

Aus der Abteilung Nuklearmedizin
(Prof. Dr. med. J. Meller)
im Zentrum Radiologie
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Hochdosis-Chemotherapie gefolgt von einer myeloablativen
Hochdosis-Radioimmuntherapie (HD-RAIT) mit Iod-131-Rituximab
und peripherer Stammzelltransplantation (SCTx) bei primär
refraktären und rezidivierten Non-Hodgkin-Lymphomen**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Symon Mehari
aus
Göttingen

Göttingen 2010

D e k a n: Prof. Dr. med. C. Frömmel

I. Berichterstatter: Prof. Dr. med. J. Meller

II. Berichterstatter/in:

III. Berichterstatter/in:

Tag der mündlichen Prüfung:

INHALTSVERZEICHNIS

1 EINLEITUNG	- 1 -
1.1 Definition.....	- 1 -
1.2 Einteilung und Klassifikation.....	- 1 -
1.3 Das folliculäre Lymphom (FL)	- 3 -
1.4 Das diffus großzellige B-Lymphom (DLBCL).....	- 4 -
1.5 Radioimmuntherapie	- 5 -
1.6 Rationale zur Radioimmuntherapie	- 5 -
1.7 Antikörper	- 7 -
1.8 Radionuklide	- 7 -
1.9 Ziele.....	- 9 -
1.9.1 Dosimetrie	- 9 -
1.9.2 Machbarkeit und Toxizität.....	- 9 -
1.9.3 Therapieergebnisse.....	- 9 -
2 Patienten und Methoden.....	- 10 -
2.1 Patienten.....	- 10 -
2.1.1 Gruppe A Tandem-Protokoll	- 11 -
2.1.2 Remissionskriterien	- 13 -
2.1.3 Einschlusskriterien des Tandem-Protokolls	- 14 -
2.1.4 Ausschlusskriterien des Tandem-Protokolls	- 15 -
2.1.5 Amendment.....	- 16 -
2.2 Methoden.....	- 18 -
2.2.1 Radioaktive Markierung monoklonaler Antikörper bzw. Iodierung.....	- 18 -
2.2.2 Herstellung von Iodogen.....	- 19 -
2.2.3 Dosimetrie	- 20 -
2.2.4 Prinzip der MIRD-Dosimetrie	- 20 -
2.2.5 Ablauf der Dosimetrie	- 24 -
2.2.6 Therapie	- 25 -
2.2.7 Toxizität.....	- 26 -
2.2.8 Outcome.....	- 27 -
3 Ergebnisse.....	- 28 -
3.1 Demographie des Patientenkollektivs	- 28 -
3.2 Verteilung der Histologien	- 29 -
3.3 Dosimetrie.....	- 30 -
3.3.1 Applizierte Aktivitäten	- 30 -

3.4 Ergebnisse der Organdosimetrie.....	- 30 -
3.4.1 Knochenmark	- 31 -
3.4.2 Lunge	- 31 -
3.4.3 Niere.....	- 31 -
3.4.4 Leber	- 32 -
3.4.5 Milz.....	- 33 -
3.4.6 Herz	- 33 -
3.5 Tage zwischen Dosimetrie und RAIT	- 34 -
3.6 Applizierte Radioaktivitäten der HD-RAIT.....	- 34 -
3.7 Dosisleistungsabfall	- 35 -
3.8 Stationärer Aufenthalt	- 36 -
3.9 Laborchemische Parameter	- 36 -
3.9.1 Hämoglobin (11,5-15,0 g/dl)	- 36 -
3.9.2 Leukozyten (4,0-11,0 x10 ³ /µl)	- 38 -
3.9.3 Thrombozyten (150-350 x10 ³ /µl)	- 39 -
3.9.4 C-reaktives Protein (CRP) (<=8 mg/l)	- 41 -
3.9.5 Stammzelltransfusion	- 41 -
3.9.6 LDH (<=232 U/l)	- 42 -
3.9.7 Kreatinin (<=0,6-1,1 mg/dl)	- 43 -
3.9.8 Bilirubin (<=1,2 mg/dl)	- 44 -
3.9.9 ALT=Alanin-Aminotransferase (<=34 U/l)	- 44 -
3.9.10 Poststationärer Verlauf Kreatinin, Bilirubin und ALT	- 45 -
3.10 Toxizität	- 45 -
3.10.1 Nebenwirkungen.....	- 45 -
3.10.2 Mortalität	- 46 -
3.11 Outcome	- 47 -
3.11.1 Kaplan-Meier-Analyse	- 48 -
3.11.2 Überleben in Abhängigkeit der histologischen Diagnose	- 51 -
4 Diskussion	- 52 -
4.1 Diskussion der Methode.....	- 52 -
4.1.1 Einleitung	- 52 -
4.1.2 Diskussion unterschiedlicher Dosiskonzepte	- 54 -
4.1.3 Radioimmunkonjugat Anti-CD20- ¹³¹ I-Rituximab	- 58 -
4.1.4 Proof of Principle	- 60 -
4.1.5 Dosimetrie	- 62 -

4.2 Diskussion der Ergebnisse.....	- 65 -
4.2.1 Machbarkeit des Tandemkonzepts	- 65 -
4.2.2 AllgemeineToxizität	- 65 -
4.2.3 Organtoxizitäten	- 66 -
4.2.4 Amendment.....	- 70 -
4.2.5 Sekundäre Neoplasie	- 72 -
4.2.6 Outcome.....	- 73 -
5 Zusammenfassung	- 75 -
6 Anhang: Tabellen 30-41	- 77 -
7 Tabellenverzeichnis	- 86 -
8 Diagrammverzeichnis	- 88 -
9 Literaturverzeichnis	- 89 -

Abkürzungsverzeichnis

Ak	Antikörper
ALT	Alanin-Aminotransferase
BEAM	BCNU (Carmustin), Etoposid, Ara-C (Cytarabin), Melphalan
ca	circa
CD	cluster of differentiation
CDR	complementarity determining region
CHOP	Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin, Oncovin, Prednisolon
CLL	chronische lymphatische Leukämie
CR	complete remission (Komplette Remission)
CRP	C-reaktives Protein
CT	Chemotherapie
CTC	common toxicity criteria
Dexa-BEAM	Dexamethason, BCNU, Etoposid, Ara-C, Melphalan
DLBCL	diffus großzelliges B-Lymphom
DLCO	Diffusionslungenkapazität für CO (Kohlenmonoxid)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EF	Ejektionsfraktion (Auswurfleistung des Herzens)
EK	Erythrozytenkonzentrat
EFS	event-free survival (rezidivfreies Überleben)
EKG	Elektrokardiogramm
FEV 1	forcierte expiratorische Vitalkapazität pro Sekunde
FL	follikuläres Non-Hodgkin-Lymphom
FLIPI	follicular lymphoma international prognostic index
GBq	Gigabecquerel
G-CSF	granulocyte-colony stimulating factor (Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor)
g/dl	Gramm pro Deziliter
Gy	Grey
h	hour, Stunde
HACA	humaner antichimärer Antikörper

HAHA	humaner antihumaner Antikörper
HAMA	humaner Antimausantikörper
HDC	Hochdosis-Chemotherapie
¹¹¹In	Indium-111
¹³¹I	Iod-131
IgG	Immunglobulin G
IPI	internationaler prognostischer Index
HD-RAIT	Hochdosis-Radioimmuntherapie
kDa	kiloDalton
keV	Kilo-Elektronenvolt
LDH	Laktatdehydrogenase
LET	Linearer Energietransfer
MBq	Megabecquerel
MCP	Mitoxantron, Chlorambucil und Prednison
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
mg/kg KG	Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht
mGy	Milli-Grey
MIRD	medical internal radiation dose
ml	Milliliter
mm	Millimeter
MTD	maximale tolerierbare Dosis
μSv/h	Mikrosievert pro Stunde
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NYHA	New-York-Heart-Association
OS	overall survival (Gesamtüberleben)
PD	progressive disease
PR	partielle Remission
RAIT	Radioimmuntherapie
R.E.A.L.	Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasm

RFS	rezidivfreies Intervall
RMBLR	red marrow-to-blood concentration ratio
ROI	region of interest
SD	stable disease
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TD	Toleranzdosis
TIA	transitorisch ischämische Attacke
TK	Thrombozytenkonzentrat
U/l	Units/Liter
UMG	Universitätsmedizin Göttingen
VC	Vitalkapazität
vs	versus
WHO	World Health Organization
¹³¹Xe	Xenon-131
ZNS	zentrales Nervensystem
<	kleiner
>	größer
R	Eingetragenes Warenzeichen

1 Einleitung

1.1 Definition

Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) gehören wie der Morbus Hodgkin zur Gruppe der bösartigen Neubildungen des lymphatischen Systems. Non-Hodgkin-Lymphome werden histologisch vom Hodgkin-Lymphom durch das Fehlen der für das Hodgkin-Lymphom charakteristischen Sternberg-Reed-Zellen unterschieden.

1.2 Einteilung und Klassifikation

Die Einteilung maligner Lymphome wird nach der 2001 erschienenen WHO-Klassifikation vorgenommen. Die Anwendung des Prinzips, maligne Tumore nach ihrer zellulären Herkunft zu klassifizieren, war lange Zeit bei den Lymphomen nicht möglich. Erst mit der Entwicklung von Methoden, die die verschiedenen Zellkomponenten des lymphatischen Systems zuverlässig unterscheiden, gelang es die zelluläre Herkunft der meisten Lymphomerkrankungen aufzuklären und eine tragfähige Basis für eine Klassifikation zu erstellen. Mit begrenztem Erfolg wurde diese Klassifikation erstmalig in der sogenannten Kiel-Klassifikation angewandt (Lennert et al. 1975). Weitere Fortschritte in der Identifizierung von Lymphomvorläuferzellen gingen in die sogenannte R.E.A.L. Klassifikation ein (Harris et al. 1994). Aus dieser Klassifikation entstand dann die WHO-Klassifikation aus dem Jahre 2001, die bis heute gültig ist (siehe Anhang).

Die verschiedenen Entitäten lassen sich durch morphologische und immunphänotypische Techniken und zum Teil durch eine molekulare Analytik unterscheiden.

Das folliculäre Lymphom zeigt beispielsweise in über 80% der Fälle die chromosomale Translokation $t(14; 18)$, die durch Kopplung an den Immunglobulinpromotor zu einer Hyperexpression des antiapoptotischen BCL2-Onkogens führt (Yang und Korsmeyer 1996). Typische Oberflächenmarker für das folliculäre Lymphom sind CD10, CD20 und CD38, während sich beim diffus großzelligen B-Lymphom, das wie das folliculäre Lymphom aus der Keimzentrumzelle hervorgeht, die Oberflächenmarker CD19, CD20 und CD79a nachweisen lassen (Tiemann und Trümper 2001).

Die Klassifikation eines NHL nach WHO-Kriterien ist primär rein deskriptiv. Eine Zuordnung zu klinischen Verläufen, prognostischen Kriterien und eine Entwicklung von therapeutischen Strategien ist die Aufgabe der klinischen Forschung. Es ist abzuse-

hen, dass durch eine zunehmend individualisierte Risikostratifizierung in Zukunft Therapieentscheidungen nicht allein aufgrund der histologischen Einteilung getroffen werden können (Stein et al. 2007).

Die aktuell benutzten therapeutischen Strategien werden im Wesentlichen durch die Einteilung von B-Zelllymphomen in indolente oder aggressive Formen, durch die Stadieneinteilung nach Ann-Arbor sowie durch die Verwendung prognostischer Scores bestimmt.

So verläuft beispielsweise das folliculäre Lymphom Grad I/II in der Regel indolent mit einem langsamen Wachstum und langen Verläufen, während das DLBCL als aggressives Lymphom mit einer schnellen Wachstumskinetik angesehen wird.

Die Stadieneinteilung maligner Lymphome erfolgt nach den auf der Konferenz von Ann-Arbor 1968 vorgeschlagenen Kriterien in die Stadien I bis IV (Carbone et al. 1971)(siehe Anhang).

Neben dem Stadium wurden weitere prätherapeutische Parameter als unabhängige prognostisch ungünstige Faktoren beschrieben und als internationaler prognostischer Index (IPI) zusammengefasst (Schmits et al. 2001):

- erhöhter LDH-Serumwert
- Allgemeinzustand (ECOG-Performance-Status ≥ 2)
- Alter über 60 Jahre
- Fortgeschrittenes Stadium nach Ann-Arbor (III+ IV)
- Zahl der extranodalen Befälle (>1 extranodaler Befall).

Die Patienten können entsprechend dem IPI vier verschiedenen Risikogruppen zugeordnet werden:

- niedrig
- intermediär niedrig
- intermediär hoch
- hoch

(siehe Anhang).

Microarraytechniken ermöglichen bereits heute die Unterteilung bestimmter Zelllymphomgruppen in mehrere Subtypen unterschiedlicher Prognose. Dies gilt zum Beispiel für das diffus großzellige B-Lymphom (DLBCL) als aggressives Lymphom, aber auch für das indolente Lymphom, bei denen jetzt Subgruppen definiert werden

können, die eine aggressive Therapie statt der bislang favorisierten Watch-and-wait-Strategie benötigen (Hagenbeek und Bischof Delaloye 2003). Die Fortschritte der molekularzytogenetischen Diagnostik sowie bei der molekulargenetischen Expressionsdiagnostik (Alizadeh et al. 2000) bilden immer mehr das Fundament für die prätherapeutische Diagnostik sowie für differentialtherapeutische Entscheidungen, beispielsweise in Form sogenannter „Lymphomchips“.

Da die Mehrzahl der Patienten, die in der hier referierten Studie therapiert wurden, an einem folliculären Lymphom oder an einem diffus großzelligem B-Lymphom erkrankt war, soll kurz auf diese beiden Entitäten eingegangen werden.

1.3 Das folliculäre Lymphom (FL)

Das folliculäre Lymphom gilt in der Gruppe der malignen NHL weltweit als zweithäufigste Entität (Solal-Celigny et al. 2004). Die Inzidenz beträgt in der weißen Bevölkerung der westlichen Welt ca. 3,8/100000 und ist weiter ansteigend.

Das FL geht zurück auf das Keimzentrum der B-Zellen in den Lymphknotenfollikeln.

Das histologische Grading des folliculären Lymphoms Grad I bis III wird durch die durchschnittliche Anzahl der Zentroblasten in 10 untersuchten malignen Follikeln bei 40x Vergrößerung bestimmt. Diese Einteilung hat eine große prognostische Bedeutung. Folliculäre Lymphome Grad III weisen im Unterschied zu folliculären Lymphomen Grad I und II ein aggressives Verhalten auf und werden somit analog zum diffus großzelligem B-Lymphom behandelt.

Intensive Forschungsarbeiten richteten sich in den letzten Jahren auf das Mikroenvironment, d.h. auf Gewebselemente in der Nähe der malignen Tumorzellen. Hierbei wurden widersprüchliche Daten gewonnen, so dass die Abschätzung der Prognose des Patienten aktuell weiterhin im Wesentlichen durch den oben beschriebenen Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) bestimmt wird.

Für die Minderheit der Patienten, die sich bei Diagnosestellung noch im Stadium I oder II nach Ann-Arbor befinden, ist die Bestrahlung (involved field) in kurativer Absicht die Therapie der Wahl (Wilder et al. 2001), wobei im Einzelfall die Strategie des Watch-and-wait weiterhin eine Option darstellt.

Patienten mit einem fortgeschrittenen Stadium und einem histologischen Grad-I- oder Grad-II-Status werden individuell gemäß dem FLIPI Score, dem Allgemeinzustand und den Begleiterkrankungen behandelt. Patienten mit einem tiefen und einem mittleren Score haben eine gute Langzeitprognose. Patienten mit einem hohen FLIPI-

Score von 3 bis 5 haben lediglich ein 5-Jahres-Gesamtüberleben von ca. 50%, so dass auch bei symptomfreien Patienten mit einem raschen Auftreten von Beschwerden zu rechnen ist.

Die nach den NCCN-Guidelines (National Comprehensive Cancer Network) 2010 empfohlene Therapie der Wahl ist CHOP (C=Cyclophosphamid, H=Hydroxydaunorubicin (Doxorubicin), O=Oncovin (Vincristin), P=Prednisolon) in Verbindung mit dem anti-CD20-Antikörper Rituximab (R-CHOP).

1.4 Das diffus großzellige B-Lymphom (DLBCL)

Das diffus großzellige B-Lymphom ist mit einem Anteil von 30 bis 40% das weltweit häufigste NHL. Die Inzidenz in der westlichen Welt beträgt ca. 3-5/100000. Hauptmerkmal der DLBCL ist ihre Zusammensetzung aus peripheren B-Blasten (Zentroblasten und Immunoblasten). In der WHO-Klassifikation werden B-Zell-Neoplasien zu DLBCL zusammengefasst, sofern sie einerseits diffus wachsen, andererseits Tumorzellkerne, mit der Größe eines Makrophagen oder der doppelten Größe eines Lymphozyten, aufweisen.

Bei ca. der Hälfte der Patienten wird die Erkrankung in einem frühen Stadium I oder II diagnostiziert. Der Krankheitsverlauf ist aggressiv und progredient. Wegen des guten Ansprechens auf eine Chemotherapie sind dennoch auch in fortgeschrittenen Stadien dauerhafte Remissionen und Heilungen möglich. Deswegen wird die Therapie unabhängig vom Stadium stets in kurativer Intention durchgeführt (Armitage 1993).

Ähnlich den folliculären Lymphomen bildet auch bei den DLBCL der IPI-Score zusammen mit dem Krankheitsstadium die Grundlage der Risikostratifikation.

Entsprechend der IPI-Analyse unterscheidet man 3 Therapiegruppen: ältere Patienten, die über 60 Jahre sind, jüngere Niedrigrisiko-Patienten sowie jüngere Hochrisiko-Patienten. Das CHOP-Regime in Kombination mit Rituximab zeigt hier hinsichtlich des ereignisfreien und des Gesamtüberlebens die besten Ergebnisse (Pfreundschuh et al. 2004, Pfreundschuh et al. 2006). In der Rezidivsituation ist bei Patienten, die jünger als 60 Jahre sind, die Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation eine Option. Zur Verbesserung der Therapiemöglichkeiten wird die Radioimmuntherapie mit autologer bzw. allogener Stammzelltransplantation geprüft.

Die Behandlung eines Rezidivs für folliculäre sowie für diffus großzellige B-Lymphome ist bislang wenig standardisiert. Im Falle der hier referierten Studie wurde bei fol-

likulären Lymphomen sowie bei diffus großzelligen B-Lymphomen der Weg einer Hochdosis-Chemotherapie mit nachfolgender myeloablativer Radioimmun-therapie gewählt.

1.5 Radioimmuntherapie

Der klinische Einsatz des chimären monoklonalen CD20-Antikörpers Rituximab hat in der Behandlung der B-NHLs zu einem Paradigmenwechsel geführt. Mittlerweile ist die Kombination von Rituximab mit einer Polychemotherapie als Standard sowohl in der Erst- als auch in der Rezidivtherapie maligner NHLs etabliert. Der Antikörper wird wie beschrieben mittlerweile auch in der Erhaltungstherapie eingesetzt (Fanale und Younes 2007). Rituximab führt zu einer komplement- als auch antikörperabhängigen Zellyse bei CD20-exprimierenden Zellen (McLaughlin et al. 1998). Des Weiteren induziert der Antikörper eine Apoptose in der Tumorzelle (Piro et al. 1999).

In jedem Tumorzellverband gibt es Zellen, die das Zielantigen entweder nicht exprimieren oder die der Zirkulation nicht zugänglich sind. Dies führt zum Überleben von Tumorzellklonen, die dann später zum Rezidiv führen können.

Die Entwicklung von Radioimmunkonjugaten, sofern sie mit β^- -Strahlern markiert sind, kann diese Situation überwinden. Bei der Radioimmuntherapie von NHLs wird neben der intrinsischen Wirksamkeit des Antikörpers gegen Lymphomzellen zusätzlich die radioaktive Strahlung zur Zerstörung der Tumorzellen benutzt. Bei Verwendung von β^- -Strahlern, mit einer Reichweite im Millimeterbereich, führt der sogenannte „crossfire effect“ dazu, dass auch Tumorzellen, die das Antigen nicht exprimieren bzw. der Zirkulation nicht zugänglich sind, erfolgreich in die Apoptose überführt werden können.

1.6 Rationale zur Radioimmuntherapie

Maligne Lymphome besitzen Eigenschaften, die sie als optimale Kandidaten für eine Radioimmuntherapie erscheinen lassen. Einerseits gehören sie zu den strahlensensiblen Neoplasien, andererseits exprimieren sie an ihrer Oberfläche Antigene (z.B. CD20, CD22, CD19), die als Zielkonjugat für das Radioimmunkonjugat dienen können. Das Zielepitop in der hier referierten Studie ist CD20.

Das CD20-Antigen ist ein membrangebundenes, 33 bis 35 kDa schweres, nichtglykosyliertes Phosphoprotein (Cartron et al. 2004). Es ist auf 90–95% aller B-Zellen, mit einer Dichte von etwa 50.000 bis 200.000 pro Zelle, nachweisbar. Es wird

nur auf reifen, unreifen oder malignen B-Lymphozyten exprimiert und nicht auf hämatopoetischen oder antikörperproduzierenden Plasmazellen (Nadler et al. 1981). Die genaue Funktion von CD20 ist bislang noch nicht genau bekannt. Eine Hypothese geht davon aus, dass CD20 beim Einstrom von Calciumionen über die Plasmamembran eine Rolle spielen könnte. Intrazelluläre Calciumkonzentrationen würden so konstant gehalten und Zellfunktionen gewährleistet werden (Li et al. 2003). Verschiedene Studien mit CD20-spezifischen Antikörpern legen auch die Vermutung nahe, dass das Antigen eine Rolle bei der Regulation des Zellzyklus bzw. der Apoptose spielt.

CD20 zeigt nur ein geringes Shedding, so dass freie zirkulierende Antigene die CD20-Antikörper nicht bereits vor Erreichen des Tumors abfangen können. Ein weiterer Vorteil von CD20 ist seine geringe Internalisierungsrate in die Zelle. Dies bedeutet, dass z.B. einfach herzustellende Iod-131-markierte Antikörper zur Therapie eingesetzt werden können. Bei rascher Internalisierung solcher Antikörper käme es zu einer nennenswerten intrazellulären Deiodierung, die die Wirksamkeit des Radioimmunkonjugats vermindern würde.

Üblicherweise werden Makromoleküle wie z.B. IgG-Antikörper durch den Vorgang der Konvektion, der druckabhängig ist, vom Intravasalraum in das Tumorstroma und an die Tumorzellen transportiert. Voraussetzung für den Austritt von Makromolekülen aus den Tumorgefäßen ist die Tatsache, dass Tumorgefäße eine erhöhte Permeabilität für solche Moleküle besitzen. Bei einem hohen Gewebsdruck im Tumor kommt der Transportmechanismus der Konvektion weitgehend zum Erliegen und der monoklonale Antikörper kann nur noch über den langsamen Mechanismus der Diffusion in den Tumor gelangen. Bei B-NHLs ist, aufgrund eines vergleichsweise geringen Konvektionsdrucks, der Vorgang der Konvektion noch weitgehend erhalten, so dass ein relativ rascher Transport des Radioimmunkonjugats in den Tumor im Vergleich zu beispielsweise Tumormanifestationen solider Tumoren erfolgen kann (siehe Anhang).

Patienten mit hämatologischen Neoplasien sind in der Regel immunkompromittiert, so dass es bei der Verwendung monoklonaler Antikörper nur sehr verzögert zur Entwicklung humaner Antimausantikörper (HAMA), antichimärer Antikörper (HACA) oder antihumaner Antikörper (HAHA) kommt (Sharkey und Goldenberg 2006). Dies macht z.B. auch eine Mehrfachverwendung im Rahmen fraktionierter Konzepte möglich.

1.7 Antikörper

Die Herstellung monoklonaler Antikörper erfolgte im technologischen Maßstab erstmalig durch die Wissenschaftler Köhler und Milstein, die dafür im Jahre 1984 den Nobelpreis für Medizin erhielten.

Die ersten monoklonalen Antikörper waren murinen Ursprungs. Erst durch weitere gentechnologische Veränderungen war es möglich, die ursprünglich murine Struktur in Antikörpern zu humanisieren. Antikörper (AK) werden heute unterteilt in:

- murine AK (Maus)
- chimäre AK (murines Material nur noch im variablen Anteil des AK)
- humanisierte AK (murines Material nur noch in den Bindungsstellen mit dem Antigen: CDRs, complimentary determining region)
- voll humanisierte Antikörper.

Bei der Immuntherapie oder Radioimmuntherapie ist ein Vorteil chimärer oder humanisierter Antikörper deren geringe Immunogenität. Des Weiteren zeigen chimäre oder auch humanisierte Antikörper eine bis zu tausendfach höhere antikörperabhängige Zytotoxizität sowie eine bis zu dreifach längere Halbwertszeit im Vergleich zu ihren entsprechenden murinen Gegenstücken. Ein Vorteil dieser Immunkonstrukte ist zweifelsohne ihre Verwendung im Rahmen repetitiver oder fraktionierter Dosiskonzepte.

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde der chimäre Antikörper Rituximab verwendet.

1.8 Radionuklide

Die Auswahl geeigneter Radionuklide für die Radioimmuntherapie sollte immer unter Berücksichtigung der physikalischen und strahlenbiologischen Eigenschaften des jeweiligen Radioisotops erfolgen. Z.B. sind sog. Auger-Emitter wegen ihrer geringen Reichweite (max. Reichweite 10 nm) bei der RAIT CD20-positiver Neoplasien nicht einsetzbar, da der Antikörper-Rezeptor-Komplex nicht internalisiert wird.

Der Einsatz von α -Strahlung (max. Reichweite $< 100 \mu\text{m}$) hingegen ist nur dann sinnvoll, wenn die Mehrzahl der Tumorzellen den radioaktiv markierten Antikörper bindet. Die Schädigung von Nachbarzellen, im Sinne eines „Crossfire-Effekts“, bedingt durch die Reichweite der α -Korpuskel, ist bei α -Strahlung nur im Bereich weniger Zelldurchmesser gegeben. Deswegen ist die Therapie mit α -Strahlern primär in der „minimal-residual-disease“-Situation vorstellbar.

Von den β^- -Strahlern kommen hingegen nur diejenigen in Betracht, deren Halbwertszeit im Bereich von mehreren Stunden bis einigen Tagen liegt. Durch diesen Umstand dürfte es möglich sein, eine entsprechende Herddosis im Tumor zu erzielen und möglichst alle Tumorzellen in den strahlensensitiven Zellteilungsphasen zu erreichen.

In der vorliegenden Arbeit wurde das Radionuklid ^{131}I verwendet, das sowohl β^- - als auch γ -Strahler-Anteile besitzt. ^{131}I ist aufgrund seiner langen physikalischen Halbwertszeit, der guten handhabbaren Chemie sowie seiner ausgezeichneten Verfügbarkeit Vergleichsstandard für alle anderen Therapieisotope. Effektiv eingesetzt werden kann ^{131}I allerdings nur dann, wenn der Antikörper-Rezeptor-Komplex nicht internalisiert wird. Der γ -Anteil von ^{131}I vereinfacht weiterhin die Bestimmung von Biodistribution und Kinetik und damit die Dosimetrie bei der RAIT. Bei reinen Korpuskularstrahlern, z.B. ^{90}Y , müsste man auf ein Diagnostikum mit ähnlicher Biodistribution wie beispielsweise ^{111}In zurückgreifen.

1.9 Ziele

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden die Daten von 12 Patienten, die innerhalb der Phase-II-Studie „Hochdosistherapie mit anschließender Radioimmuntherapie (RAIT) und autologer Blutstammzelltransplantation bei Patienten mit rezidivierten oder therapierefraktären Non-Hodgkin-Lymphomen vom B-Zell-Typ (Tandemprotokoll)“ therapiert wurden sowie die Daten von 7 Patienten, die studienanalog mit dem Tandemprotokoll behandelt wurden, ausgewertet.

Es sollten Ergebnisse über folgende Fragestellungen gewonnen werden:

1.9.1 Dosimetrie

Ziel der Dosimetrie war die Applikation maximaler Aktivitätsmengen von Iod-131 bei Vermeidung von schweren Organtoxizitäten. Geprüft wurde, ob eine prätherapeutische Dosimetrie die posttherapeutischen Toxizitäten des multimodalen Regimes voraussagen kann.

1.9.2 Machbarkeit und Toxizität

Hier lag das Augenmerk auf dem angewandten multimodalen Therapiekonzept und auf seiner Durchführbarkeit. Primäre Zielkriterien waren die Bestimmung der therapieassoziierten hämatologischen und nicht hämatologischen Toxizität.

1.9.3 Therapieergebnisse

Als sekundäres Zielkriterium sollte die Wirksamkeit der Behandlung anhand folgender Kriterien bestimmt werden:

- Remissionsstatus nach Durchführung des Tandemkonzepts mit einem Follow-Up von mindestens 3,5 Jahren nach Entlassung des Patienten.
- Gesamtüberleben bzw. krankheitsfreies Überleben nach Durchführung des Tandemkonzepts nach Entlassung der Patienten mit einem Follow-Up von mindestens 3,5 Jahren.

2 Patienten und Methoden

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Analyse einer in den Jahren 2002 bis 2006 an der Georg-August-Universität Göttingen in der Abteilung Nuklearmedizin und der Abteilung Hämatologie/Onkologie durchgeführten Phase-II-Studie. Diese Studie war ursprünglich als multizentrisch randomisierte Phase-II-Studie geplant, bei der nach initialer Stammzellgewinnung und Hochdosis-Chemotherapie die Patienten des Arms I eine Hochdosisradioimmuntherapie und die Patienten des Arms II eine Niedrigdosisradioimmuntherapie erhalten sollten. Aufgrund der sich während der Studieninitiierung verändernden Gesetzeslage (Novellierung des Arzneimittelgesetzes) wurde die Studie wegen der logistischen Schwierigkeiten in anderen Zentren als reine monozentrische Studie mit einem Hochdosiskonzept in der Universitätsmedizin Göttingen (UMG) verfolgt. Angaben über den Krankheitsverlauf der Patienten und die Therapie wurden einerseits den Krankenakten der Abteilung Nuklearmedizin und der Abteilung Hämatologie/Onkologie entnommen, andererseits wurde auf die Computerdatenbanken des UMG zugegriffen. Zur Erfassung der relevanten Parameter aller Patienten wurde eine Datenbank angelegt. In dieser wurde jedem Patienten eine fortlaufende Identifikationsnummer zugeordnet, die einerseits den Namen der Patienten ersetzte, andererseits keine Rückschlüsse auf Namen, Alter, Geschlecht sowie Art und Schwere der Erkrankung zuließ.

Die ausgewerteten Patientendaten stammen von konsekutiven Patienten, die zwischen Februar 2002 und März 2006 in die Studie eingeschlossen wurden. Bei allen Patienten beträgt die minimale Nachbeobachtungszeit 3,5 Jahre.

2.1 Patienten

In der vorliegenden Arbeit werden die Daten von 19 Patienten mit der Diagnose eines CD20+ B-NHL eingeschlossen.

Gruppe A: 12 der 19 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien des Studienprotokolls „Hochdosis-Chemotherapie mit anschließender Radioimmuntherapie (RAIT) und autologer Blutstammzelltransplantation bei Patienten mit rezidivierten oder therapieresistenten Non-Hodgkin-Lymphomen vom B-Zell-Typ (Tandemprotokoll)“.

Gruppe B: 7 der 19 Patienten wurden nicht im Rahmen der oben beschriebenen Studie, sondern im Rahmen individueller Heilversuche therapiert. Die Therapie erfolgte studienanalog, doch wurden z.T. wesentliche Modifikationen (z.B. Dosisdeeskalation) vorgenommen.

Alle 19 Patienten beider Gruppen erhielten vor Therapiebeginn eine Dosimetrie nach dem sogenannten MIRD-Konzept (medical internal radiation dose).

Von den 12 Patienten der Gruppe A wurden im weiteren Verlauf 9 Patienten myeloablativ radioimmuntherapiert. Bei 3 Patienten ergaben sich nach durchgeführter Dosimetrie Kontraindikationen gegen die geplante RAIT.

Von den 7 Patienten der Gruppe B wurden insgesamt 6 Patienten radioimmuntherapiert. Von diesen 6 Patienten wurde 1 Patient niedrig dosiert in palliativer Absicht behandelt.

Insgesamt erhielten somit von 19 Patienten 15 Patienten eine Radioimmuntherapie. Als myeloablative Dosis wurden für das Knochenmark 6 Gy festgelegt.

2.1.1 Gruppe A Tandem-Protokoll

Das Tandem-Protokoll beschreibt die Kombination aus einer Hochdosis-Chemotherapie mit BEAM und anschließender Stammzellretransfusion, gefolgt von einer Hochdosisimmuntherapie mit ^{131}I -Rituximab und nachfolgender Stammzellretransfusion. Vor der Hochdosis-Chemotherapie mit BEAM und Stammzellretransfusion erfolgte eine Chemotherapie nach dem DexaBEAM-Schema mit Rituximab (Dexamethason 3x 8mg p.o. Tag 1-10, Carmustin (=BCNU) 60 mg/m² an Tag 2, Melphalan 20 mg/m² an Tag 3, Etoposid 75 mg/m² an den Tagen 4-7, Cytarabin 100 mg/m² an den Tagen 4-7, Rituximab 375 mg/m² an Tag 1 und Tag 8) zusammen mit der Gabe von G-CSF (Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor). Während dieser Phase wurde eine Stammzellseparation von mindestens 6×10^6 CD34+/kg angestrebt.

Die Stammzellretransfusion folgte dann der Therapie nach dem BEAM-Schema (5-Tages BEAM; BCNU 300 mg/m²; simultane Gabe von G-CSF).

Ein Studienabbruch war sowohl bei „progressiv disease“ (PD) nach Chemotherapie mit DexaBEAM mit Stammzellgewinnung möglich, als auch bei „progressiv disease“ im Re-Staging nach Hochdosis-Chemotherapie mit BEAM mit nachfolgender Stammzellretransfusion. Die Radioimmuntherapie erfolgte somit nur bei Patienten mit

einer kompletten Remission (CR), partiellen Remission (PR) oder einer stabilen Krankheitssituation (SD; „stable disease“).

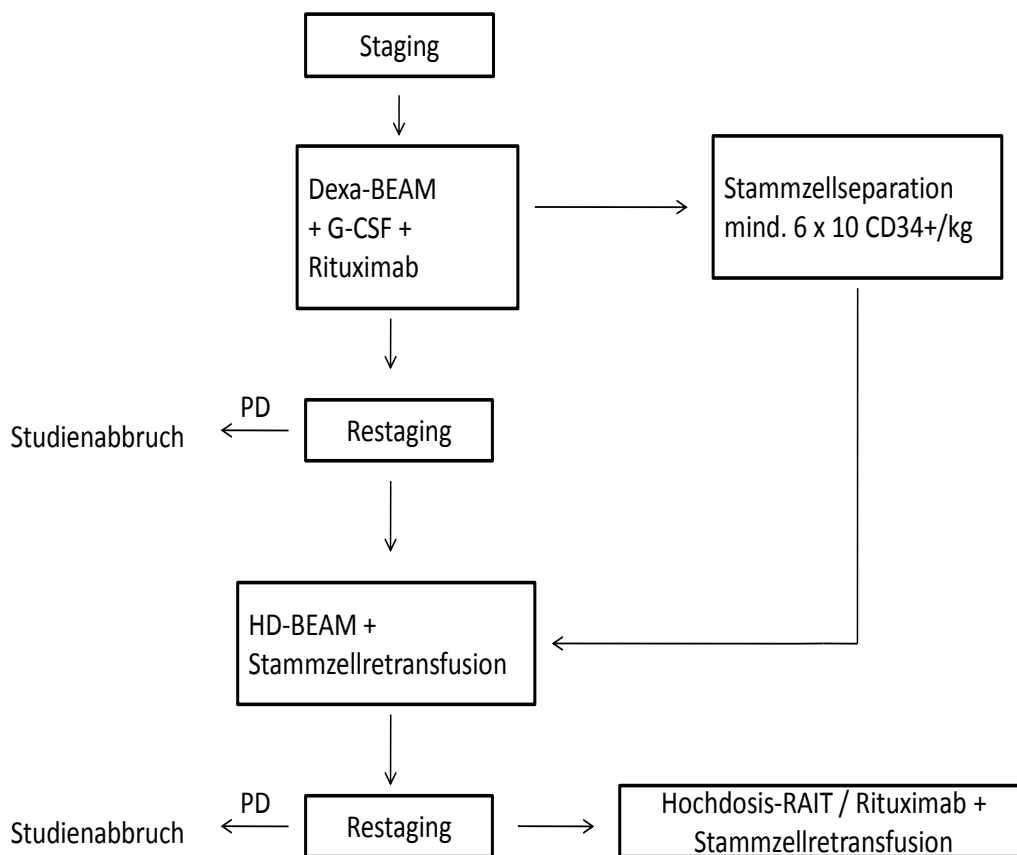


Diagramm 1: Gruppe A Tandem-Protokoll

Die Ziele dieser Studie sind bereits in Kapitel 1.9 beschrieben.

2.1.2 Remissionskriterien

1) Komplette Remission („complete remission“=CR):

Verschwinden aller Krankheitszeichen (klinisch, radiologisch und labordiagnostisch). Andere aufgrund eines Lymphombefalls vergrößerte Organe (Milz, Leber, Niere) müssen in ihrer Größe zurückgegangen sein und dürfen keine Raumforderungen mehr aufweisen. Bei vorausgegangenem Knochenmarkbefall muss, durch eine Knochenmarkbiopsie abgesichert, das Knochenmark lichtmikroskopisch lymphomfrei sein. Das Blutbild muss sich normalisiert haben mit Granulozyten > 1500/ μ l, Hb > 12 g/dl und Thrombozyten > 100000/ μ l

2) Komplette Remission mit verbleibender Unsicherheit (CRu):

Sind alle Kriterien für eine CR erfüllt, aber in den bildgebenden Verfahren noch residuelle Veränderungen vorhanden, so ist das Therapieergebnis als "CR mit verbleibender Unsicherheit" (kurz CRu) zu bezeichnen. Bei Vorhandensein von persistierenden Lymphomzellen in einer Re-Biopsie kann der Therapieerfolg nicht als CRu gewertet werden. Analog zur CR muss nach Therapieende der Befund einer CRu, gemessen vom Zeitpunkt des Abschlussrestaging, für mindestens 2 Monate vorliegen

3) Progress („progressive disease“ (PD)):

Ein Progress der Erkrankung liegt vor bei:

- Wiederauftreten von Krankheitssymptomen
- Auftreten neuer lymphatischer oder extralymphatischer Läsionen
- deutlicher Zunahme der Lymphommanifestationen um mehr als 25% im Vergleich zum Initialbefund

4) Rezidiv:

Ein Rezidiv liegt vor, wenn nach einer mindestens 2 Monate andauernden CR (gerechnet vom Zeitpunkt des Abschlussrestaging) eines oder mehrere der folgenden Kriterien erfüllt sind:

- Wiederauftreten von Krankheitssymptomen
- Auftreten neuer lymphatischer oder extralymphatischer Läsionen
- deutliche Zunahme der ursprünglichen Lymphommanifestationen um mehr als 25%.

2.1.3 Einschlusskriterien des Tandem-Protokolls

Um in die Studie der Gruppe A eingeschlossen zu werden, mussten die Patienten die im Studienprotokoll festgelegten Einschlusskriterien erfüllen, die im Folgenden benannt sind. Im Gegensatz dazu ließen ebenfalls festgelegte Ausschlusskriterien eine Aufnahme in die Studie nicht zu:

1. Alter: 18 - 60 Jahre

2. Risikogruppe: CD20-positive B-NHL:

- Aggressive Lymphome im Frührezidiv (<12 Monate nach Erstdiagnose; primäre CR/CRu=2 Monate nach Therapieende) unabhängig vom IPI (International Prognostic Index)-Status

- sekundär hochmaligne (transformierte) Lymphome nach FL-NHL
- folliculäre Keimzentrumslymphome, nodale kleinzellige lymphozytische Lymphome, Marginalzonenlymphome und lymphoplasmozytische Immunozytome im ersten und jedem folgenden Rezidiv nach vorheriger Chemotherapie mit COP, CHOP, MCP oder Fludarabinphosphat/Anthrazyklin, die für eine autologe Hochdosis-Therapie im Rezidiv qualifizieren
- Mantelzell-Lymphome im ersten Rezidiv, die für eine Hochdosis-Therapie qualifizieren
- Primär refraktäre folliculäre Keimzentrumslymphome und Mantelzelllymphome, die für eine Hochdosistherapie qualifizieren

3. Histologie nach WHO:

- Diffus großzellige B-NHL aller Subtypen
- Follikuläre Keimzentrums-NHL der Grade I-III
- Mantelzell-Lymphome
- Nodale Marginalzonenlymphome
- Mediastinale B-NHL
- Kleinzellige lymphozytische Lymphome
- Lymphoplasmozytische Immunozytome

4. Allgemeinzustand nach WHO-Kriterien < Grad 3

5. Schriftliche Einverständniserklärung des Patienten.

2.1.4 Ausschlusskriterien des Tandem-Protokolls

1. Rezidive nach Hochdosis-Chemotherapie mit oder ohne Ganzkörperbestrahlung im Rahmen der Primärbehandlung
2. Indikation für allogene nicht-myeloablative Konzepte im Rahmen der Rezidivtherapie
3. B-CLL/lymphozytisches Lymphom im Stadium IV/B-CLL mit plasmazytoider Differenzierung
4. ZNS-Befall
5. Rezidive von CD20-positiven aggressiven Lymphomen mit einer Remissionsdauer von > 12 Monaten nach Erstdiagnose
6. Aktiver Zweittumor (z.B. Basaliom oder Carcinoma in situ der Cervix) und Lymphom nach vorheriger Therapie einer anderen malignen Erkrankung
7. Schwere Komorbidität

- kardial
 - NYHA II, III, IV, EF < 50%
 - Niere: Nicht tumorbedingte Erniedrigung der Kreatinin-Clearance auf < 50 ml/min
 - Lunge: Nicht tumorbedingte FEV I von 1,8 l/sec oder 70% des Sollwertes
 - Leber: Nicht tumorbedingte Erhöhung des Bilirubins auf > 1,5 der Norm; nicht tumorbedingte Erhöhung der Transaminasen (GPT/GOT) auf > 2,5 der Norm
8. Schwangerschaft und Stillzeit vor oder nach Studieneinschluss
 9. nicht geschäftsfähige Patienten
 10. HIV-Infektion
 11. Aktive Hepatitisinfektion
 12. Reduzierte Compliance des Patienten
 13. Simultane Teilnahme an anderen Therapiestudien
 14. Nicht zulässige Begleittherapien: Immunstimulatorische und/oder immunmodulierende Substanzen
 15. Schon begonnene Therapie des Lymphoms (außer DEXA-BEAM Rezidivtherapie)
 16. Unverträglichkeit von Rituximab (Vorbehandlung) oder SUE (schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis) nach Rituximab-Gabe.

2.1.5 Amendment

In der frühen Studienphase verstarb eine Patientin nach Hochdosis-RAIT bei einer Carmustin-Vorbelastung von 375 mg/m² und nach einer dosimetrisch errechneten Lungendosis von 18 Gy an einer Pneumonitis (pulmonale Toxizität WHO Grad V).

Nach diesem SUE wurde ein Amendment bei der Ethikkommission eingereicht. Aus der folgenden Sichtung der Literatur (Friedberg et al. 2001, Lind et al. 2002) ergab sich, dass das Auftreten einer Pneumonitis bei einer Kombination von BCNU (=Carmustin) und externer Radiatio aufgrund von seriellen Lungenfunktionstests mit einer praktikablen Sicherheit vorausgesagt werden kann. Hieraus wurde folgendes Amendment für die Hochdosis-RAIT-Studie entwickelt:

DLCO (Diffusionslungenkapazität für CO (Kohlenmonoxid)) und DLCO_a

(a=Berücksichtigung des Patientenhämoglobinwertes) Messungen, sowie Messungen von FEV₁ (forcierte expiratorische Vitalkapazität pro Sekunde), VC (Vitalkapazität) vor R-DEXA-BEAM, vor BEAM, 4 Wochen nach BEAM und 3 Monate nach BEAM (=vor HD RAIT).

Außerdem musste ein Abstand zwischen Applikation der HD-RAIT und der Applikation der vorausgegangenen BEAM-Therapie (gerechnet ab Tag 1 von BEAM) von 3 Monaten eingehalten werden.

Bei einem Abfall der DLCO bei 3 Monaten gegenüber der Messung von BEAM oder der 4 Wochen-Messung nach BEAM von $< 10\%$ und einer absoluten DLCO von $> 70\%$ wurde die Lungendosis auf maximal 18 Gy begrenzt. Dies entsprach der Vorgehensweise im Paper von Lind et al. (2002), die ein niedriges Risiko einer Strahlenpneumonitis bei einer pre-RT/min DLCO von > 1 vorhersagten.

Bei einem Abfall der DLCO bei 3 Monaten gegenüber der Messung von BEAM oder der 4 Wochen-Messung nach BEAM von $> 20\%$ oder einer absoluten DLCO von $< 60\%$ wurde die HD-RAIT nicht durchgeführt.

Bei einem Abfall der DLCO bei 3 Monaten gegenüber der Messung von BEAM oder der 4 Wochen-Messung nach BEAM von $> 20\%$ und einer absoluten DLCOa von $> 60\%$ wurde die Lungendosis auf maximal 10 Gy begrenzt. Hätte die Dosimetrie ergeben, dass keine myeloablative Strahlendosis erreicht worden wäre, wäre die Therapie dennoch durchgeführt worden.

Bei einem Abfall der DLCOa bei 3 Monaten gegenüber der Messung von BEAM oder der 4 Wochen-Messung nach BEAM von $> 10\%$ und $< 20\%$ und einer absoluten DLCOa von $> 70\%$ wurde die Lungendosis auf maximal 14 Gy begrenzt.

2.2 Methoden

2.2.1 Radioaktive Markierung monoklonaler Antikörper bzw. Iodierung

Iod-markierte Antikörper stellen u.a. wegen ihrer einfachen Herstellungsweise, bei der eine direkte Iodierung verwendet wird, die am besten untersuchte Substanzklasse zur Radioimmuntherapie dar. Aus chemischer Sicht wird davon ausgegangen, dass weder die Anzahl iodierter Hydroxylgruppen noch deren Position Einfluss auf die Pharmakokinetik und Biodistribution des monoklonalen Antikörpers haben.

Die Radioisotope werden normalerweise als Iodid (I^-) in wässriger alkalischer Lösung auf den Markt gebracht. Aufgrund der Reaktionsträgheit von Iodid bei der nukleophilen Substitution ist die Grundlage der meisten Iodierungen die Oxidation von Iodid zu Iodverbindungen mit positiver (Partial)-Ladung am Iodatome. Dadurch zeigen sich die Iodverbindungen signifikant reaktionsfreudiger. Wichtige Ausgangsverbindungen, die aromatische Substituenten (bei Antikörpern Tyrosin- und Histidinreste) enthalten, lassen sich abhängig von der Basizität des aromatischen Rings elektrophil iodieren.

In Folge der hohen Reproduzierbarkeit sowie der einfachen Abtrennung des Oxidationsmittels hat sich die Iodo-Gen-Methode (siehe unten) in der medizinischen Anwendung hervorgetan (Behr et al. 2002).

Wichtige Punkte, die für die elektrophile Iodierung zu berücksichtigen und für die Reproduzierbarkeit bedeutsam sind, sind:

- 1) die Konzentration des Oxidationsmittels
- 2) die Konzentration der anderen Reaktionspartner (z.B. Antikörper oder Radioiod)
- 3) der pH-Wert und die Pufferkapazität des jeweiligen Reaktionsmediums (bei der Iodo-Gen-Methode ist zumeist ein pH-Wert von 7-8 optimal)
- 4) Temperatur und Reaktionsvolumen
- 5) Verunreinigungen wie z.B. Detergenzien.

2.2.2 Herstellung von Iodogen

Das im Folgenden beschriebene Prinzip wurde erstmalig durch Fraker und Speck 1978 veröffentlicht.

Es wird eine Lösung von 500 µg Iodogen in 1 ml Dichlormethan (CH_2Cl_2) hergestellt. 1 ml der Lösung wird in ein Elutionfläschen gegeben und das CH_2Cl_2 wird bei 40°C unter ständigem Rotieren im Wasserbad verdampft. Es sollte nun ein dünner Film Iodogen auf der Gefäßwand vorhanden sein.

Die Gefäße bleiben während ca. 6 Monaten bei -20°C reaktiv.

Zu 2 ml 0.05 M Phosphatbuffer pH 7.4 in einem Iodogengefäß wird der Antikörper (pro 555 MBq ca. 1 mg Ak, aber mind. 1 mg) zugegeben. Zu dieser Antikörperlösung wird das Iod (I-131 zur Markierung in Phosphatpuffer verwenden) gegeben. Das Iodgefäß kann mit 1 ml 0.05 M Phosphatbuffer pH 7.4 ausgewaschen und dieser ebenfalls zum Reaktionsgemisch gegeben werden. Die Reaktion lässt man unter Rühren während 15-30 min ablaufen. Danach werden ca. 2 mg Dowex 1X8-100 Ionentauscher (Dowex 1X8-100 Anionentauscher Cl^- -Form, Sigma, Deisenhofen, Deutschland) mit 1 ml Wasser aufgeschlemmt und zur Reaktionslösung gegeben. Der Ionentauscher wird 5 min unter Rühren inkubiert und danach wird HSA zugegeben, so dass auf das Injektionsvolumen eine Konzentration von 2,5 % HSA ("Human-Albumin 20% Behring salzarm", Behringwerke, Marburg, Deutschland) vorhanden ist. Das Reaktionsgemisch wird in eine 10-ml-Spritze aufgezogen und in ein Vakuumfläschen über einen 0.22-µm-Sterilfilter filtriert. Daraus wird der markierte Antikörper in die Applikationsspritze aufgezogen. Ein paar Tropfen werden in ein Eppendorf zur Qualitätskontrolle gegeben. Es ist mit einer Ausbeute von 60-80 % des eingesetzten Iods zu rechnen.

2.2.3 Dosimetrie

Die prätherapeutische Dosimetrie dient der Bestimmung der maximalen Aktivität, die an Rituximab gebunden dem Patienten gegeben werden kann, ohne dass es über eine Myeloablation zu weiteren Organschäden kommt. Aus früheren Studien weiß man, dass bei Studien unter der Verwendung einer Radioimmuntherapie mit IgG1-Antikörper, die nächst dosislimitierenden Organe die Lunge und die Niere sind (Press et al. 2000).

2.2.4 Prinzip der MIRD-Dosimetrie

Im Jahre 1968 entwickelte ein Komitee, das von der Society of Nuclear Medicine beauftragt worden war, eine praktikable Dosimetrie inkooperierter Radiopharmazeutika. Diese Arbeitsgruppe formulierte das sog. MIRD-Konzept (medical internal radiation dose). Das aus Physikern und Medizern bestehende Komitee hat mittlerweile eine Vielzahl von dosimetrischen Überlegungen und Verfahrensempfehlungen (sog. pamphlets und dose estimation reports) veröffentlicht. Die Grundzüge des Konzepts werden im Folgenden vorgestellt:

Nimmt man an, dass dem Patienten ein radioaktives Arzneimittel verabreicht wird, so ist die Dosis in den einzelnen Organen abhängig von folgenden physikalischen und physiologischen Tatsachen:

- a) von der Anzahl der pro Zerfall freigesetzten Partikel/Quanten und ihrer mittleren Energie Δ_i
- b) vom absorbierten Bruchteil der Strahlung im Organ ϕ_i (beschreibt das Verhältnis von absorbierter Energie zu abgestrahlter Energie)
- c) von der Organmasse
- d) von der kumulierten Aktivität im Organ (Gesamtzahl der Zerfälle im Organ) \tilde{A}_i .

Am Beispiel des ^{131}I sei zunächst der Punkt a) erläutert. ^{131}I zerfällt mit einer physikalischen Halbwertszeit von 8,1 Tagen über β^- -Zerfall in ^{131}Xe . 90 % dieses Zerfalls führen zu einem angeregten Kernzustand des ^{131}Xe , der sich dann über die γ -Emission von 364 keV stabilisiert. 7% der angeregten Kerne des ^{131}Xe stabilisieren sich über eine γ -Emission von 637 keV (γ_2) und 2% über eine γ -Emission von 723 keV (γ_3). Während die Kerne des ^{131}Xe , die sich über die γ -Emission von 637 keV und 723 keV stabilisieren, direkt in den energetischen Grundzustand übergehen, kommt es bei 7% der Kerne, die über den 364 keV Zustand entstanden sind, zu ei-

nem energetischen Zwischenniveau. Bei Stabilisierung aus diesem energetischen Zwischenniveau in den Grundzustand wird noch einmal eine γ -Emission von 80 keV abgegeben. Bei der Dosimetrie muss somit im Falle des ^{131}I sowohl die mittlere Energie des pro Zerfall frei werdenden Elektrons als auch die mittlere Energie der oben beschriebenen 5 γ -Quanten berücksichtigt werden.

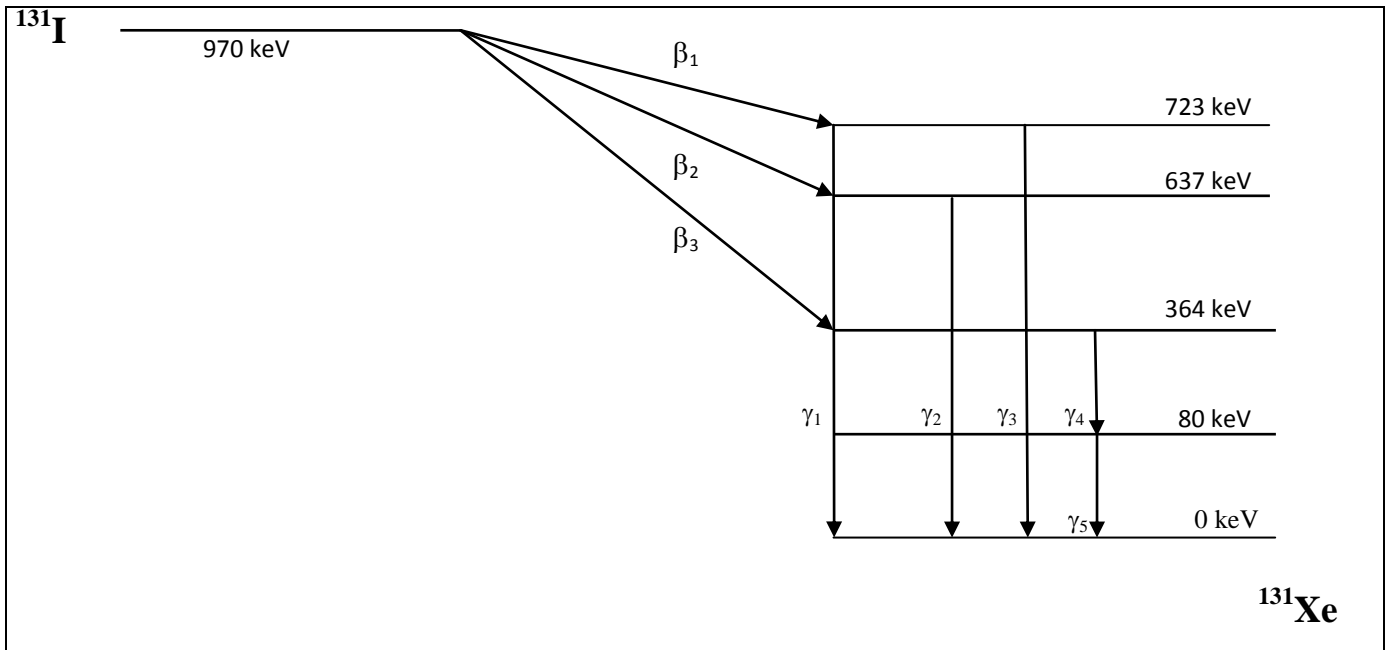


Diagramm 2: β^- -Zerfall von ^{131}I

Das Diagramm verdeutlicht den β^- -Zerfall von ^{131}I zu ^{131}Xe . Beginnend bei einem Energieniveau von 970 keV des ^{131}I , zeigen die Diagonalen den β^- -Zerfall auf die jeweiligen angeregten ^{131}Xe -Kernzustände. Von diesen ausgehend, kommt es über die jeweiligen γ -Emissionen zu einem Abfall auf den energetischen Grundzustand des ^{131}Xe .

Wichtig beim MIRD-Konzept ist die Unterscheidung zwischen durchdringender und nicht-durchdringender Strahlung (siehe Punkt b). Bei der durchdringenden Strahlung ist der absorbierte Bruchteil <1 , bei der nicht-durchdringenden Strahlung ist er 1.

Während die β^- -Emission des ^{131}I als nicht-durchdringende Strahlung angesehen wird (mittlere Reichweite im Gewebe: ca. 0,5 mm), ist die γ -Emission des ^{131}I durchdringend und bestrahlt auch benachbarte Organe. Das MIRD-Konzept berücksichtigt somit sowohl den Dosisbeitrag aus einem source-Organ (Quellorgan) als auch den Dosisbeitrag, der in einem benachbarten target-Organ (Zielorgan) entsteht.

Allgemein kann man die oben beschriebenen Proportionalitäten zur Dosisberechnung in folgende Formel fassen:

$$\text{Gleichung 1)} \quad D(t) = \frac{\tilde{A}_s \times \sum \Delta i \times \varphi_i(t \leftarrow s)}{mt}$$

Dabei beschreibt \tilde{A}_s die kumulierte Aktivität im Organ, $\sum \Delta i$ die Anzahl der pro Zerfall freigesetzten Partikel und ihren mittlerer Energie, $\varphi_i(t \leftarrow s)$ den absorbierten Bruchteil der Strahlung im Organ und mt die Organmasse (siehe Punkt c). Hierbei wird die Organmasse im MIRDOSE-Programm als festgelegte Größe für einen „Standardmenschen“ für Kinder, Erwachsene, Männer und Frauen getrennt angewählt. Zieht man die Faktoren $\sum \Delta i$, $\varphi_i(t \leftarrow s)$ und mt zusammen, erhält man für jedes Nuklid und jedes Organ einen spezifischen Faktor, der als S-Faktor eine Konstante darstellt, die im Weiteren verrechnet werden kann:

$$\text{Gleichung 2)} \quad D(t) = \tilde{A}_s \times S$$

Die S-Faktoren sind in Tabellenwerken oder auch in elektronischen Programmen festgehalten (z.B. dem in dieser Studie verwendeten MIRDOSE 3 Programm). Die kumulierten Aktivitäten (siehe Punkt d) müssen für jedes Organ und für jeden Patienten individuell mit der Ganzkörperkamera bzw. Szintigraphie ermittelt werden.

Es werden Ganzkörperaufnahmen bei immer gleicher Positionierung des Patienten über die immer gleiche Zeit durchgeführt und mittels ROI-Technik („regions of interest“) die Zählrate von ausgewählten Organen bestimmt. Diese Zählrate wird als geometrisches Mittel aus ventraler und dorsaler Sicht ermittelt. Im Rahmen der Dosimetrie wurden „regions of interest“ über der Lunge, die Leber, die Milz, die Nieren, den Ganzkörper und der Harnblase gelegt.

Legt man für jedes einzelne Organ die Messwerte über die Zeit auf und fittet den zeitlichen Verlauf über einen mono- oder biexponentiellen Algorithmus (in der vorliegenden Studie wurde ein monoexponentieller Algorithmus verwendet), so ist das Integral unter der Kurve direkt proportional zur Anzahl der gemessenen Impulse über die Zeit und somit direkt proportional zur kumulierten Aktivität. Die Zählrate, die dabei einer bestimmten Aktivität entspricht, ist zuvor mittels einer Phantommessung, durch einen mitlaufenden Aktivitätsstandard oder durch die bekannte Ganzkörperaktivität unmittelbar nach Infusion, gemessen in einer Ganzkörper-ROI ohne vorherige Blasenentleerung, ermittelt worden.

Nach Bestimmung der kumulierten Aktivität stehen nun alle Faktoren zur Berechnung der Organdosen bereit.

Der MIRD-Algorithmus in digitaler Form erfordert allerdings statt Eingabe der kumulierten Aktivität die sog. Residenzzeit. Die Residenzzeit ist die Zeit, während der man die gesamte applizierte Aktivität im betrachteten Organ lassen müsste, um auf die gleiche Anzahl von Zerfällen (und damit auch die gleiche kumulierte Aktivität in diesem Organ) zu kommen.

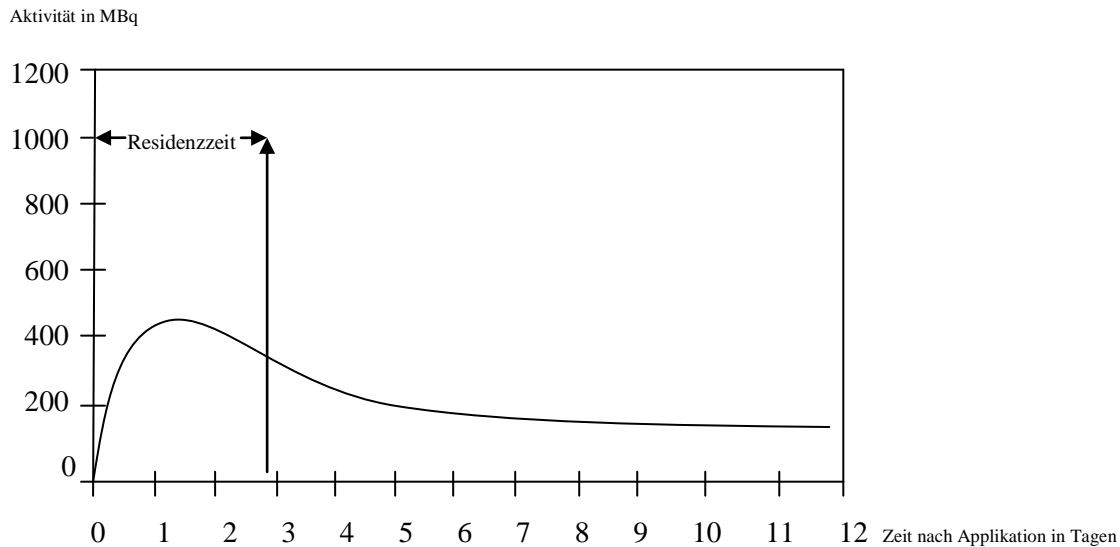


Diagramm 3: Graphik zur kumulierten Aktivität und Residenzzeit in einem Organ (mod. nach Eschner (2005, S.218))

Aufgetragen sind Werte einer Organaktivität bei einer fiktiven Radioimmunosimetrie mit ^{131}I -Rituximab. Verlängert man diese Kurve ins Unendliche, entspricht die Fläche zwischen der Kurve und der Zeitachse der kumulativen Aktivität. Es existiert eine gleich große Fläche, deren Höhe der verabreichten Aktivität entspricht (Fläche links neben dem vertikalen Pfeil). Deren Breite (in x-Richtung) wird als Residenzzeit bezeichnet.

Die Residenzzeit τ ist gleichbedeutend mit der kumulierten Aktivität (\tilde{A}_h) geteilt durch die applizierte Aktivität:

$$\text{Gleichung 3) } \tau = \tilde{A}_h / \tilde{A}_{\text{appl}}$$

Formt man nun die Formel 1 unter Berücksichtigung der Formel 2 um, so erhält man

$$\text{Gleichung 4) } D = \tau \times S \times \tilde{A}_{\text{appl}}$$

Sind τ , S und \tilde{A}_{appl} bekannt, kann man über diese Gleichung die tatsächliche Organ dosis errechnen.

Würde ein Antikörper im Knochenmark aktiv binden, könnte man die Dosis, die das Knochenmark enthält, ebenfalls über die MIRD-Dosimetrie berechnen. Da es aber im Knochenmark üblicherweise keine CD20+-Zellen gibt, ist dies nicht möglich. Aus diesem Grunde hat sich zur Blutdosimetrie der sog. Shen-Algorithmus etabliert.

Hierbei kommt es zur Berechnung der Dosis für das rote Knochenmark unter Berücksichtigung der Konzentration der kumulierten Aktivität im Blut, der Residenzzeit im Blut und im Ganzkörper, der RMBLR (red marrow-to-blood concentration ratio; Quotient aus rotem Knochenmark + Blut), des mittleren Hämatokrits (Hämatokrit über die täglichen Blutabnahmen gemittelt) und des Gewichtes des Patienten in Gramm (Shen et al. 1999).

2.2.5 Ablauf der Dosimetrie

Die initialen Aktivitäten, die bei der Dosimetrie gegeben wurden (370 MBq), machten eine anfängliche Hospitalisierung des Patienten nach den Richtlinien des medizinischen Strahlenschutzes erforderlich. Erst nach Abfall der Aktivität auf 95 MBq ¹³¹I konnten die Patienten dann ambulant zur Dosimetrie weiter betreut werden.

Am 1. Tag der Dosimetrie wurden dem Patienten zwei intravenöse Zugänge gelegt (ein Zugang zur Infusion, der andere Zugang zur Blutentnahme). Vor der Applikation des Antikörpers waren prophylaktisch Prednisolon (100 mg i.v.), Tavegil^R (Clemastin; eine Ampulle), Tagamet^R (Cimetidin; eine Ampulle in 10 ml NaCl langsam über 10 Minuten infundiert) und gegebenenfalls Zofran^R (Ondansetron; sublingual) verabreicht worden.

Um eine späte Hypothyreose durch ¹³¹I, das in der Leber vom Antikörper durch Dejodasen abgespalten wird, zu verhindern, erfolgte bei den Patienten die Blockade der Schilddrüse durch Kaliumjodid (100 mg tgl. oral über 10 bis 14 Tage).

Vor der Infusion des radioaktiv markierten Antikörpers erfolgte die Infusion von nicht-radioaktiv markiertem („kalt“) Rituximab in einer Dosierung von 2,5 mg/kg KG, mit der Absicht, eine Absättigung CD20+ nicht maligner Zellen im Körper zu erreichen. Die Infusion des „kalten“ Antikörpers erfolgte über 20 Minuten.

Ein weiterer Vorteil einer solchen Vorinfusion ist die Erkennung möglicher Komplikationen bei der Infusion des radioaktiv markierten Antikörpers. Im Falle einer schwerwiegenden Nebenwirkung hätten die Patienten, vor Erhalt der radioaktiv markierten Testsubstanz z.B. auf eine Intensivstation verlegt werden können, was bei einem hochradioaktiven Patienten erhebliche logistische Probleme bereiten würden.

Nach Infusion des nicht radioaktiv markierten Antikörpers schloss sich die Gabe von ^{131}I -Rituximab über 20 Minuten an, wobei zuvor im Heißlabor der Abteilung Nuklearmedizin der UMG der Antikörper mit 370-400 MBq ^{131}I markiert worden war. Die hier gegebenen Aktivitäten ermöglichten eine Dosimetrie über mehrere Tage, die zur möglichst genauen Bestimmung der kumulierten Aktivität (siehe oben) erforderlich ist.

Direkt nach Ende der Infusion kam es zu einer Blutabnahme sowie zur ersten planaren Ganzkörperaufnahme aus ventraler und dorsaler Sicht über 15 Minuten ohne Entleerung der Harnblase, da die nachfolgenden Gammakameraaufnahmen auf die zu diesem Zeitpunkt im Ganzkörper vorhandene Aktivität bezogen wurden. Weitere Aufnahmen erfolgten dann nach 4 h, 6 h sowie dann täglich einmal bis zu Tag 7. Weiterhin wurden Blutentnahmen durchgeführt. Sie erfolgten 30 min, 1 h und 2 h nach der Infusion sowie im weiteren Verlauf einmal täglich. Aus den nach Beendigung der Dosimetrie gemessenen Blutaktivitätskurven über die Zeit sowie dem mittleren Hämatokrit und dem, aus den Ganzkörperaufnahmen berechneten, sog. „reminder-of-body“ (d.h. die Restaktivität des Ganzkörpers nach Abzug der therapie-relevanten Organe (Lunge, Niere, Leber, Milz, Herz)) konnte die Blutdosimetrie nach der Methode nach Shen et al. berechnet werden.

2.2.6 Therapie

Die Therapie folgte bezüglich der Vorbereitung und der Infusion des Antikörpers dem gleichen Ablauf wie die Dosimetrie. Voraussetzung für die Therapie, war eine nochmalige Überprüfung der Einschluss- und Ausschlusskriterien sowie ein schriftlich bestätigter Nachweis, dass Stammzellpräparate in ausreichender Menge zur Verfügung standen. Des Weiteren sollten keine unbehandelten Infektionen vorliegen, da die Therapie einen myeloablativen Ansatz hatte. Außerdem durften zwischen der Dosimetrie und der Therapie keine starken Gewichtsschwankungen auftreten, da ansonsten die prätherapeutische Dosisabschätzung zu falschen Werten geführt hätte.

Aufgrund der hohen zu applizierenden Aktivitäten während der Therapie, war eine lange Hospitalisierung der Patienten, bis die Aktivität im Körper die gesetzliche Entlassungsgrenze unterschritten hatte, erforderlich. Erst danach konnten die Patienten zur weiteren Betreuung entweder entlassen oder in die Abteilung Hämatologie/Onkologie verlegt werden.

Knochenmarkaplasien nach Radioimmuntherapien entwickelten sich individuell und unterschiedlich schnell. Es war zu erwarten, dass Anämien und Thrombopenien durch die Gabe von entsprechenden Blutpräparaten kompensiert werden mussten. Diese therapeutischen Maßnahmen wurden in enger Zusammenarbeit mit den verantwortlichen Ärzten der Abteilung Hämatologie/Onkologie und den Fachärzten der Abteilung Nuklearmedizin in Anwesenheit eines Transfusionsbeauftragten in der Abteilung Nuklearmedizin durchgeführt.

Weiterhin wurden enge Absprachen für die antibiotische, antimykotische oder antivirale Therapie bei aplastischen Patienten getroffen. Prophylaktisch erfolgte bei Aplasie gefährdeten Patienten eine lokal antimykotische Prophylaxe mit Amphomoronal^R. In Übereinstimmung zu früheren Arbeiten zur myeloablativen Radioimmuntherapie mit ¹³¹I-Tositumomab, einem murinen anti-CD20-Antikörper, erlaubte das Protokoll eine Stammzellretransplantation erst bei Unterschreitung einer Äquivalenzdosisleistung von 15 µSv/h, gemessen in 1,5 m Abstand des Dosisleistungsmessgeräts vom Patienten, was einer bei ¹³¹I einer Restaktivität von 15 mCi (555 MBq) entspricht (Press et al. 2000).

Die Versorgung der Patienten in der Aplasie erfolgte unter Einhaltung allgemeiner hygienischer Regeln zur Versorgung aplastischer Patienten in einem Zimmer, das durch Klimatisierung und Luftfiltration eine möglichst keimfreie Umgebung gewährleistete. Ein positiver Innendruck, wie in solchen Zimmer allgemein üblich, kann auf einer nuklearmedizinischen Station nicht verwendet werden, da dies den Prinzipien des Strahlenschutzes diametral entgegensteht.

Das Protokoll sah vor, eine Stammzellretransfusion vorzunehmen, wenn eine RAIT-assoziierte Granulozytopenie oder Thrombozytopenie aufgetreten war.

Die Retransfusion der Stammzellen erfolgte durch die Ärzte der Abteilung Transfusionsmedizin und wurde obligat von einem EKG-Monitoring sowie der Überwachung der Vitalparameter begleitet.

2.2.7 Toxizität

Die Schwere der klinischen Nebenwirkungen bzw. die Hämatotoxizität durch die Chemo- und Radiotherapie während des stationären Aufenthalts wurden gemäß der Common Toxicity Criteria (CTC; Version Jahr 2002; siehe Anhang) erfasst und tabellarisch dokumentiert.

Die klinischen Nebenwirkungen bzw. unerwünschten Ereignisse erhielten den Zusatz schwerwiegend, sofern es sich um Ereignisse handelte, die für den Patienten ein besondere „Gefährdung“ darstellten. Als SUE wurden die folgenden Ereignisse gewertet:

- Langdauernde (d.h. über 3 Monate über das Therapieende hinausreichende) transfusionsbedürftige Anämie und Thrombozytopenie
- Lebensbedrohliche Infektion
- Todesfall
- Neu aufgetretene Kardiomyopathie (NYHA III, IV)
- Myelodysplasie, Zweitneoplasie
- Pulmonale Funktionseinschränkung CTC-Grad 3, 4
- Renale Toxizität CTC-Grad 3, 4
- Hepatische Toxizität CTC-Grad 3, 4.

Im Falle eines Auftretens einer SUE musste eine sofortige Meldung innerhalb von 24 Stunden an das Studiensekretariat erfolgen und daraufhin als Folgebericht der Studienleitung übermittelt werden. Das weitere therapeutische Vorgehen nach einer SUE wurde dann in Rücksprache mit der Studienleitung geprüft.

2.2.8 Outcome

Informationen über den weiteren Krankenverlauf des Patientenkollektivs gewann man einerseits durch erneute Patientenvorstellungen in der Universitätsmedizin Göttingen, andererseits wurden Arztbriefe und Akten anderer Kliniken, in denen die Patienten nachversorgt wurden, eingesehen. Zudem wurden auch verschiedene Hausärzte direkt kontaktiert. Ende des Auswertungszeitraums war Dezember 2009.

Die Überlebens- sowie die rezidivfreien Zeiten der Patienten wurden nach der Kaplan-Meier-Methode unter Zuhilfenahme des Statistikprogramms SPSS dargestellt.

Anhand des berechneten p-Wertes wurde ermittelt, ob statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen A und B vorlagen. Die Auswertung bzw. die graphische Darstellung aller erhobenen Daten wurden entweder mit Excel oder dem Statistikprogramm SPSS vorgenommen.

3 Ergebnisse

3.1 Demographie des Patientenkollektivs

Zwischen Mai 2002 und März 2006 sind innerhalb der vorliegenden Studie insgesamt 19 Patienten behandelt worden.

Von den 19 Patienten waren 10 Patienten männlichen und 9 Patienten weiblichen Geschlechts. Das Alter unter den Männern reichte von 37 bis 64 Jahren mit einem medianen Alter von 55 Jahren. Das Alter unter den Frauen reichte von 30 bis 65 Jahren mit einem medianen Alter von 53 Jahren (siehe Anhang).

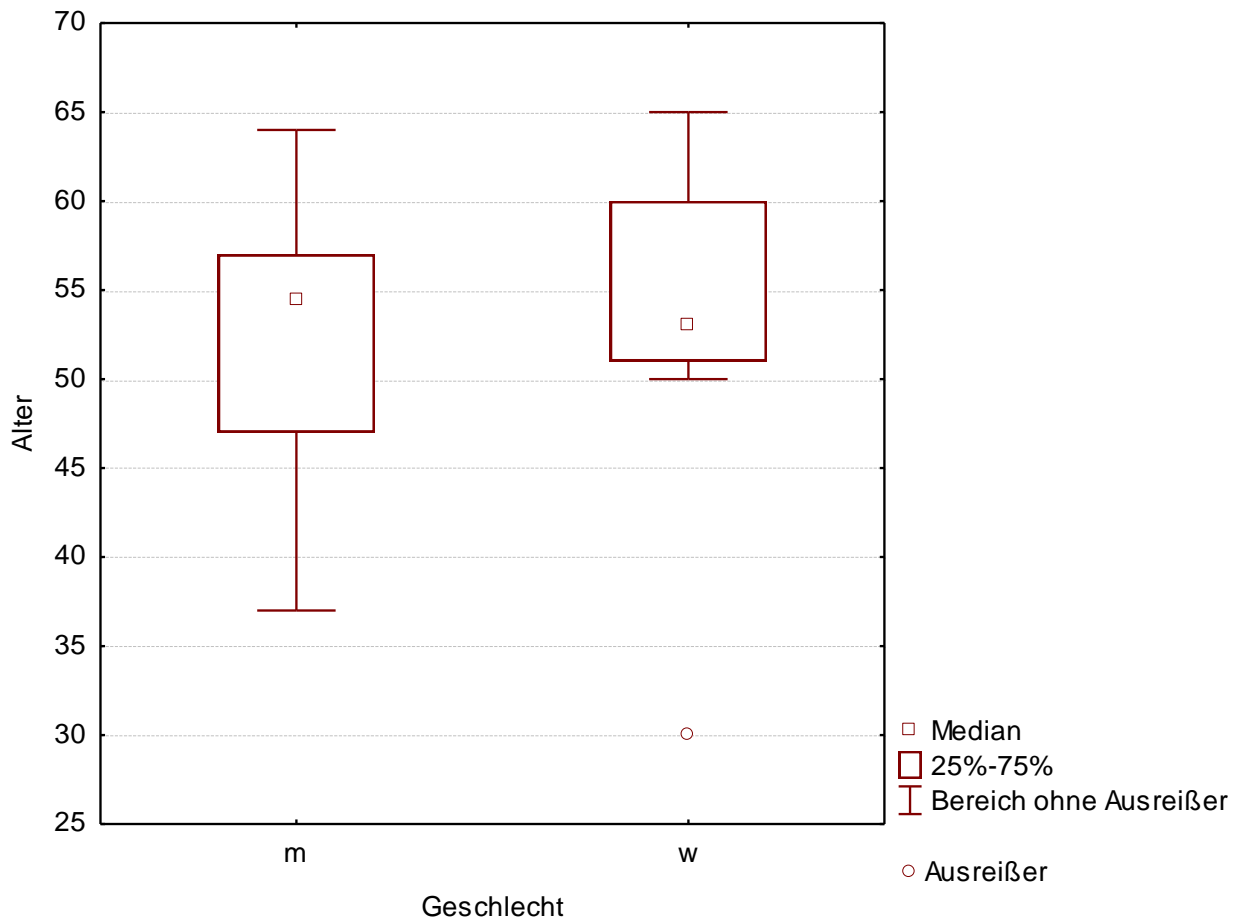


Diagramm 4: Alters- und Geschlechtsverteilung

Tabelle 1: Altersverteilung der Gruppe A

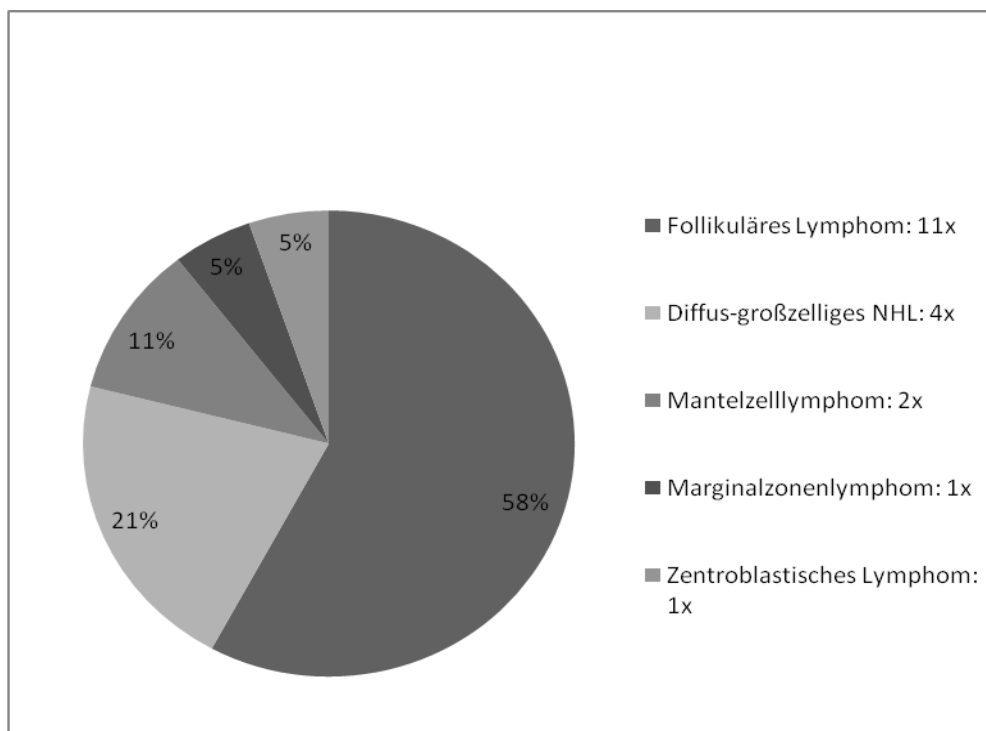
Patienten	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Anzahl	Median
Alter	57	60	64	51	47	57	53	60	51	60	50	53	12	55
männlich	X	X	X	X	X	X							6	
weiblich							X	X	X	X	X	X	6	

Tabelle 2: Altersverteilung der Gruppe B

Patienten	13	14	15	16	17	18	19	Anzahl	Median
Alter	37	40	54	55	30	65	55	7	54
männlich	X	X	X	X				4	
weiblich					X	X	X	3	

3.2 Verteilung der Histologien

Die Auswertung aller diagnostischen Biopsien ergaben folgende Ergebnisse: 11 Patienten (58%) hatten ein histologisch nachgewiesenes folliculäres Lymphom. Bei 4 Patienten (21%) wurde ein diffus großzelliges NHL diagnostiziert. 2 weitere Patienten (11%) wiesen ein Mantelzelllymphom auf. Bei einem Patienten zeigte sich ein Marginalzonenlymphom (5%) und bei einem anderen Patienten (5%) ein zentroblastisches Lymphom.

**Diagramm 5: Verteilung der Diagnosen**

3.3 Dosimetrie

Insgesamt wurden 15 der 19 Patienten mit der HD-RAIT behandelt. Bei 4 Patienten, die nicht therapiert wurden, sah man nach der Dosimetrie von einer RAIT ab. Bei einem dieser Patienten der Gruppe A wurde wegen einer plötzlich aufgetretenen unklaren Panzytopenie von einer RAIT abgesehen. 2 weitere Patienten der Gruppe A sowie ein Patient der Gruppe B konnten aufgrund eines Abfalls der Lungendiffusionskapazität nach den Vorgaben des Studienamendments nicht therapiert werden.

In der Gruppe A erhielten von den 9 therapierten Patienten 8 Patienten eine RAIT wie vorgesehen im Tandemprotokoll. Eine Patientin verstarb an der Therapie.

In der Gruppe B wurden von den 6 therapierten Patienten 4 Patienten analog dem Tandemprotokoll behandelt. 1 Patient wurde nur niedrigdosiert palliativ therapiert, da sich für diesen Patienten keine Stammzellen gewinnen ließen. 1 weiterer Patient wurde während der RAIT-Therapie additiv chemotherapiert.

3.3.1 Applizierte Aktivitäten

Bei allen 19 Patienten dieser Studie wurde prätherapeutisch eine Dosimetrie durchgeführt. In der Gruppe A reichten die applizierten Aktivitäten von 366 bis 444 MBq mit einer medianen Aktivität von 391 MBq (siehe Anhang). In der Gruppe B wurden Aktivitäten im Bereich von 213 bis 414 MBq mit einer medianen Aktivität von 375 MBq verabreicht (siehe Anhang).

Tabelle 3: Dosimetrie der Gruppe A

Patienten	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Median
Appl. Aktivität	370	444	366	381	381	395	407	405	374	402	387	426	391

Tabelle 4: Dosimetrie der Gruppe B

Patienten	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Median
Appl. Aktivität	370	444	366	381	381	395	407	405	374	402	387	426	391

3.4 Ergebnisse der Organdosimetrie

Voraussetzung für die HD-RAIT war die Festlegung der Aktivitätsmenge an ¹³¹I-Rituximab, die einerseits zu einer sicheren Myeloablation führen sollte und andererseits keine klinisch fassbaren deterministischen Strahleneffekte an den nach dem

Knochenmark dosislimitierenden Organen, der Lunge und den Nieren ausüben sollte.

3.4.1 Knochenmark

Die erreichten Knochenmarkdosen bei der Therapie lagen im Median für die Gruppe A bei 9,09 Gy (Spannweite 15,72 bis 5,68 Gy) und für die Gruppe B bei 3,84 Gy (Spannweite 5,45 bis 2,23 Gy) (siehe Anhang). Alle Patienten, die in myeloablativer Absicht therapiert worden waren, erreichten eine Knochenmarkaplasie.

Aus logistischen Gründen konnten jedoch nur für 8 radioimmuntherapierte Patienten die in der Dosimetrie kalkulierten Knochenmarkdosen bestimmt werden.

3.4.2 Lunge

Für die Lunge ergab sich in der Gruppe A eine mediane Dosis von 1,67 mGy/MBq (Spannweite 2,42 bis 1,06 mGy/MBq), wohingegen sich in der Gruppe B eine mediane Dosis von 1,73 mGy/MBq (Spannweite 0,67 bis 3,16 mGy/MBq) zeigte (siehe Anhang).

Tabelle 5: Organdosimetrie Lunge der Gruppe A

Parameter	Median	Spannweite
Gemessene Organdosis	1,67 mGy/MBq	2,42 bis 1,06 mGy/MBq

Tabelle 6: Organdosimetrie Lunge der Gruppe B

Parameter	Median	Spannweite
Gemessene Organdosis	1,73 mGy/MBq	0,67 bis 3,16 mGy/MBq

Die errechneten Lungendosen bei der Therapie lagen bei allen Patienten im Median bei 15,4 Gy (Spannweite 2,7 bis 25 Gy).

3.4.3 Niere

Für die Niere wurde in der Gruppe A eine mediane Dosis von 2,4 mGy/MBq (Spannweite 2,76 bis 1,43 mGy/MBq) errechnet, während in der Gruppe B eine mediane

Dosis von 1,91 mGy/MBq (Spannweite 2,61 bis 1,06 mGy/MBq) festgestellt wurde (siehe Anhang).

Tabelle 7: Organdosimetrie Niere der Gruppe A

Parameter	Median	Spannweite
Gemessene Organdosis	2,4 mGy/MBq	2,76 bis 1,43 mGy/MBq

Tabelle 8: Organdosimetrie Niere der Gruppe B

Parameter	Median	Spannweite
Gemessene Organdosis	1,91 mGy/MBq	2,61 bis 1,06 mGy/MBq

Für die Therapie betrug die errechnete mediane Nierendosis für alle Patienten 18,6 Gy (Spannweite 5,0 bis 24,9 Gy).

3.4.4 Leber

Für die Leber zeigte sich in der Gruppe A eine mediane Dosis von 0,9 mGy/MBq (Spannweite 0,58 bis 1,41 mGy/MBq), in der Gruppe B lag die mediane Dosis bei 0,8 mGy/MBq (Spannweite 0,68 bis 1,34 mGy/MBq).

Tabelle 9: Organdosimetrie Leber der Gruppe A

Parameter	Median	Spannweite
Gemessene Organdosis	0,9 mGy/MBq	0,58 bis 1,41 mGy/MBq

Tabelle 10: Organdosimetrie Leber der Gruppe B

Parameter	Median	Spannweite
Gemessene Organdosis	0,8 mGy/MBq	0,68 bis 1,34 mGy/MBq

Im Hinblick auf die Therapie wurde für die Leber eine mediane Dosis von 7,8 Gy (Spannweite 1,79 bis 10,5 Gy) ermittelt.

3.4.5 Milz

Für die Milz ergab sich in der Gruppe A ein medianer Dosiswert von 1,68 mGy/MBq (Spannweite 1,12 bis 2,63 mGy/MBq) und in der Gruppe B ein medianer Wert von 2,1 mGy/MBq (Spannweite 1,35 bis 2,92 mGy/MBq).

Tabelle 11: Organdosimetrie Milz der Gruppe A

Parameter	Median	Spannweite
Gemessene Organdosis	1,68 mGy/MBq	1,12 bis 2,63 mGy/MBq

Tabelle 12: Organdosimetrie Milz der Gruppe B

Parameter	Median	Spannweite
Gemessene Organdosis	2,1 mGy/MBq	1,35 bis 2,92 mGy/MBq

Die errechnete mediane Milzdosis bei der Therapie für alle Patienten lag bei 18,4 Gy (Spannweite 3,9 Gy bis 37,8 Gy).

3.4.6 Herz

Für das Herz zeigte die Organdosimetrie für die Gruppe A einen medianen Wert von 2,7 mGy/MBq (Spannweite 1,57 bis 6,29 mGy/MBq). Auch in der Gruppe B errechnete sich ein medianer Wert von 2,7 mGy/MBq (Spannweite 1,69 bis 4,26 mGy/MBq).

Tabelle 13: Organdosimetrie Herz der Gruppe A

Parameter	Median	Spannweite
Gemessene Organdosis	2,7 mGy/MBq	1,57 bis 6,29 mGy/MBq

Tabelle 14: Organdosimetrie Herz der Gruppe B

Parameter	Median	Spannweite
Gemessene Organdosis	2,7 mGy/MBq	1,69 bis 4,26 mGy/MBq

Für die Therapie zeigte sich in Bezug auf alle Patienten eine mediane Dosis von 21,1 Gy (Spannweite 7,3 bis 59,4 Gy).

3.5 Tage zwischen Dosimetrie und RAIT

Die Dauer zwischen der Dosimetrie und der HD-RAIT betrug in der Gruppe A im Median 35 Tage (Spannweite 16 bis 48 Tage), wohingegen sich für die Gruppe B ein medianer Abstand von 23 Tagen (Spannweite 15 bis 36 Tage) zeigte (siehe Anhang).

Tabelle 15: Tage zwischen Dosimetrie und HD-RAIT Gruppe A

Patienten	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Median
Tage	X	16	35	46	20	48	36	43	19	30	X	X	33

Tabelle 16: Tage zwischen Dosimetrie und HD-RAIT Gruppe B

Patienten	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Median
Tage	X	16	35	46	20	48	36	43	19	30	X	X	33

X=bei diesen Patienten wurde keine RAIT durchgeführt

3.6 Applizierte Radioaktivitäten der HD-RAIT

Insgesamt wurden 15 der 19 Patienten mit der HD-RAIT behandelt.

In der Gruppe A reichten die applizierten Aktivitäten von 8,5 GBq bis 12,95 GBq mit einem Medianwert von 9,0 GBq (siehe Anhang).

In der Gruppe B hingegen wurden Aktivitäten im Bereich von 5,6 GBq bis 12,95 GBq mit einem Medianwert von 12,2 GBq appliziert (siehe Anhang).

Tabelle 17: Applizierte Aktivität in GBq der Gruppe A

Patienten	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Median
Applizierte Aktivität	X	8,5	8,7	7,1	11	10,5	9	8,6	12,9	9,1	X	X	8,9

Tabelle 18: Applizierte Aktivität in GBq der Gruppe B

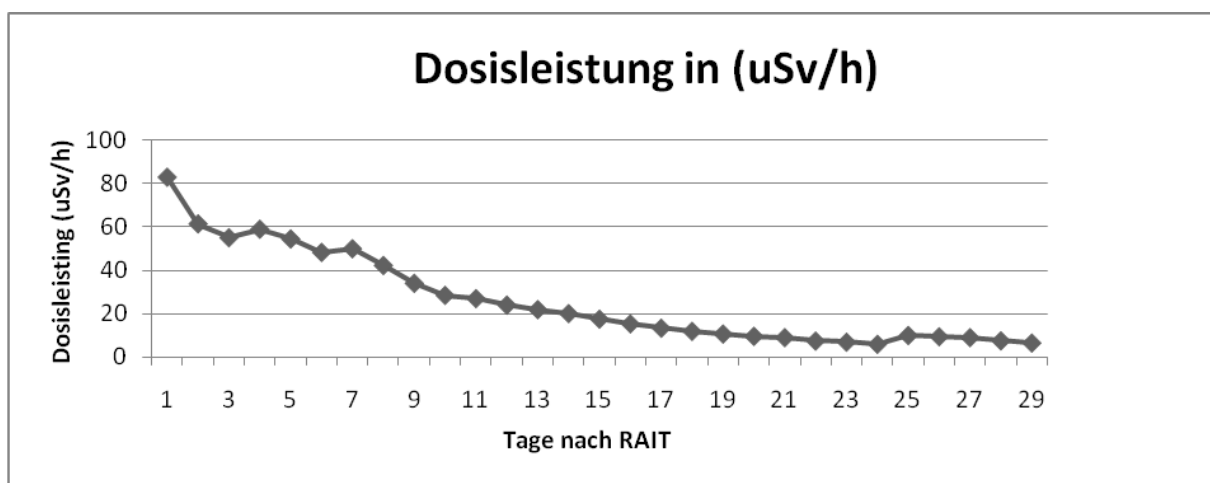
Patienten	13	14	15	16	17	18	19	Median
Applizierte Aktivität	12,9	12,2	12,8	5,6	1,9	5,8	X	9,0

X=bei diesen Patienten wurde keine RAIT durchgeführt

3.7 Dosisleistungsabfall

Alle Patienten verblieben nach Applikation der radioaktiven Dosen zunächst zur Überwachung auf der nuklearmedizinischen Station. Die Patienten konnten erst auf die internistische Station verlegt werden, nachdem die gemessene Dosisleistung der Patienten den Wert von $3,5 \mu\text{Sv/h}$ in 2 m Abstand unterschritten hatte.

Das folgende Diagramm zeigt die Medianwerte der errechneten Dosisleistungsabfälle, gemessen in 1,5 m Abstand, aller Patienten während des stationären Verlaufs, gemessen in $\mu\text{Sv/h}$. Die Werte wurden sogleich nach Applikation der Therapie erfasst (siehe Anhang).

**Diagramm 6: Dosisleistungsabfall**

3.8 Stationärer Aufenthalt

Für die Gruppe A ergab sich eine mediane Aufenthaltsdauer von 28 Tagen (Spannweite 24 Tage bis 38 Tage) auf der nuklearmedizinischen Station. Zusammen mit der weiteren Überwachung auf der internistischen Station ergab sich eine mediane stationäre Aufenthaltsdauer von 39 Tagen (Spannweite 35 Tage bis 66 Tage).

Tabelle 19: Stationärer Aufenthalt der Gruppe A

Patienten	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Median
Tage	X	38	36	38	52	42	66	35	39	60	X	X	39

In der Gruppe B zeigte sich eine mittlere Aufenthaltsdauer von 25 Tagen auf der nuklearmedizinischen Station (Spannweite 11 Tage bis 32 Tage). Insgesamt ergab sich für die Gruppe B eine klinische Aufenthaltsdauer von 31 Tagen (Spannweite 13 Tage bis 38 Tage).

Tabelle 20: Stationärer Aufenthalt der Gruppe B

Patienten	13	14	15	16	17	18	19	Median
Tage	36	25	37	25	13	38	X	31

X=bei diesen Patienten wurde keine RAIT durchgeführt

3.9 Laborchemische Parameter

Als Folge der myeloablativen Therapie wurde eine vollständige Knochenmarkdepression angestrebt. Dementsprechend wurden die laborchemischen Parameter während des stationären Aufenthalts durch regelmäßige Blutabnahmen verfolgt bzw. kontrolliert.

Besondere Aufmerksamkeit galt dabei dem Hämoglobin, den Leukozyten, den Thrombozyten und den Entzündungswerten.

3.9.1 Hämoglobin (11,5-15,0 g/dl)

In der Gruppe A zeigte sich vor der Therapieapplikation ein medianer Hämoglobinwert von 11,9 g/dl (13,2 g/dl bis 10,1 g/dl). Im Verlauf sind die Hämoglobinwerte auf einen medianen Wert von zuletzt 8,6 g/dl (Spannweite 10,0 g/dl bis 7,2 g/dl) gesunken.

Insgesamt kam es in der Gruppe A zur Gabe von 24 Erythrozytenkonzentraten (EK). Das erste EK wurde am 12. Tag nach Beginn der Therapie gegeben. Bei insgesamt 8 Patienten wurde die Gabe von 2 bis 6 EKs erforderlich. Bei einem Patienten musste kein EK appliziert werden.

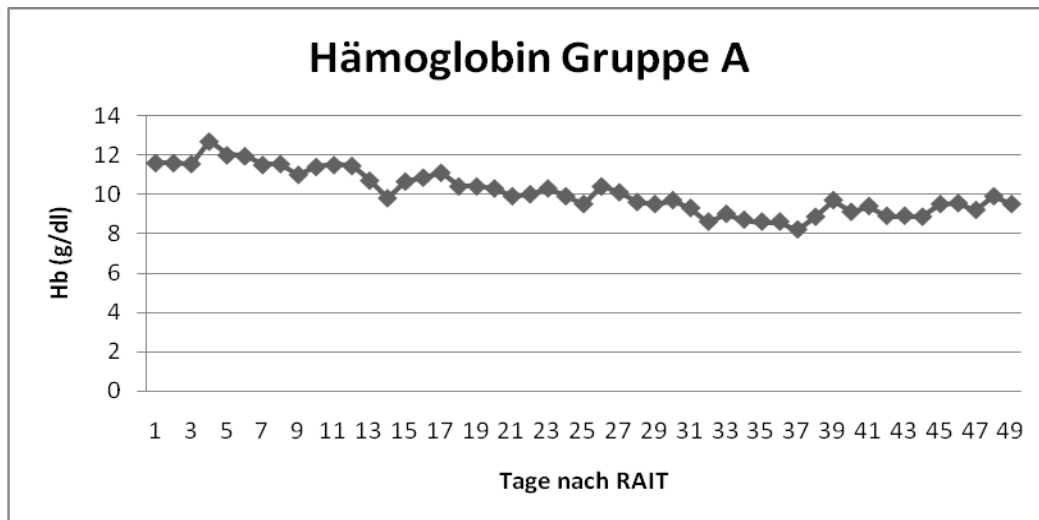


Diagramm 7: Hb-Verlauf in der Gruppe A

In der Gruppe B war der mediane Ausgangs-Hb 13,9 g/dl (Spannweite 12,4 g/dl bis 14,9 g/dl). Im Verlauf sind die Hämoglobinwerte auf einen Wert von zuletzt 11,1 g/dl (Spannweite 12,2 g/dl bis 9,9 g/dl) gesunken.

Insgesamt wurde hier die Gabe von insgesamt 7 Erythrozytenkonzentraten nötig. Das erste EK wurde hier am 18. Tag nach Beginn der RAIT appliziert. Ein Patient benötigte 3 EKs, 2 weiteren Patienten wurden jeweils nur ein EK gegeben. Bei 3 Patienten der Gruppe B wurden keine EKs transfundiert.

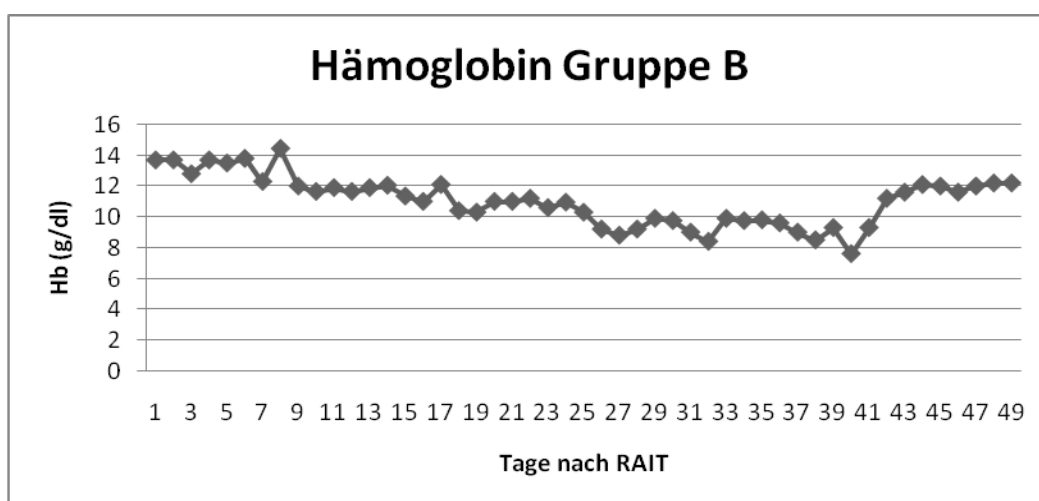


Diagramm 8: Hb-Verlauf in der Gruppe B

3.9.2 Leukozyten ($4,0-11,0 \times 10^3/\mu\text{l}$)

Gruppe A:

Die mediane Leukozytenzahl vor Therapiebeginn betrug $4,25 \times 10^3/\mu\text{l}$ (Spannweite $6,9$ bis $2,1 \times 10^3/\mu\text{l}$). Nach Applikation der RAIT kam es zur angestrebten Myeloablation mit einem Sinken der Leukozytenzahlen auf unter $0,5 \times 10^3/\mu\text{l}$.

Der Nadir, der tiefste Punkt der Leukozytenzahlen eines Patienten, wurde frühestens am 12. Tag und spätestens am 31. Tag nach Therapieapplikation erreicht. Ein Anstieg der Leukozytenwerte auf normale Werte wurde ab der 2. Woche nach Stammzellretransfusion festgestellt.

Der G-CSF (Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor) (Filgrastim^R) wurde bei jedem Patienten nach dem Absinken der gemessenen Äquivalenzdosis des Körpers auf unter $15 \mu\text{Sv/h}$ appliziert.

In der Gruppe A wurde G-CSF frühestens am 18. Tag und spätestens am 22. Tag gegeben.

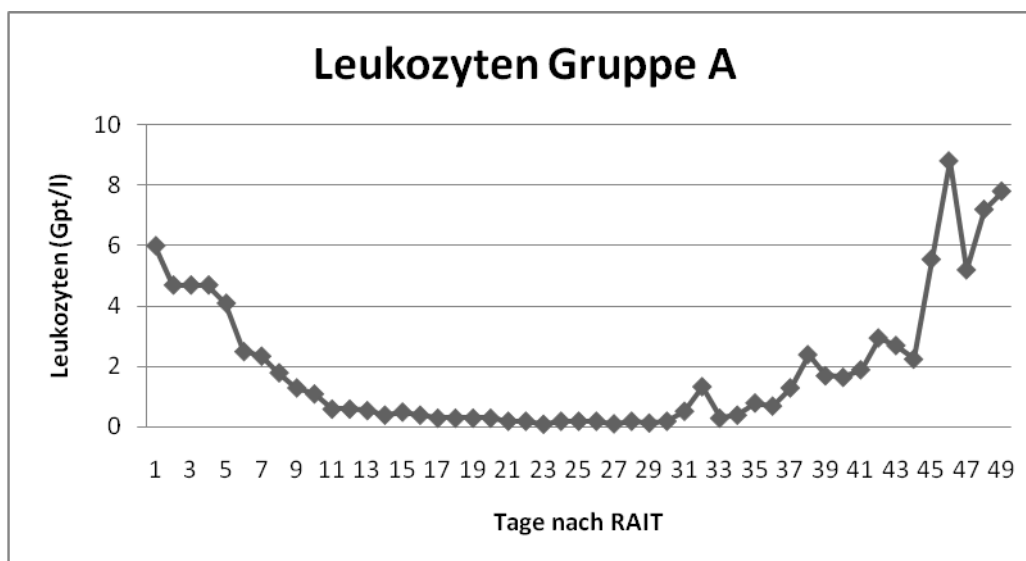


Diagramm 9: Leukozytenverlauf in der Gruppe A

Gruppe B:

Die mediane Leukozytenzahl betrug hier zu Beginn $7,3 \times 10^3/\mu\text{l}$ (Spannweite von $4,4$ bis $8,5 \times 10^3/\mu\text{l}$). Entsprechend dem Verlauf der Gruppe A kam es auch hier zu einem Absinken der Leukozytenzahlen auf unter $0,5 \times 10^3/\mu\text{l}$.

Der Nadir wurde frühestens am 15. Tag und spätestens am 22. Tag erreicht.
Der G-CSF wurde in dieser Gruppe frühestens am 15. Tag und spätestens am 23. Tag appliziert. Auch in dieser Gruppe zeigte sich ein Zuwachs der Leukozytenwerte ab der zweiten Woche nach Stammzellretransfusion.

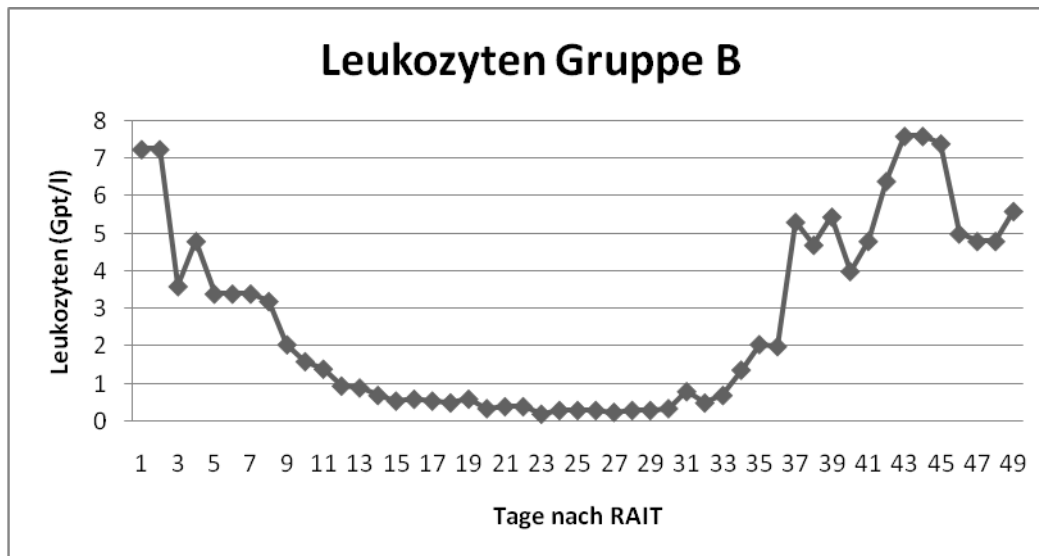


Diagramm 10: Leukozytenverlauf in der Gruppe B

3.9.3 Thrombozyten ($150-350 \times 10^3/\mu\text{l}$)

Gruppe A:

In dieser Gruppe wurde zu Beginn ein medianer Thrombozytenwert von $189 \times 10^3/\mu\text{l}$ (Spannweite 107 bis $346 \times 10^3/\mu\text{l}$) gemessen. Als Folge der Myeloablation sind die Thrombozytenwerte im Verlauf gesunken, wobei der niedrigste mediane Wert von $18 \times 10^3/\mu\text{l}$ am 23. Tag gemessen wurde. Ein stetiger Anstieg der Thrombozytenwerte auf das normale Niveau konnte ab der fünften Woche nach Therapiebeginn beobachtet werden.

Insgesamt wurden in der Gruppe A 41 Thrombozytenkonzentrate verabreicht. Dies wurde insbesondere dann notwendig, wenn ein Thrombozytenwert von unter $20-30 \times 10^3/\mu\text{l}$ gemessen wurde. Die Indikation zur Gabe eines Thrombozytenkonzentrates wurde frühestens am 9. Tag nach Therapiebeginn gestellt. Die meisten pro Patient applizierten TKs waren 7, die wenigsten 3.

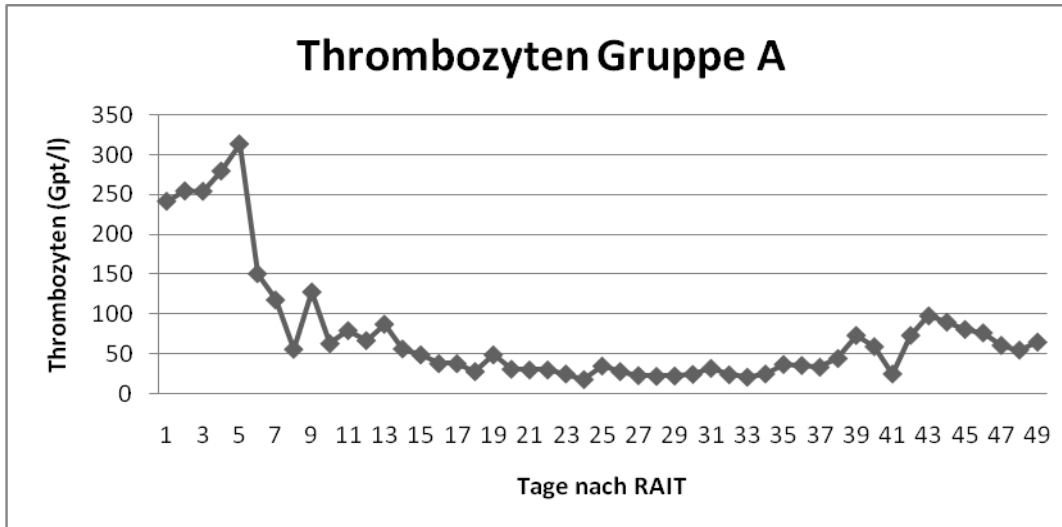


Diagramm 11: Thrombozytenverlauf in der Gruppe A

Gruppe B:

In dieser Gruppe wurde zu Beginn ein medianer Thrombozytenwert von $210 \times 10^3/\mu\text{l}$ gemessen (Spannweite 78 bis $283 \times 10^3/\mu\text{l}$). Auch hier wurde ein Abfall der Thrombozytenwerte beobachtet, wobei der niedrigste mediane Wert von $8 \times 10^3/\mu\text{l}$ am 26. Tag nach Therapiebeginn festgestellt wurde. Auch in der Gruppe B näherten sich die Werte ab der fünften Woche wieder dem normalen Niveau.

Insgesamt wurden in der Gruppe B 17 Thrombozytenkonzentrate verabreicht. Das früheste Thrombozytenkonzentrat wurde am 13. Tag nach Therapiebeginn gegeben. Die meisten pro Patient applizierten Thrombozytenkonzentrate waren 7, wohingegen bei 2 Patienten keine TK-Gabe notwendig wurde.

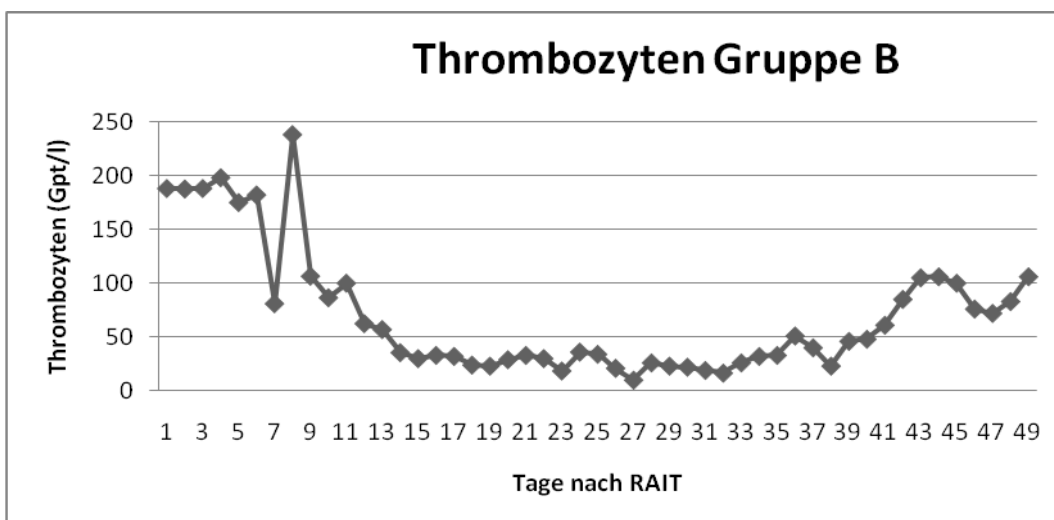


Diagramm 12: Thrombozytenverlauf in der Gruppe B

3.9.4 C-reaktives Protein (CRP) (≤ 8 mg/l)

Nach Therapiebeginn wurde auch der Verlauf des Entzündungsparameters CRP verfolgt. Der höchste mediane CRP-Wert war 77 mg/l. Insgesamt befanden sich im Kollektiv die CRP-Werte bis auf 5 Patienten im normalen Bereich. Bei 4 Patienten stieg der CRP auf Spitzenwerte von über 100 mg/l an. Bei einem weiteren Patienten stieg das CRP auf bis zu 77 mg/l. Bei 4 der 5 Patienten wurden zudem während des CRP-Anstiegs Fiebertemperaturen 2. Grades nach CTC festgestellt. Alle 5 Patienten befanden sich in einer Infektsituation und wurden mit Antibiotika therapiert. Bei 4 Patienten war die Antibiotikatherapie erfolgreich und der CRP-Wert normalisierte sich. Eine Patientin, bei der keine erregerbedingte, sondern eine Strahlen- und Chemotherapieassoziierte Pneumonitis vorlag, verstarb.

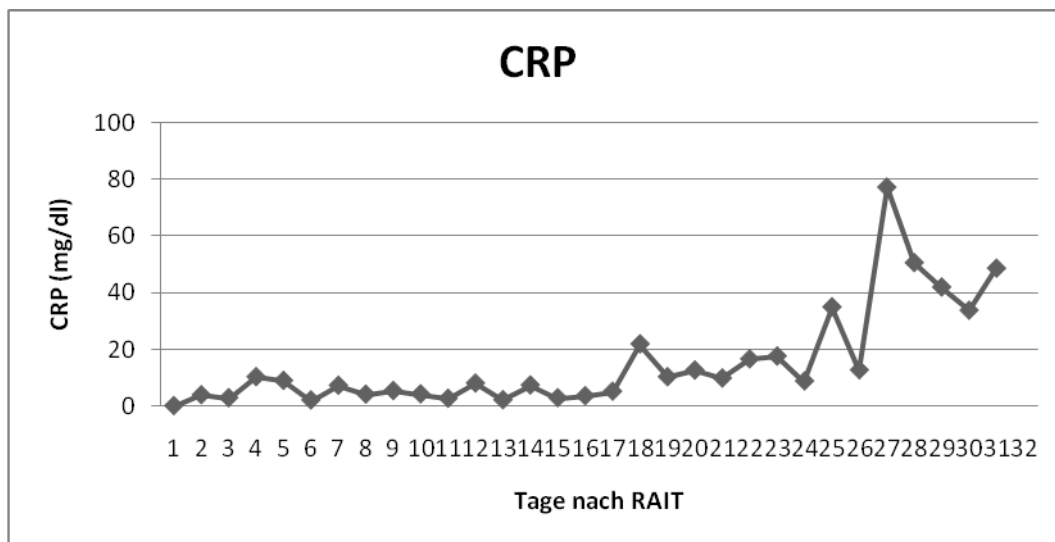


Diagramm 13: CRP-Verlauf

3.9.5 Stammzelltransfusion

Die mediane Dauer von der Rituximabapplikation bis zur Retransfusion der Stammzellen betrug in der Gruppe A 19 Tage (Spannweite 16 bis 23 Tage) und in der Gruppe B 23 Tage (Spannweite 18 bis 23 Tage) (siehe Anhang). Für alle RAIT-therapierten Patienten ergab sich somit eine mediane Dauer von 20 Tagen (Spannweite 16 bis 23 Tage).

Tabelle 21: Dauer bis zur Stammzelltransfusion in der Gruppe A

Patienten	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Median
Tage	X	16	21	18	23	21	18	18	22	19	X	X	19

Tabelle 22: Dauer bis zur Stammzelltransfusion in der Gruppe B

Patienten	13	14	15	16	17	18	19	Median
Tage	18	23	23	19	XX	23	X	19

X=bei diesen Patienten wurde keine RAIT durchgeführt

XX=bei diesem Patienten wurden keine Stammzellen transfundiert

Von den 15 RAIT-Patienten wurden 14 Patienten stammzelltransplantiert. Bei einem Patienten konnten keine Stammzellen gewonnen werden. Bei 13 Patienten konnten alle Stammzellen ohne schwerwiegende Nebenwirkungen transplantiert werden. Ein Patient zeigte ca. 15 min nach der Infusion eine TIA-ähnliche (Transitorisch Ischämische Attacke) Reaktion mit Aphasie, Schweißausbruch sowie zeitweiliger Hemiparese über einen kurzen Zeitraum von ca. 10 min.

Das Anwachsen der Stammzellen sowie die Funktionsaufnahme des Knochenmarks konnten anhand der Blutbildkontrollen verfolgt werden. Die mediane Dauer des Leukozytenanstiegs auf über 1000 Zellen/ul betrug 13 Tage (Spannweite 8 bis 19 Tage), wohingegen die mediane Dauer bis zum Anstieg der Thrombozytenzahlen auf Werte von über $20 \times 10^9/l$ 12 Tage (Spannweite 6 bis 15 Tage) ergab.

Als weitere hämatologische Parameter wurden die Verläufe der LDH, des Kreatinins, des Bilirubins und der ALT (Alanin-Aminotransferase) dokumentiert. Da diese Werte nicht täglich bzw. regelmäßig bestimmt wurden, sind für diese Werte zur besseren Übersicht die Gruppen A und B zusammengefasst worden.

3.9.6 LDH (≤ 232 U/l)

Die LDH-Werte zeigten während des stationären Aufenthalts einen stabilen Verlauf. Prätherapeutisch wurde ein medianer Wert von 226 U/l (Spannweite 145 bis 346 U/l) gemessen. Der höchste dokumentierte mediane Wert war 243 U/l (Spannweite 195

bis 274 U/l) am 3. Tag nach der RAIT, wohingegen der niedrigste mediane Wert bei 138 U/l (Spannweite 129 bis 198 U/l) am 24. Tag nach der RAIT lag.

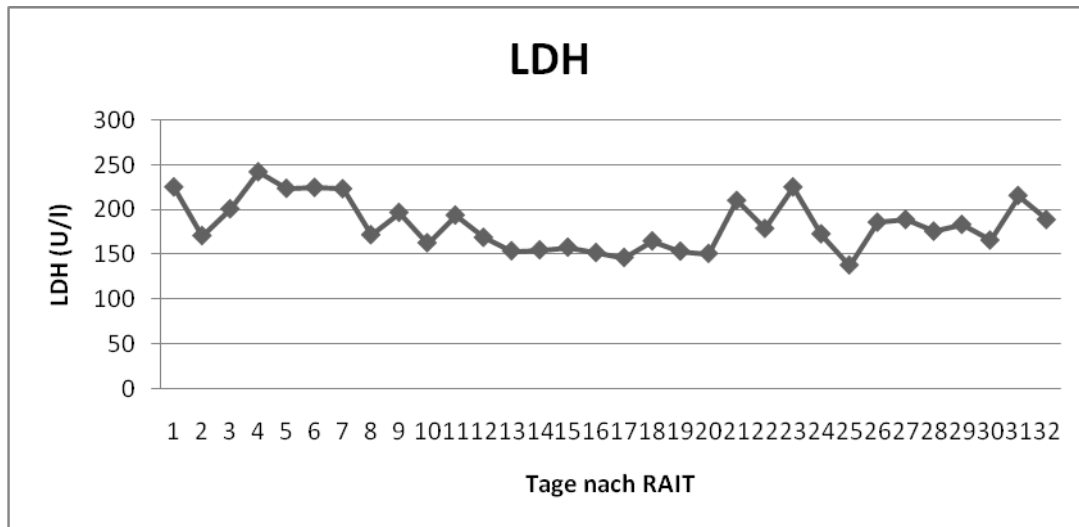


Diagramm 14: LDH-Verlauf

3.9.7 Kreatinin (<=0,6-1,1 mg/dl)

Vor der RAIT wurde ein medianer Kreatininwert von 0,9 mg/dl (Spannweite 0,6 bis 1,5 mg/dl) ermittelt. Im Verlauf stieg der mediane Kreatininwert einmalig auf 1,1 mg/dl (Spannweite 0,8 bis 1,4 mg/dl) an.

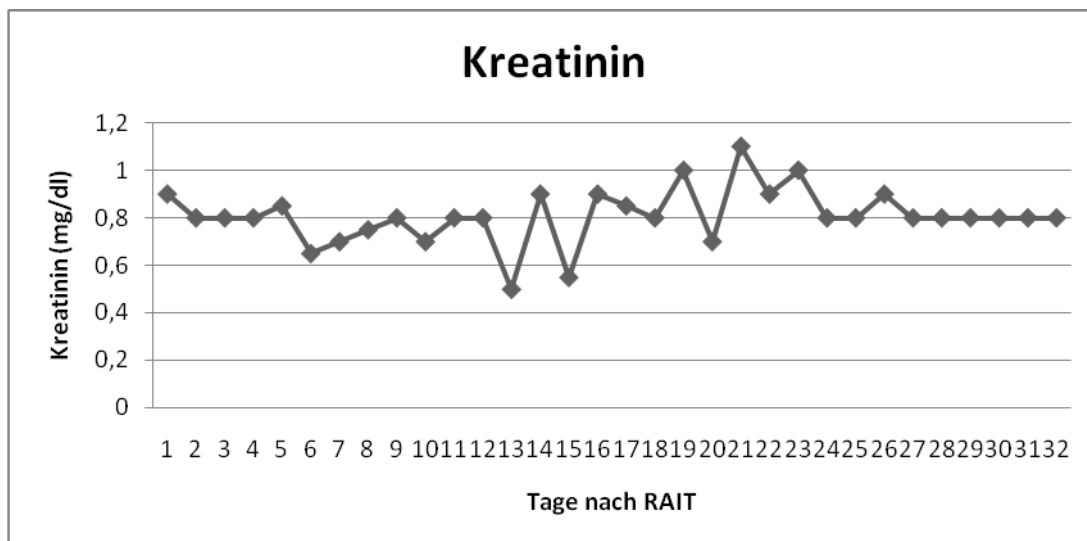


Diagramm 15: Kreatinin-Verlauf

3.9.8 Bilirubin ($\leq 1,2$ mg/dl)

Zu Beginn wurde ein medianer Bilirubinwert von 0,4 mg/dl (Spannweite 0,1 bis 0,9 mg/dl) gemessen. Im Verlauf kam es zu einem Anstieg der Bilirubinwerte bis zu einem medianen Wert von 0,9 mg/dl (Spannweite 0,6 bis 2,5 mg/dl) am 5. posttherapeutischen Tag.

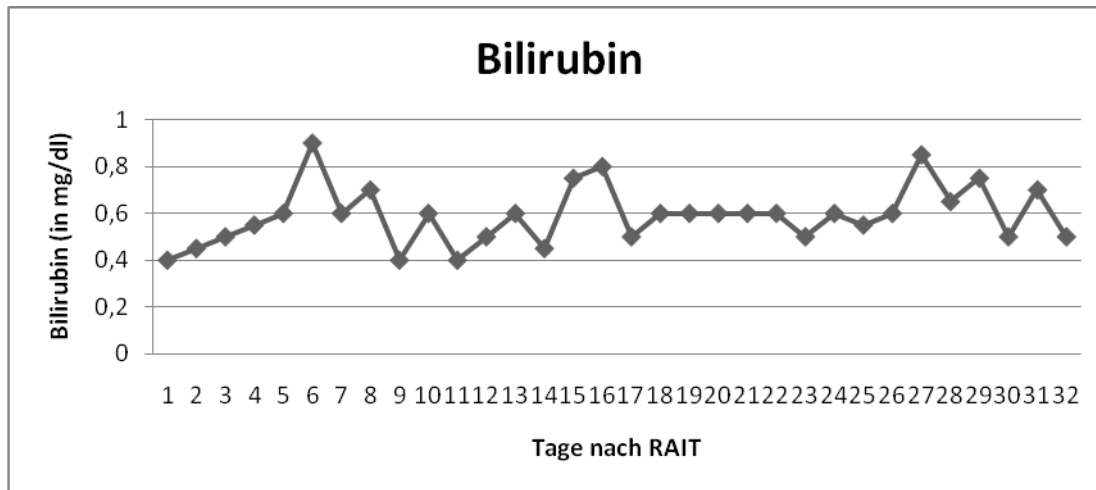


Diagramm 16: Bilirubinverlauf

3.9.9 ALT=Alanin-Aminotransferase (≤ 34 U/l)

Der mediane ALT-Wert vor Therapieapplikation betrug 22 U/l (Spannweite 11 bis 40 U/l). Während des stationären Verlaufs stieg er am 4.Tag nach RAIT auf den höchsten gemessenen medianen Wert von 42 U/l (Spannweite 10 bis 74 U/l) an.

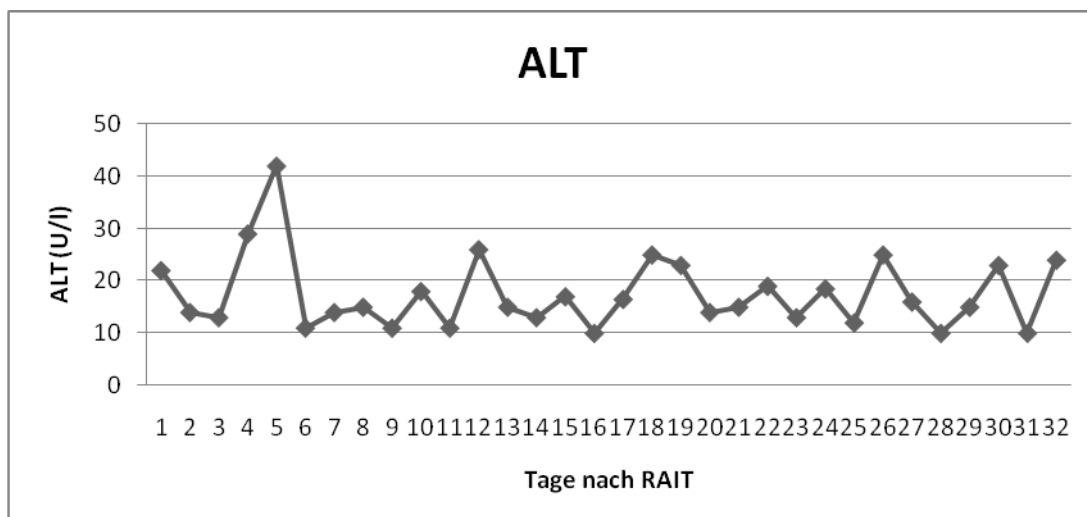


Diagramm 17: ALT-Verlauf

3.9.10 Poststationärer Verlauf Kreatinin, Bilirubin und ALT

Im Rahmen der Abschätzung posttherapeutischer Organtoxizitäten wurden die Kreatinin-, Bilirubin- und ALT-Werte bei den radioimmuntherapierten Patienten, die nicht verstarben, in regelmäßigen Abständen bis zu 2 Jahren nach der Therapie nachverfolgt. Es zeigten sich im Vergleich zu den während der Studie ermittelten Werten bei keinem Patienten Abweichungen, die auf späte therapiebedingte Organschäden hätten schließen lassen können.

3.10 Toxizität

Die während des stationären Aufenthaltes aufgetretenen Nebenwirkungen wurden dokumentiert und entsprechend den Common Toxicity Criteria (CTC) tabellarisch erfasst.

3.10.1 Nebenwirkungen

Die meisten aufgetretenen Nebenwirkungen waren leichten Ausmaßes und durch supportive Maßnahmen gut zu behandeln. Insgesamt wurden bei den 15 Patienten, die mit der HD-RAIT therapiert wurden, 95 Nebenwirkungen dokumentiert.

In der Gruppe A traten insgesamt 51 Nebenwirkungen ersten und zweiten Grades auf. Nebenwirkungen dritten und vierten Grades waren insgesamt 25 Mal zu verzeichnen.

In der Gruppe B sind Grad-I- und Grad-II-Nebenwirkungen 11 Mal, Grad-III- und Grad-IV-Toxizitäten 8 Mal dokumentiert worden.

Insgesamt waren Grad-I-Nebenwirkungen mit 13 %, Grad-II-Nebenwirkungen mit 12 %, Grad-III-Nebenwirkungen mit 2% und Grad-IV-Nebenwirkungen mit 12% vertreten. Bei den Grad-IV-Nebenwirkungen handelte es sich jedoch um hämatotoxische Nebenwirkungen, die im Rahmen der Therapie erwartet worden waren und durch entsprechende Supportivtherapie behandelt wurden. Die durchschnittliche Anzahl der Nebenwirkungen in der Gruppe A lag bei 8 Nebenwirkungen pro Patient, wohingegen es in der Gruppe B im Schnitt 3 Nebenwirkungen pro Patient waren.

An allgemeinen Nebenwirkungen sind am häufigsten Fieber 1. und 2. Grades (67%), Myalgien (60%) und Übelkeit (47%) aufgetreten.

Tabelle 23: Toxizität nach CTC

CTC-Grad	Gruppe A			Gruppe B			Alle Patienten		
	0	1/2	3/4	0	1/2	3/4	0	1/2	3/4
Hämoglobin	0	7	2	2	4	0	2	11	2
Leukozyten	0	0	9	1	1	4	1	1	13
Thrombozyten	0	0	9	1	1	4	1	1	13
Körpertemperatur	1	8	0	4	2	0	5	10	0
Schüttelfrost	7	2	0	5	1	0	12	3	0
Myalgie / Arthralgie	0	8	1	6	0	0	6	8	1
Übelkeit	3	5	1	5	1	0	8	6	1
Erbrechen	7	2	0	5	1	0	12	3	0
Diarrhoe	8	1	0	6	0	0	14	1	0
Obstipation	9	0	0	6	0	0	15	0	0
Hypotonie	5	3	1	6	0	0	11	3	1
Epidermis syst.	6	3	0	6	0	0	12	3	0
Bewusstsein	4	4	1	6	0	0	10	4	1
Dyspnoe	7	1	1	6	0	0	13	1	1
Allergie	8	1	0	6	0	0	14	1	0
Schweißätigkeit	3	6	0	6	0	0	9	6	0
Gesamt	68	51	25	77	11	8	145	62	33

Während ein Patient sich in CR für sein NHL befand, entwickelte er 42 Monate nach RAIT-Therapie ein Myelodysplastisches Syndrom (MDS) (RAES II). Dies war die einzige Zweitneoplasie, die sich posttherapeutisch feststellen ließ.

3.10.2 Mortalität

Die therapieassoziierte Mortalität betrug 7%. Ein Patient verstarb 2 Monate nach der HD-RAIT an einer Pneumonitis in respiratorischer Globalinsuffizienz.

Als Konsequenz wurde während der laufenden Studie ein Amendment verfasst, das das Risiko therapieassoziierter Mortalitäten weiter senken sollte. Inhalt des Amendments waren die Einführung von häufigeren Messungen der Lungenfunktionsparameter FEV1 (=Forciertes Expiratorisches Volumen in 1 Sekunde), VC (Vi-

talkapazität), sowie der DLCO (Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenstoffmonoxid). Diese wurden vor der BEAM-Therapie, 4 Wochen danach und 3 Monaten nach BEAM

(= vor der HD-RAIT) durchgeführt. Je nachdem, ob sich ein Abfall der Lungenfunktionsparameter, insbesondere der DLCO, zeigte, musste die radioaktive Dosis für die Lunge reduziert werden. Hätte die Dosimetrie ergeben, dass keine myeloablative Strahlendosis erreicht worden wäre, so wäre die Therapie dennoch durchgeführt worden.

In Bezug auf die potentielle pulmonale Toxizität der RAIT wurden die posttherapeutischen Krankheitsverläufe dahingehend geprüft. 2 Patienten entwickelten 4 bzw. 8 Monate nach RAIT eine Pneumonie, wobei ein Patient darunter verstarb. Bis auf die durch das Protokoll vorgeschriebene Therapie wurden beide Patienten nicht mit dem pneumotoxischen BCNU behandelt. Weiterhin wurden beide Patienten vor der RAIT nicht strahlentherapiert. Da außerdem die applizierten Organdosen für die Lunge bei 9,9 Gy bzw. 13,7 Gy lagen, ist ein Zusammenhang zwischen der RAIT und den aufgetretenen Pneumonien unwahrscheinlich.

Bis auf diese 2 Ereignisse wurden keine weiteren pulmonalen Erkrankungen (z.B. Entwicklung einer Lungenfibrose) dokumentiert.

3.11 Outcome

Im Zeitraum 02/2002 bis 03/2006 wurde das Patientenkollektiv innerhalb dieser Studie behandelt. Die Krankheitsverläufe der Patienten wurden mindestens 3,5 Jahre nachverfolgt. Zeitpunkt der Endauswertung war Dezember 2009.

Bei den 15 Patienten, die mit der HD-RAIT therapiert wurden, zeigten sich folgende Ergebnisse:

Gruppe A:

Von den 9 therapierten Patienten waren 3 Patienten in CR (33,3%), 3 Patienten in PR (33,3%) und 3 Patienten verstarben (33,3%). Aus den vorliegenden Daten errechnete sich für die Gruppe A ein medianes „overall survival“ (OS; Gesamtüberleben) von 45 Monaten, wohingegen das „eventfree survival“ (EFS; rezidivfreie Zeit) 24 Monate ergab (siehe Anhang).

Tabelle 24: OS der Gruppe A in Monaten

Patienten	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
OS	52	23	8	43	46	80	2	70	66	45	50	57

Tabelle 25: EFS der Gruppe A in Monaten

Patienten	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
ES	52	21	8	18	42	80	2	70	66	24	50	57

Gruppe B:

Von den 6 therapierten Patienten war ein Patient in CR (17%) und ein Patient in PR (17%). 4 Patienten verstarben (66%). Für die Gruppe B ergab sich ein medianes OS von 6 Monaten und ein medianes EFS von ebenfalls 6 Monaten (siehe Anhang).

Tabelle 26: OS in der Gruppe B in Monaten

Patienten	1	2	3	4	5	6	7
OS	6	23	90	65	4	6	2

Tabelle 27: EFS in der Gruppe B in Monaten

Patienten	1	2	3	4	5	6	7
ES	6	6	90	65	4	5	2

3.11.1 Kaplan-Meier-Analyse

In der Kaplan-Meier-Kurve zeigt sich für die Gruppe A ein Abfall der Überlebenswahrscheinlichkeit bis zum Erreichen des 67. Perzentils, die nach 23 Monaten erreicht wurde. Danach ließ sich eine Plateaubildung feststellen. Insgesamt starben 3 Patienten (33%). Bei 2 Patienten war der Tod tumorbedingt, wohingegen bei einem Patienten Nebenwirkungen der Tumorthherapie die Todesursache waren. Zum Zeitpunkt der Endauswertung lebten noch 6 Patienten (67%).

In der Gruppe B zeigt sich ein Abfall der Überlebenswahrscheinlichkeit bis auf das 33. Perzentil. Das Plateau wurde nach 23 Monaten erreicht. Es starben hier insgesamt 4 Patienten (67%). Bei allen 4 Patienten war der Tod tumorbedingt bzw. assozi-

iert mit Nebenwirkungen in Zusammenhang mit der Tumorthherapie. Zum Zeitpunkt der Endauswertung lebten noch 2 Patienten (33%):

Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen für das kumulative Überleben wird im Vergleich erkennbar. In der statistischen Analyse zeigt sich ein p-Wert von 0,210. Der Unterschied bezüglich der Überlebenszeiten ist nicht signifikant.

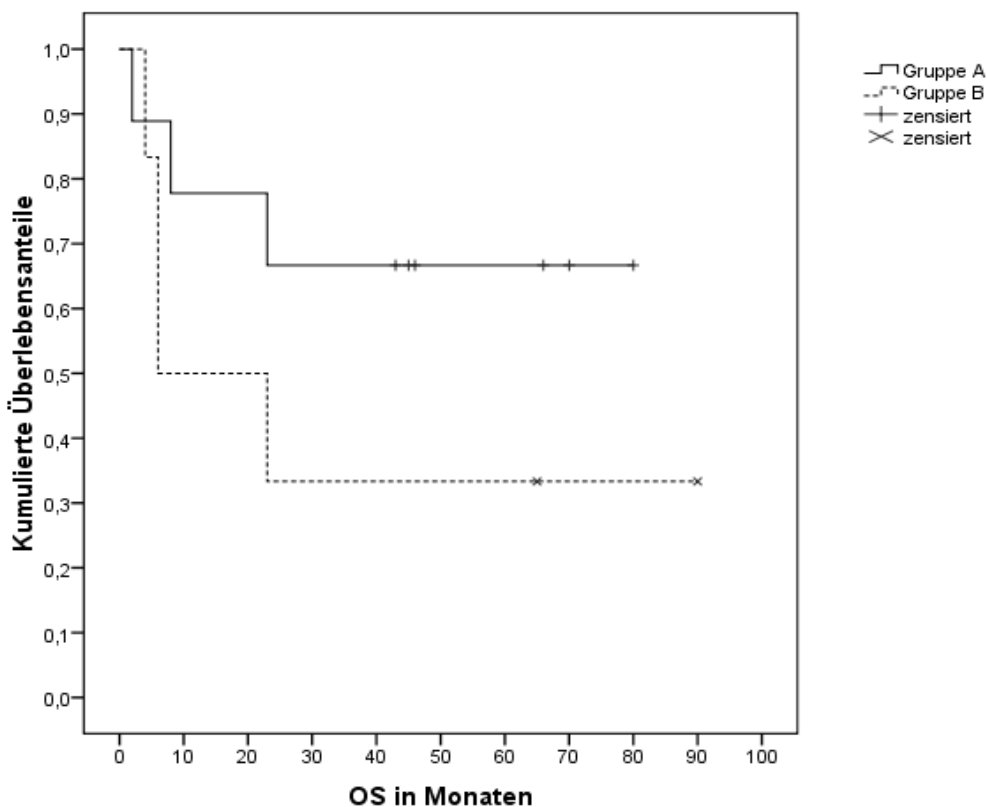


Diagramm 18: Überlebensanteile für die Gruppen A und B

Analog zu den Überlebenszeiten wurden für die beiden Gruppen auch die rezidivfreien Zeiten mittels einer Kaplan-Meier-Kurve dargestellt.

In der Gruppe A zeigt sich ein Abfall der rezidivfreien Anteile bis auf das 33. Perzentil. Insgesamt zeigen sich zum Zeitpunkt der Endauswertung 33 % der Gruppe A Patienten rezidivfrei.

In der Gruppe B zeigt sich ein Abfall bis auf das 17. Perzentil. 1 Patient (17%) der Gruppe B war gegen Ende rezidivfrei.

Die Berechnung des p-Werts ergab 0,347. Somit ist der Unterschied zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich der rezidivfreien Anteile nicht signifikant.

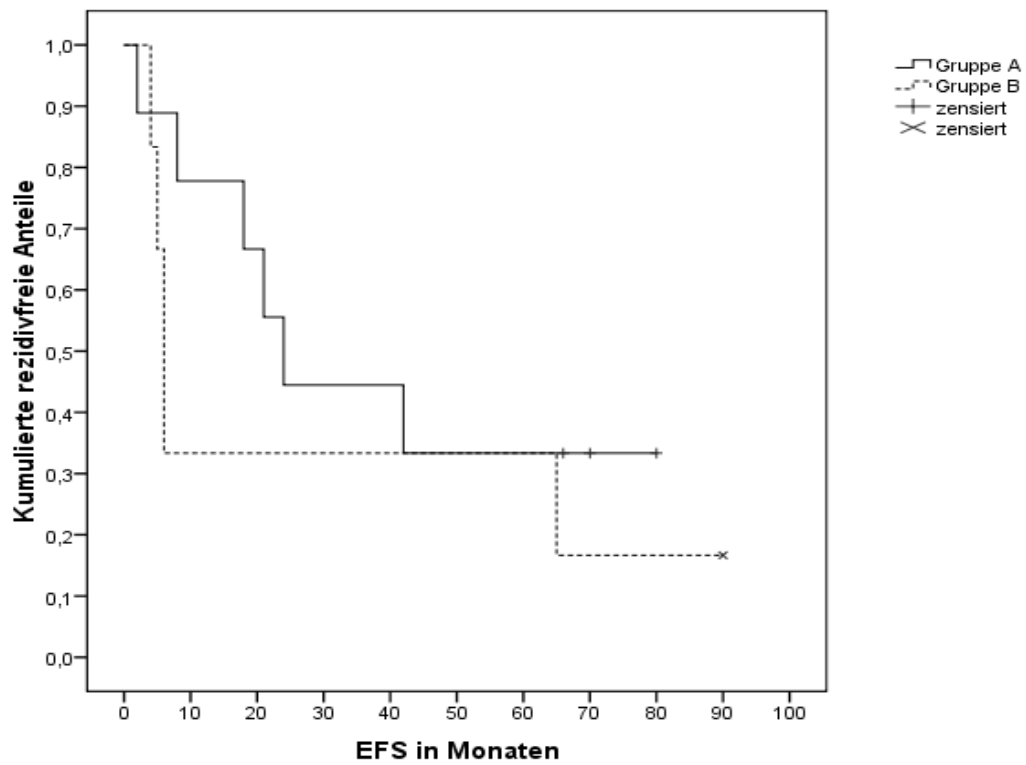


Diagramm 19: Rezidivfreie Anteile für die Gruppen A und B

3.11.2 Überleben in Abhängigkeit der histologischen Diagnose

Vergleicht man die Überlebensdaten bezüglich der Histologien zeigen sich folgende Ergebnisse:

In der Gruppe A waren von den 7 Patienten mit einem folliculären NHL 3 Patienten in CR, 2 Patienten zeigten einen Progress (PD) und 2 Patienten verstarben. Ein Patient mit einem Marginalzonenlymphom befand sich in PD, wohingegen ein anderer Patient mit einem Mantelzelllymphom verstarb. In der Gruppe B sind alle 3 Patienten mit einem diffus großzelligen B-Lymphom verstorben. Ein Patient mit einem zentroblastischen NHL befand sich in CR, ein anderer Patient mit einem Mantelzelllymphom zeigte einen Progress. Ein Patient mit einem folliculären Lymphom verstarb.

Tabelle 28: Überleben in Gruppe A nach histologischer Diagnose

	Patienten	Überlebenszeit in Monaten	Median
	n	von - bis	
Follikuläres Lymphom	7	2 - 80	50
Mantelzelllymphom	1	8	8
Marginalzonenlymphom	1	45	45

Tabelle 29: Überleben in der Gruppe B nach histologischer Diagnose

	Patienten	Überlebenszeit in Monaten	Median
	n	von -bis	
Follikuläres Lymphom	1	6	6
Diffus großzell. Lymphom	3	4 - 23	6
Mantelzelllymphom	1	65	65
Zentroblastisches Lymphom	1	90	90

4 Diskussion

4.1 Diskussion der Methode

4.1.1 Einleitung

Bei der Therapie der NHL hat sich in den letzten Jahrzehnten ein stetiger Wandel vollzogen. Dennoch ist die Prognose von Patienten mit rezidivierten und therapierefraktären NHL bislang unbefriedigend geblieben. In der Primärtherapie werden bei aggressiven NHL Remissionsraten von 70-80% erreicht. 40% dieser Patienten erreichen eine langandauernde Remission, 40% der aggressiven NHL rezidivieren und ca. 20% sind primär refraktär. In der Rezidivsituation aggressiver Lymphome ist eine „Salvage“-Therapie (Shipp et al. 1999) mit anschließender Hochdosistherapie (Philip et al. 1995) eine mögliche Option.

Für folliculäre NHL und Mantelzelllymphome ist die Rolle einer Hochdosis-Chemotherapie (HDC) nicht sicher geklärt. Mit der konventionellen Therapie können hohe Remissionsraten erzielt werden, wobei die mediane Dauer der ersten kompletten Remissionen bei 12 bis 36 Monaten liegt (Fisher et al. 2005, Horning 1993). Die HDC als Erstbehandlung bei folliculären NHL und Mantelzelllymphomen führt zu einer signifikanten Verbesserung des rezidivfreien Überlebens, aber nicht zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens verglichen mit einer konventionellen Chemotherapie gefolgt von einer Interferonnachbehandlung (Dreyling et al. 2005, Lenz et al. 2004).

Nach Einführung des chimären CD20-Antikörpers Rituximab hat sich die Therapie von Lymphomrezidiven revolutioniert. In Phase-II-Studien mit diesem Antikörper konnte bei ca. 50% der rezidivierten folliculären Lymphome und bei bis zu 30% der rezidivierten und refraktären aggressiven NHL eine komplette Remission erreicht werden (Coiffier et al. 1998, Davis et al. 2000, McLaughlin et al. 1998). Langanhaltende Remissionen sind hierbei jedoch selten.

Die RAIT vereint die intrinsische Wirksamkeit eines Anti-CD20-Mab mit der Wirksamkeit einer beta-minus-Strahlung und müsste in der Rezidivsituation wirkungsvoller als eine reine Immuntherapie sein.

Aus diesem Grund wurde im Hinblick auf die ausgeprägte Radiosensitivität von Lymphomen und der guten Verträglichkeit einer Radioimmuntherapie die Auswirkung ei-

ner kombinierten Hochdosis-Chemotherapie in Verbindung mit einer HD-RAIT mit anschließender Stammzellgabe bei Patienten mit rezidivierten bzw. refraktären NHL überprüft.

Ermutigend waren in dieser Hinsicht v.a. die Studienergebnisse von Press et al.. Seine Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass die Kombination einer Hochdosis-Chemotherapie mit einer myeloablativen Radioimmuntherapie mit ^{131}I -Tositumomab, bei der die maximalen Organdosen auf 27 Gy beschränkt wurden, bei 77% der Patienten zu einer kompletten Remission führten (Press et al. 2000). Das OS bzw. das EFS nach 2 Jahren betragen 83% bzw. 68%. Diese Daten wurden mit einem nicht-randomisierten Kontrollkollektiv, bei dem statt einer Radioimmuntherapie eine konventionelle Ganzkörperbestrahlung verwendet wurde, verglichen. Dabei zeigte sich eine signifikante Überlegenheit für das HD-Chemo-/Radioimmuntherapiekonzept. Ähnliche Daten liegen mittlerweile auch für die Verwendung von ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan vor (Gisselbrecht et al. 2009).

Auf Grundlage vornehmlich der Ergebnisse von Press et al. wurde im Jahre 2002 an der Universitätsmedizin Göttingen die vorliegende Phase-II-Studie initiiert. Im Folgenden sollen die Methodik sowie die Ergebnisse dieser Studie diskutiert werden.

4.1.2 Diskussion unterschiedlicher Dosiskonzepte

Im Gegensatz zur konventionellen Strahlentherapie erreicht man durch die Radioimmuntherapie eine spezifischere antikörpervermittelte Bestrahlung von Tumorgeweben (Vose et al. 2000). Es existieren mehrere Dosiskonzepte die im Folgenden diskutiert werden.

1) Einmalige nicht-myeloablative RAIT:

Dieses Prinzip beinhaltet die Applikation eines Radioimmunkonjugats in nicht myeloablativer Dosierung. Im Idealfall erhalten alle Zielzellen eine ausreichende Dosis, um in den Zelltod einzutreten. Aufgrund verschiedener Störfaktoren ist diese Vorstellung jedoch problematisch. In größeren Bulks beispielsweise kann es bei schlecht perfundierten Arealen zu einer inhomogenen Verteilung des Radioimmunkonjugats kommen, mit der Folge, dass nicht alle Tumorzellverbände in ausreichender Dosierung bestrahlt werden können. Dabei gilt, dass bei größeren Tumoren, die per Diffusion zu überwindende Distanz zwischen den Tumorgefäßen und den Tumorzellen für eine kontinuierliche Versorgung mit Sauerstoff zu weit wird. Als Folge entstehen intramurale Hypoxiezonen, die ihrerseits eine erhöhte Strahlenresistenz aufweisen. Eine weitere Ursache für die Strahlenresistenz schlecht oxigener Zellen ist deren Zellzyklusarrest in der G₀/G₁-Phase (Schmaltz et al. 1998).

Bei größeren Tumoren muss zudem damit gerechnet werden, dass der radioaktiv markierte Antikörper nicht in tiefere Schichten eindringen kann, einerseits weil er von Epitopen in unmittelbarer Nähe zur Tumoroberfläche abgefangen wird, andererseits weil er unspezifisch an Elemente des Tumorstromas bindet (Jain 1994).

Eine myeloablative RAIT erlaubt eine weitere Dosisescalation, wobei eine Ablation des Knochenmarks in Kauf genommen wird. Die RAIT dient hier zur Konditionierung der Stammzelltransplantation.

2) Myeloablative Radioimmuntherapie:

Alle verfügbaren Daten sprechen dafür, dass eine HD-Chemo-/Radioimmuntherapie einer konventionellen Chemotherapie oder RAIT hinsichtlich der Anzahl der kompletten Remissionen sowie der rezidivfreien Zeiten überlegen ist, wenngleich prospektiv randomisierte Daten zu diesem Thema fehlen.

Nach den grundlegenden Arbeiten zu diesem Konzept unter Verwendung von ¹³¹I-Tositumomab durch Press (Press et al. 1993) wurde der Ansatz durch mehrere Ar-

beitsgruppen verfolgt, wobei die Ergebnisse im Verlauf der letzten 10 Jahre publiziert wurden (Gopal et al. 2003, Gopal et al. 2002, Liu et al. 1998, Press et al. 2000).

Im Jahre 2007 veröffentlichte die Arbeitsgruppe um Gopal Daten zu ihrer Phase-II-Studie über eine myeloablative Radioimmuntherapie ^{131}I -Tositumomab mit 24 Patienten, die über 60 Jahren waren, mit rezidivierten und refraktären NHL (Gopal et al. 2007). Es zeigten sich bei einem medianen Follow-up von 2,9 Jahren OS- und EFS-Raten von 59% bzw. 51%. Therapieassoziierte Todesfälle und nicht-hämatologische Nebenwirkungen vierten Grades beschränkten sich auf zwei Patienten. Nach Myeloablation zeigten die Patienten nach Gabe der Stammzellen ein rasche hämatologische Rekonstitution auf Werte von $>500/\mu\text{l}$ neutrophile Granulozyten und $>20000/\mu\text{l}$ Thrombozyten, die in der Regel 14 Tage nach Applikation der Stammzellen abgeschlossen war. Neben der angestrebten hämatologischen Rekonstitution schreibt man der Stammzelltransplantation auch eine eigene anti-neoplastische Wirkung zu, die mit dem Begriff des „Graft-versus-Lymphoma-Effekt“ beschrieben wird (Butcher und Collins 2005).

Nachdem ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan seine Wirksamkeit zunächst in einem nicht-myeloablative Setting bei B-NHL-Rezidiven nachgewiesen hatte, folgten Studien zur HD-RAIT mit diesem Antikörper bei denen die Radioimmuntherapie entweder als HD-RAIT in einer Einzeltherapie zur Stammzellkonditionierung oder die HD-RAIT mit einer HD-Chemotherapie (z.B. BEAM) kombiniert wurde.

Eine dieser Studien ist die Arbeit von Winter et al. aus dem Jahre 2009. Hierbei wurden 44 Patienten mit rezidivierten und refraktären B-NHL mit einem Dosimetrie basierten ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan-Regime, gefolgt von einer HD-Chemotherapie nach dem BEAM-Schema und einer autologen Stammzelltransplantation behandelt (Winter et al. 2009). Nach einem medianen Follow-up von 33 Monaten zeigten sich OS- bzw. EFS-Raten von 60% bzw. 43%.

Daneben gibt es allerdings auch laufende Studien, die eine Radioimmuntherapie mit Zevalin^R mit einer üblichen nicht-myeloablative Dosis mit einer HD-Chemotherapie kombinieren. Ein Beispiel dafür ist die in Göttingen initiierte Multizenter-Studie mit dem Titel „Esc zBEAM“, bei der die Radioimmuntherapie zuerst erfolgt und danach eine Hochdosis-Chemotherapie mit nachfolgender Stammzellgabe durchgeführt wird. Dabei erfolgt bei der Radioimmuntherapie einerseits eine Dosisescalation und andererseits ein näheres zeitliches Heranrücken zur HD-Chemotherapie.

3) Fraktionierte RAIT:

Ziel der fraktionierten RAIT ist die Tumorverkleinerung nach erster Dosisapplikation, so dass beim zweiten Therapiezyklus vorher nicht erreichbare Tumoranteile bestrahlt werden können. Durch die Abnahme des Gewebedruckes wird zudem der Antikörpertransport in den Tumor erleichtert und die Oxygenierung und somit die Strahlenempfindlichkeit der Tumorzellen verbessert. Ein weiterer Vorteil ist die Möglichkeit der Dosisescalation, da aufgrund der Fraktionierung dem Gewebe Zeit zur Zellregeneration gegeben wird. Voraussetzung für eine fraktionierte Therapie ist jedoch der Einsatz eines humanisierten Antikörpers wie Epratuzumab (Sharkey und Goldenberg 2005).

Die Vorstellung, dass eine fraktionierte Radioimmuntherapie mit nicht-myeloablativen Dosen eine deutliche Dosisescalation erlaubt, konnte mittlerweile für Ebratuzumab, einem CD22-Antikörper, nachgewiesen werden. CD22 ist ein 135 kDa schweres Sialoglykoprotein, das auf den reiferen Stadien der B-Zellreifung exprimiert wird. Die Funktion des CD22 ist bislang unklar, wobei sich aus Studien erste Hinweise ergeben haben, dass dieser Rezeptor eine Rolle bei der B-Zellaktivierung und als Adhäsionsmolekül spielen kann (Engel et al. 1993, Sato et al. 1998). Im Unterschied zu CD20 wird CD22 bei Bindung an einen Anti-CD22-Antikörper internalisiert, was Auswirkungen auf eine Radioimmuntherapie hat, da eine Iodierung des Antikörpers nicht erfolgversprechend ist und andere Markierungsnuklide verwendet werden müssen. Ebratuzumab ist die humanisierte Version des murinen LL2-Antikörpers vom IgG2a-Subtyp, der eine sehr spezifische Bindung an CD22 zeigt

In einer multizentrischen Studie zur fraktionierten RAIT, bei der in Deutschland u.a. die Universitäten Göttingen, Dresden und Homburg/Saar beteiligt waren, konnte man komplette Remissionen bei 45% der Patienten sowohl bei indolenten als auch aggressiven Lymphomen im Rezidiv erreichen. Dabei betrug die MTD (max. tolerierbare Dosis) ca. $30\text{mCi}/\text{m}^2$. Verglichen mit einer Zevalintherapie ist das eine Erhöhung der MTD auf das doppelte (Kraeber-Bodere et al. 2008).

4) Pretargeting-Systeme:

Bedenkt man die Halbwertszeit komplett radioaktiv markierter Antikörper, verfügen diese über eine geringe therapeutische Breite. Die Radioimmunkonjugate verbleiben

mehrere Tage im Blutpool, so dass das Knochenmark und parenchymatöse Organe bei Verwendung von Betastrahlern dosislimitierenden Dosen ausgesetzt sind.

Das sogenannte Pretargeting-System versucht dieses Problem zu umgehen. Dabei wird der tumoraffine Antikörper von der Radioaktivität, die an einen Carrier gebunden ist, getrennt. Zu Beginn wird hier ein nicht radioaktiver Antikörper appliziert, um den Tumorzellverband zu penetrieren und an Epitope zu binden. In weiteren Schritten appliziert man nach Ablauf von Tagen die Radioaktivität, die an den Carrier gebunden ist. Aufgrund seiner kleinen Molekülgröße kann der Carrier den Tumor schnell penetrieren und an den Antikörper im Tumor binden. Wegen der kurzen Intravasalzeit wird der Zeitraum, in dem Aktivität in der Blutbahn zirkuliert, kurz gehalten. Durch diesen Effekt lassen sich im Vergleich zur konventionellen Radioimmuntherapie 10 bis 80-fach höhere Dosen erzielen (Sharkey und Goldenberg 2006).

Dieses Prinzip wurde z.B. durch die Daten aus einer Phase-I-Studie von Forero et al. mit 15 Patienten mit einem B-NHL aus dem Jahre 2001 bestätigt (Forero et al. 2004). 15 Patienten mit der Diagnose eines B-NHLs wurden mit einer $^{90}\text{Y}/^{111}\text{In}$ -DOTA-Biotin-Infusion nach dem Pretargetingkonzept behandelt. Es zeigte sich eine deutliche spezifische Bindung zum Tumor. Im Vergleich zum Ganzkörper konnte im Tumor eine 49fach höhere Konzentration festgestellt werden. Bei 2 der 15 Patienten wurden hämatologische Toxizitäten dokumentiert. Des Weiteren erreichten 2 Patienten für 90 bzw. 325 Tage eine komplette Remission. Diese Studie zeigte also zusammenfassend, dass eine Therapie nach dem Pretargetingkonzept mit $^{90}\text{Y}/^{111}\text{In}$ -DOTA-Biotin eine sichere und effiziente Methode mit antitumorale Wirkung darstellt.

In einer anderen Studie aus dem Jahr 2001 wurden 10 Patienten mit rezidivierten und therapierefraktären NHL mit ^{90}Y -konjugiertem Rituximab, ebenso nach einem Pretargeting-Konzept, therapiert. 7 von 10 Patienten erhielten Dosen im Bereich von 30-50 mCi/m^2 (ca. 1110 bis 1850 MBq/m^2). Die mittleren berechneten Tumordosen lagen bei $29 \pm 23 \text{ cGy}/\text{mCi } ^{90}\text{Y}$ bei einem mittleren Tumor-zum-Ganzkörper Verhältnis (tumor-to-wholebody) von 38:1 (Weiden und Breitz 2001).

4.1.3 Radioimmunkonjugat - anti-CD20 ¹³¹I-Rituximab

Wie bereits im Einleitungsteil beschrieben, wird das membrangebundene CD20-Antigen von mehr als 90% aller B-Zellen exprimiert. Diese Expression ist die Voraussetzung für die Therapie maligner B-Lymphome mittels monoklonaler Antikörper (Davis et al. 2000), insbesondere weil CD20 von Plasmazellen und B-lymphoiden Stammzellen nicht exprimiert wird. CD20 unterliegt keinem Sheddingprozess, was im Rahmen einer Radioimmuntherapie einen Vorteil darstellt, da die Antikörper nicht im Serum abgefangen werden können. Hinsichtlich der gewählten Markierung war es wichtig, dass Anti-CD20-Antikörper nach Bindung an ihr Epitop nicht internalisiert werden, so dass ein iodierter Antikörper an der Oberfläche der Tumorzelle verbleibt und nicht lysosomal zerstört wird.

Bei Rituximab handelt es sich um einen zugelassenen chimärisierten Anti-CD20-Antikörper, bei dem, wie sich auch in der vorliegenden Studie gezeigt hat, mit nur geringen Immunreaktionen zu rechnen war. Bei der Radioimmuntherapie ist die intrinsische Wirkung des Antikörpers vorteilhaft, da zusammen mit der radioaktiven β -Strahlung mit einem synergistischen antitumoralen Effekt gerechnet werden kann. Chimärisierte Antikörper haben im Vergleich zu murinen Antikörpern wie Tositumomab eine lange Halbwertszeit, was einerseits ein Vorteil ist, da chimärisierte Antikörper, wenn sie mit einem langlebigen Nuklid markiert sind, über lange Zeit im Blut zirkulieren und die Tumorzellverbände erreichen können. Andererseits werden durch die langen Zirkulationszeiten vergleichsweise hohe Knochenmark- und Organ-dosen in Kauf genommen (siehe hierzu auch Kapitel Nummer 4.2.4).

Theoretisch beeinflusst die Wahl des Radionuklids die Ergebnisse der Radioimmuntherapie. Radioimmuntherapien maligner Lymphome werden in erster Linie mit ¹³¹I- und ⁹⁰Y-markierten Antikörpern durchgeführt. Die physikalische Halbwertszeit, der radioaktive Zerfall sowie die Emissionseigenschaften der Radionuklide sind in Tabelle 30 (siehe Anhang) dargestellt.

Die Göttingen Gruppe hat sich seinerzeit für ¹³¹I als Markierungsnuklid entschieden. Die Vorteile liegen in der einfachen Markierung, die auch von den Fachärzten der Abteilung Nuklearmedizin jederzeit durchführbar war, der allgemeinen arbeitstäglichen Verfügbarkeit des Radionuklids sowie in dem relativ niedrigen Anschaffungspreis. Die γ -Komponenten des ¹³¹I ermöglichen zudem eine adäquate Bildgebung sowie eine, wie im Rahmen dieser Studie gezeigt wurde, verlässliche Dosimetrie.

Aus theoretischen Gründen empfiehlt sich die Anwendung ^{131}I -markierter monoklonaler Antikörper in der „minimal-residual-disease“-Situation (mittl. Reichweite 0,44 mm im Gewebe), wohingegen ^{90}Y (mittlere Reichweite 2,5mm) bei der Markierung vorteilhaft bei Lymphomen mit Bulkbefall eingesetzt werden kann.

Nachteilig an einer ^{131}I -Markierung sind die nach deutscher Strahlenschutzgesetzgebung langen Aufenthalte der Patienten auf einer nuklearmedizinischen Therapiestation, während ^{90}Y -markierte Antikörper in Göttingen im Rahmen von Studien nach den Vorgaben des Gewerbeaufsichtsamts auch ambulant appliziert werden können.

4.1.4 Proof of Principle

Vom theoretischen Ansatz her sollte die Therapie mit einem radioaktiv markierten anti-CD20 bei B-NHL effektiver sein als die Therapie mit einem „kalten“ Antikörper mit intrinsischer Wirksamkeit. Das „proof of principle“ wurde sowohl für ^{131}I -Tositumomab als auch für ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan im Rahmen prospektiver Studien mittlerweile erbracht. Zevalin^R wurde erstmalig 2002 als Radioimmuntherapeutikum zur Behandlung rezidivierter follikulärer Lymphome aufgrund der Ergebnisse einer Phase-III-Studie (Witzig et al. 2002) zugelassen.

Zevalin^R besteht aus drei Substanzkomponenten. Die erste Komponente ist der murine monoklonale Anti-CD20-Antikörper Ibritumomab, das murine Gegenstück zum chimären Antikörper Rituximab. Die zweite Komponente ist der Chelator Tiuxetan zur Bindung des Radionuklids. Die dritte Komponente ist das Radionuklid ^{90}Y -Yttrium. Im Rahmen der Zevalin^R-Therapie werden die CD20-Epitope nicht neoplastischer Gewebe routinemäßig mit Rituximab abgesättigt. Innerhalb einer Phase-III-Studie wurde ein direkter Vergleich zwischen Zevalin^R und nicht radioaktiv markiertem Rituximab angestrebt (Witzig et al. 2002).

Im Rahmen dieser randomisierten Studie wurden 143 Patienten mit rezidivierten bzw. therapierefraktären niedrig-malignen, follikulären und transformierten NHL verglichen. 73 Patienten erhielten eine Therapie mit einer intravenösen Gabe von 14,8 MBq/kg Zevalin^R i.v., wohingegen 70 Patienten mit einer einmaligen wöchentlichen Dosis von 375 mg/m² Rituximab über 4 Wochen behandelt wurden. In der Radioimmuntherapiegruppe wurden eine Woche vor der Therapie und am Tag der Therapie jeweils 250 mg/m² appliziert, um die Biodistribution des Antikörpers zu verbessern. Eine Woche vor der Zevalintherapie erfolgte zusätzlich eine Therapie mit ^{111}In -Ibritumomab-Tiuxetan.

Die Gesamtansprechrates lag für Zevalin^R bei 86% und für Rituximab bei 56% (p-Wert < 0,001). Die Rate an kompletten Remissionen betrug für die Zevalin^R- bzw. Rituximab-Gruppe 30% bzw. 16% (p-Wert 0,04). Die mediane Ansprechdauer für Zevalin^R betrug 14,2 Monate und für Rituximab 12,1 Monate, wohingegen die mediane Zeit bis zur Progression 11,2 Monate versus 10,1 Monate (p-Wert 0,6) dauerte. Stabile Ansprechrates mit einem Zeitraum von über 6 Monaten waren in der Zevalin^R-Gruppe bei 64% der Patienten und in der Rituximab-Gruppe bei 47 % der Patienten (p-Wert 0,03) zu finden. Eine reversible Myelosuppression war die primär dokumentierte Toxizität in der Zevalin^R-Gruppe. Somit konnte als „proof of principle“

belegt werden, dass eine Radioimmuntherapie mit Zevalin^R signifikant höhere Ansprech- und Remissionsraten im Vergleich zu einer Rituximabtherapie aufweist.

In einer anderen multizentrischen randomisierte Studie von Davis et al. wurde analog untersucht, ob eine radioaktive Markierung von Tositumomab mit ¹³¹I einen Überlebensvorteil zeigt (Davis et al. 2004). In dieser Studie wurden insgesamt 87 Patienten mit rezidivierten und refraktären B-NHL entweder zu einer Therapie mit unmarkiertem Tositumomab oder ¹³¹I-Tositumomab randomisiert. Patienten, die nach der Behandlung mit dem unmarkierten Tositumomab (TST) einen Progress zeigten, konnten im Folgenden mit ¹³¹I-Tositumomab weiterbehandelt werden. Die Ansprechraten von ¹³¹I-Tositumomab bzw. dem unmarkierten Tositumomab waren 55% bzw. 19%

(p-Wert=0,002), während die kompletten Remissionen Raten von 33% bzw. 8% zeigten (p-Wert=0,012) und für die medianen Zeiten bis zu einem Progress 6,3 Monate bzw. 5,5 Monate ermittelt wurden (p-Wert=0,031). 2 Patienten aus dem TST-Arm erreichten komplette Remissionen mit einer jeweiligen Dauer von 48,1 Monaten und 56,9 Monaten. 19 weitere Patienten, die unter der Therapie mit unmarkiertem Tositumomab entweder nicht ansprachen oder einen Progress zeigten, wurden daraufhin mit ¹³¹I-Tositumomab behandelt. Von diesen 19 Patienten sprachen 13 auf die Therapie mit ¹³¹I-Tositumomab an (68%), 8 Patienten erreichten eine komplette Remission (42%). Als Fazit zog die Arbeitsgruppe, dass unmarkiertes Tositumomab sichtbare antitumorale Aktivität aufweist, allerdings die Konjugation mit ¹³¹I die Ansprechraten signifikant verbessert.

4.1.5 Dosimetrie

Der Grundgedanke einer individuellen Dosimetrie vor einer Radioimmuntherapie ist die Annahme, dass man durch einen mit geringen Aktivitätsmengen radioaktiv markierten Antikörper, der nachher auch zur Therapie verwendet wird, die therapeutische Situation simulieren kann.

Dabei wird weiter angenommen, dass ein genügend großer Abstand zwischen Dosimetrie und Therapie verstrichen ist, der einen „wash-out“ des bei der Dosimetrie applizierten Antikörpers vom Zielantigen bewirkt hat. Des Weiteren wird in der Dosimetrie davon ausgegangen, dass das Verteilungsverhalten des Antikörpers 4 Wochen nach Dosimetrie dem Verteilungsverhalten während der Dosimetrie gleicht. Ob diese Annahmen valide sind, kann weder bewiesen noch widerlegt werden.

Eine prinzipielle Limitation der MIRD Dosimetrie ist die Generierung von Daten durch repetitive planare Ganzkörperaufnahmen. Es handelt sich hierbei um nicht überlagerungsfreie Darstellungen der Radioaktivitätsverteilung in den Organen. Das Auflösungsvermögen einer planaren γ -Kamera ist beschränkt. Bei Aktivitätsanreicherungen liegt das untere geometrische Auflösungsvermögen bei ca. 1 cm. Somit ist die Mikroverteilung des Radionuklids im Gewebe nicht zu erfassen. Planare Aufnahmen zeichnen sich durch Überlagerung verschiedener Organe aus, so dass eine Abgrenzung der anliegenden Organe mittels „region-of-interest“-Technik schwierig oder sogar unmöglich wird. Als Beispiel kann man hier die Generierung einer „region-of-interest“ aus dorsaler Sicht über der Niere wählen, wobei sich entweder eine Überlagerung zur Aktivität in der Milz oder eine Überlagerung zur Aktivität in der Leber zeigt. Es gibt zur Zeit Bestrebungen, Dosimetrien SPECT-basiert oder PET-basiert durchzuführen (Eschner 2005). Hier sind aus prinzipiellen Gründen genauere Ergebnisse zu erwarten.

Die Verwendung des MIRDOSE-3-Programms stellt eine weitere Limitation dar. Obwohl das Programm patienteneigene Daten verwendet, berechnet MIRDOSE 3 die Dosimetrie anhand von Körpermodellen, die die realen Größen und Formen von Organen des Patienten nicht berücksichtigen. Bei diesem Vorgehen bedient man sich eines sog. „Standardpatienten“ (jeweils dann Standardmann, Standardfrau, Standardjugendlicher), um sich den realen Gegebenheiten zumindest zu nähern. Weiterentwicklungen des MIRD-Programms nehmen eine weitere Diversifizierung der Modelle vor, waren aber bei Studienbeginn in Deutschland nicht erhältlich. Weiterentwicklungen des MIRD-Modells können über eine CT- oder MRT-basierte Volumetrie

die wahren Größenverhältnisse und Organmassen am individuellen Patienten adäquat berücksichtigen.

Das hier verwendete Modell ging von einem monoexponentiellen Abfall der Zeitaktivitätskurven über den Organen aus. Dies ist eine Vereinfachung, da die meisten Antikörper einen biexponentiellen Abfall der Aktivitätskonstellationen im Blut zeigen.

Da der Antikörper bei nicht befallenem Knochenmark keine Bindung an Epitope des Knochenmarks zeigt, wurde die Dosimetrie des Knochenmarks nach der Shen-Formel berechnet. Auch diese Dosimetrie geht von einer Vielzahl von Voraussetzungen aus und stellt nur in erster Näherung die mögliche Knochenmarkdosis dar.

Die Festlegung der Maximaldosen an den Organen Lunge und Niere orientierten sich an der Literatur (Press et al. 2000). Vor dem Hintergrund der aktuellen strahlentherapeutischen Literatur sind diese Grenzdosen möglicherweise etwas zu hoch gewählt gewesen, so dass sich für zukünftige Studien als Grenzdosen jeweils 20 Gy empfehlen.

Dosimetrisch nicht vorausgesagt werden können additiv oder synergistisch potenzierende Nebenwirkungen bei der Kombination von Chemotherapie und Radioimmuntherapie.

Dies wird anhand eines Patienten dieser Studie deutlich, bei dem eine Lungendosis von 16,2 Gy während der RAIT erzielt wurde und der dann in kompletter Remission im weiteren Verlauf im Lungenversagen verstarb. Diese Nebenwirkung führte zu einer deutlichen Modifikation des Protokolls, welche die Lungentoxizität der HD-Chemotherapie ausreichend berücksichtigte.

Problematischer als bei dem vorgestellten dosimetrischen Modell wird eine Dosimetrie mit Indium-111-markierten Antikörpern als Substitut für eine nicht mögliche ^{90}Y -Dosimetrie. Sowohl für ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan (Delaloye et al. 2009, Shen et al. 2010, Wiseman et al. 2003), als auch für ^{90}Y -Ebratuzumab (Sharkey et al. 2003) konnte belegt werden, dass kein signifikanter Zusammenhang zwischen den in der ^{111}In -basierten Dosimetrie ermittelten Organdosen und den Nebenwirkungen der Radioimmuntherapie existiert. Aus diesem Grund wird beispielsweise Zevalin^R gewichtsbasiert unter Verzicht auf eine Dosimetrie appliziert.

Die vorliegende Arbeit zeigt hingegen, dass eine Dosimetrie mit ^{131}I -Rituximab sicher und effektiv durchgeführt werden kann. Das Spektrum an Organtoxizitäten, wie es in Kapitel 4.2.4 diskutiert wird, ließ sich voraussagen. Wegen der sehr individuellen Biodistribution ^{131}I -markierter Antikörper bei der RAIT wird eine Dosimetrie beim Ein-

satz dieser Antikörper, wenn auch in vereinfachter Form, wahrscheinlich weiterhin erforderlich sein.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Machbarkeit des Tandemkonzepts

Die vorliegende Studie hat gezeigt, dass das Tandemkonzept einer HD-Chemotherapie gefolgt von einer HD-RAIT bei Patienten mit rezidivierten bzw. refraktären NHL trotz multipler Vortherapien möglich und gut durchführbar ist. Dies deckt sich mit den Ergebnissen, die mittlerweile mit ähnlichen Konzepten und ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan gemacht wurden (Gisselbrecht et al. 2009). Allerdings zeigt die vorliegende Studie auch die Limitationen einer Hochdosisradioimmuntherapie mit einem ^{131}I -markierten Antikörper auf. Der Aufwand einer solchen Therapie ist deutlich höher als der Aufwand, der für ein Tandemkonzept mit z.B. ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan betrieben werden muss, was v.a. Folge der europäischen Strahlenschutzgesetzgebung ist.

Obwohl ^{131}I -markierten Antikörper aus prinzipiellen Überlegungen in der minimal-residual-disease Situation Vorteile haben sollten, zeigt ein systematischer Vergleich mit den für ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan beschriebenen Daten keinen eindeutigen Vorteil eines solchen Vorgehens. Aus diesem Grund, und auch aus ökonomischen Überlegungen, wird in Deutschland der Einsatz von ^{131}I -markierten Antikörpern wohl nicht weiter verfolgt werden.

4.2.2 Allgemeine Toxizität

Insgesamt wurden 15 der 19 Patienten radioimmuntherapiert. 14 Patienten wurden hochdosiert und ein Patient niedrigdosiert behandelt, da für diesen Patienten keine Stammzellen bereitgestellt werden konnten.

Entsprechend der Auswertung der dokumentierten Nebenwirkungen zeigt sich, dass die Therapie gut vertragen wurde und insgesamt mit einem milden Nebenwirkungsprofil einherging.

Die meisten Nebenwirkungen waren 1. und 2. Grades nach CTC. Die häufigsten nicht-hämatologischen Nebenwirkungen waren Myalgien/Arthralgien, Übelkeit und erhöhte Körpertemperaturen, die durch supportive Maßnahmen gut zu behandeln waren. Die aufgetretenen nicht-hämatologischen Toxizitäten entsprechen den in der Literatur beschriebenen Nebenwirkungen während einer Therapie mit Rituximab (Cheson und Leonard 2008, Davis et al. 2000, Hainsworth et al. 2002).

Viertgradige hämatologische Toxizitäten waren zu verzeichnen. Diese waren allerdings einkalkuliert und somit Teil der Therapie. Sie traten bei allen Patienten, die hochdosiert therapiert wurden, ein. Der Funktionsverlust des Knochenmarks konnte z.B. anhand der Leukozytenzahlen verfolgt werden. Der Nadir für die Leukozytenzahlen lag bei 22 Tagen (Spannweite 12 bis 31 Tage). Dabei kam es trotz der herbeigeführten Immundefizienz zu keinen lebensgefährlichen Infektionen, wie sie in anderen Studien nach myeloablativer RAIT zu verzeichnen waren (Dreyling et al. 2005, Lenz et al. 2004). Eine möglichst keimfreie Umgebung sowie die Optimierung der supportiven Therapie sind Maßnahmen, die ergriffen wurden, um das Infektionsrisiko zu minimieren.

Eine andere gefürchtete, aber in dieser Studie nicht aufgetretene Komplikation während einer Therapie mit Rituximab war das seltene sogenannte „Cytokin-Release-Syndrom“, das vor allem bei Patienten mit einer hohen Tumorlast während der ersten Infusion mit Rituximab auftreten kann. Das potenziell letal verlaufende Syndrom äußert sich durch Fieber, Schüttelfrost, Rigor, Urtikaria, Angioödem und schwerer Dyspnoe. Treten Zeichen eines solchen Syndroms auf, muss die Infusion sofort beendet und der Patient intensivmedizinisch betreut werden.

4.2.3 Organtoxizitäten

Bei der Wirkung radioaktiver Strahlung wird zwischen deterministischen und nicht deterministischen Effekten unterschieden. Für nicht deterministische Effekte (Induktion eines Malignoms, genetische Defekte) wird angenommen, dass keine Schwellendosis existiert und dass diese Ereignisse mit einer gewissen Latenz auftreten. Sekundärmalignome können bei jeder Chemotherapie und internen und externen Bestrahlung beobachtet werden und werden später im Text diskutiert. Deterministische Nebenwirkungen hingegen setzen ein gewisses Maß an Zelluntergang voraus, das in der Beobachtungszeit nicht durch eine Neugenerierung von Zellen kompensiert werden kann. Die deterministischen Nebenwirkungen einer β -Strahlung entsprechen denen einer Strahlung mit niedrig linearem Energietransfer (LET).

Da es unmöglich ist, maligne Entitäten zu therapieren, ohne dabei einen Effekt auf das umliegende Gewebe auszuüben, wurde in der fraktionierten Therapie das Konzept der Toleranzdosis (TD) entwickelt. Die TD5 beispielsweise bezieht sich auf diejenige Dosis, die in 0 bis 5% der Fälle ernste Nebenwirkungen zur Folge haben könnte.

In diesem Kapitel werden die deterministischen Nebenwirkungen an ausgewählten Organen diskutiert werden.

Knochenmark:

Das Grundgerüst des Knochenmarks stellt ein verzweigtes System aus kapillar venösen Sinusoiden dar. Die reifen Zellen der myeloischen Zellreihen durchtreten das Endothel der Sinusoide und gelangen so in den Blutstrom. Das Stroma setzt sich aus einem Netzwerk von Blutgefäßen, Fettzellen, Fibroblasten, Makrophagen, Nervenfasern sowie retikulären Fasern zusammen. Die Knochenmarkstromazellen werden als die strukturellen Zellen des Knochenmarks angesehen, an die letztendlich die therapeutischen Stammzellen nach Myeloablation anhaften und sich im Folgenden klonal vermehren.

Es liegt nahe, dass eine Stammzelltransplantation nach einer Radioimmuntherapie nur dann erfolgreich sein kann, wenn dieses strukturelle Element des Knochenmarks nicht irreversibel durch die Bestrahlung und möglicherweise auch vorausgehende Chemotherapie geschädigt wurde. Hierzu gibt es Daten, die mittels myeloablativer Radioimmuntherapie mit anti-CD33-, Anti-CD45- und anti-CD66- monoklonalen Antikörpern bei der Knochenmarkablation als Konditionierungstherapie vor einer allogenen Knochenmarktransplantation gewonnen wurden (Buchmann et al. 2009). Diese Therapie zielt nicht auf die Beseitigung maligner Zellen im Knochenmark, sondern auf die Beseitigung der Knochenmarkzellen selbst. Dabei konnte gezeigt werden, dass eine Schädigung der Stromazellen bei Knochenmarkdosen von über 30 Gy zu erwarten ist (Matthews et al. 1995). Solche Dosen dürfen also bei der myeloablativen Radioimmuntherapie maligner Lymphome nicht überschritten werden. Die höchsten Knochenmarkdosen, die in unserer Studie appliziert wurden, lagen bei 15,72 Gy und somit deutlich unter der Schwellendosis, die zu einer Schädigung der Stromazellen führt.

Des Weiteren konnte bei allen Patienten der Studie ein erfolgreiches Engraftment beobachtet werden, wobei die mediane Zeit nach der Gabe der Stammzellen bis zum erneuten Anstieg der Leukozyten auf Werte von $>1000/\mu\text{l}$ 13 Tage betrug. Nach einer medianen Dauer von 12 Tagen nach der Stammzellapplikation lag die Thrombozytenzahl wieder in einem Bereich von $20 \times 10^3/\mu\text{l}$. Diese Daten liegen damit im Bereich der in der Literatur gefundenen Werte für das Engraftment applizierter Stammzellen bei Hochdosis-Chemotherapien mit ^{131}I -Tositumomab sowie einer

Hochdosis-Chemotherapie mit ^{90}Y -Tiuxetan-Ibritumomab (Nademanee et al. 2005, Press et al. 2000, Vose et al. 2005).

Lunge:

Groover beschrieb 1929 erstmalig das Auftreten einer radiogenen Pneumonitis, die typischerweise 3-16 Wochen nach einer externen Radiotherapie mit niedrig LET-Charakter auftritt. Sie wird durch febrile Temperaturen, schmerzhaften Reizhusten, Dyspnoe bis hin zum Lungenversagen charakterisiert. Die Diagnose wird üblicherweise mit Hilfe radiologischer Verfahren (Röntgen-Thorax/Computertomographie) gestellt. Erfolgt eine Einzeldosis von 10 Gy auf beide Lungen, ist bei 84% der Patienten eine Pneumonitis die Folge. Durch eine Dosisreduktion bzw. Fraktionierung lässt sich diese Rate deutlich reduzieren. Erhalten beispielsweise Patienten eine Lungendosis von 20 Gy in 10 Fraktionen über 2 bis 4 Wochen, entwickeln lediglich 5 % der Patienten eine Pneumonitis. Die Rate steigt allerdings steil an, wenn 30,5 Gy in 20 Fraktionen über 4 Wochen gegeben werden. Hierbei kommt es bei 50% der Patienten zu einer Pneumonitis.

Die Gabe radioaktiv markierter Antikörper bewirkt eine Strahlung mit einer initial hohen Dosisleistung, die dann im weiteren Verlauf exponentiell abnimmt. Daher ist es schwierig, die Daten, die aufgrund einer externen Radiatio gewonnen wurden, auf die nichtstochastischen Nebenwirkungen einer internen Bestrahlung zu übertragen. In diesem Zusammenhang sind die von Press mitgeteilten Toleranzdosen von Bedeutung, bei denen schwere Strahlenpneumonitiden mit letalem Ausgang bei Dosen unter 27 Gy nicht gesehen wurden (Press et al. 2000).

In der vorliegenden Studie war die Lunge nach den dosimetrischen Daten, nach dem Knochenmark und der Niere, das nächste dosislimitierende Organ. Die mediane Dosis, die erzielt wurde, lag bei 15,4 Gy mit einer individuellen Streuung von 2,7 bis 25 Gy.

Die therapiebedingte radiogene Pneumonitis, an der ein Patient dieser Studie verstarb, war dosimetrisch nicht vorauszusehen, da es sich hier um einen Kombinationseffekt der BCNU-Therapie mit der RAIT handelte. Durch Berücksichtigung der DLCO vor RAIT ist es aber in der Folge bei allen Patienten gelungen, ein solches Ereignis zu vermeiden. Insgesamt sollten diese Ergebnisse bei zukünftigen Studien berücksichtigt werden.

Niere:

Auch bei der Niere handelt es sich um ein sehr strahlensensibles Organ. Fraktionierte Dosen einer externen niedrig LET-Bestrahlung, die 20 bis 24 Gy überschreiten, führen bereits zu einer verminderten glomerulären Filtrationsrate. Während der Frühphase einer radiogenen Schädigung der Niere kommt es zu einer Hyperämie, erhöhten Kapillarpermeabilität sowie zu einem interstitiellen Ödem gefolgt von degenerativen Veränderungen des Endothels und der Kapillaren. Im weiteren Verlauf kommt es dann zu einer Obliteration der mittelgroßen und kleinen arteriellen Gefäße, die letztendlich zu einer Nephrosklerose führen. Bei erwachsenen Patienten wurden die Toleranzdosis für die Nieren auf 23 Gy innerhalb von 5 Wochen einer fraktionierten Therapie mit niedrig LET-Bestrahlung angegeben.

In der vorliegenden Studie zeigte kein Patient Symptome einer Strahlennephritis, die Kreatinin- sowie die Harnstoffwerte blieben über die Zeit konstant, wobei einschränkend bemerkt werden muss, dass es sich hierbei um grobe Parameter handelt, die erst in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung ansteigen. Die Niere war in Übereinstimmung mit den Daten von Scheidhauer et al. das nach dem Knochenmark folgende dosislimitierende Organ (Scheidhauer et al. 2002). Die mittleren applizierten Organdosen lagen bei 18,6 Gy (Spannweite 5,0 bis 24,9 Gy), also unter der TD5, die für eine externe fraktionierte Radiatio mit niedrig LET-Strahlung beschrieben wird.

Wie bereits im Kapitel über die Lungentoxizität beschrieben, lassen sich die Daten einer externen Radiatio allerdings nicht unkritisch auf die Folgen einer internen Bestrahlung mit initial hoher Dosisleistung übertragen. Aus der Therapie mit ^{90}Y -DOTATOC und den entsprechenden MIRD-dosimetrischen Daten weiß man, dass es bei Nierendosen, die mit denen in dieser Studie applizierten vergleichbar waren, bei einem Teil der Patienten im weiteren Verlauf zu einer klinisch inapparenten Abnahme kommt (Barone et al. 2005).

Myokard/Perikard:

In der vorliegenden Studie wurden keine spezifischen kardiologischen Verlaufsuntersuchungen für eventuelle Strahlenschäden am Myokard/Perikard gefordert. Niedrige LET-Strahlung führt zu einer "radiation-induced-heart-disease", die zuerst von Stewart et al. beschrieben wurde (Stewart und Fajardo 1984). Diese Erkrankung wurde vor allem bei der externen Strahlentherapie von Patienten mit Morbus Hodgkin beobachtet. Beschrieben wurden Veränderungen des Perikards mit initialer Perikarditis

und konsekutiver Fibrose und einer Gefäßobliteration der kleinen Gefäße im Myokard. Bereits bei Dosen unter 6 Gy einer fraktionierten niedrigen LET-Bestrahlung kann bei 7% der Patienten eine Perikarditis auftreten, wobei es sich hierbei vor allem um subklinische Verlaufsformen handelt. Diese Dosen wurden im Rahmen des Tandemprotokolls deutlich überschritten.

Über die stochastischen Nebenwirkungen einer externen Radiatio an den arteriellen myokardialen Gefäßen gibt es ebenfalls Daten, die darauf hindeuten, dass es bei Dosen, wie sie im Rahmen dieser Studie appliziert wurden, bei einem Teil der Patienten zu einer Obliteration der kleinen arteriellen Gefäße mit konsekutiven ischämischen Schaden der Muskulatur kommen kann (Mettler 2008).

Leber:

Bezüglich der Lebertoxizität weiß man, dass fraktionierte Dosen im Bereich von 40-50 Gy eine Leberzellnekrose, aufgrund der Schädigung des fein aufgebauten vaskulären Gewebes sowie des Leberparenchyms, zu Folge haben. Die dosimetrisch errechneten Ergebnisse blieben mit einer medianen Therapiedosis von 7,8 Gy weit unter den oben genannten Werten.

Klinisch kann sich eine Leberschädigung im Rahmen einer strahleninduzierten Hepatitis durch einen vergrößerten abdominalen Umfang, Hepatomegalie, Aszites, Gelbsucht und auch erhöhte leberspezifische Serumparameter bemerkbar. Keine dieser Symptome zeigte sich bei unseren Patienten nach der RAIT.

4.2.4 Amendment

Ein Amendment für die vorliegende Hochdosis-Radioimmuntherapie-Studie wurde als notwendig erachtet, da es im Laufe der Studie bei einem Patienten bei einer Carmustin-Vorbelastung mit 375 mg/m^2 nach einer Lungendosis von 18 Gy zu einer WHO-Grad-V-Pneumonitis gekommen war. Es sei darauf hingewiesen, dass es sich bei Carmustin (BCNU) um ein pneumotoxisches Alkylans handelt (Vahid und Marik 2008).

Dennoch war zu diesem Zeitpunkt das Auftreten der Pneumonitis überraschend in Anbetracht der zuvor von Press et al. publizierten Daten, die die dosislimitierenden Toxizitäten erst bei 27 Gy Lungendosis in Kombination mit einer myeloablativen Chemotherapie (Cy+Eto) beobachtet hatten (Press et al. 2000).

Zur Verfassung des Amendments wurden verschiedene Arbeiten herangezogen. In einer Arbeit von Friedberg et al. wurden 552 Patienten mit rezidierten NHLs ausgewertet (Friedberg et al. 2001). Zur Konditionierung auf die Stammzelltransplantation hatten diese Patienten Cyclophosphamid und eine Ganzkörperbestrahlung mit 14 Gy erhalten. 152 Patienten wurden vor der Stammzelltransplantation zudem einer lokalen Strahlentherapie zugeführt. Die Rate an WHO-Grad-5-Toxizitäten betrug bei den Patienten mit Vorbestrahlung 7/152 (6%), bei Patienten ohne einer Vorbestrahlung 6/400 (1,5%). Patienten mit einer Vorbestrahlung in der Axilla und dem Mediastinum hatten ein signifikant höheres Risiko für eine Pneumonitis gegenüber den Patienten, die keine Vorbestrahlung oder eine Bestrahlung in anderen Arealen erhalten hatten. Fazit dieser Studie war, dass eine fraktionierte Bestrahlung der Lunge mit 14 Gy in Kombination mit einer myeloablativen Chemotherapie eine kalkulierbare Lungentoxizität aufweist. Unterschiede zum Göttinger Konzept waren dabei das Fehlen von Carmustin in der Behandlung sowie die zeitliche Sequenz der Strahlentherapie.

In einer weiteren Arbeit aus dem Jahre 2002 wurde der prädiktive Wert serieller Lungenfunktionsteste zur Voraussage der Toxizität bei Patienten mit einer Hochdosis-Chemotherapie mit nachfolgender Stammzellrekonstruktion bei Patienten mit einem Mammakarzinom ermittelt (Lind et al. 2002). Diese Patienten haben ein gesteigertes Risiko während einer Radiotherapie eine Pneumonitis zu erleiden. In die Studie wurden 68 Patienten, die zunächst eine Induktionschemotherapie und anschließend eine Hochdosis-Chemotherapie zur Konsolidierung (Cyclophosphamid, Cisplatin und Carmustin) erhielten. Lungenfunktionsprüfungen wurden vor der Induktionschemotherapie nach der Hochdosis-Chemotherapie und vor der lokoregionären Radiotherapie durchgeführt. Pulmonale WHO-II-Toxizitäten wurden dann 2 Monate nach Radiotherapie evaluiert.

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass ein Abfall der DLCO nach Hochdosis-Chemotherapie ein starker Prädiktor für die Entwicklung einer pulmonalen Toxizität ist.

Die Ergebnisse dieser Studien waren, wie der weitere Verlauf der Tandemstudie zeigte, gut auf das Tandemkonzept zu übertragen. Serielle Lungenfunktionsteste und die Bestimmung der DLCO vor der Radioimmuntherapie trugen dazu bei, dass weitere schwere pulmonale Komplikationen vermieden werden konnten. Diese Erfahrungen sollten in zukünftigen Studien mitberücksichtigt werden.

4.2.5 Sekundäre Neoplasie

Bei der Auswertung des Follow-ups zeigte sich bei einem Patienten 42 Monate nach dem Krankenhausaufenthalt eine sekundäre Neoplasie in Form eines Myelodysplastischen Syndroms (MDS). Aus früheren Studien weiß man, dass eine Chemotherapie mit Alkylantien, Anthrazyklinen, Topoisomerase-II-Inhibitoren sowie einer externen sowie internen Bestrahlung das Risiko für das Auftreten eines MDS erhöhen kann (Bennett et al. 2005).

Die Arbeitsgruppe um Bennett untersuchte retrospektiv 1071 Patienten mit rezidivierten bzw. refraktären NHLs, die allesamt mit ^{131}I -Tositumomab behandelt worden waren. Die Inzidenz des MDS lag pro Jahr bei 1,1%. Von insgesamt 25 nachgewiesenen Fällen wurden bereits 10 Patienten (40%) vor der RAIT diagnostiziert und waren somit nicht mit dieser assoziiert. Dahingegen wurden 13 Patienten (52%) nach der RAIT diagnostiziert, wobei ein Zusammenhang mit der RAIT wahrscheinlich schien. Allerdings waren diese Patienten zusätzlich noch chemotherapiert worden. Bei 76 Patienten ohne vorangegangene Chemotherapie vor der RAIT, kam es zu keinem Auftreten eines MDS. Bei der Interpretation dieser Daten ist zu beachten, dass es sich um nicht-myeloablative Radioimmuntherapien handelte, bei der die Knochenmarkdosis unter 3 Gy lag, während im Tandemprotokoll doppelt so hohe Organdosen am Knochenmark erzielt wurden.

Gopal et al. berichteten über Ergebnisse bei Patienten, die in der Vergangenheit bereits multiple zum Teil hochdosierte Chemotherapien bei rezidivierten bzw. refraktären NHLs erhalten hatten. Ein Patient von 24 Patienten entwickelte ein MDS mit komplexem Karyotyp nach einer Therapie mit hochdosiertem ^{131}I -Tositumomab. Bei 2 weiteren Patienten wurden auch komplexe zytogenetische Veränderungen festgestellt, jedoch ohne Nachweis einer Dysplasie (Gopal et al. 2007).

In einer 2007 publizierten Arbeit von Czuczman et al. wurden 746 Patienten mit B-NHL mit ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan therapiert (Czuczman et al. 2007). Nach einem medianen Follow-up von 4,4 Jahren wurden bei 19 Patienten (2,5%) ein MDS bzw. eine AML diagnostiziert. Dies korreliert mit dem in der Literatur gefundenen Inzidenzbereich für sekundäre MDS bei konventionell-dosierten Chemotherapien bzw. Radioimmuntherapien (Andre et al. 2004, Mendenhall et al. 1989, Travis et al. 1996).

Unter Berücksichtigung der zuvor diskutierten Daten ist eine Assoziation des in dieser Studie beobachteten Falles von MDS mit dem Tandemprotokoll höchstwahrscheinlich.

scheinlich, aber angesichts der Tatsache, dass hier Patienten mit einer infausten Prognose behandelt wurden in seiner Inzidenz als akzeptabel zu bezeichnen.

4.2.6 Outcome

Im Follow-up wurden die Therapieergebnisse dokumentiert sowie das Gesamtüberleben (OS) und das rezidivfreie Überleben (EFS) hinsichtlich der histologischen Entitäten, insbesondere der folliculären Lymphome, die den größten Anteil in der vorliegenden Studie hatten, verfolgt und aktualisiert.

In Bezug auf Patienten mit folliculären Lymphomen ist bekannt, dass selbst in der Rezidivsituation nach initialer Therapie eine zweite, dritte oder vierte Remission erzielt werden kann, wobei die Dauer einer Remission mit jedem Auftreten eines Rezidivs abnimmt (Gallagher et al. 1986, Ghielmini et al. 2005).

In der vorliegenden Studie zeigten sich nach Abschluss des Auswertungszeitraums für die folliculären Lymphome bessere Ergebnisse als für die anderen histologischen Entitäten wie z. B. den diffus großzelligen B-Lymphomen. Von den 8 therapierten Patienten mit einem folliculären Lymphom waren 3 Patienten (37,5%) in CR, 2 Patienten (25%) hatten einen Progress und 3 Patienten (37,5 %) sind verstorben. Bezüglich der EFS zeigten sich nach 3 Jahren 4 Patienten rezidivfrei (50%).

Dahingegen sind von den therapierten 3 Patienten mit einem diffus großzelligen B-Lymphom spätestens 23 Monaten nach RAIT alle Patienten verstorben.

Trotz der kleinen Patientenzahlen lässt sich ein Überlebensvorteil von Patienten mit einem folliculären Lymphome gegenüber Patienten mit einem diffus großzelligen B-Lymphom erkennen.

Diese Schlussfolgerung entspricht den Ergebnissen verschiedener anderer Studien. Press et al. beschrieben beispielsweise in ihrer Phase-I/II-Studie mit ¹³¹I-Tositumomab aus dem Jahre 2000 ebenso einen Vorteil für folliculäre Lymphome hinsichtlich des 2-Jahres-Überlebens sowie des rezidivfreien Überlebens gegenüber den DLBCL (Press et al. 2000). Später wurde dies durch Park in Zusammenarbeit mit Press durch 5-Jahres-Überlebensraten von 67% und 5-Jahres-EFS von 48% bei 27 Patienten mit einem folliculären Lymphom bestätigt (Park und Press 2007).

Gopal et al. veröffentlichten 2007 eine Arbeit, die diese Ergebnisse stützen (Gopal et al. 2007). In einer Studie mit Patienten, die über 60 Jahren waren, die mit einer Radioimmuntherapie mit ¹³¹I-Tositumomab behandelt wurden, zeigten sich sowohl im

Hinblick auf das Gesamtüberleben und die rezidivfreien Zeiten Vorteile für die Gruppe der folliculären Lymphome.

In einer andere Phase-I/II-Studie aus dem Jahre 2005 wurden Patienten mit rezidierten bzw. refraktären NHL mit myeloablativen Dosen von ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan in Kombination mit hochdosiertem Cyclophosphamid und Etoposid behandelt (Nademanee et al. 2005). Von den 41 eingeschlossenen Patienten der Studie konnten allerdings nur 31 Patienten entsprechend des kompletten therapeutischen Protokolls behandelt werden. Das Gesamtüberleben sowie die rezidivfreien Zeiten nach 2 Jahren waren 92 bzw. 78%, wobei die höchsten Überlebensraten bei den folliculären Lymphomen bzw. den DLBCL zu finden waren.

Zusammenfassend zeigen die Daten, der zuvor referierten Studien und unserer Arbeit, dass die Radioimmuntherapie, unabhängig ob hierbei ein nicht-myeloablatives, fraktioniertes oder myeloablatives Tandemkonzept verfolgt wird, eine hochwirksame antineoplastische Therapie speziell bei folliculären Lymphomen ist.

5 Zusammenfassung

Die vorliegende Phase-II-Studie prüfte die Machbarkeit und Effektivität eines Tandemkonzepts einer Hochdosis-Chemotherapie nach dem BEAM-Schema, gefolgt von einer myeloablativen Hochdosisradioimmuntherapie mit ^{131}I -Rituximab mit anschließender Stammzellretransfusion.

In die Studie eingeschlossen wurden 19 Patienten mit rezidivierten oder refraktären Non-Hodgkin-Lymphomen. Da 4 Patienten nach Einschluss in die Studie die Therapiekriterien nicht erfüllten, wurden insgesamt 15 Patienten mit dem Tandemkonzept therapiert. Die Therapiedosen lagen im Bereich von 5,6 bis 12,95 MBq (Median 9,07 MBq). Bis auf eine Ausnahme erhielten alle RAIT-Patienten myeloablativ Dosen. Nicht-hämatologische Toxizitäten, am häufigsten Fieber 1. und 2. Grades (67%), Myalgien (60%) und Übelkeit (47%) waren durch supportive Maßnahmen gut zu behandeln.

Nach eingetretener Myeloablation wurden, nach dem Unterschreiten der vom Tandem-Protokoll vorgeschriebenen Äquivalenzdosisleistung von $15 \mu\text{Sv/h}$ in 1,5 m Abstand, die bereitgestellten Stammzellen reinfundiert. Der Nadir für die Leukozytenzahlen betrug im Median 22 Tage (Spannweite 12 bis 31 Tage). Die mediane Zeit nach der Gabe der Stammzellen bis zum erneuten Anstieg der Leukozytenzahlen auf Werte von $>1000/\mu\text{l}$ bzw. für die Thrombozytenzahlen auf Werte von über $30 \times 10^3/\mu\text{l}$ betrug 13 Tage bzw. 12 Tage..

Der stationäre Aufenthalt betrug für die 15 radioimmuntherapierten Patienten im Median 38 Tage (Spannweite 13 bis 66 Tage).

Die Dosimetrie, die nach dem MIRD-Konzept unter Verwendung planarer Ganzkörperaufnahmen und der Blutdosimetrie nach Shen durchgeführt wurde, konnte Organtoxizitäten verlässlich voraussagen. Nach einem therapieassoziierten Todesfall durch eine radiogene Pneumonitis wurde durch ein Amendment der kombinierten Toxizität aus einer vorangegangenen Chemotherapie mit anschließender Radioimmuntherapie Rechnung getragen. Danach kam es zu keinen Lungentoxizitäten mehr. Weiterhin kam es bei einem Patienten (01/15 der therapierten Patienten; 6,6%) 42 Monate nach der RAIT zum Auftreten einer sekundären Neoplasie in Form eines Myelodysplastischen Syndroms.

Nach Ende des Auswertungsszeitraums ($3 \frac{1}{2}$ Jahre) betrug für die 15 therapierten Patienten das Gesamtüberleben 53%, das rezidivfreie Überleben hingegen 27%.

Dabei zeigte sich ein Überlebensvorteil für die folliculären Lymphome. 5 von 8 Patienten (63%) mit dieser Diagnose waren zum Auswertungszeitpunkt am Leben, davon zeigten 3 Patienten (38%) eine komplette Remission.

Bei vortherapierten Patienten mit einem rezidierten bzw. refraktären B-NHL hat die vorliegende Studie gezeigt, dass die HD-RAIT nach einer Hochdosis-Chemotherapie gut durchführbar ist und ein abschätzbares Risiko zeigt. Besonders Patienten mit folliculären Lymphomen scheinen von einer myeloablativen Radioimmuntherapie zu profitieren.

6 Anhang: Tabellen 30-41

Tabelle 30: Vergleich Kieler Klassifikation/WHO

Kieler Klassifikation	WHO-Klassifikation
B-Zell-Vorläufer-Neoplasien	
Lymphoblastisches B-Zell-Lymphom	lymphoblastisches B-Zell-Vorläufer-Lymphom
Reife (periphere) B-Zell-Neoplasien	
B-lymphozytisches Lymphom, chronisch lymphatische B-Zell-Leukämie, B-Zell-Prolymphozytenleukämie	chronische lymphatische B-Zell-Leukämie
Lymphoplasmozytoides Immunozytom	Kleinzelliges lymphozytisches Lymphom
	Lymphoplasmazytoides Lymphom
Zentrozytisches Lymphom	Mantelzell-Lymphom
Zentroblastisch/Zentrozytisches Lymphom, folliculär	Follikuläres Lymphom Follikelzentrums-Lymphom, folliculär, Grad I und II Follikelzentrums-Lymphom, folliculär, Grad III
Zentroblastisch/Zentrozytisches Lymphom, diffus	Follikelzentrums-Lymphom, diffus, kleinzellig
Monozytoides Lymphom, einschl. Marginalzonenlymphom	Extranodales Marginalzonen B-Zell Lymphom (MALT)
	Nodales Marginalzonen-B-Zell-Lymphom
	Marginalzonen-Lymphom der Milz
Haarzell-Leukämie	Haarzell-Leukämie
Plasmozytisches Lymphom	Plasmozytom/Plasmazell-Myelom
Zentroblastisches Lymphom	Diffuses großzelliges B-Zell Lymphom Varianten
B-immunoblastisches Lymphom	
B-großzellig-anaplastisches Lymphom (Ki-1 ⁺)	
	Primäres mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom
Burkitt-Lymphom	Burkitt-Lymphom
	Hochmalignes B-Zell-Lymphom, Burkitt-ähnlich

Tabelle 31: Stadieneinteilung maligner Lymphome nach Ann-Arbor

<u>Stadium I:</u> Befall einer einzigen Lymphknotenregion (I/N) oder Vorliegen eines einzigen oder lokalisierten extranodalen Herdes (I/E)
<u>Stadium II:</u> Befall von ≥ 2 Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells (II/N) oder Vorliegen lokalisierter extranodaler Herde (II/E) und Befall einer oder mehrerer Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells (II/N/E)
<u>Stadium III:</u> Befall von ≥ 2 Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells (III/N) oder Vorliegen von lokalisierten extranodalen Herden und Lymphknotenbefall, sodass ein Befall auf beiden Seiten des Zwerchfells vorliegt (III E oder III N/E)
<u>Stadium III1:</u> Subphrenische Lokalisation, beschränkt auf Milz, zöliakale und/oder portale Lymphknoten isoliert oder gemeinsam
<u>Stadium III2:</u> Subphrenische Lokalisation mit Beteiligung paraaortaler, mesenterialer, iliakaler und/oder inguinaler Lymphknoten isoliert oder gemeinsam
<u>Stadium IV:</u> Disseminierter Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe mit oder ohne Befall von Lymphknoten
<u>Suffix A:</u> Fehlen konstitutioneller Symptome
<u>Suffix B:</u> Vorhandensein eines der nachfolgenden Symptome: nicht anderweitig erklärbares Fieber $>38^{\circ}\text{C}$, Nachtschweiß, nicht anderweitig erklärbarer Gewichtsverlust $>10\%$ des Ausgangsgewichts innerhalb von 6 Monaten

Tabelle 32: IPI-Einfluss auf Remissions- und Überlebensraten bei aggr. NHL

Risikogruppe	Risikofaktoren	CR-Rate %	5-Jahres-Überleben %
Niedrig	0-1	87	73
Niedrig-Intermediär	2	67	50
Hoch-Intermediär	3	55	43
Hoch	4-5	44	26

Tabelle 33: Interstitieller Druck (mmHg) in normalen und neoplastischen Geweben

Gewebe	Mittelwert	Spannweite
Haut	0.4	-1.0 – 3.0
Mamma	0.0	-0.5 – 3.0
HNO-Tumore	19.0	1.5 – 79.0
NHL	4,5	1-12,5
NSCLC	19	-3-48,0
Kolorektale Lebermetastasen	21	6-45

Tabelle 34: Vergleich ^{131}I und ^{90}Y

<u>Radionuklid</u>	<u>Physikalische Halbwertszeit</u>	<u>β-Strahlung, E_{max} (MeV)</u>	<u>γ-Strahlung (keV)</u>	<u>mittl.Reichweite (mm)</u>
Iod-131	193 h	0,6	364	0,44
Yttrium-90	64,1 h	2,28	9	2,5

Tabelle 35: Nebenwirkungen nach CTC (Common Toxicity Criteria)

Toxizität/Grad	0	1	2	3	4
Hämoglobin (g/dl)	>11	10,0 – 10,9	8,0 – 9,9	6,5 – 7,9	< 6,5
Leukozyten (g/dl)	>4	3,0 – 3,9	2,0 – 2,9	1,0 – 1,9	< 1,0
Thrombozyten (g/dl)	>100	75,0 – 99,9	50,0 – 74,9	25,0 – 49,9	< 25
Körpertemperatur	Normal	37,1 - 38,0° C	38,1 - 40° C	> 40,0° C für < 24 h	> 40,0° C für □□24 h
Schüttelfrost	Kein	Gering	Ausgeprägt und langanhaltend	-	-
Myalgie/ Arthralgie	Keine	Gering	Mäßig, Bewegungseinschränkung	Arbeitsunfähig	-
Übelkeit	Keine	Gering	Mäßig, Nahrungsaufnahme vermindert	Stark, keine Nahrungsaufnahme möglich	-
Erbrechen	Kein	Gering (1 mal/Tag)	Mäßig (2-5 mal/Tag)	Stark (6-10 mal/Tag)	(> 10 mal/Tag) oder parenterale Ernährung
Diarrhoe	Keine	Gering, vermehrt im Vergleich zu sonst (2-3 Stühle/Tag)	Mäßig vermehrt (4-6 Stühle/Tag) oder nächtliche Stühle oder mäßige Krämpfe	Stark vermehrt (7-9 Stühle/Tag) oder Inkontinenz oder schwere Krämpfe	Bedrohlich (>10 Stühle/Tag) oder Blutige Diarrhoen
Obstipation	Keine	Geringe Obstipation	Mäßige Obstipation	Starke Obstipation; Beginnender Subileus	Ileus > 96h
Hypotonie	Keine	Gering, nicht therapiebedürftig (vorübergehend Therapie möglich)	Mäßig, Flüssigkeitsersatz oder andere Therapie nötig; keine stationäre Therapie	Stark; stationäre Therapie nötig; damit Normalisierung innerhalb 48 h	Stationäre Therapie nötig, nach 48 h. nicht normalisiert

Epidermis syst.	Normal	Gestreute makuläre oder papulöse Eruption oder Erythem ohne Pruritus oder andere assoziierte Sympt.	Dicht gestreute makuläre oder papulöse Eruption oder Erythem mit Pruritus oder anderen assoziierten Sympt.	Generalisierte makuläre papulöse oder vesikuläre Eruption mit starken assoziierten Sympt.	Generalisierte exfoliative oder ulzerierende Dermatitis
Bewusstsein	Klar, wach	Leichte Somnolenz oder agitierte Stimmungslage	Mäßige Somnolenz oder agitierte Stimmungslage	Starke Somnolenz, Agitiertheit, Dysorientierung oder Halluzinationen	Koma, Anfälle oder toxische Psychose
Dyspnoe	Keine	Keine Symptome bei pathol. Lungenfunktionstest	Dyspnoe unter starker Belastung	Dyspnoe unter normaler Belastung	Ruhe-dyspnoe
Allergie	Keine	Vorübergehend; Schüttelfrost und Fieber <38,0°C	Urtikaria, Schüttelfrost, Fieber von 38,0° C, leichter Bronchospasmus	Serumkrankheit, Bronchospasmus, parenterale Medikation nötig	Anaphylaxie
Schweiß-tätigkeit	Normal	Gering und gelegentlich gesteigert	Häufig und nass-geschwitzt	-	-

Tabelle 36: Organdosimetrie (Werte in mGy/MBq) Gruppe A

Patienten	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Median
Lunge	1,63	2,1	1,14	1,4	1,48	1,36	1,79	1,92	1,06	1,71	2,42	2,07	1,67
Niere	1,86	2,68	1,98	2,35	1,82	2,36	2,66	2,5	1,44	1,43	2,76	2,76	2,4
Leber	0,676	0,89	0,69	0,988	0,818	0,64	1,16	0,914	0,58	1,03	1,22	1,41	0,9
Milz	1,57	1,55	1,12	1,63	1,36	1,89	2,23	2,45	1,58	2,23	1,73	2,63	1,68
Herz	4,1	1,79	3,7	2,63	1,57	5,62	5,98	6,29	1,86	1,82	2,56	2,76	2,7

Tabelle 37: Organdosimetrie (Werte in mGy/MBq) Gruppe B

Patienten	13	14	15	16	17	18	Median
Lunge	0,668	1,5	1,95	2,37	1,28	3,16	1,73
Niere	1,37	1,99	1,83	1,06	2,61	2,47	1,91
Leber	0,68	0,804	0,788	0,76	0,934	1,34	0,8
Milz	2,92	2,48	1,35	1,71	2,05	2,14	2,1
Herz	1,69	4,26	2,5	1,73	3,81	2,83	2,7

Tabelle 38: Errechnete Organdosin bei der Therapie für alle Patienten (in Gy)

Patienten	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	Median
Lunge	X	18,0	9,9	9,9	16,4	14,4	16,2	16,5	13,7	15,5	X	X	8,6	18,3	25,0	13,3	24,6	18,4	X	15,4
Niere	X	23,0	17,3	16,7	20,1	24,9	24,1	21,5	18,6	13,0	X	X	17,7	24,2	14,5	5,9	5,0	14,4	X	18,6
Leber	X	7,6	6,0	7,0	9,0	6,7	10,5	7,8	7,5	9,3	X	X	8,8	9,8	10,1	4,2	1,7	7,8	X	7,8
Milz	X	13,3	9,8	11,5	15,0	19,9	20,2	21,1	20,4	20,2	X	X	37	30,2	17,3	9,6	3,9	12,5	X	18,4
Herz	X	15,3	32,4	18,7	17,3	59,4	54,2	54,2	24,0	16,5	X	X	21,8	52,0	32,2	9,7	7,3	16,5	X	21,1
KM	X	8,25	8,36	8,66	11,48	XX	XX	XX	15,72	14,72	X	X	XX	XX	XX	5,45	2,23	XX	X	8,51

X=bei diesen Patienten wurden keine RAIT durchgeführt

XX=aus logistischen Gründen wurde keine Knochenmarkdosis (KM) bestimmt

Tabelle 39: medianer Dosisleistungsabfall (in Sv/h) während des stationären Aufenthalts

Tage	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
Aktivität		83	62	55	59	55	48	50	42	34	29	27	24	22	20	18	15	13	12	11	10	9	9	7	6	10	9	9	7	6

Tabelle 40: Übersicht-RAIT der Gruppe A

Patienten	Dosimetrie (Aktivität in MBq)	Tage zwischen Dosimetrie und RAIT	Therapie (Aktivität in MBq)	Zeitpunkt der Stammzelltransfusion (Tage nach RAIT)	Stationärer Aufenthalt in Tagen
1	370	X	X	X	X
2	444	16d	8584	16d	38d
3	366	35d	8762	21d	36d
4	381	46d	7107	18d	38d
5	381	20d	11067	23d	52d
6	395	48d	10582	21d	42d
7	407	36d	9073	18d	66d
8	405	43d	8621	18d	35d
9	374	19d	12950	22d	39d
10	402	30d	9102	19d	50d
11	387	X	X	X	X
12	426	X	X	X	X

X=bei diesen Patienten ist keine RAIT durchgeführt worden

Tabelle 41: Übersicht-RAIT der Gruppe B

Patienten	Dosimetrie (Aktivität in MBq)	Tage zwischen Dosimetrie und RAIT	Therapie (Aktivität in MBq)	Zeitpunkt der Stammzelltransfusion	Stationärer Aufenthalt in Tagen
13	385	19d	12950	18	36d
14	381	23d	12210	23	25d
15	213	36d	12800	23	37d
16	374	34d	5624	19	25d
17	375	22d	1872	XX	13d
18	414	15d	5846	23	38d
19	359	X	X	X	X

X=bei diesem Patienten wurde keine RAIT durchgeführt

XX=Es wurde keine Stammzelltransfusion durchgeführt

7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Altersverteilung der Gruppe A.....	- 29 -
Tabelle 2: Altersverteilung der Gruppe B.....	- 29 -
Tabelle 3: Dosimetrie der Gruppe A	- 30 -
Tabelle 4: Dosimetrie der Gruppe B	- 30 -
Tabelle 5: Organdosimetrie Lunge der Gruppe A.....	- 31 -
Tabelle 6: Organdosimetrie Lunge der Gruppe B.....	- 31 -
Tabelle 7: Organdosimetrie Niere der Gruppe A	- 32 -
Tabelle 8: Organdosimetrie Niere der Gruppe B	- 32 -
Tabelle 9: Organdosimetrie Leber der Gruppe A.....	- 32 -
Tabelle 10: Organdosimetrie Leber der Gruppe B.....	- 32 -
Tabelle 11: Organdosimetrie Milz der Gruppe A.....	- 33 -
Tabelle 12: Organdosimetrie Milz der Gruppe B.....	- 33 -
Tabelle 13: Organdosimetrie Herz der Gruppe A	- 33 -
Tabelle 14: Organdosimetrie Herz der Gruppe B	- 34 -
Tabelle 15: Tage zwischen Dosimetrie und HD-RAIT Gruppe A	- 34 -
Tabelle 16: Tage zwischen Dosimetrie und HD-RAIT Gruppe B	- 34 -
Tabelle 17: Applizierte Aktivität in GBq der Gruppe A	- 35 -
Tabelle 18: Applizierte Aktivität in GBq der Gruppe B	- 35 -
Tabelle 19: Stationärer Aufenthalt der Gruppe A.....	- 36 -
Tabelle 20: Stationärer Aufenthalt der Gruppe B.....	- 36 -
Tabelle 21: Dauer bis zur Stammzelltransfusion in der Gruppe A	- 42 -
Tabelle 22: Dauer bis zur Stammzelltransfusion in der Gruppe B	- 42 -
Tabelle 23: Toxizität nach CTC	- 46 -
Tabelle 24: OS der Gruppe A in Monaten.....	- 48 -
Tabelle 25: EFS der Gruppe A in Monaten.....	- 48 -
Tabelle 26: OS in der Gruppe B in Monaten.....	- 48 -
Tabelle 27: EFS in der Gruppe B in Monaten	- 48 -
Tabelle 28: Überleben in Gruppe A nach histologischer Diagnose.....	- 51 -
Tabelle 29: Überleben in der Gruppe B nach histologischer Diagnose	- 51 -
Tabelle 30: Vergleich Kieler Klassifikation/WHO	- 77 -
Tabelle 31: Stadieneinteilung maligner Lymphome nach Ann-Arbor	- 78 -
Tabelle 32: IPI-Einfluss auf Remissions- und Überlebensraten bei aggr. NHL.....	- 79 -
Tabelle 33: Interstitieller Druck (mmHg) in normalen und neoplastischen Geweben	- 79 -
Tabelle 34: Vergleich ^{131}I und ^{90}Y	- 79 -
Tabelle 35: Nebenwirkungen nach CTC (Common Toxicity Criteria)	- 80 -

Tabelle 36: Organdosimetrie (Werte in mGy/MBq) Gruppe A.....	- 82 -
Tabelle 37: Organdosimetrie (Werte in mGy/MBq) Gruppe B.....	- 82 -
Tabelle 38: Errechnete Organdosen bei der Therapie für alle Patienten (in Gy)	- 82 -
Tabelle 39: medianer Dosisleistungsabfall (in Sv/h) während des stationären Aufenthalts.....	- 83 -
Tabelle 40: Übersicht–RAIT der Gruppe A	- 84 -
Tabelle 41: Übersicht–RAIT der Gruppe B	- 85 -

8 Diagrammverzeichnis

Diagramm 1: Gruppe A Tandem-Protokoll.....	- 13 -
Diagramm 2: β -Zerfall von ^{131}I	- 21 -
Diagramm 3: Graphik zur kumulierten Aktivität und Residenzzeit in einem Organ ...	- 23 -
Diagramm 4: Alters- und Geschlechtsverteilung.....	- 27 -
Diagramm 5: Verteilung der Diagnosen.....	- 29 -
Diagramm 6: Dosisleistungsabfall	- 35 -
Diagramm 7: Hb-Verlauf in der Gruppe A.....	- 37 -
Diagramm 8: Hb-Verlauf in der Gruppe B.....	- 37 -
Diagramm 9: Leukozytenverlauf in der Gruppe A.....	- 38 -
Diagramm 10: Leukozytenverlauf in der Gruppe B.....	- 39 -
Diagramm 11: Thrombozytenverlauf in der Gruppe A	- 40 -
Diagramm 12: Thrombozytenverlauf in der Gruppe B	- 40 -
Diagramm 13: CRP-Verlauf	- 41 -
Diagramm 14: LDH-Verlauf	- 43 -
Diagramm 15: Kreatinin-Verlauf	- 43 -
Diagramm 16: Bilirubinverlauf.....	- 44 -
Diagramm 17: ALT-Verlauf	- 44 -
Diagramm 18: Überlebensanteile für die Gruppen A und B.....	- 49 -
Diagramm 19: Rezidivfreie Anteile für die Gruppen A und B.....	- 50 -

9 Literaturverzeichnis

Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, Ma C, Lossos IS, Rosenwald A, Boldrick JC, Sabet H, Tran T, Yu X (2000):

Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature* 403, 503-511

Andre M, Mounier N, Leleu X, Sonet A, Brice P, Henry-Amar M, Tilly H, Coiffier B, Bosly A, Morel P (2004):

Second cancers and late toxicities after treatment of aggressive non-Hodgkin lymphoma with the ACVBP regimen: a GELA cohort study on 2837 patients. *Blood* 103, 1222-1228

Armitage JO (1993):

Treatment of non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 328, 1023-1030

Barone R, Borson-Chazot F, Valkema R, Walrand S, Chauvin F, Gogou L, Kvols LK, Krenning EP, Jamar F, Pauwels S (2005):

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* 46 Suppl 1, 99S-106S

Behr TM, Gotthardt M, Becker W, Behe M (2002):

Radioiodination of monoclonal antibodies, proteins and peptides for diagnosis and therapy. A review of standardized, reliable and safe procedures for clinical grade levels kBq to GBq in the Gottingen/Marburg experience. *Nuklearmedizin* 41, 71-79

Bennett JM, Kaminski MS, Leonard JP, Vose JM, Zelenetz AD, Knox SJ, Horning S, Press OW, Radford JA, Kroll SM (2005):

Assessment of treatment-related myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia in patients with non-Hodgkin lymphoma treated with tositumomab and iodine I131 tositumomab. *Blood* 105, 4576-4582

Buchmann I, Meyer R, Mier W, Haberkorn U (2009):

Myeloablative radioimmunotherapy in conditioning prior to haematological stem cell transplantation: closing the gap between benefit and toxicity? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 36, 484-498

Butcher BW, Collins RH, Jr. (2005):

The graft-versus-lymphoma effect: clinical review and future opportunities. *Bone Marrow Transplant* 36, 1-17

Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M (1971):

Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res* 31, 1860-1861

Cartron G, Watier H, Golay J, Solal-Celigny P (2004):

From the bench to the bedside: ways to improve rituximab efficacy. *Blood* 104, 2635-2642

Cheson BD, Leonard JP (2008):

Monoclonal antibody therapy for B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 359, 613-626

Coiffier B, Haioun C, Ketterer N, Engert A, Tilly H, Ma D, Johnson P, Lister A, Feuring-Buske M, Radford JA (1998):

Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) for the treatment of patients with relapsing or refractory aggressive lymphoma: a multicenter phase II study. *Blood* 92, 1927-1932

Czuczman MS, Emmanouilides C, Darif M, Witzig TE, Gordon LI, Revell S, Vo K, Molina A (2007):

Treatment-Related Myelodysplastic Syndrome and Acute Myelogenous Leukemia in Patients Treated With Ibritumomab Tiuxetan Radioimmunotherapy. *J Clin Oncol* 25, 4285-4292

Davis TA, Grillo-Lopez AJ, White CA, McLaughlin P, Czuczman MS, Link BK, Maloney DG, Weaver RL, Rosenberg J, Levy R (2000):

Rituximab Anti-CD20 Monoclonal Antibody Therapy in Non-Hodgkin's Lymphoma: Safety and Efficacy of Re-Treatment. *J Clin Oncol* 18, 3135-3143

Davis TA, Kaminski MS, Leonard JP, Hsu FJ, Wilkinson M, Zelenetz A, Wahl RL, Kroll S, Coleman M, Goris M (2004):

The Radioisotope Contributes Significantly to the Activity of Radioimmunotherapy. *Clin Cancer Res* 10, 7792-7798

Delaloye AB, Antonescu C, Louton T, Kuhlmann J, Hagenbeek A (2009):

Dosimetry of ⁹⁰Y-Ibritumomab Tiuxetan as Consolidation of First Remission in Advanced-Stage Follicular Lymphoma: Results from the International Phase 3 First-Line Indolent Trial. *J Nucl Med* 50, 1837-1843

Dreyling M, Lenz G, Hoster E, Van Hoof A, Gisselbrecht C, Schmits R, Metzner B, Truemper L, Reiser M, Steinhauer H (2005):

Early consolidation by myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission significantly prolongs progression-free survival in mantle-cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the European MCL Network. *Blood* 105, 2677-2684

Engel P, Nojima Y, Rothstein D, Zhou LJ, Wilson GL, Kehrl JH, Tedder TF (1993):

The same epitope on CD22 of B lymphocytes mediates the adhesion of erythrocytes, T and B lymphocytes, neutrophils, and monocytes. *J Immunol* 150, 4719-4732

Eschner W (2005):

Dosimetrie - Grundlage für den Strahlenschutz. *Der Nuklearmediziner* 28, 214-223

Fanale MA, Younes A (2007):

Monoclonal antibodies in the treatment of non-Hodgkin's lymphoma. *Drugs* 67, 333-350

Fisher RI, LeBlanc M, Press OW, Maloney DG, Unger JM, Miller TP (2005):
New Treatment Options Have Changed the Survival of Patients With Follicular Lymphoma. *J Clin Oncol* 23, 8447-8452

Forero A, Weiden PL, Vose JM, Knox SJ, LoBuglio AF, Hankins J, Goris ML, Picozzi VJ, Axworthy DB, Breitz HB (2004):
Phase 1 trial of a novel anti-CD20 fusion protein in pretargeted radioimmunotherapy for B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 104, 227-236

Fraker PJ, Speck JC, Jr. (1978):
Protein and cell membrane iodinations with a sparingly soluble chloroamide, 1,3,4,6-tetrachloro-3a,6a-diphrenylglycoluril. *Biochem Biophys Res Commun* 80, 849-857

Friedberg JW, Neuberg D, Monson E, Jallow H, Nadler LM, Freedman AS (2001):
The impact of external beam radiation therapy prior to autologous bone marrow transplantation in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 7, 446-453

Gallagher C, Gregory W, Jones A, Stansfeld A, Richards M, Dhaliwal H, Malpas J, Lister T (1986):
Follicular lymphoma: prognostic factors for response and survival. *J Clin Oncol* 4, 1470-1480

Ghielmini M, Rufibach K, Salles G, Leoncini-Francini L, Léger-Falandry C, Cogliatti S, Fey M, Martinelli G, Stahel R, Lohri A (2005):
Single agent rituximab in patients with follicular or mantle cell lymphoma: clinical and biological factors that are predictive of response and event-free survival as well as the effect of rituximab on the immune system: a study of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). *Ann Oncol* 16, 1675-1682

Gisselbrecht C, Vose J, Nademanee A, Gianni AM, Nagler A (2009):
Radioimmunotherapy for stem cell transplantation in non-Hodgkin's lymphoma: in pursuit of a complete response. *Oncologist* 14 Suppl 2, 41-51

Gopal AK, Rajendran JG, Petersdorf SH, Maloney DG, Eary JF, Wood BL, Gooley TA, Bush SA, Durack LD, Martin PJ (2002):
High-dose chemo-radioimmunotherapy with autologous stem cell support for relapsed mantle cell lymphoma. *Blood* 99, 3158-3162

Gopal AK, Gooley TA, Maloney DG, Petersdorf SH, Eary JF, Rajendran JG, Bush SA, Durack LD, Golden J, Martin PJ (2003):
High-dose radioimmunotherapy versus conventional high-dose therapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation for relapsed follicular non-Hodgkin lymphoma: a multivariable cohort analysis. *Blood* 102, 2351-2357

Gopal AK, Rajendran JG, Gooley TA, Pagel JM, Fisher DR, Petersdorf SH, Maloney DG, Eary JF, Appelbaum FR, Press OW (2007):

High-dose [¹³¹I]tositumomab (anti-CD20) radioimmunotherapy and autologous hematopoietic stem-cell transplantation for adults > or = 60 years old with relapsed or refractory B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 25, 1396-1402

Hagenbeek A, Bischof Delaloye A (2003):

Editorial perspective--advances in B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 44 Suppl 4, S1-4

Hainsworth JD, Litchy S, Burris HA, III, Scullin DC, Jr, Corso SW, Yardley DA, Morrissey L, Greco FA (2002):

Rituximab as First-Line and Maintenance Therapy for Patients With Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol* 20, 4261-4267

Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML, Delsol G, De Wolf-Peeters C, Falini B, Gatter KC (1994):

A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 84, 1361-1392

Horning SJ (1993):

Natural history of and therapy for the indolent non-Hodgkin's lymphomas. *Semin Oncol* 20, 75-88

Jain RK (1994):

Barriers to drug delivery in solid tumors. *Sci Am* 271, 58-65

Kraeber-Bodere F MF, Huglo D, Petillon M, Chatal J, Harousseau JL, Horne H, Teoh N, Wegener WA, Goldenberg DM (2008):

Fractionated radioimmunotherapy in NHL with DOTA-conjugated, humanized anti-CD22 IgG, epratuzumab: Results at high cumulative doses of 90Y. *J Clin Oncol* 26, 454s

Lennert K, Stein H, Kaiserling E (1975):

Cytological and functional criteria for the classification of malignant lymphomata. *Br J Cancer Suppl* 2, 29-43

Lenz G, Dreyling M, Schiegnitz E, Forstpointner R, Wandt H, Freund M, Hess G, Truemper L, Diehl V, Kropff M (2004):

Myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission prolongs progression-free survival in follicular lymphoma: results of a prospective, randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 104, 2667-2674

Li H, Ayer LM, Lytton J, Deans JP (2003):

Store-operated cation entry mediated by CD20 in membrane rafts. *J Biol Chem* 278, 42427-42434

Lind PA, Marks LB, Jamieson TA, Carter DL, Vredenburgh JJ, Folz RJ, Prosnitz LR (2002):

Predictors for pneumonitis during locoregional radiotherapy in high-risk patients with breast carcinoma treated with high-dose chemotherapy and stem-cell rescue. *Cancer* 94, 2821-2829

Liu SY, Eary JF, Petersdorf SH, Martin PJ, Maloney DG, Appelbaum FR, Matthews DC, Bush SA, Durack LD, Fisher DR (1998):

Follow-up of relapsed B-cell lymphoma patients treated with iodine-131-labeled anti-CD20 antibody and autologous stem-cell rescue. *J Clin Oncol* 16, 3270-3278

Matthews DC, Appelbaum FR, Eary JF, Fisher DR, Durack LD, Bush SA, Hui TE, Martin PJ, Mitchell D, Press OW (1995):

Development of a marrow transplant regimen for acute leukemia using targeted hematopoietic irradiation delivered by 131I-labeled anti-CD45 antibody, combined with cyclophosphamide and total body irradiation. *Blood* 85, 1122-1131

McLaughlin P, White CA, Grillo-Lopez AJ, Maloney DG (1998):

Clinical status and optimal use of rituximab for B-cell lymphomas. *Oncology (Williston Park)* 12, 1763-1769; discussion 1769-1770, 1775-1767

Mendenhall NP, Noyes WD, Million RR (1989):

Total body irradiation for stage II-IV non-Hodgkin's lymphoma: ten-year follow-up. *J Clin Oncol* 7, 67-74

Mettler FA:

Deterministic Effects of Radiation; in: Medical effects of ionizing radiation, III edition: hrsg. v. Mettler FA, Upton AC; Saunders Elsevier **ORT** 2008, 316-320

Nademanee A, Forman S, Molina A, Fung H, Smith D, Dagens A, Kwok C, Yamauchi D, Anderson A-L, Falk P (2005):

A phase 1/2 trial of high-dose yttrium-90-ibritumomab tiuxetan in combination with high-dose etoposide and cyclophosphamide followed by autologous stem cell transplantation in patients with poor-risk or relapsed non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 106, 2896-2902

Nadler LM, Ritz J, Hardy R, Pesando JM, Schlossman SF, Stashenko P (1981):

A unique cell surface antigen identifying lymphoid malignancies of B cell origin. *J Clin Invest* 67, 134-140

Park SI, Press OW (2007):

Radioimmunotherapy for treatment of B-cell lymphomas and other hematologic malignancies. *Curr Opin Hematol* 14, 632-638

Pfreundschuh M, Trumper L, Kloess M, Schmits R, Feller AC, Rudolph C, Reiser M, Hossfeld DK, Metzner B, Hasenclever D (2004):

Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of young patients with good-prognosis (normal LDH) aggressive lymphomas: results of the NHL-B1 trial of the DSHNHL. *Blood* 104, 626-633

Pfreundschuh M, Trumper L, Osterborg A, Pettengell R, Trneny M, Imrie K, Ma D, Gill D, Walewski J, Zinzani PL (2006):

CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 7, 379-391

Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, Van der Lelie H, Bron D, Sonneveld P, Gisselbrecht C, Cahn JY, Harousseau JL (1995):

Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 333, 1540-1545

Piro LD, White CA, Grillo-Lopez AJ, Janakiraman N, Saven A, Beck TM, Varns C, Shuey S, Czuczman M, Lynch JW (1999):

Extended Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) therapy for relapsed or refractory low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 10, 655-661

Press OW, Eary JF, Appelbaum FR, Martin PJ, Badger CC, Nelp WB, Glenn S, Butchko G, Fisher D, Porter B (1993):

Radiolabeled-Antibody Therapy of B-Cell Lymphoma with Autologous Bone Marrow Support. *N Engl J Med* 329, 1219-1224

Press OW, Eary JF, Gooley T, Gopal AK, Liu S, Rajendran JG, Maloney DG, Petersdorf S, Bush SA, Durack LD (2000):

A phase I/II trial of iodine-131-tositumomab (anti-CD20), etoposide, cyclophosphamide, and autologous stem cell transplantation for relapsed B-cell lymphomas. *Blood* 96, 2934-2942

Sato S, Tuscano JM, Inaoki M, Tedder TF (1998):

CD22 negatively and positively regulates signal transduction through the B lymphocyte antigen receptor. *Semin Immunol* 10, 287-297

Scheidhauer K, Wolf I, Baumgartl HJ, Von Schilling C, Schmidt B, Reidel G, Peschel C, Schwaiger M (2002):

Biodistribution and kinetics of (131)I-labelled anti-CD20 MAB IDEC-C2B8 (rituximab) in relapsed non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 29, 1276-1282

Schmaltz C, Hardenbergh PH, Wells A, Fisher DE (1998):

Regulation of proliferation-survival decisions during tumor cell hypoxia. *Mol Cell Biol* 18, 2845-2854

Schmits R, Hartmann F, Beelen D, Pfreundschuh M (2001):

Neue Standards in der Therapie aggressiver Lymphome. *Der Onkologe* 7, 998-1013

Sharkey RM, Goldenberg DM (2005):

Perspectives on cancer therapy with radiolabeled monoclonal antibodies. *J Nucl Med* 46 Suppl 1, 115S-127S

Sharkey RM, Goldenberg DM (2006):

Targeted therapy of cancer: new prospects for antibodies and immunoconjugates. *CA Cancer J Clin* 56, 226-243

Sharkey RM, Brenner A, Burton J, Hajjar G, Toder SP, Alavi A, Matthies A, Tsai DE, Schuster SJ, Stadtmauer EA (2003):

Radioimmunotherapy of Non-Hodgkin's Lymphoma with 90Y-DOTA Humanized Anti-CD22 IgG (90Y-Epratuzumab): Do Tumor Targeting and Dosimetry Predict Therapeutic Response? *J Nucl Med* 44, 2000-2018

Shen S, DeNardo GL, Sgouros G, O'Donnell RT, DeNardo SJ (1999):

Practical determination of patient-specific marrow dose using radioactivity concentration in blood and body. *J Nucl Med* 40, 2102-2106

Shen S, Forero A, Meredith RF, Shah JJ, Knox SJ, Wiseman GA, Usrey ME, LoBuglio AF (2010):

Impact of Rituximab Treatment on 90Y-Ibritumomab Dosimetry for Patients with Non-Hodgkin Lymphoma. *J Nucl Med* 51, 150-157

Shipp MA, Abeloff MD, Antman KH, Carroll G, Hagenbeek A, Loeffler M, Montserrat E, Radford JA, Salles G, Schmitz N (1999):

International Consensus Conference on High-Dose Therapy With Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Aggressive Non-Hodgkin's Lymphomas: Report of the Jury. *J Clin Oncol* 17, 423-429

Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, White J, Armitage JO, Arranz-Saez R, Au WY, Bellei M, Brice P, Caballero D (2004):

Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood* 104, 1258-1265

Stein H, Hummel M, Jöhrens K, Anagnostopoulos I (2007):

Klassifikation und Pathogenese der malignen Lymphome. *Der Internist* 48, 351-361

Stewart JR, Fajardo LF (1984):

Radiation-induced heart disease: An update. *Prog Cardiovasc Dis* 27, 173-194

Tiemann M, Trümper L (2001):

Pathologie, Biologie und Klassifikation maligner Non-Hodgkin-Lymphome. *Der Onkologe* 7, 940-959

Travis L, Weeks J, Curtis R, Chaffey J, Stovall M, Banks P, Boice J, Jr (1996):

Leukemia following low-dose total body irradiation and chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 14, 565-571

Vahid B, Marik PE (2008):

Pulmonary complications of novel antineoplastic agents for solid tumors. *Chest* 133, 528-538

Vose JM, Wahl RL, Saleh M, Rohatiner AZ, Knox SJ, Radford JA, Zelenetz AD, Tidmarsh GF, Stagg RJ, Kaminski MS (2000):

Multicenter phase II study of iodine-131 tositumomab for chemotherapy-relapsed/refractory low-grade and transformed low-grade B-cell non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol* 18, 1316-1323

Vose JM, Bierman PJ, Enke C, Hankins J, Bociek G, Lynch JC, Armitage JO (2005):

Phase I trial of iodine-131 tositumomab with high-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation for relapsed non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 23, 461-467

Weiden PL, Breitz HB (2001):

Pretargeted radioimmunotherapy (PRIT) for treatment of non-Hodgkin's lymphoma (NHL). *Crit Rev Oncol Hematol* 40, 37-51

Wilder RB, Jones D, Tucker SL, Fuller LM, Ha CS, McLaughlin P, Hess MA, Cabanillas F, Cox JD (2001):

Long-term results with radiotherapy for Stage I-II follicular lymphomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51, 1219-1227

Winter JN, Inwards DJ, Spies S, Wiseman G, Patton D, Erwin W, Rademaker AW, Weitner BB, Williams SF, Tallman MS (2009):

Yttrium-90 Ibritumomab Tiuxetan Doses Calculated to Deliver up to 15 Gy to Critical Organs May Be Safely Combined With High-Dose BEAM and Autologous Transplantation in Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol* 27, 1653-1659

Wiseman GA, Kornmehl E, Leigh B, Erwin WD, Podoloff DA, Spies S, Sparks RB, Stabin MG, Witzig T, White CA (2003):

Radiation Dosimetry Results and Safety Correlations from 90Y-Ibritumomab Tiuxetan Radioimmunotherapy for Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma: Combined Data from 4 Clinical Trials. *J Nucl Med* 44, 465-474

Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F, Czuczman MS, Emmanouilides C, Joyce R, Pohlman BL, Bartlett NL, Wiseman GA, Padre N (2002):

Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 20, 2453-2463

Yang E, Korsmeyer SJ (1996):

Molecular thanatopsis: a discourse on the BCL2 family and cell death. *Blood* 88, 386-401

Danksagung

Hiermit möchte ich mich besonders bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Johannes Meller, Leiter der Abteilung Nuklearmedizin der Universitätsmedizin Göttingen, für die freundliche Überlassung des Themas sowie die intensive Betreuung dieser Dissertation bedanken.

Ein weiterer Dank gilt den Mitarbeitern der Abteilung Nuklearmedizin, insbesondere Dr. Carsten Sahlmann, Ortrud Gerke und Silke Kreisch sowie Frau Dr. Hohloch aus der Abteilung Hämatologie/Onkologie, für die kontinuierliche Unterstützung und Anteilnahme am Werdegang dieser Arbeit.

.

Lebenslauf

Am 05. September 1983 wurde ich als erstes Kind von Asgedom Mehari und Alem Mehari, geb. Ghirmay, in Göttingen geboren. In den Jahren 1989 bis 1993 besuchte ich die Erich-Kästner-Grundschule in Göttingen, Niedersachsen. Es folgten 2 Jahre auf der weiterführenden Orientierungsstufe Jahnschule in Göttingen. Daraufhin besuchte ich im Jahre 1996 und 1997 die 7. bzw. 8. Klasse des Felix-Klein-Gymnasiums in Göttingen. Nach dem Umzug meiner Familie nach Kassel besuchte ich von 1997 bis 2002 das Wilhelmsgymnasium in Kassel und schloss dort meine Schulausbildung mit dem Abitur ab.

Nach meinem Abitur absolvierte ich meinen zehnmonatigen Zivildienst in der Orthopädischen Klinik Kassel in einer Pflegeabteilung.

Daraufhin konnte ich im Wintersemester 2003/2004 das Studium der Humanmedizin an der Georg-August-Universität in Göttingen beginnen. Im Herbst 2005 erwarb ich das Physikum mit der Note „gut“. Nach meinem Physikum entschloss ich mich, auch den klinischen Teil meines Studiums in Göttingen zu verbringen. Während der medizinischen Ausbildung absolvierte ich verschiedene Famulaturen in verschiedenen Einrichtungen. Ich famulierte an der Klinik für Allgemein- und Thoraxchirurgie des Roten-Kreuz-Krankenhauses Kassel sowie in der Gefäßchirurgischen Abteilung des Diakonissen Krankenhauses Kassel. Weitere Famulaturen fanden in der Praxis für Allgemeinmedizin Dr. Diels in Kassel sowie in der internistischen Abteilung des evangelischen Krankenhauses Weende in Göttingen statt.

Parallel zum Studium arbeitete ich zudem von Juni 2006 bis Juli 2008 als studentische Aushilfe auf einer interdisziplinär arbeitenden Intensivstation des evangelischen Krankenhauses Weende in Göttingen.

Im August 2008 habe ich das abschließende praktische Jahr des Medizinstudiums begonnen. Das erste Tertial in der Inneren Medizin absolvierte ich zum Teil im evangelischen Krankenhaus Weende in Göttingen sowie im Orotta-Hospital in Asmara, Eritrea. Das chirurgische Tertial hingegen führte ich im Inselspital in Bern, Schweiz sowie im evangelischen Krankenhaus Weende in Göttingen durch. Für mein Wahlfach in der Hals-Nasen-Ohren-Kunde fiel die Entscheidung auf das evangelische Krankenhaus in Oldenburg.

Mein Medizinstudium habe ich im November 2009 mit dem zweiten Abschnitt der ärztlichen Prüfung und der Note „gut“ abgeschlossen.