

Vorlesung Nuklearmedizin in der Medizinphysik

Einsatz der Radionuklidtherapie

Prof. Dr. Christian la Fougère



Anwendung

Diagnostik

Tc-99m: HWZ 6h

I-123: HWZ 13,2 h

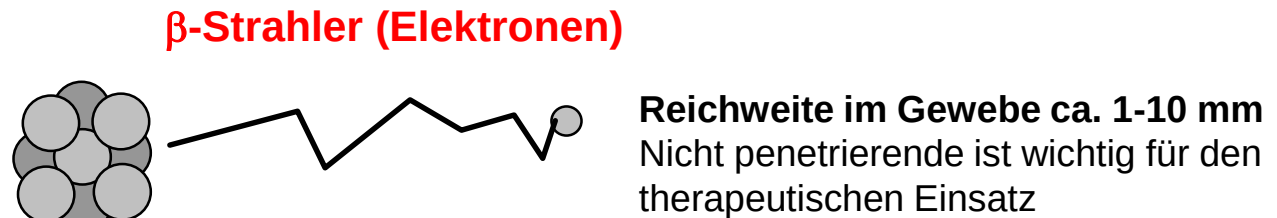
Therapie

Y-90: HWZ 64h

Lu-177: HWZ 6,7d

I-131: HWZ 8,0 d

Ra-223 HWZ 11,4d



$$\text{Aktivität (A)} = \frac{\text{Zerfälle}}{\text{Zeit}}$$

$$1 \text{ Bq} = \frac{\text{Zerfälle}}{\text{sec}}$$



- Indikationen
 - funktionelle Autonomie
 - immunogene Hyperthyreose
 - endemische Struma
 - erfolglose thyreostatische Therapie
 - Op-Kontraindikationen
 - (vor Röntgenuntersuchungen mit Kontrastmittel)
 - Schilddrüsenkarzinom (ablative RIT, Metastasentherapie)

Hemmung der Zellproliferation durch

β -Strahlung



benigne
SD-Erkrankungen



differenziertes
SD-Carcinom



stoffwechselaktives Parenchym



SD-Restgewebe
+
Tumorrest/Filiae

- ambulanter Radioiod-Zweiphasen-Test
- stationäre Therapie unter Strahlenschutz-bedingungen (Ø 4 Tage)
- Entlassung nach SSchV:
 - $<3,6 \text{ mSv/2m}$
- Erfolgskontrolle nach 3 Monaten
- benigne: Hormonkontrollen
 - (cave: Späthypothyreose)





- **benigne SD-Erkrankungen/Restablation:**
 - akut: (selten) Strahlenthyreoiditis
 - Malignominduktion: nicht gesichert
 - genetisch: n.n.

- **metastasiertes SD-Ca:**
 - akut:
 - reduzierte Speicheldrüsenfunktion
 - Knochenmarkdepression
 - chronisch:
 - Leukämie: (ca. 5x RITH $\approx$ 40 GBq ^{131}I od): 0.8 %
 - Fertilität: ↓ nach wdh. RIT

- funktionelle Autonomie
- M. Basedow
- euthyreote Struma (falls OP nicht mgl.)

- Kontraindikation:
 - Schwangerschaft
 - Malignomverdacht
 - Lokale Beschwerden (relativ)

- funktionelle Autonomie:
 - Euthyreose

- M. Basedow:
 - Rezidivfreiheit (substituiert)

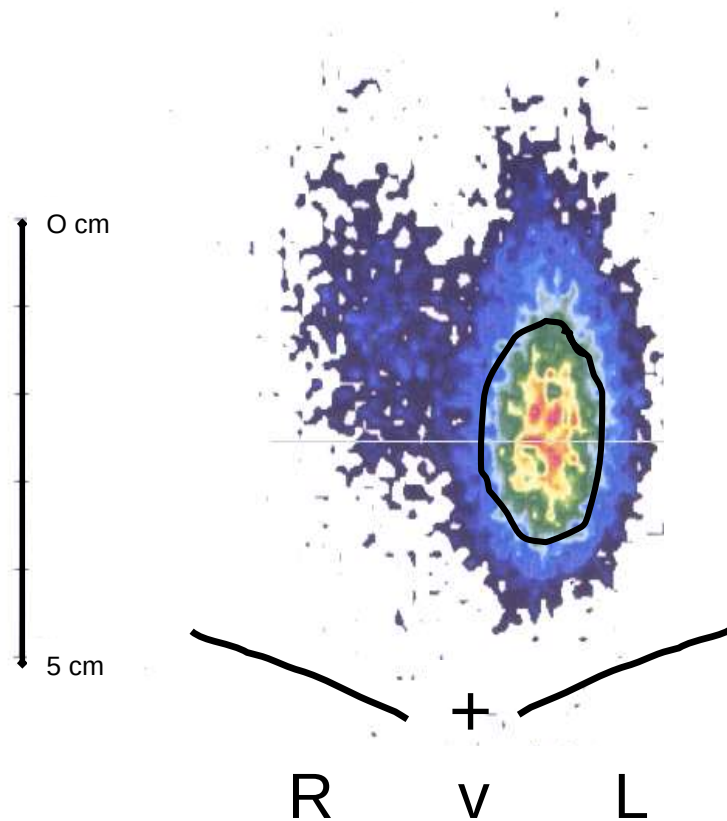
- euthyreote Struma:
 - 30-50 % Reduktion → Symptombfreiheit



- Vermeidung einer Iodexposition
- Anpassung der Stoffwechsellage:
 - funktionelle Autonomie
 - latente Hyperthyreose
 - M. Basedow
 - Thyreostasebedarf < 20 mg Carbimazol
 - möglichst Absetzen zum Radioiodtest
 - euthyreote Struma
 - Absetzen von L-Thyroxin > 3 Wo.

	Herddosis	Beseitigung der Hyperthyreose	Hypothyreose
unifokale Autonomie	400 Gy bezogen auf Knotenvolumen	> 90 %	5 - 10 %
multifokale Autonomie	150 Gy bezogen auf SD-Gesamtvolumen	> 90 %	5 - 10 %
disseminierte Autonomie	150 Gy bezogen auf SD-Gesamtvolumen	> 90 %	5 - 10 %
Morbus Basedow	150 Gy 300 Gy bez. auf Gesamtvolumen	70 - 80 % 100 %	> 90%

Ergebnisse

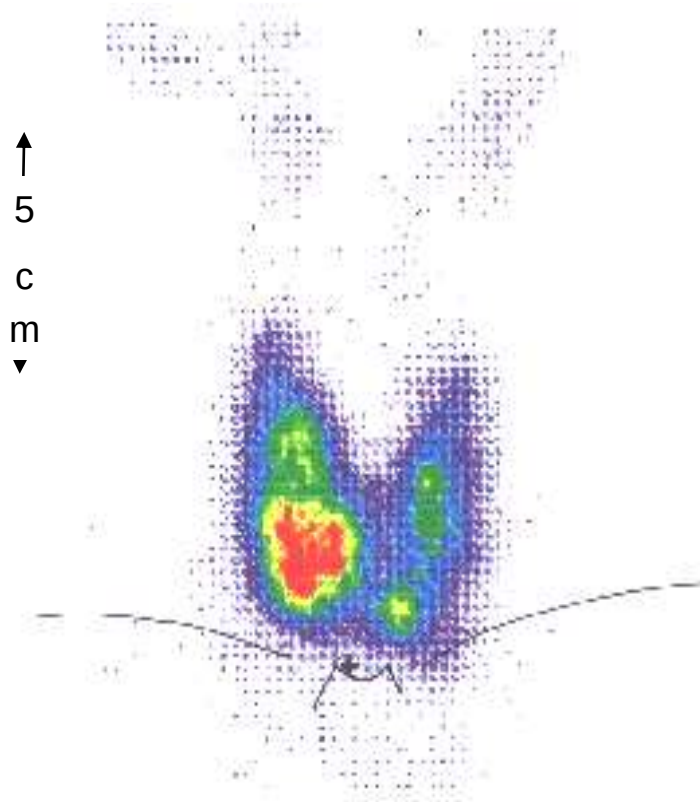


vor Radioiodtherapie

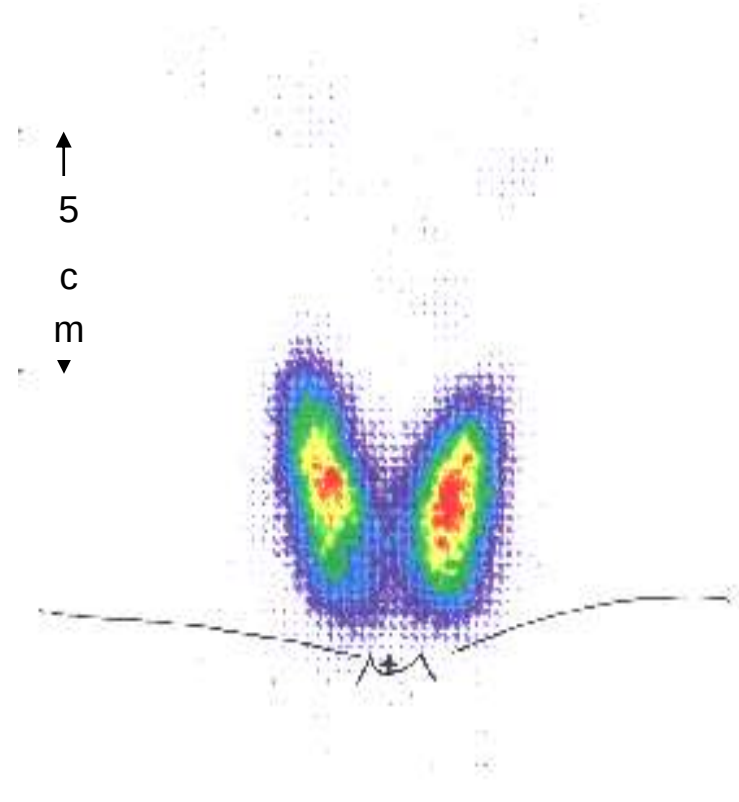
nach Radioiodtherapie

Ergebnisse

vor RI-Therapie



6 Monate nach RI-Therapie



- unifokale Autonomie: 95 %
- multifokale Autonomie: >90 %
- M. Basedow: 85 %
- Struma: 60-70 %

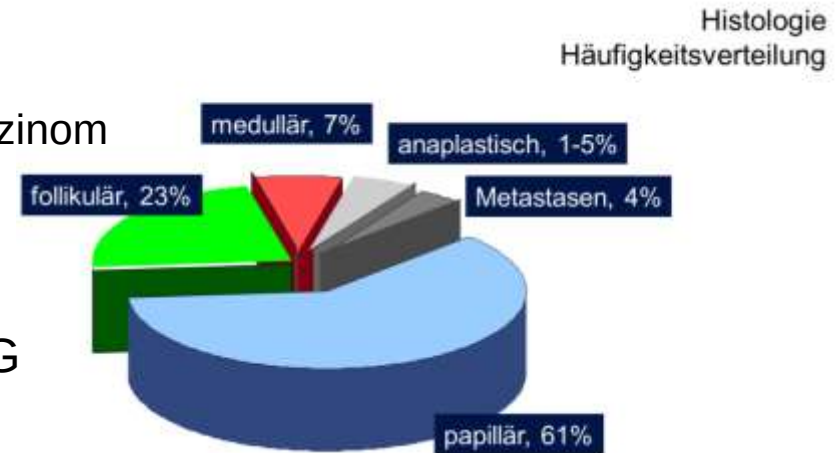


Zusammenfassung: RIT benigner SD-Erkrankungen

- sehr risikoarmes Therapieverfahren
- auch im gebärfähigen Alter
- *nicht* bei Malignomverdacht
- sehr gute Erfolgsaussichten (↓ bei Struma)
- meist keine Hormonsubstitution erforderlich (Ausnahme: M. Basedow)
- Ergebnis nach 3 Mon. beurteilbar

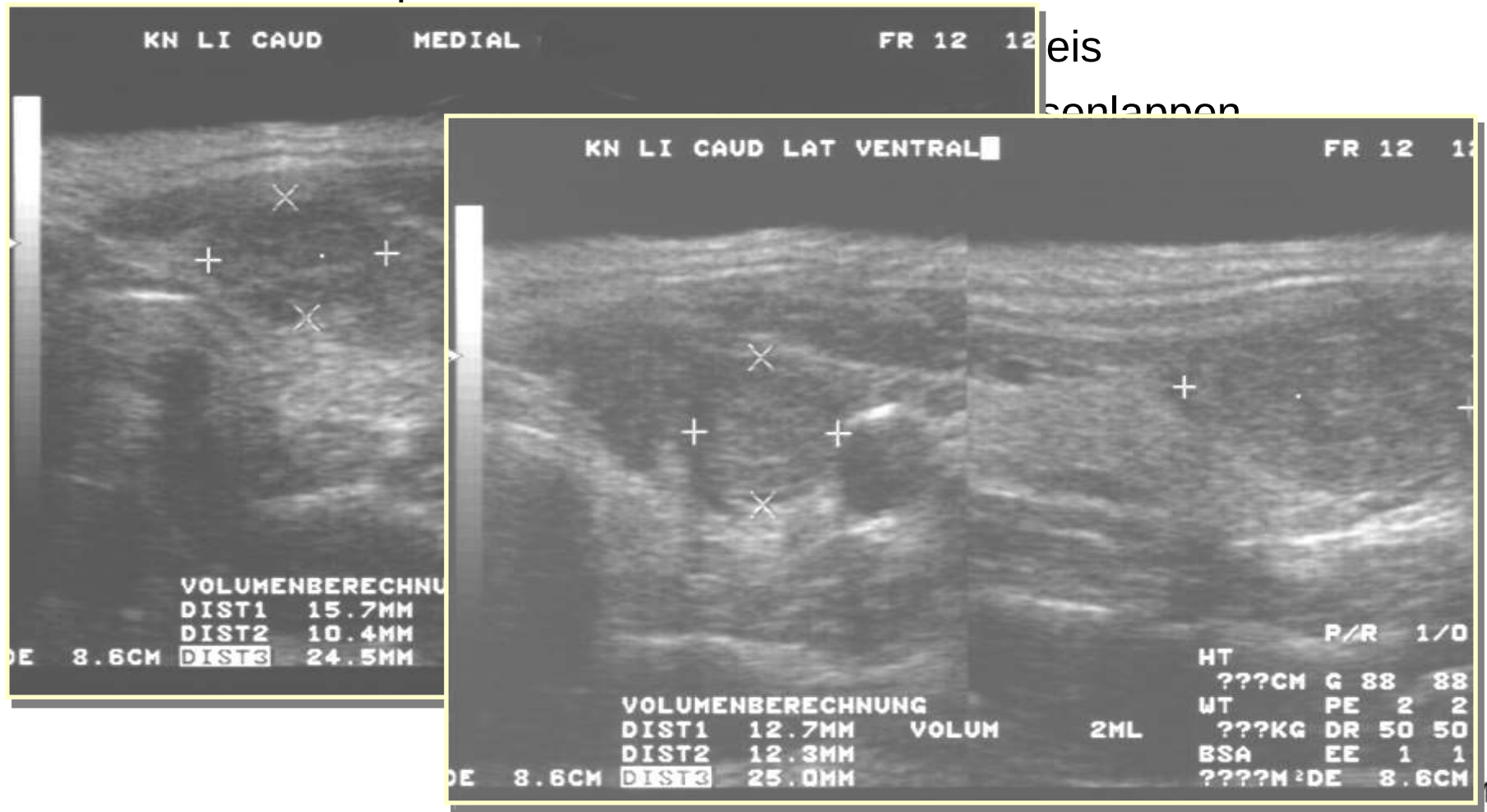
- Einsatz:
 - Differenzierte Schilddrüsenkarzinome
 - Papilläres & Follikuläres Schilddrüsenkarzinom

- Behandlungsziele
 - Restgewebsablation ↔ Tu-Marker hTG
 - spezifische Tumorbildgebung
 - Tumorbestrahlung (falls OP nicht mgl.)
 - Therapiekontrolle



S.K., 37 a , männlich

keine schilddrüsenspezifischen Beschwerden



Schilddrüsenlabor:

fT₄: 1.1 ng/dl (0.9 - 1.9)

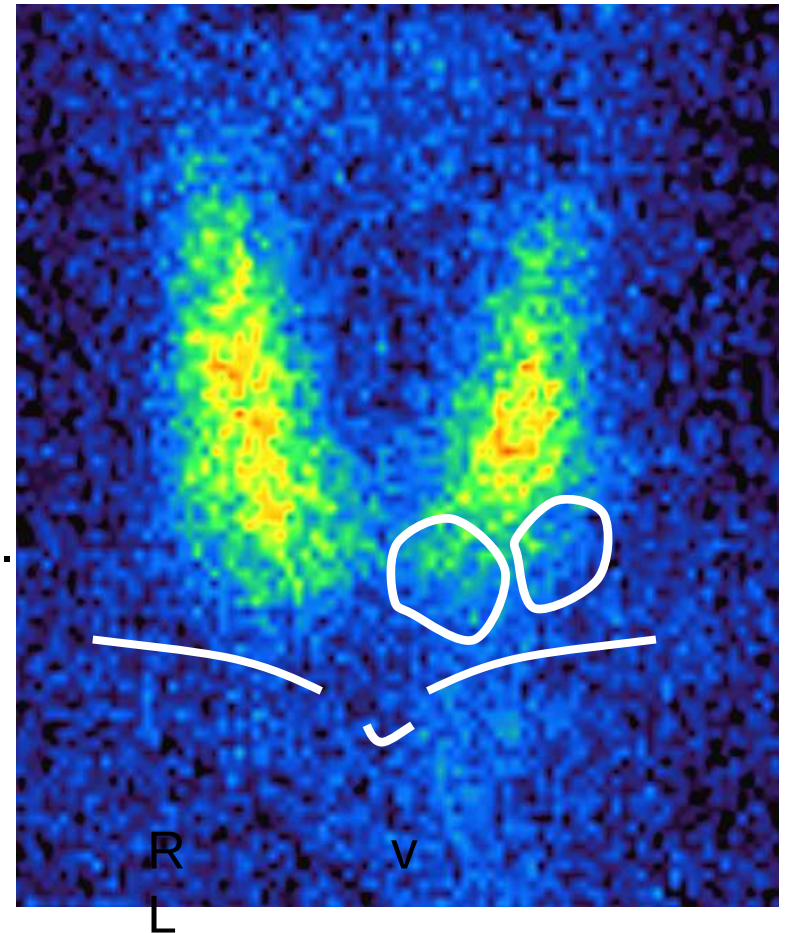
fT₃: 3.3 pg/ml (2.6 - 5.1)

TSH_{bas}: 1.58 µU/ml (0.3 - 4.0)

hTg: 8.2 ng/ml

Szintigraphie mit 48 MBq ^{99m}TcO₄, 20' p.i.

TcTU: 0.6 %



S.K., 37 a , männlich

papilläres SD-Ca, pT₂N₀M_x

4 Wo. post Thyreoidektomie

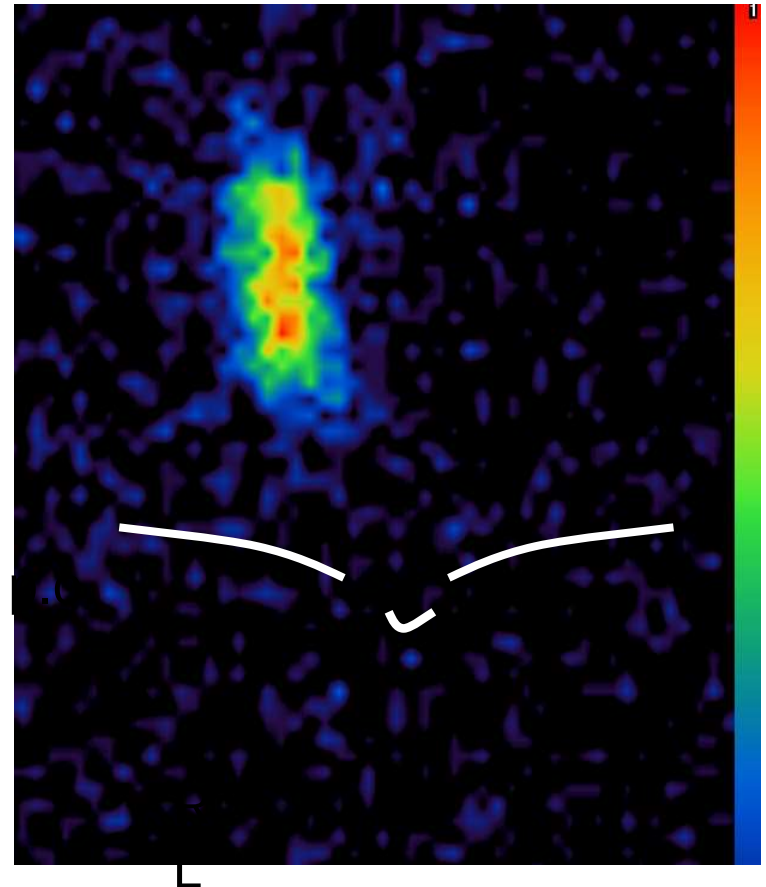
Hormonkarenz (endogen Stimuliert)

TSH_{bas}: > 100 µU/ml

hTg: 3.0 ng/ml

Szintigraphie mit 3.6 MBq ¹³¹I-NaI, 24 h p.i.

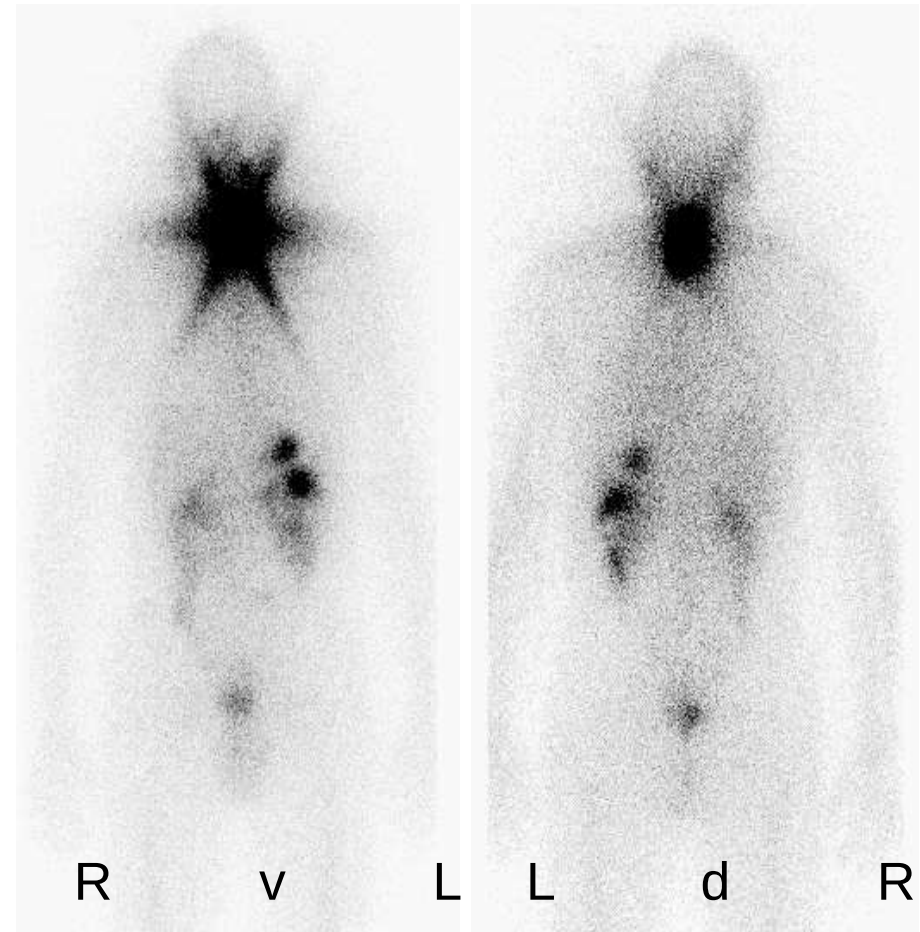
max. Speicherung: 3.4 %



papilläres SD-Ca, pT₂N₀M_x

Post-Therapie-Scan, 3 Tage nach
3700 MBq ¹³¹I-NaI p.o.

hTg: 93.6 ng/ml



S.K., 37 a , männlich

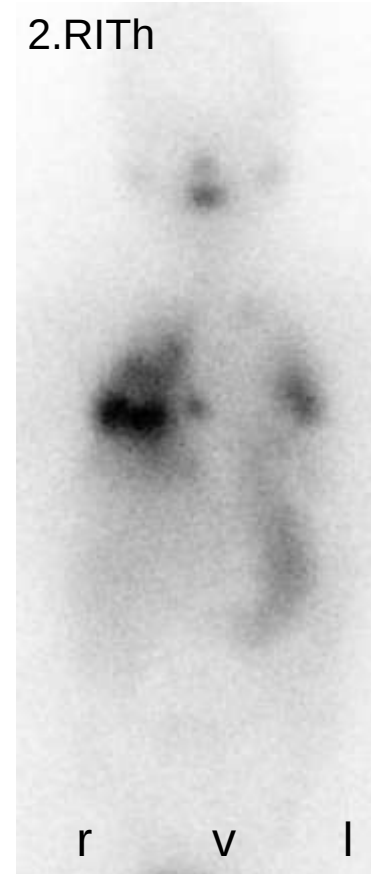
pap./foll. SD-Ca pT₄N₀M₁ (Lunge)

Posttherapie-Scans nach 1.RITh



Tg: 441 ng/ml

2.RITh



Tg: 9.2 ng/ml

3.RITh



Tg: < 1.0 ng/ml

Ergebnisse

- Schilddrüsenrestgewebsablation:
 - >95 % (1-2 x RITH)
- Metastasen-/Rezidivtherapie:
 - in 20-25% völlige Remission
 - in 50-70% Ansprechen/stable disease
 - in 5-10% kein Ansprechen/keine Iodspeicherung

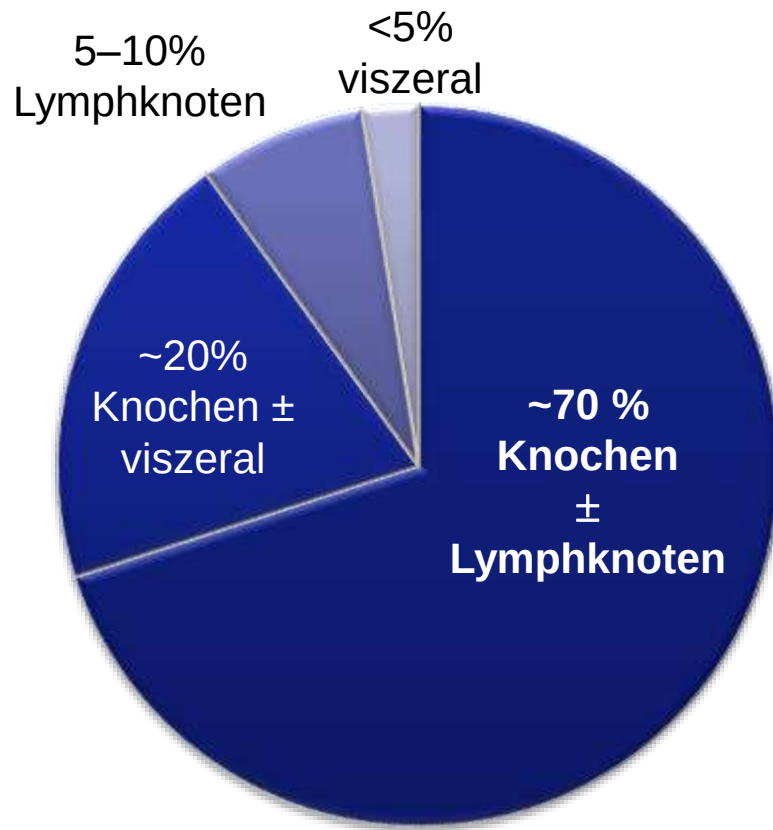
Offene Fragen?





- Hintergrund
- Möglichkeiten der Radionuklidtherapien
 - Knochenaffine β -Strahler
 - Knochenaffine α -Strahler
- Praktisches Vorgehen
- Zusammenfassung

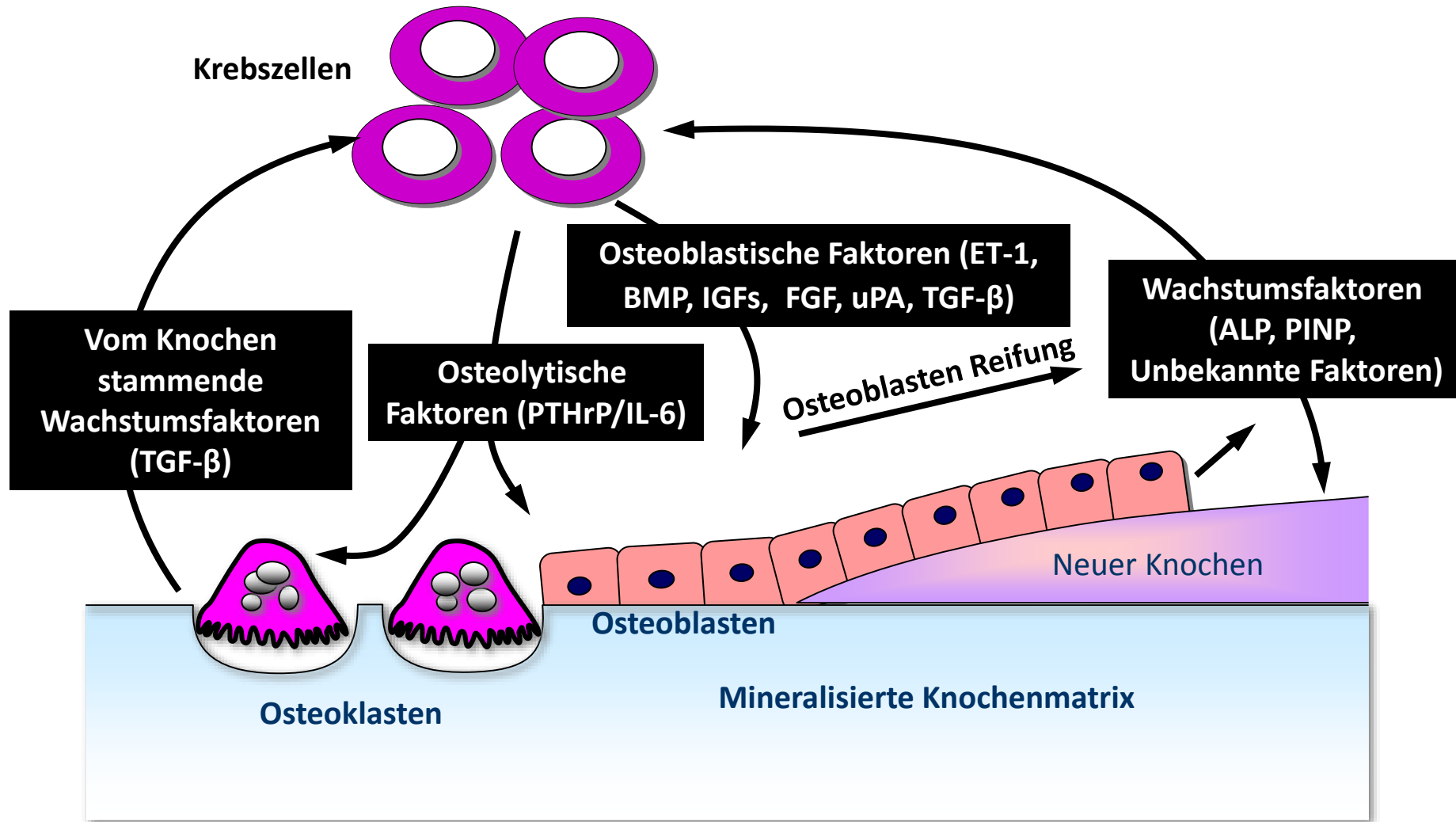
Metastasierungsorte¹



Knochenmetastasen - Einfluss auf QoL:

- 80% Knochenschmerzen²
- ~10% pathologische Frakturen²
- 5-15% Rückenmarks-/Nervkompression^{2,3}
- 4-12% chirurgische Intervention^{4,5}

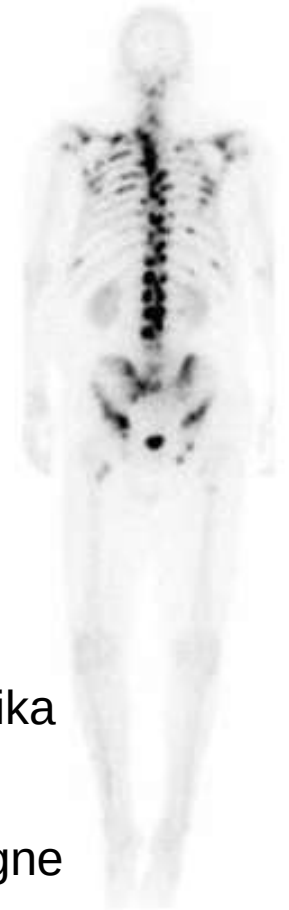
1. EA interviews and analysis; 2. Goh et al. Curr Onc 2007; 14: 9-12; 3. Droz et al. Ann Onc 2002;13: 89-94; 4. Saad et al. Eur Urol. 2006; 49:429; 5. Cereceda et al. Clin Pros Can 2003; 2:34-40



ALP, alkaline phosphatase; BMP, bone morphogenetic protein; ET, endothelin; FGF, fibroblast growth factor; GF, growth factor; IGF, insulinlike growth factor; IL, interleukin; Obl, osteoblast; PINP, N-terminal propeptide of human procollagen type I; PTHrP, parathyroid hormone-related protein; TGF, transforming growth factor; uPA, urokinase-type plasminogen activator.

Siclarì V, et al. *Cancer Metastasis Rev.* 2006;25:621-633.

- > 90% der Patienten mit metastasiertem Prostata-Ca. (CRPC) haben nachweisbare Knochenmetastasen¹
- Symptomatische Skelettassoziierte Komplikationen (SSEs)²
 - pathologische Knochenfrakturen & Rückenmarkskompression
 - Notwendigkeit einer EBRT zur Schmerzverringerung
- Knochenmetastasen sind Ursache für³:
 - tumorbedingten Behinderung & Tod
 - reduzierte Lebensqualität
 - steigende Therapiekosten
- Bisher keine Verlängerung des Überlebens durch Osteotherapeutika bei CRPC mit Knochenmetastasen
- Zielgerichtete Aufnahme von osteotropen Radiopharmaka in maligne Knochenläsionen



1. Tannock et al. *N Engl J Med.* 2004;351:1502-1512.
 2. Studienprotokoll ALSYMPCA
 3. Lange and Vasella. *Cancer Metastasis Rev.* 1999;17:331-336.

Nuklid	β-Energie (MeV)	Max. Reichweite (mm)	Halbwerts- zeit (Tage)	Bildgebung	Therapie- dosis	Strahlen- belastung
⁸⁹ Sr- Chlorid	1,46	6,7	50,5	nein	2 MBq/kg	49 mSv
¹⁵³ Sm- EDTMP	0,8	3,4	1,95	ja	37 MBq/kg 1150 MBq	1124 mSV 437 mSV

- Kontraindikation
 - Knochenmarksdepression: <2.400 Leukozyten; < 60.000 Thrombozyten
 - Niereninsuffizienz
 - Ausgeprägte Rückenmarkskompression
- Abstand:
 - Chemotherapie: 6-10 Wochen
 - Nuklidtherapie: ⁸⁹Sr 10-12 Wochen; ¹⁵³Sm 4-6 Wochen
 - Großfeldbestrahlung: 6 Wochen



- palliative Maßnahme !
- Besserung der Schmerzsymptomatik in ca. 70% der Fälle
 - Schmerzfreiheit bis 6 Monate
 - völlige Schmerzfreiheit selten (laut Literatur bis in ca. 15-30%)
- repetitive Applikation ggf. mit modifizierter / reduzierter Dosierung
 - z.B. Wiener Protokoll für ^{153}Sm ² (reduzierte Standarddosierung alle 3m)
 - günstige Beeinflussung von Schmerzsymptomatik, Nebenwirkungen & verbessertes progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben^{1,2}
 - Doxorubicin & ^{89}Sr vs. Doxorubicin: OS: 27,7 vs. 16,8 m (Phase 2)³
 - Mitoxantrone & ^{153}Sm : OS: 30 vs. 11 m ⁴
- Wahl des Radionuklids ohne wesentlichen Effekt auf Nebenwirkung und Therapieansprechen^{5,6}

1. Palmedo et al. *Eur J Nucl Med*, 27: 123, 2000
2. Sinzinger et al. *Q J Nucl Med Mol Imaging*, 55: 420, 2011
3. Tu et al. *Lancet*, 357: 336, 2001
4. Ricci et al. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 34: 1023, 2007

5. Liepe et al. *Nucl Med Commun*, 28: 623, 2007
6. Dickie et al. *Australas Radiol*, 43: 476, 1999

Fri Dec 14 2012 14:46:30
Samarium 153 GK 3 h p.i.
RVL1

Fri Dec 14 2012 14:46:30
Samarium 153 GK 3 h p.i.
LDR2

1. Zyklus: 1991 MBq Sm-153 EDTMP





- überschießende Schmerzreaktion in den ersten zwei Tagen
- Absinken der Leukozyten und Thrombozyten um 30-70% des Ausgangswertes
 - erhöhte Infektions- oder Blutungsgefahr: ggfs. Notwendigkeit von Thrombozytentransfusionen
- Myelodepression:
 - additive Wirkung auf das blutbildende Knochenmark durch
 - Knochenmarkverdrängung durch Tumorgewebe
 - Chemotherapie
 - externe Strahlentherapie
 - vorangegangene Radionuklidtherapien

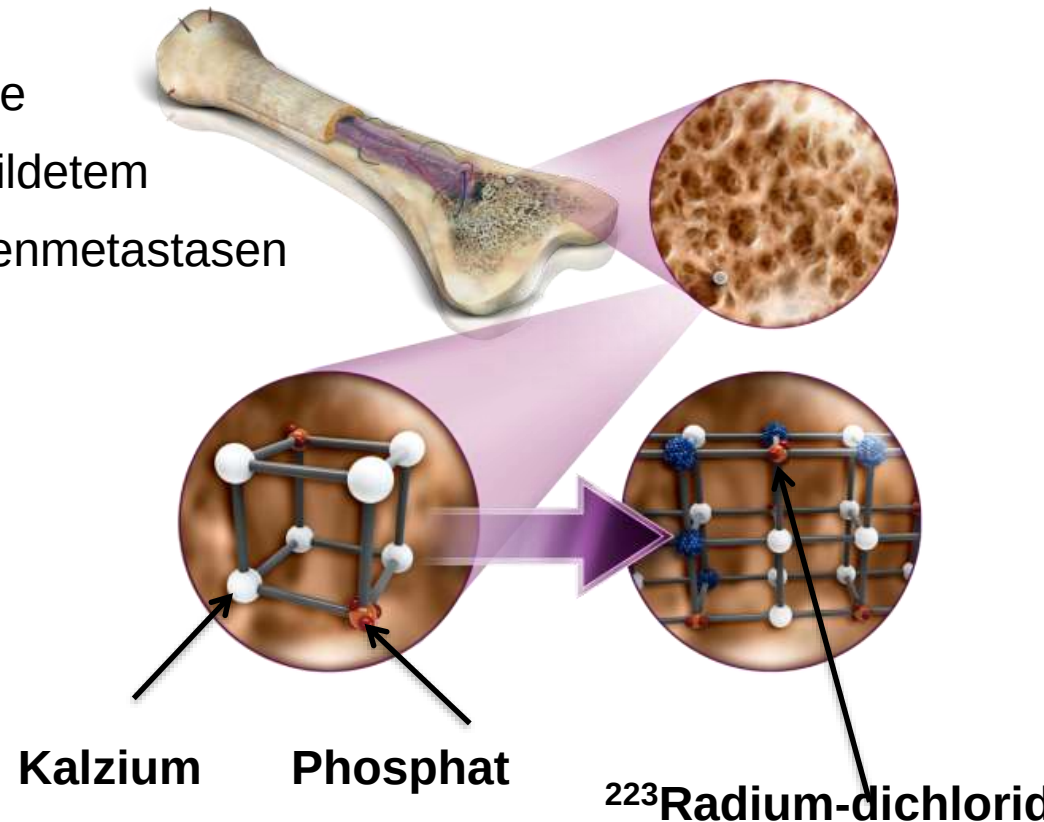


Rationale für die Verwendung eines α -Strahler (^{223}Ra)

- Hoher linearer Energietransfer: höhere Wirksamkeit!
 - vermehrte Doppelstrangbrüche (irreparabel) bei α -Strahlung
 - β-Strahlung: Einzelstrangbrüchen
- Verringerung der Hämatotoxizität
 - lokalisierter zytotoxischer Effekt aufgrund kurzer Reichweite der α -Strahlung (2-10 Zelldurchmesser)
 - schnelle Aufnahme in Knochen und Knochenmetastasen
 - geringe Ganzkörper-Strahlenexposition aus Blutphase & lange Knochenretention
- Fraktionierte Therapien: erhöhte Wirksamkeit bei verminderter Hämatotoxizität

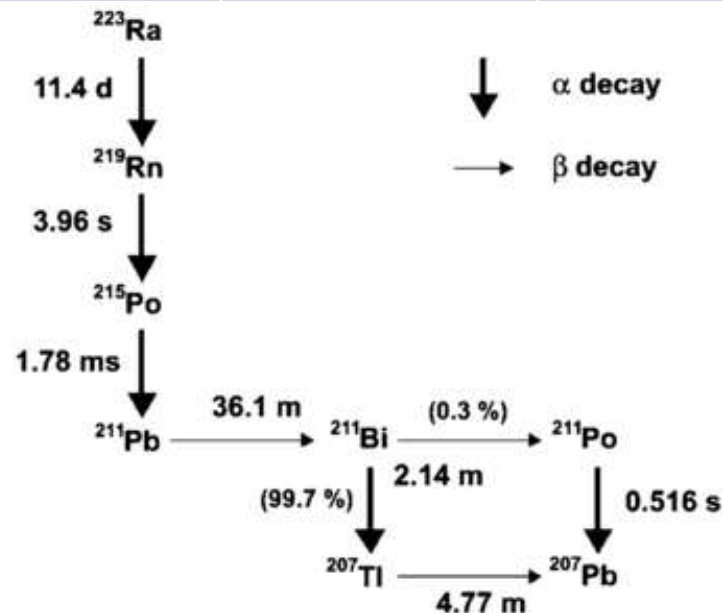
- radioaktives Isotop des Erdalkalimetalls Radium
- Kalzium-Analogon
 - Einlagerung in das mineralische Hydroxylapatitgitter in neu gebildetem Knochen innerhalb von Knochenmetastasen und deren Randzonen^{1,2}

- Hydroxyapatit:
 - anorganischen Hauptbestandteil des Knochens
 - $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$



Nuklid	β -Energie (MeV)	Max. Reichweite (mm)	Halbwertszeit (Tage)	Therapiedosis
^{89}Sr -Chlorid	1,46	6,7	50,5	2 MBq/kg
^{153}Sm -EDTMP	0,8	3,4	1,95	37 MBq/kg 1150 MBq
^{223}Ra -Chlorid	27,78	<0,1	11,4	0,05MBq/kg

- 4 α -Zerfälle (95,3%)
- β -Zerfall (3,6%)
- γ -Zerfall (1,1%)



	Alpha	Beta
Relative Partikel Größe	7000	1
Initiale Energie (MeV)	3 – 8	0,01 – 2,5
Reichweite im Gewebe (μm)	40 – 90	50 – 5000
LET (KeV/ μm)	60 – 230	0,015 – 0,4
Ionen-Paare/ μm	2.000 – 7.000	5 – 20
Ladung	+2	-1
DNA-Treffer bis Zelltod	1 – 5	100 – 1.000

- wässrige, sterile Lösung zur intravenösen Injektion



- emittierte γ -Strahlung ausreichend für übliche Messgeräte
- 6 Injektionen mit jeweils 4 Wo. Abstand
(6 x 50 kBq/kg; Pat. mit 70 kg erhält ca. 3,5 MBq Einzel-Dosis)
- Zulassung für ambulante Therapie bei CRPC
 - geringe Strahlenbelastung für Angehörige
- Spez. Umgangsgenehmigung: (individuelle Auflagen – oft verschieden)
 - (Entsorgung, dosimetrische Überwachung; Inkorporationsmessung)



- i.v. Therapie (ambulant)
- Kurzinfusion mit NaCl-Lösung vor und nach Applikation
 - minimale Abschirmung notwendig
- Strahlenschutz Patient und Angehörige:
 - Ausscheidung vorwiegend durch Exkretion über Dünndarm, gering im Urin
 - direkter Kontakt mit Körperflüssigkeit meiden
- Blutbildkontrollen zwischen den Therapiezyklen

- **CRPC ohne viszerale Metastasen**

- Nachweis osteoblastischer Knochenmetastasen (akt. Knochenszintigraphie)
- Ausschluss viszeraler Metastasen (akt. Bildgebung) **(NEU MDK!)**

- ausreichende Knochenmarksreserve: aktuelles Blutbild

- **HB ≥ 10 g/dl; abs. Neutrophile $\geq 1,5 \times 10^9/l$; Thrombozyten $\geq 100 \times 10^9/l$**

- Nachweis einer ausreichenden antihormonellen Therapie **(NEU MDK!)**

- Behandlungshistorie **(NEU MDK!)**

- Falls kein Docetaxel, Argumentation warum? **(NEU MDK!)**

- keine EBM-Ziffer für Xofigo®-Therapie

- individueller Kostenübernahme-Antrag: muss vor der Therapie vorliegen!

921 Patienten mit symptomatischem CRPC und Knochenmetastasen

Behandlungsphase

6 Injektionen in
4-Wochen Intervall

Nachbeobachtungs-Phase

Radium-223*
50 kBq/kg KG

Natrium-
dichlorid-
lösung*
Placebo

R
2:1

Stratifikationsfaktoren

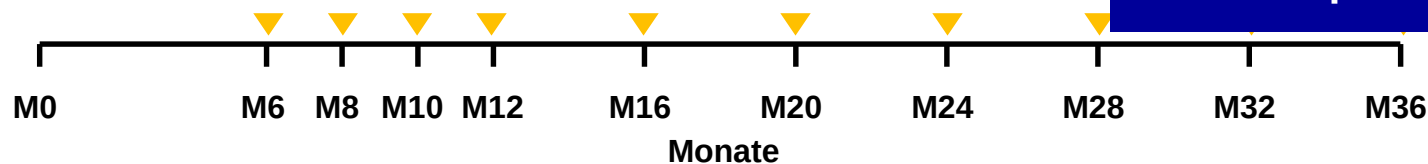
- Gesamt-ALP <220 U/l vs. ≥220 U/l
- Verwendung von Bisphosphonaten
- Vorbehandlung mit Docetaxel

Primärer Endpunkt

➤ OS

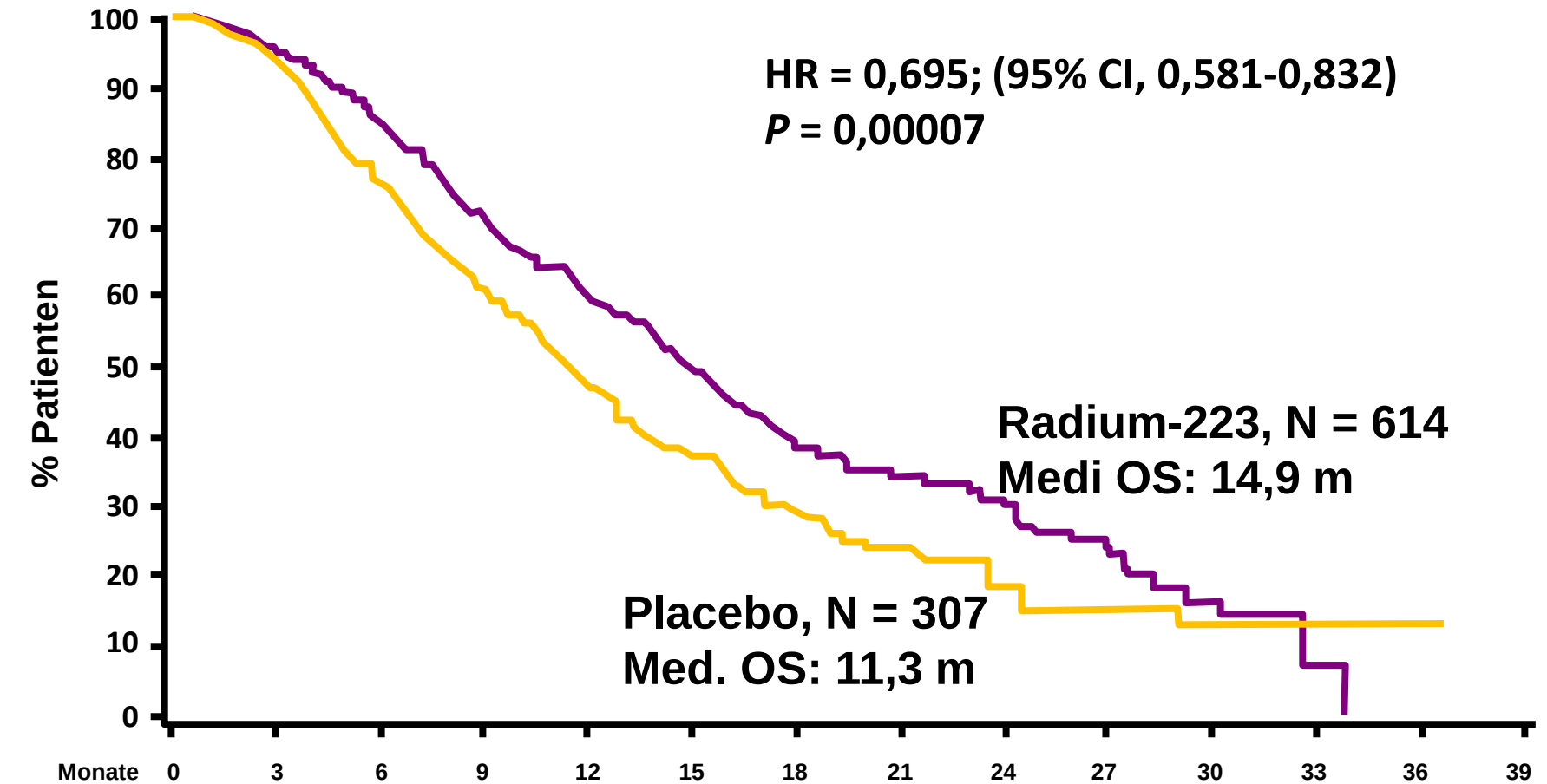
Ausgewählte sek. Endpunkte

- sympt. skeletal. Event (SSE)
- ALP-Progression
- PSA-Progression
- Ansprechen nach ALP bzw. PSA
- Sicherheit
- Lebensqualität

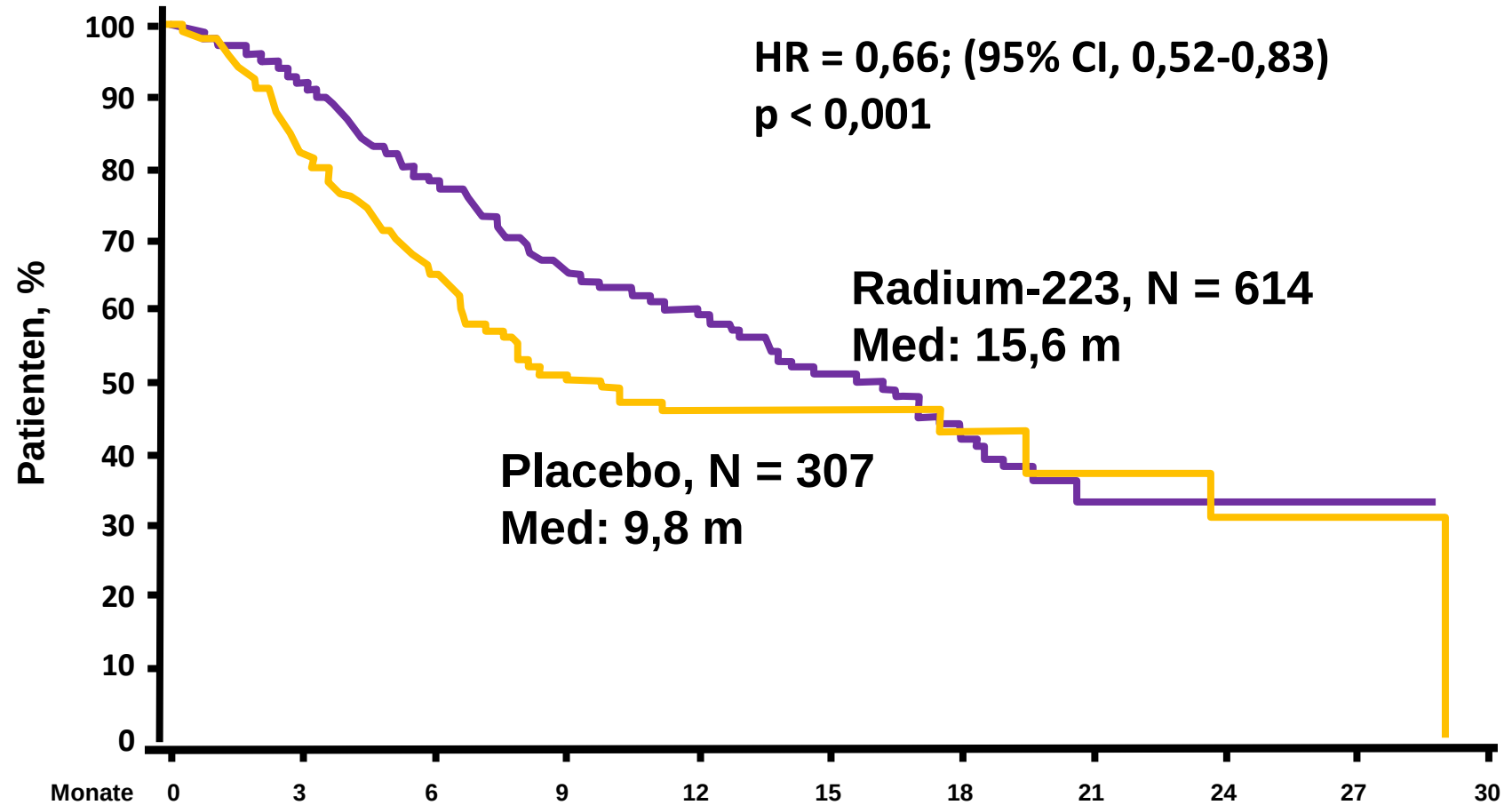


*Plus bester Therapiestandard

Untersuchung ▼

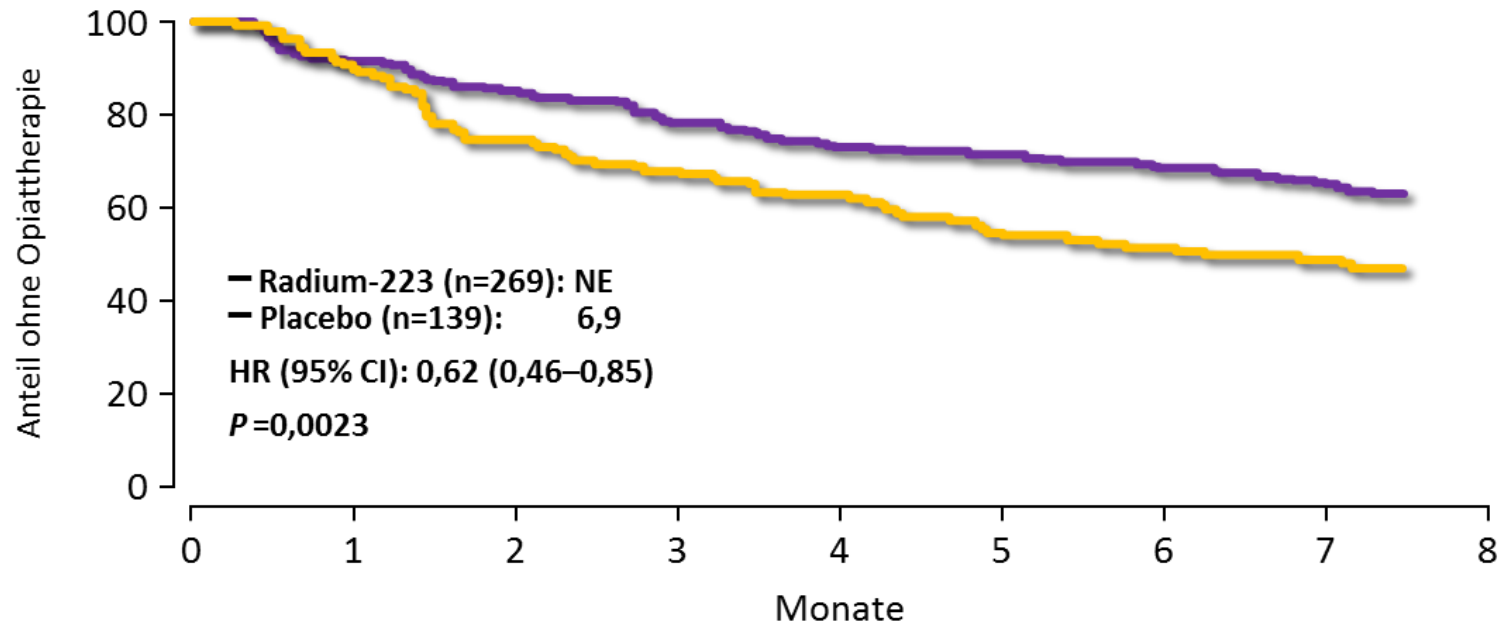


Radium-223	614	578	504	369	274	178	105	60	41	18	7	1	0	0
Placebo	307	288	228	157	103	67	39	24	14	7	4	2	1	0



Radium-223	614	496	342	199	129	63	31	8	8	1	0
Placebo	307	211	117	56	36	20	9	7	4	1	0

ALSYMPCA: Zeit bis zum initialen Opioidgebrauch*



Radium-223	269	245	226	203	186	179	167	152
Placebo	139	125	103	92	84	67	63	55

* Auswertung von Patienten ohne Opioidmedikation bei Randomisierung

vor 1. Zyklus Ra-223

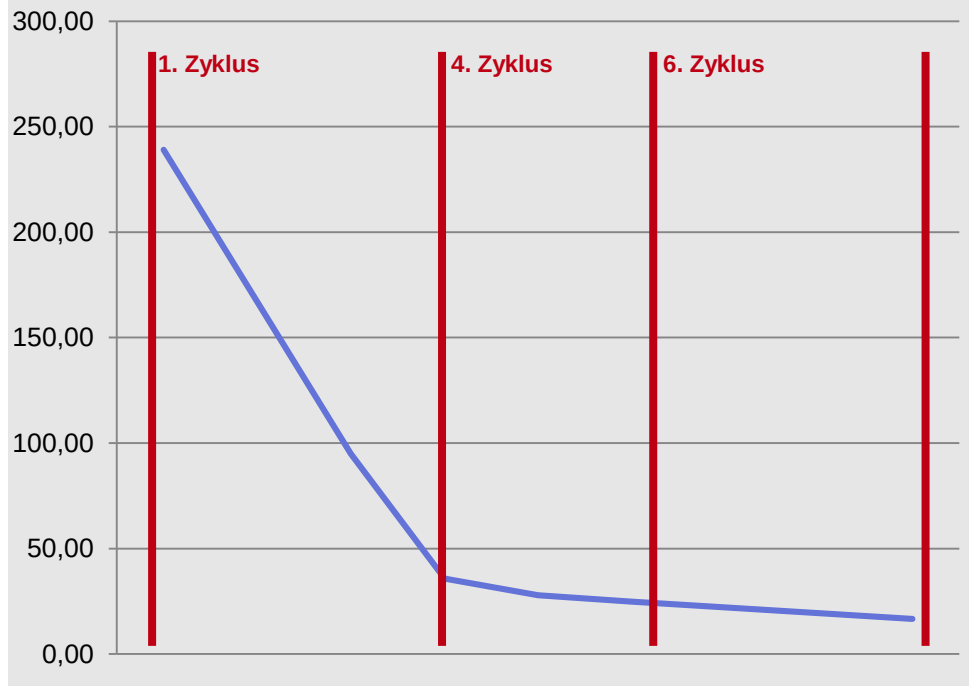
Tc-99m DPD
RVL

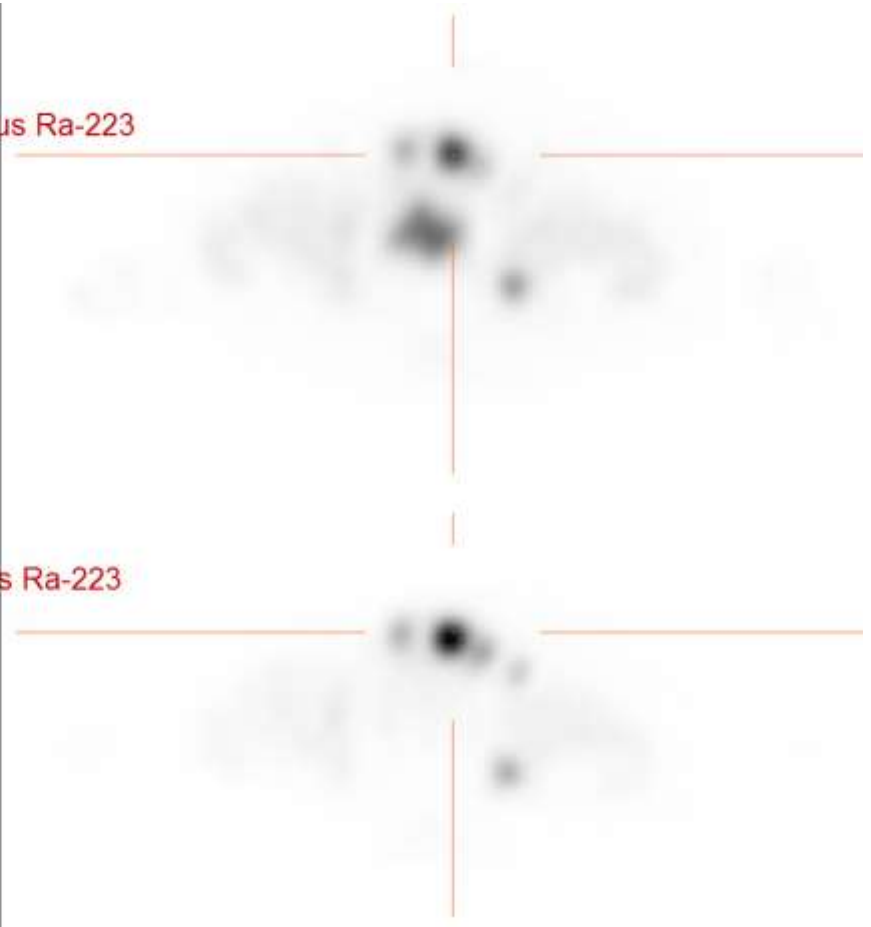
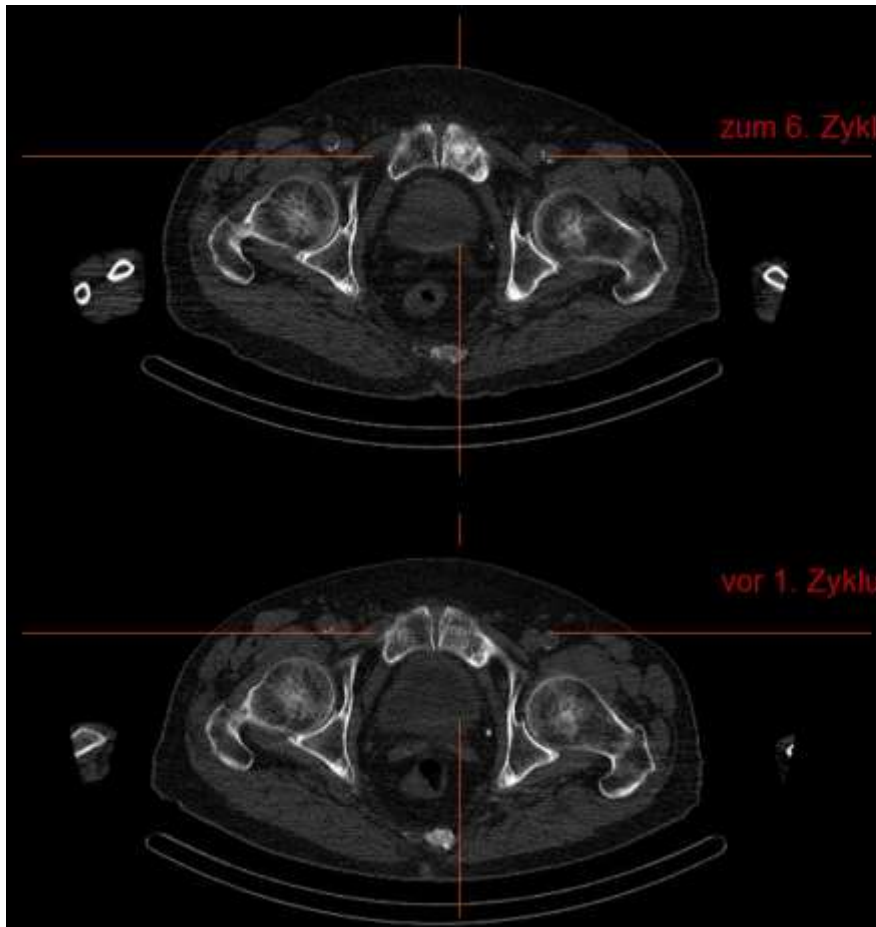


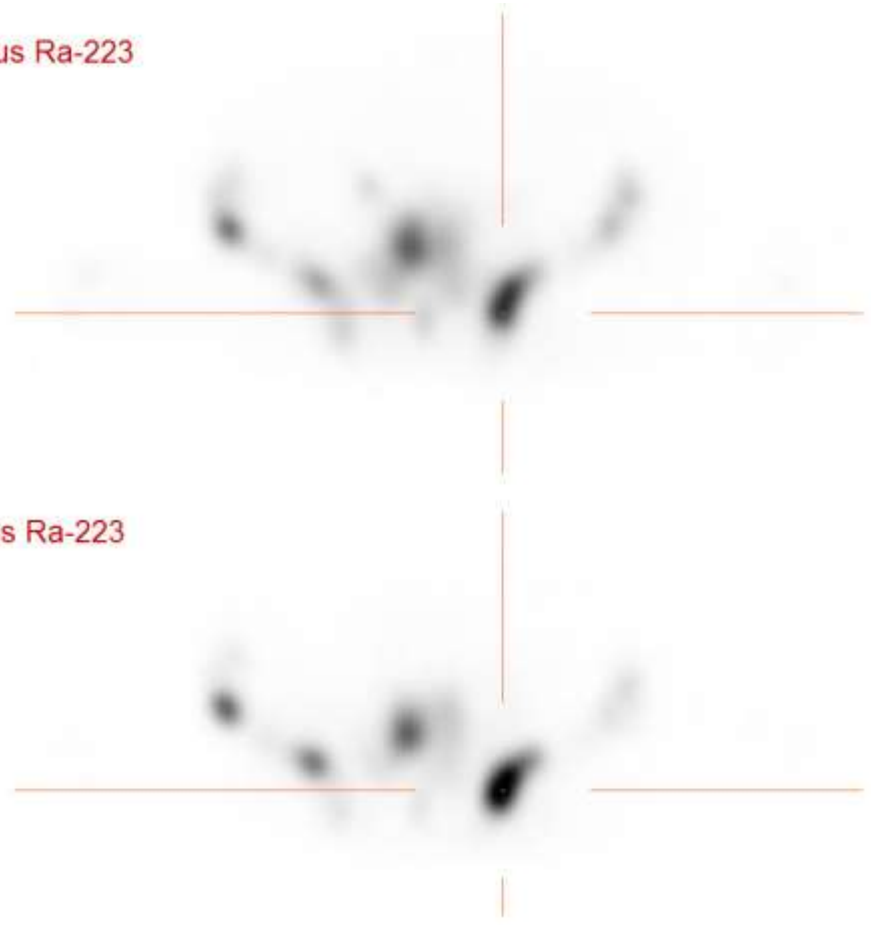
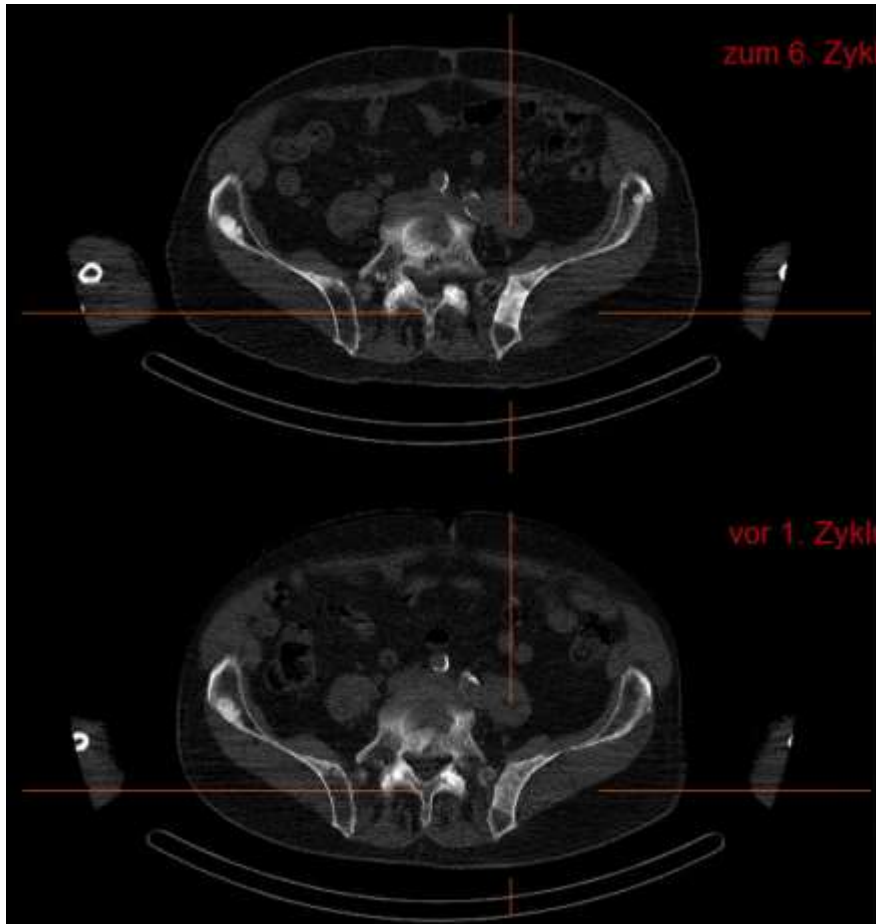
Tc-99m DPD
LDR



PSA

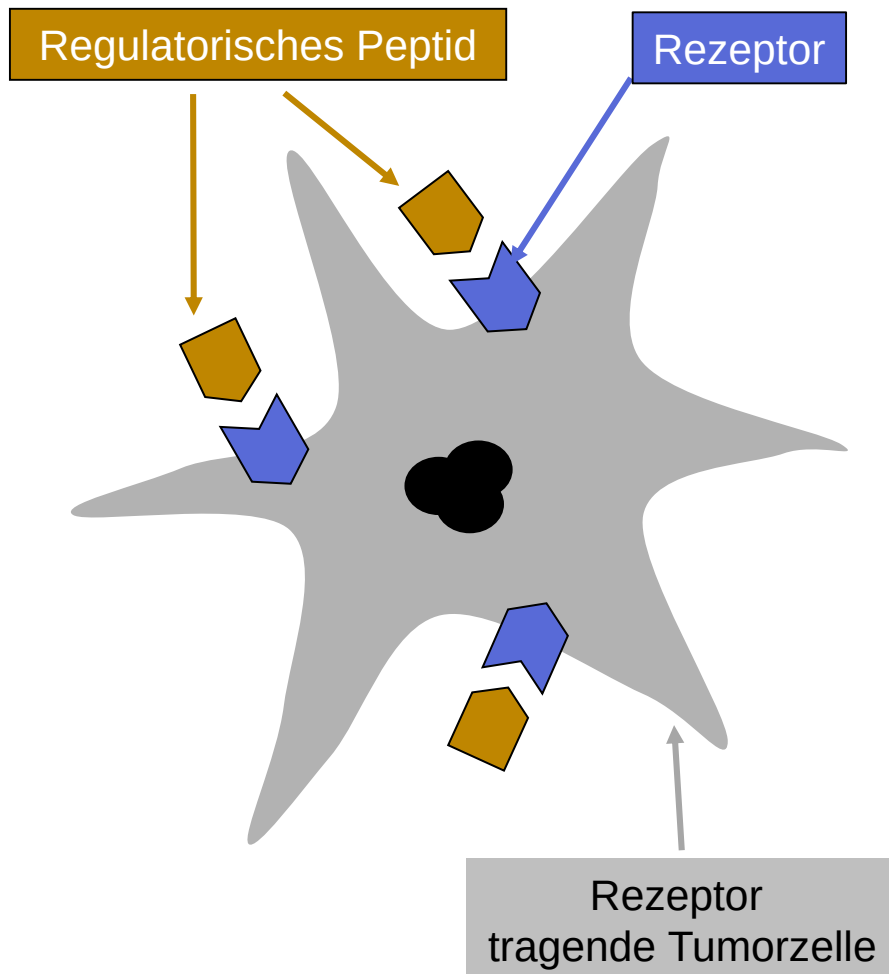






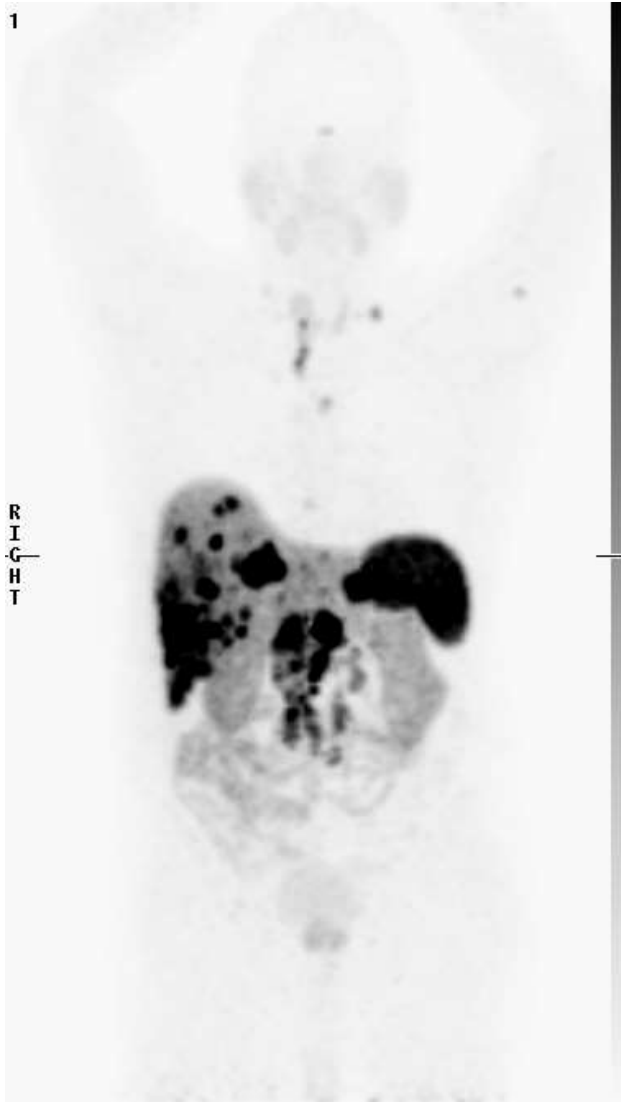
Offene Fragen?





Neuroendokrine Tumore

- Expression von Rezeptorprotein an Zellmembran mit hoher Affinität für regulatorische Peptide
- Rationale für das Rezeptorimaging: Überexpression von Rezeptoren
- Peptide binden an / agieren via transmembranöse Rezeptoren
- Ein wichtiger Weg der Inaktivierung der Peptide ist die Internalisierung, die dazu führt, dass radioaktiv markierte Peptide intrazellulär akkumulieren



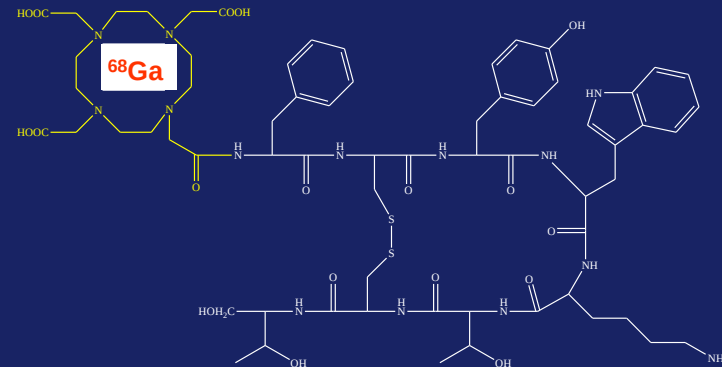
Neuroendokrine Tumore

- Expression von Rezeptorprotein an Zellmembran mit hoher Affinität für regulatorische Peptide
- Rationale für das Rezeptorimaging: Überexpression von Rezeptoren
- Peptide binden an / agieren via transmembranöse Rezeptoren
- Ein wichtiger Weg der Inaktivierung der Peptide ist die Internalisierung, die dazu führt, dass radioaktiv markierte Peptide intrazellulär akkumulieren

Angewandte Methode:

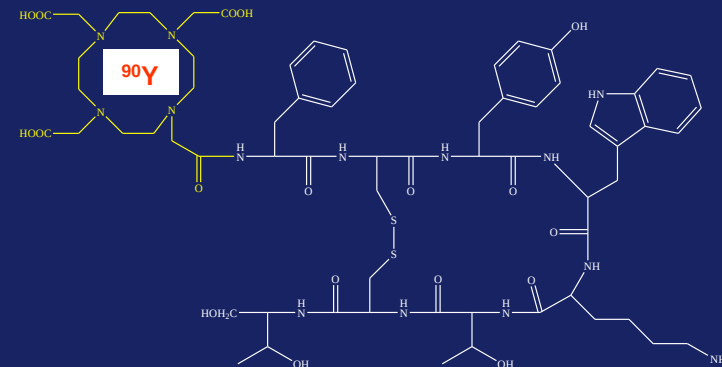
- PET/CT mit Ga-68 DOTA-TATE

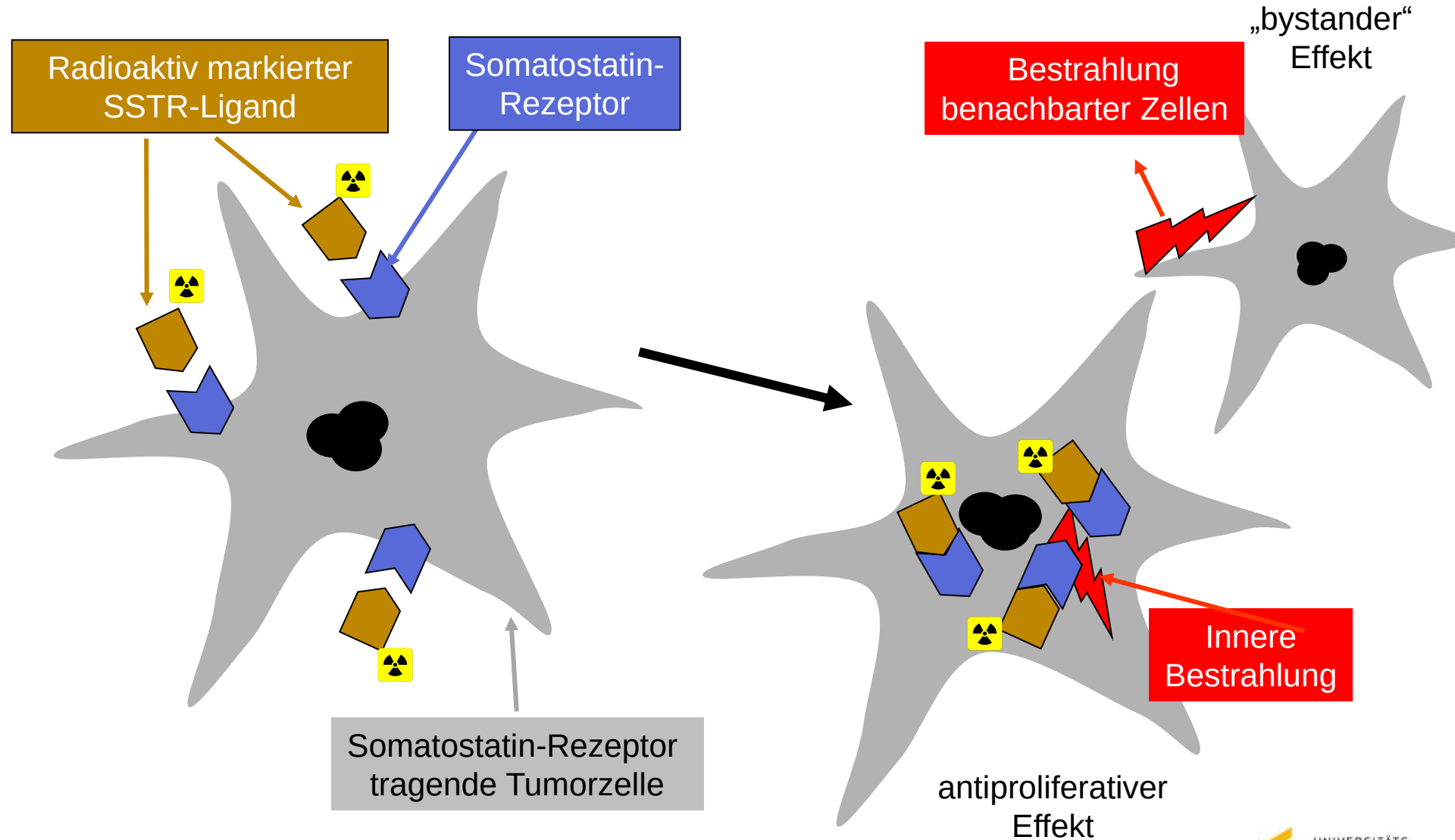
^{68}Ga -DOTATATE



^{90}Y -DOTATATE

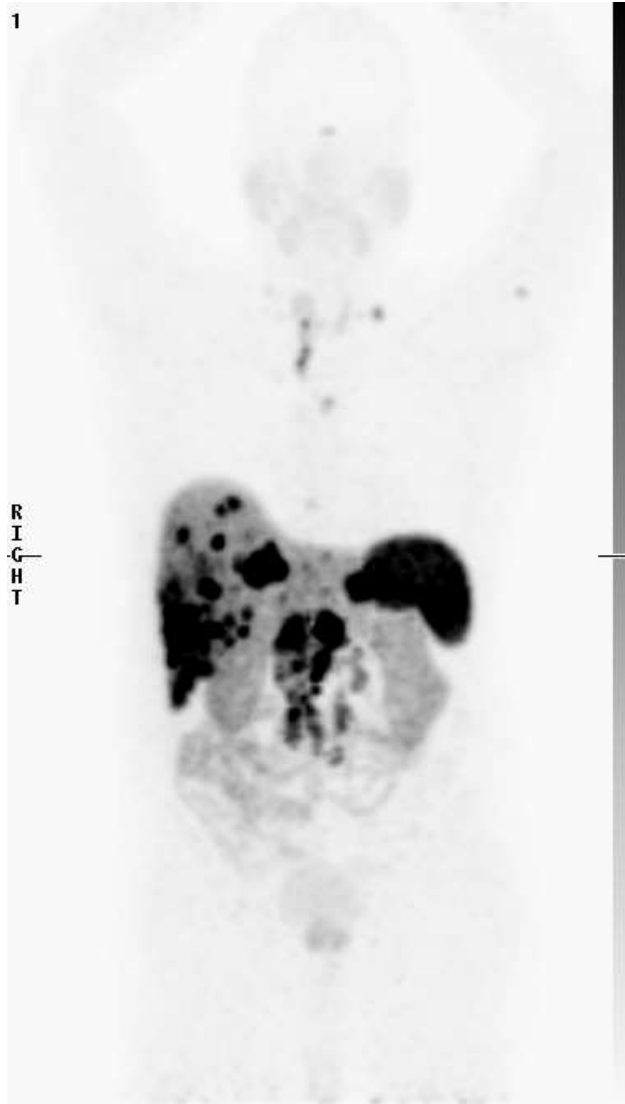
^{177}Lu -DOTATATE



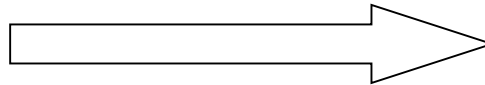


Radionuklidtherapien

60-jähriger Patient mit NET des Pankreas

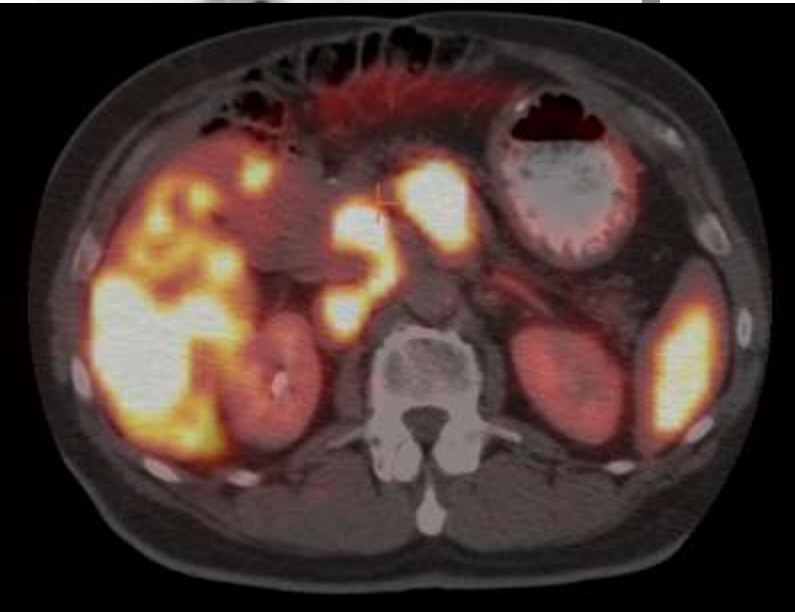
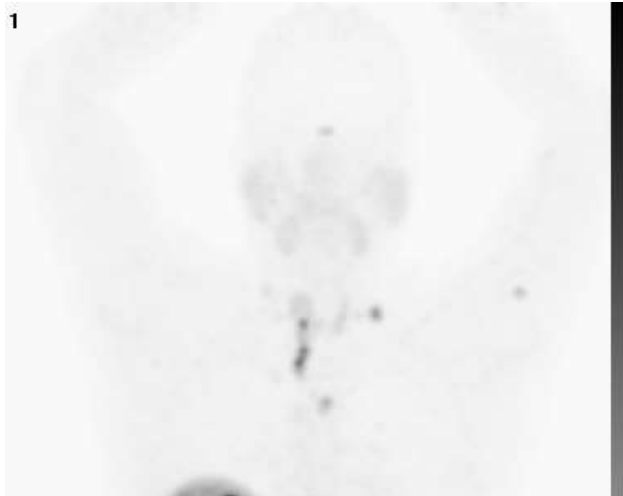


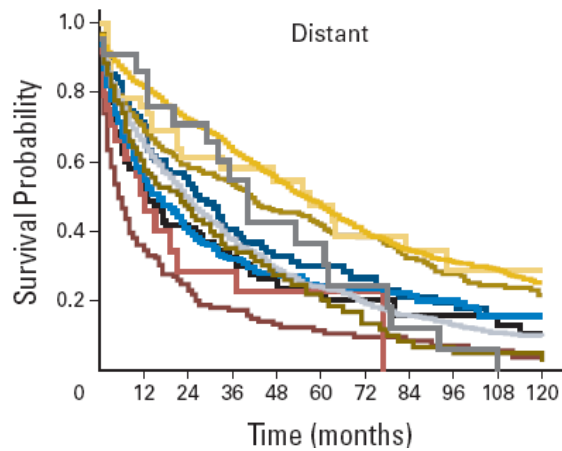
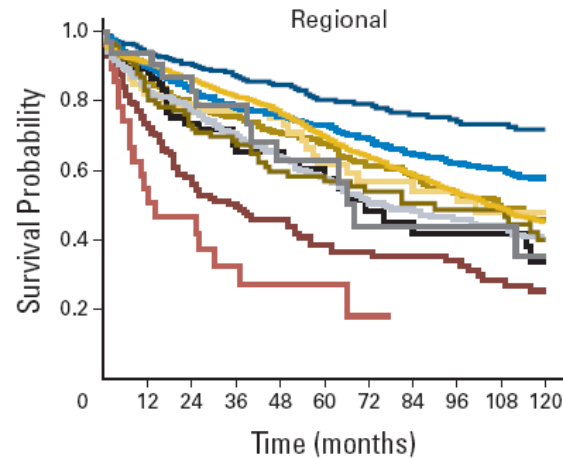
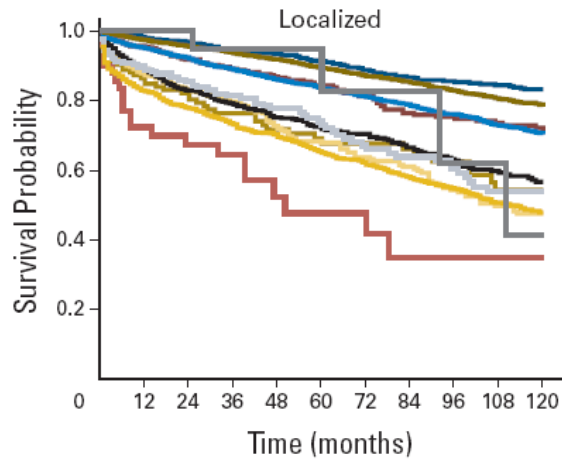
Z.n. 2 x Therapie
mit je 7400 MBq
 ^{177}Lu -DOTATATE



Radionuklidtherapien

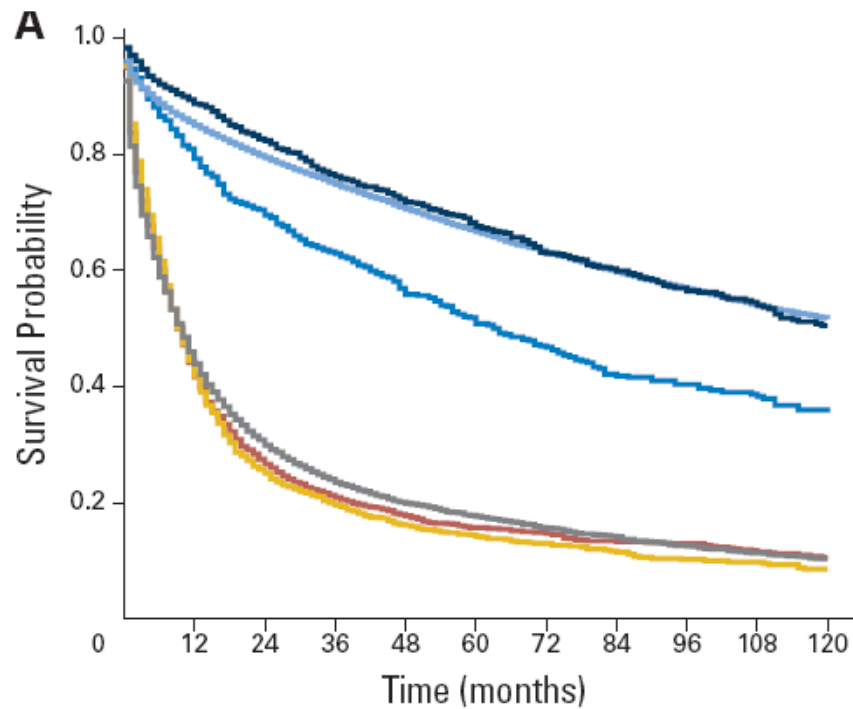
60-jähriger Patient mit NET des Pankreas





Median Survival (months)				
Color	Site	Localized	Regional	Distant
Blue	Appendix	>360	>360	27
Yellow	Cecum	135	107	41
Brown	Colon	261	36	5
Orange	Duodenum	107	101	57
Black	Gastric	154	71	13
Red	Liver	50	14	12
Light Blue	Lung	227	154	16
Grey	Pancreas	136	77	24
Dark Yellow	Rectum	290	90	22
Gold	Small bowel	111	105	56
Light Grey	Thymus	110	68	40

Yao et al., JCO 2008

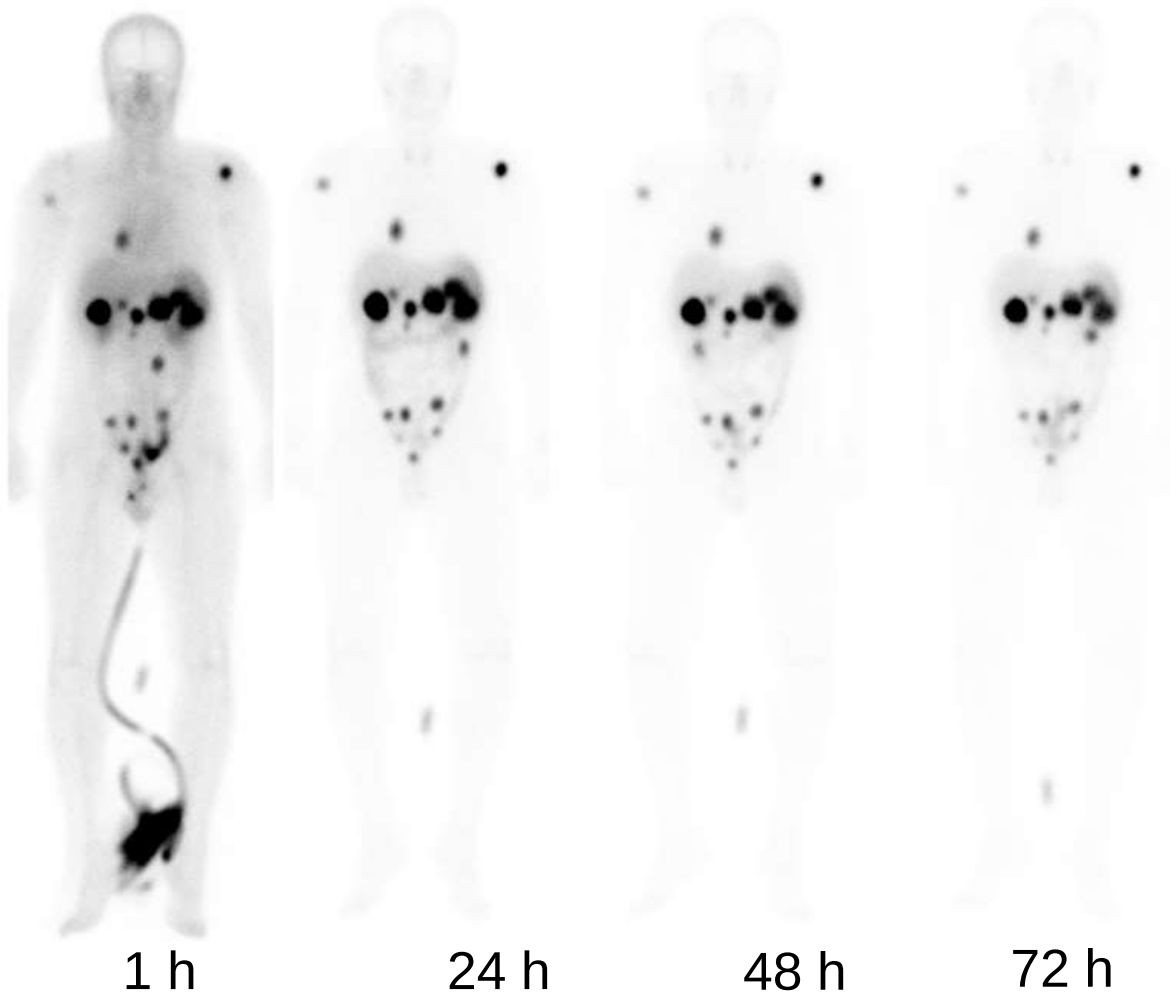


	Median Survival	
	Months	95%CI
■ Carcinoid/islet cell: well-differentiated	124	101 to 147
■ Carcinoid/islet cell: unspecified grade	129	124 to 134
■ Carcinoid/islet cell: moderately differentiated	64	56 to 72
■ Neuroendocrine: poorly differentiated	10	9 to 11
■ Neuroendocrine: anaplastic	10	9 to 11
■ Neuroendocrine: unspecified grade	10	9 to 11

Yao et al., JCO 2008

- Ausreichende Expression von Somatostatinrezeptoren (in PET / Szintigraphie)
- *Ki67* <20%
- Palliative Situation
- Dokumentierter Progress
 - bzw. hohes Risikoprofil (Gewichtsverlust, hepatische Tumorlast)
- Funktionell aktive NET, unter Biotherapie weiter symptomatisch
- Ausreichende Nierenfunktion:
(GFR > 40ml/min; Kreatinin < 1,8 mg/dl, MAG3-Szintigraphie)
- Ausreichende Hämatopoese:
(Thrombozyten > 80 G/l, Leukozyten > 2,5 G/l, Hb > 10 g/dl)
- Somatostatinanaloga absetzen (LAR > 4 Wochen)

- Stationär bis zu 4 Zyklen im Abstand von 10-12 Wochen mit
 - 7400 MBq ^{177}Lu -DOMITATE (Ziel 4 Zyklen)
 - 3700 MBq ^{90}Y -DOMITATE (Ziel 2 Zyklen)
 - Adaptiert an Körperoberfläche
- Co-Infusion von Aminosäurelösungen (Arginin/Lysin) hemmt tubuläre Rückresorption um ca. 40%
- Re-Staging ca. 3 Monate nach Therapie



Ganzkörperszintigraphie

+ SPECT/CT

Tag 1, 2, 3 & 4

- Signifikante Besserung der Lebensqualität
- Signifikante Reduktion der Symptome

Table				
Symptoms (7-point scale: 0-6)	Patients With Baseline Symptoms		Durable Response*	
	No.	%	%	No.
Diarrhea	63	70	60	38/63
Hot flushes	65	72	51	33/65
Abdominal pain	59	66	58	34/59
Nausea/vomiting	35	39	60	21/35
Feeling tired	75	83	47	35/75
Decreased strength	62	69	52	32/62
Heartburn	24	27	54	13/24
Loss of appetite	40	44	55	22/40
Difficulty sleeping	44	49	43	19/44
Muscle/joint pain	47	52	55	26/47
Shortness of breath	35	39	54	19/35
Fever	14	16	64	9/14

Bushnell et al., JCO 2010

- Abfall der Kreatininclearance um:
 - 7,3% pro Jahr bei ^{90}Y -DOTATOC
 - 3,8% pro Jahr bei ^{177}Lu -DOTATATE
- Hypertonus und Diabetes mellitus als Risikofaktoren für eine post-therapeutische Nierenfunktionseinbuße
- Weitere späte Nebenwirkungen:
 - Lebertoxizität (<1%)
 - Myelodysplastisches Syndrom (1%)

Valkema et al., J Nucl Med 2005

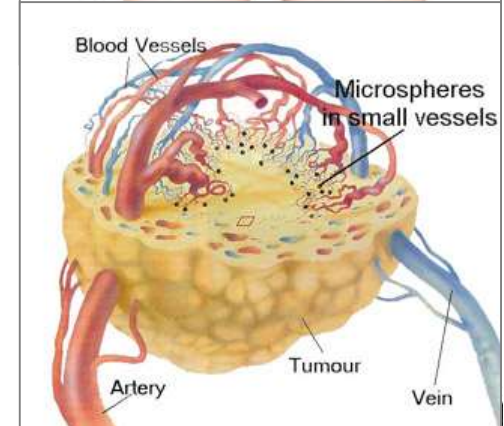
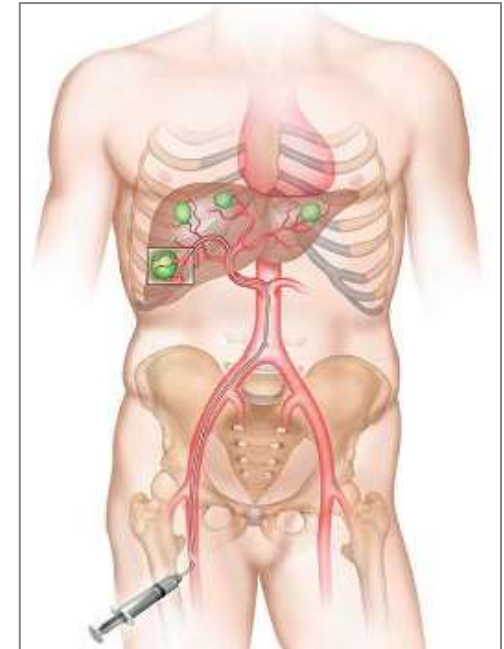
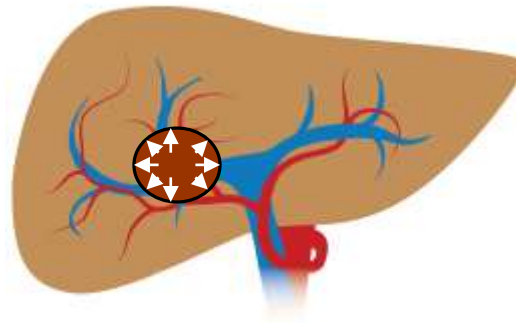
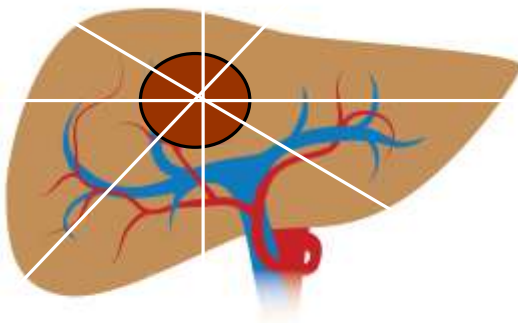
Kwekkeboom et al., JCO 2008

Offene Fragen?



- Transarterielle Embolisation über die A. Hepatica
 - biokompatible, radioaktiv markierte Mikrospären

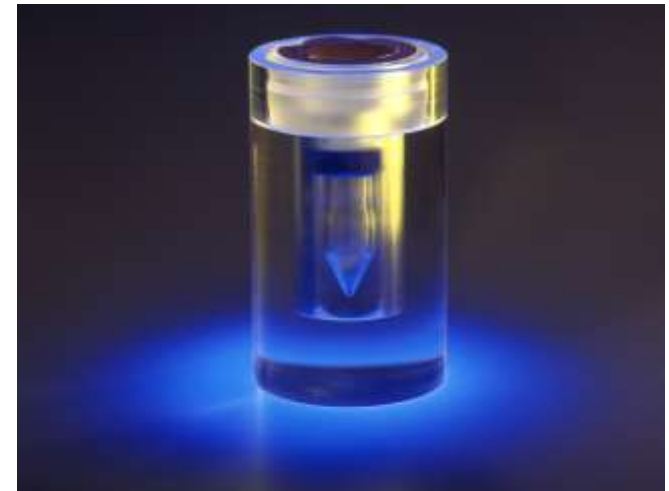
- Hoch selektiver Tumor-Uptake durch Applikation in die Leberarterien:
 - fast ausschließliche arterielle Blutversorgung der Metastasen
 - überwiegende Versorgung des normalen Leberparenchyms durch die V. porta





- Yttrium-90 (^{90}Y)
 - reiner β -Strahler
 - HWZ 64.1 h
 - max. Energie 2.28 MeV, mittl. Energie 0.93 MeV
 - durchschnittliche Reichweite im Gewebe: 3.6 mm (max. 11 mm)

- ^{90}Y -Resin Mikrosphären
 - durchschnittlicher Durchmesser 35 μm (20-60 μm)
 - biokompatibel, inert
 - keine lokale oder systemische Toxizität
 - geringere Aktivität ^{90}Y / Sphäre
 - SIR-Spheres®; Sirtex Medical Europe
- ^{90}Y -Glass Mikrosphären
 - Y-Silikat, unlöslich
 - durchschnittlicher Durchmesser 20-30 μm
 - höhere Aktivität ^{90}Y / Sphäre
 - TheraSphere®; MDS Nordion Kanad



- Palliative Situation
 - Kurative Resektion nicht möglich (aber: down-staging zur Resektion mögliche Option)
 - Abhängig vom Tumor:
 - Versagen der 1. und 2. Linien-CTx (Colorektal-Ca, Mamma-Ca)
 - 1.-2. Linien Therapie (CCC, HCC, NET, Aderhautmelanom)
 - Möglich: Erstlinien-Therapie bei CRC in Kombination mit FOLFOX-CTx

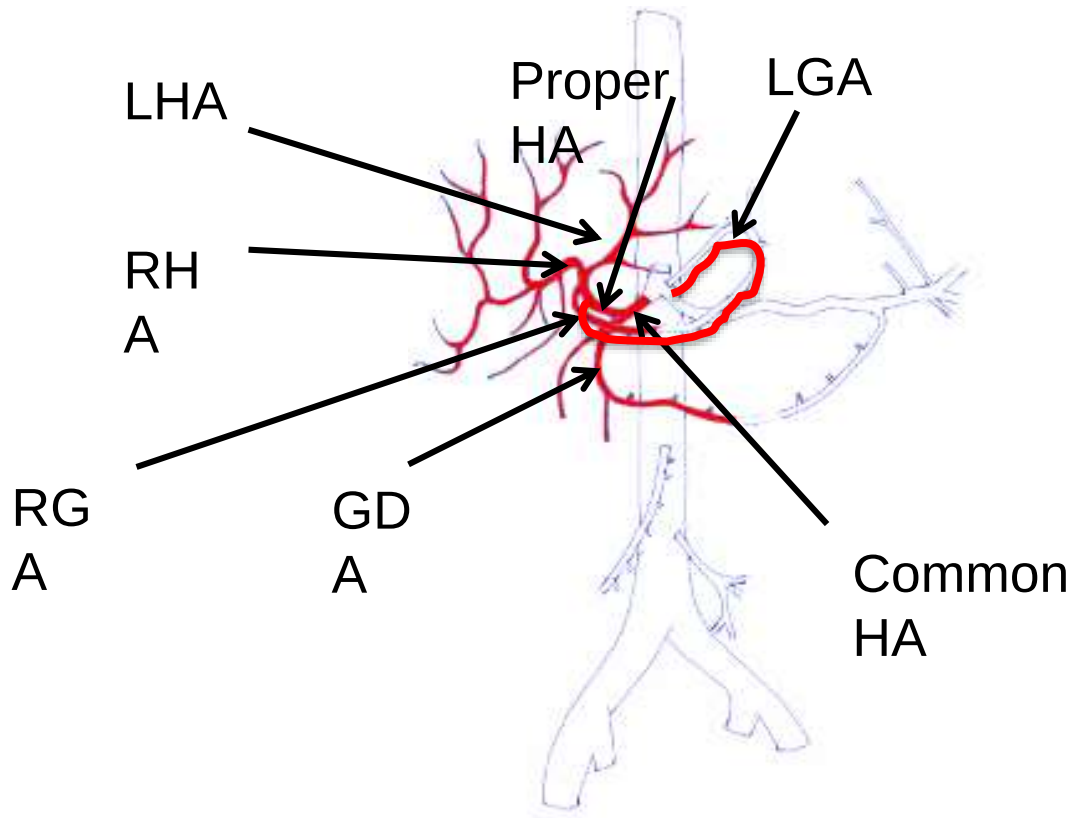
- Erhaltene Leberfunktion
 - Bilirubin ≤ 1.8 (max. 2.0) mg/dl (bei HCC Ausnahmen möglich)
 - (GOT & GPT ≤ 5 x oberer Normbereich)
 - Albumin ≥ 3 mg/dl
 - Normale Blutgerinnung
 - Kein Aszites als Zeichen einer gestörten Leberfunktion
 - (Offene Pfortader)
 - Dominierende Lebermetastasierung
 - Keine vorherige Radiatio der Leber
 - Lebenserwartung > 3 Monate

- (FDG) PET/CT, MRT
 - Quantifizierung hepatischer Tumorbefall
 - Ausmaß der extrahepatischen Metastasierung
 - Pfortader
- Labor
- Angiographie mit ^{99m}Tc -MAA Szintigraphie
 - Anatomie der hepatischen Gefäße
 - Tumervaskularisation
 - Quantifizieren des Leber-Lungen-Shunts
 - Nachweis einer extrahepatischen Aktivitätsdeposition im ^{99m}Tc -MAA SPECT/CT

- Transarterielle Angiographie mit Applikation von [^{99m}Tc]MAA
- Bestimmung des Shunt-Volumen
 - < 10% Ø KI
 - 10% - 20% Dosisreduktion
 - > 20% (BfS > 15%) Ø SIRT
- Ggf. Coiling der A. gastro-duodenalis und anderer aberranter Arterien (A. cystica, A. gastrica dex.)



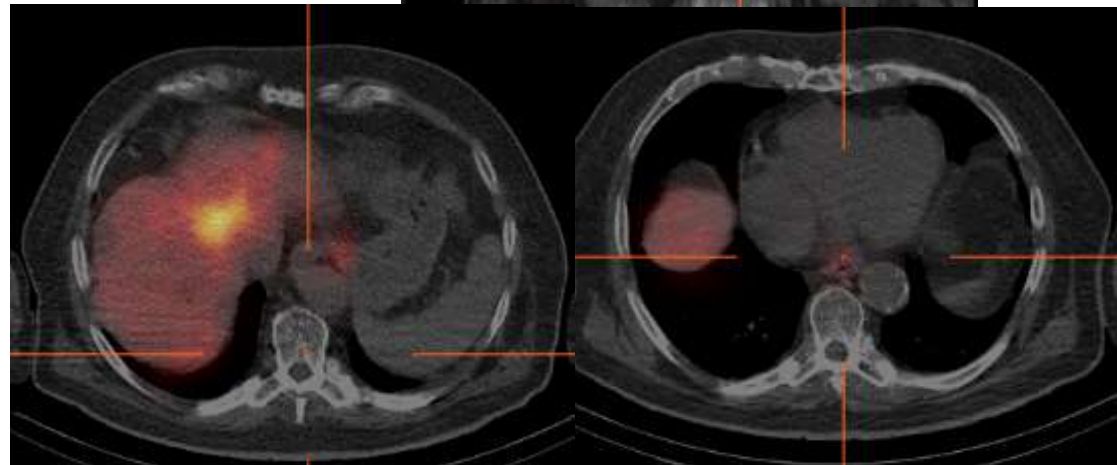
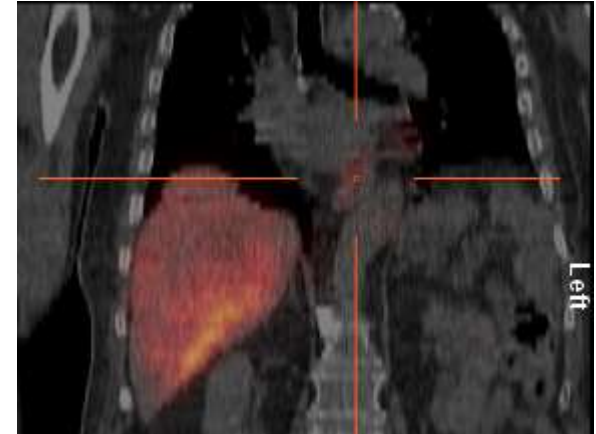
Selective catheterization beyond Common Hepatic Artery bifurcation should be performed using a **microcatheter** to minimize vessel trauma and spasm



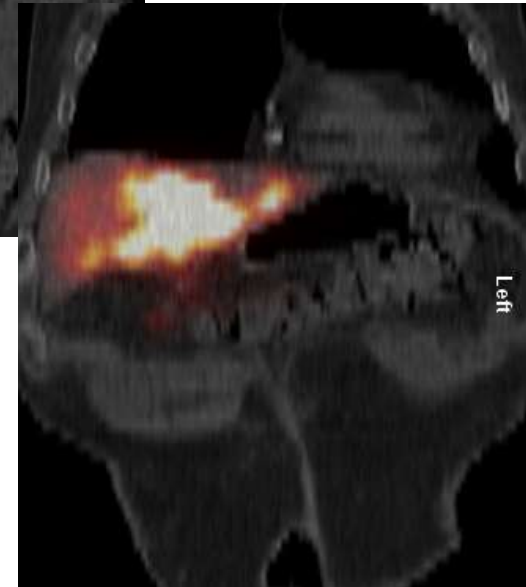
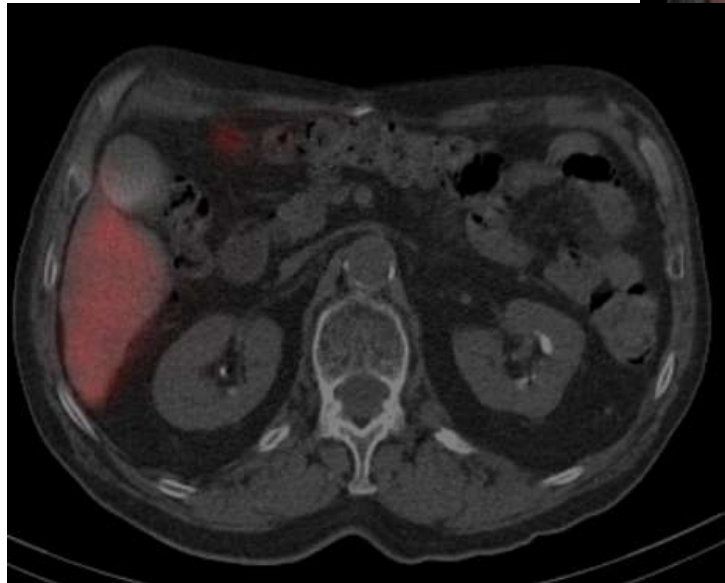
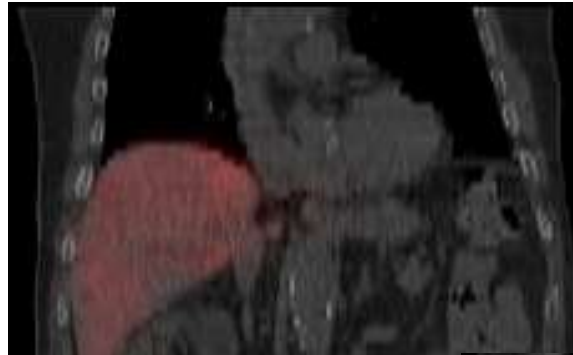
Determine:

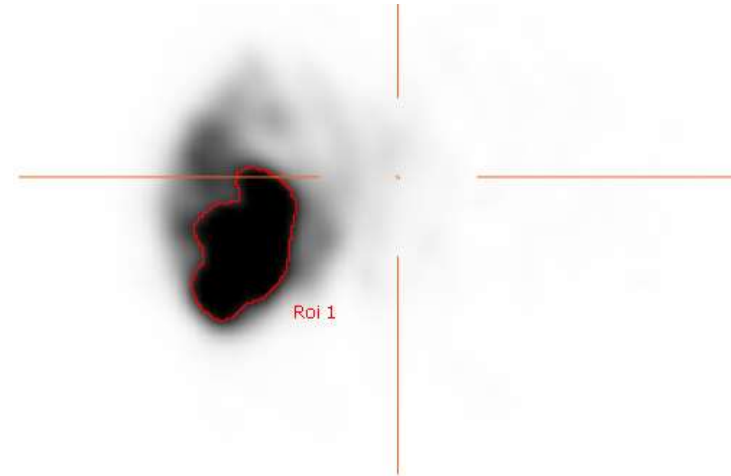
- treatment location
- embolization needs
- flow dynamics

- Hohe diagnostische Sicherheit bei extrahepatischen Shunts
 - Sensitivitätssteigerung:
 - Planar 32%
 - SPECT 41%
 - SPECT/CT 100%
(Ezziddin et al., JNM 2010)
- Beispiel:
dystoper Abstrom in
Kardia und Ösophagus □
Ø SIRT



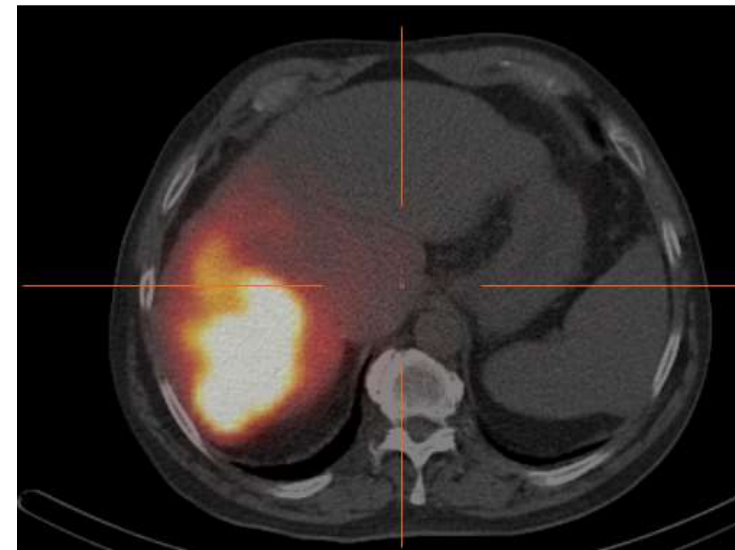
A. falciforme





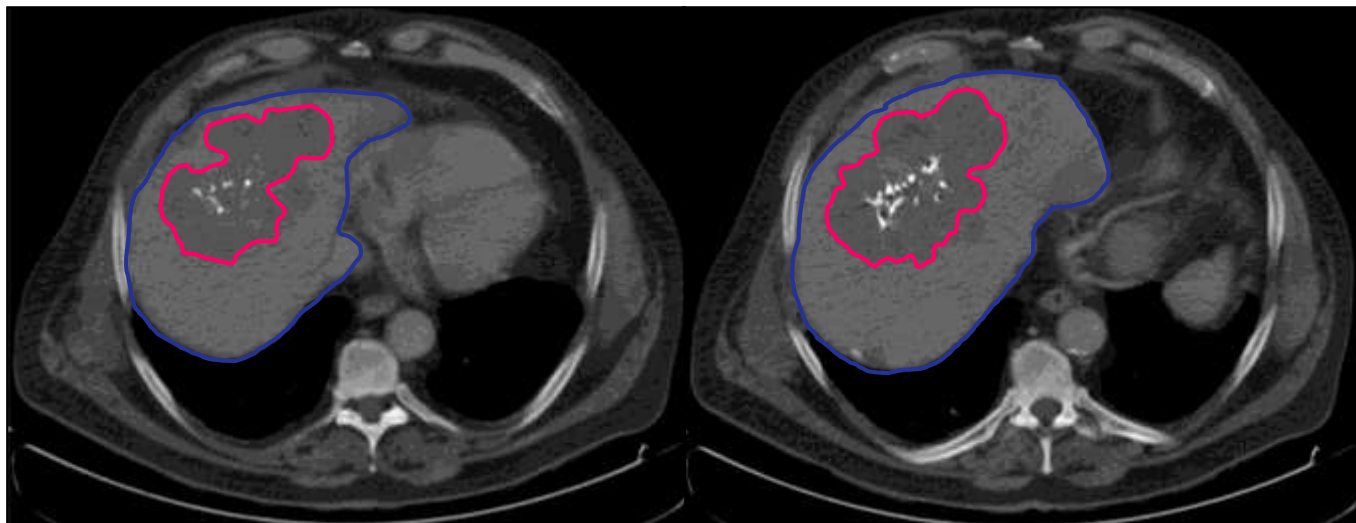
Möglichkeit der Quantifizierung der Tumorspeicherung

→ Dosisberechnung über Partitionsmodell



- Berechnung mittels:
 - Körperoberfläche (KOF) und
 - prozentualer Leberbefall

$$\text{Aktivität (GBq)} = (\text{KOF} - 0.2) + \left[\frac{\text{Leberbefall (\%)}}{100} \right]$$

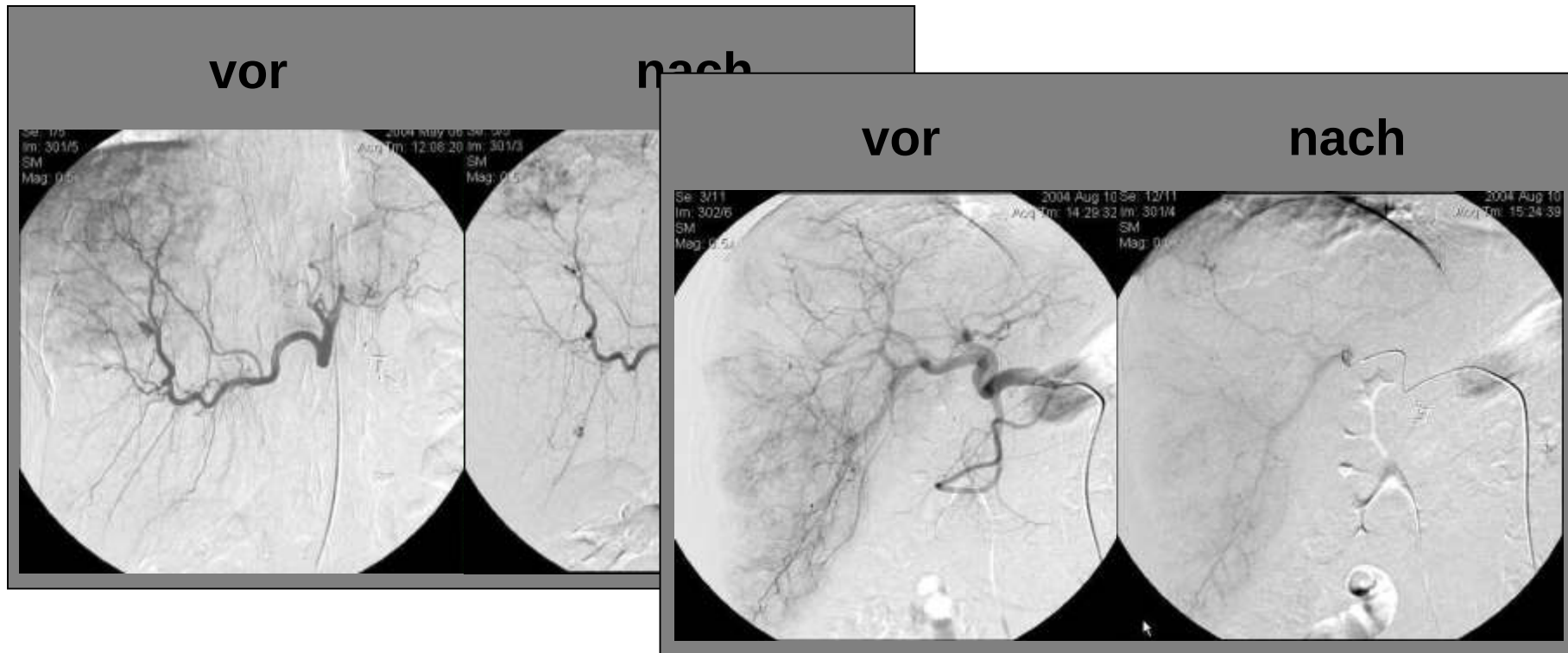


- Vor Applikation:
 - Coiling der A. gastroduodenalis (und optional der A. gastrica dextra / pancreaticoduodenal Äste / A. cystica) um einen dystopen Abstrom in das Duodenum, den Magen, das Pankreas oder die Gallenblase zu vermeiden
- SIRT:
 - Applikation der SIR-Spheres® über einen perkutanen transfemorale Katheter in jeden Leberlappen separat über A. hepatica dextra und sinistra.
 - Pulsatile, vorsichtige Applikation um einen Rückstrom zu vermeiden

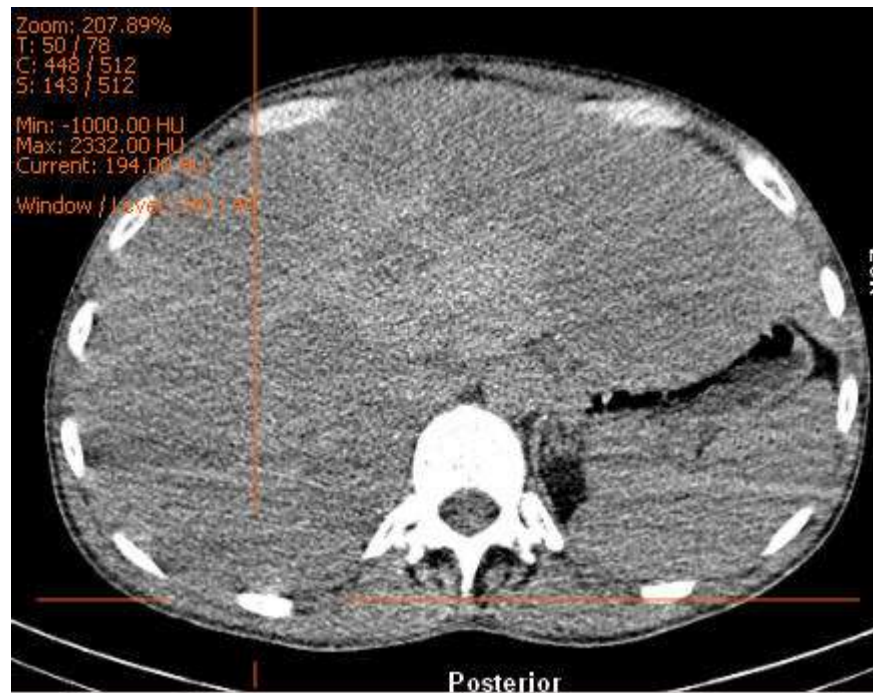
CE-Zertifizierte Applikationseinheit



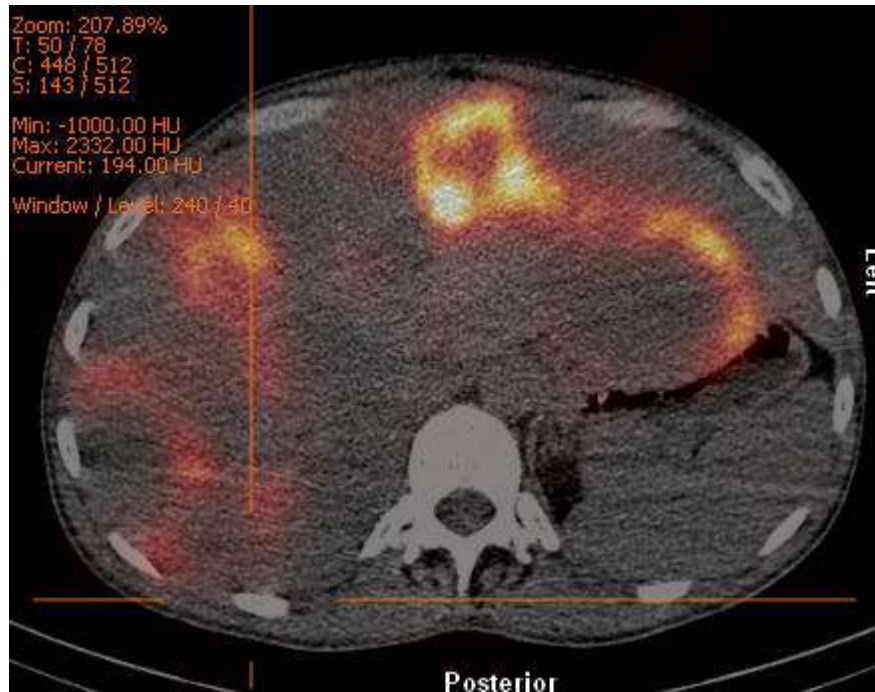
- Gefäßrarefizierung nach SIRT durch den embolisierenden Effekt der SIR-Spheres®



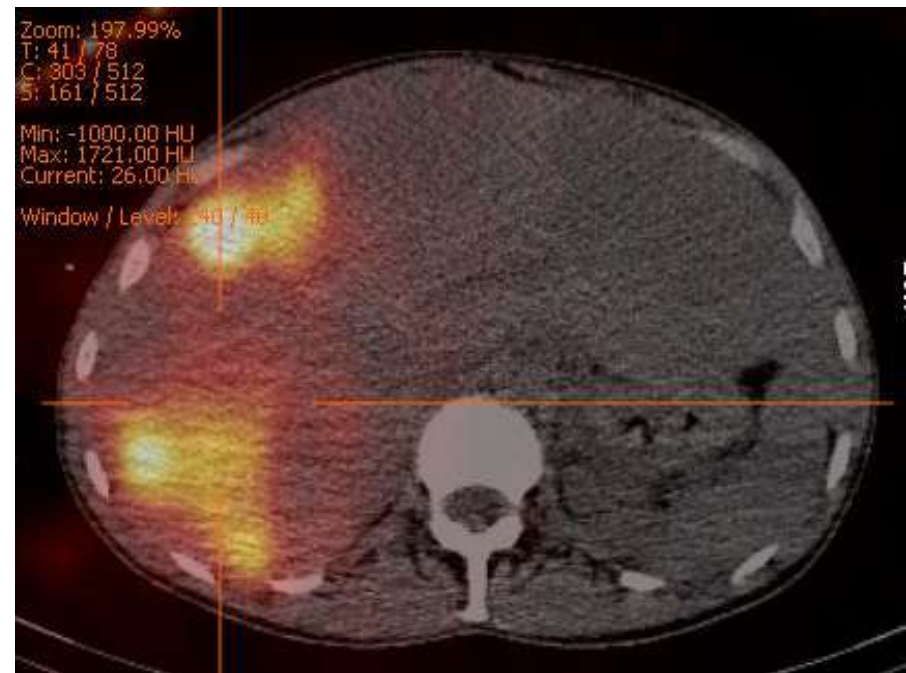
Posttherapie-Scan mit Bremsstrahlen



Posttherapie-Scan mit Bremsstrahlen



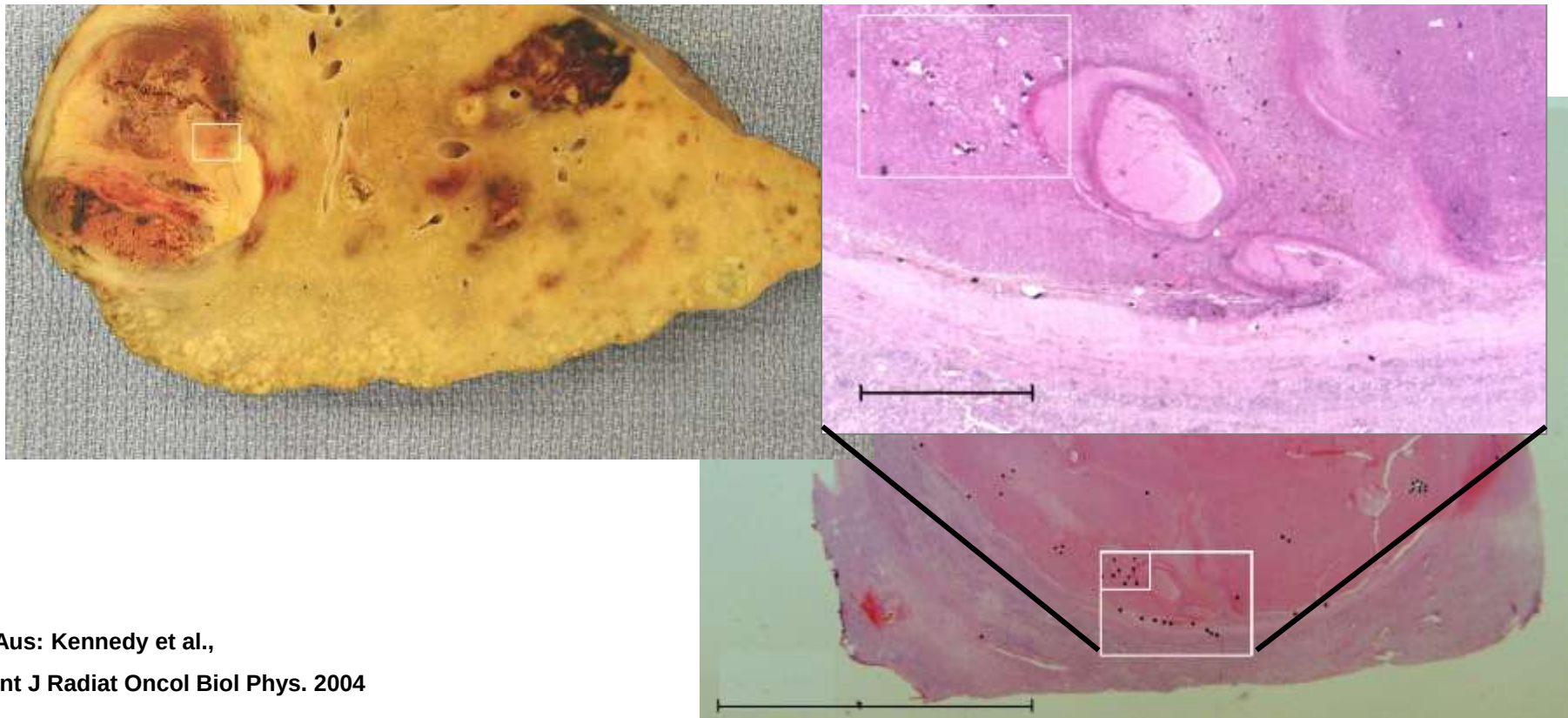
Leber-Lungen-Shunt



Posttherapie-Scan
SIRT des re. Leberlappens

PATHOLOGIC RESPONSE AND MICRODOSIMETRY OF ^{90}Y MICROSPHERES IN MAN: REVIEW OF FOUR EXPLANTED WHOLE LIVERS

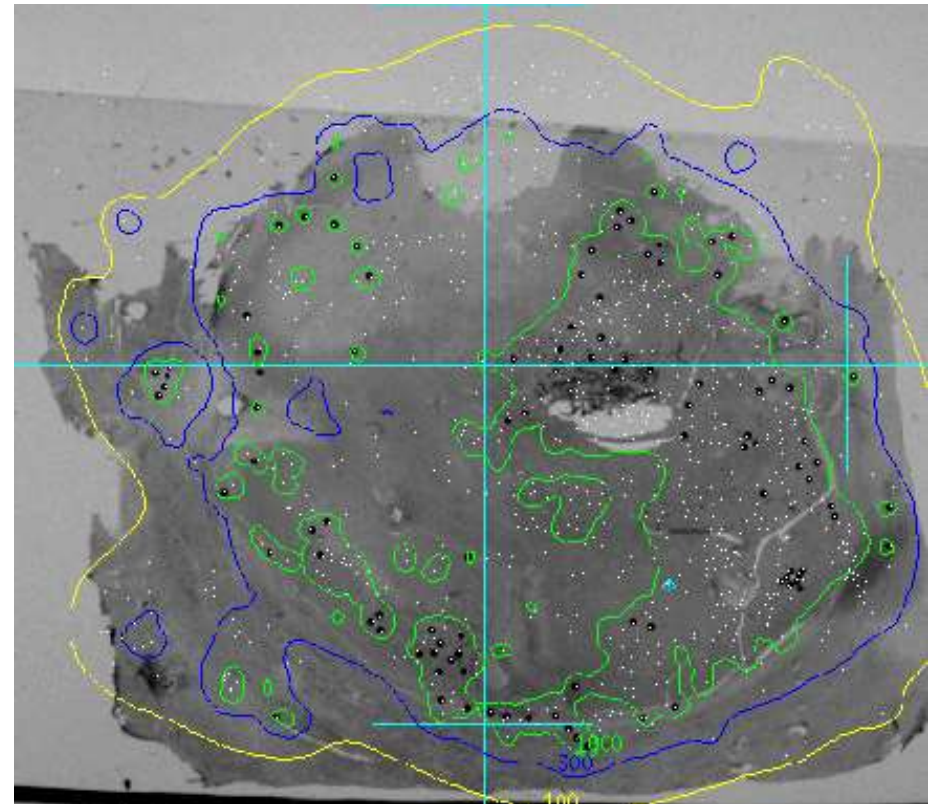
ANDREW S. KENNEDY, M.D.,*[†] CHARLES NUTTING, D.O.,[‡] DOUGLAS COLDWELL, M.D.,[§]
JAMES GAISER, PH.D.,* AND CINTHIA DRACHENBERG, M.D.^{||}

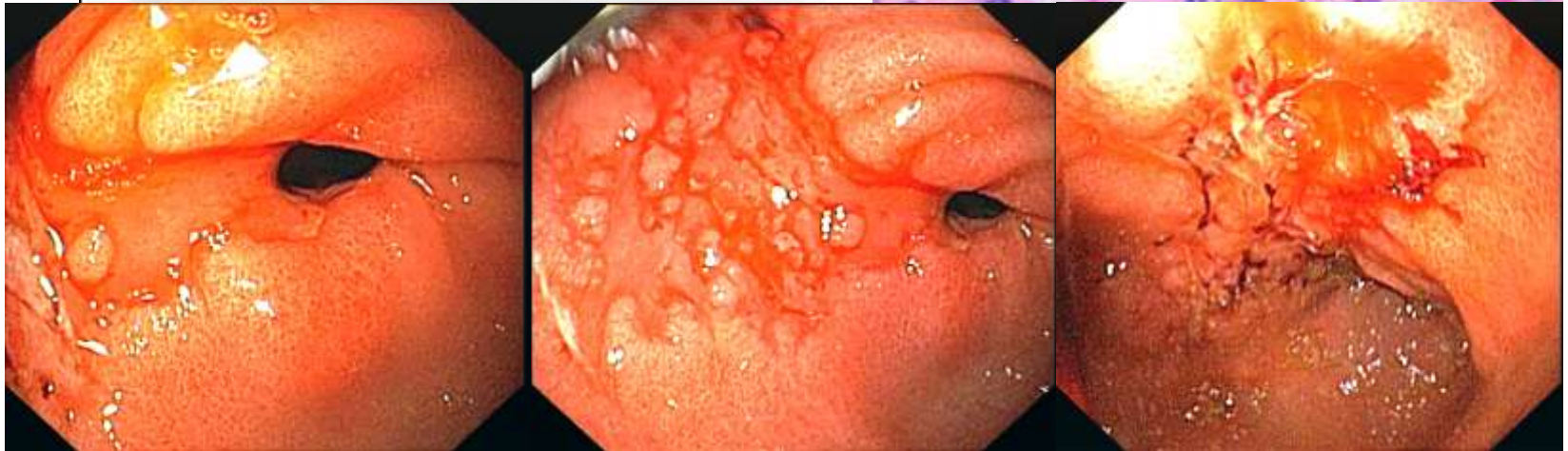
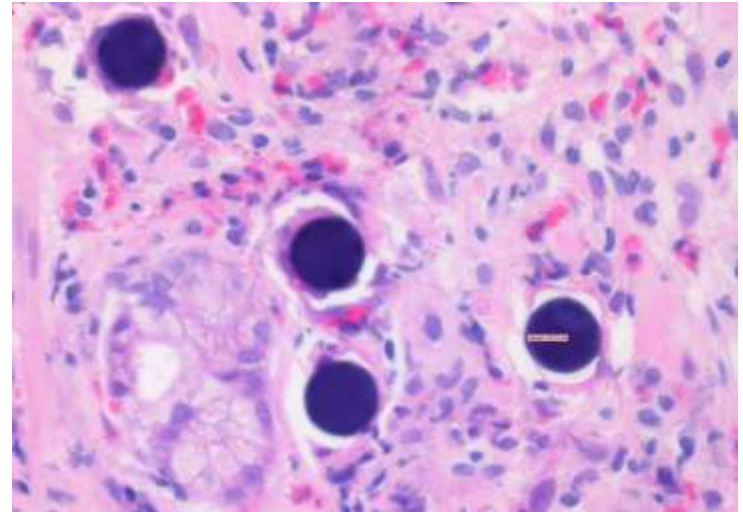
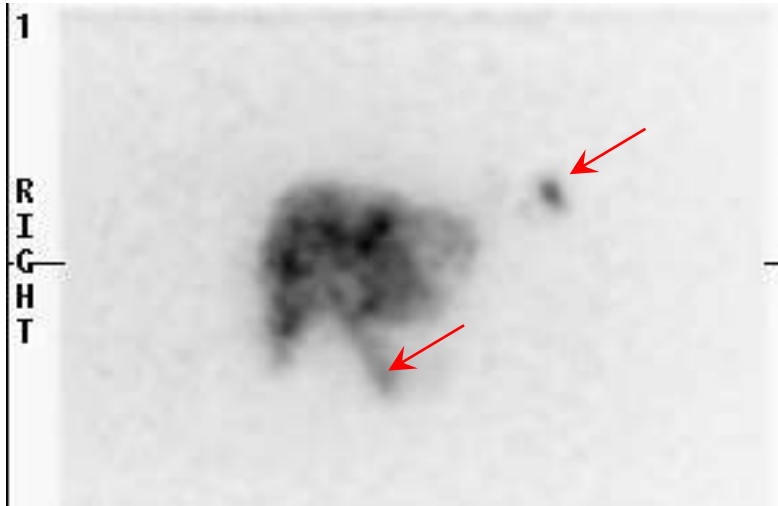


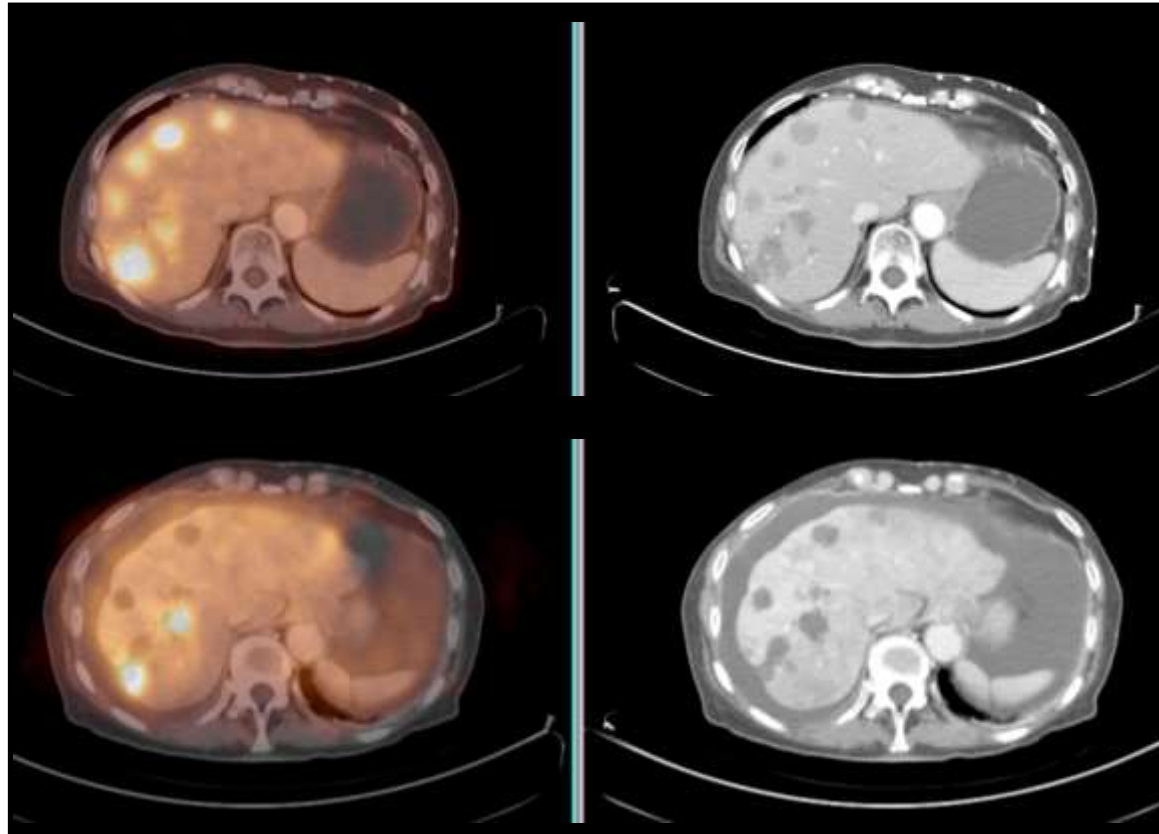
PATHOLOGIC RESPONSE AND MICRODOSIMETRY OF ^{90}Y MICROSPHERES IN MAN: REVIEW OF FOUR EXPLANTED WHOLE LIVERS

ANDREW S. KENNEDY, M.D.,*[†] CHARLES NUTTING, D.O.,[‡] DOUGLAS COLDWELL, M.D.,[§]
JAMES GAISER, PH.D.,* AND CINTHIA DRACHENBERG, M.D.^{||}

- Isodosen im Tumor:
Kurven: 1000 Gy und 300 Gy
- Rascher Abfall der Dosis ab 4 mm Entfernung von der höchsten Tumordosis
- Keine wesentliche Hepatitis in 8 mm Entfernung vom Tumor







03/07: Bili: 1.2

AP: 605

CEA: 1124

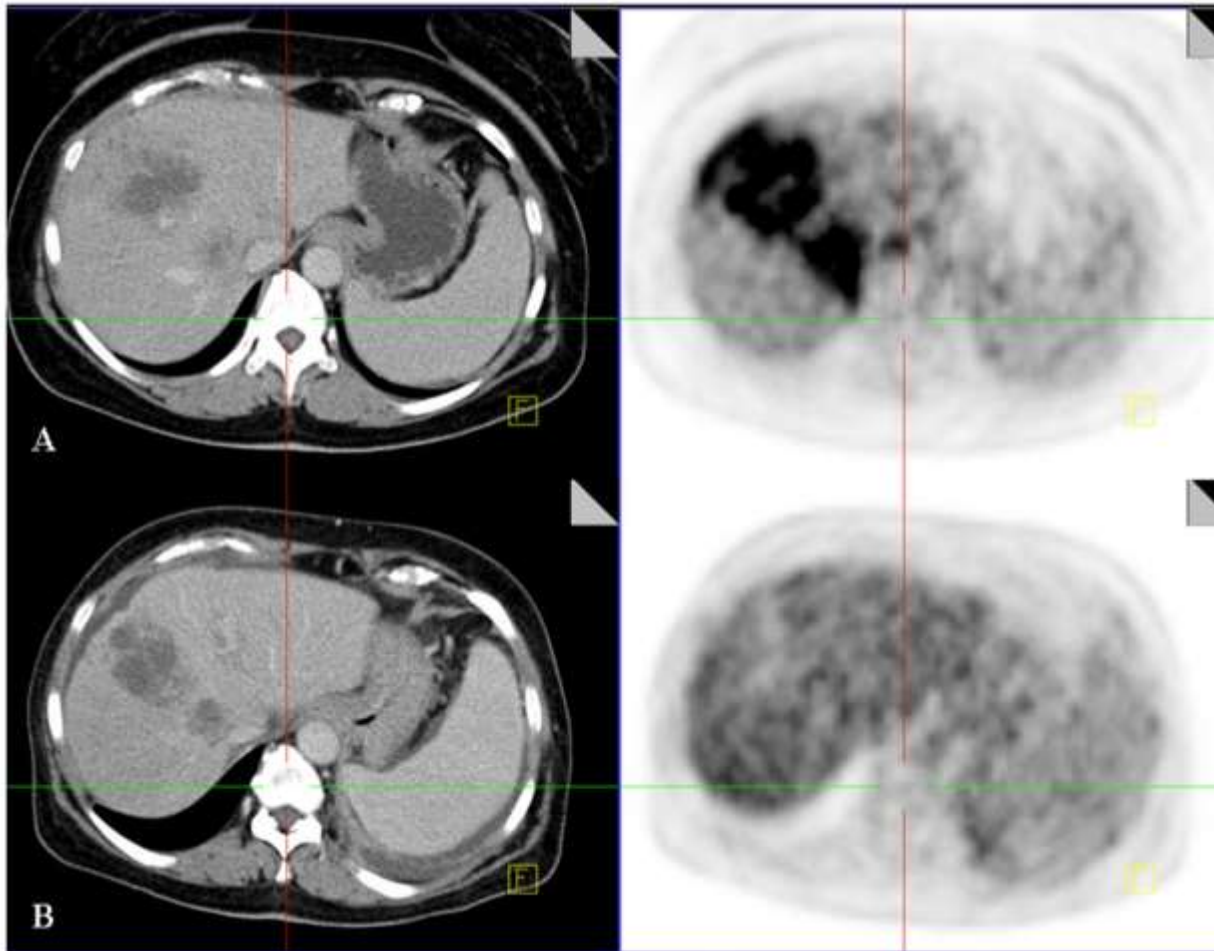
CA19-9: 2863

06/07: Bili: 7.9

AP: 845

CEA: 198

CA19-9: 344



vor SIRT

nach SIRT

CRC,
Leberteilresektion,
Chemotherapie,
RFA



CEA

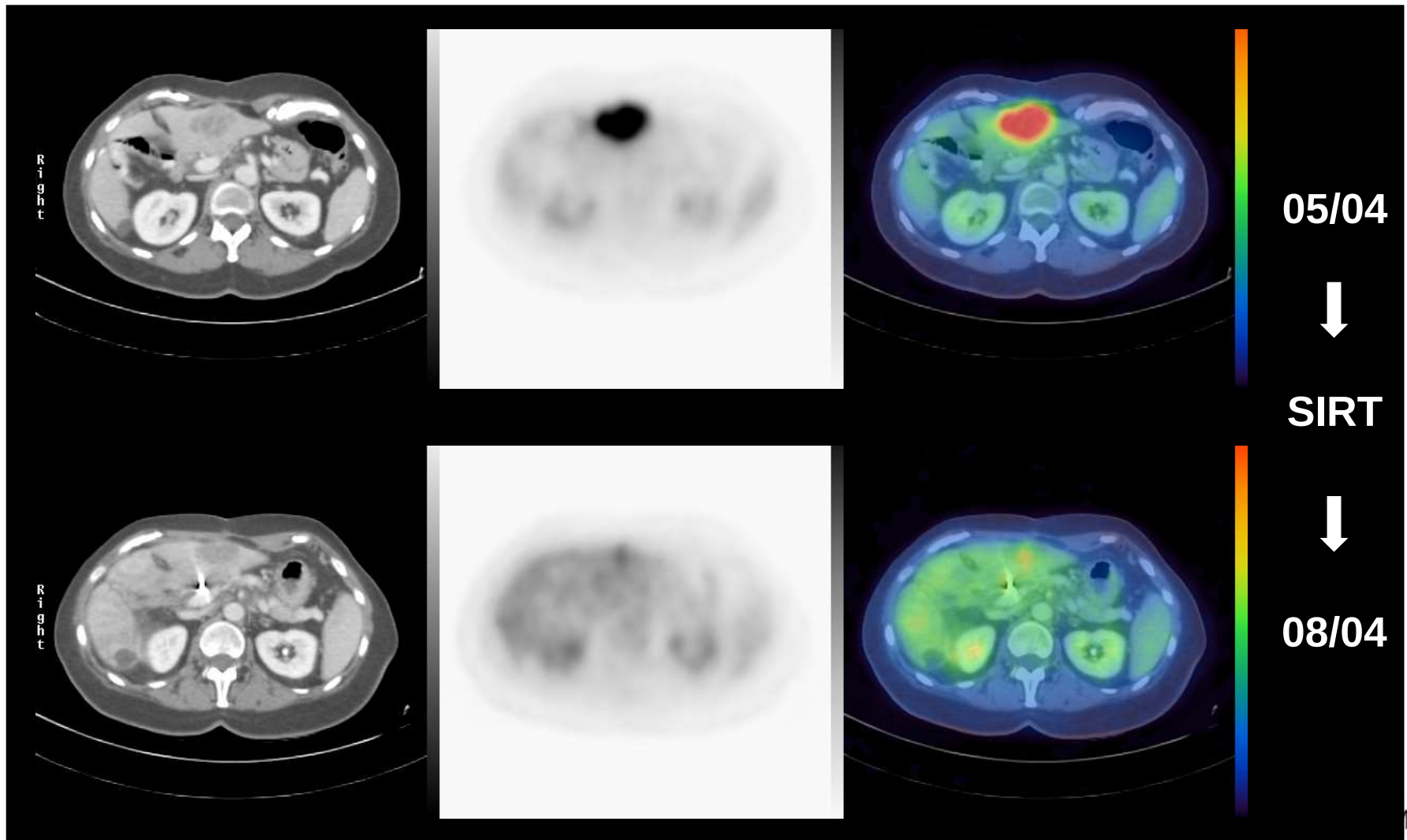
05/04
21

SIRT
05/04

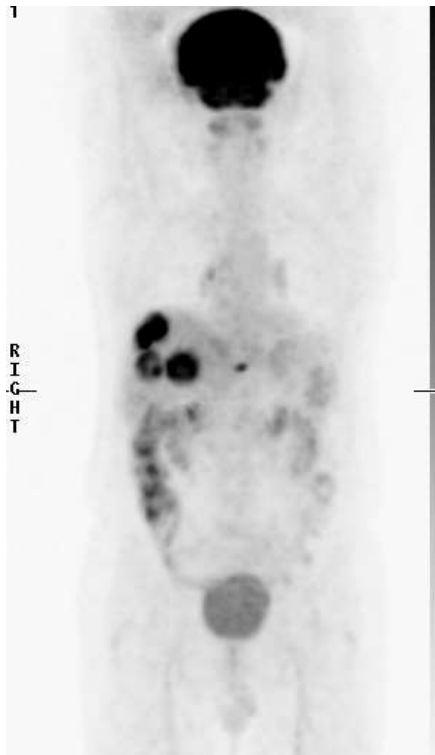


08/04
2.7

(< 3 ng/ml)



Sigma-Ca, Z.n. Chemotherapie



09/04

CEA 986

CA 19-9 56

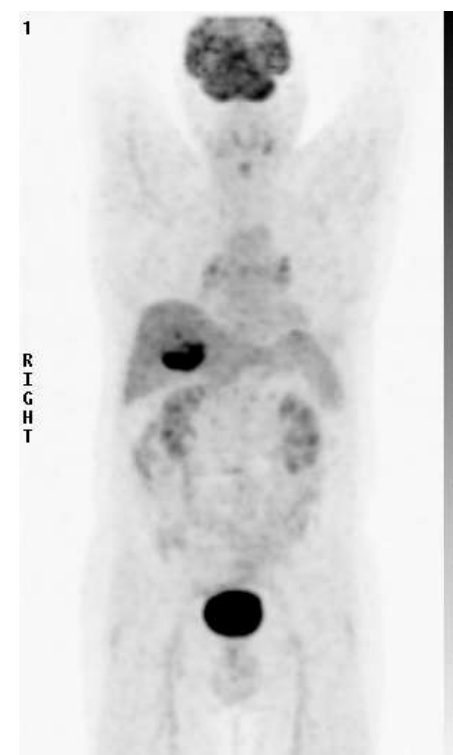
SIRT
09/04



11/04

110

98



03/05

115 (< 3 ng/ml)

79 (< 28 U/ml)

Investigator	n	Treatment	ORR	SD	TTP	Survival
Kennedy	208 [‡]	SIR-Spheres responders	35.5%*	55%	7.2 mo	10.5 mo
		non-responders/controls	na	na	na	4.5 mo
Jakobs	41 [‡]	SIR-Spheres	17%	61%	5.9 mo	10.5 mo
Cosimelli	50	SIR-Spheres	24%	24%	4 mo	13 mo

statistically significant data [‡] retrospective data; * 90% by CEA, CT or PET; na: not applicable

Kennedy et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; **65**: 412–25.

Jakobs et al. *ASCO GI Symposium* 2007; Abs 492.

Cosimelli et al. *2nd European Symposium on Liver-Directed Cancer Therapies using Microspheres* 2008.

- SIRT ist eine lokale Therapieform mit akzeptabler Toxizität, die das Überleben verlängert
- Momentan wird die SIRT meist als „salvage therapy“ nach Versagen der 2nd to 4th line Chemotherapien eingesetzt
- Immer mehr Literatur belegt den Nutzen der SIRT bei Lebermetastasen von CRC, Mamma-Ca und NET. Andere Indikationen vielversprechend (Pankreas-Ca, Melanom etc.)
- Randomisierte, prospektive Studien zum Vergleich der SIRT als 1st and 2nd line Therapie alleine und in Kombination mit anderen Therapien, v.a. systemische oder lokale Chemotherapie sind in Vorbereitung



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit



Prof. Dr. Christian la Fougère
Abteilung für Nuklearmedizin & Klinische Molekulare Bildgebung
christian.lafougere@med.uni-tuebingen.de