

KARZINOMSERIE:Möglichkeiten und Grenzen  
der Therapie mit offenen  
radioaktiven Substanzen

Karl zum Winkel, Bruno Choné,  
Hans-Joachim Hermann und Peter Schenck

Aus dem Klinikum der Universität Heidelberg, Zentrum für  
Radiologie, Abteilung Allgemeine Radiologie mit Poliklinik  
(Ärztlicher Direktor: Professor Dr. med. Karl zum Winkel)

Die Behandlung mit offenen radioaktiven Substanzen erfordert eine differenzierte Indikationsstellung und einen beträchtlichen Aufwand aus Strahlenschutzgründen. Ziel ist die Verabreichung einer ausreichenden Strahlendosis im erkrankten Gewebe durch Konzentration der radioaktiven Substanzen. Beim Radiojod und Radiophosphor wird die Konzentration auf selektivem Weg erreicht. Andere Mechanismen sind die Einbringung in das Lymphsystem oder in Körperhöhlen. Die Methoden sind gekennzeichnet durch einfache, risikoarme Indikationstechniken, die Möglichkeit, hohe Strahlendosen zu erzielen unter Schonung des umgebenden Gewebes und gute Behandlungsergebnisse.

**Einleitung**

Hauptanliegen der *Therapie mit ionisierenden Strahlen* ist die Applikation einer ausreichenden Strahlendosis im erkrankten Gewebe bei weitgehender Schonung der Umgebung. Dieses Ziel läßt sich erreichen durch

- ▶ perkutane Strahlentherapie
- ▶ Applikation von offenen radioaktiven Substanzen
- ▶ lokale Applikation von umschlossenen Radionukliden.

Die Behandlung mit offenen radioaktiv markierten Substanzen (Radiopharmaka) setzt eine Anreicherung des Strahlers im Krankheitsherd und einen lokal erzielbaren Strahleneffekt voraus.

Die *Auswahl* des Radiopharmakons erfolgt deshalb nach

- ▶ Strahlenart, Strahlenenergie und physikalischer Halbwertszeit des Radionuklids (Tabelle 1),
- ▶ Gewebsverträglichkeit,
- ▶ Stoffwechsel der Substanz.

Bei den markierenden *Radionukliden* handelt es sich um Atomarten, die sich unter Aussendung von Beta- und/oder Gammastrahlen spontan umwandeln in Atomkerne mit anderer Zusammensetzung der Nukleonen (Kernbausteine: Protonen plus Neutronen). Emittierte *Betastrahlen* haben im Körpergewebe eine energieabhängige, begrenzte Reichweite von wenigen Millimetern und erfüllen somit die Forderung nach Schonung der umgebenden Gewebe (Tabelle 1).

Das verabfolgte Radiopharmakon wird *konzentriert*

- ▶ in jodspeicherndem Schilddrüsengewebe oder in malignen Schilddrüsentumoren durch metabolische Vorgänge (Selektivtherapie mit  $\text{Na}^{131}\text{J}$ ),
- ▶ in stoffwechselaktiven oder proliferationsfähigen Geweben, speziell bei der Polycythaemia vera (Selektivtherapie mit  $^{32}\text{P}$ -Phosphat),
- ▶ in den Lymphknoten nach Applikation in ein peripheres Lymphgefäß (endolymphatische Therapie mit  $^{32}\text{P}$ -Tri-n-octyl-Phosphat),
- ▶ in den Endothelien von Gelenken, Pleura oder Peritoneum (endokavitäre Therapie mit  $^{198}\text{Au}$  colloidale). ▷

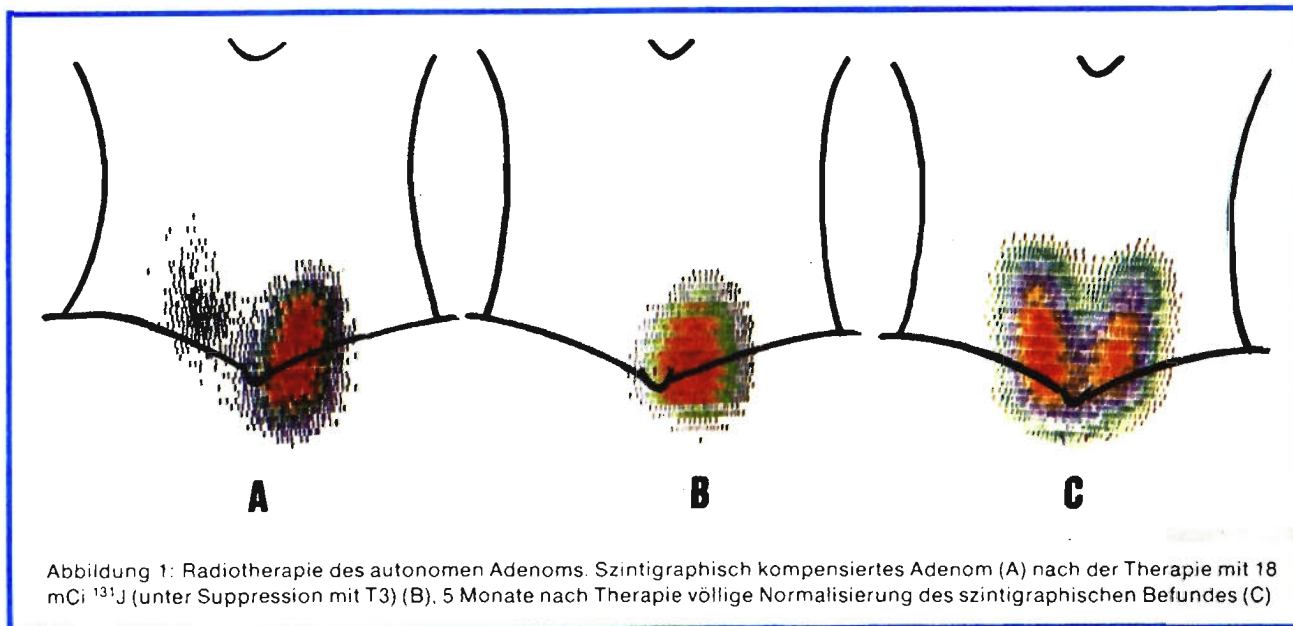
Therapie mit offenen radioaktiven Substanzen

**Tabelle 1: Physikalische Eigenschaften der therapeutisch verwendeten Radiopharmaka**

Substanz	Radionuklid	Betastrahlen		Gammastrahlen Energie	T1/2 physik.	Applikationen
		Maximalenergie	Reichweite			
Natriumjodid	Jod-131	0,61 MeV	2,5 mm	0,36 MeV	8,04d	oral/i. v.
Phosphat	Phosphor-32	1,71 MeV	8 mm	–	14,3 d	oral/i. v.
Tri-n-octyl-Phosphat	Phosphor-32	1,71 MeV	8 mm	–	14,3 d	endolymphatisch
Goldkolloid	Aurum-198	0,96 MeV	4 mm	0,412 MeV	2,7 d	endokavitär

**Tabelle 2: Radiojodtherapie bei benignen Schilddrüsenerkrankungen (Heinze et al., 1977, und zum Winkel, 1975)**

Erkrankung	Indikation	Dosis (rad)	Behandlungserfolge	Nachteile	Komplikationen
					Hypothyreosehäufigkeit (nach 5 Jahren)
Autonomes Adenom	alternativ zur Operation	30 000 40 000	87–98%	keine	3–8 %
Hyperthyreose Hyperthyreote Struma	Rezidiv nach medikamentöser oder operativer Therapie	6 000 8 000	80–95%	Thyreotoxikose unter Therapie, Tracheomalazie bei ausgeprägter Trachealstenose	3–5 %
Euthyreote Struma	Inoperabilität Rezivstruma	12 000 18 000	80%	nur geringe Verkleinerung, Tracheomalazie bei ausgeprägter Trachealstenose	3–10%



Die wirksamste Form der Strahlentherapie ist die *Selektivtherapie*. Leider läßt sie sich nur bei wenigen Erkrankungen anwenden, weil sich entweder der Stoffwechsel des erkrankten Organs von dem des gesunden Gewebes nur ungenügend unterscheidet oder das Radiopharmakon nur in unzureichender Weise im Krankheitsherd konzentriert wird.

Der Nachweis von malignen Geschwülsten mit radioaktiv markierten Substanzen besitzt hervorragende nuklearmedizinische Bedeutung sowohl wegen der Früherkennung und Lokalisation von Primärtumoren und Metastasen wie auch wegen der Möglichkeit der selektiven Strahlentherapie. Trotz vieler Berichte verfügen wir aber zur Zeit nicht über ein hinreichend *tumorspezifisches Radiopharmakon*, offenbar weil sich der Tumor-Stoffwechsel nur gering von dem des normalen Gewebes unterscheidet.

Wegen des erforderlichen Strahlenschutzes und der Kontaminationsgefahr für die Umgebung ist die *stationäre Unterbringung* des Patienten (Richtlinien für den Strahlenschutz bei Verwendung radioaktiver Stoffe im medizinischen Bereich, Heft 4 der Schriftenreihe des Bundesministeriums des Innern, 1974) vorgeschrieben. Der Patient darf erst dann entlassen werden, wenn 2 mCi Jod-131 beziehungsweise 5 mCi Au-198 unterschritten sind.

## Radiojodtherapie

### Benigne Schilddrüsenerkrankungen

Die Behandlung benigner Schilddrüsenerkrankungen kann medikamentös, operativ oder durch die Radiojodtherapie erfolgen. Die Radiojodtherapie wird vor allem beim autonomen Adenom, bei der Hyperthyreose, bei der hyperthyreoten Struma und – seltener – bei der euthyreoten Struma durchgeführt (Tabelle 2). Wegen des potentiellen genetischen Risikos werden im allgemeinen nur Patienten jenseits des 40. Lebensjahres behandelt. Die Höhe

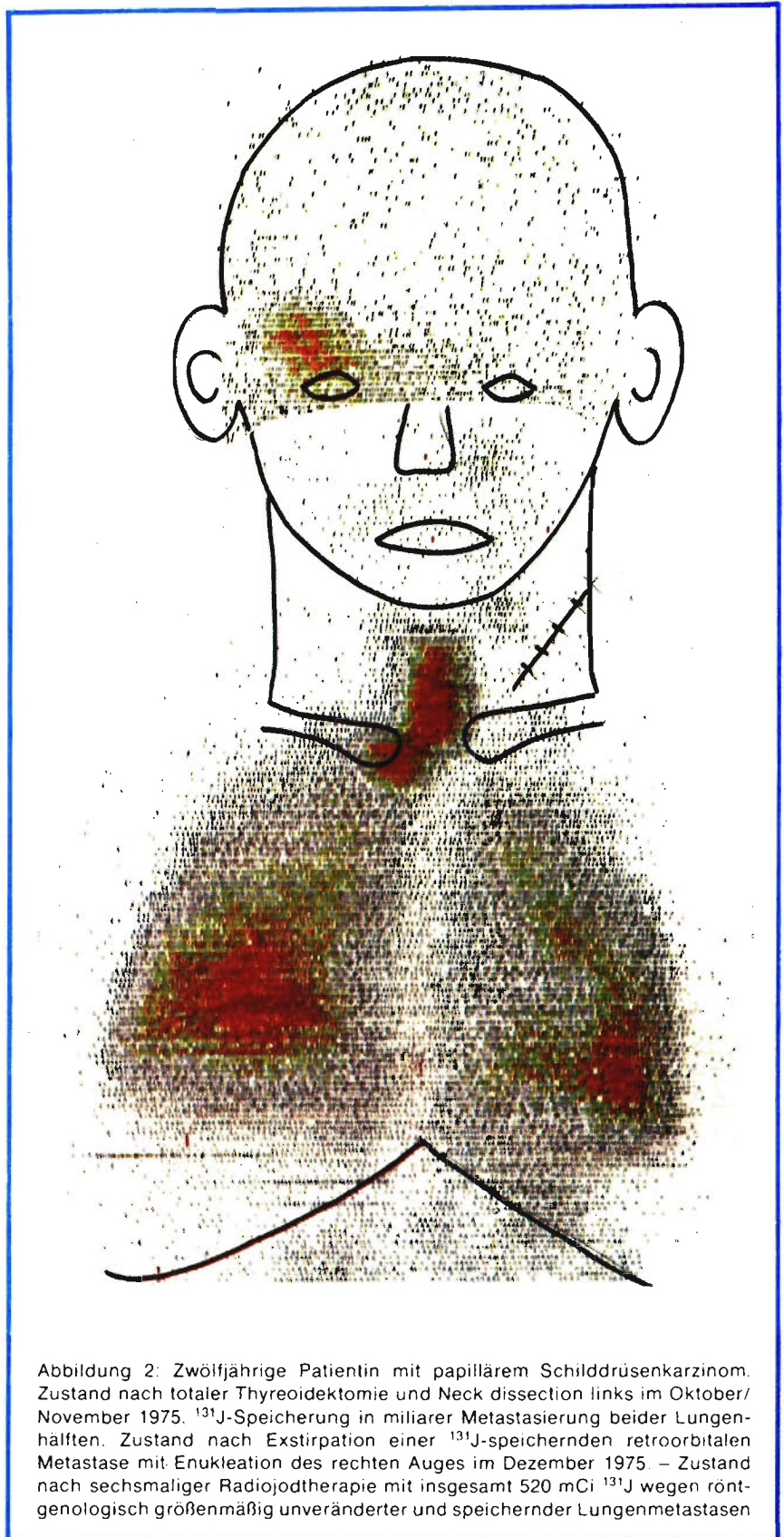


Abbildung 2: Zwölfjährige Patientin mit papillärem Schilddrüsenkarzinom. Zustand nach totaler Thyreoidektomie und Neck dissection links im Oktober/November 1975.  $^{131}\text{J}$ -Speicherung in miliärer Metastasierung beider Lungenhälfen. Zustand nach Exstirpation einer  $^{131}\text{J}$ -speichernden retroorbitalen Metastase mit Enukleation des rechten Auges im Dezember 1975. – Zustand nach sechsmaliger Radiojodtherapie mit insgesamt 520 mCi  $^{131}\text{J}$  wegen röntgenologisch größtmäßig unveränderter und speichernder Lungenmetastasen

**Tabelle 3: Histologische Einteilung entsprechend WHO-Klassifikation 1974 bei 391 Patienten mit Struma maligna der Universitäts-Strahlenklinik Heidelberg (Engelken et al., 1976)**

	männlich	weiblich	Summe
I. Maligne epitheliale Tumoren			
1. follikuläres Karzinom	76	162	238
2. papilläres Karzinom	28	80	108
3. Pflasterzellkarzinom	1	1	2
4. undifferenziertes (anaplastisches) Karzinom	9	20	29
a) Spindelzelltyp			
b) Riesenzelltyp			
c) Kleinzelliger Typ			
5. medulläres Karzinom	2	2	4
II. Unklassifizierbare Tumoren	3	7	10
Gesamt:	119	272	391

**Tabelle 4: <sup>32</sup>P-Kollektiv n = 121, Beobachtungs-Zeitraum 1962–1975 (Choné 1978)**

n	<sup>32</sup> P-Applikation ED 4–8 mCi	Therapie-frequenz	<sup>32</sup> P-Gesamt-Dosis mCi
121	121	1 ×	4–6
	109	2 ×	10–12
	75	3 ×	10–20
	35	4 ×	22–30
	12	5–7 ×	35–54

Spätkomplikationen: 3 Osteomyelofibrosen (kompensiert: 1p. Splenektomie)

n = 5 → <sup>32</sup>P-Dosis: 20–32 mCi

→ 1 Akute Myelose

<sup>32</sup>P-Dosis: 54 mCi

→ 1 Chron. Lymphadenose (immunol. Klassifikation als B-Zelltyp: in zytostatischer Remissionsphase)

<sup>32</sup>P-Dosis: 22 mCi

Interkurrente Erkrankungen:

n = 2 → 1 zerebrale Thrombose

→ 1 Myokardinfarkt

der verabfolgten Radiojoddosis muß unter Berücksichtigung der Grunderkrankung, der Schilddrüsengröße und des Radiojodumsatzes individuell festgelegt werden.

*Autonomes Adenom:* Prinzip der Radiojodtherapie ist die Ausschaltung des allein Jod-131 speichernden Knotens bei fehlender Jodaufnahme der übrigen Schilddrüse.

Die Therapie mit Strahlendosen zwischen 30 000 und 40 000 rad führt im Verlauf von 5 Monaten bei 98 Prozent der Patienten zu einer Ausschaltung des Adenoms und zur Normalisierung des szintigraphischen Befundes, 87 Prozent der Patienten sind nach der Therapie euthyreot. Die Hypothyreoserate liegt bei 3 bis 8 Prozent (Heinze et al., 1977). Die Radiojodtherapie bietet eine echte Alternative zur Operation (Abbildung 1).

*Hyperthyreose und hyperthyreote Struma:* Die Radiojodtherapie der Hyperthyreose mit Strahlendosen zwischen 6000 und 8000 rad bietet im Vergleich zur Behandlung mit Thyreostatika eine geringere Rezidivhäufigkeit. Ausgeprägte Hyperthyreosen müssen über einen Zeitraum von 2 bis 3 Monaten bis zum vollen Wirkungseintritt der Radiojodtherapie simultan mit Thyreostatika behandelt werden.

Hyperthyreote Strumen, insbesondere Rezidive nach durchgeführter Operation eignen sich für die Radiojodtherapie, wenn ein erhöhtes Operationsrisiko vorliegt oder wenn die medikamentöse Behandlung erfolglos bleibt.

Dabei muß jedoch berücksichtigt werden, daß es unter der Radiojodbehandlung zu einer kurzfristigen Größenzunahme der Struma kommen kann, das heißt es darf keine ausgeprägte Trachealeinengung vorliegen. Die Hypothyreoserate liegt nach 5 Jahren bei 3 bis 5 Prozent, nach 10 Jahren bis 35 Prozent (Beierwaltes u. Wagner, 1968); beim Vorliegen einer Hypothyreose muß mit Schilddrüsenhormon substituiert werden.



**Tabelle 5: Zweckmäßige Therapiesequenz bei Polycythaemia vera**

1. Aderlaß-Behandlung
2.  $^{32}\text{P}$  i. v. Initialdosis 3–5 mCi  
bei Rezidiv ED 6–8 mCi  
möglich
3. Zytostatika (Myleran)  
Initialdosis 4–8 mg  
Erhalt. Dos. 1–2 mg/die



Abbildung 3: Unauffälliges Lymphoszintigramm 6 Stunden nach der subkutanen Injektion von je 2,5 mCi  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Lymphoszint auf beide Fußrücken. Radioaktivität auch in der Leber nachweisbar als Zeichen für ungestörten Lymphabfluß. Geringe Blasenaktivität (Wiedergabe auf Röntgenfilm, linke Abbildungshälfte entsprechend der Paralumbal- und rechte Abbildungshälfte entsprechend der Iliakalregion)

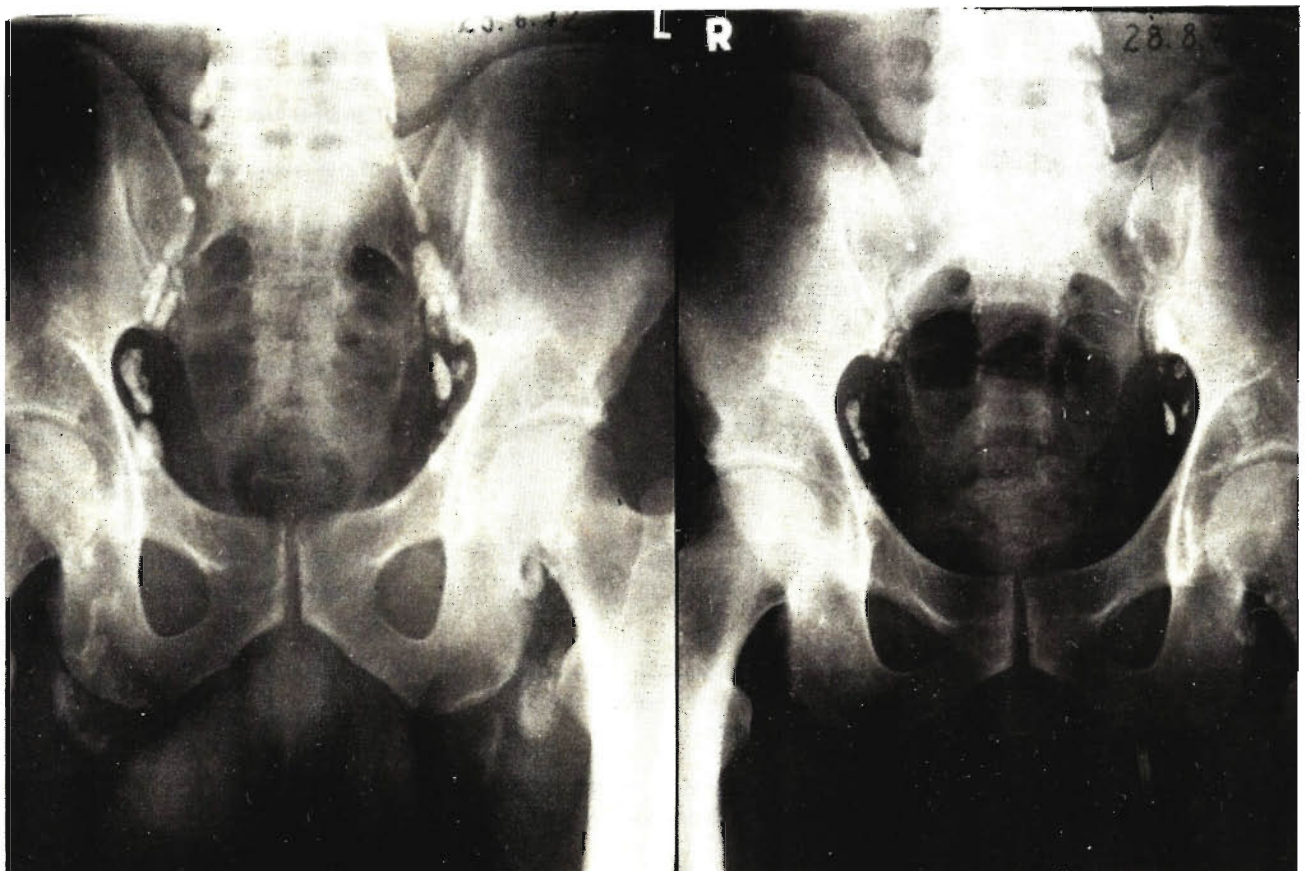


Abbildung 4: Röntgenbild der iliakalen Lymphknoten bei einem Patienten mit teratoidem Hodenkarzinom links mit unauffälliger Lymphknotenabbildung (linke Bildhälfte). Nach zwei Monaten erhebliche Verkleinerung aller angefärbten Lymphknoten (rechte Bildhälfte)

## Therapie mit offenen radioaktiven Substanzen

**Euthyreote Struma:** Die Radiojodtherapie bei der euthyreoten Struma mit Strahlendosen zwischen 12 000 und 18 000 rad führt nur zu einer geringen Verkleinerung der Struma, ihre Wirkung ist abhängig von der Homogenität der Radiojodspeicherung.

Da viele Strumen regressive Veränderungen mit verminderter Speicherung zeigen, ist auch die Strahlenwirkung inhomogen. Die Radiojodtherapie sollte deshalb nur bei älteren

Patienten mit erhöhtem Operationsrisiko durchgeführt werden. Bei ausgeprägter Trachealeinengung besteht die Gefahr der Tracheomalazie.

### Maligne Schilddrüsentumoren

Das Schilddrüsenkarzinom ist selten. Seine Rate in Deutschland – regional verschieden – liegt unter 1 Prozent aller Karzinome (Reinwein, 1977). Seine Häufigkeit steigt je-

doch, wie aus dem Hamburger Krebsregister hervorgeht, in den letzten 20 Jahren signifikant gegenüber der Zunahme aller übrigen Malignome.

Die histologische Klassifizierung erfolgt nach der WHO-Einteilung (Neracher und Hedinger, 1975), in die unsere Patientenzahlen bis 1975 eingeordnet wurden (Tabelle 3). Zahlenmäßig im Vordergrund stehen dabei die differenzierten Schilddrüsenkarzinome, die aufgrund ihrer Hormonabhängigkeit und Affinität gegenüber Radiojod eine Sonderstellung in der Therapie einnehmen. Die Geschlechtsverteilung weiblich zu männlich beträgt etwa 3 zu 1, das Erkrankungsmaximum liegt, wie wir feststellen konnten, im sechsten Lebensjahrzehnt (Engelken et al., 1976). Nach Reinwein überlebten unabhängig von Alter, Geschlecht und Stadium der Erkrankung nach 10 Jahren 82 Prozent der papillären Karzinome, 72 Prozent der follikulären Karzinome, 34 Prozent der medullären und kein Patient der anaplastischen Karzinome.

Die Behandlung des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms, die wir seit 1969 systematisch durchführen, besteht aus

#### ► der totalen Thyreoidektomie

1. da sich in etwa 30 Prozent der differenzierten Karzinome ein Befall des kontralateralen Lappens nachweisen läßt (Heinze u. Pichelmaier, 1972)
2. um den hypophysären Rückkopplungsmechanismus zu unterbrechen.

#### ► der <sup>131</sup>J-Therapie

1. zur Ausschaltung des Restschilddrüsenorgans
2. zur Bestrahlung evtl. vorhandener Metastasen

► der Schilddrüsenhormontherapie zur suppressiven und substitutiven Therapie.

Unsere Erfahrungen mit 391 Patienten (Engelken et al., 1976) ergeben

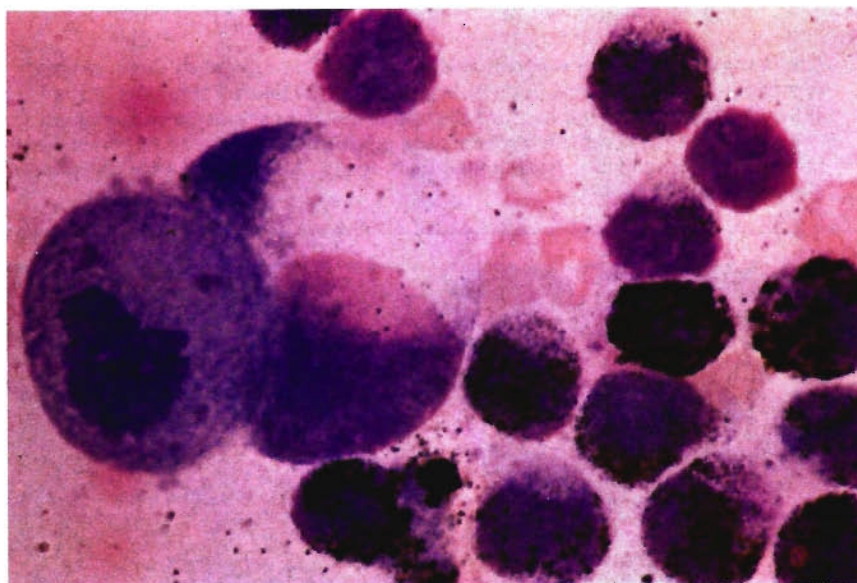


Abbildung 5: Mammakarzinom mit Peritonitis carcinomatosa. Aszitespunktat, 14 Tage p. 150 mCi <sup>198</sup>Au. Lebhaftes mesotheliales Radiogoldspeicherung in der rechten Bildhälfte, links Tumorzellkonglomerat mit pathologischer Mitose „goldfrei“. Stripping-Film-Autoradiographie. Vergrößerung 1200 ×

**Tabelle 6: <sup>32</sup>P-Therapie**

Vorteile	Nachteile
1. Einfache Handhabung gegenüber Zytostatika	1. Keine Steuerbarkeit nach Applikation
2. Längere behandlungsfreie Zeitintervalle	2. Therapieresistenz (meist erst nach wiederholter <sup>32</sup> P-Applikation)
3. Keine subjektiven Nebenwirkungen	3. Mögliche Folgeerkrankungen, sogenannte Spätkomplikationen: Osteomyelofibrose, Leukämie

## Therapie mit offenen radioaktiven Substanzen

eine Zunahme der Frühdiagnose seit 1969, während vor diesem Zeitpunkt hauptsächlich Patienten mit Metastasen einer Therapie zugeführt wurden.

Für die *Behandlung* des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms ist es besonders wichtig zu beachten, daß postoperativ kein Schilddrüsenhormon verordnet wird. Weiterhin ist der behandelnde Arzt und der Patient zu informieren, daß kein blockierendes Jod (insbesondere kein Röntgenkontrastmittel) verabreicht wird.

Die erste  $^{131}\text{J}$ -Therapie wird drei Wochen nach der Thyreoidektomie mit 70 mCi  $^{131}\text{J}$  durchgeführt, bis dahin ist nach unseren Untersuchungen (Hüfner et al., 1977) eine ausreichend hypothyreote Stoffwechsellaage nachweisbar, die eine maximale Radiojodspeicherung gewährleistet. Vor dieser Intervention sind RIA-T3, RIA-T4, TSH, Blutbild, Blutsenkung, Elektrolyte, Thoraxröntgenaufnahmen und Röntgenaufnahmen der Trachea in zwei Ebenen durchzuführen.

Bei tracheomalazischen Zeichen ist zusätzlich eine hals-nasen-ohren-ärztliche Untersuchung notwendig. Auch Knochen- und Leberszintigramm sollten prätherapeutisch durchgeführt werden. Der Patient ist über die Notwendigkeit der stationären Unterbringung für 5 bis 10 Tage zu informieren.

Unter prophylaktischer antiphlogistischer Therapie wird das Jod-131 entweder in wäßriger Lösung, Kapselform peroral oder intravenös appliziert. Glukokortikoide als Stoßtherapie sind nur bei lebensbedrohlichen Veränderungen der Atemwege indiziert.

Vor der Entlassung werden ein konventionelles Szintigramm der Halsregion zur Größenfeststellung des jodspeichernden Restgewebes und ein Ganzkörperszintigramm mit der Szintillationskamera zur Erkennung lokaler oder peripherer jodspeichernder Metastasen angefertigt.

Nach der Entlassung erfolgt eine einschleichende Substitution mit L-T4, wobei wir in letzter Zeit eine Ge-

samtdosis von 0,3 mg/die – einmal morgens nüchtern – als ausreichend erachten.

Sechs Wochen nach der Radiojodtherapie erfolgt die erste klinische Kontrolle, insbesondere aber auch die Bestimmung von RIA-T3 und TRH-Test, um eventuell Unter- beziehungsweise Überdosierungsercheinungen vorzubeugen.

Bei komplikationslosem Verlauf ist eine zweite Routinetherapie mit 100 mCi  $^{131}\text{J}$  nach vier Monaten zur sicheren Ausschaltung des Restschilddrüsenorgans anzuschließen. Dies erfolgt nach erneutem Absetzen der Schilddrüsen-Hormon-T4-Therapie, dann über vier Wochen Gabe von Trijodthyronin (0,1 mg/die) wegen dessen kürzerer biologischer Halbwertzeit und anschließend eine Hormonkarenz von 14 bis 18 Tagen.

Eine weitere fraktionierte Intervalltherapie mit 100 mCi Jod-131 wird beim Nachweis von größerem Restschilddrüsenorgans oder speichernden Metastasen (Abbildung 2) in 4- bis 5monatlichen Abständen vorgenommen bei zwischenzeitlicher hormoneller Suppressions- und Substitutionsbehandlung. Bei primär vorhandenen jodspeichernden inoperablen Metastasen oder schneller Progredienz ist nach der  $^{131}\text{J}$ -Therapie der kurzen biologischen Halbwertzeit wegen die alleinige Substitutions-respektive Suppressionstherapie mit T3 vorzuziehen, um eine schnellere  $^{131}\text{J}$ -Therapie in 2 oder spätestens 3 Monaten zu gewährleisten.

Bei einer Gesamtdosis von über 500 mCi Jod-131 sollte neben einer konventionellen Blutdiagnostik eine explorative Knochenmarkpunktion durchgeführt werden, um strahleninduzierte hämatopoetische Umbauvorgänge auszuschließen.

Eine zusätzliche perkutane Strahlentherapie auch bei differenziertem Schilddrüsenkarzinom respektive Metastasen ist in den Fällen angezeigt, in welchen bei raschem Wachstum die Gefahr der Einengung der Luftwege oder des EinwachSENS in größere Gefäße bezie-

hungsweise deren Kompression besteht.

Bei stationärem Krankheitsprozeß sind regelmäßige klinische, laborchemische (einschließlich RIA-T3, RIA-T4, TRH-Test), szintigraphische (Jod-131-Lokal- und Ganzkörperszintigramm, Knochenszintigramm, eventuell Leberszintigramm) und röntgenologische Kontrolluntersuchungen zunächst in halbjährlichen, dann in ganzjährlichen Intervallen notwendig.

### Radiophosphorthherapie

#### Polycythaemia vera (P. v.)

$^{32}\text{P}$  wird unter den radioaktiven Substanzen mit Recht als Therapie der Wahl bei der P. v. angesehen. Der radioaktive Phosphor (vgl. Tabelle 5) hat eine Halbwertzeit von 14,3 Tagen, ist ein reiner Betastrahler und wird in Organen und Geweben mit hohem Phosphorturnover angereichert, also vorwiegend in Knochenmark, Leber und Lymphknoten. Aus diesem Grund ist es möglich, mit einer relativ kleinen Menge von  $^{32}\text{P}$  auf die gesteigerte Hämatopoese im Proliferationsstadium einzuwirken.

*Zur Krankheitsdefinition:* Die P. v. zählt zu den Blutsystemerkrankungen des myeloproliferativen Formenkreises. Das hämatologische Bild ist geprägt von einer allgemeinen Knochenmarkhyperplasie. In der exakten differentialdiagnostischen Abgrenzung der P. v. von symptomatischen Polyglobulieformen liegt die primäre und im Hinblick auf nachfolgende therapeutische Konsequenzen außerordentlich verantwortungsvolle ärztliche Aufgabe. In dieser Hinsicht hat neben den üblichen klinischen und hämatologischen Auswahlkriterien die Knochenmarkbiopsie maßgebliche Bedeutung erlangt, besonders bei der praktisch wichtigen Abgrenzung von Frühformen der Osteomyelofibrose (Burkhardt, 1970).

*Therapeutisches Prinzip:* Die notwendige Radiophosphormenge läßt sich nur annähernd vorausberechnen. Als Richtlinie kann nachfolgen-



des Dosierungsschema empfohlen werden: Initial 3–5 mCi  $^{32}\text{P}$  i. v. Vor Beginn der Behandlung ist eine Senkung des Hämatokritwertes durch Aderlässe auf 50 bis 55 Prozent zweckmäßig, wodurch zugleich der  $^{32}\text{P}$ -Einbau in der reaktiven Stimulationsphase der Hämatopoese verstärkt wird.

Der therapeutische Effekt von  $^{32}\text{P}$  kann wegen der über das Knochenmark anlaufenden Auswirkung erst nach einem Zeitintervall von 2 bis 3 Monaten erwartet werden, da die normale Überlebenszeit der Erythrozyten 100 bis 120 Tage beträgt. Ist nach 3 Monaten noch keine ausreichende hämatologische Wirkung eingetreten, kann unbedenklich eine weitere Radiophosphorfraktion von 2 bis 4 mCi verabfolgt werden; andernfalls dann, wenn wieder eine Verschlechterung der Blutbildsituation eingetreten ist.

Die Remissionszeiten nach  $^{32}\text{P}$  sind starken individuellen Schwankungen unterworfen. In der Regel kann man davon ausgehen, daß bei Initialbehandlung der P. v. eine Remissionsdauer von einem bis zu mehreren Jahren zu erzielen ist, welche mit zunehmender Applikationsfrequenz eine signifikante Verkürzung erfährt.

Außerdem sind bei Folgebehandlungen zur Auslösung einer Blutbildremission oft höhere Einzeldosen erforderlich. Die obere Grenze ist bei 8 mCi zu ziehen (Tabelle 5).

Die von Spiers et al. (1976) an bioptischen Knochenmarkuntersuchungen ermittelten Werte der Strahlenbelastung haben eine Integraldosis innerhalb des ersten Behandlungstages von 24 rad pro injizierter mCi-Dosis ergeben. Die biologische Halbwertszeit wurde auf 9 d berechnet.

**Therapiekomplicationen:** Die Gefahren der P. v.-Therapie mit  $^{32}\text{P}$  sind auf Spätkomplicationen beschränkt, deren ätiopathogenetische Zuordnung allerdings umstritten ist. Die mit Recht aufgeworfene Frage, ob durch die  $^{32}\text{P}$ -Behandlung ein Über-

**Tabelle 7: Vorteile und Nachteile der endolymphatischen Therapie**

Vorteile	Nachteile
1. Vorwiegend auf die Lymphknoten begrenzte Strahlenwirkung ohne Behinderung einer nachfolgenden perkutanen Strahlentherapie oder Operation	1. Bevorzugte Ablagerung von P-32 und Lipiodol in normalen Lymphknoten, geringere Speicherung bei Systemerkrankung, fehlende Aufnahme in soliden Tumoren
2. gleichzeitige Röntgendiagnostik des Lymphsystems	2. absorbierte Dosis lymphonodulär a priori nicht exakt kalkulierbar
3. Kontrolle des Behandlungserfolges durch Röntgenaufnahmen des Abdomens in mehrwöchigem Abstand bis zu einem halben Jahr	3. unerwünschte Strahlenbelastung anderer Organe, speziell der Lungen

**Tabelle 8: Ergebnisse der Arbeitsgemeinschaft endolymphatische Radionuklidtherapie beim malignen Melanom (zum Winkel 1977)**

Therapie	Zahl der Patienten	3-Jahre-Überlebensrate	Erscheinungsfrei
Endolymphatische Therapie	41	86%	86%
Vergleichskollektiv	41	75%	48%

gang der P. v. in eine leukämische Knochenmarkstransformation begünstigt wird, kann bis heute weder eindeutig bejaht noch überzeugend in Abrede gestellt werden (Bege- mann, 1975).

Die Komplikationsrate ist außerdem in den einzelnen Untersuchergruppen recht unterschiedlich, je nach Patientengut, Auswahl- und Untersuchungskriterien sowie Zeitdauer der Beobachtung.

Das Auftreten einer akuten Leukämie scheint weitgehend dosisabhängig zu sein, chronisch-myeloische Leukämien stellen hingegen häufig das Präfinalstadium der Spontanentwicklung dar.

Zweifellos werden durch die  $^{32}\text{P}$ -Therapie zytogenetische Veränderungen induziert, verbunden mit charakteristischen chromosomalen Veränderungen.

► Aus Strahlenschutzgründen sollte die  $^{32}\text{P}$ -Behandlung daher erst nach unzureichender Wirkung der üblichen Aderlaßtherapie eingesetzt werden, jedoch vor einer zytostatischen Anschlußbehandlung stehen, welche eine wesentlich aufwendigere Blutbildüberwachung des Patienten erfordert.

Unter den  $^{32}\text{P}$ -Behandlungskomplikationen steht die Leukämie oder Ausbildung einer Osteomyelofibrose im Vordergrund (Tabelle 4).

Die Therapie wird in diesem Fall der neuen Grunderkrankung angepaßt. Die Frage, welche spezielle Therapieform den Vorzug verdient, hängt häufig von den klinischen Gegebenheiten ab. Grundsätzlich beinhaltet die zytostatische Therapie die gleichen Gefahren wie die  $^{32}\text{P}$ -Behandlung, was die mutagene Wirkung angeht. Die immunsuppressive Wirkung stellt ein zusätzliches Gefah-



## Therapie mit offenen radioaktiven Substanzen

renmoment dar, desgleichen die nicht minder fibrosierende Wirkung der Zytostatika auf das Knochenmark. Bei Abwägung der Vor- und Nachteile der P-32-Therapie gegenüber Zytostatika lassen sich die in Tabelle 6 aufgeführten Schlußfolgerungen ziehen.

### Endolymphatische Therapie

In periphere Lymphgefäße infundierte *ölige Substanzen* wie das Röntgenkontrastmittel Lipiodol und  $^{32}\text{P}$ -Tri-n-octyl-Phosphat werden in den regionären und – bei Überschreiten der Speicherkapazität – in den mehr proximal gelegenen Lymphknoten gespeichert. Nach Erreichen der venösen Blutbahn am Angulus venosus werden die Fettmikronen in der Lunge abgelagert und mit einer Halbwertszeit von etwa vier Tagen abgebaut. Die pulmonale Speicherung hängt ab vom infundierten Kontrastmittelvolumen; wir verabfolgen 3 bis maximal 3,5 ml/Extremität.

Die *lymphonoduläre Speicherung* für ölige Substanzen ist *herabgesetzt* nach Strahlentherapie und – während einiger Wochen – nach Lymphographie.

Die endolymphatische Radionuklidtherapie mit 2 mCi Phosphor-32 pro Extremität bewirkt in den erreichbaren Lymphknoten eine hohe *Strahlendosis* von mindestens 10 000 rad, die sich mit perkutaner Radiotherapie nicht verabfolgen läßt.

Bei *lymphonodulären Metastasen* bis 8 mm Durchmesser (Reichweite der Betastrahlen des  $^{32}\text{P}$  s. Tabelle 1) kommt die endolymphatische Therapie noch in Betracht, doch ist sie bei größeren Defekten wirkungslos. Nach unseren Erfahrungen an über 300 Patienten ist die endolymphatische Therapie mit  $^{32}\text{P}$  *indiziert* bei bösartigen Tumoren mit geringer oder mäßiger Strahlensensibilität und beträchtlicher Tendenz zu lymphogener Metastasierung wie malignes Melanom (etwa 40 Prozent Mikrometastasen in den regionären Lymphknoten) oder Teratom re-

spektive embryonales Hodenkarzinom (mindestens 30 Prozent Mikrometastasen in den regionären Lymphknoten). Angezeigt ist das Verfahren aber auch zur Einschränkung relativ hoher Volumendosen, die bei der perkutanen Bestrahlung der paralumbalen und iliakalen Lymphknoten unvermeidlich sind und besonders von älteren Patienten schlecht toleriert werden. Hier kommt die endolymphatische Therapie als zusätzliches Verfahren zur perkutanen Radiotherapie in Betracht beim Prostata- und Blasenkarzinom.

Zur *Auswahl* der Patienten ist die Lymphoszintigraphie (Abbildung 3) geeignet. Die endolymphatische Therapie ist möglich, wenn szintigraphisch keine gröberen Ausfälle innerhalb der normalen Aktivitätsverteilung, keine multiplen Defekte, keine Lymphblockaden, Lymphkollaterale oder lymphovenöse Shunts (erhöhte Leberaktivität nach interstitieller Radiokolloidgabe) erkennbar sind.

Besondere Vorteile der endolymphatischen Radionuklidtherapie (Tabelle 7) sind

- ▶ die simultane diagnostische Untersuchung des Lymphsystems durch die Gabe des Röntgenkontrastmittels Lipiodol, das durch den langen lymphonodulären Verbleib eine Kontrolle des Behandlungseffektes während 6 Monaten und mehr garantiert (Abbildung 4),
- ▶ die kurze Behandlungszeit, die lediglich eine stationäre Unterbringung des Patienten von 2 bis 3 Tagen erfordert,
- ▶ die radiogen bedingte Verkleinerung der erreichbaren Lymphknoten auf  $20\% \pm 3\%$  innerhalb von 12 Wochen (Lange u. Mitarb.),
- ▶ die geringen Blutbildveränderungen, vorwiegend in Form einer passageren Lymphozytendepression.

Edwards erzielte im Stadium I des malignen Melanoms mit der zusätzlichen endolymphatischen Therapie eine 5-Jahres-Überlebensrate (5-JÜR) von 71 Prozent gegenüber 65

Prozent eines Vergleichskollektivs; 5-JÜR im Stadium II 21 Prozent im Vergleich zur alleinigen Operation mit 13 Prozent. Bei festgestelltem Lymphknotenbefall (Stadium II) wurde 4 Wochen nach der endolymphatischen Therapie die Lymphadenektomie angeschlossen. In diesem Zusammenhang sei betont, daß wegen bislang noch nicht voll gekläarter immunologischer Reaktionen mit Maßnahmen, die das Lymphsystem beeinflussen können, 4 Wochen gewartet werden sollte.

Auch nach den *Ergebnissen* der Arbeitsgemeinschaft endolymphatische Radionuklidtherapie (Tabelle 8) wird die Überlebensrate beim malignen Melanom erhöht. Patienten mit urologischen Tumoren zeigten eine bessere Überlebensrate bei Hodenteratomen und Prostatakarzinom im Gegensatz zu Blasenkarzinomen. Wichtig erscheinen noch einige bioptisch oder autoptisch verifizierte Befunde (Tabelle 9), wobei an die relativ hohe Frequenz von Mikrometastasen erinnert werden darf.

*Kontraindikationen* bestehen bei Kranken mit ausgedehnten Affektionen der retroperitonealen oder axillären Lymphknoten, Lymphblockaden oder lymphovenösen Shunts, fortgeschrittenen Lungenerkrankungen und nach früherer Strahlentherapie der Lymphknoten.

Es ist unser dringender Rat, vor jeder Lymphographie an Patienten mit bösartigen Tumoren sorgfältig zu prüfen, ob die endolymphatische Radionuklidtherapie angezeigt ist oder nicht.

### Radiogoldtherapie

#### Chronisch rheumatische Gelenkerkrankungen

Die chronisch rheumatischen Gelenkerkrankungen sind häufig durch eine Synovitis der peripheren Gelenke gekennzeichnet. Im Verlauf der Erkrankung führt die Synovitis zu einer Zerstörung des Knorpelgewebes und der Gelenkstruktur. Neben der

medikamentösen und physikalischen Therapie wird insbesondere bei Verlaufsformen, die auf die übliche Behandlung nicht ansprechen, die Radiogoldtherapie durchgeführt.

Gold-198 in kolloidaler Form setzt sich nach intraartikulärer Injektion an der Oberfläche der Synovialmembran fest. Die Bestrahlung führt im Verlauf von Monaten zu Fibrosen der Synovia. Durch diese Radionuklid-Synovektomie kann das weitere Fortschreiten der entzündlichen Veränderungen und der Beeinträchtigung der Gelenkfunktion verhindert werden. Bei 60 bis 70 Prozent der Patienten, deren Gelenkerkrankungen durch die übliche medikamentöse Behandlung nicht zu beeinflussen sind, kann durch die Radiogoldtherapie eine wesentliche Besserung der Beschwerden erreicht werden (Delbarre, 1974). Bei 45 Prozent der behandelten Patienten finden sich allerdings nach 15 Monaten trotz der Radiogoldtherapie funktionelle und radiologische Verschlechterungen (Ott et al., 1977). Als palliative Maßnahme ist sie jedoch eine Alternative zur chirurgischen Synovektomie.

### Ovarialkarzinom

Peritoneale Metastasierung und Aszitesbildung beim Ovarialkarzinom sind durch externe Strahlentherapie oder Zytostatika kaum zu beeinflussen. Die intraperitoneale Verabreichung von Radiokolloiden ( $^{198}\text{Au}$  kolloidale oder  $\text{Cr}^{32}\text{PO}_4$  kolloidale) hat eine Fibrosierung des Mesothels und der Kapillaren der Peritonealse-rosa und eine direkte Wirkung auf kleine Tumoralagerungen zur Folge. Aufgrund der begrenzten Reichweite der Betastrahlung (Tabelle 1) werden größere Tumorknoten nur in den Randpartien therapeutisch erfaßt (Abbildung 5). Nach intraperitonealer Applikation von 150 mCi  $^{198}\text{Au}$  kolloidale (beziehungsweise 10 mCi  $\text{Cr}^{32}\text{PO}_4$ ) ist im Bereich der Peritonealserosa mit einer Herddosis von 4000 rad und im Bereich des Omentum majus von 6000 rad zu rechnen. Die Radiokolloidtherapie ist bei Ovarialkarzinomen der Stadien I und II

**Tabelle 9: Biopsische und autopsische Kontrollen der endolymphatischen Therapie mit  $^{32}\text{P}$  (Klinikum Charlottenburg der Freien Universität Berlin 1971–1975)**

n	Diagnose	Kontrolle	Histologie
7	Teratom	Lymphadenektomie	Lymphknoten metastasenfrei
6	Lymphogranulomatose	Probelymphadenektomie	5 ohne Metastasen, 1 positiver Lymphknoten in Nähe des Pankreas
4	Melanom (2) Synovialom (1) Lymphogranulomatose (1)	Autopsie	fibrotische Lymphknoten, Metastasen außerhalb der lymphographisch angefärbten Lymphknoten

**Tabelle 10: Intrakavitäre  $^{198}\text{Au}$ -Applikation**

Vorteile	Nachteile
1. Intensive Lokalwirkung der intrazellulären Inkorporation (Phagozytose)	1. Keine unmittelbar zytotoxische Tumorwirkung
2. Geringe Strahlenbelastung des gesamten Organismus	2. Hohe Strahlenbelastung des Pflegepersonals durch Gammastrahlenkomponente
3. Keine gravierenden Nebenwirkungen	3. Gefahr der überschießenden Bindegewebsreaktion

mit Verdacht auf peritoneale Ausschwemmung von Tumorzellen und bei den Tumorstadien III und IV indiziert. Muzinöse, endometrioid Tumoren zeigen die höchste Empfindlichkeit. Komplikationen treten nur selten in Form von Fibrosierungen, Ulzerationen und Fistelbildungen auf. Therapieerfolge sind bei 25 Prozent der Patienten zu erwarten; die Rate der 5-Jahres-Heilungen wird durch die Zusatztherapie mit Radiogold oder Radiophosphor, unabhängig vom histologischen Zelltyp des Tumors, erhöht (Gitsch et al., 1977).

### Maligne Exsudate

Die therapeutische Anwendung von radioaktivem Goldkolloid ( $^{198}\text{Au}$ ) bei

metastatisch bedingten Körperhöhlenergüssen zählt zu den klinisch bewährten und außerordentlich wirksamen Lokalmaßnahmen. *Indikation:* Die Indikationsstellung bei zytologisch gesicherter Pleuritis, Perikarditis oder Peritonitis carcinomatosa ist heute aus Strahlenschutzgründen in zunehmendem Maße von der intrakavitären Applikation von Zytostatika zurückgedrängt worden, obwohl der Wirkungsmechanismus unterschiedlich ist (Choné 1965, Abbildung 5). Die intrazelluläre Radiogoldspeicherung entspricht im Prinzip einem aktiven Phagozytosevorgang, ausgehend vom lokalen Mesothel, und wirkt auf die Tumorzelle via Betastrahlung ein. Der Angriffspunkt der Zytostatika setzt direkt an der Tumorzellmembran an. ▷

*Wirkungsmechanismus und Applikationsform:* Vor der radioaktiven  $^{198}\text{Au}$ -Instillation ist eine Entlastungspunktion zweckmäßig, um das Verdünnungsvolumen einzunengen. Die therapeutisch erforderliche Radiogoldmenge beträgt je nach Größe des Körperhöhlenvolumens 60 bis 120 mCi und wird in etwa 100 ml physiologischer Kochsalzlösung als Tropfinfusion appliziert. Daraus resultiert eine schnelle und gleichförmige Aktivitätsverteilung im Restergußmantel, in dem die Betastrahlung zur Wirkung kommt, während die Gammaemission eine weitgehend homogene Durchstrahlung von Lunge und Thoraxwand bewirkt.

Dieser primäre Verteilungszustand des Radiogolds bleibt nur wenige Stunden erhalten, da das Goldkolloid aus der Suspension durch Phagozytose eliminiert und in der Serosaoberfläche fixiert wird (Resorptionsquote erreicht 90 Prozent innerhalb von 24 Stunden). Die intrazelluläre  $^{198}\text{Au}$ -Einbauphase entspricht der definitiven Aktivitätsverteilung, die lediglich durch die exfoliativen Zellvorgänge an der Serosaoberfläche noch variiert wird (laufende Rephagozytose des Goldkolloids).

*Behandlungsergebnisse:* Voraussetzung für optimale Behandlungswirkung ist ein diffuser metastatischer Serosabefall. Der erwünschte Verschwartungseffekt tritt oft erst nach wiederholter  $^{198}\text{Au}$ -Applikation ein.

Intervall-Minimum: 4 bis 6 Wochen.

*Gefürchtete Komplikationen bei peritonealer Applikation:* Darmadhäsionen mit nachfolgendem Ileus. Die Vor- und Nachteile der Methode sind aus Tabelle 10 ersichtlich.

### Zusammenfassung

Die Therapie mit offenen radioaktiv markierten Substanzen bedarf aus Strahlenschutzgründen einer gezielten Indikationsstellung und schließt die Notwendigkeit einer sorgfältigen nuklearmedizinischen Überwachung ein. Die Radiojodtherapie hat eine zentrale Stellung bei den mali-

gnen Schilddrüsenerkrankungen, sie kommt auch in Betracht bei der Behandlung des autonomen Adenoms und der Hyperthyreose.

Neben rein symptomatischen Maßnahmen und der konkurrierenden Behandlung mit Chemotherapeutika nimmt Phosphor-32 einen festen Platz ein bei der Langzeitbehandlung der Polycythaemia vera. Die endolymphatische Therapie mit P-32 kommt als additive Therapie beim malignen Melanom und bei urologischen Tumoren in Betracht. Die intrakavitäre Radiotherapie hat infolge gleichwertiger chemotherapeutischer Behandlungsmaßnahmen nur noch einen begrenzten Wert.

### Literatur

Begemann, H.: Klinische Hämatologie, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1975 – Beierwaltes, W. H.; Wagner, H. N.: Therapy of thyroid diseases with Radioiodine, in: Principles of Nuclear Medicine, Herausg. Wagner, H. N., Saunders, Philadelphia-London-Toronto 1968 – Burkhardt, R.: Farbatlas der klinischen Histopathologie von Knochenmark und Knochen, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1970 – Choné, B.: Development of chronic lymphatic Leukemia after  $^{32}\text{P}$ -Treatment of Polycythaemia vera, Report of a Case, XVII. Congress of the International Society of Hematology Paris (1978) – Delbare, F., Menkès, J.: Non surgical synovectomy in rheumatoid arthritis. Results obtained by radiosynoviorthesis, Adv. clin. Pharm. 6 (1974) 134 – Engelken, G.; Hymmen, U.; Schenck, P.; Wieland, C.: Strahlentherapie der Struma maligna, Chirurg. 47 (1976) 435 – Heinze, H. G.; Pichelmaier, H.: Diagnostik und Therapie der Struma maligna, Internist 13 (1972) 148 – Lange, S.; Aviles, C.; Emde, H.; Harbst, H.; zum Winkel, K.: Die Veränderungen am lymphatischen System nach endolymphatischer Therapie mit Radiophosphor (Tri-N-Octyl-Phosphat), Therapiewoche 25 (1975) 4927 – Reinwein, D.: Diagnostik und Therapie der Schilddrüsenmalignome, Therapiewoche 27 (1977) 4742 – zum Winkel, K.: Möglichkeiten und Grenzen der endolymphatischen Therapie maligner Lymphknotenerkrankungen, Therapiewoche 27 (1977) 8144

Anschrift der Verfasser:

Professor Dr. med.  
Karl zum Winkel

Professor Dr. med.  
Bruno Choné

Privatdozent Dr. med.  
Hans Joachim Hermann

Professor Dr. med.  
Peter Schenck

Universitäts-Strahlenklinik  
Voßstraße 3, 6900 Heidelberg

## EKG-Monitor für den OP

Zur Überwachung von Patienten im Operationssaal ist ein Ein-Kanal-Monitor mit einem Wahlschalter für drei Kabel, einer akustischen Alarmanzeige bei Kabelfehler und einem QRS-Tongebener gedacht. Die EKG-Darstellung erfolgt mit einer Schreibgeschwindigkeit von 25 oder 50 mm/sec auf dem hochauflösenden Bildschirm. Die Bedienung ist denkbar einfach. Das Gerät hat nur einen Schalter zur Einstellung der Amplitude des EKG-Signals. Bedienungsanweisung und Diagramme,



Zur Patientenüberwachung im Operationssaal ist ein denkbar einfach zu bedienender Ein-Kanal-EKG-Monitor gedacht. Werkfoto

die jene Elektrodenpositionen am Patienten angeben, bei denen durch Elektrochirurgie verursachte Störungen auf ein Minimum reduziert werden, sind seitlich angebracht. Eine Buchse auf der Rückwand ermöglicht den Anschluß von Geräten zur Aufzeichnung der EKG-Signale.

Der Monitor bietet Defibrillator-Schutz mit automatischer Nulllinienstabilisierung in weniger als einer Sekunde, so daß eine kontinuierliche Überwachung während der wichtigen Sekunden nach der Defibrillation gewährleistet ist. Ha

Hersteller: Hewlett-Packard GmbH  
Berner Straße 117  
6000 Frankfurt/Main 56