziert.

2.2.4 Biochemisches Ansprechen

Das biochemische Ansprechen des Tumors auf die Radionuklidbehandlung wurde anhand klinischer Laborberichte beurteilt und für die Zeitpunkte 3 Monate, 6 Monate, 9 Monate und 12 Monate nach Therapie dokumentiert. In der Iod-131-mIBG-Therapiegruppe wurde die Neuronen-spezifische Enolase

(NSE), in der Y-90-DOTATOC-Gruppe wurden NSE und Chromogranin A als biochemische Tumor-Marker erfasst. NSE und Chromogranin A gelten als zuverlässige Tumormarker bei neuroendokrinen Tumoren [79].

2.2.5 Nebenwirkungen

Akute Nebenwirkungen:

Anhand der in den Patientenakten vorliegenden Unterlagen und der erfolgten Laborkontrollen wurden die akuten unerwünschten Wirkungen der jeweiligen Radionuklidtherapie während des Aufenthalts auf der Radioisotopenstation erfasst und ausgewertet.

Hämatotoxizität:

Da sowohl für Iod-131-mIBG als auch für Y-90-DOTATOC aufgrund der Dosisverteilung von einer knochenmarkstoxischen Wirkung auszugehen ist, wurden zur Erfassung einer etwaigen Therapie-assoziierten Toxizität die entsprechenden Laborparameter vor Therapie (stationäre Aufnahme des Patienten in der Nuklearmedizin), nach Therapie (Entlassung des Patienten), 3 Monate, 6 Monate, 9 Monate und 12 Monate nach Therapie erfasst. Eingetretene Veränderungen wurden gemäß der WHO-Klassifikation in die Grade 0-4 eingeteilt.

Nephrotoxizität:

Da für Iod-131-mIBG möglicherweise und für Y-90-DOTATOC wahrscheinlich mit nephrotoxischen Effekten der Nuklidtherapie zu rechnen ist [3, 36, 54, 72, 74, 75, 80], wurde bei allen Patienten zur Erfassung einer etwaigen therapie-assoziierten Nephrotoxizität der Kreatinin-Spiegel im Serum zu den o.g. Zeitpunkten erfasst und die Toxizität gemäß der WHO-Klassifikation [11] in die Grade 0-4 eingeteilt.

Bei Patienten, welche mit Y-90-DOTATOC behandelt wurden, wurden die prätherapeutischen Nierenzintigraphien (für alle Patienten verfügbar) mit den

posttherapeutischen Nierenszintigraphien (für 11/14 Patienten verfügbar) bezüglich der Parameter TER-MAG (tubuläre Extraktionsrate für MAG₃, Parenchymretention und Summe der Impulsanstiege (als Clearanceäquivalent) verglichen. Die TER-MAG wird anhand von Blutabnahmen ermittelt und korreliert eng mit der tubulären Nierenfunktion. Die Retention des Radiopharmazeutikums im Parenchym liefert einen Hinweis auf einen eingetretenen Nierenparenchymschaden. Die Bestimmung der Impulsanstiege liefert einen, methodisch von der TER-MAG unabhängigen nicht-invasiven Parameter zur Beurteilung der Nierenfunktion [78].

Radiogene Schädigung der Schilddrüse:

Eine radiogene Schädigung der Schilddrüse nach Iod-131-mIBG-Therapie ist durch Aufnahme des radioaktiven Iod-131 in die Schilddrüse denkbar. Als Indikator wurden die ermittelten TSH-Serumspiegel sowie eine ggf. eingeleitete Substitutionstherapie zu den o.g. Zeitpunkten erfasst.

2.2.6 Langzeitüberleben

Das Langzeitüberleben der Patienten wurde anhand von Fragebögen bzw. im Interview mit Hausärzten bzw. weiterbehandelnden Fachärzten mehrfach erfasst sowie gegebenenfalls aus Datensätzen der Patientenakten ergänzt.

2.2.7 Bremsstrahlaufnahme / Iod-131-mIBG-post-Therapiescan

Um die Aufnahme der applizierten Radiopharmaka in das Tumorgewebe zu dokumentieren, wurden die posttherapeutischen Iod-131-mIBG-Szintigramme und die Bremsstrahlaufnahmen nach Y-90-DOTATOC-Therapie analysiert und hier die Tumorspeicherung mit dem Referenzorgan linke Niere verglichen. Die Befundklassifizierung relativ zum Nierenuptake entsprach den für die diagnostischen Szintigramme genannten Kriterien:

- keine Speicherung im Tumor
- geringer als die linke Niere/Referenzorgan
- gleich wie die linke Niere/Referenzorgan
- höher als die linke Niere/Referenzorgan

2.2.8 Iod-131-mIBG-Therapie

Bei allen Patienten wurde vor der Planung der Radionuklidtherapie ein ausführliches Tumorstaging durchgeführt. Neben der klinischen Untersuchung und Laborparametern wurde die Tumormorphologie durch den Einsatz eines oder mehrerer bildgebender Untersuchungsverfahren wie Sonographie, Computertomographie, Knochenszintigraphie, MRT, PET/CT, Iod-123-mIBG-Szintigraphie oder In-111-Octreotid-Szintigraphie bewertet. In 2 Fällen bekamen die Patienten zur Aktualisierung des Tumorstagings am Vortag der Therapie eine PET-Untersuchung mit Gallium-68-DOTATOC. Die Iod-131-mIBG-Therapie wurde gemäß den Strahlenschutzrichtlinien auf der Radioisotopenstation der Abteilung für Nuklearmedizin durchgeführt. Die zu Radioaktivitätsmenge wurde jeweils prätherapeutisch individuell festgelegt [31, 80].

Die Patienten erhielten bis 14 Tage nach Applikation eine Schilddrüsenblockade mit Kalium Iodat in der Dosierung 3 x 0,1g/Tag, um eine Aufnahme von Iod-131 in die Schilddrüse zu verhindern. Die suffiziente Schilddrüsenblockade wurde prätherapeutisch mit einer Schilddrüsenszintigraphie überprüft.

Iod-131-mIBG wurde als Lösung in 0,9 % NaCl langsam intravenös über den Zeitraum von 45 Minuten bis zu vier Stunden infundiert. Während dieser Zeit wurden regelmäßig die Vitalzeichen überprüft. Nach der Therapie wurde täglich die Ortsdosisleistung gemessen.

Am Entlassungstag wurde eine Ganzkörperszintigraphie angefertigt, zusätzlich wurden die Laborwerte einschließlich der Schilddrüsenparameter kontrolliert.

2.2.9 Y-90-DOTATOC-Therapie

Auch bei diesen Patienten wurde vor der Planung der Radionuklidtherapie ein ausführliches Tumorstaging durchgeführt.

Neben der klinischen Untersuchung und Laborparametern wurde die Tumormorphologie durch den Einsatz bildgebender Verfahren wie Sonographie, Computertomographie, Knochenszintigraphie, MRT, PET-CT, Iod-123-mIBG-Szintigraphie oder In-111-Octreotid-Szintigraphie bewertet. Ein Patient bekam am Tag der Therapie zur Aktualisierung des Tumorstagings ein PET/CT.

Zum Ausschluss einer prätherapeutisch bestehenden Nierenschädigung wurde eine prätherapeutische Nierenfunktionsszintigraphie durchgeführt. Die Y-90-DOTATOC-Therapie erfolgte gemäß den Strahlenschutzrichtlinien auf der Radioisotopenstation der Abteilung für Nuklearmedizin.

Eine halbe Stunde vor Therapiebeginn wurde mit der Infusion von 1 Liter einer Arginin/Lysin-Lösung (je 2,5g/100ml) zur Reduktion der Nierenspeicherung von Y-90-DOTATOC begonnen. Während der Therapieinfusion wurden in regelmäßigen Abständen Blutdruck, Puls und Temperatur kontrolliert. Nach einer Stunde wurde parallel mit der Beendigung der Therapieinfusion eine Spülinfusion mit NaCl verabreicht. Drei Stunden nach Therapiebeginn wurde die Spül- wie auch die Arginin/Lysin-Infusion beendet und abschließend 500 ml einer Ringerlactat-Lösung unter Hinzugabe von 1000mg Vitamin C verabreicht.

Tabelle 3: Schema der Art und zeitlichen Abfolge der Infusionen vor, während und nach der Y-90-DOTATOC-Therapie:

Zeitpunkt	Art der Infusion
30 Minuten vor Therapiestart	Arginin/Lysin-Infusion (1000ml)
Start der Therapie	Y-90-DOTATOC-Infusion
60 Minuten nach Therapiestart	Ende der Therapieinfusion Start der NaCl-Spülinfusion (500ml NaCl pro Stunde)
180 Minuten nach Therapiestart	Ende der Arginin/Lysin-Infusion Start der Ringerlactat- (500ml) und Vitamin-C-Infusion (1000mg)

An den beiden Folgetagen wurde das Auftreten akuter Nebenwirkungen überprüft, Laborwerte mit Augenmerk auf Elektrolyte und etwaige, prätherapeutisch pathologische Parameter kontrolliert, die Ortsdosisleistung gemessen und vor Entlassung eine Ganzkörperszintigraphie angefertigt.

2.2.10 Dosimetrie

Gesamtradioaktivität / Radioaktivität pro Körpergewicht:

Die applizierte Gesamtaktivität in MBq wurde bei allen Patienten erfasst. Aus der verabreichten Radioaktivitätsmenge und dem Körpergewicht des jeweiligen Patienten konnte für 13 der 14 Iod-131-mIBG- und für 16 der 17 Y-90-DOTATOC-Therapien die applizierte Radioaktivität pro Kilogramm Körpergewicht berechnet werden. Sie wurde für beide Radiopharmaka mit den Parametern akute Nebenwirkungen, Nephrotoxizität, morphologisches bzw. klinisches Ansprechen sowie Überleben verglichen.

2.3 Statistische Auswertungen

Die Ergebnisse wurden statistisch mit der Software Excel® Version 2003 (Microsoft Corporation) und im Institut für medizinische Biometrie der Universität Tübingen mit dem Programm JMP 6.0 ausgewertet. Um der Verfälschung der Werte durch multiples Testen vorzubeugen wurden die Verfahren Bonferroni-Holm und Alpha-Adjustierung auf die mehrfach ausgewerteten Datensätze angewandt. Das klinische und das morphologische Ansprechen wurde als statistischer Durchschnitt aller sicher erfassten Daten berechnet, dazu auch als projiziertes Ansprechen, bei dem durch eine Zensierung des Beobachtungsendes eine Vorhersage über das Ansprechen jenseits der sicher erfassten Daten getroffen werden kann. Das Überleben wurde ebenso einmal nach den sicher erfassten Daten als statistisches Mittel definiert und zusätzlich mittels Überlebenskurven nach Kaplan-Meier als projizierte Vorhersage über die Beobachtungszeit hinaus dargestellt.

3 Ergebnisse

Zwölf Patienten mit metastasierten neuroendokrinen Tumoren erhielten insgesamt 14 Iod-131-mIBG-Behandlungen. Im Jahr 1999 wurden 2, im Jahr 2000 wurde 1, im Jahr 2001 wurden 3, im Jahr 2002 wurden 2 und im Jahr 2004 wurden 6 Iod-131-mIBG-Therapien durchgeführt.

Vierzehn Patienten mit metastasierten neuroendokrinen Tumoren erhielten insgesamt 17 Y-90-DOTATOC-Behandlungen. Im Jahr 2001 fand die erste Y-90-DOTATOC-Therapie am 28.11.2001 statt. Diese Therapie wurde als einzige in 2 Einzelsitzungen durchgeführt, wobei die zweite Sitzung am 15.01.2002 erfolgte. Im Jahr 2002 wurden 2 weitere Therapien, im Jahr 2003 wurden 3 Therapien, im Jahr 2004 wurden 6 Therapien und im Jahr 2005 bis einschließlich Juli wurden 5 Therapien durchgeführt.

3.1 Klinische Nachbeobachtungszeit

Für die Iod-131-mIBG-Gruppe lag die Nachbeobachtungszeit nach der ersten Iod-131-mIBG-Therapie im Mittel bei 20 Monaten (1-48 Monate). Da alle Patienten im Nachbeobachtungszeitraum verstarben, entspricht dieser Wert der durchschnittlichen Überlebenszeit nach der ersten Iod-131-mIBG-Therapie. Für die Y-90-DOTATOC-Gruppe lag die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit nach der ersten Therapie im Mittel bei ebenfalls 20 Monaten (11-39). Am Ende der Nachbeobachtungszeit waren 3 Patienten verstorben, 11 Patienten lebten noch.

3.2 Rezeptorstatus vor der Radionuklidtherapie

Rezeptorstatus bei Iod-131-mIBG-Patienten

Die prätherapeutischen Iod-123-mIBG-Szintigraphien zur Bestimmung des Bindungsverhaltens der Patienten, welche mit Iod-131-mIBG behandelt werden sollten, ergaben in 10 der 14 Fälle eine stärkere Radionuklidanreicherung im Tumorbereich als im Referenzorgan linke Niere. In 3 Fällen war die Anreicherung des Radionuklids in der Tumorregion etwa gleich stark wie im Referenzorgan. In einem Fall lag keine Dokumentation der Iod-123-mIBG-Szintigramme zur Auswertung vor. Bei 6 der 12 Patienten wurde eine In-111-Octreotid-Szintigraphie durchgeführt. Bei 4 dieser 6 Patienten zeigte sich ähnlich der Iod-123-mIBG-Szintigraphie eine stärkere In-111-Octreotid-Speicherung im Tumorareal als im Referenzorgan linke Niere. In 2 Fällen zeigte sich im Gegensatz zur Iod-123-mIBG-Szintigraphie keine Speicherung im Tumorareal.

Rezeptorstatus bei Y-90-DOTATOC-Patienten

Die prätherapeutischen In-111-Octreotid-Szintigraphien zur Bestimmung des Rezeptorstatus ergaben in 5 von 17 Fällen eine stärkere Radionuklidanreicherung im Tumorbereich als im Referenzorgan linke Niere. In

9 Fällen war die Anreicherung des Radionuklids in der Tumorregion etwa gleich stark wie im Referenzorgan, in 2 Fällen geringer. In einem Fall lagen keine In-111-Octreotid-Szintigramme vor. Bei einer Patientin, welche im weiteren Verlauf drei Y-90-DOTATOC-Therapien erhielt, wurde vor der ersten Radionuklidtherapie zusätzlich eine Iod-123-mIBG-Szintigraphie durchgeführt, welche jedoch keine Tumorspeicherung zeigte.

3.3 Nebenwirkungen der Radionuklid-Therapien

3.3.1 Nebenwirkungen der Iod-131-mIBG-Therapie:

Klinische Verträglichkeit:

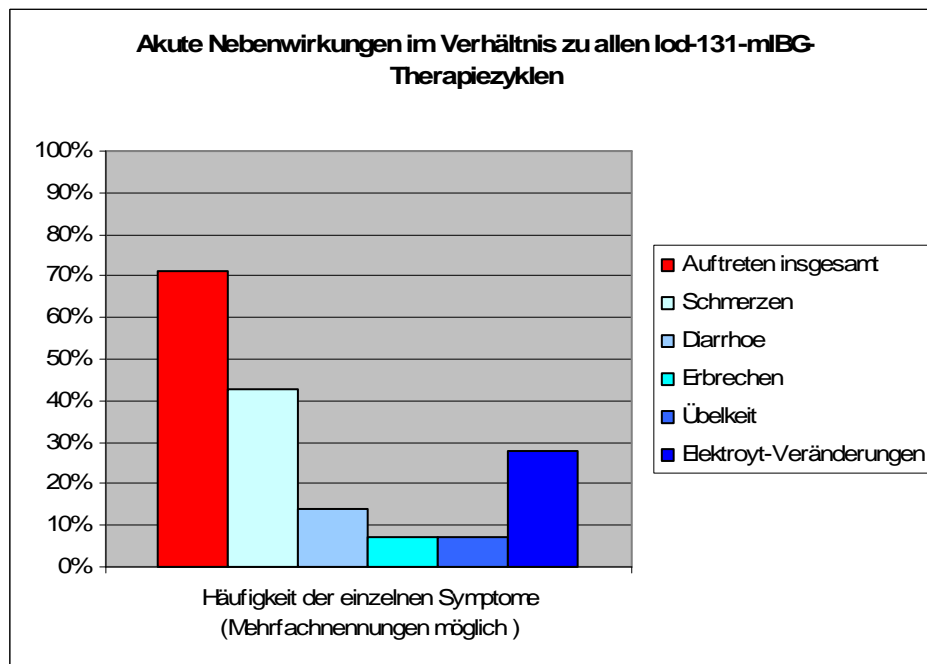
Während der ersten Woche nach der Therapie, in welcher die Patienten noch auf der Isotopenstation verweilten, traten bei 71 % akute Nebenwirkungen auf (s. Abb. 1). In der Hälfte der Fälle war eine symptomatische Behandlung erforderlich.

Nach 6 der 14 Therapien traten Schmerzen, in je 2 Fällen Erbrechen und Diarrhöe, in je einem Fall Übelkeit und starkes Schwitzen sowie in 4 Fällen Elektrolytverschiebungen auf.

Die Nebenwirkungen traten bei 5 Patienten am ersten Tag, bei einem Patienten am zweiten, bei einem Patienten am Dritten und bei 2 Patienten am fünften Tag auf.

Ein 44-jähriger Patient verstarb 3 Wochen nach der Therapie an Herzversagen, für welches postmortem dessen schon prätherapeutisch bekannte kardiale Metastasierung verantwortlich gemacht wurde. Dieser Todesfall wurde daher nicht als direkte Folge der Radionuklidtherapie und somit auch nicht als akute Komplikation gewertet.

Abbildung 1: Häufigkeit akuter Nebenwirkungen nach einer Iod-131-mIBG-Therapie.



Hämatotoxizität:

Bei der Iod-131-mIBG-Therapie stellen Knochenmark, Nieren und die Schilddrüse Organe dar, welche durch die applizierte Radioaktivität geschädigt werden können. Um die Auswirkung der Iod-131-mIBG-Therapie auf diese Organe zu bestimmen, wurden verschiedene Laborparameter im posttherapeutischen Verlauf mit dem prätherapeutisch bestimmten Werten verglichen.

Die Anzahl der laborchemisch nachuntersuchten Patienten nahm durch Folgetherapien mit mIBG, letalen Krankheitsverlauf oder fehlenden Kontakt zu einigen überlebenden Patienten deutlich ab.

Nach erfolgter statistischer Alphaadjustierung wurde der Bereich des Alpha-Fehlers für multiple Testungen in einem einzelnen Kollektiv überschritten. Somit ist in keinem der folgenden Fälle von einer statistischen Signifikanz der Ergebnisse auszugehen.

Am ersten Beobachtungspunkt 1 Woche nach Iod-131-mIBG-Therapie fiel die mittlere Lymphozytenzahl ($n=11$, $p=0,05$) um 20 Prozent im Vergleich zum

mittleren Ausgangswert (n=13) (vgl. Abb. 4). Die mittlere Leukozytenzahl (n=12, p=0,25) fiel nur gering, die mittlere Thrombozytenzahl (n=11, p=0,55) stieg dagegen minimal an. Der mittlere Hämoglobinwert (n=12, p=0,33) blieb zunächst konstant.

Drei Monate nach Iod-131-mIBG-Therapie zeigte sich ein Anstieg auf 123 Prozent des mittleren Ausgangswertes der Lymphozytenzahl (n=9, p=0,06). Die mittlere Leukozytenzahl (n=8, p=0,024) fiel weiter und lag bei 65 Prozent des Ausgangswertes. Die mittlere Thrombozytenzahl (n=8, p=0,57) fiel auf 85 Prozent des mittleren Ausgangswertes ab. Der mittlere Hämoglobinwert (n=11, p=0,13) fiel leicht auf 87 Prozent des Ausgangswertes ab.

Sechs Monate nach Iod-131-mIBG-Therapie lag die mittlere Lymphozytenzahl (n=6, p=0,97) bei 102 Prozent des Ausgangswertes. Die mittlere Leukozytenzahl (n=6, p=0,68) stieg wieder deutlich an, es fanden sich 98 Prozent des mittleren Ausgangswertes. Die mittlere Thrombozytenzahl (n=6, p=0,19) lag fast unverändert bei 87 Prozent des mittleren Ausgangswertes, der mittlere Hämoglobinwert (n=7, p=0,01) lag unverändert bei 89 Prozent des Ausgangswertes.

Neun Monate nach Iod-131-mIBG-Therapie lag die mittlere Lymphozytenzahl (n=3, p=0,51) bei 94 Prozent des mittleren Ausgangswertes. Die mittlere Leukozytenzahl (n=3, p=0,23) lag bei 67 Prozent und die mittlere Thrombozytenzahl (n=3, p=0,04) zeigte ein weiteren Abfall auf 77 Prozent des Ausgangswertes. Der Hämoglobinwert (n=3, p=0,17) betrug 86 Prozent des Ausgangswertes.

Bedingt durch das eingeschränkte Überleben liegen nur wenige Daten zum Verlauf nach einem Jahr vor. Im Einzelfall (n=2) wurde eine deutliche Abnahme der Lymphozytenzahl, ein starker Anstieg der Leukozytenzahl (n=3) und in 2 Fällen gering veränderte Thrombozytenzahlen und gering veränderte Hämoglobinwerte festgestellt.

Der Verlauf der einzelnen hier beschriebenen Laborparameter in den jeweiligen absoluten Werten ist in den Abbildungen 2 bis 5 dargestellt.

Abbildung 2: Die Lymphozytenwerte der behandelten Patienten im Verlauf. Einzelne fehlende Zwischenwerte wurden interpoliert, da sonst eine Darstellung in einem Übersichtsdiagramm nicht möglich gewesen wäre.

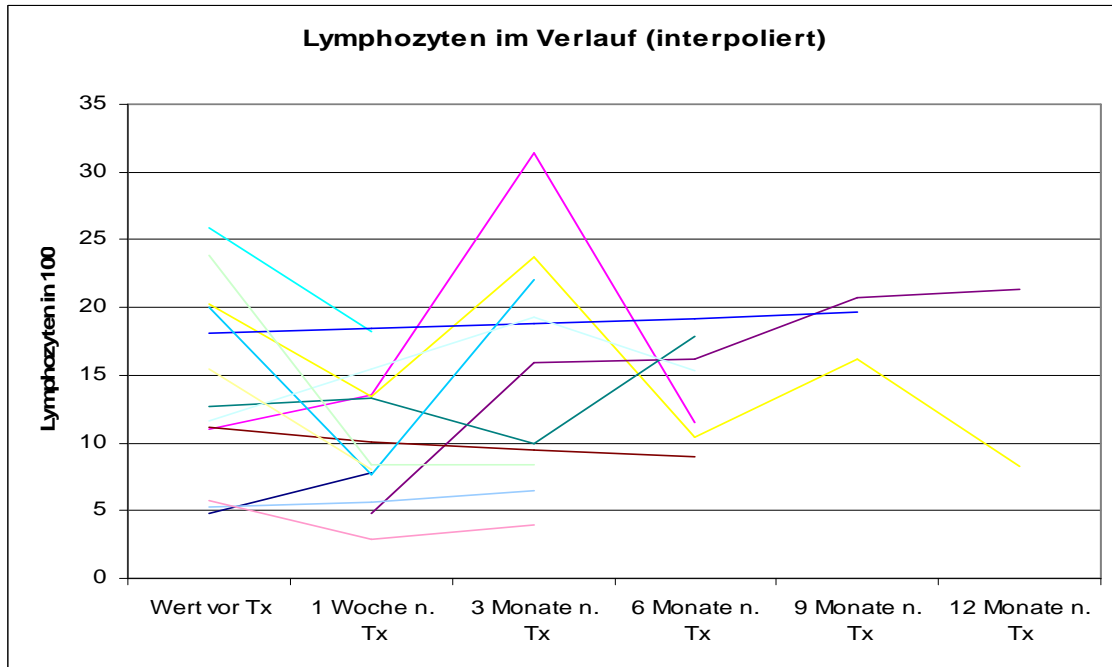


Abbildung 3: Die Leukozytenwerte der behandelten Patienten im Verlauf. Einzelne fehlende Zwischenwerte wurden interpoliert, da sonst eine Darstellung in einem Übersichtsdiagramm nicht möglich gewesen wäre.

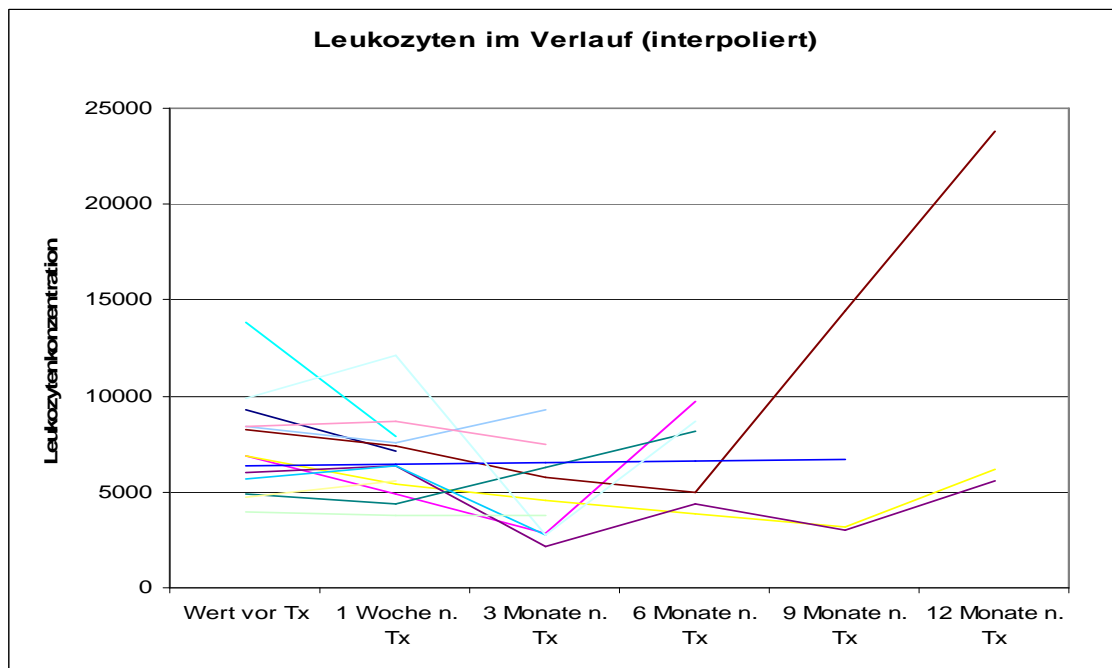


Abbildung 4: Die Thrombozytenwerte der behandelten Patienten im Verlauf. Einzelne fehlende Zwischenwerte wurden interpoliert, da sonst eine Darstellung in einem Übersichtsdiagramm nicht möglich gewesen wäre.

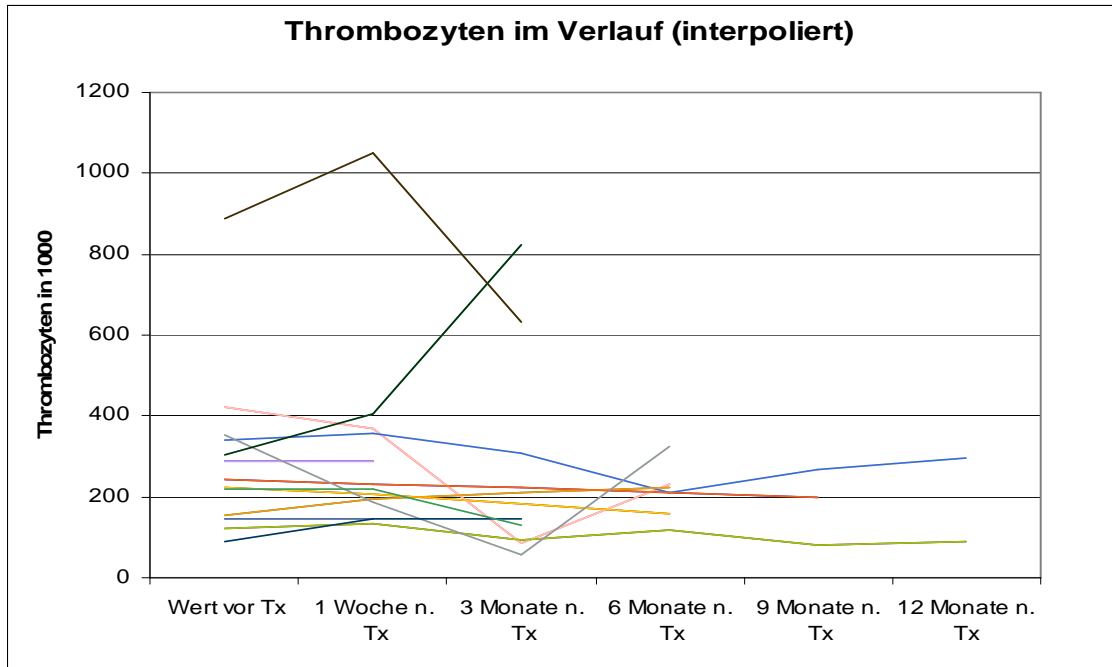
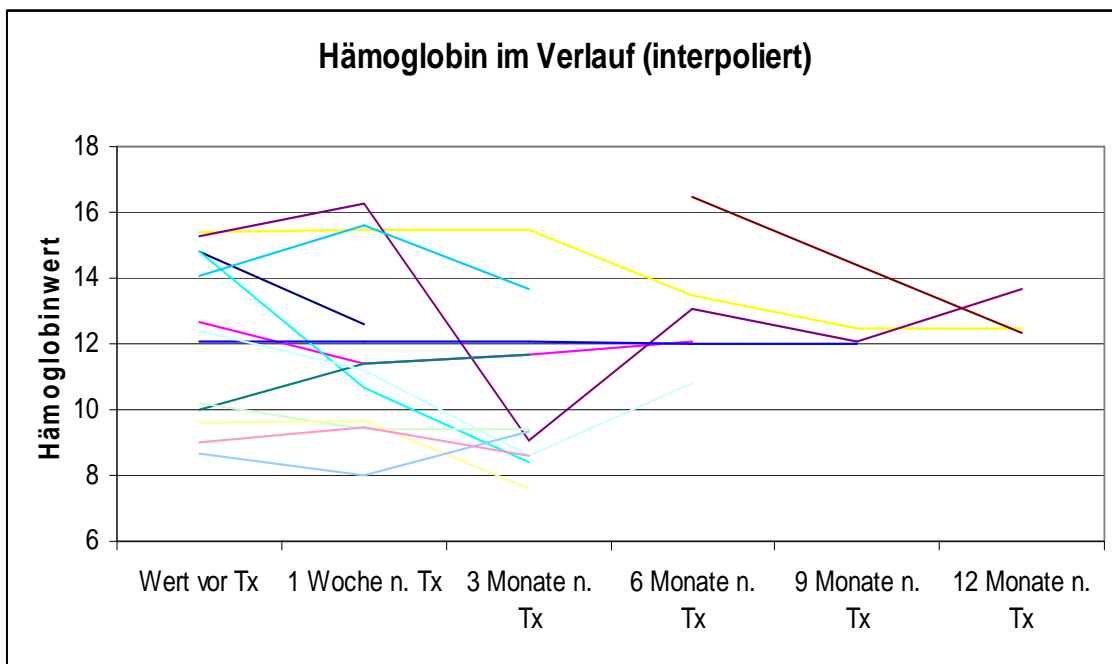


Abbildung 5: Die Hämoglobinwerte der behandelten Patienten im Verlauf. Einzelne fehlende Zwischenwerte wurden interpoliert, da sonst eine Darstellung in einem Übersichtsdiagramm nicht möglich gewesen wäre.



Hämatotoxizitätsparameter nach WHO-Skalierung:

Somit ergibt sich für die aufgeführten Laborparameter, nach Übertragung in das WHO-Schema für Blutbildveränderungen, bei 10/14 (71 %) der Therapien eine nach WHO relevante Verschlechterung der Blutbildungsleistung in mindestens einem Blutbildungsparameter.

Im Detail zeigten sich für die einzelnen Laborparameter folgende Ergebnisse:

Lymphozytenzahl nach WHO:

Vor der Iod-131-mIBG-Therapie zeigte sich in 12 von 14 Fällen bzw. 10 der 12 erstmals therapierten Patienten eine Lymphopenie nach WHO. Für einen Patienten ist keine kein Lymphozyten-Wert dokumentiert, nur ein Patient zeigte keine Lymphopenie.

Es fanden sich vor Therapie in 6 Fällen bzw. bei 5 Ersttherapien Lymphopenien mit WHO-Grad 1, bei 3 Fällen fanden sich Lymphopenien mit WHO-Grad 2 und bei 3 Fällen bzw. 2 Ersttherapien eine Lymphopenie mit WHO-Grad 3.

Eine neu aufgetretene oder verschlechterte Lymphopenie nach WHO fand sich 1 Woche nach Therapie in 5 Fällen, in je einem Fall eine Lymphopenie WHO-Grad 1 und WHO-Grad 2, sowie in 3 Fällen eine Lymphopenie WHO-Grad 3.

Im weiteren Verlauf eines Jahres trat bei 3 Fällen eine neue oder verschlechterte Lymphopenie nach WHO auf. In 2 Fällen zeigte sich maximal eine Lymphopenie Grad 3, in einem Fall maximal eine Lymphopenie Grad 2. 2 dieser Lymphopenien gingen im Verlauf von 12 Monate wieder um einen WHO-Grad auf 2 bzw. 1 zurück.

Leukozytenzahl nach WHO:

Vor der Iod-131-mIBG-Therapie zeigte kein Patient eine Leukopenie nach WHO. Bei einem Patient lag vor der Therapie eine Leukozytose vor. Eine neu aufgetretene oder verschlechterte Leukopenie nach WHO fand sich akut in keinem der Fälle, im weiteren Verlauf eines Jahres nach 5 der 14 Therapien. In 2 Fällen trat eine Leukopenie Grad 1 auf, die in beiden Fällen reversibel war. In 3 Fällen trat eine Leukopenie Grad 2 auf, welche in 2 Fällen reversibel war. In 2

Fällen konnte außerdem eine Leukozytose im Laufe der 12 Monate nach Therapie festgestellt werden.

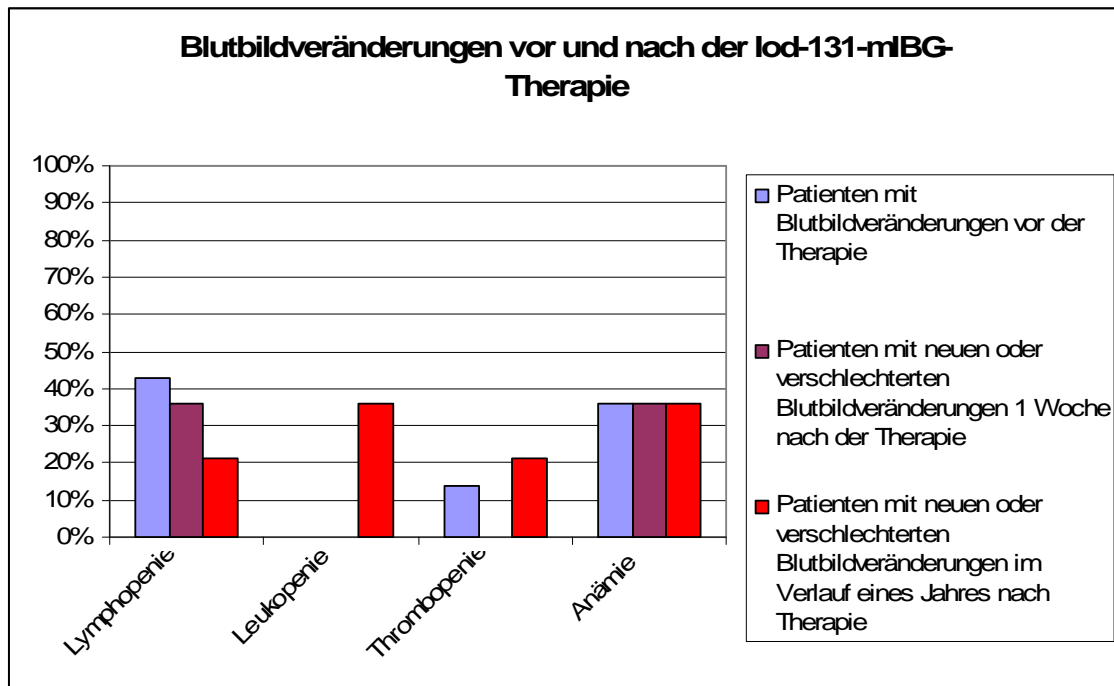
Thrombozytenzahl nach WHO:

Vor der Iod-131-mIBG-Therapie zeigte sich in 2 der 14 Fälle eine Thrombopenie nach WHO, in beiden Fällen Grad 1. Bei 2 Ersttherapien und einer Folgetherapie fanden sich vor Beginn der Therapie gar Thrombozytosen. Eine neu aufgetretene oder verschlechterte Thrombopenie nach WHO fand sich nach einer Woche in keinem der Fälle, im Verlauf eines Jahres bei 3 der therapierten Patienten. In 2 Fällen handelte es sich eine neu aufgetretene oder verschlechterte Thrombopenie Grad 1 (in einem Fall reversibel) und in einem Fall um eine Thrombopenie Grad 2, welche ebenfalls reversibel war. Außerdem zeigte sich bei 4 Therapien im Verlauf von 12 Monaten nach Therapie eine Thrombozytose. Für einen Patienten waren keine Thrombozytenwerte nach der Therapie zu ermitteln.

Hämoglobinwert nach WHO:

Vor der Iod-131-mIBG-Therapie zeigten sich bei 5 der 14 Fälle bzw. 4 der 12 erstmals therapierten Patienten eine Anämie nach WHO, in 2 Fällen Grad 1, in 3 Fällen Grad 2. In einem Fall lag kein Hämoglobinbefund vor der Therapie vor. Eine neu aufgetretene oder verschlechterte Anämie nach WHO fand sich nach einer Woche bei 5 Therapien, in 4 Fällen WHO-Grad 1, in 1 Fall WHO-Grad 2. Im späteren Verlauf bis 12 Monate nach Therapie fand sich in 5 Fällen eine neu aufgetretene oder verschlechterte Anämie, in 2 später reversiblen Fällen WHO-Grad 1, in 2 Fällen WHO-Grad 2 und in einem Fall WHO-Grad 3.

Abbildung 6: Häufigkeit pathologischer Blutbildveränderungen vor und nach Iod-131-mIBG-Therapie.



Kreatinin-Serumspiegel/Nephrotoxizität nach WHO:

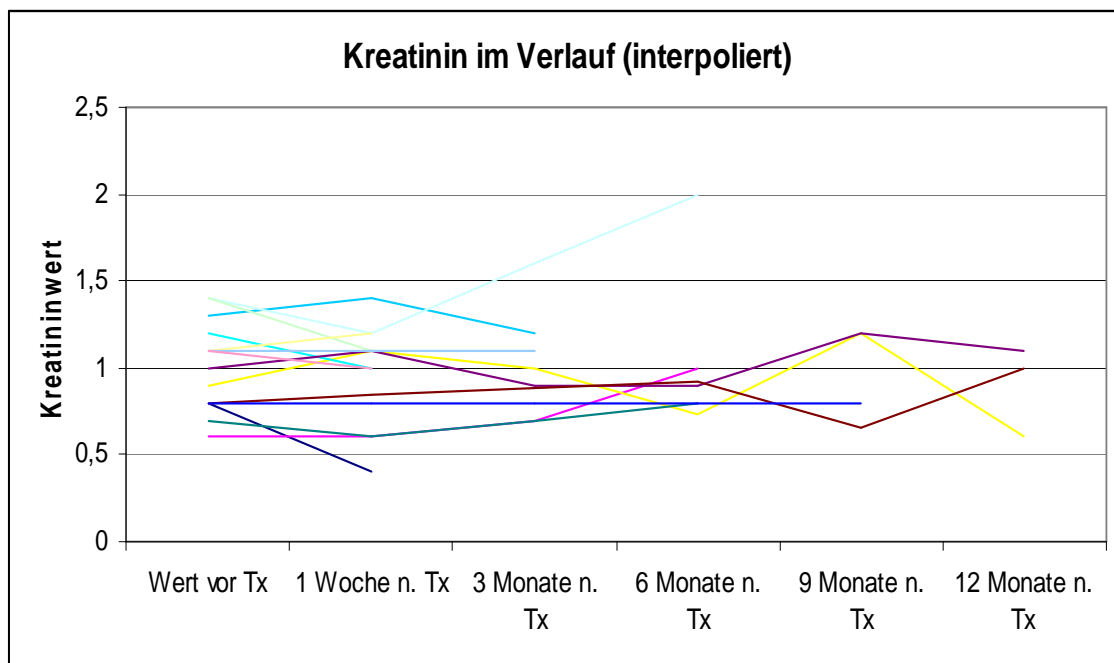
Der mittlere Kreatininwert betrug eine Woche (n=11, p=0,23) nach Iod-131-mIBG-Therapie 93 Prozent des mittleren Ausgangswertes (n=14), 3 Monate nach Therapie lag er bei 98 Prozent des mittleren Ausgangswertes (n=6, p=0,46), 6 Monate nach Therapie bei 111 Prozent des Ausgangswertes (n=5, p=0,32) und 9 Monate nach Therapie bei 118 Prozent des Ausgangswertes (n=3, p=0,2). Zwölf Monate nach Therapie lagen nur für 3 Patienten Angaben vor (101 Prozent, n=3, p=1,0).

Vor der Iod-131-mIBG-Therapie zeigte sich bei 6 der 12 erstmals therapierten Patienten und keinem der zum wiederholten Male therapierten Patienten eine Nierenschädigung nach WHO. In allen 6 Fällen lag ein Grad 1 vor. Im Verlauf bis 12 Monate nach Therapie fand sich bei 2 Patienten eine neu aufgetretene oder zunehmende Nierenschädigung nach WHO, in einem später reversiblen Fall WHO-Grad 1 und in einem weiteren Fall WHO-Grad 2; hier stieg der schon prätherapeutisch pathologische Kreatininwert im Verlauf nach der Therapie um insgesamt 42 % an.

Zusammenfassend zeigten sich im Verlauf in 8 Fällen, zu mindestens einem Zeitpunkt, ein Anstieg des Kreatininwertes nach Therapie, in 6 der 8 Fälle war schlussendlich der letzte gemessene Kreatininwert (zwischen 10 % und 66 %) höher als der Wert vor der Therapie.

In 4 Fällen fanden sich, ohne einen zwischenzeitlich gemessenen Anstieg, im Verlauf nach der Therapie, ausschließlich fallende Kreatininwerte.

Abbildung 7: Die Kreatininwerte der behandelten Patienten im Verlauf. Einzelne fehlende Zwischenwerte wurden interpoliert, da sonst eine Darstellung in einem Übersichtsdiagramm nicht möglich gewesen wäre.



Radiogene Schädigung der Schilddrüse:

Der TSH-Spiegel wurde bei 12 der 14 Iod-131-mIBG-Therapien (bzw. bei 11 der 12 behandelten Patienten) vor der Therapie erfasst. Bei 2 Patienten fand sich prätherapeutisch mit 0,11 bzw. 0,29 mU/l ein erniedrigter TSH-Wert (Normwert: 0,4-4mU/l). Im Verlauf nach Iod-131-mIBG-Therapie wurde TSH eine Woche nach Therapie bei einem Patienten, 3 Monaten nach Therapie bei 3 anderen Patienten, 6 Monaten nach Therapie bei einem weiteren Patienten und 9 sowie 12 Monate nach Therapie bei einem sechsten Patienten kontrolliert. Bei 4 von 6 Patienten kam es im Verlauf nach der Therapie zu

einem Anstieg des TSH-Spiegels um 33 bis maximal 372 Prozent des prätherapeutischen Ausgangswerts. Bei 2 Patienten blieb der TSH-Wert im Verlauf nach der Therapie unverändert. Bei einem der Patienten, welche nach 3 Monaten kontrolliert wurden, fand die erste Kontrolle erst 3 Monate nach der zweiten Iod-131-mIBG-Therapie statt. Bei diesem Patient trat nach der zweiten Iod-131-mIBG-Therapie ein TSH-Anstieg von 66 % zum prätherapeutischen Wert auf.

Insgesamt fand sich nur bei einem der 4 Patienten, welche posttherapeutisch einen prozentualen TSH-Anstieg aufwiesen, mit 4,09 mU/l eine leichte Überschreitung des TSH-Normbereichs i.S. einer beginnenden Hypothyreose, so dass sich ein Substitutionsbedarf ergab. In den 2 Fällen mit schon prätherapeutisch hyperthyreoter Stoffwechsellage ergab sich eine Normalisierung der TSH-Werte im Verlauf nach der Therapie.

Verhältnis von verabreichter Dosis zu beobachteten Blutbildveränderungen:

Betrachtet man die aufgetretenen Blutbildveränderungen im Verhältnis zur verabreichten Radioaktivitätsmenge, so traten die kurzfristigen lymphopenischen Nebenwirkungen bei Therapien mit durchschnittlich 114 MBq/kg/KG (Mittelwert aller Therapien: 133,7 MBq/kg/KG) bzw. einer Gesamtaktivität von 7967 MBq (Mittelwert aller Therapien: 8649 MBq), die längerfristigen lymphopenischen Nebenwirkungen bei Therapien mit durchschnittlich 121 MBq/kg/KG bzw. einer Gesamtaktivität von 8660 MBq auf. Die längerfristigen leukopenischen Nebenwirkungen traten bei Therapien mit durchschnittlich 160,9 MBq/kg/KG (Mittelwert aller Therapien: 133,7 MBq/kg/KG) bzw. einer Gesamtaktivität von 9263 MBq (Mittelwert aller Therapien: 8649 MBq) auf. Die längerfristigen thrombopenischen Nebenwirkungen traten bei Therapien mit durchschnittlich 150,1 MBq/kg/KG (Mittelwert aller Therapien: 133,7 MBq/kg/KG) bzw. einer Gesamtaktivität von 8786 MBq (Mittelwert aller Therapien: 8649 MBq) auf. Die kurzfristigen anämischen Nebenwirkungen traten bei Therapien mit durchschnittlich 129,4 MBq/kg/KG (Mittelwert aller Therapien: 133,7 MBq/kg/KG) bzw. einer

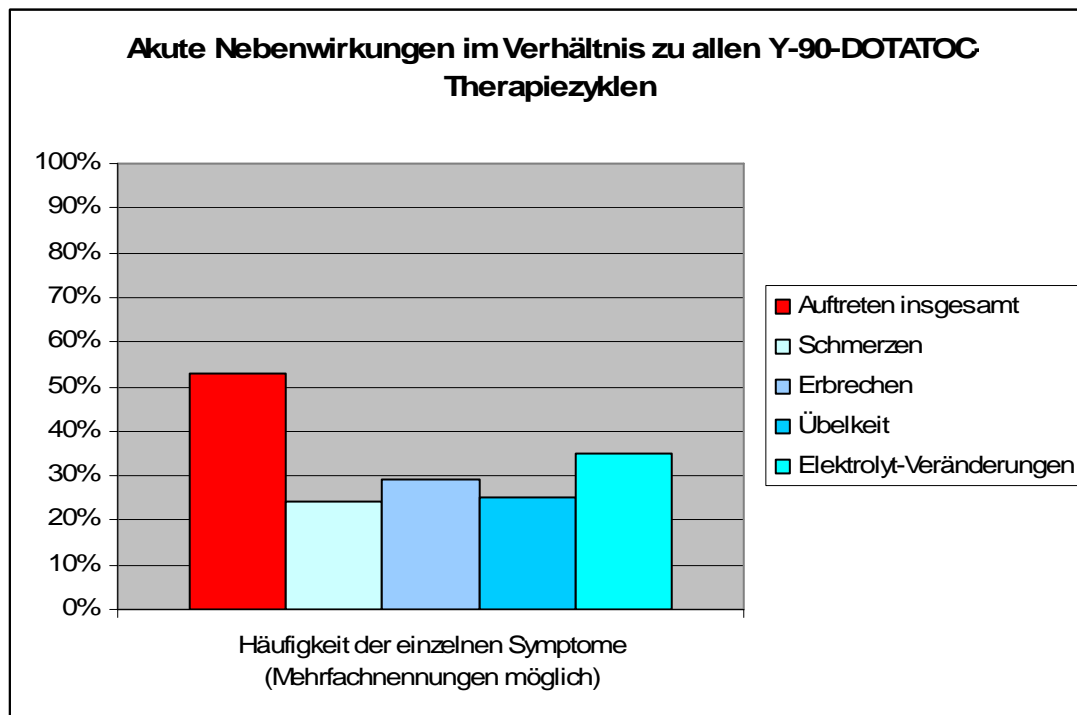
Gesamtaktivität von 9260,8 mBq (Mittelwert aller Therapien: 8649 mBq), die längerfristigen anämischen Nebenwirkungen bei Therapien mit durchschnittlich 133,8 MBq/kg/KG (Mittelwert aller Therapien: 133,7 MBq/kg/KG) bzw. einer Gesamtaktivität von 8966,6 MBq (Mittelwert aller Therapien: 8649 MBq). Die längerfristigen nephrotoxischen Nebenwirkungen traten bei Therapien mit durchschnittlich 109,9 MBq/kg/KG (Mittelwert aller Therapien: 133,7 mBq/kg/KG) bzw. einer Gesamtaktivität von 7620 MBq (Mittelwert aller Therapien: 8649 MBq) auf.

3.3.2 Nebenwirkungen der Y-90-DOTATOC-Therapie

Klinische Verträglichkeit:

Während des kurzen stationären Aufenthaltes von 3 Tagen traten bei 9 von 17 Einzeltherapien (bzw. insgesamt bei 7 der 14 Patienten) akute Nebenwirkungen auf. In 5/9 der Einzeltherapien musste symptomatisch behandelt werden. Bei je 6 Einzeltherapien traten Übelkeit und Elektrolytverschiebungen auf, in 5 Fällen Erbrechen und in 4 Fällen Schmerzen. Die akuten Nebenwirkungen traten in 6 Fälle bereits am ersten, in 2 Fällen am zweiten und in einem Fall erst am dritten Tag auf.

Abbildung 8: Akute Nebenwirkungen nach Y-90-DOTATOC-Therapie.



Hämatotoxizität:

Bei der Y-90-DOTATOC-Therapie gelten Knochenmark und Nieren als Organe, welche durch die applizierte Radioaktivität geschädigt werden können. Um die Auswirkung der Y-90-DOTATOC-Therapie auf diese Organe zu prüfen, wurden in dieser Untersuchung verschiedene Laborparameter im posttherapeutischen Verlauf mit dem prätherapeutisch bestimmten Werten verglichen.

Die Anzahl der auswertbaren Patienten nahm im Laufe des Jahres durch Y-90-DOTATOC-Folgetherapien, letalen Krankheitsverlauf und Verlust des Kontaktes zu einigen Patienten ab.

Nach erfolgter statistischer Alphaadjustierung wurde der Bereich des Alpha-Fehlers für multiple Testungen in einem einzelnen Kollektiv überschritten, somit kann bei den folgenden Fällen lediglich beim Abfall der Lymphozytenzahl eine Woche nach Y-90-DOTATOC-Therapie von einer statistisch relevanten Signifikanz des Ergebnisses ($p=0,002$) gesprochen werden.

Am ersten Beobachtungspunkt 1 Woche nach Y-90-DOTATOC-Therapie fiel die mittlere Lymphozytenzahl ($n=4$, $p=0,002$) statistisch signifikant um 30 Prozent

auf 70 Prozent des mittleren prätherapeutischen Ausgangswertes (n=16). Die mittlere Leukozytenzahl (n=5, p=0,27) stieg nach Y-90-DOTATOC-Therapie auf 112 Prozent des mittleren Ausgangswertes (n=17), die mittlere Thrombozytenzahl (n=13, p=0,78) stieg um 4 Prozent auf 104 Prozent des mittleren Ausgangswertes (n=17). Der mittlere Hämoglobinwert (n=5, p=0,67) lag bei 101 Prozent des mittleren Ausgangswertes (n=17).

Drei Monate nach Y-90-DOTATOC-Therapie lag die mittlere Lymphozytenzahl bei 99 Prozent des mittleren Ausgangswertes (n=5, p=0,54). Die mittlere Leukozytenzahl (n=14, p=0,16) fiel auf 88 Prozent des Ausgangswertes, die mittlere Thrombozytenzahl (n=13, p=0,12) fiel auf 86 Prozent des mittleren Ausgangswertes ab. Der mittlere Hämoglobinwert fiel auf 87 Prozent des Ausgangswertes (n=11, p=0,13) ab. Am dritten Beobachtungspunkt 6 Monate nach Y-90-DOTATOC-Therapie lag die mittlere Lymphozytenzahl (n=4, p=0,04) bei 86 Prozent des Ausgangswertes, die mittlere Leukozytenzahl (n=9, p=0,01) lag bei 86 Prozent des mittleren Ausgangswertes, die mittlere Thrombozytenzahl (n=11, p=0,2) lag fast unverändert bei 83 Prozent des mittleren Ausgangswertes, der mittlere Hämoglobinwert (n=10, p=0,38) lag bei 98 Prozent des Ausgangswertes. Am vierten Beobachtungspunkt 9 Monate nach Y-90-DOTATOC-Therapie lag die mittlere Lymphozytenzahl (n=3, p=0,23) bei 75 Prozent des mittleren Ausgangswertes, die mittlere Leukozytenzahl (n=8, p=0,76) lag bei 114 und die mittlere Thrombozytenzahl (n=8, p=0,75) bei 96 Prozent des Ausgangswertes. Der Hämoglobinwert (n=7, p=0,87) betrug 88 Prozent des Ausgangswertes. Am fünften Beobachtungspunkt 12 Monate nach Y-90-DOTATOC-Therapie wurde für die Lymphozytenzahl ein mittlerer Wert von 146 Prozent des Ausgangswertes gemessen (n=3, p=0,89). Die mittlere Leukozytenzahl (n=6, p=0,03) betrug 84 Prozent des Ausgangswertes, die mittlere Thrombozytenzahl (n=6, p=0,23) 76 Prozent des Ausgangswertes und der Hämoglobinwert (n=6, p=0,75) 101 Prozent des Ausgangswertes.

Der Verlauf der einzelnen hier beschriebenen Laborparameter in den jeweiligen absoluten Werten ist in den Abbildungen 10 bis 13 dargestellt.

Abbildung 9: Die Lymphozytenwerte der behandelten Patienten im Verlauf. Einzelne fehlende Zwischenwerte wurden interpoliert, da sonst eine Darstellung in einem Übersichtsdiagramm nicht möglich gewesen wäre.

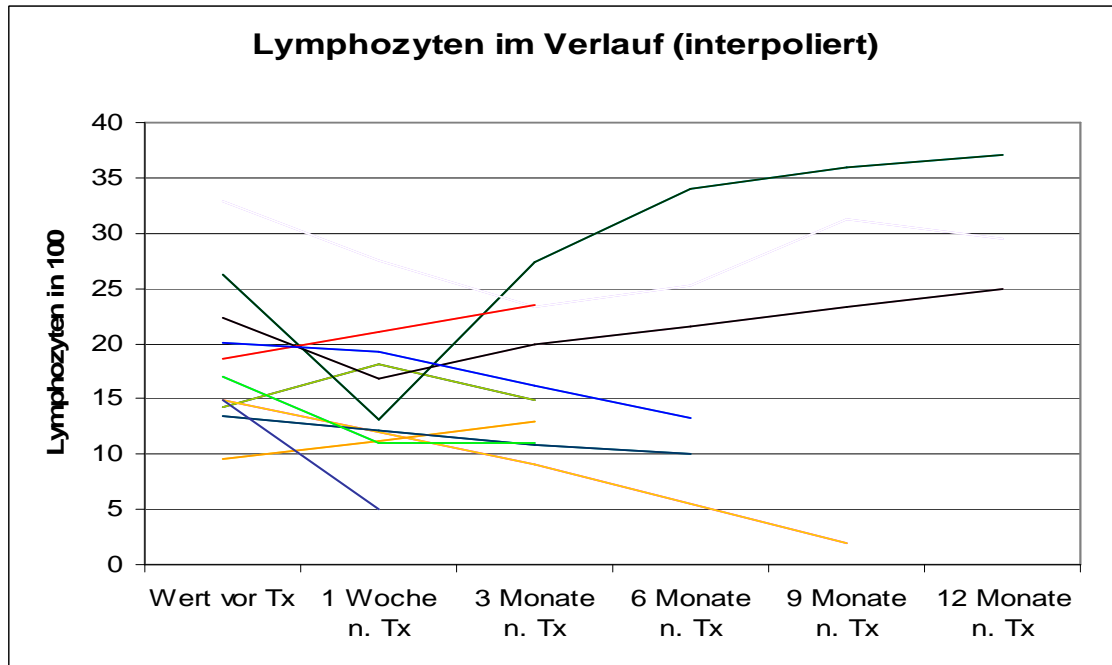


Abbildung 10: Die Leukozytenwerte der behandelten Patienten im Verlauf. Einzelne fehlende Zwischenwerte wurden interpoliert, da sonst eine Darstellung in einem Übersichtsdiagramm nicht möglich gewesen wäre.

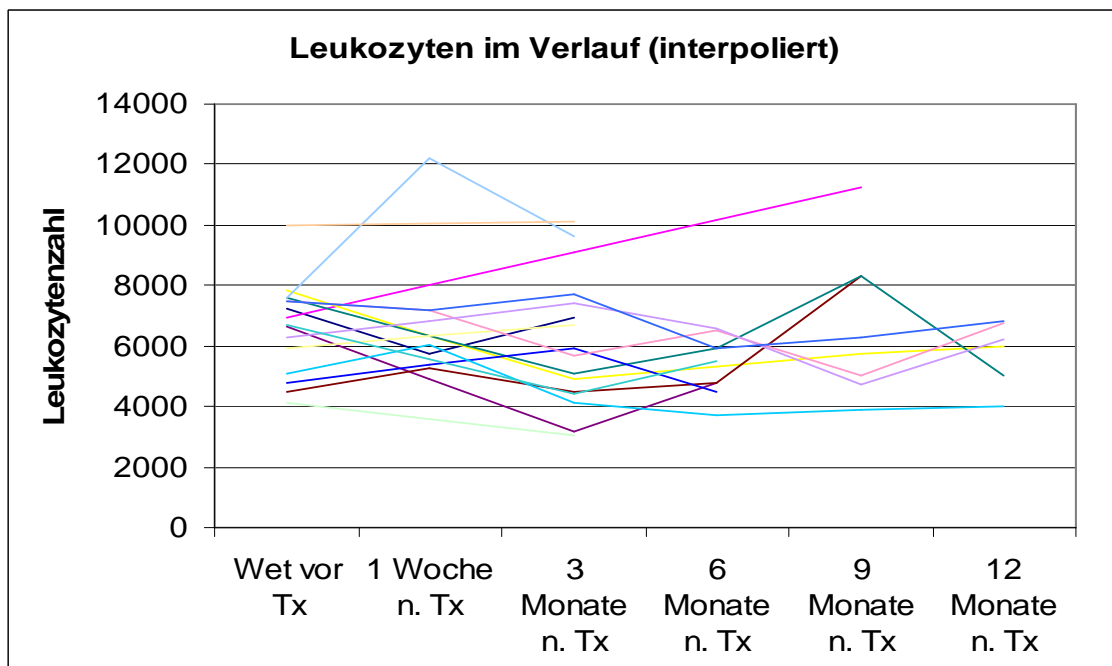


Abbildung 11: Die Thrombozytenwerte der behandelten Patienten im Verlauf. Einzelne fehlende Zwischenwerte wurden interpoliert, da sonst eine Darstellung in einem Übersichtsdiagramm nicht möglich gewesen wäre.

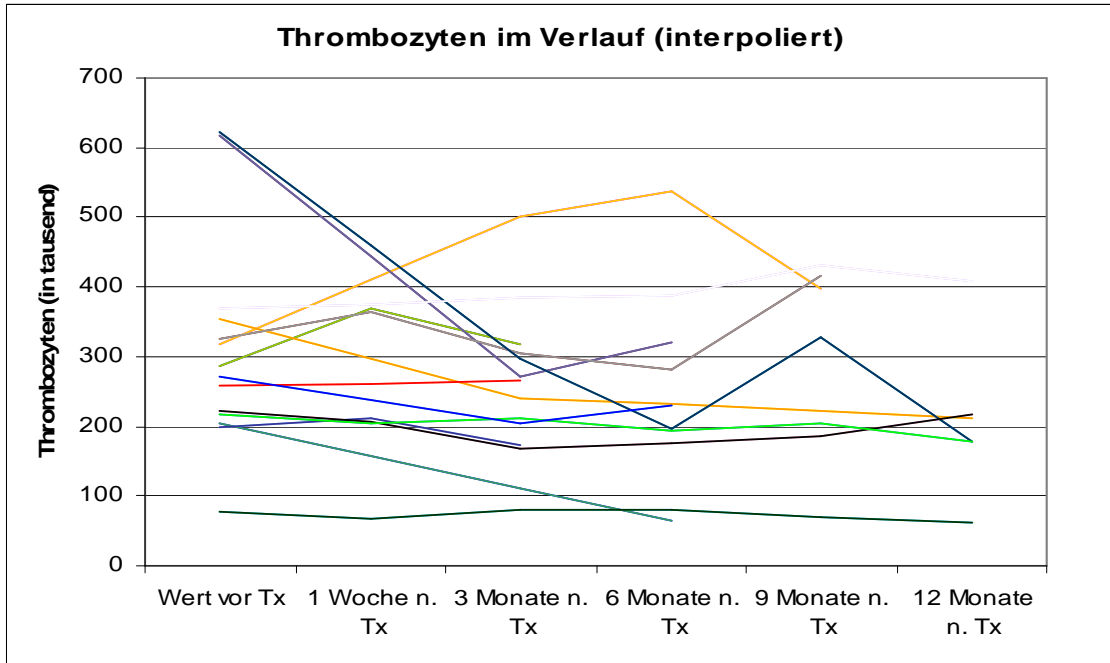
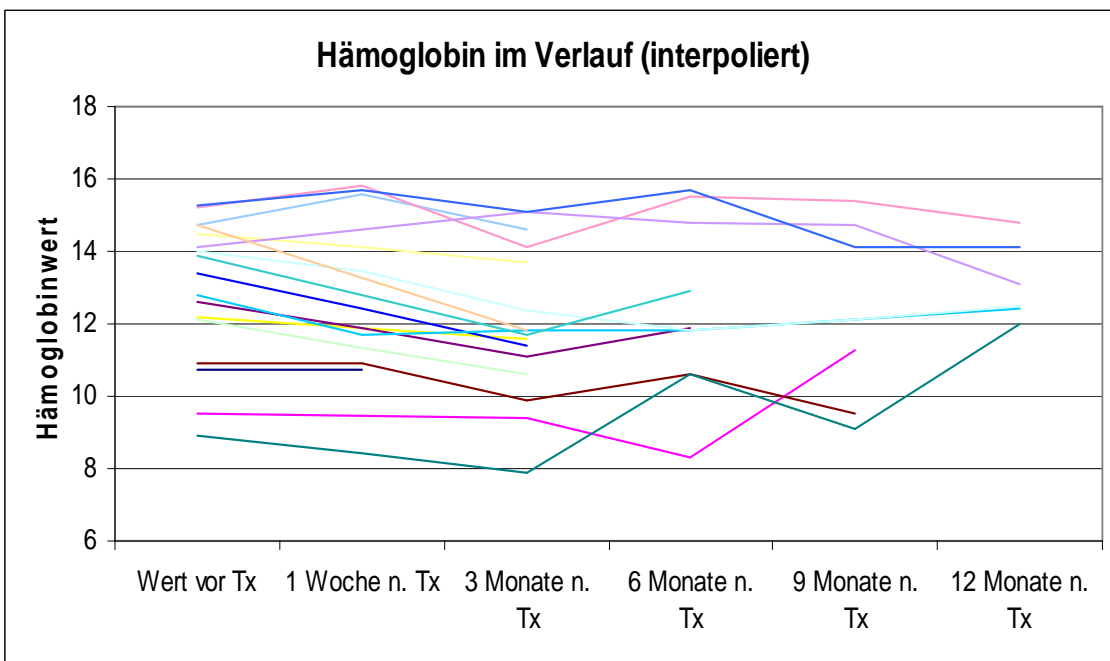


Abbildung 12: Die Hämoglobinwerte der behandelten Patienten im Verlauf. Einzelne fehlende Zwischenwerte wurden interpoliert, da sonst eine Darstellung in einem Übersichtsdiagramm nicht möglich gewesen wäre.



Hämatotoxizitätsparameter nach WHO-Skalierung:

Somit ergibt sich für die aufgeführten Laborparameter, nach Übertragung in das WHO-Schema für Blutbildveränderungen, bei 14/17 (82 %) der Therapien eine nach WHO relevante Verschlechterung der Blutbildungsleistung in mindestens einem Blutbildungsparameter.

Im Detail zeigten sich für die einzelnen Laborparameter folgende Ergebnisse:

Lymphozytenzahl nach WHO:

Vor der Y-90-DOTATOC-Therapie zeigte sich in 12 von 17 Fällen bzw. bei 10 der 14 ersttherapierten Patienten eine Lymphopenie nach WHO. Bei einem Patient mit Folgetherapie lag für den Zeitpunkt vor der Therapie kein Lymphozyten-Wert vor. Vor 8 der Ersttherapien bestand bereits eine Lymphopenie mit WHO-Grad 1, in 1 Fall eine Lymphopenien mit WHO-Grad 2 und in einem weiteren Fall eine Lymphopenie mit WHO-Grad 3. Eine neu aufgetretene oder verschlechterte Lymphopenie fand sich 1 Woche nach Therapie bei 4 Patienten, in einem Fall eine Lymphopenie WHO-Grad 1 und in 3 Fällen eine Lymphopenie WHO-Grad 2. Für 13 Therapien lagen keine Lymphozytenwerte für den Zeitraum der ersten Woche nach Therapie vor. Im weiteren Verlauf eines Jahres traten nach 4 Therapien neue oder verschlechterte Lymphopenien nach WHO auf. In einem Fall zeigte sich eine Lymphopenie Grad 1, die sich im Laufe der Nachbeobachtungszeit wieder zurückbildete, in 2 Fällen eine Lymphopenie Grad 2. In einem weiteren Fall trat eine Lymphopenie Grad 3 auf. Für 7 Therapien lagen keine Lymphozytenbefunde für den Zeitraum eines Jahres nach der Therapie vor.

Leukozytenzahl nach WHO:

Vor Y-90-DOTATOC-Therapie zeigte keiner der Patienten eine Leukopenie nach WHO. Eine neu aufgetretene oder verschlechterte Leukopenie nach WHO fand sich in der ersten Woche nach Therapie nicht, in einem Fall kam es zu einer Leukozytose und für 12 Therapien lagen keine Leukozytenbefunde für die erste Woche nach Therapie vor. Im weiteren Verlauf eines Jahres trat bei 3 Therapien eine neue oder verschlechterte Leukopenie mit WHO-Grad 1 auf, die

in einem Fall zu einem späteren Zeitpunkt wieder reversibel war. In einem Fall konnte außerdem eine Leukozytose im Laufe der 12 Monate nach Therapie festgestellt werden. Von 2 Therapien lagen keine Leukozytenwerte für den Zeitraum eines Jahres nach der Therapie vor.

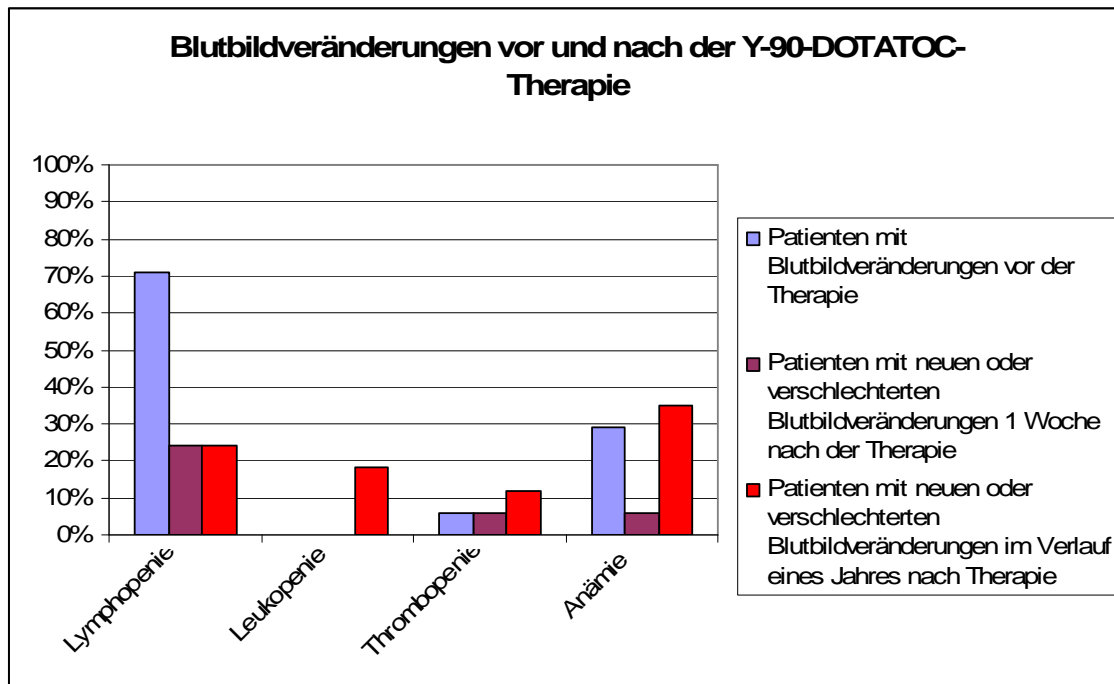
Thrombozytenzahl nach WHO:

Vor der Y-90-DOTATOC-Therapie zeigte sich bei einem von 17 Fällen eine Thrombopenie vom WHO-Grad 1. Bei 2 Ersttherapien und einer Folgetherapie fanden sich Thrombozytosen. Eine neu aufgetretene oder verschlechterte Thrombopenie nach WHO fand sich nach 1 Woche in einem Fall (WHO-Grad 2). In der ersten Woche nach Therapie fand sich außerdem in einem Fall eine Thrombozytose, bei 12 Therapien wurde der Thrombozytenwert in der Woche nach der Therapie nicht bestimmt. Im weiteren Verlauf eines Jahres zeigten 2 Patienten eine neu aufgetretene oder verschlechterte Thrombopenie mit WHO-Grad 2. Außerdem wiesen 3 Patienten im Laufe der 12 Monate nach Therapie eine Thrombozytose auf. Bei 4 Patienten lagen keine Thrombozytenbefunde im Zeitraum eines Jahres nach der Therapie vor.

Hämoglobinwert nach WHO:

Vor der Y-90-DOTATOC-Therapie zeigte sich bei 5 der 17 Therapien bzw. 2 der 14 ersttherapierten Patienten eine Anämie nach WHO, davon in 5 Fällen Grad 1 und in 2 Fällen Grad 2. Eine neu aufgetretene oder verschlechterte Anämie nach WHO fand sich nach einer Woche in einem Fall (WHO-Grad 1). Bei 12 Therapien wurden keine Hämoglobinwerte in der Woche nach der Therapie bestimmt. Im späteren Verlauf bis 12 Monate nach Therapie fand sich bei 6 Therapien eine neu aufgetretene oder verschlechterte Anämie, davon in 4 Fällen WHO-Grad 1, in einem Fall, später reversiblen Fall WHO-Grad 2 und in einem Fall WHO-Grad 3. Für eine der Therapien lagen keine Hämoglobinbefunde im Zeitraum eines Jahres nach der Therapie vor.

Abbildung 13: Häufigkeit pathologischer Blutbildveränderungen vor, 1 Woche bzw. im Verlauf des ersten Jahres nach Y-90-DOTATOC-Therapie.

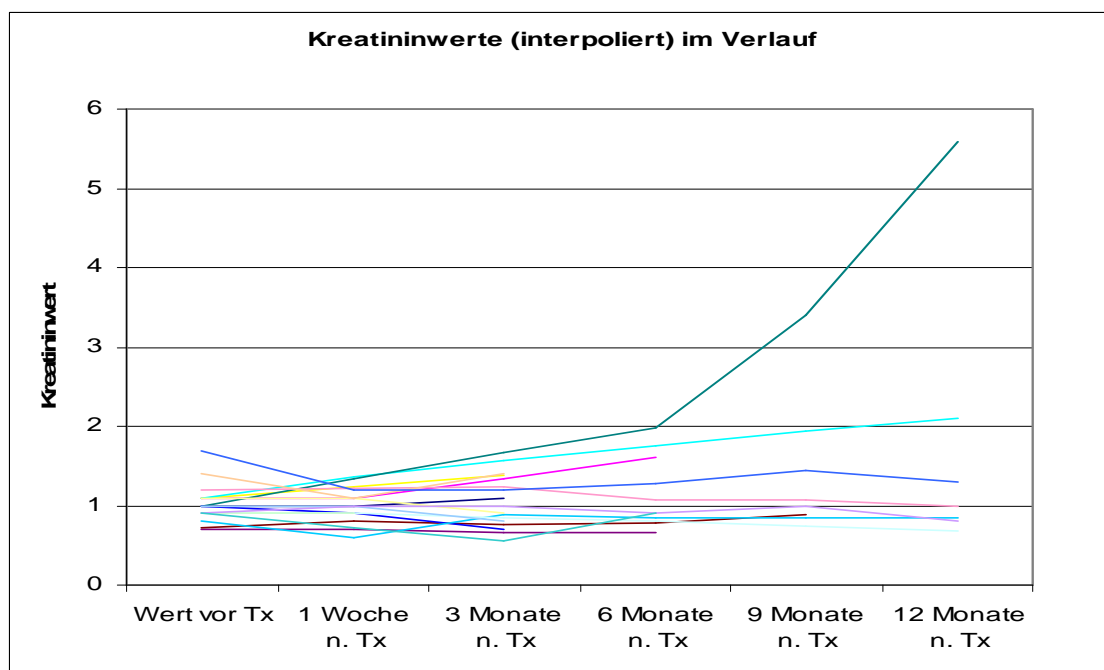


Kreatinin-Serumspiegel/Nephrotoxizität nach WHO:

Der mittlere Kreatininwert wurde eine Woche (n=13, p=0,23) nach Y-90-DOTATOC-Therapie mit 95 Prozent des mittleren Ausgangswertes (n=17) gemessen. Drei Monate nach Therapie lag er bei 93 Prozent des mittleren Ausgangswertes (n=12, p=0,49), 6 Monate nach Therapie bei 113 Prozent des Ausgangswertes (n=9, p=0,22) und 9 Monate nach Therapie bei 159 Prozent des Ausgangswertes (n=5, p=0,33). Zwölf Monate nach Therapie wurden 168 Prozent des Ausgangswertes (n=7, p=0,31) gemessen.

Vor der Y-90-DOTATOC-Therapie zeigte sich bei 5 der 17 Therapien, darunter eine Dritttherapie, eine Nierenschädigung nach WHO, in allen 5 Fällen Grad 1. Im Verlauf bis 12 Monate nach Therapie fand sich bei 4 Patienten eine neue oder verschlechterte Nierenschädigung nach WHO, davon in einem Fall WHO-Grad 1, in 2 Fällen WHO-Grad 2 und in einem weiteren Fall (nach Dritttherapie) WHO-Grad 4.

Abbildung 14: Die Kreatininwerte der behandelten Patienten im Verlauf. Einzelne fehlende Zwischenwerte wurden interpoliert, da sonst eine Darstellung in einem Übersichtsdiagramm nicht möglich gewesen wäre.



Nierenzintigraphie:

Bei 16 der 17 Y-90-DOTATOC-Therapien lagen prätherapeutisch Befunde einer Nierenzintigraphie vor. In 3 Fällen Befunde einer auswärtigen Untersuchung, die übrigen 13 Untersuchungen waren in der Abteilung für Nuklearmedizin der Universitätsklinik Tübingen durchgeführt worden.

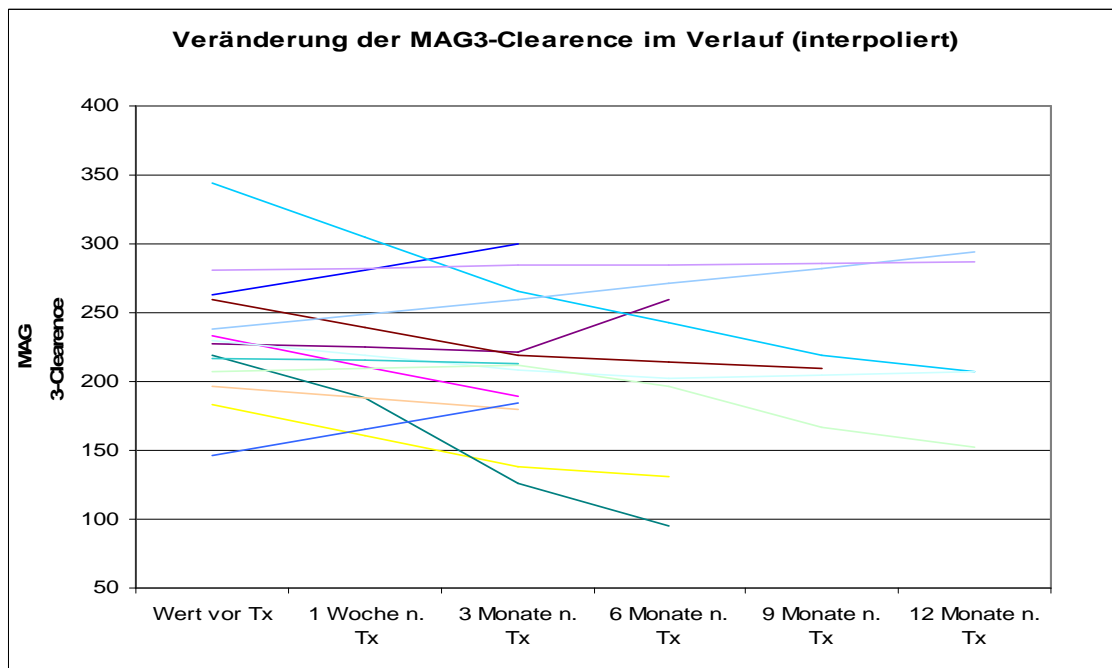
Posttherapeutisch lagen 3 Monate nach Therapie bei 12 der 17 Therapien nierenzintigraphische Befunde vor, davon 2 von auswärtigen Abteilungen. Sechs Monate nach Therapie lagen in 4/17 Fällen, 9 Monate nach Therapie in 3/17 Fällen und 12 Monate nach Therapie in 5/17 Fällen nierenzintigraphische Befunde vor. Für 3 der 17 Therapien sind keine posttherapeutischen nierenzintigraphischen Kontrollen dokumentiert.

MAG₃-Clearence:

Der mittlere Wert der MAG₃-Clearence wurde 3 Monate (n=11, p=0,17) nach Y-90-DOTATOC-Therapie mit 94 Prozent des mittleren Ausgangswertes (n=17) gemessen, 6 Monate nach Therapie lag er bei 84 Prozent des mittleren

Ausgangswertes (n=5, p=0,28), 9 Monate nach Therapie konnten 80 Prozent (n=2, p=0,25) und 12 Monate nach der Therapie 97 Prozent (n=5, p=0,4) des mittleren Ausgangswertes gemessen werden.

Abbildung 15: Die MAG₃-Clearence der behandelten Patienten im Verlauf. Einzelne fehlende Zwischenwerte wurden interpoliert, da sonst eine Darstellung in einem Übersichtsdiagramm nicht möglich gewesen wäre.



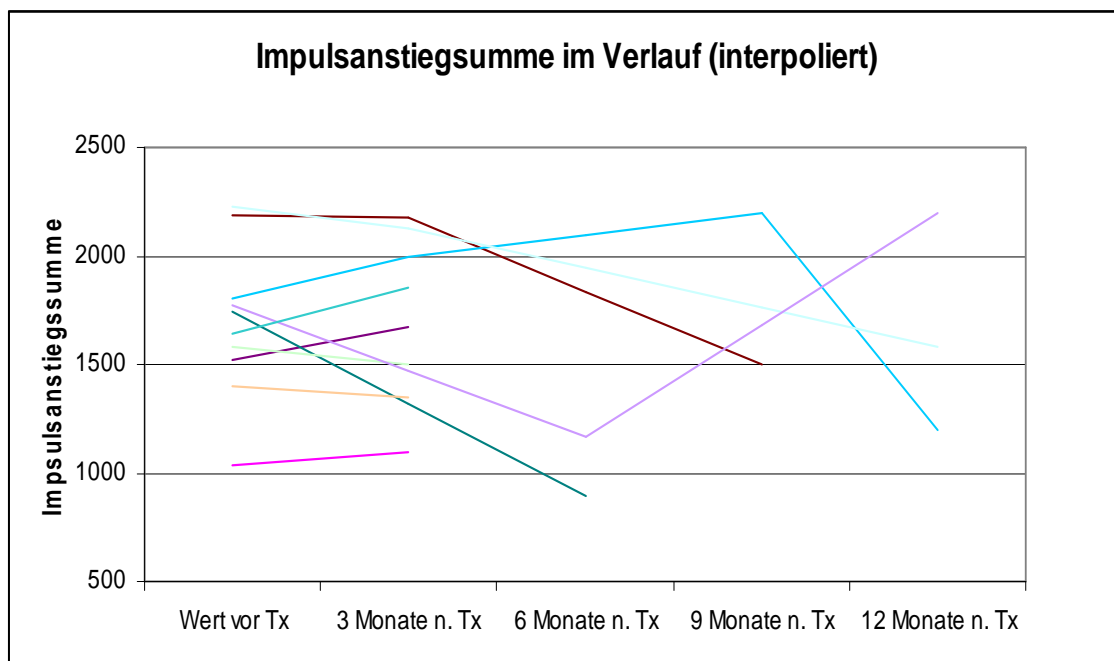
Impulsanstiegssumme:

Für 13 der 17 Therapien wurden prätherapeutisch im Rahmen einer Nierenzintigraphie Impulsanstiegssummen bestimmt. Drei Nierenzintigraphien wurden auswärts durchgeführt (keine Ermittlung der Impulsanstiegssummen), für eine Therapie existiert kein Befund einer prätherapeutischen Nierenzintigraphie. Zu 9 der 13 prätherapeutisch ermittelten Impulsanstiegssummen existieren posttherapeutische Verlaufskontrollen.

Die durchschnittliche prätherapeutische Impulsanstiegssumme (n=13) lag bei 1591 Imp/min² (1037-2227), 3 Monate nach Therapie (n=8) bei 1722 (1095-2174), 6 Monate nach Therapie (n=3) bei 1336 (896-1943), nach 9 Monaten (n=2) bei 1848 (1496-2200) und nach 12 Monaten (n=3) bei 1658 (1200-2196).

Im Verlauf eines Jahres fand sich demnach bei 4 Therapien (27 % des Gesamtkollektives) ein Abfall der Impulsanstiegssumme um mehr als 25 %. Bei einer Patientin, welche nach der zweiten und dritten Y-90-DOTATOC-Therapie eine Niereninsuffizienz entwickelte fiel die Impulsanstiegssumme von 2184 vor der zweiten Therapie auf 1496 und von 1744 vor der dritten Therapie auf 896, bei schlussendlich der Diagnose Niereninsuffizienz. Der dritte Abfall der Impulsanstiegssumme ging nicht mit anderweitig nachweisbaren posttherapeutischen Nierenschäden einher.

Abbildung 16: Die Impulsanstiegssumme der behandelten Patienten im Verlauf. Einzelne fehlende Zwischenwerte wurden interpoliert, da sonst eine Darstellung in einem Übersichtsdiagramm nicht möglich gewesen wäre.



Parenchymretention:

Bei 4 von 16 prätherapeutisch durchgeführten Nierenzintigraphien fand sich eine parenchymale Retention des Radiopharmazeutikums Tc-99m-MAG₃. Drei dieser Untersuchungen wurden vor einer Ersttherapie, eine vor einer Dritt-Therapie durchgeführt. In 7 von 13 posttherapeutisch vorliegenden Nierenzintigraphien konnte eine Parenchymretention festgestellt werden, in 4 Fällen war die Parenchymretention nach der Therapie neu aufgetreten. Eine

dieser nachgewiesenen Parenchymretentionen stellte sich in einer späteren Kontrolluntersuchung nicht mehr dar.

Die 4 neu aufgetretenen Parenchymretentionen wurden nach 3 Ersttherapien und einer Zweit-Therapie im Beobachtungszeitraum von 12 Monaten festgestellt. 29 Monate nach einer weiteren Zweittherapie trat ebenfalls eine Parenchymretention neu auf. Da sich dies jedoch außerhalb des Beobachtungszeitraumes ereignete, wurde es nicht in die Auswertung einbezogen. Somit traten bei 3 Ersttherapien und 1 (bzw. 2) der Folgetherapien neue Parenchymretentionen nach Therapie auf.

Unter den 7 posttherapeutisch nachweisbaren Parenchymretentionen fanden sich auch 3 der 4 prätherapeutisch festgestellten Parenchymretentionen. Von dem vierten Patienten lag nach der Therapie kein Nierenszintigramm vor. In diesen 4 Fällen konnte im Beobachtungszeitraum von 12 Monaten nach der Y-90-DOTATOC-Therapie laborchemisch jeweils eine relevante Verschlechterung der Nierenleistung nach WHO festgestellt werden. In 2 Fällen von Grad 0 vor der Therapie auf Grad 1 nach der Therapie, in einem Fall von Grad 1 vor der Therapie auf Grad 2 nach der Therapie und bei der Dritt-Therapie von Grad 1 vor der Therapie zu Grad 4, einer dialysepflichtigen Niereninsuffizienz zum Beobachtungszeitpunkt 12 Monate nach Therapie. Bei keinem anderen Patienten ließ sich nach der Therapie eine relevante Verschlechterung der Nierenleistung nach WHO nachweisen.

Verhältnis der verabreichten Radioaktivitätsmenge zu den beobachteten Blutbildveränderungen:

Vergleicht man die aufgetretenen Blutbildveränderungen mit der verabreichten Radioaktivitätsmenge, so traten die kurzfristigen lymphopenischen Nebenwirkungen bei Therapien mit durchschnittlich 72,3 MBq/kg/KG (Mittelwert aller Therapien: 80 MBq/kg/KG) bzw. bei einer Gesamtaktivität von 5065 MBq (Mittelwert aller Therapien: 5414 MBq) auf. Die längerfristigen lymphopenischen Nebenwirkungen traten bei Therapien mit durchschnittlich 84,5 MBq/kg/KG bzw. einer Gesamtaktivität von 5447 MBq auf. Längerfristige leukopenische

Nebenwirkungen fanden sich bei Therapien mit durchschnittlich 95,6 MBq/kg/KG (Mittelwert aller Therapien: 80 MBq/kg/KG) bzw. bei einer Gesamtaktivität von 5780,7 MBq.

Kurzfristige thrombopenische Nebenwirkungen traten bei Therapien mit durchschnittlich 58,2 MBq/kg/KG bzw. einer Gesamtaktivität von 3900 MBq auf.

Längerfristige thrombopenische Nebenwirkungen wurden bei Therapien mit durchschnittlich 64,7 MBq/kg/KG bzw. einer Gesamtaktivität von 5500 MBq (Mittelwert aller Therapien: 5414 MBq) beobachtet.

Die längerfristigen anämischen Nebenwirkungen traten bei Therapien mit durchschnittlich 97,8 MBq/kg/KG (Mittelwert aller Therapien: 80 MBq/kg/KG) bzw. einer Gesamtaktivität von 6187,3 MBq (Mittelwert aller Therapien: 5414 MBq) auf.

Längerfristige nephrotoxische Nebenwirkungen fanden sich bei Therapien mit durchschnittlich 77,9 MBq/kg/KG (Mittelwert aller Therapien: 80 MBq/kg/KG) bzw. bei einer Gesamtaktivität von 5173 MBq (Mittelwert aller Therapien: 5414 MBq).

3.4 Therapieergebnis nach Radionuklidtherapie

3.4.1 Therapieergebnis nach Iod-131-mIBG-Therapie

Morphologisches Therapie-Outcome:

Im Verlauf der Nachbeobachtungszeit fand sich bezüglich des morphologischen Ansprechens im Zeitraum von 3 Monaten nach Therapie in einem der 14 Fälle eine Tumorreduktion, in 6/14 Fällen ein stable disease (SD), in einem Fall ein gemischtes Ansprechen und in 2/14 Fällen ein Tumorprogress. Bei einem Patienten fehlte eine morphologische Untersuchung zu diesem Zeitpunkt und in 3 Fällen waren die Patienten 3 Monate nach Therapie bereits verstorben.

Im Zeitraum von 6 Monaten nach Therapie befand sich ein Patient noch in der Tumorregression, kein Patient in einem SD, 1 Patient zeigte weiterhin ein gemischtes Ansprechen und in 3/14 Fällen zeigte sich ein neuer oder schon

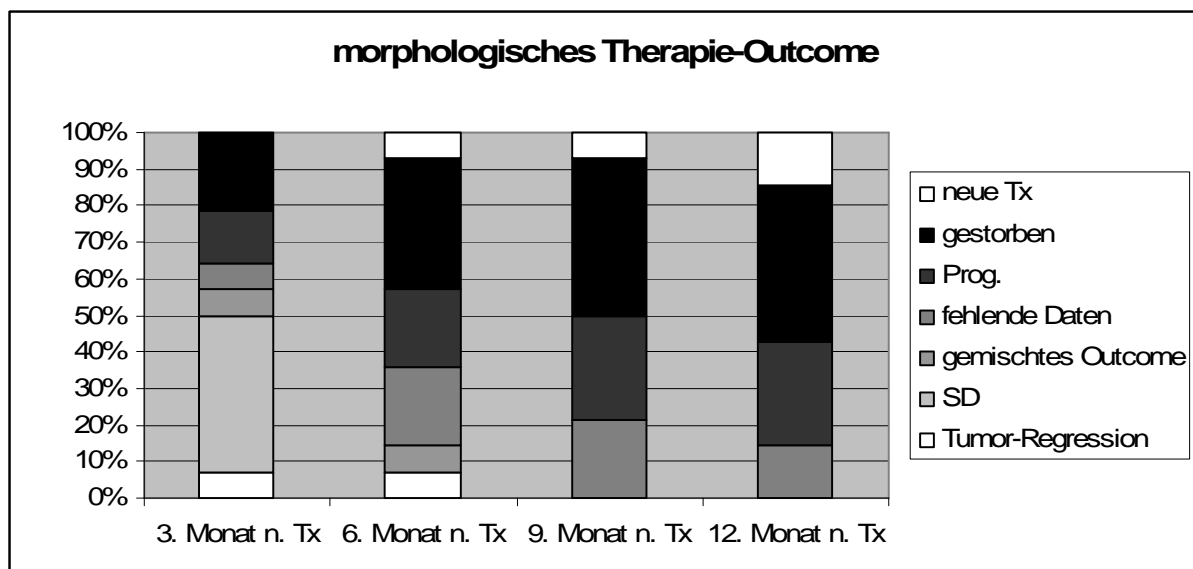
bekannter Tumorprogress. In ebenfalls 3/14 Fällen war in diesem Zeitraum keine morphologische Untersuchung durchgeführt worden, 5 Patienten waren 6 Monate nach Therapie bereits verstorben und in einem Fall hatte der Patient inzwischen eine neue Therapie bekommen.

Im Zeitraum von 9 Monaten nach Therapie zeigte kein Patient eine Tumorregression und kein Patient ein SD. 4 Patienten wiesen einen Tumorprogress auf, 1 Patient hatte eine Folgetherapie bekommen und in 3 Fällen waren die Patienten ohne morphologische Untersuchung geblieben. 6 Patienten waren zu diesem Zeitpunkt bereits verstorben.

Im Zeitraum von 12 Monaten nach Therapie zeigte kein Patient mehr eine Tumorregression, kein Patient ein SD, kein Patient ein gemischtes Ansprechen. 4 Patienten befanden sich im Tumorprogress, für 2 Patienten lagen keine Daten vor, 2 Patienten hatten in diesem Zeitraum eine Folgetherapie erhalten und 6 Patienten waren verstorben.

Berechnet man die Ansprechdauer im Modell einer Exponentialverteilung mit dem Ende der Beobachtung als Zensierung, so ergibt sich eine projizierte morphologische Ansprechdauer von 5 Monaten.

Abbildung 17: Gesichertes morphologisches Therapie-Outcome bis 12 Monate nach Iod-131-mIBG-Therapie.



Klinisches Therapie-Outcome:

Bezüglich des symptomatischen Ansprechens fanden sich im Zeitraum von 3 Monaten nach Therapie in 4 Fällen eine Symptomreduktion, in einem Fall ein stabiler Verlauf (SD) und in 4 Fällen ein Symptomprogress. Bei einem Patient lagen keine Daten zum klinischen Zustand vor und 3 Patienten waren 3 Monate nach Therapie verstorben.

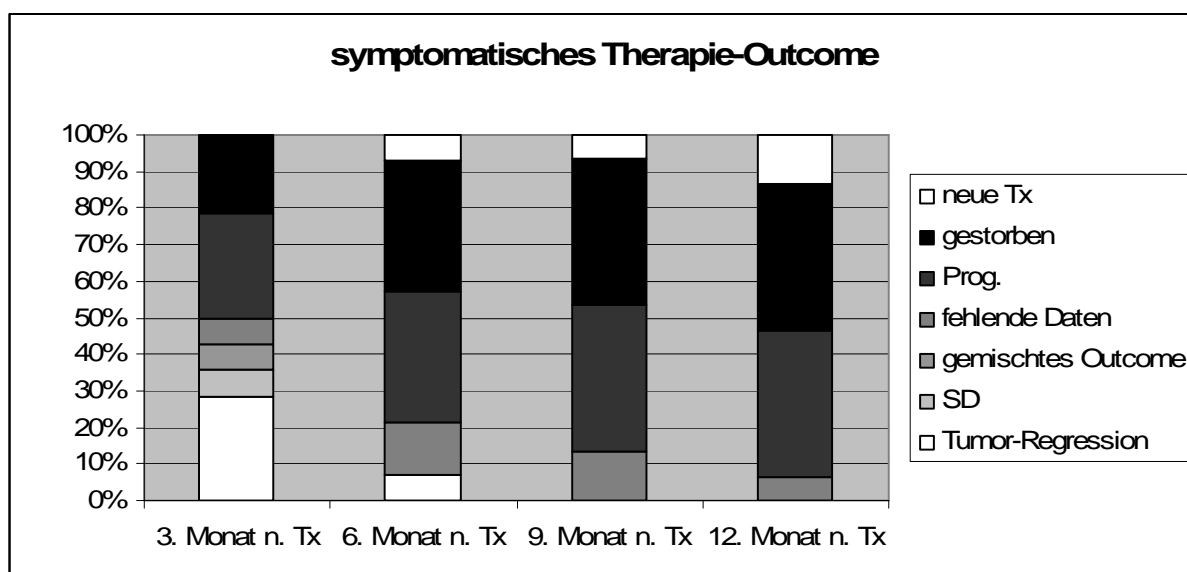
Im Zeitraum von 6 Monaten nach Therapie befand sich noch 1 Patient in der Symptomregression, kein Patient im SD und in 5 Fällen zeigten die Patienten einen neuen oder schon bekannten Symptomprogress. In 2 Fällen lagen keine Patientendaten zum klinischen Zustand vor, ein Patient hatte eine Folgetherapie erhalten und 5 Patienten waren bereits verstorben.

Im Zeitraum 9 Monate nach Therapie zeigte kein Patient eine Symptomregression, kein Patient ein SD, 6 Patienten einen Symptomprogress, 1 Patient hatten eine Folgetherapie bekommen und in 2 Fällen waren die Patienten ohne klinische Untersuchung geblieben. 6 Patienten waren 9 Monate nach Therapie bereits verstorben.

Im Zeitraum von 12 Monate nach Therapie zeigte kein Patient mehr eine Symptomregression, kein Patient ein SD, 6 Patienten eine Symptomprogression und zu einem Patienten lagen keine Daten vor. 2 Patienten hatten in diesem Zeitraum eine Folgetherapie erhalten, 6 Patienten waren verstorben.

Berechnet man die Ansprechdauer im Modell einer Exponentialverteilung mit dem Ende der Beobachtung als Zensierung, so ergibt sich eine projizierte klinische Ansprechdauer von 2,7 Monaten.

Abbildung 18: Symptomatisches Therapie-Outcome bis 12 Monate nach Iod-131-mIBG-Therapie



Biochemischer Therapie-Response:

Bei 9 der 14 Therapien bzw. 7 Patienten der Iod-131-mIBG-Therapiegruppe wurde NSE als biochemischer Marker für das Verhalten des neuroendokrinen Tumors im Verlauf eines Jahres nach Therapie kontrolliert. Bei der jeweils letzten Messung im Zeitraum zwischen 3 und 12 Monaten nach Therapie wurde bei den 9 von 14 Therapien ein durchschnittlicher Anstieg des NSE-Wertes auf 146 Prozent des Ausgangswertes gemessen. Zusammenfassend stieg NSE bei 6 der 9 Therapien im Verlauf an, bei 3 der 9 Therapien wurde ein Abfall des NSE-Wertes gemessen.

Betrachtet man stattdessen den Verlauf der 7 Patienten (2 Patienten erhielten in diesem Zeitraum 2 Therapien), so ergibt sich ein durchschnittlicher Anstieg auf 146 Prozent des Ausgangswertes des jeweiligen Patienten.

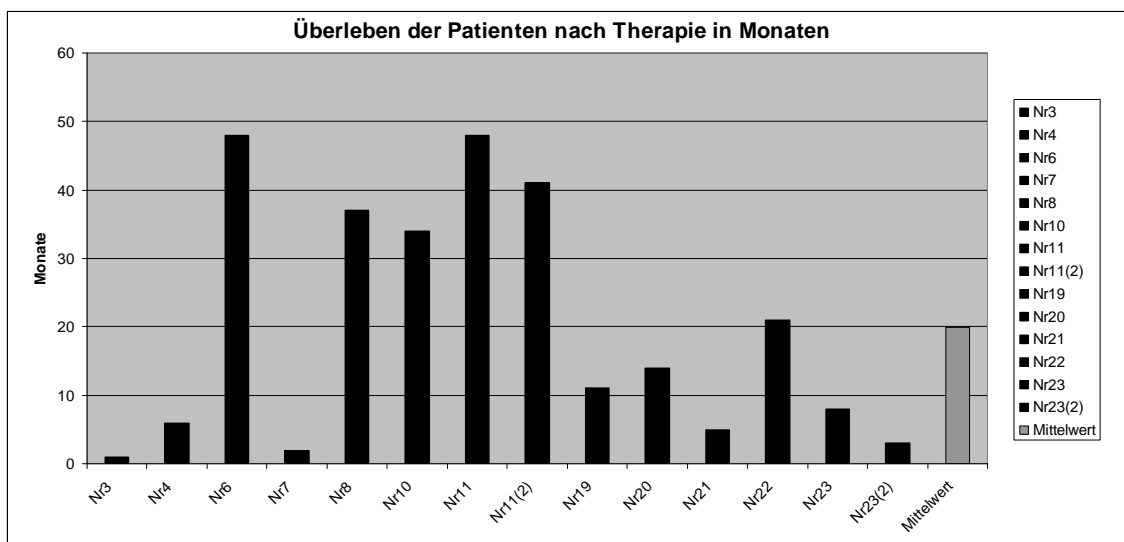
Betrachtet man den Verlauf der einzelnen Patienten, so stieg NSE bei 5 Patienten an. Hierunter ist auch einer der beiden Patienten mit Folgetherapie. Bei dem anderen Patient mit Folgetherapie fand sich ein NSE-Anstieg nach der ersten Therapie und ein Abfall des NSE-Spiegels nach der zweiten Therapie, der schlussendlich sogar unter dem prätherapeutisch gemessenen Wert lag. Bei 6 Patienten war der NSE-Wert zum Zeitpunkt der jeweiligen letzten

Messung noch immer oberhalb des Normbereiches und somit im pathologischen Bereich. Bei den Therapien mit deutlichem NSE-Anstieg nach Therapie lag das durchschnittliche morphologische und klinische Ansprechen bei je 4,5 Monaten (0-6), bei den Therapien mit konstantem oder fallendem posttherapeutischen NSE-Spiegel lag das durchschnittliche morphologische und klinische Ansprechen nur bei jeweils 1,3 Monaten (0-3).

Überleben nach Iod-131-mIBG-Therapie:

Im Nachbeobachtungszeitraum verstarben alle Patienten der Iod-131-mIBG-Gruppe. Somit war das durchschnittliche Überleben gleich der durchschnittlichen Beobachtungszeit. Ein Jahr nach Ersttherapie (n=12) waren 5 der 12 Patienten verstorben. In Bezug auf alle 14 durchgeführten Therapien waren ein Jahr nach Therapie (n=14) insgesamt 6 Patienten verstorben. Das durchschnittliche Überleben nach einer Therapie (n=14) betrug 19,9 (1-48) Monate, das durchschnittliche Überleben nach Erst-Therapie (n=12) 19,6 (1-48) Monate.

Abbildung 19: Überleben der einzelnen Patienten nach einer Iod-131-mIBG-Therapie pro Einzeltherapie in Monaten, schwarze Balken zeigen verstorbene Patienten an.



3.4.2 Therapieergebnis nach Y-90-DOTATOC-Therapie

Morphologisches Therapie-Outcome:

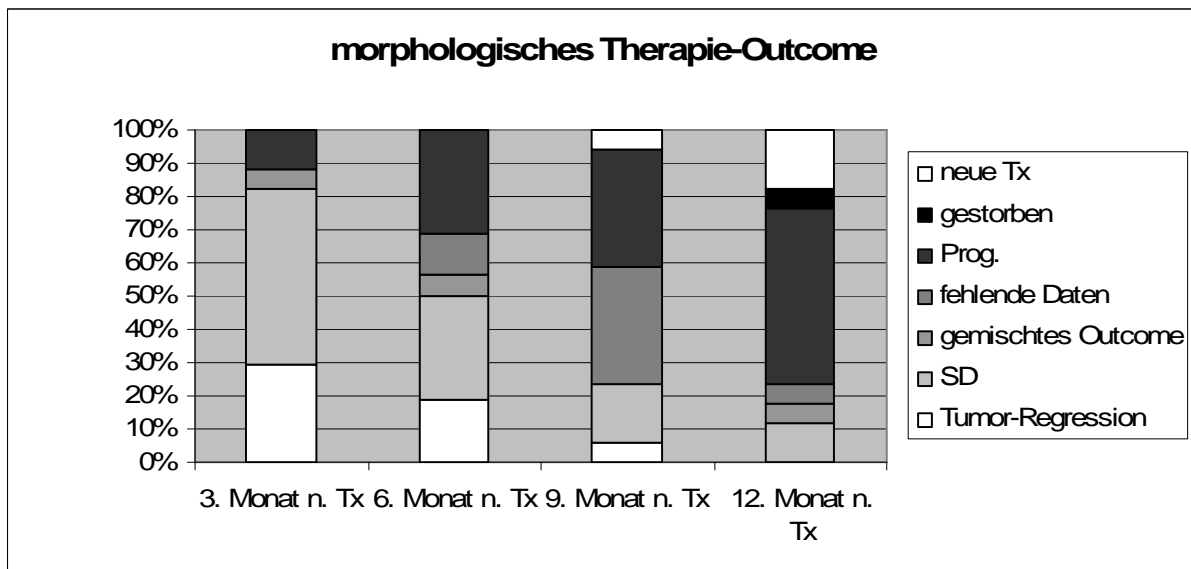
Bezüglich des morphologischen Ansprechens zeigten im Zeitraum von 3 Monaten nach Therapie 5 der 17 Patienten eine Tumorreduktion, 9 Patienten ein stable disease (SD), 1 Patient ein gemischtes Ansprechen und 2 Patienten einen Tumorprogress.

Nach 6 Monaten befanden sich noch 3 der 17 Patienten in der Tumorregression, 5 Patienten im SD, 1 Patient zeigte ein gemischtes Ansprechen, 5 einen neuen oder schon bekannten Tumorprogress, 2 Patienten waren in diesem Zeitraum ohne morphologische Untersuchung geblieben.

Neun Monate nach Therapie war noch ein Patient in der Tumorregression, 3 Patienten im SD, in 6 Fällen zeigte sich ein Tumorprogress, 1 Patient hatte eine Folgetherapie bekommen und 6 Patienten waren ohne morphologische Untersuchung geblieben.

Im Zeitraum von 12 Monaten nach Therapie war kein Patient mehr in einer Tumorregression, 2 Patienten in einer SD, 1 Patient zeigte ein gemischtes Ansprechen, 9 Patienten eine Tumorprogression und zu einem Patient lagen keine Daten vor. In 3 Fällen hatten die Patienten in diesem Zeitraum eine Folgetherapie erhalten, ein Patient war verstorben.

Abbildung 20: Gesichertes morphologisches Therapie-Outcome bis 12 Monate nach Y-90-DOTATOC-Therapie



Es fand sich eine durchschnittliche morphologische Ansprechdauer auf die einzelnen Therapien von 5,2 Monaten (0-12). Berechnet man die Ansprechdauer im Modell einer Exponentialverteilung mit dem Ende der Beobachtung als Zensierung, so ergibt sich eine projizierte morphologische Ansprechdauer von 11,0 Monaten.

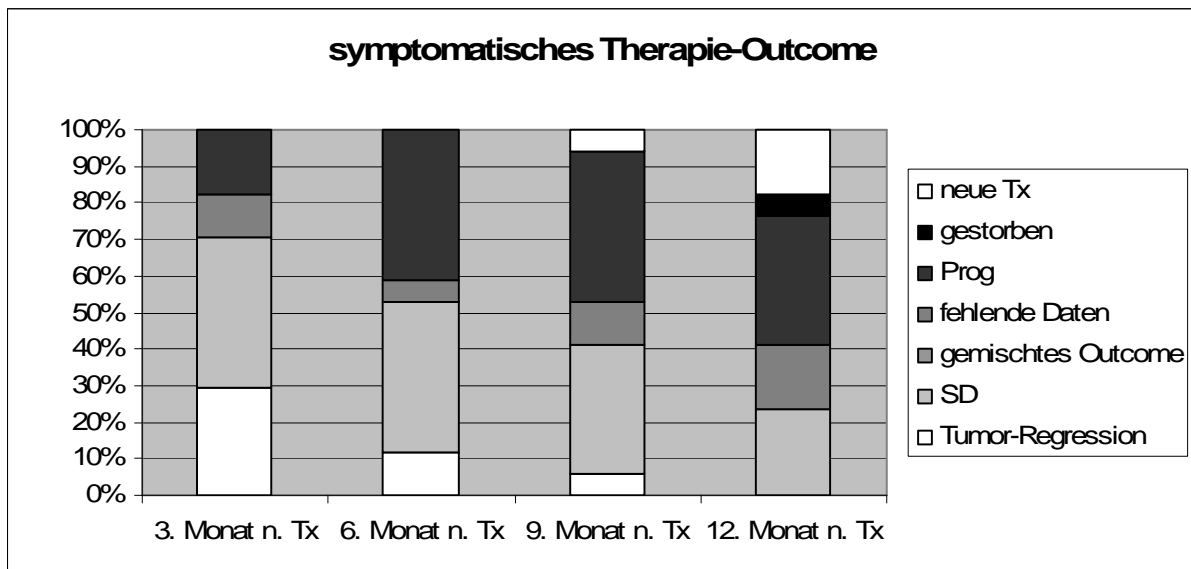
Klinisches Therapie-Outcome:

Bezüglich des symptomatischen Ansprechens fand sich 3 Monate nach Therapie bei 5/17 Patienten eine Symptomreduktion, bei 7 Patienten ein stabiler Verlauf (SD) und bei 3 Patienten ein Symptomprogress. Sechs Monate nach Therapie befanden sich noch 2 Patienten in der Symptomregression, in 7 Fällen zeigten die Patienten ein SD und in weiteren 7 Fällen einen neuen oder schon bekannten Symptomprogress. Neun Monate nach Therapie zeigte noch ein Patient eine Symptomregression, 6 Patienten ein SD und 7 Patienten einen Symptomprogress. Ein Patient hatte eine Folgetherapie bekommen und in 2 Fällen waren die Patienten ohne klinische Untersuchung geblieben.

Zwölf Monate nach Therapie fand sich bei keinem Patient mehr eine Symptomregression, bei 4 Patienten ein SD, in 6 Fällen eine Symptomprogression und zu 3 Patienten lagen keine Daten vor. In 3 Fällen hatten die Patienten in diesem Zeitraum eine Folgetherapie erhalten, ein Patient war verstorben.

Berechnet man die Ansprechdauer im Modell einer Exponentialverteilung mit dem Ende der Beobachtung als Zensierung, so kann man eine projizierte klinische Ansprechdauer von 11,4 Monaten annehmen.

Abbildung 21: Gesichertes symptomatisches Therapie-Outcome bis 12 Monate nach Y-90-DOTATOC-Therapie.



Biochemisches Therapie-Outcome:

Für den Zeitraum vor der Radionuklidtherapie lagen für den Tumormarker NSE für 9 der 14 Patienten Serumwerte vor. Diese waren bei 2 der 9 Patienten pathologisch erhöht. Werte des Chromogranin A-Serumspiegels lagen prätherapeutisch für 7 der 14 Patienten vor und waren bei 6 der 7 Patienten pathologisch erhöht.

Bei einem Patienten wurde das NSE wenige Tage nach der Therapie kontrolliert, es war um fast das siebenfache des nicht pathologisch erhöhten

Serumwertes erhöht, bei diesem Patient wurden jedoch im Verlauf des Jahres nach Therapie keine weiteren Verlaufsuntersuchungen durchgeführt.

Im Verlauf eines Jahres nach Therapie wurde nur bei insgesamt 6 Patienten Chromogranin A bzw. NSE als biochemischer Marker für das Verhalten des neuroendokrinen Tumors kontrolliert. Das in 5 Fällen kontrollierte NSE stieg im Verlauf des Jahres nach Therapie auf durchschnittlich 147,2 Prozent des Ausgangswertes an. Bei 3 Therapien wurden Steigerungen des Ausgangswertes auf das bis zu über 50-fache des Ausgangswertes gemessen. Bei 2 Patienten fiel der NSE-Wert 6 Monate nach Therapie auf 61 bzw. 77 Prozent des Ausgangswerts ab.

Der Chromogranin-A-Wert wurde im Laufe des Jahres nach Therapie bei 5 Patienten kontrolliert, er stieg durchschnittlich auf 317 Prozent des Ausgangswertes an. Bei 2 der Patienten wurde ein Anstieg auf 1017 und 143 Prozent des Ausgangswerts und bei den 3 anderen Patienten ein Abfall auf etwa 70 bis gar 35 Prozent des Ausgangswerts festgestellt.

Somit fand sich für den Zeitraum eines Jahres nach Therapie bei 2 Therapien sowohl ein NSE- als auch ein Chromogranin-A-Anstieg, bei einer Therapie ein NSE-Anstieg und ein Chromogranin-A-Abfall, sowie bei einer Therapie ein Abfall beider Parameter.

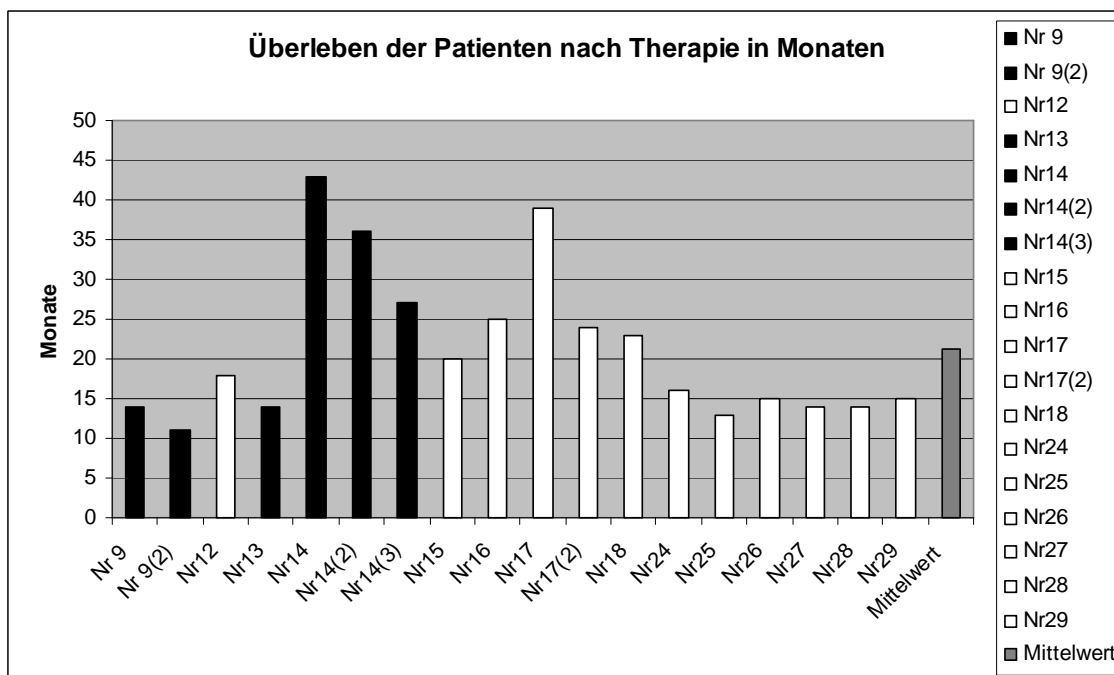
Bei einem Patienten wurde nur Chromogranin A nach Therapie kontrolliert. Es fand sich 9 Monate nach Therapie ein Chromogranin-A-Wert von 74 Prozent des Ausgangswerts. Bei einem Patienten wurde nur NSE nach Therapie kontrolliert, der NSE-Wert fiel 6 Monate nach Therapie um 22 Prozent.

Bei den 2 Patienten, bei welchen NSE und auch Chromogranin A posttherapeutisch stark anstieg, konnte jeweils sowohl ein morphologisches als auch ein klinisches Ansprechen dokumentiert werden. Das morphologische Ansprechen dieses Unterkollektivs lag bei 6 und 9 Monaten, das klinische Ansprechen bei 12 und 9 Monaten, im Vergleich dazu lag der Mittelwert aller Therapien jeweils bei 5,3 Monaten für morphologisches und klinisches Ansprechen.

Überleben nach Y-90-DOTATOC-Therapie:

In der 90-DOTATOC-Gruppe betrug die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit 20 Monate (11-39). In diesem Zeitraum verstarben 3 der 14 Patienten, 2 Patienten nach ihrer ersten Therapie, 1 Patient nach seiner dritten Therapie. Ein Jahr nach Therapie war nur ein einziger Patient verstorben, der Prozentrang der Überlebenden lag somit 12 Monate nach Therapie (n=17) bei 94 Prozent und 12 Monate nach Ersttherapie (n=14) bei 93 Prozent.

Abbildung 22: Überleben der einzelnen Patienten nach Y-90-DOTATOC-Therapie (pro Einzeltherapie) in Monaten. Schwarze Balken zeigen verstorbene Patienten an, weiße zum Ende der Beobachtungszeit noch lebende Patienten. Die Y-90-DOTATOC-Therapie bei Patient 9 wurde in zwei kurz aufeinander folgende Therapiesitzungen aufgeteilt, für statistische Berechnungen wurde die zweite und somit abschließende Therapiesitzung herangezogen.

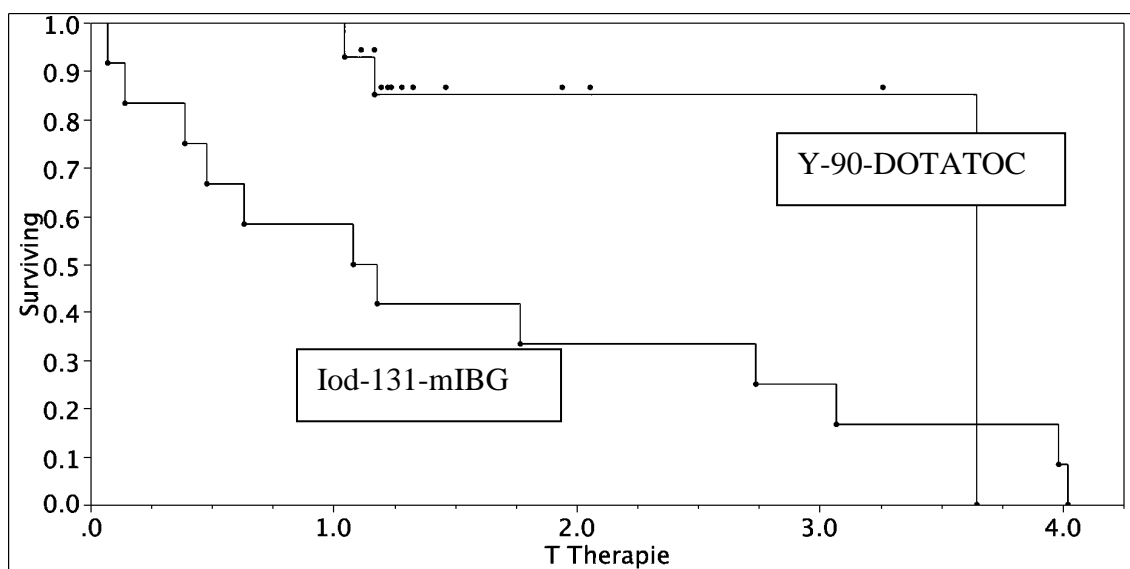


3.4.3 Vergleich der Überlebenskurven nach Kaplan-Meier für Iod-131-mIBG-Patienten und Y-90-DOTATOC-Patienten

1.) Überleben, vom Zeitpunkt der Therapie an gemessen:

Für Y-90-DOTATOC ergab sich bezogen auf die Überlebenskurve nach Kaplan-Meier eine signifikant längere erwartete Überlebenszeit von 7,7 Jahren im Vergleich zu 1,6 Jahren bei Iod-131-mIBG ($p=0,0065$).

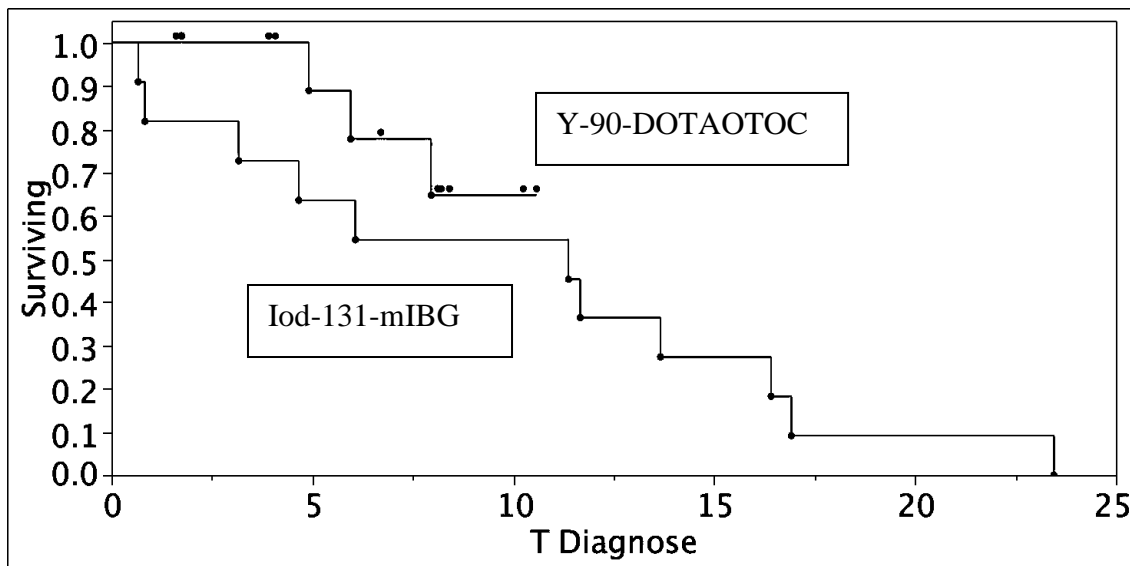
Abbildung 23: Überlebenskurve nach Kaplan-Meier für Iod-131-mIBG-Patienten und Y-90-DOTATOC-Patienten nach Ersttherapie ab dem Therapiezeitpunkt bis zum Beobachtungsende.



2.) Überlebenskurve vom Zeitpunkt der Erstdiagnose der Krankheit gemessen:

Misst man die Überlebenszeit vom Zeitpunkt der Erstdiagnose, so ergibt die Überlebenskurve nach Kaplan-Meier eine erwartete exponentielle Überlebenszeit von 28 Jahren nach Erstdiagnose für Y-90-DOTATOC-Patienten gegenüber einer erwarteten Überlebenszeit von 9,9 Jahren für Iod-131-mIBG-Patienten. Die beiden Überlebenskurven nach Kaplan-Meier sind nicht signifikant unterschiedlich, der p-Wert beträgt nach dem Log-Rank-Test $p=0,35$.

Abbildung 24: Überlebenskurve nach Kaplan-Meier für Iod-131-mIBG-Patienten und Y-90-DOTAOTOC-Patienten nach Ersttherapie ab dem Zeitpunkt der Erstdiagnose bis zum Beobachtungsende.



3.5 Dosimetrie

3.5.1 Dosimetrie bei Iod-131-mIBG

Die bei der Iod-131-mIBG-Therapie durchschnittlich applizierte Radioaktivität betrug 8650 MBq (1732-11960). Bei einem Patienten wurde eine Niedrigdosistherapie mit 1732 MBq durchgeführt. Die durchschnittlich applizierte Radioaktivität pro Kilogramm Körpergewicht betrug 134 MBq/kg/KG (27-198), bei einem Patienten lagen keine Daten zum Körpergewicht am Therapiezeitpunkt vor.

Therapie-Outcome im Verhältnis zur applizierten Radioaktivität:

Betrachtet man das Therapie-Outcome im Verhältnis zur applizierten Radioaktivität pro Kilogramm Körpergewicht, so zeigt sich bei der Gruppe (6 Patienten, 7 Therapien) mit applizierten Aktivitäten über dem Mittelwert von 134 MBq/kg/KG ein Durchschnittsüberleben nach Therapie von 27 Monaten (1-48) bzw. nach der Ersttherapie von 23 Monaten (1-41). Der durchschnittliche

morphologische Therapieeffekt mit einem stabilen Verlauf (SD) oder besseren Ergebnis lag bei dieser Gruppe bei 3 Monaten (0-6) für alle Therapien wie auch für alle Ersttherapien. Der durchschnittliche symptomatische Therapieeffekt mit einem SD oder besseren Ergebnis lag bei 1,3 Monaten (0-6) bei allen Therapien und bei 1,5 Monaten (0-6), wenn man nur die Ersttherapien betrachtet. Die Gruppe (5 Patienten, 6 Therapien) mit applizierten Aktivitäten unter dem Mittelwert von 134 MBq/kg/KG zeigte ein Durchschnittsüberleben nach Therapie von 13 Monaten (2-48), wenn man alle Therapien betrachtet. Und von 15 Monaten (2-48), wenn nur die Ersttherapien bewertet werden. Der durchschnittliche morphologische Therapieeffekt betrug 2 Monaten (0-6) für alle Therapien bzw. 1,8 Monate (0-6), wenn man nur die Ersttherapie betrachtet wird. Der durchschnittliche symptomatische Therapieerfolg lag bei einem Monat (0-3) für alle Therapien bzw. bei 1,2 Monaten (0-3), wenn man nur die Ersttherapien bewertet werden.

Betrachtet man das Auftreten akuter Nebenwirkungen während des Aufenthaltes auf der Radioisotopenstation, so zeigen sich nach 7 Therapien mit applizierten Aktivitäten Dosen über 134 MBq/kg/KG bei 5 Patienten entsprechende Effekte, wobei 2 Patienten symptomatisch behandelt werden mussten, während nach 6 Therapien mit applizierten Aktivitäten unter 134 MBq/kg/KG bei 4 Patienten akute Nebenwirkungen auftraten, die in 3 Fällen symptomatisch behandelt werden mussten. In beiden Untergruppen erlitten je 2 Patienten keinerlei akute Nebenwirkungen.

Hieraus ergibt sich bei den Faktoren Überleben, morphologischer Therapieeffekt und symptomatischer Therapieeffekt in diesem Kollektiv ein Vorteil für die Gruppe mit der höheren applizierten Menge von Iod-131-mIBG. Für das Auftreten akuter Nebenwirkungen war kein Unterschied zwischen Patienten mit höherer bzw. mit niedrigerer applizierter Radioaktivitätsmenge festzustellen.

Posttherapeutische Iod-131-mIBG-Szintigraphie:

Die posttherapeutisch angefertigte Iod-131-mIBG-Szintigraphie zur Überprüfung der Radionuklidanreicherung in Tumorarealen zeigte in 11 von 14 Fällen eine deutlich stärkere Aufnahme im potentiellen Tumorbereich als im Referenzorgan linke Niere. In 3 Fällen lagen keine auswertbaren Szintigramme vor.

3.5.2 Dosimetrie bei Y-90-DOTATOC

Bei der Y-90-DOTATOC Therapie wurde eine durchschnittliche Radioaktivitätsmenge von 5414 MBq (3688-7870) appliziert. Auf das Körpergewicht bezogen waren das durchschnittlich 85 MBq/kg/KG (53-116). Die erste Therapie wurde in zwei getrennten Sitzungen in ca. 6 Wochen Abstand mit 1820 MBq bzw. 1868 MBq durchgeführt, die weiteren Therapien erfolgten jeweils in einer Sitzung.

Therapie-Outcome im Verhältnis zur applizierten Radioaktivitätsmenge:

Betrachtet man das Therapie-Outcome im Verhältnis zur applizierten Radioaktivität pro Kilogramm Körpergewicht, so zeigt sich bei der Gruppe (4 Patienten, 7 Therapien) mit einer applizierten Radioaktivitätsmenge über dem Mittelwert von 85 MBq/kg/KG ein durchschnittlicher morphologischer Therapieeffekt mit einem stabilen Verlauf (SD) oder einem besseren Ergebnis für 3,9 Monate (0-6) für alle Therapien und für 5,3 Monaten (3-6) für alle Ersttherapien. Der durchschnittliche symptomatische Therapieeffekt mit einem SD oder einem besseren Ergebnis betrug 5,1 Monaten (0-12) für alle Therapien und 3,8 Monaten (0-9), wenn man nur die Ersttherapien betrachtet werden. Die Gruppe (9 Patienten mit 9 Therapien) mit einer applizierten Radioaktivitätsmenge unter dem Mittelwert von 85 MBq/kg/KG zeigte einen durchschnittlichen morphologischen Therapieeffekt für 6,3 Monaten (0-12) für alle Therapien wie auch die Ersttherapien. Der durchschnittliche symptomatische Therapieerfolg betrug 6,6 Monaten (0-12) für alle Therapien wie auch die Ersttherapien.

Betrachtet man das Auftreten akuter Nebenwirkungen während des Aufenthalts auf der Radioisotopenstation, so kam es nach den 7 Therapien mit applizierten Radioaktivitätsmengen über 85 MBq/kg/KG bei 5 Patienten zu akuten Nebenwirkungen, wobei 2 symptomatisch behandelt werden mussten, während nach 9 Therapien mit applizierten Radioaktivitätsmengen unter 85 MBq/kg/KG bei 4 Patienten akute Nebenwirkungen auftraten, die in 2 Fällen symptomatisch behandelt wurden. In der Untergruppe der Patienten mit einer applizierten Radioaktivitätsmenge über 85 MBq/kg/KG waren 2, in der Untergruppe unter 85 MBq/kg/KG waren 5 Patienten ohne Nebenwirkungen geblieben.

Hieraus ergibt sich für die Faktoren morphologischer und symptomatischer Therapieeffekt bei diesem Kollektiv kein Vorteil der Gruppe, welche eine höhere Radioaktivitätsmenge pro Kilogramm Körpergewicht appliziert bekam. Es gab jedoch einen Unterschied bezüglich des Auftretens akuter Nebenwirkungen: Im Vergleich zur durchschnittlichen Radioaktivitätsmenge aller Behandlungen (etwa 5414 MBq) erhielten Patienten mit akuten Nebenwirkungen eine höhere Menge (durchschnittlich 5620 MBq).

Posttherapeutische Bremsstrahlaufnahme:

Die posttherapeutisch angefertigte Y-90-DOTATOC-Bremsstrahlaufnahme zur Überprüfung der Radionuklidanreicherung in relevanten Tumorarealen zeigte bei 15 von 17 Therapien eine deutlich stärkere Speicherung im potentiellen Tumorbereich als im Referenzorgan linke Niere. Bei einer Therapie war die Anreicherung im Tumorgebiet etwa gleich stark wie im Referenzorgan und bei einer weiteren Therapie zeigte sich eine schwächere Speicherung im Tumor als im Referenzorgan, der linken Niere.

3.6 Unterkollektiv: Patienten mit Karzinoidtumoren

Betrachtet man das Unterkollektiv der Patienten mit Karzinoiden, so finden sich hier 6 Patienten aus der Iod-131-mIBG-Gruppe, wobei ein Patient zwei Therapien erhielt, und 7 Patienten aus der Y-90-DOTATOC-Gruppe. Bei den 6 Iod-131-mIBG-Patienten fand die Radionuklidtherapie im Durchschnitt 107 Monate nach Erstdiagnose statt, betrachtet man nur die 6 Ersttherapien, so kommt man auf den Wert 102 Monate (4-234) nach Erstdiagnose. Bei den 7 Patienten aus der Y-90-DOTATOC-Gruppe fand die Radionuklidtherapie 78 Monate (34-109) nach Erstdiagnose statt. In der Iod-131-mIBG-Gruppe betrug der mittlere klinische Therapieeffekt 1,7 Monate (0-6) für alle 7 Therapien bzw. 1 Monat (0-3) für die 6 Ersttherapien. In der Y-90-DOTATOC-Gruppe betrug das durchschnittliche klinische Therapieansprechen 7,5 Monate (0-12). Der durchschnittliche morphologische Therapieeffekt lag in der Iod-131-mIBG-Gruppe für alle 7 Therapien bei 2 Monaten (0-3), für die 6 Ersttherapien ebenfalls bei 2 Monaten (0-6). In der Y-90-DOTATOC-Gruppe lag das durchschnittliche morphologische Therapieansprechen bei 7,3 Monaten (3-12). Der Prozentüberlebensrang ein Jahr nach Therapie lag in der Iod-131-mIBG-Gruppe bei 57 Prozent für alle 7 Therapien bzw. bei 50 Prozent für die 6 Ersttherapien. In der Y-90-DOTATOC-Gruppe lebten ein Jahr nach Therapie noch alle Patienten. In der Iod-131-mIBG-Gruppe fanden sich 2 Patienten ohne jeglichen Therapieeffekt. Hieraus ergibt sich für dieses Unterkollektiv, unter dem Vorbehalt einer nach Erstdiagnose durchschnittlich deutlich früher erfolgten Y-90-DOTATOC-Therapie, ein deutlicher Vorteil für die Y-90-DOTATOC-Gruppe. Hierzu liegt von Seiten der Statistik kein p-Wert vor.

4 Diskussion

Ziel dieser retrospektiven Untersuchung war es, Behandlungsergebnisse und Nebenwirkungen der in der Abteilung für Nuklearmedizin der Universität Tübingen mit Iod-131-mIBG oder Y-90-DOTATOC behandelten Patienten mit metastasierten neuroendokrinen Tumoren zu erfassen und zu bewerten.

4.1 Grenzen der Methodik

Bei der Auswertung der Daten zeigten sich einige Aspekte, welche die Validität der beobachteten Ergebnisse einschränken:

Das relativ kleine Patientenkollektiv auf Grund der Seltenheit der behandelten Erkrankung, die nicht-randomisierte Zuteilung in die Behandlungsgruppen und die retrospektive Erhebung der Patientendaten schmälert die statistische Aussagekraft der vorliegenden Untersuchung. Auch die bereits veröffentlichten Studien sind zumeist an kleinen Patientenkollektiven erfolgt, welche teils retrospektiv, teils aber auch prospektiv untersucht wurden [8, 48, 74, 75]. Größere Patientenzahlen, welche mit Iod-131-mIBG bei neuroendokriner Tumorerkrankung therapiert wurden, liegen bisher nur in Form einer Metaanalyse an 537 Patienten (Lewington et al.) vor. Es finden sich bisher keine randomisierten Behandlungsgruppen, welche einen aussagekräftigeren Vergleich zwischen Iod-131-mIBG und Y-90-DOTATOC ermöglichen würden [8, 43, 48, 54, 74, 75].

Einen weiteren möglichen Bias unserer Untersuchung stellen die deutlich unterschiedlichen Zeitpunkte der Radionuklidtherapie (Iod-131-mIBG-Therapie: 4-251 Monate, Y-90-DOTATOC-Therapie: 3-109 Monate) nach Erstdiagnose der Tumorerkrankung dar. Außerdem wurde Iod-131-mIBG durchschnittlich erst nach doppelt so langem Krankheitsverlauf eingesetzt wie Y-90-DOTATOC.

Auch die breite Heterogenität der Tumorentitäten führt zu einer Strukturungleichheit der beiden Patientengruppen, was im Sinne eines Strukturbias Auswirkungen auf die Evidenz der beobachteten Ergebnisse haben

kann. Nur einige zur Iod-131-mIBG-Therapie veröffentlichte Studien verfügen über ein Patientenkollektiv mit einheitlichen Tumorentitäten [64, 70]. Somit erscheint es auf Grund der Seltenheit neuroendokriner Tumoren generell schwierig, ein statistisch voll verwertbares Testkollektiv für diese Behandlungsentität zu finden.

4.2 Nebenwirkungen und Spätfolgen

Das primäre Ziel einer palliativen Tumorthherapie ist die Verbesserung der Lebensqualität des erkrankten Patienten, insbes. Reduktion der Krankheitssymptome sowie eine Verlängerung des Überlebens. Daher sollte die Lebensqualität durch Nebenwirkungen der Behandlung nicht zusätzlich eingeschränkt werden. Eine palliative Therapie ist also nur dann zweckmäßig und effektiv, wenn sie die Symptome der Tumorerkrankung verbessert ohne durch induzierte Nebenwirkungen den Gewinn an Lebensqualität wieder zu gefährden. Somit war die Erfassung der Nebenwirkungen und Spätfolgen der Radionuklidtherapie bei neuroendokrinen Tumoren ein wesentliches Ziel dieser Untersuchung.

4.2.1 Nebenwirkungen und Spätfolgen nach Iod-131-mIBG-Therapie

Bei der Therapie mit Iod-131-mIBG können nach Literaturlage akute, subakute und chronische Nebenwirkungen auftreten. Als akute Nebenwirkungen wurden Übelkeit, Erbrechen, Mundtrockenheit und Brustschmerzen beschrieben. Als subakute Nebenwirkungen traten orale Mukositis und Sialadenitis in Erscheinung, während Veränderungen des Blutbilds durch eine mögliche Knochenmarksdepression, Nierenschäden und Schilddrüsenschäden als mögliche chronische Nebenwirkungen gelten [24, 34, 44, 80].

Akute Nebenwirkungen der Iod-131-mIBG-Therapie:

Bei den 14 in dieser Arbeit analysierten Behandlungen mit Iod-131-mIBG traten in 10 Fällen akute Nebenwirkungen auf. Wichtigste Akutnebenwirkung in der stationären Woche nach Radionuklidgabe waren abdominelle Schmerzen in 6 Fällen. Außerdem traten bei je 2 Patienten Übelkeit bzw. Diarrhöe, in einem Fall Übelkeit und starkes Schwitzen, sowie in 4 Fällen eine durch die begleitende Infusionstherapie bedingte Elektrolytverschiebung auf. In der Hälfte der Fälle mussten diese Nebenwirkungen behandelt werden. Ein Patient verstarb kurz nach der Therapie an einer kardialen Metastasierung und kann daher nicht als akute Komplikation der Iod-131-mIBG-Therapie gewertet werden.

In einer Untersuchung an 98 Karzinoidpatienten von Safford et al. traten nur in 4 Fällen (4 %) behandlungsbedürftige Nebenwirkungen der mit durchschnittlich 14800 MBq durchgeführten Iod-131-mIBG-Therapie auf, welche klinisch behandelt werden mussten. Zwei Patienten (2 %) verstarben unter der Therapie, als Todesursachen wurden ein Myokardinfarkt und eine Aspirationspneumonie angegeben [64]. In einer zweiten Untersuchung an 33 Tumorpatienten nach Iod-131-mIBG-Therapie berichteten Safford et al., dass bei 6 % der Patienten Übelkeit und Erbrechen und bei 3 % der Patienten ein Herpes Zoster in Folge der Therapie aufgetreten waren. In 9 % der Behandlungen verstarben die Patienten im Verlauf der Therapie [63].

Rose et al. berichteten 2003, dass bei 20 % der 19 behandelten Patienten eine so starke Übelkeit bzw. Erbrechen auftrat, dass die Patienten die Nahrungsaufnahme verweigerten. Weitere 33 % der Patienten berichteten über Erbrechen im Zeitraum von 24 Stunden nach der Therapie. Bei 16 % der Patienten trat eine therapiebedürftige Hypertonie während der Therapieinfusion auf, in je ebenfalls 16 % trat in Folge der Therapie eine Parotitis bzw. ein Herpes Zoster auf und in 11 % fand sich posttherapeutisch ein Flush. Jeweils ein Patient (5 %) erkrankte nach der Therapie an einer Pneumonie bzw. an einer Bakteriämie [59].

In den zwei Studien von Safford et al. ist im Vergleich zur Studie von Rose et al. und dem Ergebnis der vorgelegten Auswertung ein sehr geringes Aufkommen von unerwünschten Wirkungen festgestellt worden. Während die akute

Nebenwirkungsrate der Radionuklidtherapie in Tübingen und bei Rose jeweils bei über 65 % der behandelten Patienten lag, war sie bei Safford et al. jeweils unter 10 %. Lediglich die Art der unerwünschten Wirkungen, meist Übelkeit und andere Gastrointestinalbeschwerden war ähnlich. Als mögliche Ursachen dieser Unterschiede kommt neben einer unterschiedlichen Datenerfassung oder – gewichtung auch der prätherapeutische Gesundheitszustand der behandelten Patienten in Betracht. Das Tübinger Patientengut zeichnet sich durch ein sehr spätes Stadium der Erkrankung und damit einen schlechteren Allgemeinzustand aus, was das Auftreten von Nebenwirkungen begünstigen könnte. Auch der Einfluss unterschiedlich großer Tumormassen und unterschiedlich dosierter Radiopharmazeutika könnte für die genannten Unterschiede verantwortlich sein. Dies gilt prinzipiell auch für die Dosierung des nicht-radioaktiven mIBG, da Hinweise bestehen, dass Metaiodbenzylguanidin (mIBG) indirekt sympathomimetisch wirkt [26] und auch zu Nierenschäden führen kann [38]. Im Unterschied zu den oben genannten Untersuchungen traten die akuten Nebenwirkungen in Tübingen zwar bei einem sehr großen Prozentsatz der behandelten Patienten auf, jedoch war die Ausprägung der akuten Nebenwirkungen im Vergleich zu o.g. Untersuchungen eher mild; schwere akute Nebenwirkungen wie Herpes Zoster oder andere schwere Infektionen wurden in Tübingen nicht beobachtet. Eventuell beruht dieser Unterschied in der Gewichtung der akut nach der Radionuklidbehandlung aufgetretenen Beschwerden. So wurden in Tübingen auch eher milde Begleiterscheinungen, wie z.B. die in Tübingen besonders häufig genannten, in anderen Untersuchungen jedoch kaum aufgelisteten akut nach der Behandlung aufgetretenen Bauchschmerzen als akute Nebenwirkungen klassifiziert. Insgesamt könnten akute Bauchschmerzen nach Radionuklidtherapie durchaus eine akute Nebenwirkung sein, da es sich z.B. um beginnende Wirkungen des Radionuklids in den Tumorealen handeln könnte, welche im Tübinger Patientenkollektiv häufig auf die Leber ausgedehnt waren. Somit muss von einer gewissen Wahrscheinlichkeit akuter Nebenwirkungen durch die Iod-131-mIBG-Therapie ausgegangen werden. Es kann vor allem zu akuten gastro-intestinalen Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen und Durchfall

sowie zu akuten Schmerzen und Infektionen nosokomialer Art kommen. Es wurde auch vereinzelt von Todesfällen unter Therapie berichtet. Die Wahrscheinlichkeit akuter Nebenwirkungen ist zwischen 10 % und 60 % anzusetzen. Es empfiehlt sich daher, ähnlich wie bei der Chemotherapie eine Emesis-Prophylaxe in Form von prätherapeutisch verabreichtem Ondansetron o.ä. zur Verhinderung/Eindämmung der akuten gastro-intestinalen Nebenwirkungen zu verabreichen.

Hämatotoxizität der Iod-131-mIBG-Therapie:

Bei den hier ausgewerteten Behandlungen trat nach der ersten posttherapeutischen Woche bei 5 von 14 Patienten ein nach WHO verschlechterter Lymphozyten- und ebenfalls bei 5/14 Patienten ein nach WHO verschlechterter Hämoglobinwert auf. Im Laufe eines Jahres nach Therapie fand sich bei 3/14 Patienten ein nach WHO verschlechterter Lymphozyten-, bei 5/14 ein nach WHO verschlechterter Leukozyten-, bei 3/14 ein nach WHO verschlechterter Thrombozyten- und bei 5/14 ein nach WHO verschlechterter Hämoglobinwert. Statistisch signifikant für ein repräsentatives Kollektiv unter Beachtung der Alphaadjustierung bei multipler Testung war jedoch keines dieser Ergebnisse. Die posttherapeutisch verschlechterten Leukozytenwerte fanden sich bei Therapien mit über dem Durchschnitt liegenden Radioaktivitätsmengen, auch die verschlechterten posttherapeutischen Thrombozytenwerte wurden bei höher dosierten Therapien festgestellt. Die posttherapeutische Verschlechterung der Lymphozyten und des Hämoglobins korrelierte nicht mit der Radioaktivitätsmenge.

Insgesamt zeigte sich bei 10/17 (71 %) der Therapien eine nach WHO relevante Verschlechterung der Blutbildungsleistung in mindestens einem Blutbildungsparameter.

Safford et al. berichtete 2004, dass in seiner Untersuchung bei 10 von 98 Patienten (10 %) eine Panzytopenie und bei 3 von 98 Patienten (3 %) eine Thrombozytopenie nach Therapie auftrat. Diese Befunde waren nicht abhängig von der kumulativ verabreichten Radioaktivitätsmenge [64]. In einer früheren Publikation dieser Arbeitsgruppe wurde der Anteil der Patienten mit

Knochenmarkssuppression nach Iod-131-mIBG-Therapie mit 12 % angegeben [63].

Rose et al. stellten 2003 bei 12 Phäochromozytom-Patienten, die mit Iod-131-mIBG therapiert worden waren, fest, dass nach 79 % der Therapien eine Thrombopenie Grad 3 nach WHO und bei den übrigen 21 % eine Thrombopenie Grad 1-2 nach WHO auftrat. Bei 26 % der erfolgten Therapien trat im Verlauf eine Neutropenie Grad 1-2, in 53 % eine Neutropenie Grad 3 und in 19 % eine Neutropenie Grad 4 auf. Es fand sich kein Zusammenhang zwischen kumulativ verabreichter Radioaktivitätsmenge und Auftreten bzw. Schwere der hämatologischen Nebenwirkungen [59].

Sywak et al. verglichen die Ergebnisse zweier unterschiedlicher Zentren bezüglich der Iod-131-mIBG-Therapie bei Tumorpatienten miteinander und berichten, dass posttherapeutisch in einem der beiden Zentren bei 30 % der behandelten Patienten eine Thrombozytopenie Grad 1 oder 2 nach WHO festgestellt wurde [70].

2004 untersuchten Nguyen et al. das Follow-Up bei 5 Patienten mit Iod-131-mIBG-Therapie. Sie stellten bei einem Patienten, der einen sehr schnell wachsenden Tumor aufwies, während des zweiten Therapiezyklus eine Panzytopenie fest [42].

Die publizierten hämatotoxischen Nebenwirkungen erscheinen sehr unterschiedlich in Bezug auf Stärke und Anzahl der betroffenen Patienten. Die Tübinger Daten liegen bis auf die Ergebnisse von Rose geringfügig über den bisher publizierten Nebenwirkungsraten. Alle aufgeführten Publikationen basieren jedoch auf kleinen Kollektiven, die nicht randomisiert wurden. Eine statistische Auswertung erreicht somit keine hohen Evidenz-Grade. Generell scheint die Iod-131-mIBG-Therapie bei möglicherweise bis zu einem Drittel der Patienten zumindest kurzfristig hämatotoxische Nebenwirkungen zu bewirken. Inwieweit die Knochenmarkssuppression über einen längeren Zeitraum fortbesteht, lässt sich anhand der vorliegenden Daten jedoch beurteilen, da alle Patienten an einer schweren und progredienten, systemisch konsumierenden Tumorerkrankung litten, welche zu einer Knochenmarksschädigung führen

kann. Die nach Ablauf eines Jahres nach Therapie noch bestehende oder progrediente Knochenmarkstoxizität kann somit auch krankheitsbedingt sein. Ein sicherer Zusammenhang zwischen der verabreichten kumulativen Radioaktivitätsmenge und dem Auftreten bzw. der Stärke der erfassten Nebenwirkungen konnte im Tübinger Patientenkollektiv nicht nachgewiesen werden. Auch Rose (2003) und Safford (2004) konnten keinen Zusammenhang zwischen kumulativer Radioaktivitätsmenge und Stärke bzw. Häufigkeit der Knochenmarkstoxizität finden, so dass neben der Radionuklidtherapie auch andere Ursachen in Betracht gezogen werden müssen (progredienter Verlauf der Tumorerkrankung, s.o.). Nach diesen Ergebnissen dürfte die Iod-131-mIBG-Therapie daher i.d.R. nur zu einer eher kurzfristigen Schädigung des Knochenmarkes führen.

Nephrotoxizität der Iod-131-mIBG-Therapie:

Nach 2 der 14 Therapien trat im Laufe eines Jahres eine neue oder zunehmende Einschränkung der Nierenfunktion auf. Einer der beiden Fälle war reversibel, ein Zusammenhang zwischen Radioaktivitätsmenge und dem posttherapeutischen Kreatininabfall war nicht erkennbar.

In der Dissertationsschrift von D. Zimmermann wurde die Wirkung der Iod-131-mIBG-Therapie bei Kindern mit Neuroblastomen untersucht. Eines der 32 behandelten Kinder zeigte im Verlauf nach Iod-131-mIBG-Therapie eine neu aufgetretene Niereninsuffizienz Grad 1 [80]. Bereits frühere Studien bei Kindern mit Neuroblastomen berichteten über neu aufgetretene Nierenschäden bis Grad 3 nach Iod-131-mIBG-Therapie und zusätzlicher Hochdosischemotherapie und/oder Immuntherapie [36].

Somit scheint die Iod-131-mIBG-Therapie in seltenen Fällen eine Nephrotoxizität zu bedingen. Da alle oben beschriebenen Patientenkollektive auf Grund ihrer Tumorerkrankung bereits vor der Iod-131-mIBG-Therapie potentiell nephrotoxische Medikamente anderer Art erhalten hatten, kann eine unerkannte Nierenvorschädigung nicht ausgeschlossen werden. Somit ist es denkbar, dass eine vorbestehende, jedoch unerkannte Nierenschädigung durch eine Iod-131-mIBG-Therapie verstärkt wurde, so eine vorangehende

nephrotoxische Behandlung als Risikofaktor für eine Iod-131-mIBG-induzierte Nephrotoxizität angesehen werden kann. Es gibt bisher jedoch keine sicheren Hinweise, dass die kumulativ verabreichte Radioaktivitätsmenge einen Einfluss auf die Häufigkeit späterer Nierenschäden haben könnte.

Schilddrüsentoxizität der Iod-131-mIBG-Therapie:

Der TSH-Spiegel als Marker für eine mögliche radiogene Schilddrüsenfunktionsstörung wurde nur bei wenigen Patienten erfasst. Bei 4 der 6 posttherapeutisch kontrollierten Patienten stieg der TSH-Wert im Vergleich zum prätherapeutischen Wert um durchschnittlich 148 Prozent (33-372 Prozent) an. Der TSH-Normwert wurde jedoch nur bei einem dieser 4 Patienten überschritten. Eine statistische Auswertung war bei diesem geringen Probenumfang nicht zweckmäßig.

Van Santen et al. fanden 2002 nach der Iod-131-mIBG-Therapie von Kindern mit Neuroblastomen, trotz prophylaktischer medikamentöser Schilddrüsenblockade, Hypothyreosen bei 16 der 25 bis zum Ende des Beobachtungszeitraums überlebenden Kindern als Spätfolge der Radionuklidtherapie [73]. D. Zimmermann stellte 2006 bei mit Iod-131-mIBG therapierten Kindern, die an Neuroblastomen erkrankt waren, ebenfalls fest, dass trotz ausreichender medikamentöser Schilddrüsenblockade 19 % der Kinder einen posttherapeutischen TSH-Anstieg aufwiesen. Eines von 32 Kindern wurde im weiteren Verlauf L-Thyroxin-Substitutionsbedürftig [80]. Somit gibt es sowohl in der Literatur als auch bei den in Tübingen behandelten Patienten Hinweise auf eine Schilddrüsentoxizität nach Iod-131-mIBG-Therapie, die auch trotz ausreichender prophylaktischer Schilddrüsenblockade nicht vollständig verhindert werden kann. Vor diesem Hintergrund erscheint es empfehlenswert, die TSH-Spiegel der mit Iod-131-mIBG behandelten Patienten mit neuroendokrinen Tumoren im Verlauf nach Therapie systematisch zu kontrollieren.

4.2.2 Nebenwirkungen und Spätfolgen nach Y-90-DOTATOC-Therapie

Aus der perkutanen Strahlentherapie (NCRPM - National Council on Radiation Protection and Measurements) gibt es für die Nieren einen dosislimitierenden Grenzwert. Hiernach scheinen ab der kumulativen Dosis von 23 Gy bei 1-5 % der behandelten Patienten nach 5 Jahren mit Sicherheit schädliche Effekte aufzutreten [28].

Bisher sind ähnlich verlässliche Daten für eine systemische Therapie mit Radionukliden nicht verfügbar. Die Dosisleistung ist jedoch bei der Radionuklidtherapie im Vergleich zur perkutanen Strahlentherapie signifikant niedriger [37]. Somit können die Nieren bei der systemischen Radionuklidtherapie möglicherweise eine höhere Dosis als bei der perkutanen Strahlentherapie tolerieren, bis vergleichbare Nierenschäden auftreten [3]. Auch das Knochenmark scheint ab einer bisher noch nicht zuverlässig definierten kumulativen Dosis durch das Radiopharmakon geschädigt zu werden. Bodei et al. ermittelten in ihrer Untersuchung an 40 Patienten 5.18 GBq als die maximal vom Knochenmark bei einem Therapiezyklus tolerierte Radioaktivitätsmenge, oberhalb der eine schwere Knochenmarkstoxizität auftreten kann [7]. Es gibt bisher keine Berichte darüber, dass noch andere Organe wie z.B. die Milz durch das Radiopharmakon geschädigt worden wären.

Akute Nebenwirkungen der Y-90-DOTATOC-Therapie:

Bei 9 der 17 in Tübingen mit Y-90-DOTATOC behandelten Patienten traten in der ersten Woche nach Therapie akute Nebenwirkungen auf. In 6/17 kam es zu Übelkeit, in ebenfalls 6/17 traten Elektrolytverschiebungen als Folge der Infusionen auf und in 4/17 Schmerzen. 5 der 9 Patienten mit akuten Nebenwirkungen mussten medikamentös behandelt werden. Ein Patient, der in Tübingen nur für die Y-90-DOTATOC-Therapie vorbereitet, schließlich aber in Basel therapiert wurde, verstarb dort akut unter der Therapie.

Paganelli et al. stellten bei ihren 87 mit Y-90-DOTATOC behandelten Patienten in ungefähr der Hälfte der Fälle eine gastrointestinale Toxizität (Erbrechen und Übelkeit) Grad 1-2 kurz nach der Therapie fest [53]. Waldherr et al. berichten in

ihrer ersten Untersuchung über die Y-90-DOTATOC-Therapie an 41 Tumorpatienten, dass bei 27 % der Patienten Übelkeit, Erbrechen und Flushanfalle Grad 1 auftraten [74]. In der zweiten Untersuchung der Gruppe Waldherr et al. an 39 Patienten trat während der Y-90-DOTATOC-Therapie bei 48 % der Patienten Übelkeit und in 29 % Erbrechen auf. Nach den Therapiezyklen fand sich in 33 % eine Übelkeit Grad 1-2 nach WHO und in einem von 39 Fällen eine Übelkeit von WHO-Grad 3 [75].

Die Rate akuter Nebenwirkungen der in Tübingen mit Y-90-DOTATOC therapierten Patienten entspricht damit den Ergebnissen anderer Studien. Es muss mit akuten Nebenwirkungen in ca. der Hälfte der Fälle gerechnet werden, wobei Übelkeit und Erbrechen im Vordergrund stehen. Somit erscheint bei der Radionuklidtherapie mit Y-90-DOTATOC, ähnlich wie bei der herkömmlichen Chemotherapie, eine prophylaktische antiemetische Therapie empfehlenswert zu sein.

Hämatotoxizität der Y-90-DOTATOC-Therapie:

Bei 4 von 17 in Tübingen durchgeführten Behandlungen mit Y-90-DOTATOC zeigte sich nach einer posttherapeutischen Woche ein nach WHO verschlechterter Lymphozytenwert, der in seinem durchschnittlichen Abfall um 30 Prozent im Vergleich zum prätherapeutischen Wert mit $p=0,002$ signifikant war. Im Einzelfall trat auch ein nach WHO verschlechterter Hämoglobinwert auf.

Im Laufe eines Jahres nach Therapie fand sich bei 4/17 Therapien ein nach WHO verschlechterter Lymphozyten-, bei 3/17 ein nach WHO verschlechterter Leukozyten-, bei 2/17 ein nach WHO verschlechterter Thrombozyten- und bei 6/17 ein nach WHO verschlechterter Hämoglobinwert. Statistisch signifikant für ein repräsentatives Kollektiv unter Beachtung der Alphaadjustierung bei multipler Testung war jedoch nur der Lymphozytenabfall eine Woche nach Y-90-DOTATOC-Therapie.

Insgesamt zeigte sich bei 14/17 (82 %) der Therapien eine nach WHO relevante Verschlechterung der Blutbildungsleistung in mindestens einem Blutbildungsparameter.

Hinweise für einen Zusammenhang zwischen der Höhe der verabreichten Radioaktivitätsmenge und den posttherapeutisch nachweisbaren Blutbildveränderungen fanden sich bei den Leukozytenwerten und den Hämoglobinwerten.

Paganelli et al. stellten bei 43 % der 87 untersuchten Tumorpatienten im Verlauf nach Y-90-DOTATOC-Therapie eine reversible Leuko- und/oder Thrombopenie Grad 2 nach WHO fest [54]. Waldherr et al. berichteten 2001, dass 22 % ihrer Patienten im Verlauf nach Therapie eine Lymphozytopenie Grad 1, 7 % eine Lymphopenie Grad 2 und 5 % eine Lymphozytopenie Grad 3 zeigten. Die Lymphozytenwerte normalisierten sich nach 3-4 Wochen wieder. Nach dem dritten Therapiezyklus trat bei 5 % der Patienten bei schon vorbestehender Anämie und Thrombozytopenie Grad 2 eine Verschlechterung dieser beiden Parameter auf Grad 3 auf. Verschlechterungen der ebenfalls kontrollierten Schilddrüsenparameter wurden nicht festgestellt [74]. Waldherr et al. stellte 2002 in ihrer zweiten Publikation fest, dass von 39 behandelten Patienten 61 % eine Lymphozytopenie nach der Therapie entwickelten. In 8 % der Fälle lag eine Lymphozytopenie Grad 4, in 15 % eine Lymphozytopenie Grad 3 und in 38 % eine Lymphozytopenie Grad 1 oder 2 vor. Die Lymphozytenwerte normalisierten sich innerhalb 3-4 Wochen wieder. Bei 51 % der behandelten Patienten konnte außerdem eine reversible Anämie festgestellt werden. 3 % der Patienten entwickelte eine Anämie Grad 3, 48 % eine Anämie Grad 4. 15 % der Patienten entwickelten außerdem eine Thrombozytopenie Grad 1-2. Eine Schilddrüsentoxizität wurde nicht festgestellt [75].

Die Y-90-DOTATOC-Therapie führte posttherapeutisch bei allen bisher publizierten Studien sowie bei dem in Tübingen therapierten Patienten-Kollektiv zu einem deutlich messbaren Lymphozytenabfall, welcher sich vor allem im Zeitraum von einer Woche bis 3 Monate nach Therapie manifestierte. Da Lymphozyten als empfindlichster Marker für radiogen bedingte Knochenmarksschäden betrachtet werden, muss somit von einer Knochenmarkstoxischen Wirkung des Radiopharmakons ausgegangen werden. Teilweise normalisierten sich die Lymphozytenwerte nach Therapie wieder, zum Teil wurden aber auch im weiteren Verlauf weitere oder verstärkte

Lymphopenien festgestellt. Ob diese weiteren, statisch nicht signifikanten Lymphozytenabfälle durch die vorangegangene Radionuklid-Therapie oder eher durch den progredienten Krankheitsverlauf bedingt sind, lässt sich anhand der vorliegenden Daten nicht zuverlässig bestimmen. Es ist jedoch anzunehmen, dass der generalisierte Tumorprogress vieler Patienten in Form einer Tumoranämie einen wesentlichen Anteil an der spät auftretenden Lymphopenie/Anämie hatte.

Neben dem Abfall der Lymphozyten konnte in allen Publikationen wie auch bei dem in Tübingen behandelten Patientenkollektiv ein im Vergleich zu den Lymphozyten schwächerer Abfall des Hämoglobins und der Thrombozyten festgestellt werden, was kurzfristig als Nebenwirkung der Therapie, langfristig jedoch eher als Komplikation der Tumorerkrankung interpretiert werden kann. Inwieweit die Höhe der verabreichten Therapieradioaktivität mit möglichen Knochenmarksschäden korreliert, kann nach den vorliegenden Daten noch nicht sicher beurteilt werden. Es gibt lediglich Hinweise, dass stärkere Dosen auch zu einer stärkeren Knochenmarkstoxizität führen könnten.

Somit muss wahrscheinlich in 20-60 % der Fälle nach Therapie mit einer radiogenen Lymphopenie und mit geringerer Wahrscheinlichkeit mit einer Verminderung anderer Blutzellen gerechnet werden. Besteht schon prätherapeutisch eine Knochenmarksinsuffizienz, so kann diese durch die Therapie zumindest passager verschlechtert werden.

Nephrotoxizität der Y-90-DOTATOC-Therapie:

Um eine Nephrotoxizität zu erkennen, wurde bei den behandelten Patienten der Kreatininwert kontrolliert und die Funktion der Nieren szintigraphisch überwacht. Bei 4 der 17 Behandlungen trat auf Basis des Kreatininwertes im Laufe des ersten posttherapeutischen Jahres eine neue oder zunehmende Funktionsstörung der Nieren auf. Nur bei einem dieser Fälle wurde schon bei der prätherapeutischen Nierenszintigraphie eine relevante Parenchymretention festgestellt. Es konnten jedoch keine sicheren Hinweise für eine Dosisabhängigkeit der posttherapeutisch beobachteten Nierenfunktionsstörungen gefunden werden.

Der im Rahmen der Nierenzintigraphie erfasste TER-MAG-Wert bei den mit Y-90-DOTATOC behandelten Patienten zeigte nach einem initialen Abfall um bis zu 20 Prozent 9 Monate nach Therapie wieder eine Erholung auf 97 Prozent des Ausgangswertes.

Die nierenzintigraphisch erfasste Impulsanstiegssumme zeigte bei 4 der 17 Therapien bzw. 3 der 14 Patienten einen posttherapeutischen Abfall um 25 %. Betrachtet man das Verhältnis der posttherapeutisch nach WHO-Skala beobachteten Nephrotoxizität mit der Höhe der durchschnittlich verabreichten Radioaktivitätsmenge, so lässt sich kein Zusammenhang feststellen, da eine Nephrotoxizität bei Therapien mit eher niedriger verabreichter Radioaktivität auftrat.

Barone et al. untersuchten 2004 die nephrotoxischen Effekte einer Y-90-DOTATOC-Therapie bei 18 Patienten. Die Kreatinin-Clearance und das Serumkreatinin wurden für den Zeitraum von knapp 3 Jahren alle 6 Monate bestimmt. Dabei fand sich nach der Radionuklidtherapie bei 12 der 18 Patienten (66 %) ein Abfall der Kreatinin-Clearance um weniger als 20 % pro Jahr. Bei 5 der 18 Patienten (28 %) fiel die Creatinin-Clearance um mehr als 20 % pro Jahr, der durchschnittliche Abfall der Kreatinin-Clearance im ganzen Kollektiv betrug 15 % pro Jahr. Es stellte sich heraus, dass es keine Korrelation zwischen der von den Nieren absorbierten Strahlendosis und dem langfristigen Abfall der Kreatinin-Clearance gab, es fand sich jedoch eine starke Korrelation zwischen der kalkulierten effektiven Dosis und dem langfristigen Abfall der Kreatinin-Clearance. Barone et al. kamen daher zu dem Schluss, dass die Nephrotoxizität nach Y-90-DOTATOC-Therapie dosisabhängig sei [3].

Valkema et al. (2005) stellten einen durchschnittlichen Abfall der Kreatinin-Clearance um 7 % pro Jahr nach Therapie mit Y-90-DOTATOC fest. 11 der 28 Patienten (39 %) hatten einen Abfall der Kreatinin-Clearance von mehr als 15 % pro Jahr. Valkema et al. brachten dies mit wiederholten Therapien und Begleiterkrankungen mit möglicher (z.B. Diabetes) in Verbindung [72].

Paganelli et al. berichteten 2003, dass nur 2 von 87 mit Y-90-DOTATOC behandelten Tumorpatienten (2 %) eine reversible Grad 1 Nephrotoxizität zeigten [54].

Waldherr et al. konnten 2001 bei 41 mit Y-90-DOTATOC behandelten Tumorpatienten keine relevante Nierentoxizität feststellen [74]. In einer zweiten Studie stellte Waldherr et al. 2002 fest, dass nach dem vierten Therapiezyklus bei einem der 39 behandelten Patienten (3 %) der Kreatininwert irreversibel um 130 % im Vergleich zur Baseline angestiegen war. Dies entsprach einer Nephrotoxizität Grad 2 [75].

Somit ergibt sich ein nicht ganz einheitliches Bild bezüglich der nephrotoxischen Effekte einer Y-90-DOTATOC-Therapie. Während in drei der oben aufgeführten Untersuchungen nur in Einzelfällen Nierenschädigungen auftraten, wurde in zwei weiteren Publikationen wie auch in Tübingen eine deutlich nephrotoxische Wirkung bei 20-40 % aller behandelten Patienten festgestellt. Hervorzuheben ist hierbei jedoch, dass bei allen in Tübingen aufgetretenen Nephrotoxizitäten schon prätherapeutisch eine Vorschädigung der Nieren in Form einer nierenszintigraphisch nachgewiesenen Parenchymretention nachzuweisen war. Somit könnte eine prätherapeutische Parenchymretention möglicherweise als Indikator für eine posttherapeutisch zu erwartende weitere Nierenschädigung dienen.

Auch in der Publikation von Valkema et al. werden prätherapeutisch bestehende Vorschäden der Nieren durch Radionuklid-, Chemotherapien oder Begleiterkrankungen wie Diabetes mellitus als Risikofaktor für posttherapeutisch zu erwartende, weitergehende Nierenschädigungen diskutiert. Auch der Zusammenhang mit der applizierten Radioaktivitätsmenge ist noch nicht definitiv geklärt. So scheint nach Barone et al. (2004) für das Auftreten irreversibler Nierenschäden weniger die von den Nieren absorbierte kumulative Strahlendosis als die kalkulierte effektive Dosis verantwortlich zu sein. Bei vorbestehender Nierenschädigung sollte die Indikation zur Y-90-DOTATOC-Therapie eher zurückhaltend gestellt werden. So erreichte die Patientin Nr. 9 nach ihrer zweiten Y-90-DOTATOC-Therapie nur noch eine kurze klinische Stabilität, während es zu einer progredienten Nierenschädigung kam, die eine weitere palliative Chemotherapie erschwerte. Es wird zu prüfen sein, ob eine prätherapeutisch in der Szintigraphie festgestellte

Parenchymretention der Nieren ein besserer Indikator für drohende Nierenschäden sein könnte als der prätherapeutische Kreatininwert.

4.3 Ansprechen des Tumors auf die Radionuklidtherapie

Ziel der palliativen Radionuklidbehandlung metastasierter neuroendokriner Tumoren ist eine klinische Symptombesserung des Patienten sowie eine Stabilisierung der Tumorprogression.

4.3.1 Ansprechen der Iod-131-mIBG-Therapie

Klinisches und morphologisches Tumoransprechen nach Iod-131-mIBG-Therapie:

Bei den Iod-131-mIBG-Therapien wurden die Zielvorgaben in dieser Untersuchung nur teilweise erreicht.

Eine klinische Stabilisierung zeigte sich bei 5 der 14 durchgeführten Therapien mit einer durchschnittlichen Dauer von 2,4 Monaten, eine morphologische Stabilisierung bei 8 der 14 durchgeführten Therapien mit einer durchschnittlichen Dauer von 1,9 Monaten. Ein gesichertes morphologisches Ansprechen fand sich lediglich bei einer der durchgeführten Therapien. Die projizierte Berechnung ergab für dieses Patientenkollektiv ein mögliches klinisches Ansprechen von 2,7 Monaten, sowie ein mögliches morphologisches Ansprechen von 5 Monaten.

Bongers et al. fanden in ihrer Studie an 12 mit Iod-131-mIBG therapierten Patienten, welche an Neuroendokrinen Tumoren erkrankt waren, ein klinisches Ansprechen in 65 %, sowie eine morphologisch messbare Tumorreduktion in 15 % [9]. Lewington et al. berichteten 2003 in ihrer Metaanalyse über 537 europaweit mit Iod-131-mIBG behandelte Patienten.

Das gesicherte morphologische Ansprechen lag bei 30 %, das subjektive klinische Ansprechen lag bei 52 %. Außerdem wurde in 38 % ein biochemisches Ansprechen festgestellt [43].

Safford et al. untersuchten 2003 eine Gruppe von 33 Patienten mit Phäochromozytom oder Paragangliom retrospektiv nach Iod-131-mIBG-Therapie. Sie stellten eine klinische Besserung in 86 %, eine biochemische Besserung in 50 % sowie eine morphologische Tumorverkleinerung in 38 % fest [63].

Eine Studie aus dem Royal Liverpool University Hospital an 12 mit Iod-131-mIBG behandelten Patienten mit Karzinoiden ergab, dass 83 % der Patienten eine Symptombesserung angaben. 17 % zeigten ein gesichertes morphologisches Ansprechen, 75 % mindestens eine morphologische Stabilisierung der Tumorerkrankung 6 Monate nach der Therapie.

Die Ergebnisse der in Tübingen mit Iod-131-mIBG behandelten Patienten liegen teilweise unter diesen Erfolgsquoten. Möglicherweise spielt der späte Therapiezeitpunkt unserer Patienten mit durchschnittlich 100 Monaten nach Erstdiagnose und die in 93 Prozent der Fälle vor der Therapie vorgefundene diffuse Metastasierung hierbei eine Rolle. Auch die teilweise kurze Überlebenszeit von durchschnittlich 20 Monaten nach Therapie, sowie die hohe Zahl der im ersten Jahr nach Therapie verstorbenen Patienten von 42 % (6 von 14 Patienten) lassen auf einen sehr späten Therapiezeitpunkt im Krankheitsverlauf schließen. Ebenso wie die bisher publizierten kleinen und sehr heterogenen Patientenkollektive könnten auch frühere palliative Therapien, wie z.B. Chemotherapien Einfluss auf das Gesamtüberleben der Patienten gehabt haben.

Biochemisches Ansprechen nach Iod-131-mIBG-Therapie:

Der Tumormarker NSE, der zur Untersuchung des biochemischen Ansprechens der Tumorerkrankung auf die Iod-131-mIBG-Therapie bei 9 der 14 Therapien bestimmt wurde, stieg im Laufe eines Jahres bei $\frac{2}{3}$ der untersuchten Patienten deutlich an. Bei $\frac{1}{3}$ der Patienten fiel der Laborwert deutlich ab oder blieb konstant und wurde daher als mögliches Ansprechen gewertet. Es fand sich

jedoch kein Zusammenhang zwischen dem biochemischen und dem morphologischen bzw. klinischen Ansprechen.

Nguyen et al. berichteten 2004 von einem deutlichen 5-HIAA oder NSE-Abfall in 21 % der mit Iod-131-mIBG oder In-111-Pentetreotide behandelten Patienten [42]. Safford et al. publizierte 2004, dass bei 56 von 98 Patienten nach Iod-131-mIBG-Therapie der HIAA-Level im Urin um durchschnittlich 28 % gefallen sei und in 37 % um mehr als die Hälfte des Ausgangswertes zurückgegangen sei. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen biochemischem Ansprechen und verbessertem Überleben fand sich jedoch nicht [64]. 2003 wurde in einer weiteren Untersuchung von Safford et al. berichtet, dass in 60 % der behandelten 20 Patienten eine Reduktion des jeweiligen Tumormarkers um mehr als die Hälfte, jedoch nur bei dem Tumormarker VMA ein signifikanter Abfall gemessen worden war [63]. Rose et al. stellten 2003 bei 5 von 12 Patienten (42 %) mit Phäochromozytom, welche mit Iod-131-mIBG behandelt worden waren, eine deutliche Abnahme der im Urin gemessenen Katecholaminwerte fest [59].

Iod-131-mIBG scheint somit in Übereinstimmung mit den morphologischen und klinischen Ergebnissen eine tumortoxische Wirkung zu haben, die im Abfall von biochemischen Tumormarkern gemessen werden kann. Während die Rate des gesicherten morphologischen Ansprechens in Tübingen mit 57 % über der Rate des biochemisch gemessenen Ansprechens liegt, entspricht die Rate der Patienten mit gesichertem klinischen Ansprechen mit 38 % dem Prozentsatz der Patienten mit posttherapeutisch messbar rückläufigen Tumormarkern.

In Tübingen und bei Nguyen [42] wurde NSE bestimmt, die Ergebnisse des biochemischen Ansprechens liegen nahe beieinander. In anderen Publikationen wurden VMA oder HIAA im Urin bestimmt. Die dort gemessenen biochemischen Ansprechraten lagen über den Ergebnissen für NSE als Marker. Ob die jeweiligen Tumormarker unterschiedlich empfindlich auf die Iod-131-mIBG-Therapie reagieren oder die unterschiedlichen Ergebnisse dem jeweils behandelten Kollektiv oder dem jeweils unterschiedlichen Studienaufbau zuzusprechen sind, kann nicht sicher bewertet werden.

Überleben nach Iod-131-mIBG-Therapie:

Ziel der Radionuklidtherapie bei inkurablen metastasierten neuroendokrinen Tumoren ist primär die klinische Symptombesserung, dazu natürlich auch die Verlängerung des Überlebens im Vergleich zu nicht behandelten Patienten. Alle behandelten Patienten verstarben im Beobachtungszeitraum. Ein Jahr nach der Therapie lebten noch 43 Prozent der Patienten, die durchschnittliche Überlebenszeit nach Therapie betrug 19,9 Monate. Bezogen auf die Überlebenskurve nach Kaplan-Meier erhält man eine projizierte erwartete durchschnittliche Überlebenszeit von 1,6 Jahren ab dem Therapiezeitpunkt und von 9,9 Jahren ab der Erstdiagnose.

Sywak et al. (2004) publizierte eine Studie über zwei Gruppen mit je 58 Karzinoidpatienten, von denen die eine mit Iod-131-mIBG therapiert wurde, die andere dagegen nicht. Die 3- und 5-Jahresüberlebensrate der behandelten Patientengruppe lag mit 77 % und 63 % über dem Überleben der Kontrollgruppe (56 % und 47 %). Das durchschnittliche Überleben für die behandelte Gruppe lag nach Therapie bei 8,3 Jahren, für die Kontrollgruppe bei 4,1 Jahren. Die Autoren dieser Studie sehen darin Hinweise auf einen Überlebensvorteil mit Iod-131-mIBG behandelter Patienten mit metastasierten Karzinoiden [70].

Die Studiengruppe Safford et al. (2004) behandelte 98 Patienten mit metastasiertem Karzinoid mit Iod-131-mIBG. Das durchschnittliche Überleben nach Therapie lag hier bei 2,3 Jahren. Patienten mit klinischer Besserung nach Therapie hatten ein verlängertes durchschnittliches Überleben von 5,76 Jahren. Morphologisches oder biochemisches Ansprechen beeinflusste das Überleben in dieser Studie nicht, auch der gleichzeitige Einsatz einer Chemotherapie oder einer Octreotidtherapie verlängerte die Überlebenszeit nicht signifikant [64].

2003 untersuchten Safford et al. (2003) retrospektiv 33 Patienten mit metastasiertem Phäochromozytom bzw. Paragangliom, welche mit Iod-131-mIBG therapiert worden waren. Die Patienten wurden im Schnitt 3,7 Jahre nach der Erstdiagnose mit Iod-131-mIBG behandelt. Das durchschnittliche Überleben lag bei 4,7 Jahren nach Therapie bzw. 6,7 Jahren nach Erstdiagnose. Patienten mit symptomatischem oder biochemischem Ansprechen auf die Therapie

wiesen ein signifikant längeres Überleben als Non-Responder auf, Patienten mit morphologischem Ansprechen hatten dagegen kein signifikant längeres Überleben. Patienten, die zusätzlich eine Chemotherapie erhalten hatten, wiesen mit einer durchschnittlichen Überlebenszeit von 12,8 Jahren einen Überlebensvorteil gegenüber Patienten auf, welche nur mit Iod-131-mIBG therapiert worden waren (durchschnittlich 7,3 Jahre) [63].

Nguyen et al. verglichen 2004 das Follow-Up eines Kollektivs aus 20 Patienten, von denen 15 mit Indium-111-Pentetreotide und 5 mit Iod-131-mIBG behandelt worden waren, mit einer Vergleichsgruppe aus 11 Patienten, welche keine Radionuklidtherapie erhalten hatte. Dabei stellte sich heraus, dass die 3-Monatsüberlebensrate bei der mit Radionukliden behandelten Patientengruppe signifikant ($P=0,05$) höher war als in der unbehandelten Vergleichsgruppe. Auch die projizierte Überlebensrate aus der Überlebenskurve nach Kaplan-Meier war während der ersten 15 Monate nach Therapie signifikant höher als in dem unbehandelten Patientenkollektiv.

Im Vergleich zu der Studie Safford et al. (2003) wurden die Patienten in Tübingen erst nach einem doppelt so langen Krankheitsverlauf nach Erstdiagnose mit Iod-131-mIBG behandelt. Dies könnte das zu dem im Vergleich zu anderen Publikationen kurze Überleben nach Therapie erklären. Betrachtet man die Ergebnisse von Nguyen, so scheinen mit Radionukliden behandelte Tumorpatienten bei Ansprechen der Therapie einen Überlebensvorteil gegenüber unbehandelten Patienten zu haben. Neben der insgesamt geringen Patientenzahl dieser Studie erschwert das Mischkollektiv aus Patienten, die teils mit Iod-131-mIBG und teils mit Indium-111-Pentetreotide behandelt wurden, eine exakte Deutung der Ergebnisse dieser Studie.

Somit gibt es Hinweise dafür, dass die Iod-131-mIBG-Therapie bei Ansprechen das Überleben der Patienten verlängert. Ob der Zeitpunkt der Therapie hierbei eine Rolle spielt, kann noch nicht abschließend beurteilt werden. Auch der Einfluss einer multimodalen Therapie mit zusätzlicher Chemo-, Interferon- und/oder Octreotidtherapie auf das Gesamtüberleben der Tumorpatienten ist nicht sicher geklärt. In der Literatur finden sich Studien an kleinen

Patientenkollektiven, in welchen bei einer Kombinationstherapie aus Iod-131-mIBG und Chemotherapie bei Phäochromozytom-Patienten eine additive antiproliferative Wirkung in der palliativen Tumorthherapie beobachtet wurde. Auch eine Kombination aus Interferon und Iod-131-mIBG zeigte zumindest an Zellkulturen gastrointestinaler neuroendokriner Tumoren gewisse additive antiproliferative Effekte [29, 33, 68, 81].

4.3.2 Ansprechen der Y-90-DOTATOC-Therapie

Klinisches und morphologisches Tumoransprechen:

Nach den erhobenen Daten, wurde dieses Ziel durch die Y-90-DOTATOC weitgehend erreicht (klinische Stabilisierung bei 12 der 17 Therapien für durchschnittlich 5,6 Monate, morphologische Stabilisierung bei 15 der 17 Therapien für durchschnittlich 5,3 Monate, gesichertes morphologisches Ansprechen bei 5 der 17 Therapien). Die projizierte Berechnung ergab ein mögliches klinisches Ansprechen von 11,4 Monaten, sowie ein mögliches morphologisches Ansprechen von 11 Monaten.

Waldherr et al. gaben in ihrer Studie mit 39 Patienten, welche an Neuroendokrinen Tumoren erkrankt waren, eine morphologische Stabilisierung bei 92 Prozent und ein gesichertes morphologisches Ansprechen bei 23 Prozent der behandelten Patienten sowie eine symptomatische Besserung bei 63 Prozent der behandelten Patienten an [75]. Paganelli et al. untersuchte den Verlauf nach Y-90-DOTATOC-Therapie an 87 Patienten mit Neuroendokrinen Tumoren und fanden eine morphologische Stabilisierung bei 77 Prozent aller Patienten sowie ein gesichertes morphologisches Ansprechen bei 28 Prozent der Patienten. Der Verlauf der Patienten war durchschnittlich für 14 Monate stabil [54]. Zwischen 1997 und 2002 wurden in Mailand weitere 141 Patienten, welche an Neuroendokrinen Tumoren erkrankt waren, mit Y-90-DOTATOC therapiert. Es fand sich eine morphologische Stabilisierung der Erkrankung bei 76 Prozent sowie ein gesichertes morphologisches Ansprechen bei 26 Prozent der Patienten [7]. In Rotterdam wurden 32 Patienten, welche an

neuroendokrinen Tumoren erkrankt waren, mit Y-90-DOTATOC behandelt. Hier zeigten 19 Prozent ein gesichertes klinisches Ansprechen, der morphologische Tumorverlauf stabilisierte sich bei 73 Prozent der Patienten und bei 50 Prozent der Patienten konnte eine symptomatische Besserung festgestellt werden [14].

Insgesamt ergibt sich für das Therapieergebnis bei den bisher veröffentlichten Studien ein einheitliches Ergebnis, das auch in Übereinstimmung mit den Tübinger Daten steht. Inwieweit die morphologische und auch klinische Stabilisierung im Verlauf nach der Radionuklidtherapie tatsächlich dem Radiopharmakon und nicht dem individuellen klinischen Verhalten des Tumors zugeschrieben werden kann, ist allerdings noch nicht gesichert, da die angewendete Methodik aller bisher veröffentlichter Studien (retrospektiv, kein Vergleichskollektiv) nicht höchste Evidenzgrade erreicht.

Biochemisches Tumoransprechen:

Bei 6 der 17 durchgeführten Y-90-DOTATOC-Therapien wurde neben dem klinischen und morphologischen auch das biochemische Ansprechen der Tumorerkrankung auf die Radionuklidtherapie anhand der Tumormarker NSE und Chromogranin A untersucht. In 2 der 6 Fälle stiegen die biochemischen Marker im Laufe eines Jahres nach Therapie deutlich an, in 3 der 6 Fälle fielen sie ab. Somit zeigte etwa die Hälfte der Patienten ein biochemisches Ansprechen auf die Therapie. In einem Fall wurde ein gemischtes Ansprechen festgestellt, NSE stieg um das achtfache seines Ausgangswertes an, während Chromogranin A um etwa ein Drittel seines Ausgangswertes abfiel.

In einem weiteren Fall wurde der NSE-Wert wenige Tage nach der Therapie kontrolliert, er stieg um das achtfache an, was z.B. auf einen akuten Tumorzerfall hindeuten könnte.

Es zeigte sich kein Zusammenhang zwischen dem biochemischen und dem klinischen oder morphologischen Ansprechen.

In einer Publikation von De Jong et al. wurde von einer vollständigen Normalisierung der Hormonlevel bei den beiden behandelten Insulinomen und dem behandelten Gastrinom berichtet [14]. Allerdings ist hierbei zu beachten,

dass es sich bei den dort bestimmten Hormonen im Gegensatz zu NSE bzw. Chromogranin A um spezifische Syntheseprodukte der Tumoren handelte. Insofern ist dieses Ergebnis mit dem Tübinger Kollektiv nur sehr bedingt vergleichbar.

Im Tübinger Patientenkollektiv lag die Rate des morphologischen Ansprechens mit 88 % und die Rate des klinischen Ansprechens mit 70 % deutlich über dem biochemischen Ansprechen mit 50 %. Ob die Bestimmung der Tumormarker als Parameter für die Beurteilung eines Therapieerfolges herangezogen werden kann, ist somit nicht sicher. Der Unterschied in den Ansprechraten könnte auch durch das kleine, statistisch nicht hohen Evidenzraten entsprechende Patientenkollektiv, oder die interindividuell unterschiedlichen Tumorerkrankungen bedingt sein. Generell ist jedoch davon auszugehen, dass neben einem klinisch und morphologisch messbaren Therapieresultat auch ein biochemisch messbares Therapieansprechen erwartet werden kann.

Überleben nach Y-90-DOTATOC-Therapie:

Primäres Ziel der Radionuklidtherapie bei metastasierten neuroendokrinen Tumoren ist die klinische Symptombesserung der Erkrankung. Ein verlängertes Überleben im Vergleich zu einer nicht behandelten Vergleichsgruppe wäre ein weiteres erwünschtes Resultat, dass die Wirksamkeit der Therapie deutlich unterstreichen würde. Die durchschnittliche projizierte Überlebenserwartung nach Therapie betrug bezogen auf die Überlebenskurve nach Kaplan-Meier 7,7 Jahre ab dem Therapiezeitpunkt und 28 Jahre ab der Erstdiagnose der Tumorerkrankung. Ein Jahr nach Therapie lebten noch 16 der 17 behandelten Patienten.

2001 veröffentlichten Waldherr et al. die Überlebensraten von 41 Tumor-Patienten nach Y-90-DOTATOC-Therapie. Nach 15 Monaten waren 20 % der behandelten Patienten verstorben. Keiner der Todesfälle konnte direkt mit der Radionuklidtherapie in Verbindung gebracht werden, das projizierte und unter Beachtung des 95-Prozent-Konfidenzintervalls bestimmte 2-Jahres-Überleben betrug 76 % (60-92 %) [75]. Waldherr et al. berichteten 2002 in einer weiteren prospektiven Studie, dass 2 der 39 behandelten Patienten innerhalb von 3

Monate nach der Ersttherapie verstarben und ein weiterer Patient kurz nach der dritten Therapie [75].

Die projizierte Überlebenserwartung nach Therapie ist mit 7,7 Jahren in Tübingen für eine progrediente metastasierte Tumorerkrankung im palliativen Therapiestadium relativ lang. Dass diese Überlebenserwartung auch in anderen, ähnlich aufgebauten Studien ermittelt werden konnte, zeigt die ebenfalls hohe projizierte 2-Jahres-Überlebensrate von Waldherr et al. mit 76 %. Der entsprechende Wert der Patienten aus Tübingen lag bei ungefähr 85 %. Allerdings weist die projizierte Überlebenswahrscheinlichkeit seit der Erstdiagnose der Erkrankung mit 28 Jahren auch darauf hin, dass die Krankheit generell einen langsamen Verlauf aufweist.

4.3.3 Vergleich der beiden Therapiegruppen

Vergleicht man die Ergebnisse der beiden Therapiegruppe, so scheint die Y-90-DOTATOC-Therapie in der Nebenwirkungsrate und -schwere, der Dauer des beobachteten und des projizierten klinischen, morphologischen und biochemischen Therapieansprechens sowie der Qualität der beobachteten und projizierten Überlebensrate nach Therapie der Iod-131-mIBG-Therapie überlegen zu sein. Deutlich eingeschränkt wird diese Aussage jedoch durch die niedrige Evidenz der Untersuchungskriterien und die kleinen und nicht nur bezüglich der Therapiezeitpunkte deutlich unterschiedlichen Patientenkollektive. Auch die Heterogenität der behandelten Erkrankungen sowie die Heterogenität der Vor- und Nachbehandlungen schränken die Aussagekraft der erhobenen Daten ein.

Die Hälfte der in Tübingen mit Iod-131-mIBG therapierten Patienten wurde prätherapeutisch auch auf ihren Somatostatinrezeptorstatus untersucht, immerhin zwei Drittel dieser Patienten zeigten eine der Iod-123-mIBG-Szintigraphie vergleichbare Speicherung in den Tumorealen. Somit kommen im Falle der örtlichen Verfügbarkeit beider Radiotherapeutika und fehlenden Kontraindikationen beide Therapieoptionen in Betracht.

4.3.4 Vergleich der Radionuklidtherapie mit anderen systemischen palliativen Therapiemethoden

Vergleicht man die Ergebnisse der dargestellten Veröffentlichungen einschließlich der Ergebnisse aus Tübingen bezüglich des klinischen Ansprechens (bei der Iod-131-mIBG-Therapie: 38-86 %, bei der Yttrium-90-DOTATOC-Therapie: 50-70 %), des morphologischen Ansprechens (Iod-131-mIBG: 30-57 %, Yttrium-90-DOTATOC: 88-90 %) und des biochemischen Ansprechens (Iod-131-mIBG: 33-60 %, Yttrium-90-DOTATOC: 43-100 %) mit den Ergebnissen anderer palliativer Therapien (s. Tabelle 4), so zeigt sich zwar in der klinisch-symptomatischen und biochemischen Wirksamkeit kein großer Unterschied zu Interferon, Somatostatinanaloga, Chemotherapie und Chemoembolisation, die morphologische Wirkung der Radionuklidtherapie ist jedoch den anderen palliativen Therapieansätzen deutlich überlegen.

Betrachtet man die unerwünschten Wirkungen, so treten sowohl nach der Radionuklidtherapie mit Iod-131-mIBG bzw. Y-90-DOTATOC als auch nach der palliativen Therapie mit Interferonpräparaten und Chemotherapeutika je nach Studie unterschiedlich häufig bzw. ausgeprägt teils akute, symptomatische, knochenmarkstoxische und teils auch nephrotoxische Effekte auf. Zusätzlich finden sich teils bedeutsame weitere medikamentenspezifische Nebenwirkungen. So führt Iod-131-mIBG teilweise zu Schilddrüsenschäden und die langfristige Interferontherapie kann zu schwereren psychiatrischen Nebenwirkungen und auch Leberschäden führen.

Versucht man das insgesamt sehr heterogene Nebenwirkungsprofil der o.g. Therapiemodalitäten bezüglich der Therapieverträglichkeit zu vergleichen, so schneidet im Vergleich zur Radionuklidtherapie lediglich die Therapie mit Somatostatin-Analoga deutlich besser ab, da bei dieser bisher neben geringen Blutbildveränderungen lediglich noch das deutlich gehäufte Auftreten von Gallensteinen beobachtet wurde.

Somit ist nach den bisherigen Beobachtungen lediglich die systemische Therapie mit Somatostatin-Analoga nebenwirkungsärmer bzw. besser

verträglich als die Radionuklidtherapie mit Iod-131-mIBG oder Y-90-DOTATOC [2, 4, 5, 17, 20, 22, 47, 51, 61, 64].

Tabelle 4: Vergleich der klinischen, biochemischen und morphologischen Ansprechraten der verschiedenen Therapieformen bei fortgeschrittenen neuroendokrinen Tumoren.

	Klinisches Ansprechen	Biochemisches Ansprechen	Morphologisches Ansprechen
Iod-131-mIBG	38-86 %	33-60 %	30-57 %
Yttrium-90-DOTATOC	50-70 %	43-100 %	88-90 %
Interferon	40-70 %	40-50 %	10-15 %
Somatostatinanaloga	73 %	77 %	3-5 %
Chemotherapie	39 %	25 %	28 %

4.4 Schlussfolgerungen

Die Radionuklidtherapie wird zunehmend zur Palliation bei fortgeschrittenen inkurablen neuroendokrinen Tumorerkrankungen eingesetzt. Nach den bisher vorliegenden Daten scheint die Radionuklidtherapie zu einem deutlich messbaren Ansprechen der morphologischen, biochemischen und klinischen Tumorparameter zu führen sowie anderen palliativen systemischen Therapieansätzen mindestens ebenbürtig oder sogar überlegen zu sein. Ebenso gibt es deutliche Hinweise darauf, dass das Gesamtüberleben der Patienten durch die Radionuklidtherapie positiv beeinflusst wird. Mögliche Nebenwirkungen der Radionuklidtherapie sind akute gastrointestinale Beschwerden, Hämatoxizität und bei Y-90-DOTATOC auch eine mögliche Nephrotoxizität.

Die Y-90-DOTATOC-Therapie scheint nach bisher vorliegenden Daten der Iod-131-mIBG-Therapie überlegen zu sein. Bezüglich der Dosisfindung, der Anwendungsbeschränkungen und nicht zuletzt der Verbesserung der bisher verwendeten Radiopharmaka sind noch weitere Studien nötig. So berichten z.B.

neuere Untersuchungen, dass eine Kombination unterschiedlicher Radionuklide einer verbesserten Wirksamkeit bzw. Verträglichkeit führen könnte.

Aus der Auswertung der retrospektiven Datenerhebung und der Betrachtung der bisherigen Publikationen zu dieser Thematik ergeben sich folgende, noch nicht abschließend geklärte Diskussionspunkte:

- Randomisierte Doppelblindstudien mit Vergleichsgruppen könnten einen evidenteren statischen Therapieerfolg zeigen. Generell sollten nur wenige Parameter getestet werden, um den Alpha-Fehler klein zu halten.
- In einigen Fällen wurden schon nach der ersten Radionuklidtherapie nephrotoxische Schäden beobachtet. Es scheint, als könnte die bei einer prätherapeutisch durchgeführten Nierenzintigraphie festgestellte Parenchymretention als Prädiktor für eine posttherapeutische Nierenschädigung verwendet werden.
- Akute Nebenwirkungen sind bei Iod-131-mIBG-, sowie Y-90-DOTATOC-Therapie häufig, jedoch beherrschbar. Durch eine weiter verbesserte prätherapeutische Medikation könnte eventuell eine bessere Prophylaxe der akuten und chronischen Nebenwirkungen der Radionuklidtherapien erreicht werden, was das primäre Therapieziel, die posttherapeutische Verbesserung der Lebensqualität unterstützen würde.
- In den in Tübingen erfassten Daten scheint Y-90-DOTATOC- der Iod-131-mIBG-Therapie in allen wesentlichen Parametern überlegen. Vermutlich liegt dies jedoch an dem deutlich früheren Therapiezeitpunkt nach Erstdiagnose der mit Y-90-DOTATOC therapierten Patienten.

4.4.1 Stellenwert der Nuklidtherapie bei der Behandlung neuroendokriner Tumoren

Bisher gilt die Radionuklidtherapie neuroendokriner Tumoren als nicht etabliertes Verfahren im Stadium der klinischen Erprobung. Sie kann jedoch auf

Basis der nun vorliegenden Daten durchaus als palliative Therapiealternative für fortgeschrittene Tumoren angesehen werden. Da es in den neueren Publikationen Hinweise darauf gibt, dass eine frühzeitige Radionuklidtherapie bei noch geringer Tumormasse das Therapieergebnis verbessert [40], könnte die Radionuklidtherapie zukünftig - sollte sich in prospektiven Untersuchungen der bisher beobachtete Trend bestätigen und ein entsprechendes Evidenzlevel erreicht werden - auch frühzeitig, d.h. vor Auftreten einer morphologisch nachweisbaren Tumorprogression in Ergänzung zur operativen Therapie eingesetzt werden.

Der Therapie mit Y-90-DOTATOC sollte aufgrund der stärkeren Wirksamkeit der Vorzug vor der Iod-131-mIBG-Therapie gegeben werden, sofern für beide Therapieansätze eine gleichwertige Tumoraффinität gezeigt werden kann und keine Kontraindikationen vorliegen.

4.4.2 Ausblick

In einer Studie der Universitätsklinik Basel ergaben sich für die Lutetium-177-DOTATOC-Therapie nach zuvor durchgeführter Y-90-DOTATOC-Therapie folgende Ergebnisse: Von 27 Patienten zeigten 19 (70 %) ein Ansprechen, es wurde kein signifikanter Kreatinin-Anstieg bzw. keine signifikante Hämoglobin-Abnahme nach der Radionuklidtherapie festgestellt. Lediglich die Thrombozyten fielen nach der Therapie signifikant von durchschnittlich 263000 / Mikroliter auf 197000 / Mikroliter. Die Lu-177-DOTATOC-Therapie wurde in dieser Studie daher als relativ sichere Methode für die Behandlung von Patienten mit Nephro- bzw. Hämatotoxizität nach vorhergehender Y-90-DOTATOC-Therapie vorgestellt [23].

Bei Tierversuchen mit Y-90-DOTATOC und Lu-177-DOTATOC konnte beobachtet werden, dass Y-90-DOTATOC effektiver bei größeren Tumorherden, Lu-177-DOTATOC dagegen effektiver bei kleineren Tumormanifestationen ist [14]. Somit könnte eine Kombination beider

Radiopharmaka oder aber ein gezielter Einsatz je nach Tumorgröße ein Ansatz sein, die bisherigen Ergebnisse zu verbessern. Ebenso könnten neben den bisher genutzten Yttrium-90, Lutetium-177 und Indium-111 noch weitere Radionuklide mit Somatostatinanaloga gekoppelt werden, um möglicherweise noch effektivere Radiopharmaka zu entwickeln. Kweekkeboom et al. berichteten von Überlegungen, die Somatostatin-Rezeptor-Dichte im Tumorgewebe zu erhöhen, um den Radiopharmaka bessere Angriffspunkte zu geben [40].

Durch die Planung und Durchführung randomisierter und prospektiver Studien, mit vergleichbaren Patientenkollektiven sollte es in Zukunft möglich sein, eine bessere Evidenz der Datenlage über die Wirksamkeit der Radionuklidtherapie bei neuroendokrinen Tumoren zu erhalten. Jedoch erscheint aus Strahlenschutzgründen eine Einfach- oder Doppelverblindung solcher Studien kaum möglich zu sein, so dass eine hohe Evidenzstufe nur schwerlich zu erreichen sein wird.

4.4.3 Zusammenfassung

Nach sorgfältiger Bewertung der eigenen Ergebnisse sowie der vorhandenen Literatur ergeben sich bezüglich der in 1.4 gestellten Fragen folgende Antworten:

- Unter Iod-131-mIBG-Therapie traten in 71 % akute Nebenwirkungen auf. Im Jahr der Nachbeobachtung wurde in 71 % eine Verschlechterung des Blutbildes und in 14 % der Nierenleistung beobachtet. Bei hier lückenhaften Daten zeigte sich in einem Fall eine grenzwertige Hypothyreose. Unter Y-90-DOTATOC-Therapie traten in 53 % akute Nebenwirkungen auf. Im Jahr der Nachbeobachtung wurde in 82 % eine Verschlechterung der Blutbildungsleistung und in 23 % der Nierenleistung beobachtet. Die meisten der o.g. Nebenwirkungen waren reversibel.
- Bei der Iod-131-mIBG-Therapie wurde in 36 % ein symptomatisches, in 57 % ein morphologisches Ansprechen beobachtet. Die durchschnittliche Überlebenszeit nach Therapie betrug 1,6 Jahre. Bei der Y-90-DOTATOC - Therapie wurde in 71 % ein symptomatisches, in 88 % ein morphologisches Ansprechen beobachtet. Die durchschnittliche Überlebenszeit nach Therapie betrug 7,7 Jahre.
- Bezüglich des Auftretens von Nebenwirkungen zeigte sich zwischen der Iod-131-mIBG-Therapie und der Y-90-DOTATOC-Therapie kein relevanter Unterschied. Die Ansprechrate und die messbaren Therapieeffekte waren jedoch nach Y-90-DOTATOC-Therapie besser.
- Die in Tübingen nach Gabe von Iod-131-mIBG bzw. Y-90-DOTATOC beobachteten Nebenwirkungen und Behandlungsergebnisse entsprachen - unter Beachtung der methodischen Unterschiede – den aus der Literatur bekannten Resultaten anderer Arbeitsgruppen.
- Iod-131-mIBG bzw. Y-90-DOTATOC erscheinen anderen palliativen Therapieansätzen bei fortgeschrittenen neuroendokrinen Tumoren hinsichtlich erwünschter und unerwünschter Effekte ebenbürtig, hinsichtlich der Ansprechrate erscheint Y-90-DOTATOC diesen sogar etwas überlegen.

5 Abstract

Behandlung von Neuroendokrinen Tumoren (NET) mit Iod-131-mIBG oder Y-90-DOTATOC – Therapieergebnisse und Nebenwirkungen

Ziel/Aim:

Vergleich der erreichten Effekte und Nebenwirkungen einer Palliativtherapie mit Iod-131-mIBG oder Y-90-DOTATOC bei Patienten mit fortgeschrittenen NET.

Methodik/Methods:

Die Indikation zur palliativen Radionuklidtherapie ergab sich aufgrund eines symptomatischen Progress bei inoperablen, metastasierten NET und szintigraphisch nachgewiesenem Targetting durch mIBG oder DOTATOC. Insgesamt wurden 26 Patienten mit Iod-131-mIBG (3,7 bis 11 GBq pro Therapiezyklus; 12 Patienten/14 Therapien) oder Yttrium-90-DOTATOC (3,7 bis 7,4 GBq; 14 Patienten/17Therapien) behandelt. Der mittlere Nachbeobachtungszeitraum betrug nach mIBG 19,4 bzw. nach DOTATOC 20 Monate. Die retrospektive Analyse erfasste klinisches und morphologisches Ansprechen, Langzeitüberleben, akute Nebenwirkungen (Nausea, Emesis, Diarrhoe, Schmerzprogression, Elektrolytverschiebung) sowie Hämato- und Nephrotoxizität (nach WHO) bis 12 Monate nach Therapie.

Ergebnisse/Results:

Alle mit DOTATOC behandelten Patienten zeigten ein klinisches u/o. morphologisches Ansprechen welches im Mittel für 6 bzw. 5,2 Monate anhielt. Bei mIBG-Therapie ergab sich ein objektives Ansprechen für im Mittel nur 1,9 Monate bzw. 2,4 Monate, in 3 Fällen war kein Ansprechen festzustellen. Ein Jahr nach Ersttherapie waren 5/12 der mit mIBG behandelten Patienten verstorben. Demgegenüber lebten zum gleichen Zeitpunkt noch 13/14 Patienten nach DOTATOC Therapie. Entsprechend ergab sich nach DOTATOC eine signifikant längere projizierte mittlere Überlebenszeit von 7.7 vs. 1.6 Jahren ($p=0.0065$).

Akute Nebenwirkungen traten in 71 % (mIBG) bzw. 53 % (DOTATOC) der Therapien auf. In 8/14 (mIBG) bzw. 5/17 (DOTATOC) Fällen ergab sich eine milde, jedoch signifikante Hämatotoxizität bereits nach 1 Wo. Innerhalb eines Jahres zeigte sich eine Verschlechterung des Blutbildes in 8/14 bzw. in 11/17 Fällen. Die meisten dieser Patienten wiesen bereits praetherapeutisch eine Knochenmarkinfiltration auf u/o erhielten zusätzlich eine Chemo-/Radiotherapie. Eine neu aufgetretene Nierenfunktionseinschränkung oder eine weitere Abnahme bei renaler Vorschädigung fand sich in 17 % nach mIBG bzw. in 21 % nach einer einmaligen DOTATOC Therapie. In einem weiteren Fall ergab sich ein Jahr nach einer dritten DOTATOC-Therapie eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz.

Schlussfolgerungen/Conclusions:

Die vorliegenden Daten zeigen ein besseres Ansprechen sowie einen Überlebensvorteil für Patienten welche mit DOTATOC behandelt werden konnten. Bei den z.T. massiv vorbehandelten Patienten muss bereits nach einmaliger Therapie mit DOTATOC oder mIBG mit einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion gerechnet werden.

6 Literaturverzeichnis

1. Atwell TD, Charboneau JW, Que FG, Rubin J, Lewis BD, Nagorney DM, Callstrom MR, Farell MA, Pilot HC, Hobday TJ
Treatment of neuroendocrine cancer metastatic to the liver: the role of ablative techniques.
Cardiovasc Intervent Radiol. 2005 Jul-Aug; 28(4):409-421
2. Bajetta E, Ferrari L, Procopio G, Catena L, Ferrario E, Martinetti A, Di Bartolomeo M, Buzzoni R, Celio L, Vitali M, Beretta E, Seregni E, Bombardieri E
Efficacy of a chemotherapy combination for the treatment of metastatic neuroendocrine tumours.
Ann Oncol. 13(4):614-621
3. Barone R, Borson-Chazot F, Valkema R, Walrand S, Chauvin F, Gogou L, Kvold LK, Krenning EP, Jamar F, Pauwels S
Patient-specific dosimetry in predicting renal toxicity with (90)-Y-DOTATOC: relevance of kidney volume and dose rate in finding a dose-effect relationship.
J Nucl Med. 2005; 46 Suppl 1:99S-106S
4. Beierwaltes WH
Update on basic research and clinical experience with metaiodobenzylguanidin.
Med Pediatr Oncol. 1987; 15(4):163-169
5. Berber E, Flesher N, Siperstein AE
Laparoscopic radiofrequency ablation of neuroendocrine liver metastases.
World J Surg. 2002 Aug; 26(8):985-990
6. Blaszyk H, Hartmann A, Bjornsson J
Cancer of unknown primary: clinicopathologic correlations.
APMIS. 2003 Dec; 111(12):1089-94
7. Bodei L, Cremonesi M, Zoboli S, Grana C, Bartolomei M, Rocca P, Carraciolo M, Mäcke HR, Chinol M, Paganelli G
Receptor-mediated radionuclide therapy with 90Y-DOTATOC in association with amino acid infusion: a phase I study.
Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2003 Feb; 30(2):207-16
8. Bodei L, Cremonesi M, Grana C, Rocca P, Bartolomei M, Chinol M, Paganelli G
Receptor radionuclide therapy with 90Y-DOTA[0-Tyr3-octreotide (90Y-DOTATOC) in neuroendocrine tumours.
Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2004 Jul; 31(7):1038-1046

9. Bongers V, de Klerk JM, Zonnenberg BA, de Kort G, Lips CJ, van Rijk PP
Acute liver necrosis induced by iodine-131-MIBG in the treatment of metastatic carcinoid tumors.
J Nucl Med. 1997 Jul; 38(7):1024-1026
10. Chastain MA
The glucagonoma syndrome: a review of its features and discussion of new perspectives.
Am J Med Sci. 2001 May; 321(5):306-320
11. Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE)
Publish Date: December 12, 2003
<http://ctep.cancer.gov>
12. Cremonesi M, Bodei M, Rocca P, Stabin M, Mäcke H, Paganelli G
Kidney protection during receptor-mediated radiotherapy with Y-90-[DOTA⁰; Tyr³]octreotide.
Cancer Biother Radiopharm. 2002; 17(3):344
13. De Jong M, Bakker WH, Breeman WA, Bernard BF, Hofland LJ, Visser TJ, Srinivasan A, Schmidt M, Béhé M, Mäck HR, Krenning EP
Pre-clinical comparison of [DTPA⁰] octreotide, [DOTA⁰, Tyr³] octreotide and [DOTA⁰, Tyr³] octreotide as carriers for somatostatin receptor-targeted scintigraphy and radionuclide therapy.
Int J Cancer. 1998 Jan 30; 75(3):406-11
14. De Jong M, Valkema R, Jamar F, Kvols LK, Kwekkeboom DJ, Breeman WA, Bakker WH, Smith C, Pauwels S, Krenning EP
Somatostatin receptor-targeted radionuclide therapy of tumors: preclinical and clinical findings.
Semin Nucl Med. 2002 Apr; 32(2):133-40
15. De Vries H, Verschueren RC, Willemse PH, Kema IP, de Vries EG
Diagnostic, surgical and medical aspect of the midgut carcinoids.
Cancer Treat Rev. 2002 Feb; 28(1):11-25
16. Di Bartolomeo M, Bajetta E, Buzzoni R, Mariani L, Carnaghi C, Somma L, Zilembo N, di Leo A
Clinical efficacy of octreotide in treatment of metastatic neuroendocrine tumors: clinical and biological effects.
Ann Oncol. 1996; 77(2):402-8
17. Dizon AM, Kowalyk S, Hoogwerf BJ
Neuroglycopenic and other symptoms in patients with insulinomas.
Am J Med. 1999 Mar; 106(3):307-310

18. EANM procedure guidelines for therapy with iodine-131.
Eur J Nucl Med. (2003) Mar; 30(3):BP27-BP31
19. Ectors N
Pancreatic endocrine tumors: diagnostic pitfalls.
Hepatogastroenterology. 1999 Mar-Apr; 46(26):679-690
20. Eriksson B, Renstrup J, Imam H, Oberg K
High-dose treatment with lanreotide of patients with advanced neuroendocrine gastrointestinal tumors: clinical and biological effects.
Ann Oncol. 1997 Oct; 8(10):1041-4
21. Falconi M, Bettini R, Boninsegna L, Crippa S, Butturini G, Pederzoli P
Surgical strategy in the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors.
JOP. 2006 Jan 11; 7(1):150-156
22. Fazio N, de Braud F, Delle Fave G, Oberg K
Interferon-alpha and somatostatin analog in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinoma: single agent or combination?
Ann Oncol. 2007 Jan; 18(1):13-9
23. Forrer F, Uusijärvi H, Storch D, Maecke HR, Mueller-Brand J
Treatment with ¹⁷⁷Lu-DOTATOC of patients with relapse of neuroendocrine tumors after treatment with ⁹⁰Y-DOTATOC.
J Nucl Med. 2005 Aug; 46(8):1310-1316
24. Garaventa A, Guerra P, Arrighini A, Bertolazzi L, Bestagno M, de Bernardi B, Lanino E, Villavecchia GP, Claudiani F
Treatment of advanced neuroblastoma with I-131 meta-iodobenzylguanidine.
Cancer. 1991 Feb 15; 67(4):922-928
25. Godwin JD 2nd.
Carcinoid tumors. An analysis of 2,837 cases.
Cancer. 1975 Aug; 36(2):560-9
26. Graefe KH, Bossle F, Wölfel R, Burger A, Souladaki M, Bier D, Dutschka K, Farahati J, Bönisch H
Sympathomimetic effects of MIBG: comparison with tyramine.
J Nucl Med. 1999 Aug; 40(8):1342-51
27. Gross M, Engeldhardt D, Höfler H, Janetscheck P, Petrides PE, Ritter M, Schusdziara V, Stier A, Vogelsang H
Neuroendokrine Tumoren des Gastrointestinaltrakts.
Tumorzentrum München (1-Februar-1998)

28. Harding LK
Misadministration of radioactive material in medicine.
Nucl Med Commun. 1993 Mar; 14(3):245
29. Hartley A, Spooner D, Brunt AM
Management of malignant phaeochromocytoma: a retrospective review of the use of MIBG and chemotherapy in the West Midlands.
Clin Oncol (R Coll Radiol). 2001; 13(5):361-6
30. Hejna M, Schmidinger M, Raderer M
The clinical role of somatostatin analogues as antineoplastic agents: much ado about nothing?
Ann Oncol. 2002 May;13(5):653-68
Hildebrandt H, Engst R, Mannel M, Pätzold C
C-Zellkarzinom
Psychembel Klinisches Wörterbuch 258.Auflage; S.316
31. Hoefnagel CA, Lewington VJ
MIBG therapy. In: Murray: IPC & EII PJ (Eds),
Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment
London: Churchill Livingstone 1994; pp 851-864
32. Hoefnagel CA
Unveröffentlichte Befunde.
2. Tübinger Therapiesymposium Nuklearmedizin, 1999
33. Höpfner M, Sutter AP, Huether A, Ahnert-Hilger G, Scherübl H
A novel approach in the treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumors: additive antiproliferative effects of interferon-gamma and meta-iodobenzylguanidine.
BMC Cancer. 2004 May 21; 4:23
34. Hutchinson RJ, Sisson JC, Shapiro B, Miser JS, Normole D, Shulkin BL, Francis IR, Zasadny K, Carey JE, Johnson JW, et al.
131-I-metaiodobenzylguanidine treatment in patients with refractory advanced neuroblastoma.
Am J Clin Oncol. 1992 Jun; 15(3):226-232
35. Kaplin EL, Fredland A
The diagnosis and treatment of insulinomas. In Endocrine surgery update, eds Thompson NN, Vinik AI.
Endocrine surgery update.
New York: Grune and Stratton, 1983:245-268

36. Klingebiel T, Bader P, Bares R, Beck J, Hero B, Jürgens H, Lang P, Niethammer D, Rath H, Handgretinger R
Treatment of neuroblastoma stage 4 with ¹³¹I--meta-iodo-benzylguanidine, high-dose chemotherapy and immunotherapy. A pilot study.
Eur J Cancer. 1998 Aug; 34(9):1398-1402
37. Konijnenberg M, Melis M, Valkema R, Krenning E, de Jong M
Radiation dose distribution in human kidneys by octreotides in peptide receptor radionuclide therapy.
J Nucl Med. 2007 Jan; 48(1):134-142
38. Kuin A, Aalders M, van der Valk MA, Frey A, Schmidt HH, Smets LA
Renal toxicity of the neuron-blocking and mitochondriotropic agent m-iodobenzylguanidine .
Cancer Chemother Pharmacol. 1998; 42(1):37-45
39. Kwekkeboom DJ, Bakker WH, Kam BL, Teunissen JJ, Kooji PP, de Herder WW, Feelders RA, van Eijck CH, de Jong M, Srinivasan A, Erion JL, Krenning EP
Treatment of patients with gastro-entero-pancreatic (GEP) tumours with the novel radiolabelled somatostatin analogue [177LU-DOTA(0),Tyr3]octreotate.
Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2003 Mar; 30(3):417-22
40. Kwekkeboom DJ, Mueller-Brand J, Paganelli G, Anthony LB, Pauwels S, Kvols LK, O'dorisio TM, Valkema R, Bodei L, Chinol M, Maecke HR, Krenning EP
Overview of results of peptide receptor radionuclide therapy with 3 radiolabeled somatostatin analogs.
J Nucl Med. 2005 Jan; 46 Suppl 1:62S-6S
41. Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K
Pheochromocytoma.
Lancet. 2005 Aug 20-26; 366(9486):665-75
42. Le Treut YP, Delpero JR, Dousset B, Cherqui D, Segol P, Manton G, Hannoun L, Benhamou G, Launois B, Boillot O, Domergue J, Bismuzh H
Results of liver transplantation in the treatment of metastatic neuroendocrine tumors. A 31-case French multicentric report.
Ann Surg. 1997 Apr; 225(4):355-64
43. Lewington VJ
Targeted radionuclide therapy for neuroendocrine tumours.
Endocr Relat Cancer. 2003 Dec; 10(4):497-501

44. Matthay KK, DeSantes K, Hasegawa B, Huberty J, Hattner RS, Ablin A, Reynolds CP, Seeger RC, Weinberg VK, Price D
Phase I dose escalation of ¹³¹I-metaiodobenzylguanidine with autologous bone marrow support in refractory neuroblastoma.
J Clin Oncol. 1998 Jan; 16(1):229-236
45. Modlin IM, Sandor A
An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors.
Cancer. 1997 Feb 15; 79(4):813-29
46. Modlin IM, Lye KD, Kidd M
A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors.
Cancer. 2003 Feb 15; 97(4):934-59
47. Moertel CG, Rubin J, Kvols LK
Therapy of metastatic carcinoid tumor and the malignant carcinoid syndrome with recombinant leukocyte A interferon.
J Clin Oncol. 1989 Jul; 7(7):865-8
48. Nguyen C, Faraggi M, Giraudet AL, de Labroille-Vaylet C, Aparicio T, Rouzet F, Mignon M, Askienazy S, Sobhani I
Long-Term efficacy of radionuclide therapy in patients with disseminated neuroendocrine tumors uncontrolled by conventional therapy.
J Nucl Med. 2004 Oct; 45(10):1660-1668
49. Oberg, K.
The ultimate biochemical diagnosis of gastro-enteropancreatic tumours.
Digestion. 1996; 57 Suppl 1:45-47
50. Oberg K
Interferon in the management of neuroendocrine GEP-tumors: a review.
Digestion. 2000; 62 Suppl 1:92-97
51. Oberg K
Chemotherapy and biotherapy in the treatment of neuroendocrine tumours.
Ann Oncol. 2001; 12 Suppl 2:111-114
52. Oberg K, Astrup L, Eriksson B, Falkmer SE, Falkmer UG, Gustafsen J, Haglund C, Knigge U, Vatn MH, Välimäki M; Nordic NE Tumour Group.
Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (including bronchopulmonary and thymic neoplasms). Part I-general overview.
Acta Oncol. 2004; 43(7):617-25
53. Otte A, Herrmann R, Heppeler A, Behe M, Jermann E, Powell P, Maecke HR, Muller J
Yttrium-90 DOTATOC: first clinical results.
Eur J Nucl Med. 1999 Nov; 26(11):1439-47

54. Paganelli G, Bodei L, Handkiewicz Junak D, Rocca P, Papi S, Lopera Sierra M, Gatti M, Chinol M, Bartolomei M, Fiorenza M, Grana C
90Y-DOTA-D-PHE1-Trp3-octreotide in therapy of neuroendocrine malignancies.
Biopolymers. 2002; 66(6):393-398
55. Pederzoli P, Falconi M, Bonora A, Salvia R, Sartori N, Contro C, Marcucci S, Bassi C
Cytoreductive surgery in advanced endocrine tumours of the pancreas.
Ital J Gastroenterol Hepatol. 1999 Oct; 31 Suppl 2:S207-12
56. Que FG, Nagorney DM, Batts KP, Linz LJ, Kvols LK
Hepatic resection for metastatic neuroendocrine carcinomas.
Am J Surg. 1995 Jan;169(1):36-42; discussion 42-3
57. Reubi JC, Schär JC, Waser B, Wenger S, Heppeler A, Schmitt JS, Mäcke HR
Affinity profiles for human somatostatin receptor subtypes SST1-SST5 of somatostatin radiotracers selected for scintigraphic and radiotherapeutic use.
Eur J Nucl Med. 2000 Mar; 27(3):273-82
58. Reubi JC, Waser B, Schaer JC, Laissue JA
Somatostatin receptor sst1-sst5 expression in normal and neoplastic human tissues using receptor autoradiography with subtype-selective ligands.
Eur J Nucl Med. 2001 Jul; 28(7):836-46
59. Rose B, Mattahay KK, Price D, Huberty J, Klencke B, Norton JA, Fitzgerald PA
High-dose ¹³¹I-metaiodobenzylguanidine therapy for 12 patients with malignant pheochromocytoma.
Cancer. 2003 Jul 15; 98(2):239-48
60. Rothmund M
Localization of endocrine pancreatic tumours.
Br J Surg. 1994 Feb; 81(2):164-6
61. Rougier P, Mitry E
Chemotherapy in the treatment of neuroendocrine malignant tumors
Digestion. 2000; 62 Suppl 1:73-78
62. Ruszniewski P, Malka D
Hepatic arterial chemoembolization in the management of advanced digestive endocrine tumors.
Digestion. 2000;62 Suppl 1:79-83

63. Safford SD, Coleman RE, Gockerman JP, Moore J, Feldman JM, Leight GS Jr, Tyler DS, Olson JA Jr
Iodine-131 metaiodobenzylguanidine is an effective treatment for malignant pheochromocytoma and paraganglioma.
Surgery. 2003 Dec; 134(6):956-62; discussion 962-3
64. Safford SD, Coleman RE, Gockerman JP, Moore J, Feldman J, Onaitis MW, Tyler DS, Olson JA Jr.
Iodine-131 metaiodobenzylguanidine treatment for metastatic carcinoid. Results in 98 patients.
Cancer. 2004 Nov 1; 101(9):1987-93
65. Samaan NA, Hickey RC, Shutts PE
Diagnosis, localization, and management of pheochromocytomas. Pitfalls and follow-up in 41 patients.
Cancer. 1988 Dec 1; 62(11):2451-60
66. Sarmiento JM, Heywood G, Rubin J, Ilstrup DM, Nagorney DM, Que FG (2003)
Surgical treatment of neuroendocrine metastases to the liver: a plea for resection to increase survival.
J Am Coll Surg. 2003; 197(1):29-37
67. Siperstein AE, Berber E
Cryoablation, percutaneous alcohol injection, and radiofrequency ablation for treatment of neuroendocrine liver metastases.
World J Surg. 2001 Jun; 25(6):693-696
68. Sisson JC, Shapiro B, Shulkin BL, Urba S, Zempel S, Spaulding S
Treatment of malignant pheochromocytomas with 131-I metaiodobenzylguanidine and chemotherapy.
Am J Clin Oncol. 1999 Aug; 22(4):364-70
69. Stenström G, Ernest I, Tisell LE
Long-term results in 64 patients operated upon for pheochromocytoma.
Acta Med Scand. 1988; 223(4):345-52
70. Sywak MS, Pasiaka JL, McEwan A, Kline G, Rorstad O
131I-meta-iodobenzylguanidine in the management of metastatic midgut carcinoid tumors.
World J Surg. 2004; 28(11):1157-1162
71. Teichmann R, Becker G, Dilger J, Jakober B, Lamberts R, Pereira PhL, Tiling-Grosse S
Endokrine Tumoren (außer Schilddrüse)
Interdisziplinäres Tumorzentrum - Klinikum – Eberhard-Karls-Universität Tübingen

72. Valkema R, Pauwels SA, Kvols LK, Kwekkeboom DJ, Jamar F, de Jong M, Barone R, Walrand S, Kooji PP, Bakker WH, Lasher J, Krenning EP
Long-term follow-up of renal function after peptide receptor radiation therapy with (90)Y-DOTA(0),Tyr(3)-octreotid and (177)Lu-DOTA(0), Tyr(3)-octreotate. *J Nucl Med.* 2005 Jan; 46 Suppl 1:83S-91S
73. van Santen HM, de Kraker J, van Eck BL, de Vijlder JJ, Vulsma T
High incidence of thyroid dysfunction despite prophylaxis with potassium iodide during (131)I-meta-iodobenzylguanidine treatment in children with neuroblastoma. *Cancer.* 2002 Apr 1; 94(7):2081-9
74. Waldherr C, Pless M, Maecke HR, Haldemann A, Mueller-Brand J
The clinical value of [90Y-DOTA]-D-Phe1-Tyr3-octreotide (90Y-DOTATOC) in the treatment of neuroendocrine tumours: A clinical phase II study. *Ann Oncol.* 2001 Jul; 12(7):941-945
75. Waldherr C, Pless M, Maecke HR, Schumacher T, Crazzolara A, Nitzsche EU, Haldemann A, Mueller-Brand J
Tumor response and clinical benefit in neuroendocrine tumors after 7.4 GBq (90)Y-DOTATOC. *J Nucl Med.* 2002 May; 43(5):610-6
76. Warner RR
Enteroendocrine tumors other than carcinoid: a review of clinically significant advances. *Gastroenterology.* 2005 May; 128(6):1668-1684
77. Weber HC, Venzon DJ, Lin JT, Fishbein VA, Orbuch M, Strader DB, Gibril F, Metz DC, Fraker DL, Norton JA, et al.
Determinants of metastatic rate and survival in patients with Zollinger-Ellison syndrome: a prospective long-term study. *Gastroenterology.* 1995 Jun; 108(6):1637-1649
78. Wedl J
Erstellung von Normwerten des Nierenfunktionsanstiegs für Nierenfunktionsszintigraphie mit Tc-99m-MAG3 bei Kindern unter besonderer Berücksichtigung von Kleinkindern und Neugeborenen
79. Wieland DM, Swanson DP, Brown LE, Beierwalters WH
Imaging the adrenal medulla with an I-131-labeled antiadrenergic agent. *J Nucl Med.* 1979 Feb; 20(2):155-8
80. Zimmermann D
Ergebnisse der Hochdosis I-131-mIBG-Therapie bei fortgeschrittenen Neuroblastomen – Eine retrospektive Analyse
S.13-44

81. Zuetenhorst JM, Valdes Olmos RA, Muller M, Hoefnagel CA, Taal BG
Interferon and meta-iodobenzylguanidin combinations in the treatment of
metastatic carcinoid tumours.
Endocr Relat Cancer. 2004 Sep; 11(3):553-61

7 Stichwortverzeichnis

NET	Neuroendokriner Tumor
mIBG	Metajodbenzylguanidin
DOTATOC	1,4,7,10-tetra-azacyclododecane-N,N',N'',N'''-tetra- acetic acid -Tyr ³ -octreotide
NSE	neuronspezifische Enolase
Hb	Hämoglobin
WHO	WorldHealthOrganisation
MBq	MegaBequerel
Y-90	Yttrium-90
I-131	Iod-131
I-123	Iod-123
Lu-177	Lutetium-177
In-111	Indium-111
MEN-1	Multiple Endokrine Neoplasie Typ 1
MEN-2	Multiple Endokrine Neoplasie Typ 2
Kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
g	Gramm
mU/l	1/1000 Unit pro Liter
HIAA	Hydroxy-Indolyl-Essigsäure
TER-MAG	tubuläre Extraktionsrate für MAG ₃
MAG ₃	Mercaptoacetyltriglycerin
GEP	Gastro-Entero-Pankreatischer Tumor

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. R. Bares für die großzügige Überlassung des Themas.

Sehr bedanken möchte ich mich auch bei Herrn OA Dr. H. Dittmann für die ausgezeichnete Betreuung und die wertvollen Ratschläge bei der Durchführung und Fertigstellung der Arbeit.

Allen Mitarbeitern der Abteilung für Nuklearmedizin danke ich für die angenehme Art gebotener Hilfestellungen.

Bei meinen Eltern Elisabeth und Georg, meiner Schwester Cornelia und vor allem natürlich bei meiner Frau Elina möchte ich mich von ganzem Herzen für Ihre liebe Unterstützung - auch und insbesondere - in manch schwierigeren Lebensphasen bedanken.

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Brendle
Vorname: Johannes Daniel
Geburtsdatum: 17.08.1980
Geburtsort: Reutlingen
Familienstand: verheiratet

Schulbildung:

1987-1991 Stefan-Brodmann-Schule, Immenstaad
1991-2000 Graf-Zeppelin-Gymnasium, Friedrichshafen
2000 Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

Hochschulbildung:

2001-2009 Eberhard-Karls-Universität Tübingen
Studiengang Humanmedizin
02/09/2003 Physikum
31/10/2008 Abschluss M2

Beruf:

Seit 02/2009 Assistenzarzt in der Klinik für Diagnostische
Radiologie im Paracelsus-Krankenhaus Ruit