

Aus der Medizinischen Kernklinik und Poliklinik
des Universitätskrankenhauses Hamburg - Eppendorf
Direktor Prof. Dr. med. H. Greten

**Therapie von Xenotransplantaten humaner gastrointestinaler
Karzinome mit einer Kombination von intratumoraler
Radioimmuntherapie (^{131}J -MAK BW 431/26) und systemischer
Chemotherapie (Mitomycin C)**

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg vorgelegt von

Gabriele Pohlmann
aus Kassel
Hamburg, 2000

Angenommen von dem Fachbereich Medizin
der Universität Hamburg am: 10.April 2001

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches Medizin
der Universität Hamburg:

Dekan: Prof. Dr. H.-P. Leichtweiß

Referent: Prof. Dr. R. Klapdor

Korreferent: Prof. Dr. M. Clausen

Inhaltsverzeichnis

Liste der verwendeten Abkürzungen.....	4
1. Einleitung.....	5
1.1 Allgemeines.....	5
1.2 Allgemeine Vorbemerkungen.....	7
1.2.1 Mitomycin C.....	7
1.2.2 Radioimmunszintigraphie.....	9
1.2.3 Radioimmuntherapie.....	9
1.2.4 Intratumorale Therapien.....	11
1.2.4.1 Alkohol intratumoral.....	12
1.2.4.2 Radioimmuntherapie intratumoral.....	14
1.2.5 CEA.....	16
1.2.6 Nacktmausmodell.....	17
2. Material und Methode.....	19
2.1 Tiere	19
2.2 Karzinome.....	19
2.3 Transplantation.....	20
2.4 Nacktmausmodell im Experiment.....	21
2.5 .Verwendete Substanzen.....	23
2.6 Experimentelles Design.....	23
2.6.1 Kurzzeitexperimente.....	23
2.6.2 Langzeitexperiment.....	24
2.6.3 Szintigraphie.....	24
2.6.4 Pathologische Anatomie.....	25
2.7 Auswertung.....	26
2.7.1 Körpergewichts- und Volumenbestimmung	26
2.7.2 Auswertung der szintigraphischen Daten.....	28
2.7.3 Tumor/Blut und Tumor/Organ - Relationen.....	32

3. Ergebnisse.....	33
3.1 Tumorsensitivität (Parameter Tumolvolumen) von intraperitonealer Gabe von Mitomycin C im Vergleich zu einmaliger intratumoraler ¹³¹ J-MAK BW 431/26 Applikation im Kurzzeitexperiment.....	34
3.2 Tumorsensitivität (Parameter Tumolvolumen) nach einmaliger intraperitonealer Gabe von Mitomycin C im Vergleich zu einmaliger intratumoraler ¹³¹ J-MAK BW 431/26 Applikation im Langzeitexperiment.....	38
3.3 Tumorsensitivität (Parameter Tumolvolumen) von dreimaliger intraperitonealer Gabe von Mitomycin C im Vergleich zu dreimaliger intratumoraler ¹³¹ J-MAK BW 431/26 Applikation im Langzeitexperiment.....	40
3.4 Toxizität der eingesetzten Substanzen (Parameter KG).....	42
3.5 Kinetik des einmalig intratumoral applizierten ¹³¹ J-MAK BW 431/26.....	44
3.6 Tumor/Blut; Tumor/Leber, Tumor/Darm Relation als Parameter für die Antikörperbindung.....	45
3.7 Vergleich der noch im Tumor vorhandenen Radioaktivität zu möglicher Tumorregression.....	48
3.8 Einfluß von Mitomycinapplikation vor bzw. nach intratumoraler Antikörperapplikation	48
 4. Diskussion.....	 49
5. Zusammenfassung.....	64
6. Literaturverzeichnis.....	65
7. Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen.....	79
8. Danksagung.....	80
9. Lebenslauf.....	81
10. Erklärung.....	82
11. Anhang	83
11.1 Anhang A Körpergewichtsveränderung und Volumenindex.....	84
11.2 Anhang B Zeitlicher Verlauf der intratumoral applizierten Aktivität.....	166
11.3 Anhang C Tumor / Blut / Organrelationen.....	177

Liste der in dieser Arbeit verwendeten Abkürzungen

E	EINHEITEN
I.P	INTRAPERITONEAL
I.T.	INTRATUMORAL
KG	KÖRPERGEWICHT
ROI	REGION OF INTEREST
RWR	RELATIVE WACHSTUMSRATE
SD	STANDARD DEVIATION / STANDARDABWEICHUNG
SEM	STANDARD ERROR OF MEAN / STANDARDFEHLER DES MITTELS
TAA	TUMORASSOZIIERTES ANTIGEN
TDZ	TUMORVERDOPPLUNGSZEIT
CEA	CARCINOEMBRYONALES ANTIGEN
MAK	MONOKLONALER ANTIKÖRPER

1. Einleitung

1.1 Allgemeines

Gastrointestinale Karzinome gehören zu den häufigsten malignen Erkrankungen. Kolorektale Karzinome nehmen in dieser Gruppe die Spitzenstellung ein, gefolgt von Magen- und Pankreaskarzinomen. Zwar konnten in den letzten 20 Jahren erhebliche Fortschritte in der Diagnostik der malignen gastrointestinalen Tumorerkrankungen erzielt werden, leider sind bislang jedoch nicht die erhofften therapeutischen Fortschritte zu verzeichnen. Wesentliche Gründe für die häufig spät diagnostizierte Tumorerkrankung sind das Fehlen spezifischer Frühsymptome sowie die untere Nachweisgrenze von Tumoren für die invasiven und nicht invasiven Untersuchungsverfahren wie Laproskopie und Computertomographie, die nach wie vor bei 1,5 bis 2 cm liegt. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnostik zeigen fast die Hälfte aller Pankreaskarzinome Lebermetastasen, ca. 60 % aller kolorektalen Karzinome werden als T 3 Tumor klassifiziert [12]. Sogar Frühkarzinome des Pankreas (pT1a, UICC 1993) von weniger als 2 cm Größe, die auf das Pankreas beschränkt sind, weisen in 50% paraaortale Lymphknotenmetastasen auf. [Sektionsstudie Nagai 68].

Histologisch handelt es sich in der Regel bei diesen Tumoridentitäten um Adenokarzinome. Die gastrointestinalen Adenokarzinome [12] haben, verglichen mit anderen Tumoridentitäten niedrige Proliferationsraten mit verhältnismäßig langer Tumorverdopplungszeit. Dies gilt insbesondere für den Primärtumor, so daß sich diese Karzinome nicht selten zuerst in Form von Metastasen präsentieren.

Diese Problematik gilt insbesondere für das Pankreaskarzinom mit steigender Inzidenz. Die vierthäufigste Todesursache (25.000/Jahr) in den USA stellt das Pankreaskarzinom mit annähernd 28.000 Neuerkrankungen/Jahr dar, [95] mit nach wie vor schlechter Prognose (5 Jahres Überlebensrate 5-18 % nach Resektion), nicht nur durch die häufig zu spät erfolgte Diagnose, sondern auch bedingt durch das Fehlen effektiver Therapiemaßnahmen.

Häufig werden zum Zeitpunkt der Erstdiagnostik eines gastrointestinalen Karzinoms **Metastasen, insbesondere in der Leber**, festgestellt. Bei Patienten mit der Primär-

diagnose eines kolorektalen Karzinoms werden bei ca. 10-20% Lebermetastasen entdeckt.

Bei Pankreaskarzinomen liegen bei ca. 50% der Patienten, in fortgeschrittenen Fällen sogar bis zu 70%, Lebermetastasen vor. Entscheidend ist der Einbruch des Primärtumors in das Gefäßsystem, nicht die Ausbreitung über regionale Lymphknoten [16].

Solide Tumoren der Leber sind in ihrem Wachstum durch systemische Therapie nur schwer zu beeinflussen, insbesondere primäre Leberkarzinome sowie Metastasen kolorektaler Karzinome (Ansprechraten bis zu 20%). Bei multiplen Lebermetastasen und Vorliegen einer Inoperabilität kann durch intraarterielle Infusion, isolierte Perfusion und Chemoembolisation eine Steigerung der Ansprechraten erzielt werden [11]. Eine wesentliche Erhöhung der lokalen Wirksamkeit wird durch Anwendung einer intratumoralen Therapie, mit deutlich niedrigeren Komplikationsraten und höheren Anwendungsmöglichkeiten, erzielt. Durch intratumorale Applikation wird eine höhere Konzentration des Therapeutikums mit Reduktion systemischer Nebenwirkungen erreicht [83]. Bislang sind für intratumorale Therapieformen die Anwendung von Zytostatika, Cytokinen, monoklonalen Antikörpern, Alkohol sowie radioaktiv markierter monoklonaler Antikörper beschrieben. In einer, seit 1985 am Universitätskrankenhaus Hamburg-Eppendorf initiierten, interdisziplinären Studie zur Individualisierung und Effizienzerhöhung der palliativen Therapie von gastrointestinalen Karzinomen, insbesondere des Pankreaskarzinoms, konnte in Voruntersuchungen zur Anwendung von radioaktiv markierten monoklonalen Antikörpern eine deutlich erhöhte Wirksamkeit, insbesondere durch Kombinationstherapien mit intratumoraler Injektion, erzielt werden.

Die vorliegende Arbeit sollte insbesondere klären, ob eine Kombinationstherapie systemischer Chemotherapie und intratumoraler Radioimmuntherapie einer jeweiligen Monotherapie überlegen ist. Dabei wurden folgende Fragenkomplexe bearbeitet:

1. Welche Kinetik findet sich bei intratumoraler Applikation mit ^{131}J -MAK BW 431/26? Sind Rückschlüsse auf den Wirkungsmechanismus möglich?
2. Kann ein Zytostatikum wie Mitomycin C durch Schädigung der Tumorzellen die Affinität der applizierten Antikörper zur antigenexprimierenden Tumorzelle reduzieren und eventuell den Therapieeffekt mit ^{131}J -MAK BW 431/26 aufheben?

3. Inwieweit ist Mitomycin in Kombination mit der intratumoralen Radioimmuntherapie therapeutisch bei gastrointestinalen Adenokarzinomen wirksam? Lassen sich durch die Kombinationstherapie additive Effekte erzielen oder werden möglicherweise toxische Nebenwirkungen verstärkt?

1.2 Allgemeine Vorbemerkungen

Auf den folgenden Seiten werden allgemeine Vorbemerkungen zu den entsprechend verwendeten Substanzen und Methoden erörtert.

1.2.1 Mitomycin C

Mitomycin C ist ein hochtoxisch wirksames Antibiotikum und wird zu klinischen Zwecken seit 1958 benutzt. Durch Isolation, in Form von blauvioletten Kristallen aus der Fermentationsbrühe von *Streptomyces caespitosus* gewonnen, zeigt Mitomycin C sowohl antibiotische als auch antitumorale Wirksamkeit.

Mit einem Molekulargewicht von 334 ist es in kristalliner Form für 4 Stunden bei 100°C stabil, mit geringerer Stabilität in gelöster Form. Als bi- bzw. trifunktionales alkylierendes Agens besitzt Mitomycin C drei potentiell aktive Gruppen, eine Chinon- und Urethrangruppe sowie einen Aziridinring. Die Aktivierung setzt allerdings eine Reduktion der Chinon- und Verlust der Methoxylgruppe voraus. In vivo ist die Aktivierung NADPH abhängig, kann aber auch in einem zellfreien System unter Verwendung von DNA Isolaten und Kaliumhydrosulfit stattfinden [17].

Wirkungsmechanismus

In Zelllinien zeigt Mitomycin C eine Inhibition der DNA Synthese und Degradation der hergestellten DNA sowie Kernlyse, wobei primär eine Inhibition der DNA Synthese stattfindet. Zudem werden cross-links bei einer Vielzahl unterschiedlicher DNA Typen induziert, wie durch Denaturierung festgestellt werden konnte. Die Inhibition der DNA Synthese und der mitotischen Aktivität sowie Induktion der chromosomalen Aberrationen findet in jeder Phase des Zellzyklusses statt, dieser Effekt lässt sich jedoch deutlich

steigern, wenn Mitomycin C während der späten G1 bzw. frühen S Phase appliziert wird. Die chromosomalen Strukturveränderungen unterscheiden sich deutlich von denen, die durch Strahlenanwendung hervorgerufen werden. Mitomycin C ist teratogen als auch karzinogen wirksam, wie durch tierexperimentelle Untersuchungen gezeigt werden konnte.

Pharmakologie

Mitomycin C ist nicht nur intravenös und intraperitoneal gegeben wirksam, sondern auch in oraler Applikationsform, wenn hier auch mit deutlich niedrigerer Wirksamkeit. Bezüglich der LD 50 Dosis konnten keine Unterschiede zwischen intraperitonealer bzw. intravenöser Injektion festgestellt werden. Interessanterweise werden bei der klinischen Anwendung höhere Serumspiegel (3,1 mcg/ml) durch intraperitoneale und intrathorakale Installation als durch intravenöse Gabe (1,7 mcg/ml) erzielt. Mitomycin C ist in allen Geweben nachweisbar, mit beim Meerschweinchen höchst meßbaren Konzentrationen in der Niere. Es wird hauptsächlich in der Leber metabolisiert, wobei Struktur und Aktivität der Metaboliten bislang unbekannt sind. Nach einer Studie von Hartigh [28] wird Mitomycin C beim Menschen nicht nur renal, sondern auch hepatobiliär eliminiert, es ließ sich sogar im Aszites nachweisen.

Die LD 50 Rate beträgt bei der Maus bei intraperitonealer Gabe 8,4 mg/kg, bei intravenöser Injektion liegt sie zwischen 4,3 und 6,7 mg/kg Körpergewicht. Chronische Toxizität zeigt sich in hämatologischen Veränderungen mit Reduktion der Erythrozyten (bei männlichen Ratten) und Lymphozyten (bei weiblichen Ratten) [61] mit Knochenmarksdepression sowie in degenerativen Veränderungen in Leber, Niere und Milz.

Anwendung

Mitomycin C ist eines der wenigen gegen kolorektale Karzinome wirksamen Zytostatika. Als derzeit wirksam bekannte Zytostatika zur Therapie des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms sind 5-Fluoruracil, Streptozotocin, Adriamycin und Mitomycin C bekannt. Kombinationstherapien wie 5-Fluoruracil und Mitomycin C können Ansprechraten von 30-43% erzielen [61]. Die übliche Dosis für Mitomycin C in Monotherapie liegt zwischen 2-4 mg/m² Körperoberfläche i.v. 2 x wöchentlich bis zu einer Gesamtdosis von 20 mg/m² pro Therapiekurs oder 10-20 mg/m² Körperoberfläche i.v. alle 6-8 Wochen.

1.2.2 Radioimmunszintigraphie

Wie in zahlreichen Studien gezeigt werden konnte, ist eine Immunszintigraphie gastro-intestinaler Karzinome sowohl beim Patienten als auch nach Transplantation auf die Nacktmaus mit radioaktiv markierten monoklonalen Antikörpern, z.B. gegen CA 19-9, CEA und CA 125 durchführbar [47]. Bereits in den frühen fünfziger Jahren konnten Pressman et al. [78] sowie Bale et al. [4] zeigen, daß mit radioaktiv markierten Antikörpern sich ein Osteosarkom bzw. ein Sarkom der Ratte spezifisch lokalisieren ließ. Parallel mit Verbesserungen der Antikörperpräparation und der Aufzeichnungstechnik konnten Probleme wie z.B. unspezifische Hintergrundaktivität im Laufe der Jahre gelöst werden, so daß die Immunszintigraphie heute schon fast zur Routineanwendung gehört.

Mögliche Indikationen für eine Immunszintigraphie können Lokalisationsdiagnostik, insbesondere von Metastasen gastrointestinaler Karzinome, bei Unsicherheit anderer diagnostischer Methoden, und Verlaufskontrolle unter z.B. palliativer Chemotherapie sowie als orientierende Voruntersuchung vor einer geplanten Radioimmuntherapie zur Feststellung z.B. einer ausreichenden Affinität des monoklonalen Antikörpers zum Tumorgewebe, sein.

Die Darstellbarkeit ist jedoch von unterschiedlichen Parametern abhängig. In früheren tierexperimentellen Untersuchungen unserer Studiengruppe konnten folgende Faktoren festgestellt werden: die Affinität des Tumors zu den applizierten Antikörpern (Parameter war u.a. die Tumor / Blutrelation), die Tumorgroße, die Organlokalisierung bzw. die Untergrundaktivität sowie die Injektionsform (intraperitoneal, intravenös oder intratumoral) und die Zeitdifferenz zwischen den einzelnen Injektionen. Auch andere Parameter, wie Qualität bzw. eine von Charge zu Charge vielleicht wechselnden Qualität des Labels, sowie Vaskularisation des Tumors beeinflussen die Szintigraphie.

1.2.3 Radioimmuntherapie

Schon 1900 wurde erstmalig von Ehrlich [19] das Konzept der Immuntherapie speziell an Tumorzellen beschrieben. Weiterentwickelt wurde sie 1948 von Pressman und Keihley [79] mit der Anwendung von mit ¹³¹-Jod gekoppelten Antikörpern. Zahlreiche Experimente mit unterschiedlichsten Kopplungsversuchen, die z. T. auch klinische Anwendung fanden, wie z.B. die 1958 von Mathè et al. [60] beschriebene Anwendung von mit

Aminophterin gekoppelten Antikörpern zur Therapie der L 1210 Leukämie folgten. Ungefähr 20 Jahre später wurde diese Methode wieder aufgegriffen, es gelang Goldenberg und Mitarbeitern mit Jod-markierten, besonders gereinigten Anti-CEA-Antikörpern Kolorektal-, Ovarial- und Lungenkarzinome darzustellen [25]. Erst durch die bahnbrechenden Arbeiten von Köhler und Milstein [53], die 1984 mit dem Nobelpreis ausgezeichnet wurden, gelang nun die Herstellung monoklonaler Antikörper mit hoher Spezifität in ausreichender Menge durch die Hybridom Technik. (Hierbei werden Mäuse mit antigenem Material immunisiert, die daraufhin Antikörper produzierenden B-Lymphozyten werden aus der Milz entfernt und mit Myelom Zellen verschmolzen. Diese Hybridom Zellen werden selektioniert.)

Die therapeutische Anwendung monoklonaler Antikörper ist möglich als Immuntherapie (Mono- und / oder Kombinationstherapie mit Effektorzellen und Mediatoren), Radioimmuntherapie oder Chemoimmuntherapie.

Multiple gegen Tumor-assoziierte Antigene (TAA) gerichtete monoklonale Antikörper wurden bereits Anfang der fünfziger Jahre entwickelt (Tabelle 1). Die Komplexität spiegelt insbesondere die Weiterentwicklung von MAK gegen das Tumor assoziierte Antigen CEA wieder.

Tab.1: Auswahl von Tumor-assoziierten Antigenen und ihre monoklonalen Antikörper am Beispiel des Kolonkarzinoms im Zeitraum 1981 bis 1986

19-9	Glykoprotein (200 KD)	Koprowski et al. 1981
		Herlyn et al. 1982
		Magnani et al. 1982
17-1A	unknown	Herlyn et al. 1982
		Atkinson et al. 1982
NP1-4	CEA (180 KD)	Primus et al. 1983
35;73	CEA (180 KD)	Buchegger et al. 1984
Col1-15	CEA (180 KD)	Muraro et al. 1985
BW431/31	selektives CEA	Bosslet et al. 1985
BW431/26	selektives CEA	Bosslet et al. 1985
BW250/183	NCA95	Bosslet et al. 1985
F4/2E10	Glykoprotein	Drewinko et al. 1986

Das Glykoprotein CEA und seine Homologien zu Aminosäuresequenzen von kreuzreagierenden Antigenen bewirkten unspezifische Bindungen zahlreicher monoklonaler Antikörper (wie z.B: NP1-4, Col1-15 oder 73), mittlerweile existieren spezifische nur gegen CEA gerichtete Antikörper (wie z.B. MAK 35 oder BW 431/26). Bislang konnten auch

trotz der komplexen Karbohydratstruktur und in Anbetracht der möglichen Mikroheterogenität, hervorgerufen durch die schätzungsweise bis zu 40 vorliegenden Oligosaccharidketten, keine tumorspezifischen Epitope von CEA nachgewiesen werden.

Der in diesen Untersuchungen verwendete und 1985 von Bosslet et al. erstmalig verwendete monoklonale Antikörper BW 431/26 bindet an ein CEA spezifisches Epitop, welches hauptsächlich an der Zellmembran exprimiert wird. Die Tumorspezifität des monoklonalen Antikörpers BW 431/26 wird durch die zusätzliche Eigenschaft, nicht im Serum neutralisiert werden zu können (gelöstes CEA reagiert nicht mit BW 431/26), erhöht [10].

Die Aufnahme des radioaktiv markierten monoklonalen Antikörpers korreliert direkt mit der Antigendichte der Zelloberfläche, insbesondere mit Subpopulationen mit hoher CEA Expression.

Markierung mit Radionukleiden

Die radioaktive Markierung darf die Fähigkeit des Antikörpers, tumorspezifisch zu binden, nicht beeinflussen; sie sollte auch möglichst wenig meßbare Strahlenbelastungen hervorrufen. Die Möglichkeit der Markierung von Proteinen mit ^{131}I -Radiojod ist seit längerem bekannt. Der Antikörper wird in Gegenwart eines milden Oxidationsmittels mit radioaktivem Jodid umgesetzt, der Einbau des Jodids erfolgt dabei in den aromatischen Anteil der Tyrosine. Die mit 8,02 Tagen beschriebene Halbwertszeit von ^{131}I ist ein entscheidender Vorteil, die für die Szintigraphie nutzbare γ -Strahlung besitzt hingegen ein relativ hohes Energiepotential (364 keV).

Im Gegensatz zur Immunszintigraphie ist für die Radioimmuntherapie die Kopplung mit einem Radionuklid mit möglichst niedrigem Strahlenradius, aber mit möglichst hoher Energie, notwendig. Diese Kriterien werden hauptsächlich durch β -Strahlung mit Strahlungsenergien bis zu 2,5 MeV und max. Reichweiten (gemessen im Wasser) bis zu 12 mm erfüllt. Ein anderer Vorteil ist die signifikant homogenere Bestrahlung des Tumors [32]. Beide oben genannten Kriterien werden von ^{131}I gut erfüllt [75].

1.2.4 Intratumorale Therapien

Zur Reduktion von systemischen Nebenwirkungen und zur Steigerung eines lokalen Therapieeffektes, werden im folgenden die Anwendung der intratumoralen Alkohol- bzw. Radioimmuntherapie diskutiert.

1.2.4.1 Alkohol intratumoral

In einer im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Versuchreihe wurde die Wirksamkeit von intratumoral appliziertem Alkohol auf xenotransplantierte humane Pankreaskarzinome untersucht. In Vorversuchen konnte festgestellt werden, daß die optimale Dosis zwischen 60-90 μl Alkohol (90%)/100 mm^3 Tumor liegt. Höhere Konzentrationen sind systemisch toxisch wirksam, in Einzelfällen letal.

Die höchste Ansprechrate war bei Tumoren bis zu einer Größe von 100 mm^3 zu beobachten, vereinzelt kam es zu einer vollständigen Remission bis zu 3 Monaten nach Therapiebeginn. Eine längere Beobachtungszeit war, bedingt durch die limitierte Lebenszeit der Mäuse von ca. 4 Monaten, nicht möglich. Makroskopisch ließ sich 3-4 Wochen nach Therapiebeginn eine trockene Tumornekrose beobachten, in Einzelfällen war kein Tumor mehr nachweisbar. Größere Karzinome (ab 500 mm^3) lassen sich in ihrem Wachstum durch eine intratumorale Alkoholapplikation in der genannten Dosierung, verglichen mit Kontrolltieren, kaum beeinflussen.

So scheint die intratumorale Injektion von Alkohol, insbesondere bei kleinen Tumorgößen sehr erfolgversprechend, da ein vollständiges Ansprechen bislang nur bei dieser Therapieform beobachtet werden konnte*. Kaminou et al. konnten ebenfalls bei Ratten nach transportaler Ethanolinjektion eine selektiv segmentale Ablation mit kompletter Nekrose feststellen [39].

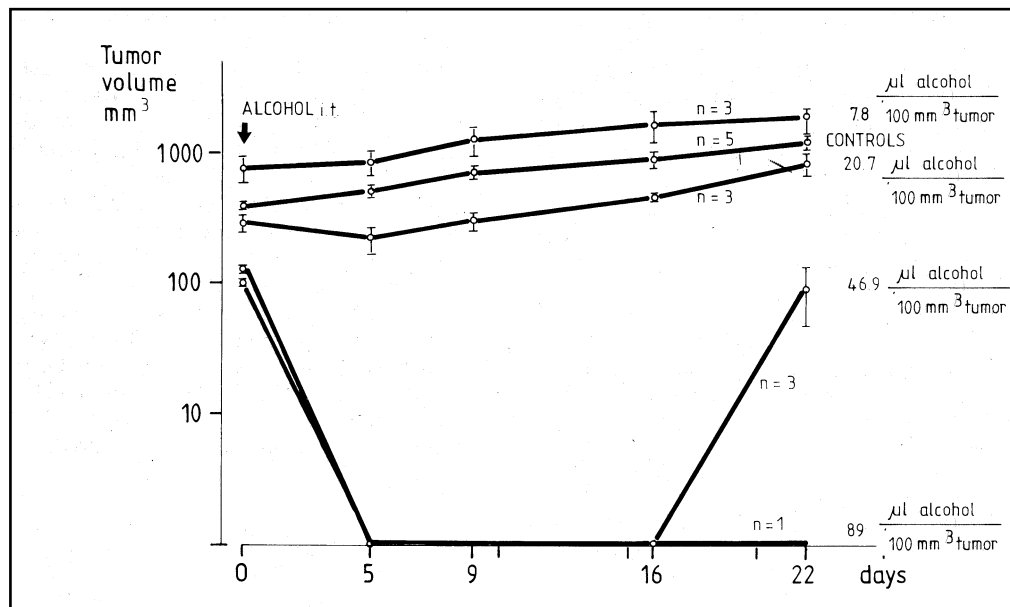
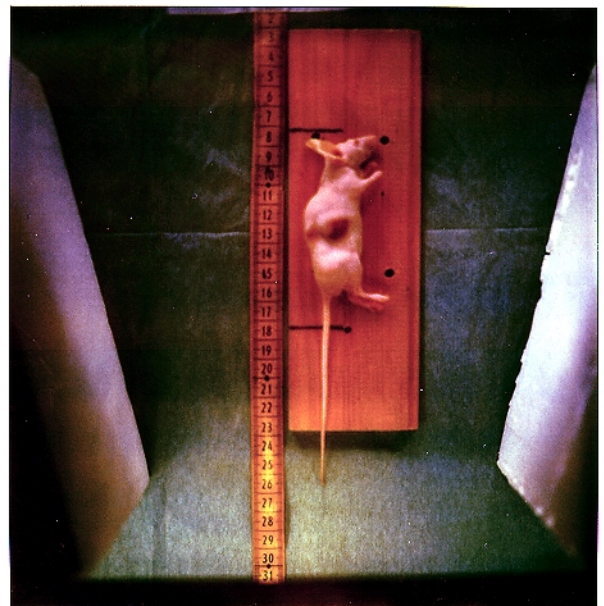
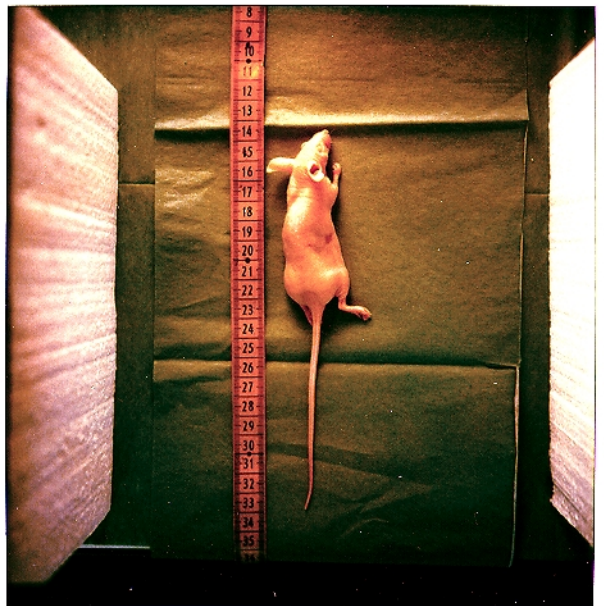


Abb. 1: Dosisabhängige antitumorale Effekte von intratumoral appliziertem Alkohol auf xenotransplantierte humane Pankreaskarzinome

* Absoluter Alkohol zerstört Tumorgewebe hauptsächlich durch Dehydratation und Degeneration des Protein-metabolismus, z. T. auch durch thrombembolische Effekte [80].



Nu-120 Sch. I. direkt nach intratumoraler Alkoholinjektion



Nu-120 Sch. I. 24 Tage nach intratumoraler Alkoholinjektion

Diese Ergebnisse können durch Versuche beim Patienten mit hepatocellulärem Karzinom bestätigt werden. Shiina et al. [88] therapierten 410 Patienten mit hepatocellulären

Karzinomen von maximal 2 cm Größe durch percutane Ethanolinjektion. Nicht nur die Vorteile einer nur geringgradigen Beeinträchtigung der Leberfunktion, und der einfachen, jederzeit wiederholbaren Anwendung, sondern auch die deutlich verlängerte Überlebensrate sprechen für die lokoregionäre Behandlung.

Auch bei der Therapie von symptomatischen Nieren- oder Leberzysten ist die lokoregionäre Anwendung von Alkohol erfolgversprechend. Nach intrazystischer Applikation von 98% Ethanol konnte bei 13 Patienten mit durchschnittlich 7,5 cm großen symptomatischen Nierenzysten in 90 % eine komplette Remission bis zu 15 Monaten nach Therapiebeginn beobachtet werden [Pfister et al 76]. Auch der CA 19-9 Spiegel reflektiert bei Leberzysten den Therapieeffekt [Ikeda et al. 33].

1.2.4.2 Radioimmuntherapie intratumoral

In Anbetracht der bisher sehr begrenzten Möglichkeiten einer systemischen oder lokoregionären Chemotherapie und / oder einer Resektion, wurden die vorliegenden Untersuchungen mit der Möglichkeit einer zusätzlichen lokalen Radioimmuntherapie durchgeführt.

Die Vorteile einer regionalen Anwendung von radioaktiv markierten monoklonalen Antikörpern scheint, verglichen mit der systemischen Applikation, insbesondere in den möglichen, höheren Therapieeffekten und der niedrigeren Toxizität mit den Folgen einer Reduktion von Nebenwirkungen zu liegen.

Tab. 2: Mögliche Radionukleide für die Radioimmuntherapie

Radionukleid	Halbwertszeit	Strahlungsenergien
¹³¹ I	192,0 h	β: 0,6; 0,8 MeV
⁹⁰ Y	64,0 h	β: 2,3 MeV
¹⁰⁹ Pd	13,4 h	β: 1,0 MeV
⁶⁷ Cu	62 h	β: 1,1 MeV
¹⁸⁶ Re	88,3 h	β: 1,1 MeV
¹⁸⁸ Re	17,0 h	β: 1,1 MeV
¹¹¹ At	7,2 h	α: 5,9 MeV
²¹² Bi	1,0 h	(64%) β: 2,3 MeV -> ²¹² Po (2,3μs) α: 6,8 MeV (36%) α: 6,0 MeV -> ²⁰⁸ Tl (3 min) β: 2,8; 1,4 MeV
²⁵⁵ Fm	20,1 h	α: 7,0 MeV

Mögliche Indikationen für eine intratumorale Injektion radioaktiv markierter monoklonaler Antikörper [65] sind z.B. solitary Lebermetastasen / Lokalrezidive bei Vorliegen einer

Operationskontraindikation, wenn eine Leberteilektomie nicht sinnvoll erscheint (z.B. gleichzeitig bestehende pulmonale Metastasierung), oder bei drohenden regionalen Komplikationen (z.B. Gallenwegsobstruktion).

Die Möglichkeiten, diese Therapie anhand von Feinnadeltechnik sonographisch oder auch CT gezielt durchzuführen, minimieren nicht nur die Invasivität, sondern es werden hiermit auch gezielt Tumorzellen therapiert.

Die intratumorale Applikation bietet, verglichen mit der arteriellen Embolisation, den entscheidenden Vorteil einer selektiven Therapie mit Minimierung von möglichen Nebenwirkungen. Das Risiko, übertragen auf therapeutische Anwendungen beim Menschen, dürfte im Bereich der für die Feinnadelbiopsie der Leber üblichen Größenordnung liegen [67]. Insbesondere die Tumervaskularisation scheint für die therapeutische Wirksamkeit von entscheidender Bedeutung. Versuche einer systemischen Radioimmuntherapie mit ^{131}J -anti CA 19-9 und ^{131}J 494/32 bei einem Patienten mit Lokalrezidiv und ausgedehnter Lebermetastasierung blieben aufgrund geringer Vaskularisierung erfolglos. Sogar mittels intraarterieller Infusion nach Blockade und vorheriger Perfusion der A. hepatica communis mit Kochsalzlösung ließ sich keine höhere Anreicherung des Tracers erzielen. Durch intratumorale Applikation kann hingegen die Tumordosis signifikant gesteigert werden [45], und es lassen sich die bei intravenöser Injektion entstehenden, zum Teil erheblichen Nebenwirkungen, vermeiden.

In einer früheren Arbeit konnte gezeigt werden [45], daß durch eine intravenöse Injektion von 5,5 mCi, eine innerhalb von 14 Tagen tödlichen Dosis, die Tumordosis auf nur 1400 rad angehoben werden konnte; hingegen wurde durch intratumorale Applikation von 161 μCi in einem 198 mm³ großen Tumor die Tumordosis auf 7500 rad ohne nennenswerte Ganzkörperbelastung erhöht.

Die intratumorale Injektion von radioaktiv markierten monoklonalen Antikörpern scheint durch einen direkt lokal toxischen Strahlungseffekt, eventuell durch eine intensivere Antikörperhaftung, wirksam zu sein [65, 50].

Mögliche Probleme der intratumoralen ^{131}J -MAK BW 431/26 Instillation liegen in der vermutlich inhomogenen Verteilung des Radiojods im Tumor. Bei einer maximalen Reichweite der Betastrahlung des ^{131}J von wenigen Millimetern, ist auch unter Berücksichtigung der Gammastrahlenkomponente anzunehmen, daß Tumoreareale verbleiben, in denen eine wirksame Strahlendosis nicht erreicht werden kann. Ein weiteres Problem

sind mögliche Implantations / Impfmetastasen. Um das Auftreten von Impfmetastasen zu vermeiden, wurde unter anderem in der vorliegenden Arbeit die Kombination von intratumoraler Radioimmuntherapie und systemischer Chemotherapie untersucht.

1.2.5 CEA

Das 1965 erstmalig durch Gold and Freedman beschriebene karzinoembryonale Antigen (CEA) ist mittlerweile ein etablierter Tumormarker für gastrointestinale Karzinome, insbesondere für die Verlaufskontrolle nach curativen Therapieformen [1].

CEA hat ein Molekulargewicht von ca. 180000 Daltons bei einem 40% Protein- und 60% Kohlehydratanteil und weist neun bisher beschriebene Antigendeterminanten auf. Die Eliminierung erfolgt hepatisch, es wird intrazellulär lysosomal abgebaut und nur ca. 10% werden über die Galle ausgeschieden. Aus tierexperimentellen und Zellkultur-Untersuchungen gibt es Hinweise, daß CEA (vermutlich durch Induktion hemmender Mediatoren von Lymphozyten oder Makrophagen) eine immunsuppressive Wirkung ausübt. Dies wäre eine mögliche Erklärung für die häufig schlechte Prognose von Patienten mit hohen CEA-Werten [63]. Zudem hat CEA eine intrazelluläre Adhäsionsfunktion [57].

Bei einer Zellschädigung oder bei neoplastischer Transformation steigt die CEA Produktion mit immunhistochemisch nachgewiesener Aufhebung des physiologischen intrazellulären Verteilungsmusters und Anfärbung des gesamten Zytoplasmas und des basalen Stromas. Dies scheint eine der wesentlichen Voraussetzungen für den Anstieg des Serum-CEA's zu sein. Die intraindividuelle Variabilität der Serumspiegel wird durch die Syntheserate der Einzelzelle, die Anzahl exprimierender CEA Zellen, die CEA Freisetzung durch Zellnekrose sowie die Gesamtdurchblutung der jeweiligen Organe und die Eliminationsgeschwindigkeit verursacht [63].

Klinische Bedeutung

Im klinischen Einsatz hat sich die Kontrolle des Serum-CEA Spiegels bei tumormarkerpositiven Erkrankungen zur Verlaufskontrolle, zur frühzeitigen Erkennung von Rezidiven oder Metastasen und zur prognostischen Beurteilung (hohe prätherapeutische Werte korrelieren im allgemeinen mit einer eher ungünstigen Prognose) bewährt [49]. Insbesondere für kolorektale Karzinome und nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome ist

der CEA Tumormarker der ersten Wahl. Ein langsamer, aber kontinuierlicher Wiederanstieg des CEA (CEA Dopplungszeit im Mittel ca. 360 Tage) nach einer potentiell kurativen Therapie eines kolorektalen Karzinomes kann auf ein Lokalrezidiv hinweisen und rechtfertigt (unter Einbeziehung der klinischen Situation) eine diagnostische Second Look Operation. Hingegen spricht ein exponentieller Tumormarkeranstieg eher für eine Fernmetastasierung (Lebermetastasierung: CEA Dopplungszeit im Mittel ca. 50 Tage, sonstige Fernmetastasierung: CEA Dopplungszeit im Mittel ca. 120 Tage) [63]. Die Sensitivität des CEA ist auch vom Tumorstadium abhängig.

Lebermetastasen-CEA Exprimierung

Nach einer Studie von Cady et. al sind der präoperative CEA Spiegel sowie die Anzahl der Lebermetastasen ein signifikanter prognostischer Indikator für die Fünfjahresüberlebensrate bei Patienten mit anschließender Leberresektion [15]. CEA zeigt bei Lebermetastasen überwiegend kolorektaler Karzinome im Stadium T1 eine 71% Sensitivität, hingegen CA 19-9 nur 29%. Durch die kombinierte Bestimmung beider Parameter steigt die Sensitivität auf insgesamt 91% [59]. Wie bereits von Klapdor et al. 1983 [41] beim Pankreaskarzinom beschrieben, läßt sich keine Korrelation zwischen CA 19-9 und CEA bei Patienten mit Lebermetastasen nachweisen [82].

In der Studie von Cady et al. [15] korrelierte die Höhe des CEA signifikant mit dem Volumen der resezierten Metastasen, obwohl einige Fälle von ausgedehnter Filiarisierung ohne Anstieg des Tumormarkers beobachtet wurden, andererseits kleine Metastasen manchmal erst verspätet durch bildgebende Verfahren nach Anstieg des CEA entdeckt wurden. Auch hier wurde eine Sensitivität des CEA für Lebermetastasen von 78% festgestellt, in 34% der CEA positiven Fälle ging ein Anstieg des Tumormarkers der Rezidivdiagnose durch andere Verfahren voraus, durchschnittlich um 8,5 Monate. Die Fünfjahresüberlebensrate nach Leberresektion (11%) erwies sich als unabhängig von der Höhe des CEA.

1.2.6 Nacktmausmodell

Die Möglichkeit einer Transplantation einer Vielzahl humaner solider Karzinome auf Nacktmäuse (Nu-Nu- Balb C), ist auf das fehlende funktionierende thymusabhängige Immunsystem zurückzuführen. (Nu=nude= thymusaplastisch).

In zahlreichen Studien, so auch in dieser, kann gezeigt werden, daß die transplantierten Karzinome den morphologischen, biologischen und biochemischen Eigenschaften des Originaltumors entsprechen [55]. Die Angehrate liegt bei Pankreaskarzinomen bei ca. 90%. Des weiteren besteht eine Korrelation zwischen Ansprechrate eines humanen Xenotransplantates und klinischem Ergebnis, wie in unterschiedlichsten Therapiestudien festgestellt werden konnte. Die bestehende Kritik, insbesondere von Rygaards, daß auf Nacktmäuse transplantierte humane Karzinome nicht invasiv wachsen, konnte nicht bestätigt werden. Kyriazis [55] beschreibt nicht nur die Infiltration von benachbarten Strukturen, Lymph- und Gefäßinfiltration, sondern sogar eine bevorzugte Metastasierung der an der vorderen lateralen Thoraxwand transplantierten Karzinome in regionale und mediastinale Lymphknoten, in Einzelfällen systemisch in submaxilläre, kontalateral axilläre und inguinale Lymphknoten oder sogar als pulmonale Metastasen. Diese Untersuchungen bestätigen die potentielle Bedeutung des Nacktmausmodelles, mit der Möglichkeit eines "in vivo Modelles" in der Tumorforschung.

Ein verbessertes palliatives Therapieregime ist durch die Möglichkeit einer prätherapeutischen Testung der Sensitivität des Tumors durch im wesentlichen die Zellkulturen (Zellkulturlabor, Institut für Pathologie, Prof. Dr. Dietel, Monolayer Proliferationsassay, Institut für Immunologie, Prof. Dr. Hölzel) und ein Tumormodell an der Nacktmaus (GIH Labor, Medizinische Klinik, Prof. Dr. Klapdor) gegeben. Im Nacktmausmodell wird das Wachstum von heterotransplantiertem Karzinomgewebe unter der Gabe der jeweiligen Testsubstanz untersucht. Dieses "in vivo Modell" bietet im Vergleich mit Zellkulturen den Vorteil, daß Einflüsse unterschiedlicher Vaskularisation und Biotransformation der zu testenden Substanzen untersucht werden können.

2. Material und Methode

2.1 Tiere

Als Versuchstiere dienten weibliche und kastrierte männliche nu-nu Balb-c Mäuse (bezogen von der Fa. Gl. Bomholdgard Ltd., Dänemark-Ry, Fa. Iffa, Frankreich und aus der Eigenzucht, UKE, Hamburg). Zum Transplantationszeitpunkt, mit einem Körpergewicht von 18-22g (Weibchen) und 20-25g (kastrierte Männchen), waren die Tiere 4-8 Wochen alt.

Die Haltung der Mäuse erfolgte in einem durch eine Schleuse abgetrennten Raum bei Temperaturen von $26 \pm 2^{\circ}\text{C}$ und einer relativen Luftfeuchtigkeit von 50-60% unter spezifisch aseptischen Bedingungen. Als Einstreu, das mindestens einmal wöchentlich gewechselt wurde, diente Holzgranulat (bezogen von Fa. Hahn, Kronsberg). Die Nacktmäuse wurden in speziell staubgeschützten Käfigen gehalten.

Die Ernährung erfolgte mit einer pelletierten Nacktmausdiät 14-10 Altromin, bei Gewichtsverlust ungeklärter Ätiologie zusätzlich mit Mehlfutter 1311. Dem Trinkwasser (Leitungswasser) aus automatischen Trinkflaschen wurde 2 Tage vor Versuchsbeginn 0,1% Kaliumjodid zur prophylaktischen Schilddrüsenblockade zugesetzt.

In regelmäßigen Abständen wurden Untersuchungen zur Früherkennung von Infektionserkrankungen (wie z.B. Mäusehepatitis, Oxyurenbefall) durchgeführt. Im Falle von intermittierend auftretenden Diarrhoen wurde über 10 Tage mit einer Antibiotikakombination von Tharamycin-Neomycin-Chloramphenicol (1 g/l) therapiert.

Die Tierversuche wurden durch das Amt für Gesundheits- und Veterinärwesen der Freien- und Hansestadt Hamburg zur Untersuchung zur palliativen Therapie des Pankreaskarzinoms im Nacktmausmodell genehmigt.

2.2 Karzinome:

Intraoperativ gewonnene, histologisch gesicherte humane Adenokarzinome des Pankreas und Kolons wurden unter sterilen Bedingungen auf Nacktmäuse transplantiert.

Es wurden humane Xenotransplantate von 5 exkretorischen Adenokarzinomen des Pankreas sowie ein Adenokarzinom des Kolon zwischen der 4. und 21. Passage getestet. Bei den Karzinomen S.I. stammte das Material aus Lymphknotenmetastasen, bei Z.I. aus einer Kolonmetastase, ansonsten aus dem Primärtumor (Tabelle 3). Des Weiteren wurde ein Versuch mit einem Melanom der Iris, primär wurde das Tumormaterial einem Kaninchen entnommen, durchgeführt.

Tab. 3: Übersicht über die morphologische und immunhistochemische Charakterisierung der untersuchten Xenotransplantate

Tumor	L.E.	S.I.	Z.I.	H.A.	O.N.
Primärtumor	Pankreas	Pankreas	Pankreas	Pankreas	Kolon
Herkunft	primär	Lymphknoten- metastase	Darmmetastase	primär	primär
Grading	II	III	III	II	II
Tumor assoziierte Antigene:					
CA19-9	3	3	1	-	-
CEA	2	2	3	3	3
CEA125	0	1	2	-	-
17-1A	-	-	-	0	1
CA50	-	-	-	2	-
BW494/32	-	-	0	1	1
BW495	-	-	1	1	1
73-3	-	-	0	1	-
CA19	-	-	0	0	0

Herkunft: Entnahmeort des chirurgischen Resektionsmaterials; Immunhistochemischer Nachweis tumor-assoziiierter Antigene in je einem Tumor von einem Tier: 0 = antigen-negativ, 1 = <25% antigen-positive Zellen, 2 = 25 - 49%, 3 = >50%, - = nicht untersucht

Primär wurden Karzinome mit einer immunhistochemischen nachgewiesenen CEA Expression gewählt.

Die histopathologische Charakterisierung der untersuchten Xenotransplantate stimmte mit Histologie, Grading, Immunhistochemie sowie DNA Zytrophotometrie der Ausgangstumore überein. Diese Untersuchungen wurden von Prof. Dr. Dietel und Prof. Dr. Klöppel, Institut für Pathologie und Pathologische Anatomie, Universitätskrankenhaus Hamburg Eppendorf, durchgeführt.

2.3 Transplantation

Bei der Passage von Maus zu Maus wurde ein bis zu 1,5 cm großer, makroskopisch vitaler Tumoranteil unter aseptischen Bedingungen explantiert. Nach Entfernung eines repräsentativen Anteiles für u.a. immunhistochemische Untersuchungen, wurde der Tumor aus vitalen Randbezirken in 2x2x2 cm große Stücke geteilt.

Das Tumormaterial wurde immer sofort nach der Entnahme transplantiert.

Die Tumortransplantation erfolgte unter einer Kurznarkose mittels intraperitonealer (i.p.) Injektion von Ketanest (0,3 ml/25 g Körpergewicht einer 10mg/ml Lösung; Parke-Davis, München) und Rompun (0,1 ml/25g Körpergewicht einer 2 mg/ml Lösung; Bayer, Leverkusen).

Nach Hautdesinfektion mit Sterillium erfolgte eine 3-4 mm lange Inzision dorsal der Medianlinie in Höhe der unteren Rippenbögen. Anschließend stumpfe Präparation einer subcutanen Tasche, so daß Tumoranteile über der seitlichen Thoraxwand platziert werden konnten. Der Hautverschluß erfolgte generell mittels Gewebeklebung Histoarcyl blau (Fa. Braun, Melsungen), im Ausnahmefall mittels Intracutannaht (Maxoon 4/0, Ethicon, Norderstedt, Hamburg). Im Rahmen von Pilotversuchen und zur Erhaltung des Tumorbestandes erfolgte die Transplantation beidseitig, für Therapiestudien wurde nur einseitig transplantiert.

2.4 Parameter der Versuchsmodelle

Das fehlende Haarwachstum der Nacktmaus erlaubte die Bestimmung des Tumorumfanges mit Hilfe einer Schublehre auf eine Genauigkeit von 0,1 mm. Hierbei wurde die Längs- und Querausdehnung des Tumors gemessen und das Volumen wie folgt berechnet:

$$V = \frac{1}{6} \pi * a^2 * b$$

a = kurzer, b = langer Durchmesser der Rotationsachsen eines Ellipsoids

In früheren [44] und der vorliegenden Arbeit kann gezeigt werden, daß diese Formel zur Abschätzung des Tumorgewichtes in einem Größenbereich von 500-1000 mm³ geeignet ist. Bei kleineren bzw. größeren Tumoren ist die Anzahl von relativen Fehlmessungen relativ hoch, so daß nur Tumorgrößen von 50-1000 mm³ analysiert wurden. Insbesondere größere Karzinome neigen zu zentraler Nekrose mit möglicher Zystenbildung, dieses wurde bei der Auswahl der Xenotransplantate berücksichtigt.

Die Bestimmung des Tumorumfanges erfolgte vor Beginn und nach Ende der Therapie einmal, während der Therapie mindestens zweimal wöchentlich. Der Therapiebeginn wurde abhängig von der Xenotransplantatgröße (mindestens 100 mm³ Ausgangsvolu-

men) mit Erreichen der exponentiellen Wachstumsphase ca. 4-6 Wochen nach Transplantation festgelegt. Der Therapietag wurde in der Auswertung als Tag 0 bezeichnet. Zu diesem Zeitpunkt erfolgte nach Messung des prätherapeutischen Tumorumfanges die Aufteilung in Therapiegruppen, wobei Mäuse mit vergleichbaren Ausgangstumorumfängen auf die Gruppen gleich verteilt wurden. Tiere, bei denen das Xenotransplantat nicht angewachsen war, oder die unter Gewichtsverlust bzw. Infektionen litten, wurden ausgeschlossen (maximal 10% pro Transplantationsserie).

Anschließend wurde mit der Therapie begonnen (Tag 0 = 1. Therapietag). Der mit ^{131}I radioaktiv markierte Antikörper BW 431/26 wurde einmalig intratumoral am Tag 0, das Zytostatikum Mitomycin C wöchentlich einmal, bis zu 3 Zyklen, verabreicht. Die Injektionen wurden nach Hautdesinfektion mit einer feinen Kanüle (Luer 0,4 x 20 mm) vorgenommen. Aufgrund der einfachen Applikationstechnik, und um ein der üblichen systemischen Gabe beim Menschen vergleichbares Modell zu haben, wurde die Chemotherapie intraperitoneal (i.p.) injiziert.

Zur Erfassung eines unspezifischen, aber sensiblen Parameters für die Toxizität der getesteten Substanzen wurden parallel zur Tumorumfangmessung die Tiere gewogen. Gesunde Tiere, bei denen das Transplantat nicht angewachsen war, dienten als interne Referenz zur Differenzierung von therapie- und tumorinduzierter Gewichtsabnahme.

Zur Bestimmung des CEA erfolgte mindestens einmal eine Blutentnahme. Diese wurde nach einer Diethyläthernarkose aus dem retroorbitalem Venenplexus (nach Halpern et al.), unter Verwendung einer Glaskapillare durchgeführt. Bis zu 0,5 ml Blut konnte ohne gesundheitliche Beeinträchtigung gewonnen werden. Nach anschließender Zentrifugation (10 min bei 5000 U/min) wurden 0,2-0,3 ml Serum für die spätere Bestimmung abpipettiert und bei -80°C gelagert.

2.5 Verwendete Substanzen

Mitomycin C (Fa. Medac, Hamburg) wurde in Aqua destillata gelöst, entsprechend verdünnt und mit 2,4 mg/kg KG (Körpergewicht) appliziert.

Für die Radioimmuntherapie wurde der mit ^{131}J markierte und gegen CEA gerichtete monoklonale Antikörper BW 431/26 (Behringwerke, Marburg) verwendet. Die radioaktiv markierten monoklonalen Antikörper wurden ca. 72 h nach Präparation verwendet. Die intratumorale Applikation wurde in einer Dosierung von $100\ \mu\text{Ci}/100\ \text{mm}^3$ Tumorumfängen durchgeführt.

Bei der Versuchsreihe S.I. II wurde eine Therapiegruppe mit ^{90}Y markiertem BW 431/26 (Behringwerke, Marburg) behandelt. Die Dosierung erfolgte wie oben genannt, um so vergleichbare Ergebnisse zu der Applikation von ^{131}J - markiertem BW 431/26 zu erhalten.

Zur Erfassung der spezifischen Haftung des radioaktiv markierten Antikörpers wurde für eine vergleichende Auswertung einer Therapiegruppe freies ^{131}J (Behringwerke, Marburg) appliziert.

2.6 Experimentelles Design

2.6.1 Kurzzeitexperimente:

Diese Experimente wurden an 6 unterschiedlichen, humanen gastrointestinalen Karzinomen durchgeführt.

Dazu wurden die Nacktmäuse ca. 4-6 Wochen nach Transplantation bei einer durchschnittlichen Tumorgroße von ca. $100\ \text{mm}^3$ in 5 unterschiedliche Gruppen geteilt. Die Gruppen enthielten im Durchschnitt 4 Mäuse, maximal 10 Tiere.

Gruppe 1 diente als Kontrollgruppe und wurde nicht therapiert. Monotherapien erhielten Gruppe 2 und Gruppe 3. Gruppe 2 erhielt zu Therapiebeginn (Tag 0) und an Tag 7 und Tag 14 Mitomycin C intraperitoneal. Am Tag 0 wurde Gruppe 3 einmalig mit einer intratumoralen Injektion von ^{131}J -MAK BW 431/26 therapiert.

Kombinationstherapien wurden in den Gruppen 4 und 5 angewendet, kombiniert wurde die intratumorale Injektion von ^{131}J -MAK BW 431/26 mit der systemischen Gabe von Mitomycin C eine halbe Stunde vor, bzw 24 Stunden nach der intratumoralen Applikation.

2.6.2 Langzeitexperiment

Bei dem Experiment H.A. II (12. Passage) wurde der Effekt einer dreimaligen Therapie mit Mitomycin C intraperitoneal (2,4 mg/kg KG) und ^{131}J -MAK BW 431/26 intratumoral ($100\mu\text{Ci}/100\text{ mm}^3$ Tumolvolumen), in Abständen von jeweils einer Woche nach Tumortransplantation, untersucht. Ein Pankreaskarzinom konnte bis zu sieben Wochen nach Tumortransplantation beobachtet werden. Die übrige Gruppeneinteilung erfolgte wie bei den Kurzzeitexperimenten.

2.6.3 Szintigraphie

Vorbereitend auf die Radioimmuntherapie wurde 2-3 Tage vor Versuchsbeginn dem Trinkwasser 0,1% Kaliumjodid zugesetzt.

Zur Immuntherapie bzw. Szintigraphie wurden jeweils $100\mu\text{Ci } ^{131}\text{J}$ markierter MAK BW 431/26 gegen CEA pro 100 mm^3 Tumolvolumen i.T. injiziert.

Entsprechend der kinetischen Analyse von Doullard et al. wurden die Immunszintigraphien mittels Gammakamera mit Pinhole Kollimator bei definiertem Objektabstand (12,5 cm) durchgeführt. Die szintigraphischen Auswertungen erfolgten in den Versuchsgruppen, die den ^{131}J -MAK appliziert bekamen, sofort nach intratumoraler Injektion, nach 24 und 48 Stunden, sowie 4, 6 und 8 Tage nach Applikation.

Zur Erfassung der Kinetik des ^{131}J -MAK wurden statische Aufnahmen mit einer maximalen Meßzeit bis zu 15 Minuten mittels einer Kurznarkose mit Rompun i.p. und Ketanest i.p. durchgeführt. Die Tiere wurden hierzu mit der Wirbelsäule dem Kollimator zugewandt. Auf dem digitalen Bildschirm wurden ROI (Regions Of Interest) ausgewählt, die jeweilige Zählrate, unter Subtraktion des Backgrounds, sofort bestimmt und mit einer Sofortbildkamera erfasst. Als ROI dienten Aktivität der gesamten Maus, Tumor sowie Background. Die erfaßten Meßdaten sind im Anhang B aufgeführt.

Nach Abschluß der Therapie wurden alle Tiere mit einer Diäthyläthernarkose getötet, - mit Ausnahme des Langzeitexperimentes, bei dem jeweils drei Mäuse aus jeder Therapiegruppe weiter beobachtet wurden - um so Histologie, Grading und Immunhistochemie mit den humanen Karzinomen vergleichend zu analysieren und gleichzeitig bei Tieren, mit intratumoraler radioaktiver Antikörperapplikation, die Tumor / Blut (cpm/g Tumor geteilt durch cpm/Blut), die Tumor / Leber und Tumor / Darm Relation zu bestimmen. Hierzu wurden Tumor, Blut, Dünndarm sowie Leber entfernt und, bei gleichzeitiger Bestimmung des Gesamtkörpergewichtes, gewogen. Danach wurde die Aktivität

der einzelnen Organe, ausgedrückt als % der injizierten Dosis unter Berücksichtigung der Gesamtzeitdauer der Versuchsreihe, durch Messung in einem Counter bestimmt. Des weiteren wurde der Situs makroskopisch nach pathologischen Veränderungen inspiziert, und ggf. histologisch verifiziert. Die Meßdaten sind im Anhang C aufgeführt. Die Tumoren wurden nach Entnahme und ggf. Bestimmung der applizierten Aktivität für histologische, immuncytochemische sowie elektronenmikroskopische Analysen entsprechend aufgearbeitet (Formalin, Bouin'sche Lösung, Fixationslösung für Elektronenmikroskopie: 1 Teil Glutaraldehyd und 9 Teile Cacodylatpuffer 0,1 molar, pH = 7,2 - 7,4). Der restliche Tumoranteil wurde bei -80°C tiefgefroren.

2.6.4 Pathologische Anatomie

Makroskopisch konnte bei keiner Sektion ein Hinweis auf Metastasierung des transplantierten Karzinomgewebes gefunden werden. Lokal infiltratives Wachstum mit Ummauerung der Rippen ohne Übergreifen auf intrathorakale oder intraabdominelle Organe wurde bei einigen Karzinomen von mehr als 1000 mm³ Größe beobachtet. Zudem besteht bei Karzinomen von dieser Größe mit rascher Wachstumsprogredienz die Tendenz zur zentralen Nekrose, deren typisches Zeichen die Konsistenzminderung bis hin zur Gewebseinschmelzung mit Pseudozystenbildung ist; sowie eine häufig zu beobachtete oberflächliche Hautinfiltration. Histologisch konnten ab einer Tumorgöße von 300 mm³ kleine zentrale Nekrosen festgestellt werden. Interessanterweise waren ca. 50% der Karzinome nach intratumoraler Radioimmuntherapie induriert, z.T. narbenähnlich verfestigt.

Wie auch schon in früheren Arbeiten gezeigt werden konnte, wird bei allen Tumoren die Bildung einer bindegewebigen "Tumorkapsel" induziert.

Ein geringer Prozentsatz der Versuchstiere entwickelte therapieunabhängig ekzematöse Hautveränderungen sowie zumeist kleine lokal begrenzte Abszesse. Bei einer Versuchsreihe erkrankten alle Tiere 2 Wochen nach Transplantation an einer Diarrhoe ungeklärter Ätiologie (parasitärer Befall wie z.B. Oxyuren konnte ausgeschlossen werden). Eine daraufhin durchgeführte antibiotische Therapie (3 Wochen) mit Neomycinapplikation im Trinkwasser führte zu einer raschen Besserung der klinischen Symptomatik.

2.7 Auswertung

Die Auswertung umfaßte drei Abschnitte:

A: Körpergewichts- und Volumenbestimmung

B: Auswertung des szintigraphischen Daten

C: Tumor/Blut und Tumor/Organ - Relationen

Für die Abschnitte A - C wurden die Meßdaten, wie Körpergewicht und Volumen in einem Laborbuch erfaßt und später für die rechnerische Auswertung in ein Computerprogramm übertragen. Die rechnerische Auswertung und die Erstellung der Graphiken wurden auf einem AppleTM Macintosh IIx Computer und dem Programm RagTime 3.2 der Firma Brüning und Everth[®] durchgeführt.

Das Programm bietet auf Grund seiner Struktur die Möglichkeit, Text, Tabellen, Bilder und Diagramme in einem Dokument aufzubereiten. Die Tabellenfunktionen erlauben es, Auswerteformeln zu definieren und die errechneten Ergebnisse direkt an ein Diagramm zu koppeln, so daß sofort auch bei Änderung der Auswertungstheorie oder -konstanten eine geänderte graphische Darstellung automatisch erzeugt wird (Hot Link Technik). Die Formeln werden interaktiv graphisch eingegeben, in dem die zu verknüpfenden Daten angeklickt werden.

Die "Rohdaten" wurden für jede Versuchsreihe in eine Basistabelle eingegeben. Aus diesen Basistabellen wurden die nachfolgend (Kap. 2.7.1) aufgeführten Werte wie Körpergewichtsveränderung, relative Körpergewichtsveränderung, Volumenveränderung und relative Wachstumsrate (RWR) errechnet. Zur Kontrolle erfolgte die Berechnung über mehrere Teilschritte (Zwischentabellen). Die Endresultate wurden mit Diagrammkomponenten verbunden, so daß die errechneten Kenndaten sofort graphisch dargestellt werden konnten.

Zum Test des Berechnungswerkes wurden Testrohdaten verwendet, deren berechnete Kenndaten mit den erwarteten Ergebnissen übereinstimmte (Plausibilitätstest).

Im nachfolgenden Abschnitt werden die errechneten Kenndaten und ihre Zwischenschritte erläutert.

2.7.1 Körpergewichts- und Volumenbestimmung

Körpergewichtsveränderung KG:

Zum Therapietag $t = 0$ wurde das gemessene Körpergewicht aller Mäuse auf 100% nor-

miert. Für jeden Meßtag und jede Therapiegruppe wurden dann die Mittelwerte und Standardabweichungen der normierten Körpergewichte errechnet.

KG_i (%) = Abweichung des Körpergewichts am Tag der jeweiligen Messung i
in Bezug auf KG_0 (Therapietag 0, Abweichung $KG_0 = 0$, Körpergewicht = 100%)

$$KG_i = \frac{\text{Gewicht}_i - \text{Volumen}_i * \text{Volumengewicht}}{\text{Gewicht}_0 - \text{Volumen}_0 * \text{Volumengewicht}} * 100 - 100$$

Die normierte Körpergewichtsveränderung KG_i beschreibt die relative Körpergewichtsveränderung am Therapietag $t = i$ der Nacktmäuse, wobei die Gewichtsveränderung, die durch den wachsenden bzw. sich verringernden Tumor hervorgerufen werden, von der gesamten Körpergewichtsveränderung abgezogen wurde. Die KG_i -Werte beschreiben also die therapeutischen ganzkörperlichen Nebeneffekte zum Therapietag i, ohne Berücksichtigung der tumoralen Gewichtsveränderungen.

Volumenindex:

Zum Therapietag $t = 0$ wurde das gemessene Tumolvolumen aller Versuchstiere auf 1 normiert.

$V_{n,0}$ = Volumen ohne Therapie am Tag $t=0$

$V_{n,i}$ = Volumen Therapiegruppe_n am Tag $t = i$ der jeweiligen Therapie

$\text{Volumenindex}_{n,i} = V_{n,i} / V_{n,0}$

Der Volumenindex ist ein volumen- und körperrgewichtsunabhängiger Parameter, der die normierte Volumenänderung des Tumors beschreibt. Für $V_{n,i}$ wurde eine logarithmische Darstellung gewählt, um so lineare Aussagen über die exponentiellen Wachstumsprozesse zu erhalten.

Um die therapeutischen Effekte bewerten zu können, wurden die oben beschriebenen Kennwerte der relativen Körpergewichtsveränderungen, bzw. der Volumenindizes der einzelnen Therapiegruppen, mit den Kennwerten der Kontrollgruppe ins Verhältnis gesetzt. Die der Auswertung dieser Arbeit zugrunde liegenden Kenndaten bestimmen sich wie folgt:

Relative Körpergewichtsveränderung im Verhältnis zur Kontrollgruppe

Um die Therapieergebnisse besser veranschaulichen zu können, wurde eine relative Darstellung der Körpergewichtsveränderung im Verhältnis zur nicht therapierten Kontrollgruppe gewählt.

$$KG_{rel,i} = KG_{k,i} / KG_{ni} * 100 \text{ (Ergebnis in Prozent)}$$

k = Kontrollgruppe, n = Therapiegruppe n, i = i.ter Therapietag

Relative Wachstumsrate (RWR) im Verhältnis zur Kontrollgruppe

Um die Therapieergebnisse besser veranschaulichen zu können, wurde eine relative Darstellung der Volumenindexveränderung im Verhältnis zur nicht therapierten Kontrollgruppe gewählt.

$$RWR = V_{n,i} / V_{k,i} * 100 \text{ (Relative Wachstumsrate in Prozent)}$$

k = Kontrollgruppe, n = Therapiegruppe n, i = i.ter Therapietag

wobei $V_{k,i}$ der Volumenindex der Kontrollgruppe am Tag $t = i$ und $V_{n,i}$ der Volumenindex der Therapiegruppe n am Therapietag $t = i$ ist.

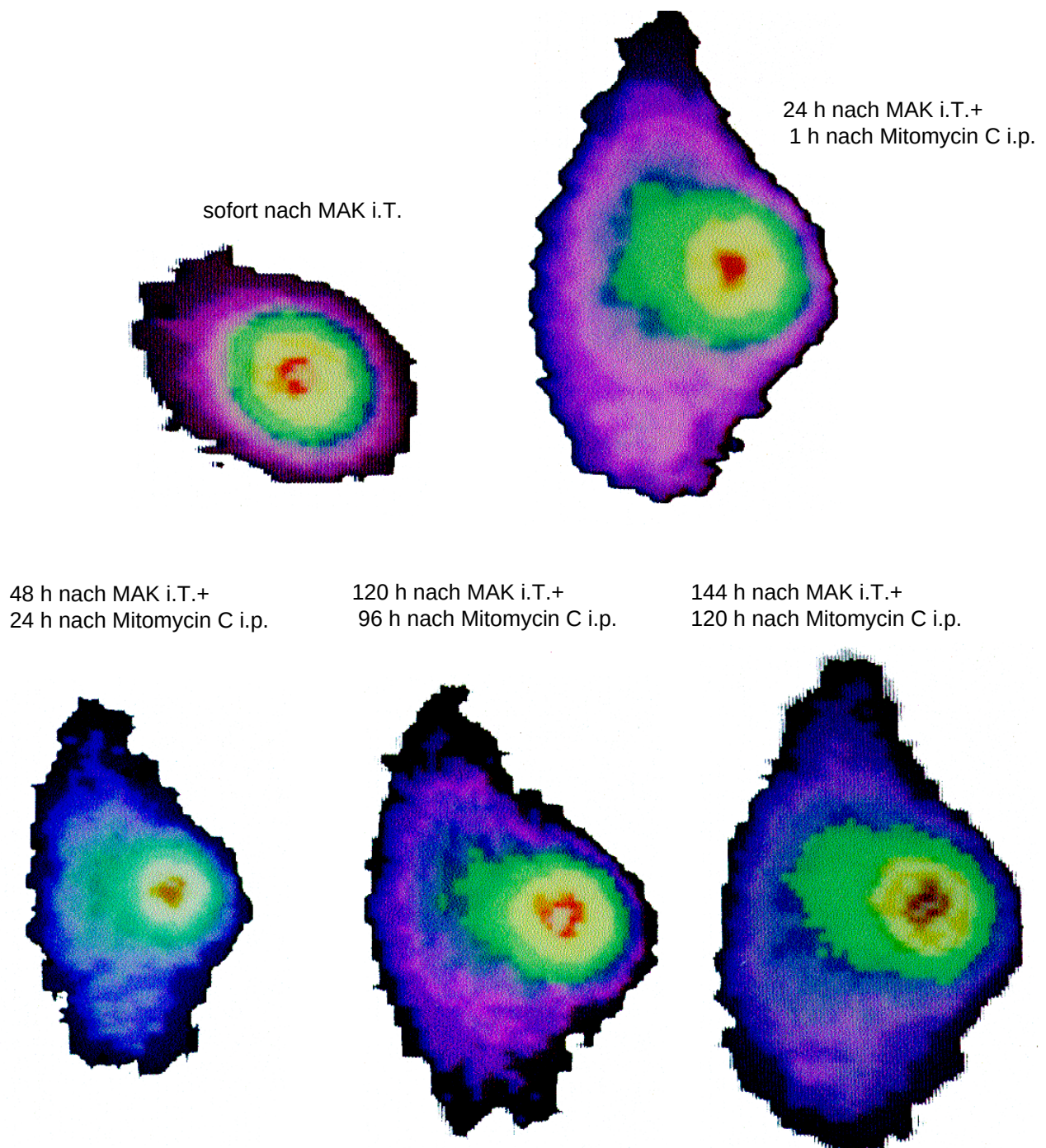
2.7.2 Auswertung der szintigraphischen Daten

Die gemessenen Werte für die Strahlendosis im Tumor, in der Gesamtmaus und der Hintergrundstrahlung wurden in ein Computerprogramm übernommen. Das Programm subtrahierte die Hintergrundstrahlung von den gemessenen Werten und normierte die Meßwerte auf eine Meßzeit von einer Minute. Es wurden dann die Verhältnisse Tumorzählrate zu Restmaus gebildet. Die Werte wurden bis zum 8. Tag ausgewertet. Danach waren die Zählraten auf Grund der kurzen Halbwertszeit $t_{1/2} = 192 \text{ h}$ von ^{131}J zu gering, um noch statistisch nutzbare Ergebnisse zu liefern.

In den Abbildungen auf der folgenden Seite ist deutlich die Verteilung der Aktivität und damit des radioaktiv markierten Antikörpers über den Körper der Maus zu erkennen.

Abb. 3: Szintigraphie der Meßreihe S.I. Nu 1896

^{131}J -MAK 431/26 BW i.T.; 24 h später Applikation von Mitomycin C i.p.



Die Abbildungen zeigen eine Falschfarbendarstellung am Beispiel des Experiments S.I. NU 1896 der aufgenommenen Szintigraphiefotos. Rote Bereiche markieren hohe Aktivität, blaue Bereiche niedrige Aktivität. Die Fotos wurden digitalisiert und mit Hilfe eines Computerprogramms farblich nachbearbeitet.

Da die Aufnahmen mit unterschiedlichen Meßzeiten erstellt wurden, ist die Abnahme der Aktivität im Verlaufe des Experimentes (Halbwertszeit $t_{1/2}=192\text{h}$) nicht zu erkennen. Sie hätte bei konstant gehaltener Meßzeit ein "Verblässen" der Farben zur Folge.

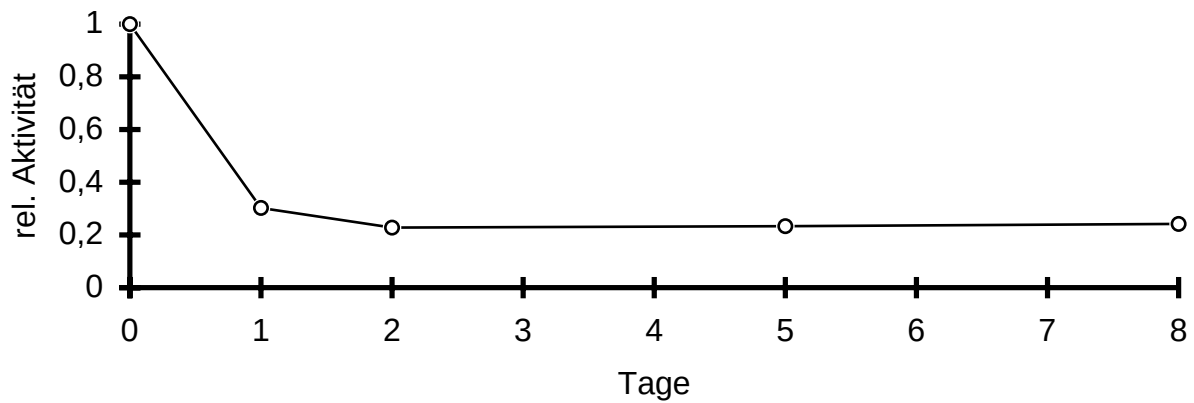
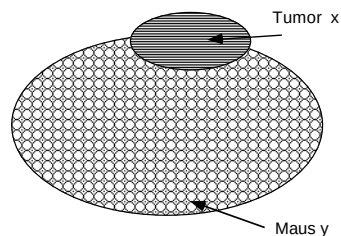


Abb.4: Zeitlicher Verlauf der i.t. appl. Aktivität für H.A.I. ^{131}J -MAK4331/26 + 24 h später Mitomycin C

Die obige Abbildung 4 zeigt den zeitlichen Verlauf der relativen Aktivität, d.h. das auf 1 normierte Verhältnis der Aktivität im Tumor zu der Aktivität des restlichen Körpers der Maus. Es ist deutlich zu erkennen, daß sich bereits nach 24 Stunden eine stabile Verteilung der Aktivität zwischen Tumor (x) und Restmaus (y) einstellt. Dies ist durch die Diffusion des intratumoral applizierten Antikörpers in das Gefäßsystem der Maus (y) zu erklären.



Das Gleichgewicht hat sich genau dann eingestellt, wenn die nicht im Tumor gebundenen monoklonalen Antikörper vollständig in das Gefäßsystem der Restmaus diffundiert sind. Besteht eine Haftung des monoklonalen Antikörpers im Tumor, so müssen sich Tumor / Blut - Relationen > 1 ergeben. Dies wurde im Abschnitt C untersucht.

Halbwertszeiten:

Die Abnahme der gemessenen Radioaktivität im Tumor und in der "Restmaus" wird durch mehrere Faktoren bestimmt:

λ_p = physikalische Halbwertskonstante von ^{131}J ($t_{1/2} = 192 \text{ h}$)

λ_B = biologische Halbwertskonstante

$$t_{1/2} = -\ln(0,5) / \lambda$$

Die gemessene Zählrate $N(t)$ läßt sich somit wie folgt ausdrücken:

$$N(t) = N(0) * e^{-\lambda_B} * e^{-\lambda_p}$$

Mit dieser Formel läßt sich nun die biologische Halbwertszeit für Tumor und "Restmaus" getrennt berechnen. Allerdings ist hierbei nicht das Konzentrationsgefälle des i.t. applizierten monoklonalen Antikörpers zwischen Tumor und Restmaus berücksichtigt. Da aber der Ausgleich in weniger als 24 Stunden stattfindet - siehe Abb. 4, S. 30 - wird für die Berechnung der biologischen Halbwertszeiten die gemessene Zählrate des ersten Tages nach der Therapie herangezogen.

Da es sich bei der Berechnung der Halbwertszeiten um eine überdeterminierte Gleichung handelt - $t = 2,5,8$ - wurde je Maus hieraus der Mittelwert berechnet, dieser wurden dann wiederum je Therapiegruppe (3,4,5) gemittelt.

Ist die biologische Halbwertszeit wesentlich größer als die physikalische Halbwertszeit, so wirken sich die statistisch ermittelten Abweichungen wesentlich stärker auf den errechneten Wert der biologischen Halbwertszeit aus, so daß diese nur sehr ungenau aus den vorhandenen Daten bestimmt werden kann.

2.7.3 Tumor/Blut und Tumor/Organ - Relationen

Die gewonnenen Meßdaten für die Restaktivität in Blut, Tumor und Organen am 8. Tag der Versuchsreihen wurden, wie bereits weiter oben beschrieben, wiederum in Tabellen zusammengefaßt. Aus den Einzeldaten wurden Mittelwerte je Versuchsreihe, Therapiegruppe (3,4,5) und Blut, Tumor bzw. Organ errechnet. Diese wurden dann je Versuchsreihe in einem Säulendiagramm (dreifach) graphisch dargestellt. Die Ergebnisse sind im Anhang C aufgelistet.

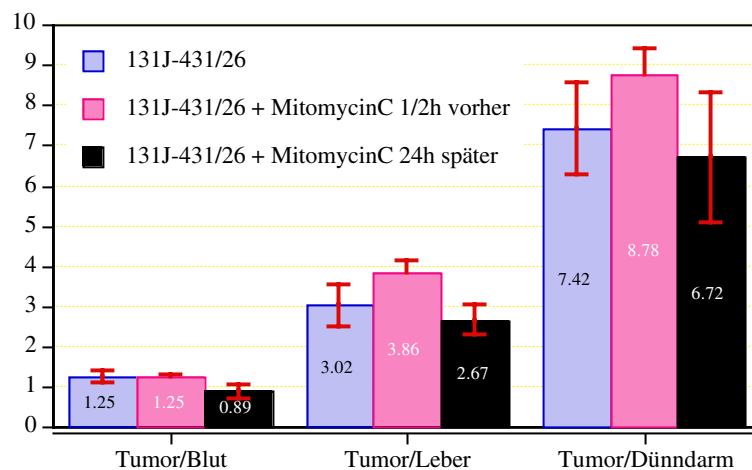


Abb. 5 Tumor / Organrelationen für HA II

3. Ergebnisse

Der folgende Abschnitt gliedert sich im wesentlichen in drei Ergebniskomplexe:

- A: Inwieweit ist eine Beeinflussung des Tumorwachstums unter Berücksichtigung der veränderlichen Toxizität (als Parameter diene das Gewichtsverhalten) mit den angewendeten Substanzen möglich? (Daten und graphische Darstellung im **Anhang A**)
- B: Von welchen Parametern ist die szintigraphische Darstellung abhängig, insbesondere welchen Einfluß hat die systemische Applikation von Mitomycin C? (Daten im **Anhang B**)
- C: Wie hoch ist die Spezifität des ^{131}J -Anti-CEA Antikörpers (als Parameter diene die Tumor/Blut, Tumor/Leber und Tumor/Darm Relation) bei intratumoraler Applikation? (Daten und graphische Darstellung im **Anhang C**)

Vorversuche.: a) Intratumorale Kinetik von ^{131}J verglichen mit ^{131}J -BW 431/26

1. Um die spezifische Retention des radioaktiv markierten gegen CEA gerichteten monoklonalen Antikörpers im Tumor zu verifizieren, wurde ein Teil der Karzinome mit freiem Na^{131}J (Behringwerke, Marburg) therapiert: Bei 5 Karzinomen wurde freies ^{131}J intratumoral appliziert, die biologische Halbwertszeit wurde hier mit $2,6 \pm 0,9$ Stunden errechnet, hingegen ergab sich eine biologische Halbwertszeit von $23,8 \pm 9,2$ Stunden bei intratumoraler Applikation des ^{131}J -MAK BW 431/26 ($n = 4$ Karzinome, $\bar{x} \pm s$, $p = 0,01$, zweiseitiger U-Test nach Mann und Whitney [67]).

Bei der Versuchsreihe S.I. II wurde die therapeutische Wirkung von freiem ^{131}J , freiem Yttrium-90 und dem mit ^{131}J markierten Antikörper untersucht. Deutlich ist in der nachfolgenden Abbildung die wachstumshemmende Wirkung des Antikörpers zu ersehen. Freies radioaktives Jod und Yttrium hingegen haben keine Wirkung auf das Tumorstadium.

Der Volumenindex der Kontrollgruppe beträgt am 10. Tag 2.3 ($n = 8$), der für freies Jod 2.5 ($n = 4$), der für Yttrium-90 2.0 ($n = 6$) und für den radioaktiv markierten Antikörper 1.2 ($n = 7$). Betrachtet man die relative Körpergewichtsänderung, so ist hier in der Gruppe, die mit dem ^{131}J markierten Antikörper therapiert wurde, eine deutliche Verringerung des Körpergewichtes um 21% (10. Tag nach Therapie, $n = 6$) zu verzeichnen, wobei in den anderen Gruppen sich das Körpergewicht zu diesem Zeitpunkt nur geringfügig änderte. Nach diesem Zeitpunkt ist eine drastische Verringerung des Körpergewichtes in der mit ^{90}Y behandelten Gruppe zu verzeichnen.

Am 21. Tag nach Therapiebeginn sank das Körpergewicht um $35\% \pm 17$, wobei allerdings zu beachten ist, daß die Anzahl der beobachteten Nacktmäuse in dieser Gruppe von 5 (10. Tag) auf 2 (21. Tag) sank und sich so eine schlechte Statistik ergab. Eine gesamttoxische Wirkung von $^{90}\text{Yttrium}$ ist allerdings nicht auszuschliessen.

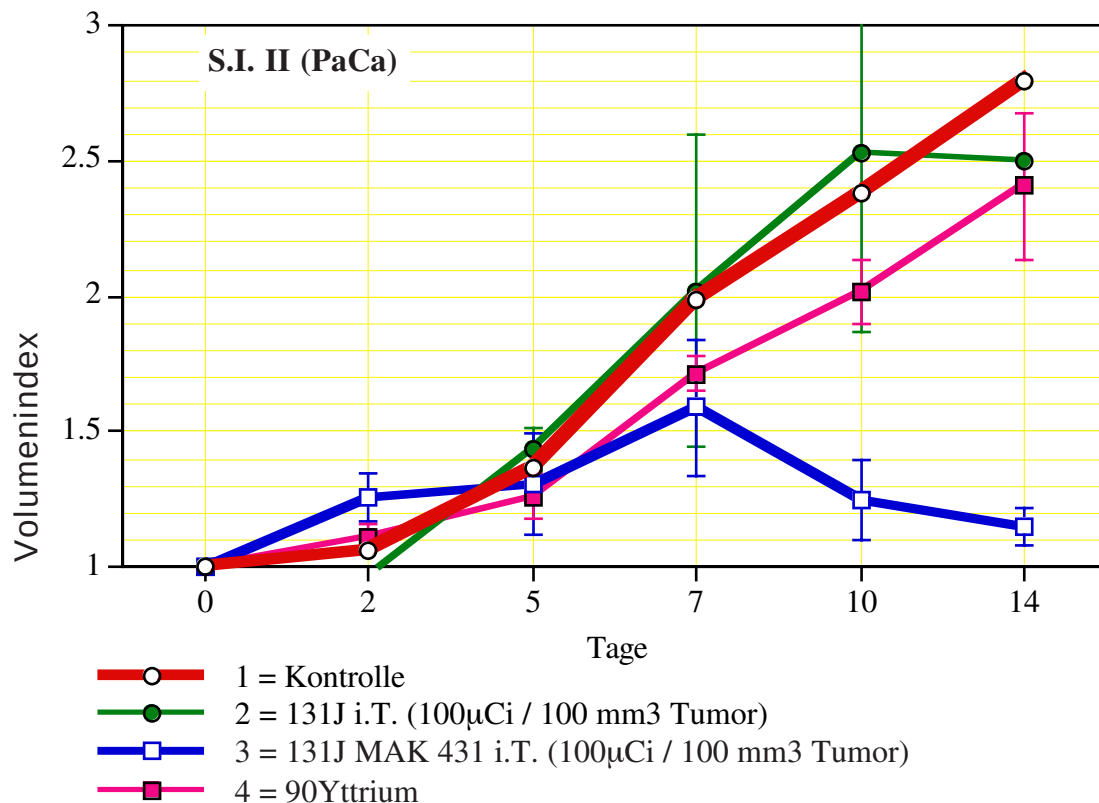


Abb. 6: Volumenindex im Vergleich bei der Versuchsreihe S.I. II

3.1 Tumorsensitivität (Parameter Tumolvolumen) von intraperitonealer Gabe von Mitomycin C im Vergleich zu einmaliger intratumoraler ^{131}J -431/26 Applikation im Kurzzeitexperiment

Kurzzeitexperiment: Bei denjenigen Versuchsgruppen, die eine einmalige Applikation von ^{131}J -MAK BW 431/26 i.T. erhielten wurde, unabhängig von der systemischen Therapie mit Mitomycin C, die Therapie nach acht Tagen beendet, um u.a. kinetischen Daten wie die Tumor/Blut - Relation zu erfassen.

Signifikant für alle durchgeführten Versuchsreihen ist, daß durch die systemische Gabe von Mitomycin C das Tumorwachstum wesentlich geringer beeinflusst wird als durch die

intratumorale Applikation von ^{131}J -MAK BW 431/26. Um gleichzeitig Datenmaterial für die kinetische Analyse der Radioaktivität zu erhalten, wurde ein Großteil der Versuchsreihen, die den radioaktiv markierten Antikörper erhalten hatten, am 8. Tag nach Therapiebeginn abgebrochen.

Vergleicht man die relativen Wachstumsraten am 6. Tag nach Therapiebeginn bei dem Versuch S.I. I, so läßt sich für Mitomycin C im Vergleich zur Kontrollgruppe nur eine geringe Reduzierung der Wachstumsrate feststellen (Relative Wachstumsrate RWR = 94,2%, $n = 4$, s.a. Def. im Kap. 2.7.1). Hingegen zeigt die intratumorale Radioimmuntherapie eine RWR von 79,5% ($n = 4$). Soweit die Fehlergrenzen eine Interpretation zulassen, scheint die zusätzliche Gabe von Mitomycin C den Therapieeffekt des radioaktiv markierten Antikörpers geringfügig zu verstärken, wobei die 24 Stunden später applizierte Mitomycin C - Dosis den größten Verstärkungseffekt hat. (Meßreihe 5)

Die errechneten Daten für die relative Wachstumsrate (RWR) sind im Anhang A aufgeführt.

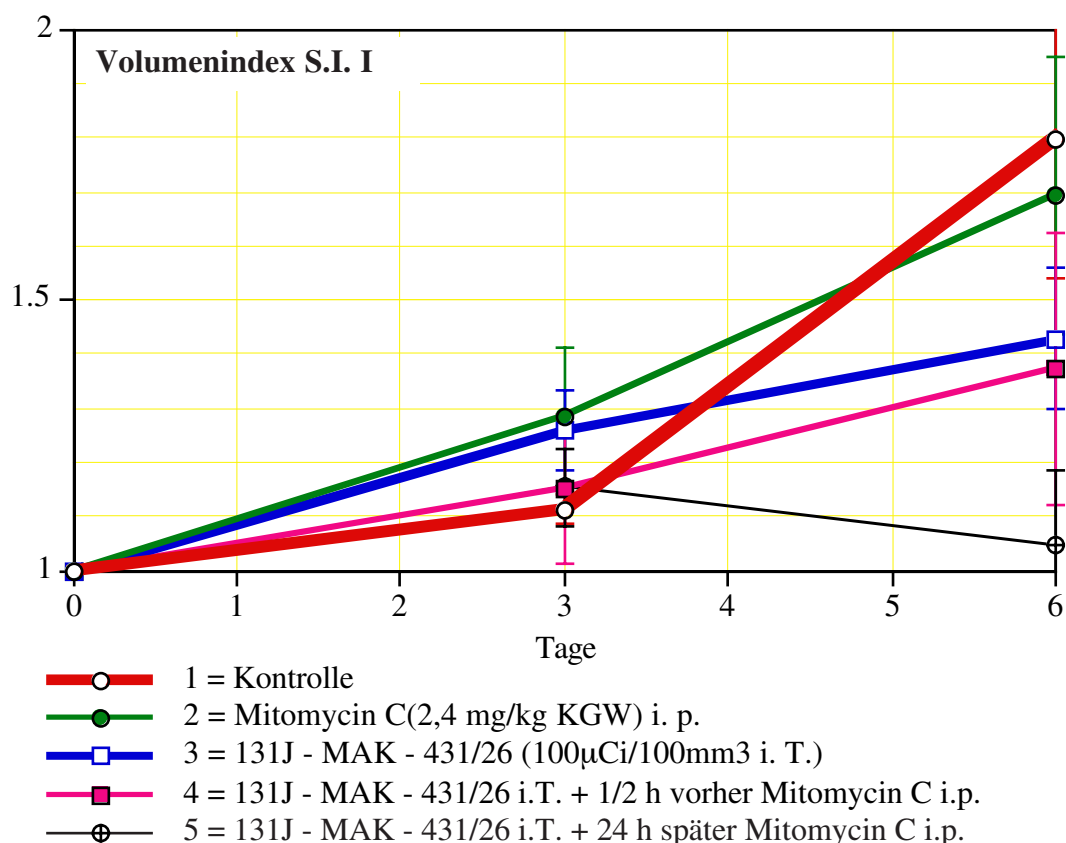


Abb. 7: Volumenindex für die Versuchsreihe S.I. I

Bei der Versuchsreihe L.E. III beträgt die RWR für Mitomycin C am 8. Tag nach Therapiebeginn 95,7% (n = 9), im Vergleich zu 53,0% für die singuläre i.T. Radioimmuntherapie (n = 9). Hier hat also die intratumorale Applikation bereits schon nach acht Tagen eine Verringerung der Wachstumsrate auf die Hälfte bewirkt.

Wie man aber in der nachfolgenden Abbildung deutlich erkennen kann, setzt eine signifikante Wirkung des applizierten Mitomycin C erst nach dem achten Tag nach Therapiebeginn ein. Für den 22. Tag wurde eine RWR von 66,6%, für den 59. Tag eine RWR von 38,2% ermittelt. Auch in dieser Versuchsreihe läßt sich eine geringfügige Verstärkung des Therapieeffektes des radioaktiv markierten Antikörpers durch die zusätzliche Applikation von Mitomycin C feststellen, wobei der Zeitpunkt der Applikation ($1/2$ h vorher oder 24 h später bei dieser Versuchsreihe) nur von untergeordneter Bedeutung zu sein scheint.

Qualitativ ähnliche Ergebnisse wurden auch bei den anderen Versuchsreihen beobachtet.

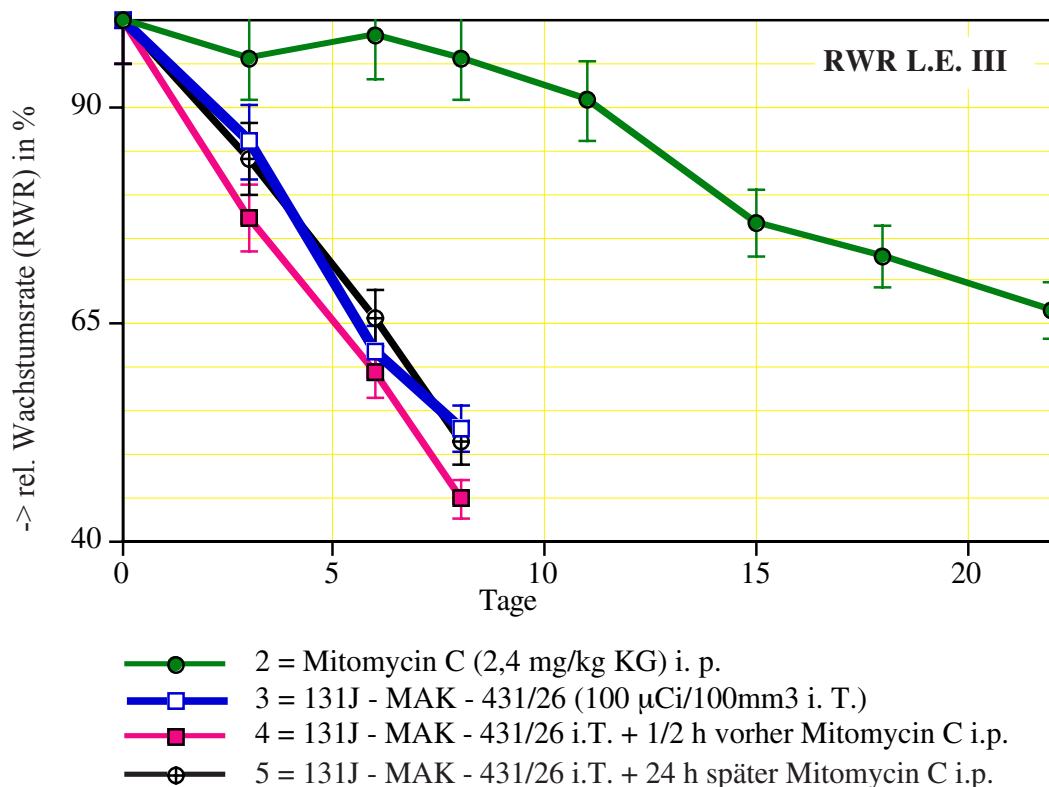


Abb. 8: Relative Wachstumsrate RWR für Versuchsreihe L.E. III, Wachstumsrate der therapierten Versuchsgruppen in Relation zur Kontrollgruppe (100%)

Die nachfolgende Tabelle listet die errechneten Mittelwerte der relativen Wachstumsraten für alle Versuchsreihen, gemessen am achten Tag nach Therapie, auf. Signifikant ist, wie schon weiter oben beschrieben, die fast zweifache Verzögerung des Tumorstwachstums, die sich durch eine Monotherapie mit radioaktiv markierten monoklonalen Antikörpern erzielen lässt. Synergistische Effekte lassen sich durch eine Kombinationstherapie, zumindest zu diesem Zeitpunkt, nicht erzielen. Geringgradig additive Effekte sind vereinzelt sichtbar, wobei tendenziell die 24 Stunden später durchgeführte Applikation der systemischen Chemotherapie einen größeren Therapieeffekt hervorruft.

(MW $RWR_{1/2 \text{ h vorher}} = 58,54\%$ vs. $RWR_{24 \text{ h später}} = 56,90\%$)

Die singuläre systemische Therapie mit Mitomycin C führt zu einer Verringerung des Tumorstwachstums um ca. 25%, gemessen am achten posttherapeutischen Tag.

Vergleicht man die Versuchsgruppen untereinander, zeigen sich intraindividuelle Unterschiede in der Wachstumshemmung. Sowohl L.E. als auch H.A. weisen eine Reduktion des Tumorstwachstums um fast die Hälfte auf, die anderen Tumore hingegen zeigen nur geringgradige Sensibilität, insbesondere im Vergleich zu singulärer systemischer Chemotherapie mit Mitomycin C.

Tab. 4: relative Wachstumsrate RWR am 8. Tag nach Therapie, Kontrollgruppe = 100%

Versuchsreihe	Mitomycin C	¹³¹ J-431/26	¹³¹ J-431/26 + Mitomycin C 1/2 h vorher	¹³¹ J-431/26 + Mitomycin C 24 h später
	RWR in %	RWR in %	RWR in %	RWR in %
Z. I. I	69,60	62,50	58,00	60,80
O.N. I		97,6 *)	66,50	58,70
L. E. I	56,40	49,10		58,60
L.E. II	95,70	53,00	44,90	51,30
H. A. I	65,90	62,00		64,10
H. A. III	65,20	43,70	46,90	46,40
Kaninchen		67,40		
S. I. I	94,20	79,50	76,40	58,40
S.I. II		79,90		
MW RWR	74,50	62,14	58,54	56,90
SD	16,43	13,30	13,27	6,01

*) wurde nicht in die Mittelwertberechnung mit einbezogen

3.2 Tumorsensitivität (Parameter: Tumolvolumen) nach einmaliger intraperitonealer Gabe von Mitomycin C im Vergleich zu einmaliger intratumoraler ^{131}J -431/26 Applikation im Langzeitexperiment

Hierbei konnten nach 46 Tagen bei einem Pankreaskarzinom H.A. II (s. Abb.9) nach Monotherapie mit Mitomycin C i.p. oder ^{131}J -MAK BW 431/26 i. T. und Kombinationsgabe von Mitomycin i.p. eine halbe Stunde bzw. 24 Stunden nach ^{131}J -MAK BW 431/26 i. T. signifikante Tumorregressionen, verglichen mit der Kontrollgruppe, festgestellt werden. Die systemische Chemotherapie mit Mitomycin C (2,4 mg/KG i.p.) zeigt zwar eine deutliche Wachstumshemmung (RWR=56,3%, Messung 46. Tag, n=4) von fast 50%, die intratumorale Applikation von ^{131}J -MAK BW 431/26 ist jedoch der systemischen Chemotherapie mit einer mehr als 4 fachen Wachstumsverzögerung (RWR = 17,3%, n = 3, Messung Tag 46) deutlich überlegen.

Die zusätzliche Gabe von Mitomycin C i.p. zur intratumoralen Applikation von ^{131}J -MAK BW 431/26 zeigt zwar auch eine bis zu 4 fache Wachstumsreduktion im Vergleich zur Kontrollgruppe, führt aber zu keinem deutlicheren Effekt als die Monotherapie.

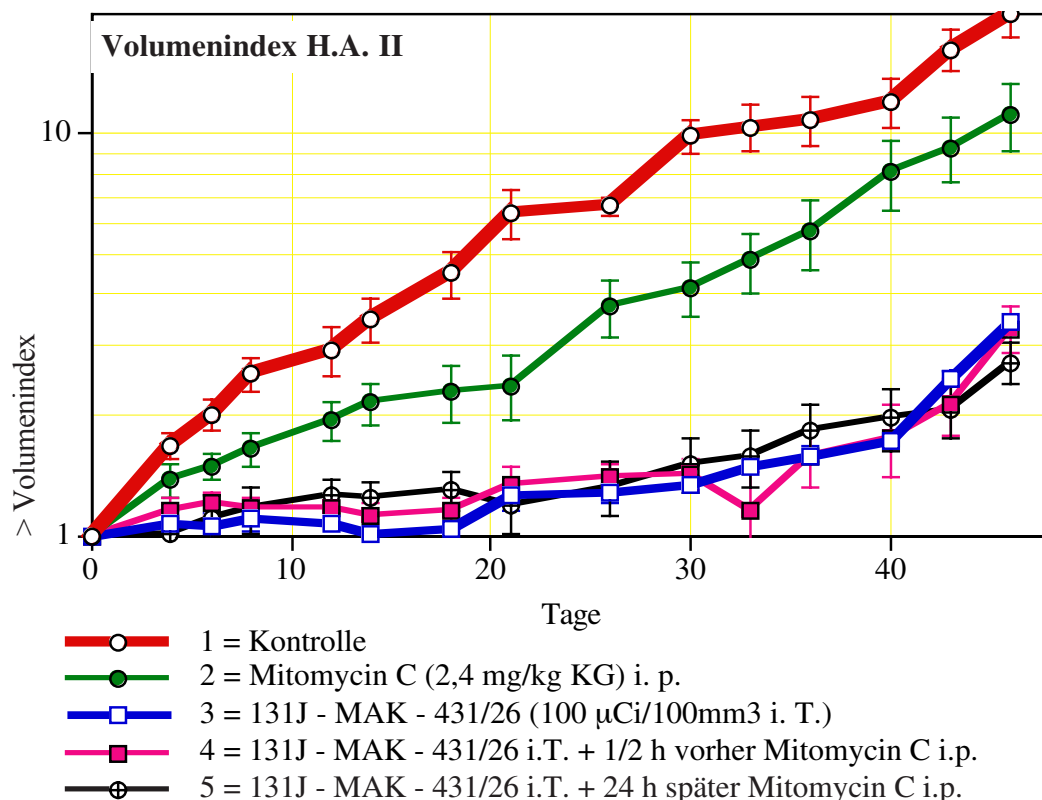


Abb. 9: Volumenindex für Experiment H.A. II, Fehlerbalken in SEM

Die zeitlich differente Injektion von Mitomycin C (eine halbe Stunde vor bzw. 24 Stunden nach i.T. Antikörperapplikation) zeigt in Hinsicht auf den Parameter Volumindex bzw. RWR keine signifikant meßbaren Unterschiede (Gruppe 4: RWR 16,6%, SD: 1,4, n = 2 vs. RWR 13,7%, SD: 0,9, n = 2), wobei auch hier tendenziell die 24 h spätere Mitomycin C Gabe geringfügig niedrigere relative Tumorstadiumsrate zeigt.

Der maximal erreichbare Hemmeffekt ist bei allen therapierten Gruppen 30-40 Tage nach Therapiebeginn sichtbar. Unter der intratumoralen Applikation konnte bis zum 18. posttherapeutischen Tag eine vollständige Wachstumshemmung, bei 3 Tumoren sogar ein minimaler Regress festgestellt werden.

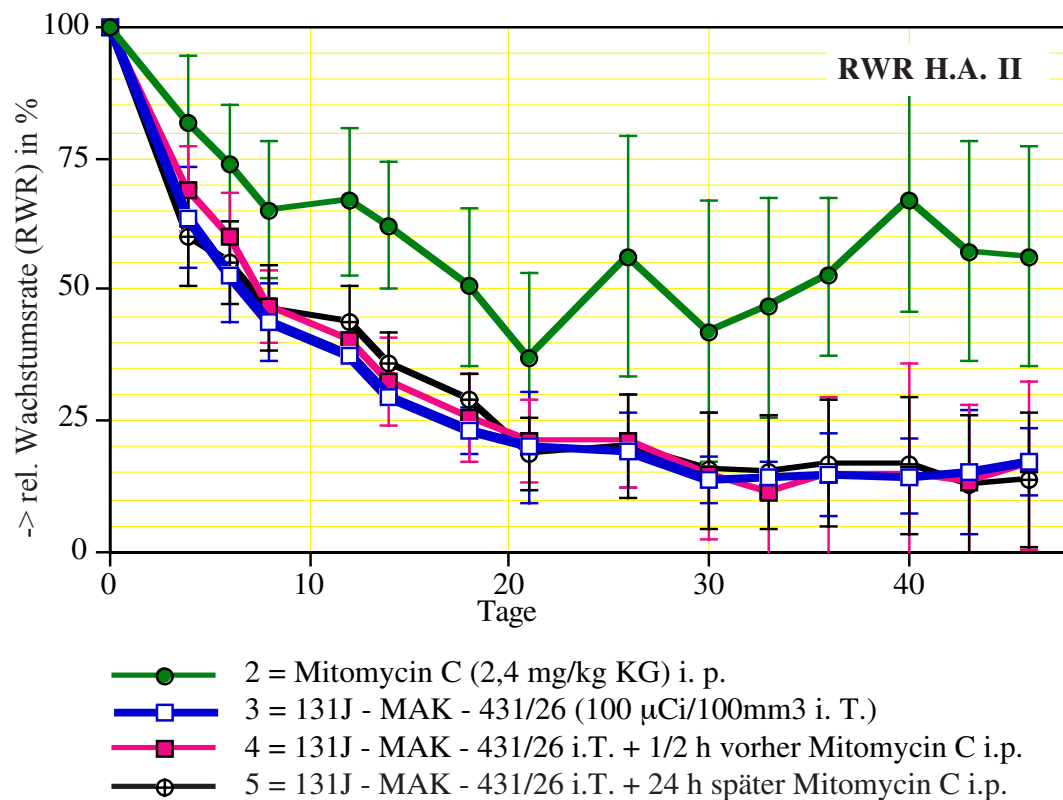


Abb. 10: relative Wachstumsrate für H.A. II, Fehler in SEM

3.3 Tumorsensitivität (Parameter Tumorumvolumen) von dreimaliger intraperitonealer Gabe von Mitomycin C im Vergleich zu dreimaliger intratumoraler ^{131}J -431/26 Applikation im Langzeitexperiment

Zusätzlich zu den vorher beschriebenen Versuchsgruppen erhielt eine Gruppe (Gruppe 6) nach i.T. ^{131}J -MAK BW 431/26 Applikation dreimalig im Abstand von jeweils einer Woche Mitomycin C i.p. Eine weitere Gruppe (Gruppe 7) erhielt eine dreimalige Kombinationstherapie, d.h. im Abstand von einer Woche wurde die i.T. Radioimmuntherapie mit systemischer Mitomycin C Applikation kombiniert. Die Dosierungen der Therapien wurden wie bei den anderen Experimenten beibehalten.

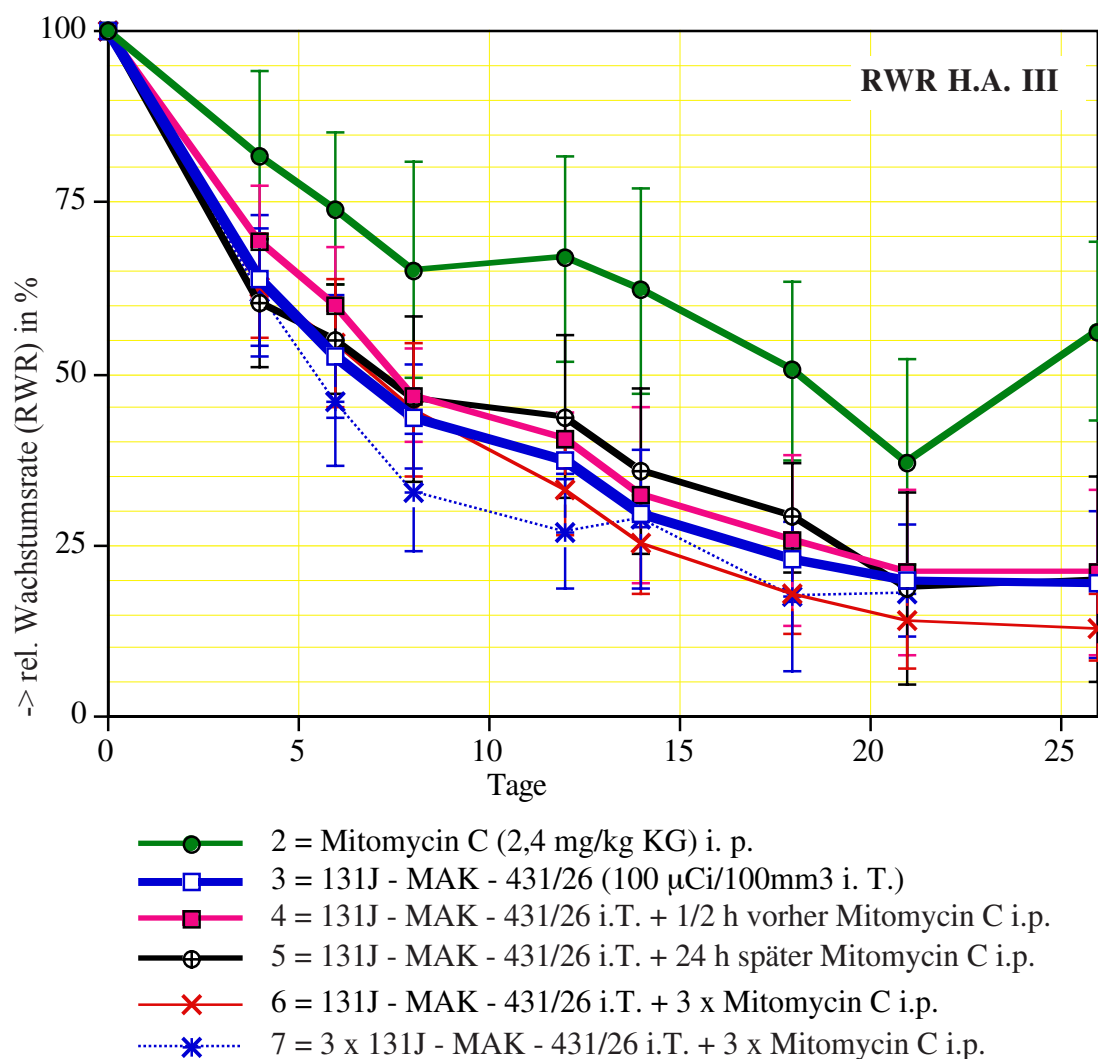


Abb. 11: relative Wachstumsrate für H.A. III, Fehler in SEM

Die Kombinationstherapie aus Radioimmuntherapie i.T. und einem vollständigen Chemotherapiezyklus (i.p. Gabe von Mitomycin C dreimalig im Abstand von 7 Tagen, Gruppe 6) zeigt den größten meßbaren Effekt auf das Tumervolumen mit einer bis zu 10 fachen Verringerung der relativen Wachstumsrate (RWR: 9,9 %, n=3, SD = 0,2) 33 Tage nach Therapiebeginn. Aufgrund eines kontinuierlichen Gewichtsverlustes unter dieser Therapieform war ein Beobachtungszeitraum leider nur bis zum 33. posttherapeutischen Tag möglich. Das erweiterte Therapieregime zeigt keine signifikant höhere Ansprechrate im Vergleich zur Radioimmuntherapie i.T. mit einmaliger systemischer Mitomycin C Applikation (Gruppe 4: RWR 33 Tage nach Therapiebeginn: 11,2%, n=3, SD = 0,9).

Interessanterweise führt auch die dreimalige Radioimmuntherapie i.T. kombiniert mit einer dreimaligen systemischen Chemotherapie zu keinen signifikant meßbaren Verbesserungen im Vergleich zur einmaligen Kombinationstherapie. Bei 6 von 8 Versuchstieren zeigten sich großflächige Hämatome sowie vereinzelt Petechien, so daß diese Therapieform wahrscheinlich aufgrund von radiotoxischen Effekten zu einer Störung der Hämostase führt. Da zusätzlich ein erheblicher Gewichtsverlust meßbar war, konnten die Mäuse nur bis zum 21. posttherapeutischen Tag beobachtet werden.

3.4 Toxizität der eingesetzten Substanzen (Parameter KG)

Neben dem Nachweis letaler Effekte ist das Nettokörpergewicht ein unspezifischer, aber sensibler Parameter für mögliche toxische Effekte einer Sustanz. Als das entscheidende Kriterium zur Beurteilung der Toxizität diene daher die Änderung des Gesamtkörpergewichtes abzüglich des geschätzten Tumorgewichtes.

Bei einem Langzeitversuch H.A. II (Pankreaskarzinom) konnte 46 Tage nach Therapiebeginn kein signifikanter Unterschied der relativen Gewichtsabnahmen bei Vergleich der Monotherapie Mitomycin C i.p. bzw. ^{131}J -MAK BW 431/26 mit der Kombinationstherapie von Mitomycin C i.p. mit ^{131}J -MAK BW 431/26 gefunden werden.

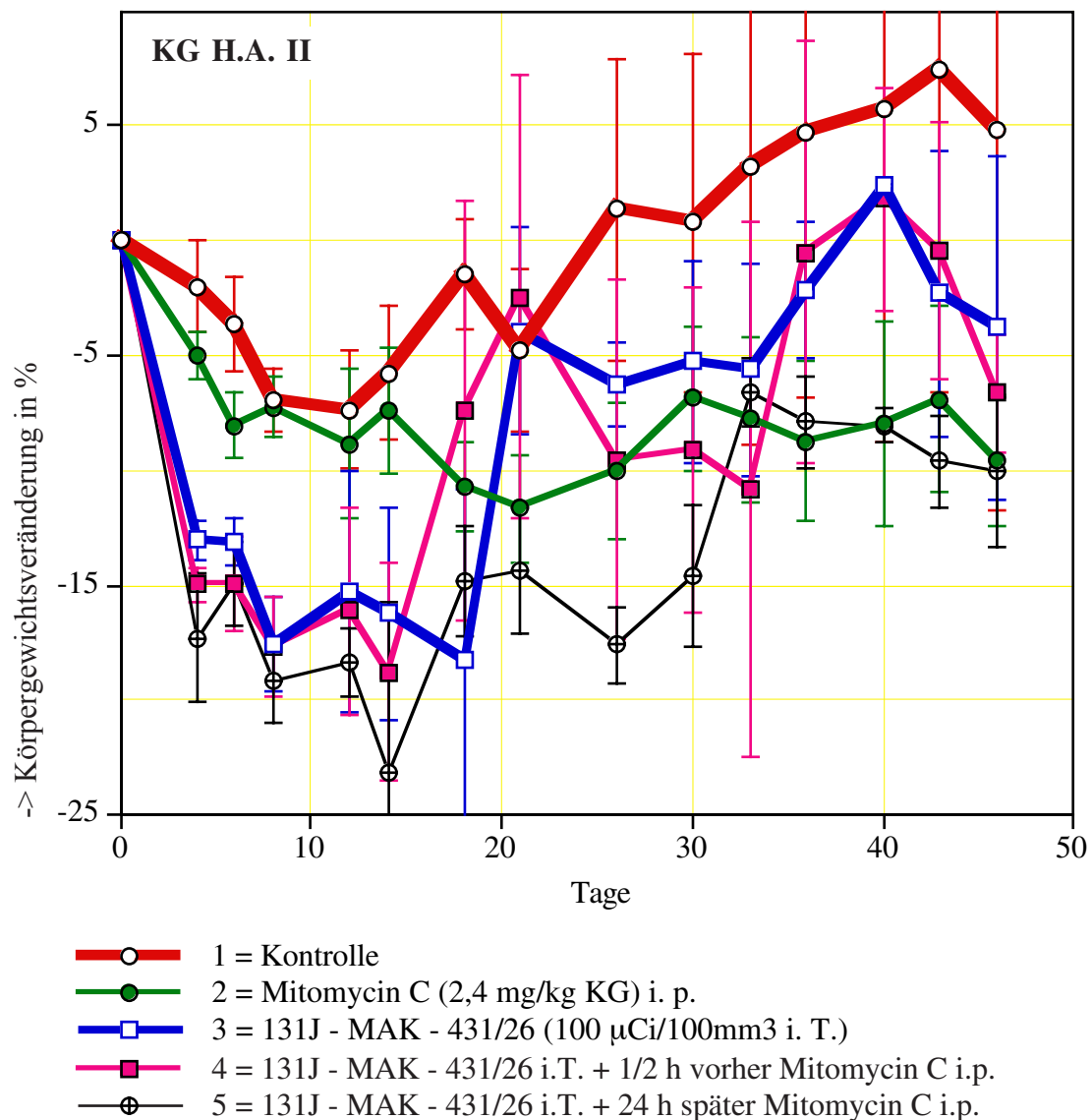


Abb. 12: Körpergewichtsveränderung in % für H. A. II, Fehler in SEM

Bei allen Versuchsgruppen konnte, ohne daß sich Unterschiede zwischen den einzelnen Therapiegruppen zeigten, eine Gewichtreduktion, mit punctum maximum 14 Tage nach Therapiebeginn (bis zu 18%, n = 3; Therapie mit ^{131}J -MAK BW 431/26), durchschnittlich von 10% festgestellt werden.

Interessanterweise waren auch bei der Kontrollgruppe bis zu drei Wochen nach Therapiebeginn Gewichtsreduktionen, wenn auch deutlich niedriger mit maximal 7%, zu verzeichnen. Mögliche Erklärungen hierfür sind Streß und das dem Trinkwasser zugefügte Kaliumjodid. Jedoch ist nach der dritten Woche bei der Kontrollgruppe eine Gewichtszunahme (bis zu 5%) zu verzeichnen.

Tab. 5: Körpergewichtsveränderung am 8. Tag nach Therapie
(negative Zahlen: Abnahme des Körpergewichtes)

Versuchsreihe	Kontrolle	Mitomycin C	^{131}J -431/26	^{131}J -431/26 + Mitomycin C 1/2 h vorher	^{131}J -431/26 + Mitomycin C 24 h später
	KG %	KG %	KG %	KG %	KG %
Z. I. I	-3	-7	-14	-9	-12,00
O.N. I	4	-15	-19	-7	-1,00
L. E. I	-1	-10	-11	-3	0,00
L.E. II	-4	-6	-20	-20	-21,00
H. A. I	-2	-2	0	-2	-13,00
H. A. III	-7	-7	-18	-15	-15,00
Kaninchen	-1		-19		
S. I. I	2	-7	-5	-9	-10,00
S.I. II	-6		-11		
MW KG	-2	-8	-12	-9	-10,29
SD	4	4	7	6	7,52

3.5 Kinetik des einmalig intratumoral applizierten ^{131}J -MAK BW 431/26

Um die Kinetik der i.T. applizierten Aktivität des ^{131}J -MAK BW 431/26 zu bestimmen, wurden szintigraphische Messungen sofort nach i.T. Applikation und nach einem, zwei, fünf und acht Tagen durchgeführt. Hierbei wurde die Aktivität im Tumor und in der restlichen Maus szintigraphisch gemessen und mit Hilfe eines Computerprogrammes normiert; die Hintergrundstrahlung wurde subtrahiert und die Meßwerte auf eine Minute normiert (s. 2.7.2.). Die relative Aktivität, d.h. das auf 1 normierte Verhältnis der Aktivität im Tumor im Verhältnis zu der Aktivität des restlichen Körpers (unabhängig von den Gewichtsverhältnissen Tumor/Restmaus), und die daraus resultierenden Mittelwerte wurden ebenfalls berechnet.

Versuchsreihe	rel. Aktivität Tag 1	rel. Aktivität Tag 6
Gruppe 3		
H.A. I (n=3)	0,36	0,26
L.E. I (n=3)	0,47	0,66
L.E. II (n=3)	0,47	0,66
L.E. III (n=6)	0,39	0,33
O.N. I (n=4)	0,23	0,36
S.I. I (n=4)	0,70	0,77
Z.I. (n=8)	0,36	0,38
Mittelwert	0,43	0,49
SD	0,15	0,20
Gruppe 4		
O.N. I (n=4)	0,21	0,26
L.E. II (n=8)	0,49	0,40
S.I. I (n=5)	0,34	0,44
Mittelwert	0,35	0,37
SD	0,14	0,09
Gruppe 5		
H.A. I (n=4)	0,30	0,24
L.E. I (n=3)	0,50	0,88
L.E. II (n=9)	0,38	0,27
O.N. I (n=4)	0,20	0,26
S.I. I (n=5)	0,42	0,48
Mittelwert	0,36	0,43
SD	0,11	0,27

Bei 31 Versuchstieren (insgesamt 5 differente Karzinome) mit singulärer i.t. Therapie von ^{131}J -BW 431/26 beträgt die mittlere relative Aktivität nach 24 Stunden 0,43 (SEM: 0,15), d.h. die Aktivität im Tumor hat sich auf mehr als die Hälfte reduziert. Vergleicht

man die Tumore untereinander, so lassen sich hier deutliche Unterschiede erkennen. Die relative Aktivität beträgt maximal 0,7 bei einem Pankreaskarzinom und minimal 0,23 bei einem Kolonkarzinom. Die bei einzelnen Tumoren variable relative Aktivität, z.B. 1,65 b.z.w. 0,17 in einer Versuchsreihe (Nu 1861 b.z.w. 1856, S.I., Pankreaskarzinom), läßt sich durch die unterschiedliche Antikörperaffinität bei intraindividuellem Tumorgefäßversorgungs erklären.

Interessanterweise entsteht bereits nach 24 Stunden ein stabiles Verteilungsverhältnis zwischen Tumor und Restmaus, wobei tendenziell die Restaktivitäten im Tumor in allen Versuchsgruppen zum 6. Tag hin wiederum leicht ansteigen. (Dies läßt sich durch die häufig in Tumoren vorhandenen, auch in dieser Studie wurden die Karzinome makroskopisch untersucht, zentralen Nekrosen mit reduzierter Vaskularisation erklären.)

Die relative Aktivität zeigt bzgl. der unterschiedlichen Therapieregime (Gruppe 3,4 und 5) keine auf Grund des vorliegenden Datenmaterials qualitativ bewertbaren Unterschiede auf. Die erhöhten Aktivitäten der Tumore in der Gruppe 3 (Monoradioimmuntherapie), gemessen am 6. Tag nach Therapiebeginn, liegen im Bereich der errechneten Standardabweichung.

3.6 Tumor/Blut, Tumor/Leber, Tumor/Darm Relation als Parameter für die Antikörperbindung

Zur Analyse der Antikörperbindung wurde nach Therapieabschluß die in Blut, Leber und Dünndarm im Vergleich zur im Tumor vorhandenen Restaktivität (cpm/g Tumor/Leber/Blut/Dünndarm), unter Berücksichtigung der Gesamtversuchszeitdauer und des Gesamtkörpergewichtes, bestimmt. Aus den gewonnenen Meßdaten für die Restaktivität wurden Mittelwerte je Versuchsreihe und Therapiegruppe (¹³¹J-MAK BW 431/26 i.T. (3), ¹³¹J-MAK BW 431/26 i.T. und Mitomycin C i.p. 1/2h vor Antikörperapplikation (4), ¹³¹J-MAK BW 431/26 i.T. und Mitomycin C i.p. 24 h nach der Antikörperapplikation (5)) für die Tumor / Blut- und Organrelationen berechnet. Des weiteren wurde die prozentuale Anreicherung in Leber und Dünndarm bzw. der im Blut vorhandenen Radioaktivität aus dem vorliegenden Datenmaterial berechnet.

Vergleicht man die Anreicherung des ¹³¹J-MAK BW 431/26 8 Tage nach intratumoralen Injektion zu Blut-, Leber- und Dünndarmaktivität, so sind bei allen Versuchsgruppen die

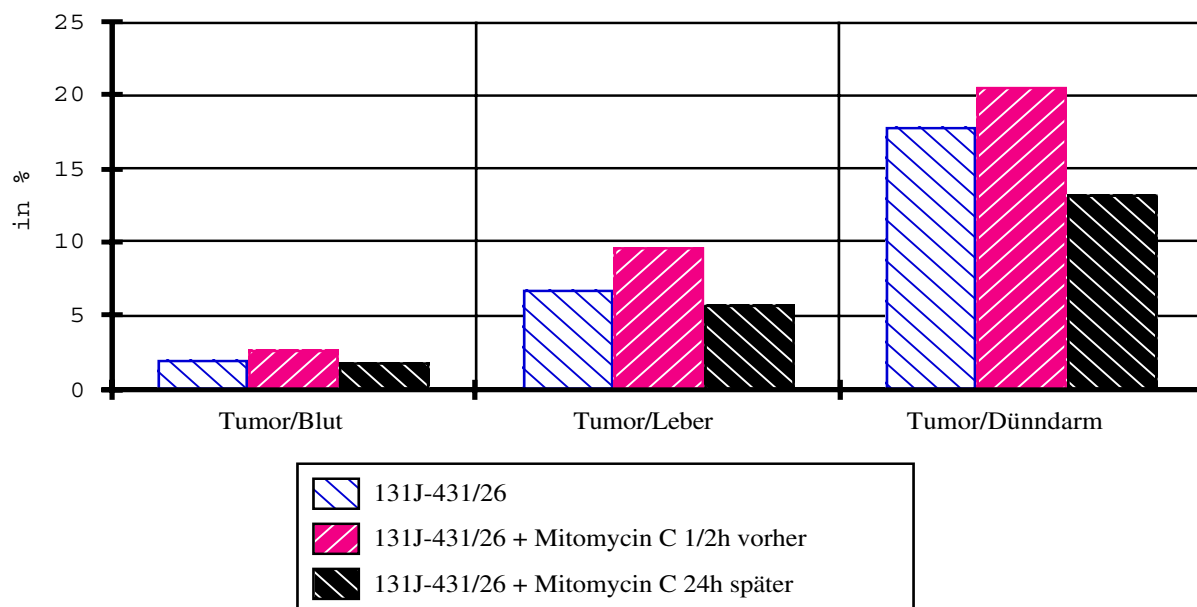
höchsten Konzentrationen intratumoral meßbar. Im Vergleich zur Aktivität im Blut ist diese durchschnittlich mindestens doppelt so hoch. Die Aktivität des Antikörpers ist im Tumor deutlich höher als im Blut, bzw. in den anderen hier gemessenen Organen. Die Mittelwerte der Tumor/Blut-Relationen der einzelnen Versuchsgruppen liegen bei $2,29 \pm 2,08$ (Gruppe 3), $3,05 \pm 1,71$ (Gruppe 4) und $2,12 \pm 1,28$ (Gruppe 5). Signifikante Unterschiede der Tumor/Blut Relationen zwischen den einzelnen Therapiegruppen lassen sich nicht feststellen, wenn auch interessanterweise die höchsten Relationen in der Therapiegruppe 4, die Mitomycin C eine halbe Stunde vor der intratumoralen Injektion erhielten, festzustellen sind (siehe Tabelle Tumor/Organrelationen: Gesamtauswertung). Dies zeigt sich bei allen in der Studie durchgeführten Organrelationen.

Die Anreicherung in der Leber ist bei allen Gruppen doppelt so hoch wie die im Dünndarm (siehe Tabelle Tumor/Organrelationen, Spalte 5 und 6), jedoch auch hier ist eine deutlich niedrigere Aktivität in den Organen festzustellen, wenn die systemische Chemotherapie vor der i.T. Radioimmuntherapie durchgeführt wurde.

Die intraindividuellen Unterschiede der Tumor/Blut-Relationen sind möglicherweise durch Tumervaskularisation/vitalität bedingt. So zeigt beispielsweise eines der hier untersuchten Pankreaskarzinome L.E. unabhängig von der jeweiligen Therapieform signifikant höhere Anreicherungen im Tumor (T/B-Relationen: 2,63; 4,95; 3,04) als vergleichsweise ein Kolonkarzinom O.N. T/B-Relationen: 1,37; 1,22; 1,0). Eine direkte Korrelation zu Grading und immunhistochemischem Nachweis der CEA positiven Zellen - alle untersuchten Karzinome zeigen eine mindestens 25% CEA-Expression - läßt sich nicht nachweisen.

	Reihe	Tumor/ Blut	Tumor/ Leber	Tumor/ Dünndarm	Leber/Blut	Dünndarm/Blut
Gruppe 3	H.A. I	0,99	2,82	8,99	35,2%	11,0%
	H.A II	1,25	3,02	7,42	41,4%	16,9%
	LE. I	2,76	10,49	22,29	26,3%	12,4%
	L.E.II	2,63	10,09	24,34	26,1%	10,8%
	O.N.	1,37	5,07	10,31	27,0%	13,3%
	S.I.	3,73	10,06	23,69	37,1%	15,8%
	Z.I.	3,26	14,40	40,17	22,7%	8,1%
	M.Wert	2,29	7,99	19,60	30,8%	12,6%
	SD	1,08	4,40	11,67	7,0%	3,0%
Gruppe 4	H.A. I					
	H.A II	1,25	3,86	8,78	32,5%	14,3%
	LE. I					
	L.E.II	4,95	20,32	42,38	24,4%	11,7%
	O.N.	1,22	4,77	12,61	25,5%	9,6%
	S.I.	4,07	25,03	31,20	16,3%	13,1%
	Z.I.	3,75	18,25	36,29	20,6%	10,3%
	M.Wert	3,05	14,45	26,25	23,8%	11,8%
	SD	1,71	9,58	14,81	6,0%	1,9%
Gruppe 5	H.A. I	1,33	1,65	5,76	80,6%	23,1%
	H.A II	0,89	2,67	6,72	33,5%	13,3%
	LE. I	3,52	10,69	19,49	32,9%	18,1%
	L.E.II	3,04	10,47	27,30	29,0%	11,1%
	O.N.	1,00	3,85	9,77	26,0%	10,3%
	S.I.	3,80	15,94	28,75	23,8%	13,2%
	Z.I.	1,25	8,76	14,18	14,3%	8,8%
	M.Wert	2,12	7,72	16,00	34,3%	14,0%
	SD	1,28	5,20	9,45	21,4%	5,0%

Tumor / Organ Relationen: Gesamtauswertung



3.7 Vergleich der noch im Tumor vorhandenen Radioaktivität zu möglicher Tumorregression

Interessanterweise ist, gemessen an der mittleren relativen Aktivität, bei allen Versuchsreihen, die mit i.T. Radioimmuntherapie behandelt wurden, nach 24 Stunden ein stabiles Verteilungsverhältnis zwischen Tumor und Restmaus eingetreten. Die Änderungen der mittleren relativen Aktivität sind nach 24 Stunden nur geringfügig und lassen sich u.a. durch Diffusion des applizierten Antikörpers in das Gefäßsystem erklären. Nach intratumoraler Injektion bleiben ca. 40% des Antikörpers gebunden. Eine direkte Korrelation zwischen RWR und Antikörperhaftung - als Parameter dient die relative Aktivität - läßt sich nicht nachweisen.

3.8. Einfluß von Mitomycinapplikation vor bzw. nach intratumoraler Antikörperapplikation

Die ermittelten Werte der relativen Wachstumsrate (RWR in %), der relativen Aktivität, als Parameter für die Kinetik von ^{131}J -MAK BW 431/26, und die szintigraphischen Darstellungen zeigen keine signifikanten Unterschiede im Rahmen der ermittelten Standardabweichungen zwischen einer vorherigen oder 24 Stunden späteren Applikation von Mitomycin C auf. Tendenziell finden sich jedoch bei der Therapiegruppe, die Mitomycin C 24 Stunden nach der i.T. Applikation von ^{131}J -MAK BW 431/26 erhielten, geringgradig höhere Ansprechraten in Bezug auf die RWR (Mittelwerte RWR Gruppe 3/4/5: 17,3/16,6/13,7; H.A. II; 46 Tage nach Therapiebeginn).

Interessanterweise sind die höchsten Tumor Blut Relationen in der Gruppe meßbar, die mit Mitomycin C 1/2 Stunde vor i.T. Applikation des ^{131}J MAK BW 431/26 therapiert wurden (Mittelwerte Tumor-Blut Relation Gruppe 3/4/5: 2,29/3,05/2,12; 6 bzw. 8 Tage nach Therapiebeginn; s. bitte auch S. 47).

Diese Ergebnisse bestätigen, daß die intratumorale Antikörperbindung durch eine zusätzliche intravenöse Injektion von Mitomycin C nicht gestört wird. Möglicherweise wird durch eine systemische Mitomycin C Applikation vor i.T. Radioimmuntherapie, durch beispielsweise vorschädigende Effekte, sogar eine intensivere Antikörperbindung erzielt.

4. Diskussion

In der vorliegenden Studie wurde die Wirkung einer intratumoralen Radioimmuntherapie in Kombination mit systemischer Chemotherapie auf Xenotransplantate humaner Pankreas- und Kolonkarzinome der Nacktmaus untersucht.

CEA exprimierende Adenokarzinome gehören zu den häufigsten Karzinomtypen. Aus diesem Grund wurde hier ein ^{131}J -anti CEA Antikörper (BW 431/26) bei Pankreas- und Kolonkarzinomen mit sowohl immunhistochemischem CEA Nachweis, als auch im Serum meßbarer CEA Expression getestet.

Eine Verbesserung der Ergebnisse palliativer Therapiemaßnahmen scheint weiterhin über eine prätherapeutische Austestung der Sensitivität eines Tumors für die geplante Therapie möglich. Im wesentlichen stehen hier für sowohl Pankreas- als auch Kolonkarzinome die Zellkultur und das Tumormodell an der Nacktmaus zur Verfügung. [42]. Das Nacktmausmodell eignet sich für die in vivo Testung gastrointestinaler Karzinome [34, 93], da in Serienpassagen die Angehrate nach Transplantation mehr als 90% und die Latenzzeit bis zum meßbaren Tumorwachstum durchschnittlich weniger als 4 Wochen beträgt [37, 48, 44, 54, 85]. Sensitivitätsmessungen sollten bei xenotransplantierten Karzinomen erst ab der 2. Passage durchgeführt werden, da die einzelnen Tumore relativ different wachsen [23]. In diesen Untersuchungen wurden Tumore zwischen der 4. und 21. Passage unter der Voraussetzung eines stabilen biologischen Verhaltens verwendet. Wie in früheren Experimenten gezeigt werden konnte, liegt eine gleichbleibende stabile Sensitivität vor. Nach Fiebig et. al [23] sind der immunhistochemische Nachweis von CEA sowie die Chemosensitivität bei 12 untersuchten Magen-und Kolonkarzinomen zumindest bis zur 20. Passage konstant. Von Bülow [14] und Klöppel [52] beobachteten, abgesehen von einer leichten Verkürzung der Latenz- und Tumorverdopplungszeit während der ersten 4-5 Passagen, ein gleichbleibendes Muster hinsichtlich der Morphologie und Oberflächenstruktur sowie des Ploidiegrades bei xenotransplantierten humanen dukalen Pankreaskarzinomen über mehr als 2 Jahre. Die in diesen Experimenten in verschiedenen Passagen getesteten Pankreas / Kolonkarzinome erwiesen sich in Bezug auf Morphologie und Tumorverdopplungsgrad stabil. In der Arbeitsgruppe von Klapdor und Mitarbeitern

wurde der humane Ursprung der Tumore durch den regelmäßigen Nachweis humanspezifischer tumorassoziierter Antigene kontrolliert [43, 54].

Um klinisch relevante Daten zu erzielen, wurden die Transplantate in der exponentiellen Wachstumsphase therapiert. Im Kontrast zu humanen Karzinomen metastasieren die Xenotransplantate nur selten, da sie von einer Kapsel von murinem Bindegewebe umgeben sind [23; vgl. Abschnitt 3.], dies konnte auch bei den hier durchgeführten Sektionen festgestellt werden. Auffällig bei diesen Transplantaten ist, daß sie, insbesondere G3 Karzinome, schnell lokal, nicht jedoch infiltrativ destruierend wachsen. Dieses semimaligne Wachstumsverhalten könnte Ausdruck des noch möglich vorhandenen Immunsystems der Nacktmaus sein, hauptsächlich der NK -Zellen, und ist auch abhängig vom Transplantationsort des Tumors [23, 24, 54]. Im Kontrast zu syngenem murinen Modellen oder intraperitoneal wachsenden Xenotransplantaten versterben Nacktmäuse nur selten direkt an progredientem Tumorwachstum, so daß die Überlebenszeit als Kriterium der Therapieeffizienz für Sensitivitätsmessungen weitgehend ausscheidet.

Insbesondere in Bezug auf die Radioimmuntherapie scheint das Nacktmausmodell für präklinische Untersuchungen geeignet, da interessanterweise nur minimale Differenzen zwischen Tiermodell und Vorhersagbarkeit am Patienten, trotz großer Unterschiede z.B. bezüglich Tumolvolumen, Gewicht und % der aufgenommenen Aktivität in Bezug zur injizierten Aktivität, auftreten [6].

Aufgrund von früheren Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe [31], in denen die Antikörperakkumulation bei Antikörpergemischen deutlich niedriger meßbar war als bei der Anwendung von Monosubstanzen, wurde in dieser Arbeit, nach vorheriger Bestimmung des Serumspiegels des korrespondierenden Antigens und in einigen Fällen nach immunhistochemischer Auswertung, ein entsprechend singulärer monoklonaler Antikörper ¹³¹J-MAK BW 431/26 verwendet. Der Einsatz von Cocktails, oder die konsekutive Injektion verschiedener Antikörper sollten auf die Fälle beschränkt werden, in denen kein dominantes tumorassoziertes Antigen (z.B. Rezidivverlaufskontrolle eines Pankreaskarzinoms mittels SPECT bei immunhistochemisch nachgewiesener

differenten Antigenexpression) bzw. kein entsprechender MAK vorliegt, oder ein erster Versuch mit einem Einzelantikörper kein entsprechendes Ergebnis brachte [31, 44, 50, 64]. Auch Senekowitsch et al. [85] beschreibt, daß aufgrund einer schnelleren Eliminierung von den bisher in der Diagnostik angewendeten Antikörperfragmenten im Gegensatz zu intakten Antikörpern geringere Tumorkonzentrationen erreichbar sind.

Der monoklonale Antikörper (**Anti CEA**) **BW 431/26** erkennt ein Epitop auf CEA. Eine Präinkubation von MAK BW 431/26 mit einem 40 fachen molaren Überschuß von Serum-CEA inhibiert die Bindung an eine CEA exprimierende Kolonkarzinomzelllinie nur unwesentlich, wohingegen andere Anti CEA-MAK wie z.B. BW 374/14 unter identischen Blockierungsbedingungen deutlich in ihrer Bindung an die Zelllinie gehemmt werden. Der MAK BW 431/26 scheint als **radioimmunszintigraphischer** Marker zur Verlaufskontrolle von kolorektalen Karzinomen und Lebermetastasen, insbesondere bei unklaren konventionellen Untersuchungsergebnissen, geeignet. Bosslet et al. [10] beschreibt eine über 90% Sensitivität des MAK BW431/26, gekoppelt mit Tc-99m in der Immunszintigraphie für kolorektale Primärtumore und Rezidive; ein Tumornachweis ist bei planaren Aufnahmen 6-24 Stunden, bei Anwendung der SPECT-Technik sogar 4-6 Stunden nach Applikation des Antikörpers möglich. Hach et al. konnten in der Verlaufskontrolle von 55 Patienten mit kolorektalen Karzinomen eine 77% Sensitivität und 88% Spezifität von ^{99m}Tc-BW 431/26 für Lokalrezidive feststellen [27]. Aufgrund der beschriebenen hohen immunszintigraphischen Sensitivität und Spezifität für CEA exprimierende Karzinome wurde in unseren Untersuchungen ¹³¹J-MAK BW 431/26 verwendet.

Bei **intravenöser** Applikation eines radioaktiv markierten Antikörpers ist die Anreicherung im Tumor von folgenden Faktoren abhängig: Blutflußrate, Gefäßvolumen, Gefäßpermeabilität, Konzentration des Serumantigens, Struktur des Antikörpers, intratumoraler und intrazellulärer Antigenverteilung [5, 35, 45]. Nach Blumenthal et al. sind vor allem die intratumorale Antigenverteilung als auch die Affinität des radioaktiven Antikörpers zum subzellulären Antigen die bestimmenden Faktoren für die Anreicherung [9]. Untersuchungen mit einer intraperitonealen Therapie eines mit ⁹⁰Yttrium gekoppelten monoklonalen Antikörpers (ZCE025) bei humaner

Kolonkarzinomatose auf der Nacktmaus bestätigen, daß die Anreicherung eines radioaktiv markierten MAK's in direkter Korrelation zur Antigendichte der Tumorzelloberfläche steht [21].

Im Gegensatz zur intratumoralen Therapie ist insbesondere die Antigenexpression des Tumors bei systemischer Anwendung ein entscheidender Faktor für die Tumorsprechraten. Die von unserer Arbeitsgruppe ermittelten dosisabhängigen Ansprechraten liegen bei systemischer Gabe erheblich niedriger als bei intratumoraler Applikation. Diese hingegen erlaubt im Tierexperiment eine Dosiserhöhung auf 100 μCi / 100 mm^3 Tumorgewebe. Nach intravenöser Gabe konnten dagegen auch bei den untersuchten immunhistochemisch positiven Tumoren keine ausreichenden Tumordosen bei ca. 750 μCi applizierter Aktivität erreicht werden, die Ganzkörperdosen mit ca. 200 rad lagen schon relativ hoch [22, 44]. Eine Steigerung der Gesamtaktivität auf 5 mCi bewirkte eine Gesamtkörperbelastung von über 1000 rad, eine nach ca. 14 Tagen tödliche Dosis [44].

Ein weiterer entscheidender limitierender Faktor der systemischen Gabe ist bei klinischer Anwendung die hohe Strahlenbelastung mit dosisabhängigen Knochenmarksdepressionen sowie die daraus resultierende Thrombozytopenie, so daß nur, zumindest nach tierexperimentellen Daten, subtherapeutische Dosen gegeben werden können [7, 8, 13, 46, 62]. Dies bestätigt auch eine multivariante Analyse bei 99 Patienten mit CEA exprimierenden Karzinomen, die eine systemische Radioimmuntherapie mit ^{131}J -anti-CEA Antikörpern (NP-4 und MN 14) erhielten. Die Knochenmarkdosis ist der einzig signifikant limitierende Faktor bezüglich der hämatologischen Toxizität, gefolgt von peripher meßbarer Leukozytenzahl, Knochen- und/oder Knochenmarksmetastasen und Chemotherapie 3-6 Monate vor systemischer Radioimmuntherapie [36, 37]. Die Myelotoxizität wird dabei größtenteils durch den radioaktiven Anteil, der im Blut durch das Knochenmark zirkuliert, bestimmt [89]. Ein weiterer Nachteil der systemischen Applikation von radioaktiv markierten MAK's ist die Entwicklung von humanen Anti-Maus-Antikörpern (HAMA). Eine adjuvante intraperitoneale Radioimmuntherapie bewirkte eine signifikant erhöhte Zehnjahresüberlebensrate von 70% bei Patienten mit epithelialen Ovarialkarzinomen (Stadium Ic-IV) im Vergleich zur Kontrollgruppe mit nur 32% ($p=0,003$), jedoch konnten im Serum bei allen therapierten Patienten HAMA's diagnostiziert werden [70].

Ein mathematisches Modell - zugrunde gelegt wurde eine proliferierende Tumorzellpopulation mit exponentiell abnehmenden Bestrahlungsdosen - zeigt, daß der Therapieeffekt während einer Radioimmuntherapie auch von Tumorgröße und Heterogenität der radiobiologischen Faktoren (wie z.B., Tumorzellproliferationsrate, Anteil der hypoxischen Zellen) abhängt. Deshalb sind insbesondere bei der systemischen Anwendung Mikrometastasen sowie cold spots mögliche Rezidivursachen [73].

Um die zuvor beschriebenen Nebenwirkungen zu minimieren und einen möglichst höheren Therapieeffekt zu erzielen, wurde u.a. bei dieser Untersuchung die **intratumorale** Applikationsform getestet, die sich insbesondere für umschriebene **Karzinomherde**, wie z.B. bei singulären Lebermetastasen gastrointestinaler Karzinome oder hepatozellulären Frühkarzinomen, anbieten könnte [92]. (s.b. auch 2.4.1.)

Die spezifische Retention bei intratumoraler Injektion des in dieser Studie verwendeten radioaktiv markierten monoklonalen Antikörpers ^{131}J -MAK BW 431/26, als Parameter diente die biologische Halbwertszeit, zeigt sich in durchschnittlich 23,8 9,2 Stunden ($n=4$ Karzinome, x s; $p=0,01$, zweiseitiger U-Test nach Mann und Whitney). Vergleicht man diese mit der von freiem $\text{Na } ^{131}\text{J}$, mit einer biologische Halbwertszeit von 2,6 Stunden 0,9 Stunden ($n=5$ Karzinome, x s) so wird durch die Kopplung an den monoklonalen Antikörper eine bis zu 10 mal längere spezifische Retention erreicht. Die hohe spezifische Retention von ^{131}J -MAK BW 431/26 bedingt Tumorstillstandsverzögerungen bis zu 50% (VI: 1,2), im Vergleich zu der Kontrollgruppe und den Gruppen, denen i.T. $\text{Na } ^{131}\text{J}$ b.z.w. $^{90}\text{Yttrium}$ appliziert wurde. Intratumorale Applikation von radioaktivem ^{131}J und $^{90}\text{Yttrium}$ zeigt ohne Kopplung an einen spezifischen monoklonalen Antikörper eine biologische Halbwertszeit von durchschnittlich 3 Stunden, hauptsächlich durch Parameter, wie Tumorstillstand und Nekrosenanteil bedingt, so daß sich keine therapeutische Wirksamkeit messen läßt (VI: $\text{Na } ^{131}\text{J}=2,5$; $^{90}\text{Yttrium}=2,0$; Kontrollgruppe= 2,5). Die hochgradige Gewichtsreduktion mit Beginn am 10. posttherapeutischen Tag und Abnahmen bis zu 35%, in der Gruppe, die $^{90}\text{Yttrium}$ i.T. erhielt, ist möglicherweise bedingt durch eine Erhöhung der gesamttoxischen Dosis bei unspezifischer Retention ohne gekoppelten monoklonalen Antikörper. Auch Goldenberg et al. [26] bestätigt, daß die Bindung eines

radioaktiv markierten monoklonalen Antikörpers an die Tumorzellmembran eine hohe lokale Strahlendosis mit konsekutiver Membran- und Zellzerstörung bewirkt. Die Anwendung eines nicht gelabelten monoklonalen Antikörpers führt ebenso wie nicht gelabelte freie Radioaktivität zu keiner meßbaren Beeinflussung des Tumorwachstums im Vergleich zur Kontrollgruppe [7, 20, 26, 86, 87]. Bereits eine Stunde nach intratumoraler Injektion von ca. 15 MBq ^{57}Co -Bleomycin konnte bei 11 Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle keine Radioaktivität im Tumor mehr nachgewiesen werden [29].

Hingegen beschreibt Zalcborg et al. [96] eine geringgradige Tumordinhibition nach der Anwendung eines nichtgelabelten monoklonalen Antikörpers (250-30.6), gerichtet gegen sowohl benigne als auch maligne gastrointestinale Epithelzellen. Dies könnte durch direkte Zytotoxizität -komplementvermittelt-hervorgerufen sein, da es sich bei diesem Antikörper um eine IgG2b Subklasse handelt. Auch hier führt die Verwendung des gelabelten MAK's (250-30.6) zu einer signifikanten Beeinflussung des Tumorwachstums.

Die Ergebnisse zeigen, daß eine **intratumorale** Therapie von radioaktiv markierten monoklonalen Antikörpern - hier wurde ein Anti-CEA Antikörper (^{131}J -MAK BW 431/26) verwendet - zu einer signifikanten Wachstumsverzögerung von xenotransplantierten humanen Pankreas- und Kolonkarzinomen führen kann. Dieses Ergebnis konnte bei einer klinischen Pilotstudie bei zwei Patienten mit solitären CEA exprimierenden Lebermetastasen von gastrointestinalen Karzinomen, die ebenfalls diese Radioimmuntherapie mit i.T. Applikation des ^{131}J MAK BW 431/26 erhielten, bestätigt werden [67]. Bei einer Tumorverdopplungszeit von 0,9 bis 1,5 Monaten vor Therapie mit ^{131}J -MAK BW 431/26 i.T., verhielt sich die Größe der Metastasen nach Therapie bis zu 3,5 Monaten konstant; auch die durch den Tumor erhöhte CEA Expression im Serum sank auf 66% b.z.w. 58% des Ausgangswertes. Die spezifische Retention radioaktiv markierter monoklonaler Antikörper bei intratumoraler Injektion, wie auch in dieser Studie durch die gewonnenen tierexperimentellen Daten bestätigt, bewirkt eine hohe lokale Strahlendosis (intratumoral bis zu 700 mSv). Bei den zwei Patienten betrug die auf das Gesamttumervolumen berechnete Strahlendosis 385 Sv bzw. 762 Sv, die

Ganzkörperdosis mit 87 mSv bzw. 39 mSv lag in einer tolerablen Größenordnung. Die effektive Halbwertszeit von ca. 30% der applizierten ^{131}J -Aktivität wurde mit 2,8 bzw. 4.1 Tagen berechnet. Die proliferationshemmende Wirkung des i.T. instillierten ^{131}J MAK BW 431/26 und die bei diesem Verfahren minimalen Komplikationsrisiken (im Bereich der für eine Feinnadelpunktion der Leber üblichen Größenordnung) bietet den Vorteil einer selektiven Therapie mit Reduktion systemischer Nebenwirkungen [67]. Insbesondere die verhältnismäßig möglich höhere Applikationsdosis im Vergleich zur systemischen Radioimmuntherapie ist hierfür ausschlaggebend [56, 58].

Auch Kaimero et al. konnte in einer Studie mit Fab Fragmenten eines monoklonalen Antifibrin, mit $^{90}\text{Yttrium}$ gekoppelt, bei einer intratumoralen Therapie von xenotransplantierten humanen Ovarialkarzinomen, im Vergleich zu intraperitonealer und vor allem intravenöser Therapie, signifikant längere Überlebenszeiten feststellen. Die durchschnittliche Überlebenszeit betrug bei der Gruppe, die i.T. therapiert wurde, 11 Tage, im Gegensatz dazu überlebten bei intravenöser bzw. bei intraperitonealer Applikation die Mäuse nur 5 bzw. 8 Tage [38]. Ebenso führt die gleichzeitige intratumorale Injektion eines auf Kollagenbasis entwickelten Gels und $^{90}\text{Y-NR-LU-10}$ bei xenotransplantierten humanen Kolonkarzinomen zu gesteigerter intratumoraler Retention des Radioisotopes, einer erhöhten antitumoralen Wirksamkeit und einer verminderten systemischen Toxizität, verglichen mit der systemischen Injektion des radioaktiv markierten monoklonalen Antikörpers [71]. Auch die i.T. Administration von ^{131}J -Antitenascin Antikörpern zeigt bei 23 Patienten mit Glioblastomen hohe Ansprechraten bei 4 Patienten sogar komplette Remissionen. Des weiteren konnten keine systemischen Nebenwirkungen beobachtet werden, wo hingegen die mittlere Tumorstrahlendosis mit 25.000 cGy/Zyklus als hoch anzusehen ist [81].

Eine entsprechende Antigenexpression des zu behandelnden Karzinomes ist unabdingbare Voraussetzung für die dementsprechende Verweildauer des i.T. applizierten monoklonalen Antikörpers, wie in früheren Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe gezeigt werden konnte [46]. Aber auch bei nur mäßiger Affinität des Antikörpers zu den exprimierenden Tumorantigenen läßt sich allein durch die intratumorale Applikation eine therapeutisch wirksame Strahlendosis erzielen [30, 48]. Ebenso verliert die Tumervaskularisation an entscheidender Bedeutung für die primäre

Anreicherung des Radionuklides [67]. Die Verweildauer des radioaktiv markierten Antikörpers im Tumor bleibt dagegen auch bei intratumoraler Injektion von der Vaskularisation abhängig. So konnten wir bei unseren Untersuchungen deutliche Unterschiede in der **Eliminationskinetik** auch bei vergleichbaren Tumorausgangsgrößen erkennen. So beträgt z.B. 24 Stunden nach intratumoraler Antikörperapplikation bei einem Pankreaskarzinom die mittlere relative Aktivität 0,7, wo hingegen sich bei einem Kolonkarzinom nur eine mittlere relative Aktivität von 0,23 messen läßt. Die mittlere relative Aktivität im Tumor reduziert sich um mehr als 50% in allen Versuchsgruppen 24 Stunden nach i.T. Applikation des ^{131}J -MAK BW431/26.

Interessanterweise entsteht bereits nach 24 Stunden ein stabiles Verteilungsverhältnis zwischen Karzinom und restlicher Maus. Am 6. Tag nach i.T. Applikation des radioaktiven Antikörpers sind tendenziell sogar leicht ansteigende relative Aktivitätswerte meßbar. Eine mögliche Erklärung hierfür könnten die häufig beobachteten posttherapeutisch entstandenen ausgeprägten zentralen Nekrosen (makroskopisch sichtbar) mit reduzierter Vaskularisation, und damit auch verhältnismäßig verminderter Freisetzung des radioaktiv markierten monoklonalen Antikörpers sein. Zwar reduziert sich die relative Aktivität um fast die Hälfte der Ausgangsaktivität innerhalb von 24 Stunden, doch auch 6 bzw. 8 Tage nach i.T. Instillation sind vergleichbare relative Aktivitätswerte wie 24 Stunden nach i.T. Applikation vorhanden. Diese Untersuchungsergebnisse werden in den szintigraphischen Abbildungen widergespiegelt. Auch nach 6 bzw. 8 Tagen nach Therapiebeginn stellt sich im Szintigramm im wesentlichen nur der therapierte Tumor dar (Abbildung S.29).

Des weiteren konnte gezeigt werden, daß ein heterogenes Verhalten bei unterschiedlichen Tumoren bezüglich der Antikörperaffinität besteht; dieses stellt ein grundsätzliches Problem der Radioimmuntherapie dar [77]. Diese, sowie die differente Freisetzung aus dem Tumor, und die Dejodierung der freigesetzten Antikörpern in die Leber, sind mögliche Ursachen für die unterschiedliche Eliminationskinetik des i.T. applizierten ^{131}J -MAK BW 431/26.

In den hier durchgeführten Versuchen kann die Gesamtauswertung der **Tumor-Blut Relation** bestätigen, daß die i.T. Injektion zu einer signifikant höheren Anreicherung des radioaktiv markierten monoklonalen Antikörpers auch über einen längeren Zeitraum

(hier durchschnittlich 8 Tage nach Versuchsbeginn) führt. Die i.T. Aktivität ist mindestens doppelt so hoch wie die im Blut meßbare Anreicherung. Interessanterweise sind die höchsten Tumor/Blut Relationen in der Gruppe meßbar, die systemisch Mitomycin C eine halbe Stunde vor i.T. Injektion des ^{131}J MAK BW 431/26 erhielt. Die durchschnittlichen Tumor-Blut Relationen liegen hier bei 3,05 (SD: 1,71), bei einem Pankreaskarzinom (L.E. II) werden sogar Mittelwerte von 4,95 erreicht. Die signifikant niedrigeren Mittelwerte der Tumor-Blut Relationen (2,12 bzw. 2,29), der Gruppen, die 24 Stunden nach i.T. Injektion Mitomycin C erhielten bzw. nur mit dem radioaktiv markierten monoklonalen Antikörper therapiert wurden, lassen sich möglicherweise dadurch erklären, daß die systemische Mitomycin C Applikation vor der i.T. Radioimmuntherapie zu vorschädigenden Effekten (z.B. erhöhte kurzzeitige Tumovaskularisation) führt, und dadurch eine erhöhte Antikörperhaftung ermöglicht. Auch die Tumor/Leber bzw. Tumor/Dünndarm Relationen reflektieren diesen auffälligen Effekt, mit deutlich niedrigeren Aktivitätsraten, wenn die systemische Chemotherapie vor i.T. Applikation erfolgt. Identisch ist bei allen Versuchsgruppen das Verteilungsmuster mit höchster intratumoralen Anreicherung, gefolgt von der im Blut und Leber, mit Leber/Blut Raten von durchschnittlich 30%, und niedrigster Anreicherung im Dünndarm. Die intraindividuellen Unterschiede der Tumor/Blut Relationen - bei der hier durchgeführten Untersuchung zeigt beispielsweise eines der untersuchten Pankreaskarzinome (L.E.) unabhängig von der Therapiemodalität im Vergleich zu den anderen Karzinomen höhere Relationen - sind möglicherweise durch Tumovaskularisation/vitalität und Anteil der Tumornekrosen bedingt. Eine direkte Korrelation von Grading und immunhistochemischem Nachweis der CEA positiven Zellen - bei allen untersuchten Karzinomen ließ sich in mindestens 25% der Zellen immunhistochemisch eine CEA Expression nachweisen - ist nicht vorhanden.

Ebenfalls kann keine direkte Korrelation von hoher Tumor/Blut Relation, hier insbesondere bei den Therapiegruppen, die Mitomycin C eine halbe Stunde vor i.T. Applikation des ^{131}J MAK BW 431/26 erhielten, und daraus möglicherweise folgender niedriger RWR, festgestellt werden. Mögliche Erklärungen hierfür sind einerseits eine inhomogene Antikörperverteilung im Tumor, sowie die auch relativ geringe Strahlenweite von ^{131}J ; dies ist insbesondere bei größeren Karzinomen bedeutsam. Bei größeren Tumoren können auch bei i.T. Applikation von ^{131}J Areale verbleiben, in

denen, bedingt durch die maximale Reichweite von nur wenigen Millimetern (maximal 2,4 mm) der Betastrahlung, eine wirksame Strahlendosis nicht erzielt werden kann [75]. Sato et al. beschreibt, daß kleine Metastasen eine höhere Aufnahme von radioaktiv markierten MAK's im Vergleich zu großen primären Karzinomen zeigen, hier auch durch die niedrigere Vaskularisation bedingt [84]. Auch Behr et al. zeigt, daß eine inverse Relation zwischen Tumorgröße und Aufnahme von radioaktiv markierten monoklonalen Antikörpern existiert [6].

Die in dieser Untersuchung deutlich sichtbaren intraindividuellen Differenzen, vor allem in Bezug auf die relative Wachstumsrate, sind auch bedingt durch die Variabilität von radiobiologischen Faktoren wie Radiosensitivität, Anteil von hypoxischen Zellen und Tumorzellproliferationsrate [73].

Obwohl sich chirurgische Fortschritte im Management des Primärtumores verzeichnen lassen - dies gilt insbesondere für kolorektale Karzinome - stellt nach wie vor die **Metastasierung** den limitierenden Faktor für eine effiziente Therapie dar [8]. Auch Pankreaskarzinome entwickeln, nach vermeintlich kurativer Resektion, häufig Lokalrezidive oder Lebermetastasen, so daß die durchschnittliche Fünfjahreüberlebensrate nur 1-15% beträgt [69, 90].

Um eine möglichst hohe Tumortoxizität zu erzielen, sowie gleichzeitig prophylaktisch, beispielsweise nach Anwendung einer intratumoralen Therapie, Impfmetastasen zu vermeiden, könnte eine systemische Zytostatikatherapie, wie z.B. **Mitomycin C** angedacht bzw. eingesetzt werden. Mitomycin C ist, wie in früheren Untersuchungen gezeigt werden konnte, nicht nur intraperitoneal gegeben wirksam, sondern entfaltet v.a. gegen gastrointestinale Karzinome antitumorale Wirksamkeit. In einer Untersuchung von An et al. [2], die bei Nacktmäusen orthotopisch eine Zelllinie eines humanen Pankreasadenokarzinoms (PAN-12) implantierten, führt die dreimalig wöchentliche intravenöse Applikation von Mitomycin C zu einer vollständigen Suppression des Tumorstwachstums als auch der Metastasierung. Auch Tomikawa [90] bestätigt die antitumorale Wirksamkeit von Mitomycin-C bei einer niedrig differenzierten Pankreasadenokarzinomzelllinie (PAN-3-JCK und PAN-12-JCK), die subkutan auf Nacktmäuse transplantiert wurde. Zudem können Chemotherapeutika wie Mitomycin C den antitumorösen Effekt auf radioresistente Zellen verstärken [40]. Während

Mitomycin C nach intratumoralen Injektion nicht im Tumor verbleibt, führte die i.T. Gabe von Mitomycin-Dextran Konjugaten zu deutlich längerer Verweildauer bei Karzinosarkomen, transplantiert auf Ratten. Interessanterweise konnten Untersuchungen von Nomura et al. zeigen, daß Mitomycin C in niedriger Konzentration vor allem hypoxische Zellen schädigt [72]. In der hier durchgeführten Studie liegt die durchschnittliche relative Wachstumsrate (RWR) bei 75% am 8. Tag nach Therapiebeginn, es zeigt sich also eine Verringerung des Tumorwachstums um ca. 25% im Vergleich zur Kontrollgruppe. Auch hier sind intraindividuelle Unterschiede bezüglich der antitumoralen Wirksamkeit sichtbar. Zwei Karzinome (L.E. und H.A.) zeigen ein fast 50% Ansprechen in Bezug auf die relative Wachstumsrate (RWR). Dies könnte möglicherweise damit zusammenhängen, daß die Effektivität von Mitomycin C mit dem Wachstumsanteil bei humanen xenotransplantierten Karzinomen korreliert. In der G0 Phase ist die Wirksamkeit niedriger als in den anderen Phasen des Zellzyklusses [3, 74, 97]. Eine signifikante Wirkung von Mitomycin C setzt bei den hier durchgeführten Untersuchungen durchschnittlich jedoch erst 8 Tage nach Therapiebeginn ein, mit einer RWR in Relation zur Kontrollgruppe von 66% am 22. Tag bzw. einer RWR von 38% am 59. Tag.

Die **i.T. Radioimmuntherapie mit ^{131}J -MAK BW 431/26** zeigte nach 8 Tagen ein signifikant besseres Ergebnis bei unserer Versuchsanordnung bzgl. der RWR mit 62,14 (SD: 13,30) im Vergleich zur systemischen Chemotherapie. Insbesondere im Langzeitversuch, mit Messungen bis zu 46 Tagen nach Therapiebeginn, werden diese Effekte deutlich sichtbar. Hier werden bis zu mehr als vierfache Tumorwachstumsverzögerungen durch die singuläre i.T. Radioimmuntherapie sichtbar (RWR=17,3). Die systemische Chemotherapie hingegen erreicht hingegen nur eine RWR von 56,3.

Auch in einer klinischen Phase I-II Studie, bei primär nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinomen, zeigt eine intraarterielle Radioimmuntherapie (via A. hepatica) mit einem monoklonalen ^{131}J -anti HCC Antikörper (Hepama-1 MAK) signifikant höhere Fünfjahreüberlebensraten (28,1%) bei 32 Patienten und damit eine deutliche Überlegenheit im Vergleich zu einer intraarteriellen Chemotherapie mit 5-Fluorouracil sowie Cisplatin oder in Kombination mit Doxorubicin. Hier liegt die Fünfjahreüberlebensrate bei 33 Patienten nur bei 9,1% (P 0,05) [97].

Der maximal erreichbare wachstumshemmende Effekt der **Kombinationstherapie** ist

30-40 Tage nach Therapiebeginn sichtbar. Die zusätzliche Gabe von Mitomycin C zur i.T. Radioimmuntherapie führt zu geringfügig besseren Ansprechraten als die singuläre Radioimmuntherapie (RWR Gruppe 3/4/5: 17,3/16,6/13,7), geringgradig additive Effekte sind vereinzelt sichtbar, eine synergistische Wirksamkeit ist jedoch nicht zu verzeichnen.

Mitomycin C scheint, auch bei zytotoxischer Wirkung, die Antikörperbindung an den Tumor nicht negativ zu beeinflussen, dieses spiegelt sich auch in den Tumor-Blut Relationen, als Parameter für Antikörperaffinität, wieder. Diese waren in der Gruppe, die Mitomycin C vor i.T. Injektion des monoklonalen Antikörpers erhielten, sogar deutlich höher meßbar.

Die unterschiedlich zeitliche Applikation der Mitomycin C Injektion zeigt keine signifikanten Unterschiede bezüglich der relativen Wachstumsraten, wenn auch tendenziell die Mitomycin C Applikation 24 Stunden nach Gabe des i.T. ^{131}J -MAK BW431/26 geringgradig höhere Ansprechraten in Bezug auf die relative Wachstumsrate ($\text{RWR}_{24 \text{ h später}}$: 56,9 % vs. $\text{RWR}_{1/2 \text{ h Stunde vorher}}$: 58,5 %, 8. post-therapeutischer Tag) zeigt. Dieser Effekt ist auch bei einem Karzinom H.A. 46 Tage nach Therapiebeginn sichtbar ($\text{RWR}_{24 \text{ h später}}$: 13,7 % vs. $\text{RWR}_{1/2 \text{ h Stunde vorher}}$: 16,6%). Möglicherweise erzielt Mitomycin C größere Therapieeffekte bei Karzinomzellen, die durch Strahlung vorgeschädigt sind, als daß es die Sensitivität von Tumorzellen für eine Radioimmuntherapie stimuliert. Vergleichbare Effekte beschreibt Moriai et al. [66] in einer Studie, bei der xenotransplantierte Pankreaskarzinomen mit intratumoraler Injektion von Mitomycin C in Kombination mit externer Radiotherapie (50 Gy), entweder einen Tag vor oder nach Mitomycin C i.T., therapiert wurden. Auch hier sind signifikant höhere Tumoransprechraten in der Gruppe zu verzeichnen, die Mitomycin C i.T. nach der Strahlentherapie erhielten, dies wurde durch histologische Untersuchungen verifiziert. Während in der Gruppe, die einen Tag vor der i.T. Mitomycin C Gabe bestrahlt wurde, noch 45% von Karzinomzellen vorhanden waren, zeigt sich in der Gruppe, die einen Tag nach der i.T. Mitomycin Applikation bestrahlt wurde, nur noch ein Tumorzellanteil von 25%.

In einer Studie von Desrues et al. wurde der Effekt einer zusätzlichen Gabe von Doxorubicin auf die i.T. Anreicherung von systemisch appliziertem monoklonalen Antikörper Po66 auf xenotransplantierte kleinzellige Bronchialkarzinome untersucht

[18]. Nach diesen Untersuchungsergebnissen scheint eine kombinierte systemische Chemotherapie und Radioimmuntherapie die i.T. Anreicherung des Antikörpers zu fördern und eine mehr homogene Verteilung des radioaktiv markierten Antikörpers zu bewirken, und damit die Anzahl der verbleibenden Chemotherapie resistenten Tumorzellen zu verringern. Ebenso zeigte eine Kombination aus systemischer Chemo- und Radioimmuntherapie (Fluorouracil und ^{131}J -MAK A33) signifikant antitumoröse Effekte bei xenotransplantierten Kolonkarzinomen [91].

Auch die kombinierte Anwendung einer lokoregionalen und systemischen Chemotherapie mit Mitomycin-C und Gemcitabine bei lokal fortgeschrittenen/metastasierten Pankreaskarzinomen zeigt Ansprechraten mit einer Teilremissionsrate von 46%, einschließlich einer kompletten Remission, die sowohl durch bildgebende Verfahren als auch durch den Tumormarkerverlauf kontrolliert wurden [51].

Die Kombination von **einmaliger i.T. Radioimmuntherapie mit dreimaliger Chemotherapie** (i.p. Applikation von Mitomycin C dreimalig im Abstand von 7 Tagen) zeigt bei den hier durchgeführten Untersuchungen den größten meßbaren Effekt auf das Tumorwachstum; die relative Tumorwachstumsrate beträgt im Vergleich zur Kontrollgruppe nur 10% (Mittelwert RWR: 9,9%, SD: 0,2). Diese Therapieform führt allerdings zu auch höheren Gewichtsverlusten, so daß Messungen des Tumorumfanges nur bis zum 33. posttherapeutischen Tag möglich waren. Vergleicht man diese Ergebnisse jedoch mit denen der Kombination von einmaliger i.T. Radioimmuntherapie mit einmaliger Mitomycin C Applikation, (Mittelwert der RWR 11,2%, SD: 0,9, 33 Tage nach Therapiebeginn), zeigt das erweiterte Therapieregime keine signifikant höhere Ansprechrate. Auch eine **dreimalige i.T. Radioimmuntherapie in Kombination mit einer dreimaligen i.p. Chemotherapie** führt zu erheblichen Gewichtsverlusten und vermehrt aufgetretenen radiotoxischen Nebenwirkungen, die eine Messung des Tumorwachstums nur bis zum 21. posttherapeutischen Tag möglich machten. Die zuvor beschriebenen radiotoxischen Effekte auf das Knochenmark zeigten sich in Form von Gerinnungsstörungen; makroskopisch sichtbar in Form von Hämatomen und vereinzelten Petechien. Da zusätzlich erhebliche Gewichtsverluste zu beobachten waren, zeigt auch dieses Therapieregime keine Vorteile gegenüber der einmaligen Kombinationstherapie.

Bei hämatologischen Malignomen scheint die Radioimmuntherapie, in Kombination mit Chemotherapie und Strahlentherapie, eine weitere Therapiemodalität zu werden. Die

höchsten kompletten Ansprechraten (mehr als 50%) konnten bisher bei Patienten mit B-Zell Non-Hodgkin Lymphomen nachgewiesen werden [94]. Die Schlüsselinformation für die Anwendung von Radioimmuntherapie bei soliden Tumoren ist die Aktivitätsmessung, die zunehmend durch die Verbreitung der Positron Emissions Tomographie (PET) auch für die klinische Anwendung interessant wird.

Die der Untersuchung vorangestellten Fragenkomplexe lassen sich wie folgt beantworten:

- 1) Die biologische Halbwertszeit, als Parameter für die spezifische Retention von ^{131}J -MAK BW 431/26, beträgt bei intratumoraler Applikation durchschnittlich 24 Stunden und zeigt damit eine bis zu 10 mal längere spezifische Retention, als dies mit freiem Na^{131}J möglich ist. Auch die mittlere relative Aktivität zeigt bei allen Versuchsgruppen nach 24 Stunden ein stabiles Verteilungsverhältnis zwischen Karzinom und Restmaus; diese bleibt bis zu 6 bzw. 8 Tage nach i.T. Injektion des MAK konstant. Die ebenfalls parallel durchgeführten Szintigraphien, mit einer deutlichen Tumordarstellung bis zu 8 Tagen nach Therapiebeginn, und die verhältnismäßig hohen Tumor-Blut Relationen reflektieren die hohe spezifische Bindung des ^{131}J -MAK BW 431/26 an Tumorzellen gastrointestinaler Karzinome bei intratumoraler Injektion.
- 2) Die zusätzliche systemische Applikation von Mitomycin C eine halbe Stunde vor der intratumoralen Injektion von ^{131}J MAK BW 431/26 führt zu vergleichsweise höheren Tumor-Blut-Relationen, als Parameter für die Affinität des monoklonalen Antikörpers zur antigenexprimierenden Tumorzelle, als in den Therapiegruppen, die eine Monotherapie mit ^{131}J MAK BW 431/26 i.T. bzw. 24 Stunden nach der Therapie mit ^{131}J MAK BW 431/26 Mitomycin C erhielten. Möglicherweise hat Mitomycin C eine vorschädigende Wirkung auf die Karzinomzellen (durch z.B. kurzzeitig erhöhte Tumovaskularisierung) und ermöglicht dadurch eine intensivere Antikörperbindung.
- 3) Die Wirksamkeit der intratumoralen Radioimmuntherapie wird durch die systemische Applikation von Mitomycin C nicht beeinträchtigt. Indes führt die zusätzliche Applikation von Mitomycin C vereinzelt zu additiven Effekten, wenn auch synergistische Wirkungen nicht zu verzeichnen sind. Interessanterweise führt tendenziell die Mitomycin C Applikation 24 Stunden nach i.T. Radioimmuntherapie

zu höheren Ansprechraten des Tumorwachstums. Möglicherweise ist die Wirkung von Mitomycin C auf durch Radioimmuntherapie vorgeschädigte Karzinomzellen intensiver, als daß es die Sensitivität von Tumorzellen für eine nachfolgende Radioimmuntherapie stimuliert.

5. Zusammenfassung

Bei gastrointestinalen Karzinomen finden sich häufig schon bei der Primärdiagnose Metastasen, insbesondere in der Leber. Patienten mit kolorektalen Karzinomen haben bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose zu 10-25% Lebermetastasen, mit Pankreaskarzinomen sogar zu 50%. In fortgeschrittenen Stadium metastasieren die Karzinome zu 70% in die Leber.

Daher gab es in den letzten Jahren zahlreiche Bemühungen, diese ungünstige Prognose mit systemischer (Chemo-, Hormon-, sowie Immuntherapie) und/oder lokoregionärer Therapie (intraarterielle Embolisation, Perfusion) und/oder den Interventionsmöglichkeiten der Chirurgie, die auch nur bei wenigen Metastasen sowie gegebener Operabilität indiziert ist, zu verbessern. Dieses gilt auch für radioaktiv markierte monoklonale Antikörper seit ihrer Einführung in die invasive Diagnostik und die invasive Therapie.

Nach zahlreichen Ergebnissen zu Monotherapien von Zytostatika und radioaktiv markierten monoklonalen Antikörpern stellte sich die Frage, ob durch kombinierte Anwendung von systemischer Chemotherapie mit intratumoraler Radioimmuntherapie sich die oben beschriebene ungünstige Prognose, insbesondere von Lebermetastasen, verbessern läßt.

Ziel war es festzustellen, ob eine derartige lokale Therapie mit einer systemischen Chemotherapie kombiniert werden kann, ohne z.B. die Antikörperbindung an die Tumorzelle durch vorherige Gabe des Zytostatikums aufzuheben. Darüberhinaus galt es festzustellen, inwieweit diese Kombinationstherapie der Monotherapie überlegen ist. Eine mögliche Indikation für eine Kombinationstherapie von Lebermetastasen ist z.B. eine lokale Inoperabilität bei drohenden regionalen Komplikationen unter gleichzeitiger Vermeidung von möglicherweise entstehenden Impfmetastasen.

Die Untersuchungen zeigen, daß eine systemische Chemotherapie mit Mitomycin C die Wirkung von intratumoral applizierten radioaktiv markierten monoklonalen Antikörpern (^{131}J MAK BW431/26) nicht abschwächt.

Daher ist eine kombinierte Anwendung möglich, die auch zu gesteigerter antitumoraler Wirksamkeit führen kann.

So mag, außer einer vielleicht zukünftig verbesserten Biopsie- und Installationstechnik, sowie der Verwendung von Nukliden mit höherer Strahlungsenergie, gerade auch deren Kombination mit systemischer Zytostatikatherapie bedeutsam werden.

6. Literaturverzeichnis

- 1 Ammon, A.: Humorale Tumormarker. Editiones Roche, Basel. **1990**: 11-20
- 2 An, Z., Wang, X., Kubota, T., Moossa, A.R., Hoffmann, R.M.: A clinical nude mouse metastatic model for highly malignant human pancreatic cancer. Anticancer research 16. **1996**: 627-632
- 3 Arisawa, Y., Kubota, T., Inoue, S., Kuzuoka, M., Suto, A., Ishibiki, K., Abe, O.: Antitumor activity of Mitomycin C analogues KT6149 and RM-49 against human tumor xenografts serially transplanted into nude mice. In Wu, B.Q., Zheng, I.: Immune deficient animals in experimental medicine. 6th international workshop on immune-deficient animals. Beijing. Karger Verlag. **1989**: 320-322. ISBN 3-8055-4934-2
- 4 Bale, W.F., Spar, I.L., Goodland, R.L., Woolfe, D.E.: In vivo and in vitro studies of labeled antibodies against rat kidney and walker carcinoma. Proc. Soc. exp. Biol. Med. 89. **1955**: 564
- 5 Baum, R.P., Lorenz, M., Senekowitsch, R., Albrecht, M., Hör, G.: Klinische Ergebnisse der Immunszintigraphie und Radioimmuntherapie. Nuklear-medicin 26. **1987**: 68-78
- 6 Behr, T.M., Goldenberg, D.M., Becker, W.S.: Radioimmunotherapy of solid tumors: a review of mice and men. Hybridoma 16 (1) **1997**: 101-107
- 7 Behr, T.M., Sharkey, R.M., Juweid, M.E., Dunn, R.M., Vagg, R.C., Yinn, Z., Zhang, Swayne, L.C., Vardi, Y., Siegel, J.A., Goldenberg, D.M.: Phase I/II clinical radioimmunotherapy with an iodine murine monoclonal antibody IgG. J. Nucl. Med. 38. **1997**: 858-870

- 8 Behr, T.M., Memtsoudis, S., Vougioukas, V., Liersch, T., Gratz, S., Schmidt, F., Lorf, T., Post, S., Wörmann, B., Hiddemann, W., Ringe, B., Becker, W.: Radioimmunotherapy of colorectal cancer in small volume disease and in an adjuvant setting: preclinical evaluation in comparison to equitoxic chemotherapy and initial results of an ongoing phase-I/II clinical trial. *Anticancer Research* 19. **1999**: 2427-2432

- 9 Blumenthal, D., Sharkey, M., Kashi, R., Natale, M., Goldenberg, M.: Physiological factors influencing radioantibody uptake: a study of human colonic carcinomas. *Int. J. Cancer* 51. **1992**: 935-941

- 10 Bosslet K., Schwarz, A., Steinstraesser, A., Kuhlmann, L., Seidel, L., Schulz, G.: Immunszintigraphie kolorektaler Karzinome und spezifische Immuntherapie von Pankreaskarzinomen mittels monoklonaler Antikörper. *WMW* 11. **1988**: 45-47

- 11 Brückner, R., Rothmund, M., Hinterberger, R.: Lokale Infusionstherapie bei Lebermetastasen kolorektaler Karzinome. *Dtsch. med. Wochenschr.* 109. **1984**: 523-526

- 12 Brunner, K.W.: Künftige Aussichten für Behandlungsfortschritte bei gastrointestinalen Tumoren. *Schweiz. Rundschau Med.* 27. **1986**: 838-841

- 13 Buchegger, F., Pelegri, A., Delaloye, B., Bischof-Delaloye, A., Mach J-P.: Iodine -131- labeled Mab F(ab')₂ fragments are more efficient and less toxic than intact anti CEA antibodies in radioimmunotherapy of large human colon carcinoma grafted in nude mice. *J. Nucl. Med.* 31/6. **1990**: 1035-1044

- 14 Bülow M. von, Klöppel, G., Kern, H., Baisch, H.: Xenotransplantation und Wachstumskinetik von menschlichen exokrinen Pankreaskarzinomen auf NMRI nu/nu- Mäusen. In Beger, H.G., Bittner, R.: (eds) *Das Pankreaskarzinom*. Springer, Berlin, Heidelberg. **1986**: 44-52

- 15 Cady, B., Stone, M, McDermott, W.Jr., Jenkins, R., Bothe, A. Jr., Lavin, P., Lovett, E., Steele, G. Jr.: Technical and biological factors in disease-free survival after hepatic resection for colorectal cancer metastases. Arch. Surg. 127(5). **1992**: 561-8; discussion: 568-569.
- 16 Clark, E., Brown, U.D., Warren, U.D.: Visceral metastases from rectal carcinoma. Surg. Gynecol. Obstet. 66. **1983**: 611-621
- 17 Cooke, S.T., Bradner, W.T.: Mitomycin C: a review. Cancer treatment reviews **1976**: 121-139
- 18 Desrues, B., Lena, H., Brichory, F., Ramee MP., Toujas, L., Delaval, P., Dazord, L.: Monoclonal antibody Po66 uptake by human lung tumours implanted in nude mice: effect of co-administration with doxorubicin. Br. J. Cancer 72.5. **1995**: 1076-1082
- 19 Ehrlich, P.: A general review of the recent work in immunity: in collected papers of Paul Ehrlich, Vol2.: Immunology and cancer research; Pergamon Press, London. **1956**: 442
- 20 Esteban, J.M., Schlom, J., Mornex, F., Colcher, D.: Radioimmunotherapy of athymic mice bearing human colon carcinomas with monoclonal antibody B72.3: Histological and autoradiographic study of effects on tumors and normal organs. Eur. J. Cancer Clin. Oncol. 23. **1987**: 643-655
- 21 Esteban, J.M., Hyams, D.M., Bearry, B.G., Merchant, B., Beatty, J.D.: Radioimmunotherapy of human colon carcinomatosis xenograft with ⁹⁰Y-ZCEO 25 monoclonal antibody: Toxicity and tumor phenotype studies. Cancer Res. (suppl.) 50. **1990**: 989-992
- 22 Fawwaz, R.A., Wang, T.S.T., Srivastava, S.C., Hardy, M.A.: The use of radionuclides for tumor therapy. Nucl. Med. Bio. 13. **1986**: 429-436

- 23 Fiebig, HH.: Wachstum und Chemotherapie menschlicher Tumore - vorwiegend Dickdarm, Magen- und Bronchialkarzinome - in der thymus-aplastischen Nacktmaus. Habilitationsschrift, Universität Freiburg/Br. **1983**

- 24 Fidler, I.J., Pollak, V.A., Hanna, N.: The use of natural killer cell-depleted nude mice to ascertain the metastatic potential of human tumors. In: Sordat B. (ed.) 4th international workshop on immune-deficient animals in experimental research. Exp Cell Biol. 50 (Abstracts). **1982**: 333

- 25 Goldenberg, D.M., Deland, F., Kim, M., Benett, S., Primus, F.H., Van Nagell, J.R., Estes, R., DeSimone, P., Rayburn, P.: Use of radiolabelled antibodies to carcinoembryonic antigen for the detection and localization of diverse cancers by external photoscanning. N. Eng. J. Med. 298. **1978** :1384

- 26 Goldenberg, D.M., Gaffar, S.A., Bennett, S.J., Beach, J.L.: Experimental radioimmunotherapy of a xenografted human colonic tumor (GW-39) producing carcinoembryonic antigen. Cancer Res. 41. **1981**: 4354-4360

- 27 Hach, A., Wittig, B., Piepenburg, R., Steinert, H., Lahmann, C., Dippold, W., Hahn, K.: The clinical relevance of Anti-CEA immunoscintigraphy with ^{99m}Tc-labelled monoclonal antibody BW 431/26. A critical assessment after 119 studies. Rofo. Fortschr. Geb. Röntgenstr. Neuen Bildgeb. Verfahren 157 (1) **1992**: 3-10

- 28 Hartigh, J. den, McVie, J.G., van Oort, W.J., Pinedo, H.M.: Pharmacokinetics of Mitomycin C in humans. Cancer Res. 43. **1983**: 5017-5021

- 29 Henke, E., Franke, W.-G., Fröhlich, M., Gens, J., Arnold, W., Naundorf, H.: Intratumoral (i.t.) application of ⁵⁷Co-bleomycin. Results of pharmacodynamic and autoradiographic investigations. Nuc. Compact 16. **1985**: 428-432

- 30 Hopkins, K., Papanastassiou, V., Kemshead, J.T.: The treatment of patients with recurrent malignant gliomas with intratumoral radioimmuno-conjugates. Recent results in Cancer Res. 141. **1996**: 159-175
- 31 Horstmeier, U., Klapdor, R., Bahlo, M., Montz, R.: Immunoscintigraphy with combination of various monoclonal antibodies - studies on xenografts of human gastrointestinal carcinomas. Nuklearmedizin 27. **1988**: 46-50
- 32 Humm, J.L.: Dosimetric aspects of radiolabeled antibodies for tumor therapy. J. Nucl. Med. 27. **1986**: 1490
- 33 Ikeda, Y., Kawasaki, K., Ikeda, T., Uchida, H., Morinaga, K.: Treatment of large liver cyst evaluated with CA 19-9 in the cystic fluid. HBP Surg. 9 (3). **1996**: 179-182
- 34 Inaba, M.: Revaluation of the human tumor/nude mouse system as a screening model for antitumor agents. In Wu, B.Q, Zheng, I.: Immune deficient animals in experimental medicine. 6th international workshop on immune-deficient animals. Beijing. Karger Verlag. **1989**: 245-253. ISBN 3-8055-4934-2: 245-253
- 35 Ingvar, C., Norrgren, K., Strand, S.E., Brodin, T., Jönsson, P-E., Sjögren, H.O.: Biokinetics of radiolabeled monoclonal antibodies in hetero-transplanted nude rats: Evaluation of corrected specific uptake. J. Nucl. Med. 30. **1989**: 1224-1234
- 36 Judweid, M.E., Zhang, C-H., Blumenthal R.D., Sharkey, R.M., Dunn, R., Dunlop, D., Goldenberg, D.M.: Factors influencing hematologic toxicity of radioimmunotherapy with ¹³¹I-Labeled Anti-Carcinoembryonic Antigen Antibodies. Cancer Suppl. 80. **1997**: 2749-2753

- 37 Juweid, M.E., Zhang, C.-H., Blumenthal, R.D., Hajjar, G., Sharkey, R.M., Goldenberg, D.M.: Prediction of hematologic toxicity after radioimmunotherapy with ¹³¹I-labeled anticarcinoembryonic antigen monoclonal antibodies. *J. Nucl. Med.* 40. **1999**: 1609-1616

- 38 Kairemo, K., Ljunggren, K., Strand, S.-E., Hiltunen, J., Penttilä, P., Nikula T., Laine, A., Wahlström, T.: Radioimmunotherapy with ⁹⁰Y-labeled monoclonal antibodies in a nude mouse ovarian cancer model. *Acta oncologica* 32. **1993**: 801-805

- 39 Kaminou, T., Nakamura, K., Onoyama, Y., Fujimoto, T: Experimental selective segmental ablation of rat liver by transportal ethanol injektion. *Eur. Radiol.* 6 **1996**: 502-509

- 40 Kinuya, S., Yokoyama, K., Tega, H., Hiramatsu, T., Konishi, S., Watanabe, N., Shuke, N., Aburano, T., Takayama, T., Michigishi, T., Tonami, N.: Efficacy, toxicity and mode of interaction of combination radioimmunotherapy with 5-fluorouracil in colon cancer xenografts. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 125. **1999**: 630-636

- 41 Klapdor, R., Lehmann, U., Bahlo, M., Greten, H., v. Ackeren, H., Dallek, M., Schreiber, H.W.: CA 19-9 in der Diagnostik und Differentialdiagnostik des exkretorischen Pankreaskarzinoms. *Tumordiagnostik und Therapie* 4. **1983**: 197-201

- 42 Klapdor, R.: Neue Entwicklungen und Ansätze zur Therapie des Pankreaskarzinoms. *GIT Suppl.* **1/1985**: 42-51

- 43 Klapdor, R., Klapdor, U., Bahlo, M., Dietel, M., Arps, H., Dimigen, J., Greten, H.: Nachweis der tumorassoziierten Antigene Ca 19-9, CA 125 und CEA und Testung der Chemosensitivität nach Transplantation gastrointestinaler Karzinome auf die Nacktmaus. In: *Neue tumorassoziierte Antigene. 2. Hamburger Symposium über Tumormarker.* Thieme, Stuttgart, New York. **1985**. 299-306

- 44 Klapdor, R., Montz, R., Greten, H., Chatal, J.F., Douillard, J.Y., Saccavini, J.C., Dietel, M.: Immunszintigraphie und Radioimmuntherapie des transplantierten Pankreaskarzinoms. *Nuclearmedizin* 24. **1985**: 227-231

- 45 Klapdor, R., Montz, R., Lander, H., Bahlo, M., Dimigen, J., Saccavini, J.C.: Untersuchungen zur intratumoralen Radioimmuntherapie transplantierter Pankreaskarzinome mit ^{131}J -anti-CA 19-9/CEA. *Nuc. Compact* 16. **1985**: 424-427

- 46 Klapdor, R., Montz, R., Greten, H.: Immunszintigraphie und Radioimmuntherapie des transplantierten Pankreaskarzinoms. Tierexperimentelle Untersuchungen mit ^{131}J markierten monoklonalen Antikörpern gegen CA 19-9, CEA und CA 12-5. *Nuclearmedizin* 24. **1985**: 227-231

- 47 Klapdor, R., Bahlo, M., Montz, R., Dietel, M., Kremer, B., Dimigen, J., Chatal, J.F., Douillard, J.Y., Saccavini, J.C.: Immunszintigraphie mit ^{131}J -Anti-CA 19-9, ^{131}J -Anti-CEA und ^{131}J -Anti-CA 125 bei gastrointestinalen Karzinomen, insbesondere bei Pankreaskarzinomen. Tierexperimentelle Untersuchungen an Transplantattumoren auf der Nacktmaus. In: Greten, H., Klapdor, R.: *Klinische Relevanz neuer monoklonaler Antikörper*. 3. Hamburger Symposium über Tumormarker. Thieme Verlag **1986**: 418-429

- 48 Klapdor, R., Bahlo, M., Kuhl, J.S., Lander, S., Greten, H., Ufer, C., Dietel, M., Montz, R., Schreiber, H.W.: Transplantattumoren menschlicher Pankreaskarzinome als Modell für in vitro Austestungen möglicher therapeutischer Verfahren - Zytostatika; Interferon, Interleukin 2, TNF; Monoklonale Antikörper. 3. Hamburger Symposium über Tumormarker. Thieme Verlag **1986**: 523-535

- 49 Klapdor, R., Klapdor, U., Bahlo, M., Hoffmann, L., Greten, H., Schreiber, H.W., Möglichkeiten der frühzeitigen Diagnostik mit neuen tumor-assoziierten Antigenen. In Greten, H., Klapdor, R.: *Klinische Relevanz neuer monoklonaler Antikörper*. 3. Hamburger Symposium über Tumormarker. Thieme Verlag **1986**: 22-32

- 50 Klapdor, R., Lander, S., Bahlo, M., Montz, R.: Radioimmunotherapy of xenografts of human pancreatic carcinomas - intravenous and intratumoral application of ¹³¹I-labelled monoclonal antibodies. Nuklearmedizin 25. **1986**: 235-238

- 51 Klapdor, R., Seutter, E., Lang-Pölckow, E.M., Reichle, H., Hinrichs, A.: Locoregional/systemic chemotherapy of locally advanced/metastasized pancreatic cancer with a combination of Mitomycin-C and Gemcitabine and simultaneous follow-up by imaging methods and tumor markers. Anticancer Research 19. **1999**: 2459-2470

- 52 Klöppel, G., Lingenthal, G., Klapdor, R., Klapdor, U., Rückert, K., Bülow, M.: Morphologische Kriterien zum Wachstumsverhalten des Pankreas-karzinoms. Dtsch. Med. Wochenschr. 109. **1984**: 702-708

- 53 Köhler, G., Milstein, C.: Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. Nature 256. **1975**: 495-497

- 54 Kühl, J.S.: Untersuchungen zur Wirksamkeit von Zytokinen, insbesondere INF -und r TNF- an exocrinen humanen Pankreas- und anderen gastrointestinalen Karzinomen im in vitro- und im vivo- Modell. Dissertationsschrift **1989**. Universität Hamburg

- 55 Kyriazis, A.P., Kyriazis, A.A., McCombs, W.B., Kereiakes, J.A.: Biological behavior on human malignant tumors grown in the nude mouse. Cancer Res. 41. **1981**: 3995-4000

- 56 Larsen, R.H., Bruland, O.S.: Intratumour injection of immunoglobulins labelled with the α -particle emitter ²¹¹At: analyses of tumour retention, microdistribution and growth delay. Br. J. Cancer 77. **1998**: 1115-1122

- 57 Levin, L., Stoupe, S., Sumerdon, G., Kinders, R., Griffin, T.: Inhibition of homotypic adhesion of novo cells to immobilized CEA by monoclonal antibody specific to the N-terminus of CEA. (Meeting Abstract). Proc. Annu. Met. Am. Assoc. Cancer Res. 33. **1992**: A207
- 58 Liu, D.L.; Yang, M.Q., Eberhardt, J., Persson, B.: Repeated immunotherapy using intratumoural injection with recombinant interleukin-2 and tumour-infiltrating lymphocytes inhibits growth of breast cancer and induces apoptosis of tumour cells. Cancer letters 103. **1996**: 131-136
- 59 Lorenz, M., Hottenrott, C., Happ, J., Reimann-Kirkowa, M., Maul, F.D., Encke, A., Hör, G.: CEA und CA 19-9 als Verlaufsparemeter bei der intraarteriellen Therapie von Lebermetastasen. In: Neue tumorassoziierte Antigene. 2. Hamburger Symposium über Tumormarker. Thieme, Stuttgart, New York. **1985**: 112-118
- 60 Mathé, G., Loc, T., Bernard, J.: Effect sur la leucemie 1210 de la souris d`un combinaison par diazotation d`A-methopterine et de y-globulines de hamsters porteurs de cell leucemie par heterographe. C. Acad. Sci. (Paris) 246. **1958**: 1626
- 61 Medac GmbH: Mitomycin medac. **1985**: 3-30
- 62 Meredith, R.F., LoBuglio, A.F., Spencer, E.B.: Recent progress in radioimmunotherapy for cancer. Oncol. 11 (7). **1997**: 979-984 discussion: 987-988
- 63 Mentges, B.: The role of CEA in diagnosis and prognosis of resectable liver metastases and local recurrences of colorectal carcinoma. In: Klapdor, R.: Recent results in tumor diagnosis and therapy. 5. Hamburger Symposium über Tumormarker. W. Zuckschwerdt Verlag München. **1989**: 60-63

- 64 Montz, R., Klapdor, R., Kremer, B., Rothe, B.: Immunszintigraphie und SPECT bei Patienten mit Pankreaskarzinom. Nuklearmedizin 24. **1985**: 232-237
- 65 Montz, R., Klapdor, R., Rothe, B., Heller, M.: Immunoscintigraphy and radioimmunotherapy in patients with pancreatic carcinoma. Nuklearmedizin 25. **1986**: 239-244
- 66 Moriai, T., Takebe, T., Makino, I.: Experimental study on multidisciplinary treatment of pancreatic cancer. Int. J. Pancreatol. 6. **1990**: 161-179
- 67 Muller-Gärtner, H.W., Montz, R., Klapdor, R., Hirschmann, M., Rehpenning, W., Langkowski, J.: Radioimmuntherapie solitärer Lebermetastasen mittels intratumoraler Instillation ¹³¹I- markierter monoklonaler Antikörper- Erste Ergebnisse einer klinischen Studie. Nuklearmedizin 27. **1988**: 258-265
- 68 Nagai, H., Kuroda, A., Morioka, Y.: Lymphatic and local spread of T1 and T2 pancreatic cancer. Ann. Surg. 204. **1993**: 65
- 69 Nanda, G.S., Sun, F.X., Hofmann, G.A., Hoffmann, R.M., Dev, S.B.: Electroporation enhances therapeutic efficacy of anticancer drugs: treatment of human pancreatic tumor in animal model. Anticancer Research 18. **1998**: 1361-1366
- 70 Nicholson, S., Gooden, C.S., Hird, V., Maraveyas, A., Mason, P., Lambert, H.E., Meares, C.F., Epenetos, A.A.: Radioimmunotherapy after chemotherapy compared to chemotherapy alone in the treatment of advanced ovarian cancer: a matched analysis. Oncology Reports 5. **1998**: 223-226
- 71 Ning, S., Trisler, K., Brown, D.M., Kanekal, S., Lundsten, M.J., Knox, S.J.: Intratumoral radioimmunotherapy of a human colon cancer xenograft using a sustained-release gel. Radiotherapy and Oncology 39. **1996**: 179-189

- 72 Nomura, T., Saikawa, A., Morita, S., Sakeaeda Kakutani, T., Yamashita, F., Honda, K., Takakura, Y., Hashida, M.: Pharmacokinetic characteristics and therapeutic effects of mitomycin C-dextran conjugates after intratumoral injection. *J. Controlled Release* 52 (3). **1998**: 239-252

- 73 O'Donoghue, J.A.: The impact of tumor cell proliferation in radio-immunotherapy. *Cancer Suppl.* 73 (3). **1994**: 974-980

- 74 Oka, S., Kubota, T., Takeuchi, T., Kitajima, M.: Potentiation of antitumor activity of Mitomycin C by estradiol: studies of human breast carcinoma xenografts serially transplanted into nude mice. *J. of Surg. Oncology* 61. **1999**: 256-261

- 75 Park, C.H.: The role of radioisotopes in radiation oncology. *Semin. Oncol.* 24 (6). **1997**: 639-654

- 76 Pfister, C., Sibert, L., Thoumas, D., Massy, J., Grise, P.: The role of percutaneous puncture sclerotherapy in the treatment of symptomatic kidney cysts. *Prog. Urol.* 6 (4). **1996**: 543- 547

- 77 Pietersz, G.A., Kannellos, J., Smyth, M.J., Zalcborg, J., McKenzie, I.F.C.: The use of monoclonal antibody conjugates for the diagnosis and treatment of cancer. *Immunol. Cell Biol.* 65 (2). **1987**: 111-125

- 78 Pressman, D., Korngold, L.: The in vivo localization of anti-Wagner-osteogenic-sarcoma antibodies. *Cancer* 6. **1953**: 619

- 79 Pressman, D., Keighley, G.: The zone of activity of antibodies as determined by the use of radioactive tracers, the zone of nephrotoxic antikidney serum. *J. Immunol.* 59. **1948**: 141

- 80 Ravoet, C., Bleiberg, H., Gerhard, B.: Non-surgical treatment of hepatocarcinoma. *J. Surg. Oncol. Suppl.* 3. **1993**: 104-111

- 81 Riva, P., Arista, A., Sturiale, C., Tison, V., Lazzari, S., Franceschi, G., Spinelli, A., Casi, M., Sarti, G., Campori, F.: Glioblastoma therapy by direct intralesional administration of I-131 radioiodine labeled antitenascin antibodies. *Cell Biophy.* 24. **1994**: 37-43
- 82 Safi, F., Roscher, R., Beger, H.G.: Die Aussagekraft der Verlaufskontrolle von CEA und/oder CA 19-9 bei der regionalen Chemotherapie von Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms. In Greten, H., Klapdor, R.: *Klinische Relevanz neuer monoklonaler Antikörper*. Thieme Verlag **1986**: 33-39
- 83 Sasai, K.S., Shibamoto, Y., Manabe, T., Baba, N., Sakaguchi, M., Abe, M.: Pharmacokinetics of intratumoral RK-28, a new hypoxic radio-sensitizer. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 24. **1992**: 959-963
- 84 Sato, N., Saga, T., Sakahara, H., Yao, Z., Nakamoto, Y., Zhang, M., Kuroki, M., Matsuoka, Y., Iida, Y., Konishi, J.: Intratumoral distribution of radiolabeled antibody and radioimmunotherapy in experimental liver metastases model of nude mice. *J. Nucl. Med.* 40 (4). **1999**: 685-692
- 85 Senekowitsch, R., Baum, R.P., Maul, F.D., Wenisch, H.J.C., Möllenstädt, S., Kriegel, H., Hör, G.: Biokinetische Studien zur szintigraphischen Darstellung xenotransplantierte menschlicher Pankreaskarzinome mit ¹³¹Jod markierten F(ab')₂-Fragmenten verschiedener monoklonaler Antikörper. *Nuc. Compact* 16. **1985**: 414-419
- 86 Senekowitsch, R., Glässner, H., Reidel, G., Möllenstädt, S., Krieger, H., Pabst, H.W.: Experimental studies on radioimmunotherapy of human mammary carcinoma xenografts with the monoclonal antibody BW 495/36. In Klapdor, R.: *New tumour markers and their monoclonal antibodies*. 4th symposium on tumour markers. Thieme Verlag **1987**: 563-564

- 87 Senekowitsch, R., Reidel, G., Möllenstädt, S., Kriegel, H., Pabst, H.W.: Curative radioimmunotherapy of human mammary carcinoma xenografts with iodine -131- labeled monoclonal antibodies. J. Nucl. Med. 30. **1989**: 531- 537
- 88 Shiina, S., Imamura, M., Obi, S., Teratani, T., Kanai, F., Kato, N., Niwa, Y., Okudaira, T., Payawal, D.A., Tateishi, R., Shiratori, Y., Omata, M.: Percutaneous ethanol injektion therapy for small hepatocellular carcinoma. Gan To Kagaku Ryoho. 23 (7). Abstract. **1996**: 835-839
- 89 Sharkey, R.M., Blumenthal, R.D., Hansen, H.J., Goldenberg, D.M.: Biological considerations for radioimmuntherapy. Cancer Res. Suppl. 50. **1990**: 964-969
- 90 Tomikawa, M., Kubota,T., Takahashi, S., Matsuzaki, S. W., Kitajima, M.: Chemosensitivity of human pancreatic cancer cell lines serially transplanted in nude mice. Anticancer Research 18. **1998**: 1059-1062
- 91 Tschmelitsch, J., Barendswaard, E., Williams, C., Yao, T-J., Cohen, A.M., Old, L.J., Welt, S.: Enhanced antitumor activity of combination of radioimmunotherapy (¹³¹I-labeled monoclonal antibody A33) with chemotherapy (Fluorouracil). Cancer Res. 57 (11). **1997**: 2181-2186
- 92 Venook, A.P.: Treatment of hepatocellular carcinoma: too many options? J. Clin. Onco. 12 (6). **1994**: 1323-1334
- 93 Wang, W.R. Sordat, B.: Human colon tumors in nude mice: Implantation site expression of malignant phenotype. In Sordat, B. (ed.) 4 th international workshop on immune-deficient animals in experimental research. Exp. Cell Biol. 50 (Abstracts) **1982**: 330
- 94 Wilder, R.B., DeNardo, G., DeNardo, S.J.: Radioimmunotherapy: recent results and future directions. J. Clin. Onco. 14 (4). **1996**: 1383-1400

- 95 Yeung, R.S., James, L.W., Hoffmann, J.P., Solin L.J., Paul, A.R. Engstrom, P.F., Lithwin, S., Kowalyshyn, M.J., Eisenberg, B.L.: Neoadjuvant chemoradiation in pancreatic and duodenal carcinoma. A phase II study. *Cancer* 72 (7). **1993**: 2124-2133
- 96 Zalcborg, J.R., Thompson, C.H., Lichtenstein, M., McKenzie, Tumormmunotherapy in the mouse with the use of ¹³¹I-labeled monoclonal antibodies. *JNCL*. 72 (3).**1984**:697-704
- 97 Zeng, Z.C., Tang, Z-Y., Liu, K-D., Lu, J-Z., Xie, H., Yao, Z.: Improved long-term survival for unresectable hepatocellular carcinoma (HCC) with a combination of surgery and intrahepatic arterial infusion of I-anti-HCC mAB. Phase I/II clinical trials. *Cancer Res. Clin. Oncol.* 124. **1998**: 275-280

7. Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen

Tab.1:	Auswahl von Tumor-assoziierten Antigenen und ihre monoklonalen Antikörper am Beispiel des Kolonkarzinoms (1981 bis 1986).....	10
Tab. 2:	Mögliche Radionukleide für die Radioimmuntherapie.....	14
Tab. 3:	Übersicht über die morphologische und immunhistochemische Charakterisierung der untersuchten Xenotransplantate.....	20
Tab. 4:	relative Wachstumsrate RWR am 8. Tag nach Therapie.....	37
Tab. 5:	Körpergewichtsveränderung am 8. Tag nach Therapie.....	43
Tab. 6:	Kinetik des einmalig intratumoral applizierten ¹³¹ J-MAK BW 431/26.....	44
Tab. 7:	Tumor/Blut - Tumor/Organ Relationen (Gesamtauswertung).....	47
Abb. 1:	Dosisabhängige antitumorale Effekte von intratumoral applizierten Alkohol auf xenotransplantierte humane Pankreaskarzinome.....	12
Abb. 2:	Experiment Nu-120 Sch. I. nach intratumoraler Alkoholinjektion.....	13
Abb. 3:	Szintigraphie der Meßreihe S.I. Nu 1896.....	29
Abb. 4:	Zeitlicher Verlauf der i.T. appl. Aktivität für H.A. I ¹³¹ J-MAK BW 431/26 in Kombination mit Mitomycin 24 h später.....	30
Abb. 5	Tumor / Organrelationen für HA II, u. A.....	32
Abb. 6:	Volumenindex im Vergleich, Versuchsreihe S.I. II.....	34
Abb. 7:	Volumenindex Versuchsreihe S.I. I.....	35
Abb. 8:	Relative Wachstumsrate RWR für Versuchsreihe L.E. III.....	36
Abb. 9:	Volumenindex für Experiment H.A. II, Fehlerbalken.....	38
Abb. 10:	relative Wachstumsrate für H.A. II.....	39
Abb. 11:	relative Wachstumsrate für H.A. III.....	40
Abb. 12:	Körpergewichtsveränderung in % für H. A. II.....	42
Abb. 13:	Tumor/Blut - Tumor/Organ Relationen (Gesamtauswertung).....	47

8. Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. R. Klapdor danke ich sehr herzlich für die Überlassung des Themas der Doktorarbeit, für die Unterstützung bei der Organisation und Durchführung der Arbeiten sowie für die Möglichkeit, an mehreren wissenschaftlichen Veranstaltungen teilnehmen zu können.

Den Mitarbeitern des gastroenterologischen Labors, insbesondere Frau M. Bahlo sowie Herrn D. Strüven, gilt mein Dank für die Durchführung der Tumormarkerbestimmungen sowie für die stets freundliche und kompetente Beratung während unserer Zusammenarbeit.

Herrn Dr. med. vet. J. Dimigen und den Pflegern der Tierhaltung des Universitätskrankenhauses Hamburg-Eppendorf danke ich für die hilfreiche Unterstützung während der Durchführung der tierexperimentellen Arbeiten.

Herrn Prof. Dr. med. J. Berger möchte ich für die Beratung bei der statistischen Auswertung des Datenmaterials danken.

Herrn Dipl. Phys. R. Riem überließ mir ein Computersystem Apple Macintosh mit umfangreicher Software für die statistischen Auswertungen, dafür schulde ich auch ihm Dank.

Darüberhinaus gilt mein ganz besonderer Dank meinen Eltern, die mir durch ideelle Unterstützung mein Studium und diese Arbeit ermöglicht haben.

9. Lebenslauf

Persönliche Daten

Geburtsdatum/-ort: 17.09.64/Kassel
Familienstand: ledig
Staatsangehörigkeit: deutsch
Konfession: evangelisch
Eltern: Bernhard Pohlmann
Ehefrau Ellen-Annele, geb. Schauberer

Schulbildung

Grundschule: 1969-1973 Wedel/Holstein und Hannover
Gymnasium: 1973-1976 Staatliches Gymnasium Koblenz
1976-1983 Gymnasium Athenaeum Stade

Studium

10/1983 - 9/1984 Philologie
Johannes-Gutenberg Universität Mainz
10/1984 - 9/1985 Humanmedizin
Johannes-Gutenberg Universität Mainz
ab 10/1985 Humanmedizin Universität Hamburg
Physikum: 8/1986
1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung: 8/1987
2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung: 4/1990
3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung: 5/1991

Arzt im Praktikum

5/1991 - 11/1992 I. Chirurgische Abteilung, Prof. Dr. E. Gross
Allgemeines Lehrkrankenhaus Barmbek, Hamburg

Assistenzarzt

1/1993 - 4/1994 Tumorzentrum München im Institut für Pathologie
Prof. Dr. H. Höfler, Klinikum rechts der Isar
Technische Universität München
5/1994 - 5/1996 Chirurgische Klinik und Poliklinik,
Prof. Dr. J.R. Siewert, Klinikum rechts der Isar
Technische Universität München
6/1996 -12/1996 Chirurgische Abteilung (onkologische Chirurgie)
Prof. Dr.K.R. Aigner, Asklepios Paulinen Klinik,
Wiesbaden
seit 4/1997 Notarzteinsätze (ASB Wiesbaden) und
Rückholtransporte (ADAC)

10. Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, daß ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfaßt, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe, und daß ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

.....

11.1 Anhang A

Körpergewichtsveränderung und Volumenindex

(*PaCa = Pankreaskarzinom; CoCa = Kolonkarzinom)

Meßreihe S.I. I (PaCa)	84
Meßreihe S.I. II (PaCa)	92
Meßreihe O.N. I (CoCa)	100
Meßreihe H.A. I (PaCa)	108
Meßreihe H.A. II (PaCa)	116
Meßreihe H.A. III (PaCa)	124
Meßreihe Z.I. I (PaCa)	134
Meßreihe L.E. I (PaCa)	142
Meßreihe L.E. III (PaCa)	150
Meßreihe Melanom (Kaninchen) I	158

KG = Körpergewicht, Vol = Tumolvolumen

KG = Körpergewicht, Vol = Tumolvolumen

4 = ^{131}J - MAK - 431/26 i.T. + 5 = ^{131}J - MAK - 431/26 i.T. +
1/2 h vorher Mitomycin C i.p. 24 h später Mitomycin C i.p.

4 = ^{131}J - MAK - 431/26 i.T. + 5 = ^{131}J - MAK - 431/26 i.T. +
1/2 h vorher Mitomycin C i.p. 24 h später Mitomycin C i.p.

KG = Körpergewicht, Vol =Tumolvolumen

KG = Körpergewicht, Vol =Tumolvolumen

4 = ^{131}J - MAK - 431/26 i.T. + 1/2 h vorher Mitomycin C i.p. 5 = ^{131}J - MAK - 431/26 i.T. + 24 h später Mitomycin C i.p.

4 = ^{131}J - MAK - 431/26 i.T. + 5 = ^{131}J - MAK - 431/26 i.T. +
1/2 h vorher Mitomycin C i.p. 24 h später Mitomycin C i.p.

KG = rel. Körpergewichtsänderung zum Therapiebeginn, Vol = relative Tumorzellenänderung zum Therapiebeginn

1 = Kontrolle 2 = Mitomycin C 3 = ^{131}J - MAK - 431/26 4 = ^{131}J - MAK - 431/26 i.T. + 5 = ^{131}J - MAK - 431/26 i.T. +
(2,4 mg/kg KG) i. p. (100 $\mu\text{Ci}/100\text{mm}^3$ i. T.) 1/2 h vorher Mitomycin C i.p. 24 h später Mitomycin C i.p.

KG = rel. Körpergewichtsänderung zum Therapiebeginn, Vol = relative Tumolvolumenänderung zum Therapiebeginn

1 = Kontrolle	2 = Mitomycin C (2,4 mg/kg KG) i. p.	3 = ^{131}J - MAK - 431/26 (100 $\mu\text{Ci}/100\text{mm}^3$ i. T.)	4 = ^{131}J - MAK - 431/26 i.T. + 1/2 h vorher Mitomycin C i.p.	5 = ^{131}J - MAK - 431/26 i.T. + 24 h später Mitomycin C i.p.
---------------	---	--	---	--

Mittelwerte rel. Körpergewichtsänderung mit SD für : S.I. I (PaCa)

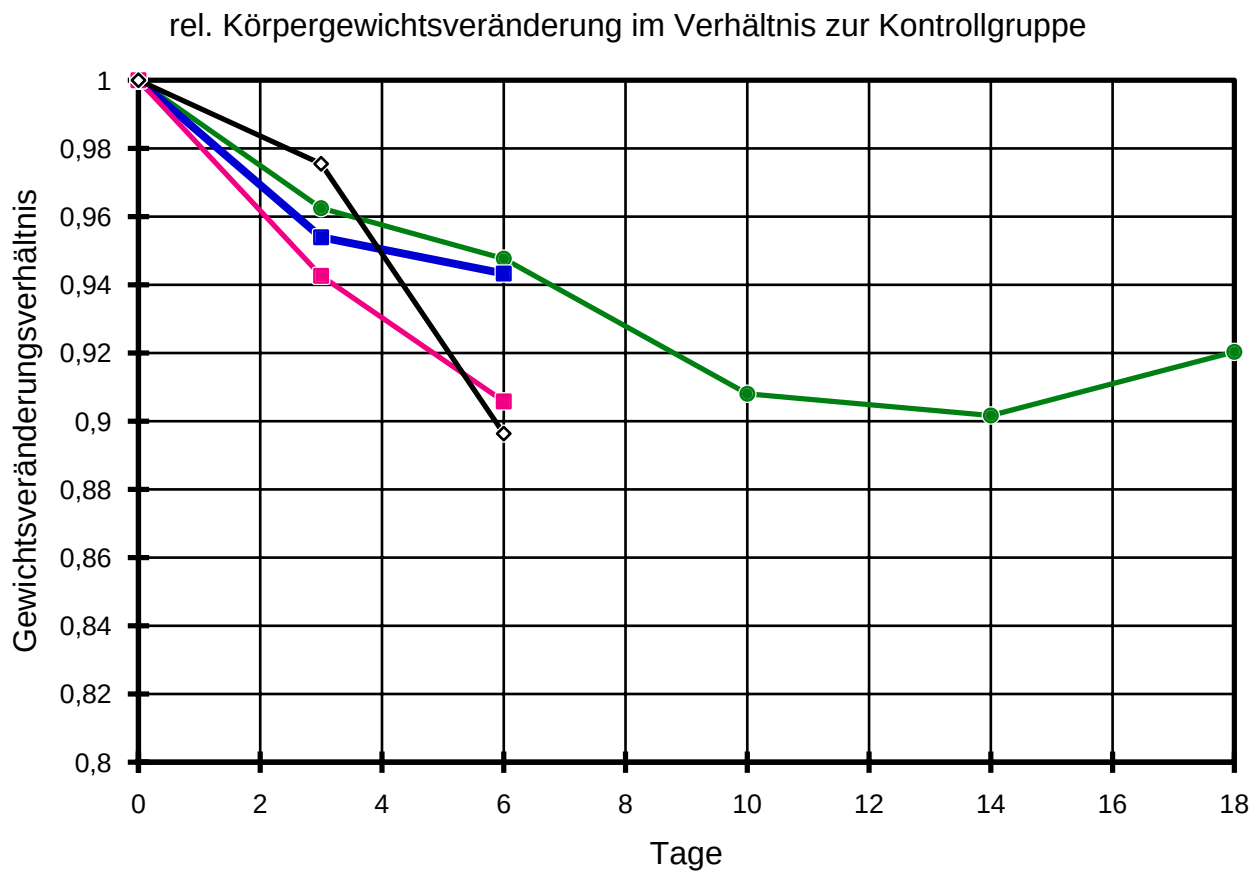
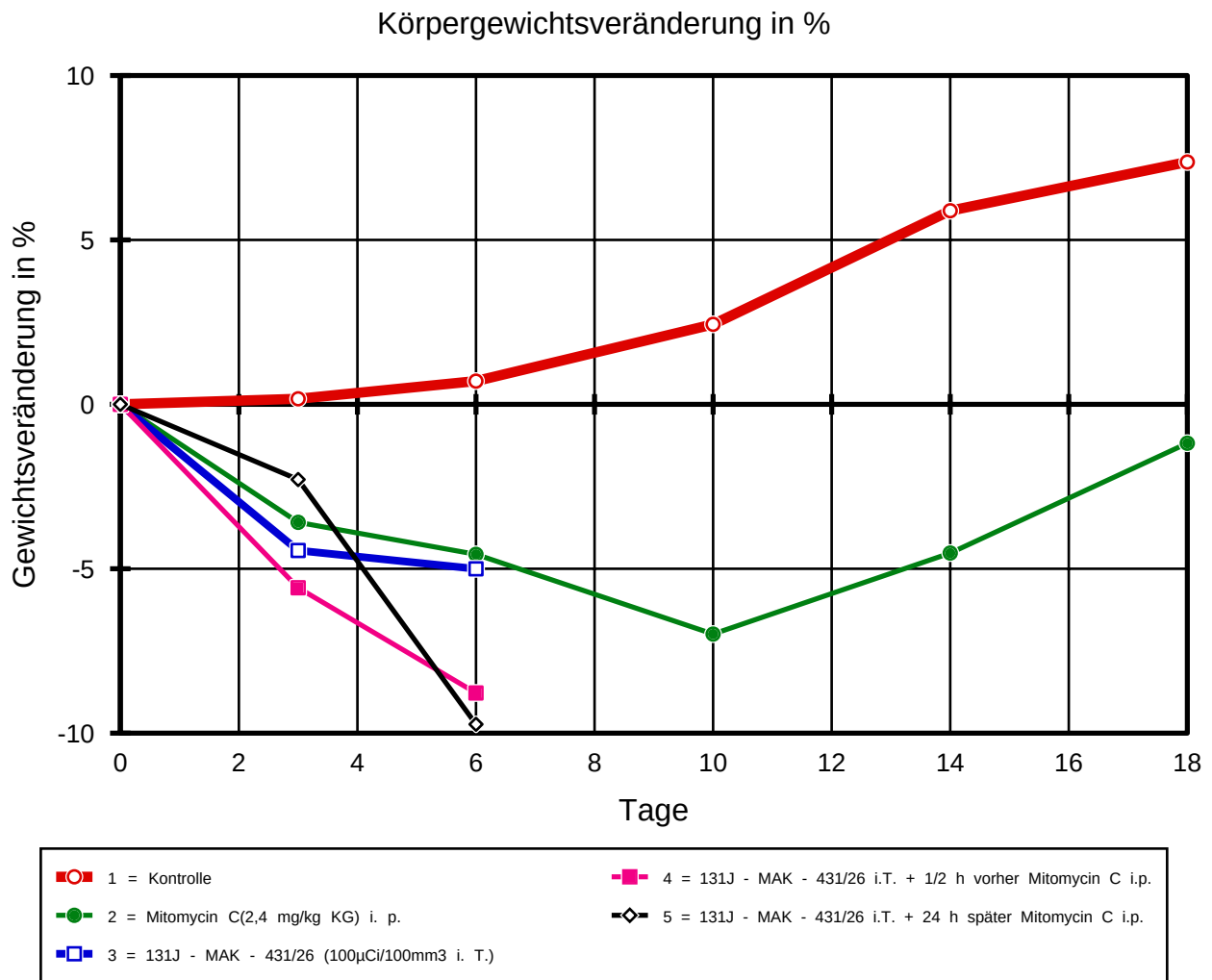
Tag	0	-28	-26	-19	-12	-7	-5	0	3	6	10	14	18	22	24	28	30	32	34	37	41	44	47	49	51	53	55	58
	KG0	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG
1	0	-12	-11	-6	-3	2	-1	0	0	1	2	6	7	3	4	4	0											
SD.	0	7	5	5	4	7	4	0	3	3	3	2	5	3	6	2	6											
Anz	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4											
2	0	-12	-10	-6	-4	-3	0	0	-4	-5	-7	-5	-1	-6	-1	-1	-1	2	-2	-5	5	-0	2	1	-3	-0	-2	-6
SD.	0	7	8	6	8	7	7	0	4	2	2	6	2	3	4	4	5	6	7	13	5	7	9	8	8	9	14	14
Anz.	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	3	3	3	3	3	3	3	3
rel.	1,00	1,00	1,01	1,00	1,00	0,95	1,01	1,00	0,96	0,95	0,91	0,90	0,92	0,91	0,96	0,95	0,98											
3	0	-15	-14	-9	-7	-3	-2	0	-4	-5																		
SD.	0	6	5	5	8	7	7	0	4	1																		
Anz.	5	5	5	5	5	5	5	5	4	4																		
rel.	1,00	0,97	0,97	0,97	0,96	0,95	0,98	1,00	0,95	0,94	0,98	0,94	0,93	0,97	0,96	0,96	1,00											
4	0	-11	-10	-5	-2	-2	-0	0	-6	-9																		
SD.	0	5	4	2	3	6	3	0	3	5																		
Anz.	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5																		
rel.	1,00	1,01	1,01	1,01	1,01	0,95	1,00	1,00	0,94	0,91	0,98	0,94	0,93	0,97	0,96	0,96	1,00											
5	0	-14	-11	-6	-3	3	2	0	-2	-10																		
SD.	0	4	4	4	6	2	4	0	3	4																		
Anz.	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5																		
rel.	1,00	0,98	1,00	1,01	1,00	1,00	1,03	1,00	0,98	0,90	0,98	0,94	0,93	0,97	0,96	0,96	1,00											

1 = Kontrolle

2 = Mitomycin C
(2,4 mg/kg KG) i. p.

3 = ¹³¹J - MAK - 431/26
(100µCi/100mm³ i. T.)

4 = ¹³¹J - MAK - 431/26 i.T. + 5 = ¹³¹J - MAK - 431/26 i.T. +
1/2 h vorher Mitomycin C i.p. 24 h später Mitomycin C i.p.



Mittelwerte Volumenindex mit SD für: S.I. I (PaCa)

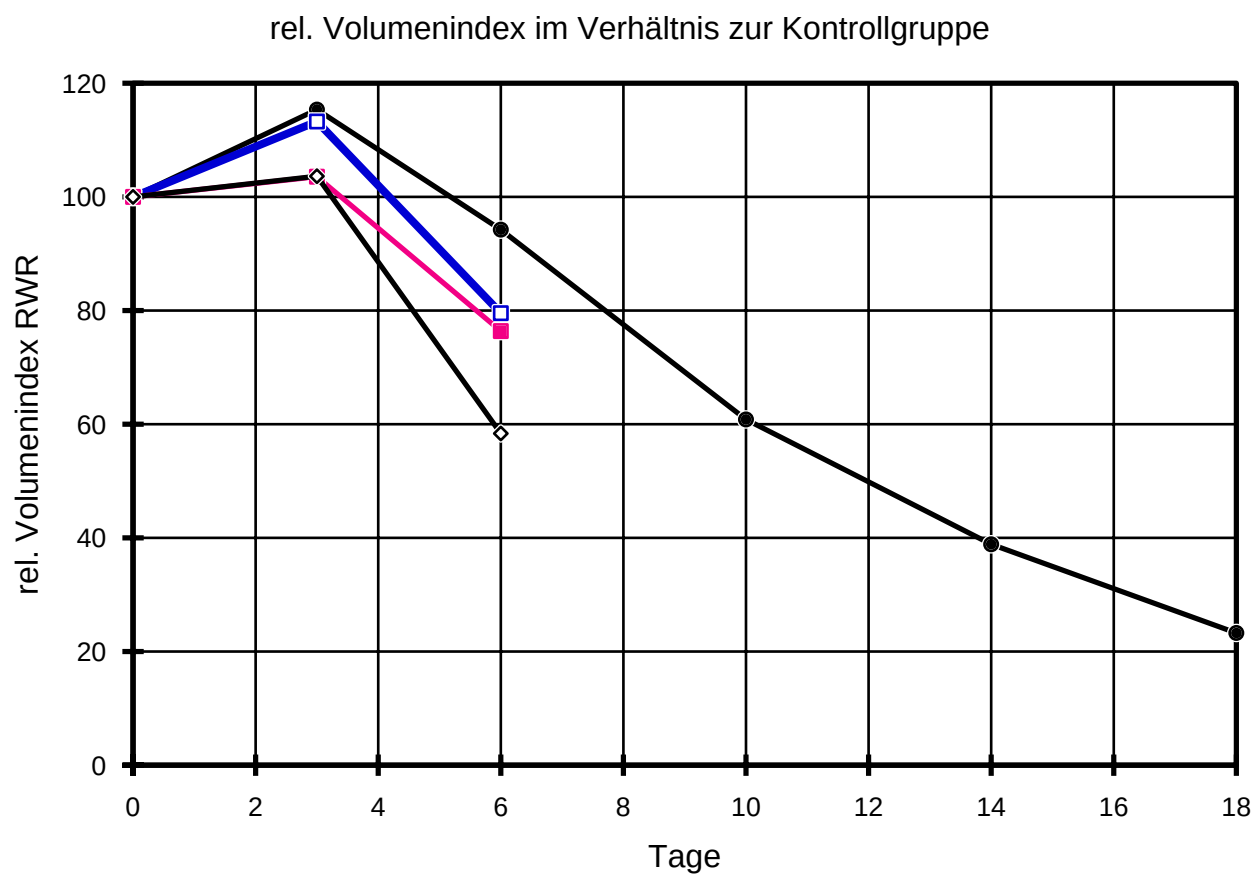
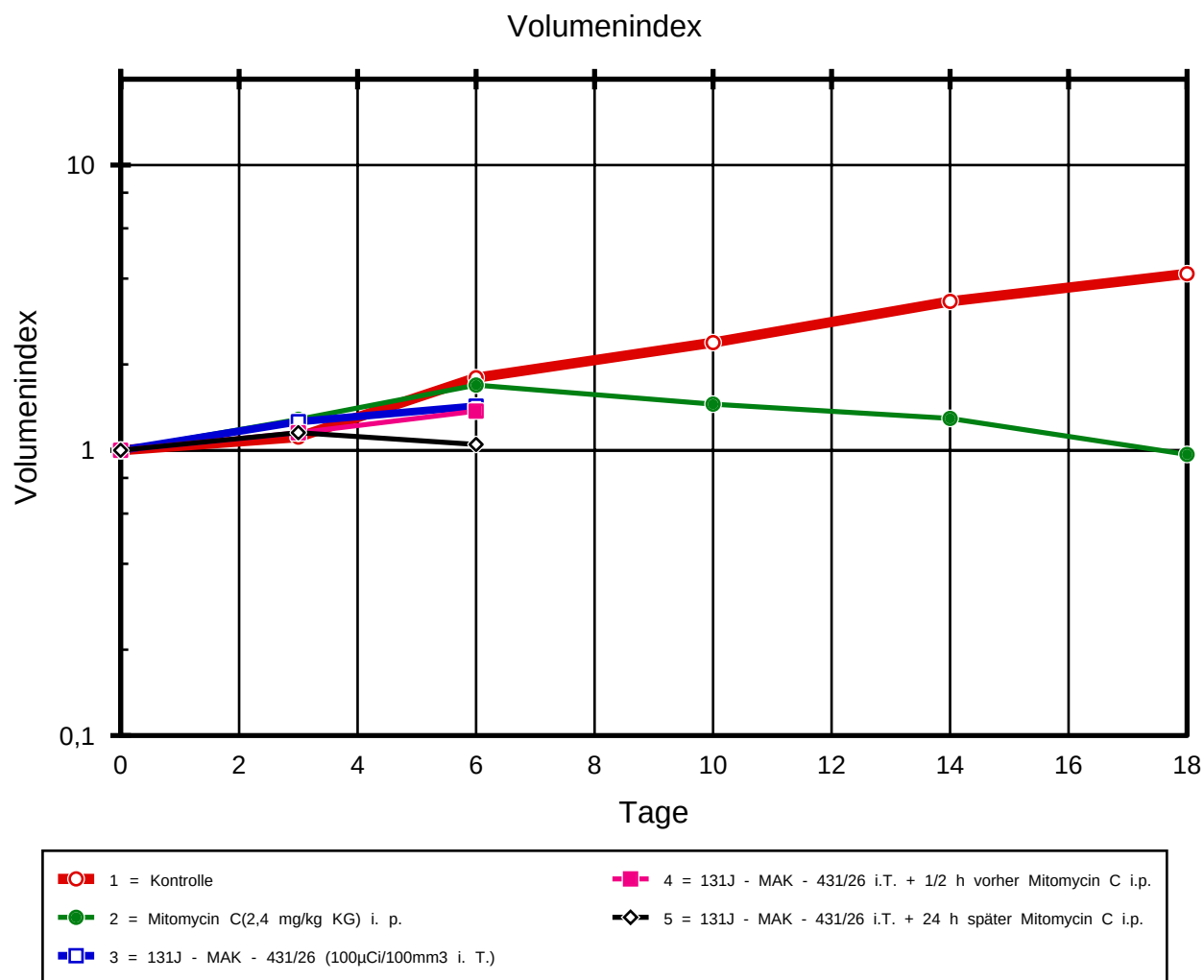
Tag	0	-28	-26	-19	-12	-7	-5	0	3	6	10	14	18	22	24	28	30	32	34	37	41	44	47	49	51	53	55
	Vol0	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol
1	248				0,4	1,8	2,2	1,0	1,1	1,8	2,4	3,3	4,2	5,1	6,3	7,5	10,9										
SD.	138				0,1	0,4	0,2		0,1	0,5	1,0	2,5	3,4	4,9	5,3	6,9	8,9										
2	230				0,5	1,6	2,3	1,0	1,3	1,7	1,5	1,3	1,0	0,9	0,9	0,8	1,0	0,9	1,0	1,1	1,5	2,0	2,2	2,8	3,0	3,1	3,5
SD.	99				0,4	0,5	0,7		0,3	0,5	0,3	0,2	0,1	0,1	0,2	0,3	0,7	0,9	1,2	1,3	1,6	2,3	2,5	2,9	3,0	3,1	3,3
RWR					127,2	88,3	108,9	100,0	115,4	94,2	60,8	38,9	23,3	17,0	13,7	10,8	9,1										
3	187				0,4	1,8	2,4	1,0	1,3	1,4																	
SD.	121				0,1	0,4	0,5		0,2	0,3																	
RWR					94,4	99,5	110,8	100,0	113,3	79,5																	
4	204				0,3	1,4	1,8	1,0	1,2	1,4																	
SD.	148					0,8	0,9		0,3	0,6																	
RWR					85,3	80,4	84,7	100,0	103,6	76,4																	
5	226				0,6	0,9	1,5	1,0	1,2	1,0																	
SD.	111					0,6	0,5		0,2	0,3																	
RWR					140,6	52,1	71,2	100,0	103,6	58,4																	

1 = Kontrolle

2 = Mitomycin C
(2,4 mg/kg KG) i. p.

3 = ¹³¹J - MAK - 431/26
(100µCi/100mm³ i. T.)

4 = ¹³¹J - MAK - 431/26 i.T. + 5 = ¹³¹J - MAK - 431/26 i.T. +
1/2 h vorher Mitomycin C i.p. 24 h später Mitomycin C i.p.



gemessene Werte für S. I. II (PaCa)

KG = Körpergewicht, Vol = Tumervolumen

Tag	Code	KGW0	Volume	KGW	-33	Volume	KGW	-25	Volume	-18	Volume	KGW	-14	Volume	KGW	-11	Volume	KGW	-5	Volume	KGW	-2	Volume	KGW	0	Volume	KGW	2	Volume	KGW	5	Volume
136		26,7	1142	25,9		21,2	24,2		23,6	106	21,7	162	26,9	710	26,7	747	26,7	1142	28,6	80	27,4	86										
149		26,9	1147	25,3		24	26,5		26,6	138	26,3	254	27,3	657	27,3	668	26,9	1147	28,6	696	28,4	803										
141		26,7	1249	23,4		26,5	26,3		25,1	160	25,7	359	27	872	27,6	850	26,7	1249	25,9	1323	26,7	1367										
151		25,1	875	25		22,3	26,3		26,8	162	25,4	235	26	383	26	550	25,1	875	26,6	1210	26,5	1560										
133		26,7	1031	25,5		24,8	26,6		27,1	134	28	136	28,3	522	30,5	793	26,7	1031	27,2	1449	27,2	2164										
127		26,4	672	25,5		25,9	26,8		26,4	107	26,1	211	26,9	627	26,7	667	26,4	672	25,2	896	25,2	896										
121		27,4	113	27,4		27,9	29,2		27,5		27,4		27,8	59	28	75	27,4	113	29,4	155	27,7	193										
122		28,4	302	27		28,2	29,7		28,5	111	28,2	165	29,4	235	29,1	285	28,4	302	29	385	26,3	652										
131		30	528	31,1		24,6	26		30,3	65	30,3	160	31,6	395	31,1	498	30	528	27,8	587	27,8	797										
144		25,8	468	25,1		25,4	26,3		26	140	25,4	161	26,8	419	26,8	473	25,8	468	26,7	585	24,1	635										
134		30,1	635	28,5		28,5	29,8		28,4	72	28,5	117	29,6	314	30,1	347	30,1	635	30,8	364												
137		26,7	774	23		19,4	21,1		23,4	81	21,7	115	24,6	393	25	402	26,7	774	24,7	718												
123		30,3	169	29,8		27,5	28,9		29	28	29,6	67	31	104	31,1	145	30,3	169	31,6	169	28,9	177										
138		25,9	357	23,1		23,6	23,6		24,7	43	24,3	95	25,3	229	25,1	234	25,9	357	26,3	439	22,5	298										
128		25,9	471	25,4		30,4	30,6		25,4	53	25,5	72	26	258	26,4	352	25,9	471	27,6	629	24,1	708										
124		25,7	623	23,3		20,8	25,5		26,4	119	27	280	27,5	430	27,4	557	25,7	623	26,9	762	26,3	875										
126		27,4	767	22,6		21,5	25,6		26,1	187	26,3	329	27,5	499	28	555	27,4	767	26,9	850	24,3	691										
146		27,9	529	25,2		26,4	25,2		25,5	105	25	137	26,5	473	26,5	519	27,9	529	25,7	873	24,1	1132										
150		26,9	444	25,2		28,1	28		26,9	90	25,7	185	26,5	386	26,5	399	26,9	444	26,9	524	27	539										
139		26,7	246	24,1		22,2	24,5		25	54	23,9	62	26,9	145	26,8	155	26,7	246	27,3	285	27,5	403										
125		28,8	526	26,9		26,9	27,6		27,1	72	28,2	118	28,3	336	28,6	330	28,8	526	28,8	599	29,4	634										
142		31,8	604	27,1		24,8	25,7		26,8	78	28,4	129	31	339	31,1	360	31,8	604	31,9	612	31,2	629										
130		26	420	24,2		23,4	25,1		24,5	92	24,8	153	25,3	244	25,4	332	26	420	27,4	518	26,5	542										
148		28,1	652	26,9		25,8	26,6		26,8	195	27	236	28,3	532	28,8	631	28,1	652	27,1	607	27,4	763										
					</																											

gemessene Werte für S. I. II (PaCa) (Fortsetzung)

KG = Körpergewicht, Vol = Tumolvolumen

[illegible]

1 = Kontrolle

$$2 = {}^{131}\text{J i.T.}$$

$$(100\mu\text{Ci}/100\text{mm}^3 \text{ Tumor})$$

3 = ^{131}J - MAK - 431 i.T.
(100 $\mu\text{Ci}/100\text{mm}^3$ Tumor)

4 = ⁹⁰Yttrium

KG = rel. Körpergewichtsänderung zum Therapiebeginn, Vol = relative Tumervolumenänderung zum Therapiebeginn

1 = Kontrolle	2 = ^{131}J i.T. (100 $\mu\text{Ci}/100\text{mm}^3$ Tumor)	3 = ^{131}J - MAK - 431 i.T. (100 $\mu\text{Ci}/100\text{mm}^3$ Tumor)	4 = $^{90}\text{Yttrium}$
---------------	--	--	---------------------------

KG = rel. Körpergewichtsänderung zum Therapiebeginn, Vol = relative Tumolvolumenänderung zum Therapiebeginn

(100 μ Ci/100mm³ Tumor)

Mittelwerte rel. Körpergewichtsänderung mit SD für : S.I. II (PaCa)

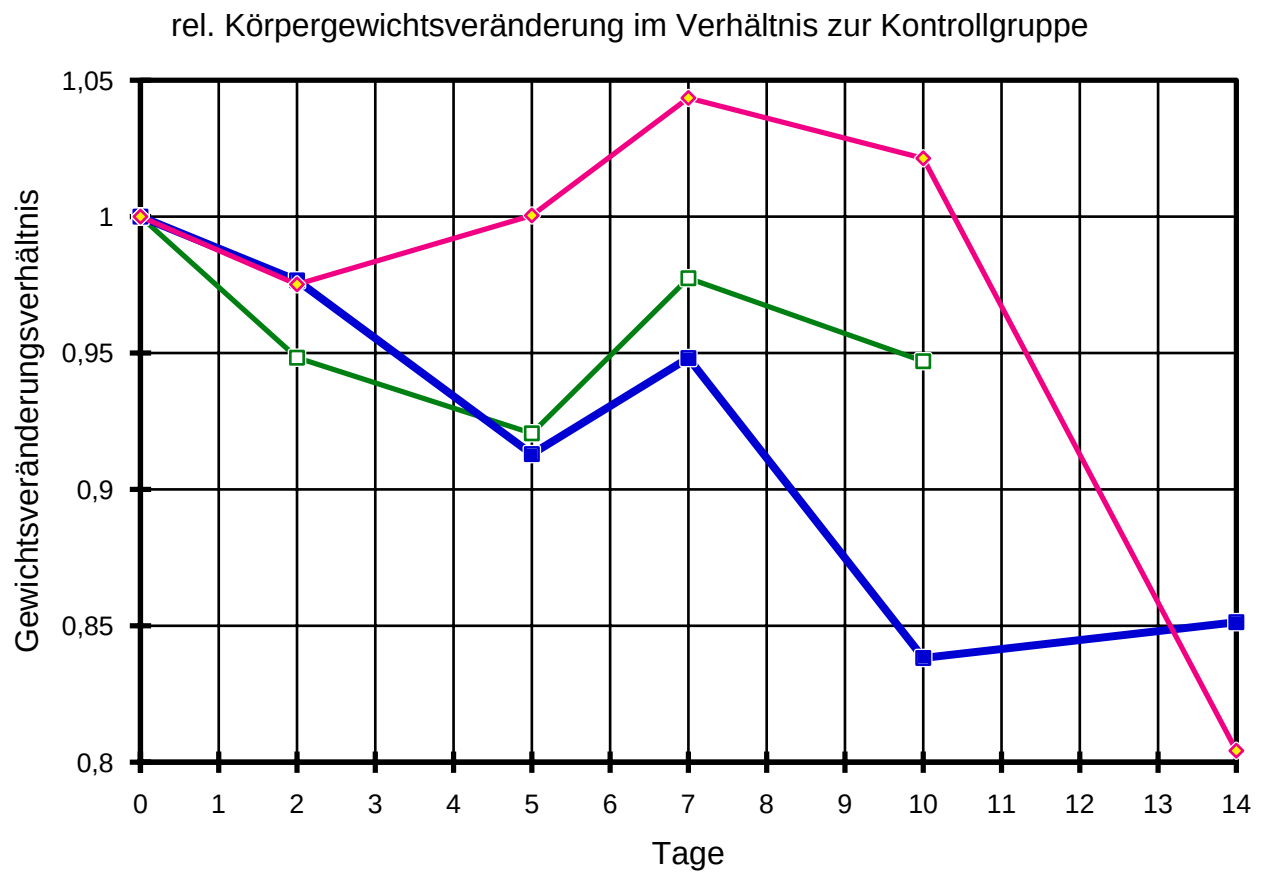
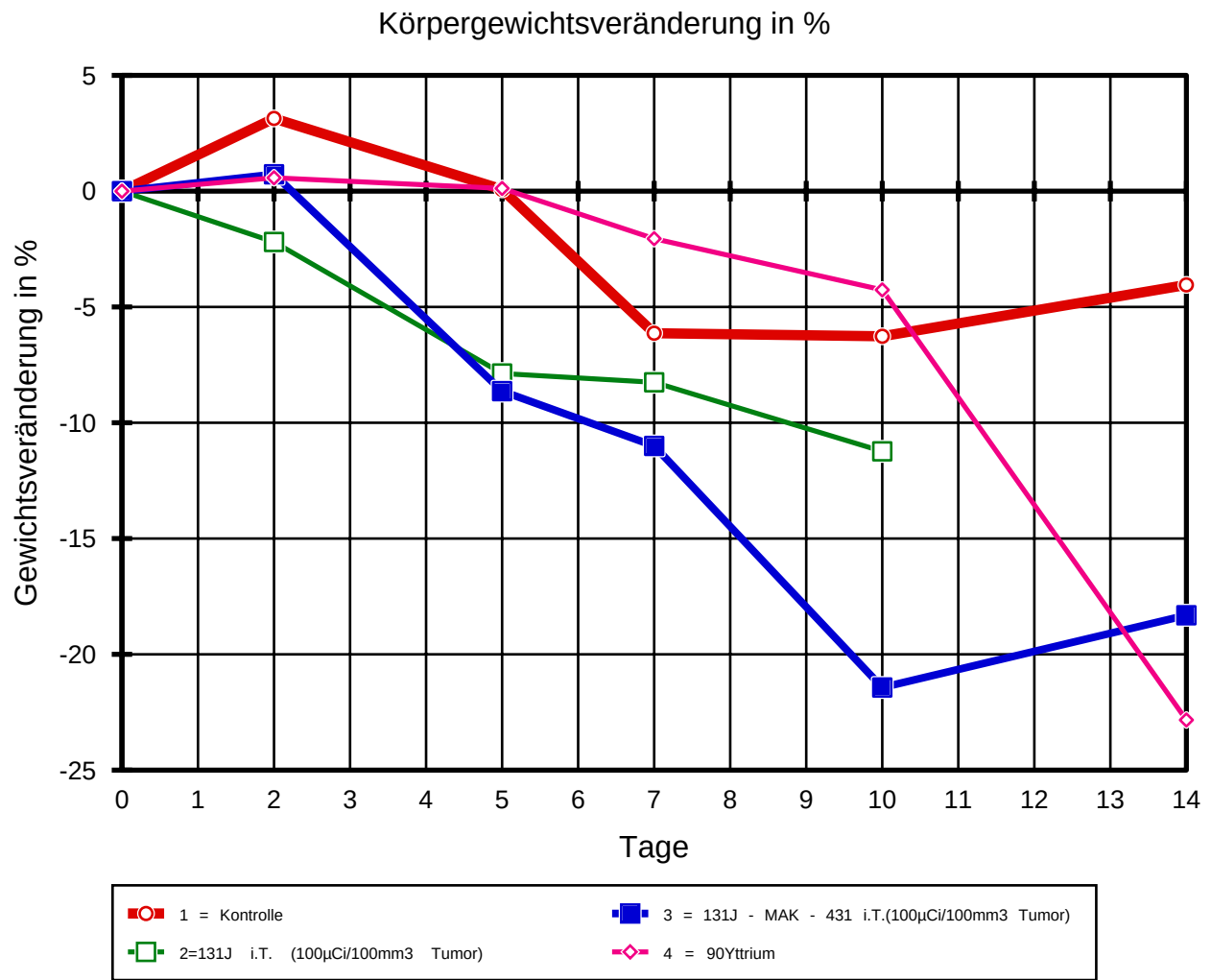
Tag	0	-33	-25	-18	-14	-11	-5	-2	0	2	5	7	10	14	18	21	25	28	31	35	39	42	45	45	54	61	68	75
	KG0	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG
1	0	-1	-3	4	1	-0	4	5	0	3	0	-6	-6	-4	4	3	5	4	4	-1	-1	-2	-1					
SD.	0	3	7	4	5	7	2	5	0	6	6	3	7	8	1	4	1	2	2	6	2							
Anz.	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	5	3	2	2	2	2	2	2	2	1	1					
2	0	-2	-11	-6	-2	-5	1	1	0	-2	-8	-8	-11	-15	-11	-16	-13											
SD.	0	7	12	11	6	8	6	4	0	6	1	4	10															
Anz.	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	2	2	2	1	1	1	1											
rel.	1,00	0,99	0,92	0,90	0,96	0,96	0,97	0,96	1,00	0,95	0,92	0,98	0,95	0,89	0,86	0,82	0,82	0,96	0,96	1,01	1,01	1,02	1,01					
3	0	-7	-6	-0	-2	-2	1	1	0	1	-9	-11	-21	-18	-15	-16	-15	-7	-6	-8	-5	-3	-1	-0	-0	-1	-1	-4
SD.	0	6	14	11	4	5	4	4	0	6	6	6	4	10	8	8	15	6	6	2	2	2	3	3	2	3	4	3
Anz.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	5	4	4	4	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
rel.	1,00	0,94	0,97	0,96	0,96	0,98	0,97	0,97	1,00	0,98	0,91	0,95	0,84	0,85	0,82	0,82	0,81	0,89	0,91	0,93	0,97	0,99	1,00					
4	0	-7	-8	-4	-5	-5	-1	-0	0	1	0	-2	-4	-23	-31	-35												
SD.	0	4	9	8	5	4	1	2	0	3	2	3	8	6	5	10												
Anz.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	5	3	3	2												
rel.	1,00	0,95	0,95	0,92	0,94	0,95	0,96	0,95	1,00	0,98	1,00	1,04	1,02	0,80	0,67	0,63	0,95	0,96	0,96	1,01	1,01	1,02	1,01					
5																												
SD.																												
Anz.																												
rel.	1,00								1,00	0,97	1,00	1,07	1,07	1,04	0,96	0,97	0,95	0,96	0,96	1,01	1,01	1,02	1,01					

1 = Kontrolle

2=¹³¹J i.T.
(100µCi/100mm³ Tumor)

3 = ¹³¹J - MAK - 431 i.T.
(100µCi/100mm³ Tumor)

4 = ⁹⁰Yttrium



Mittelwerte Volumenindex mit SD für: S.I. II (PaCa)

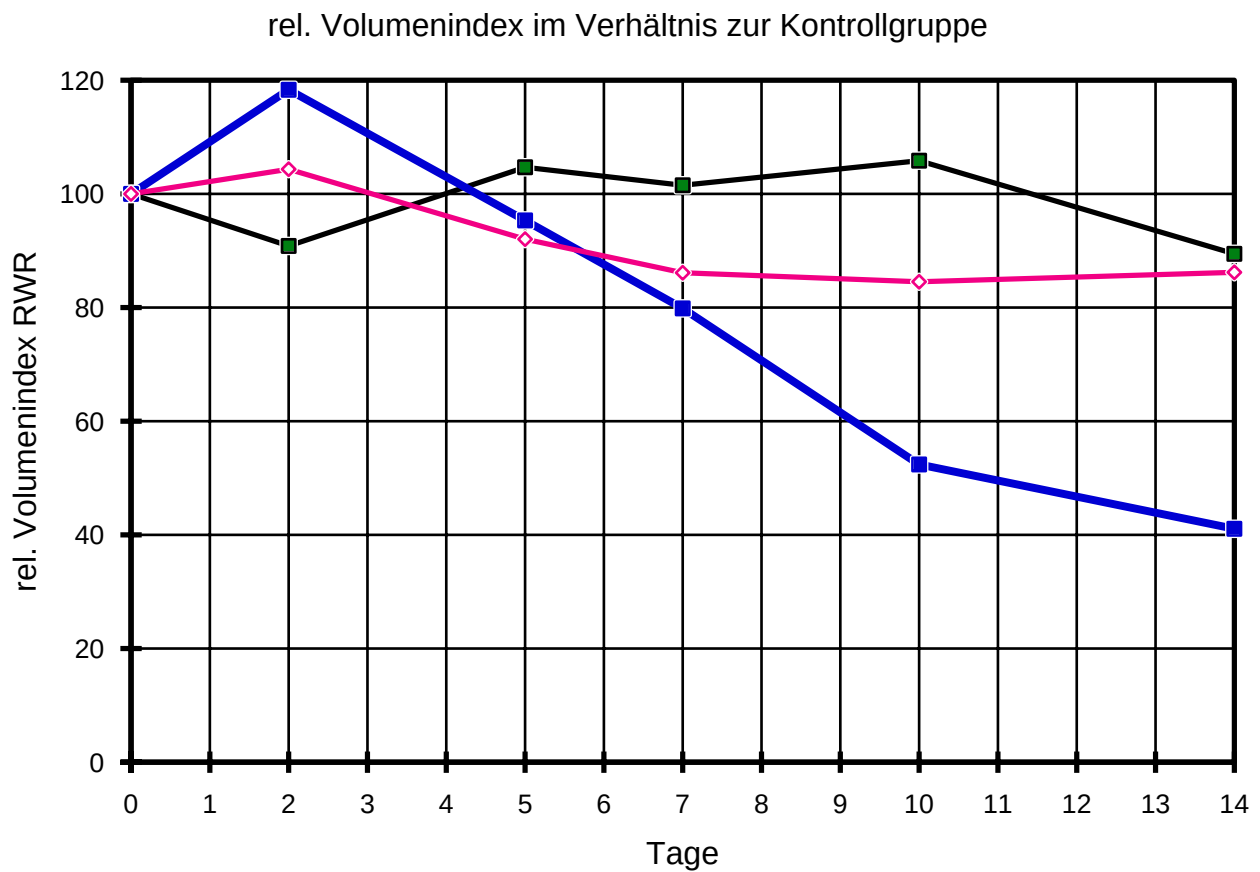
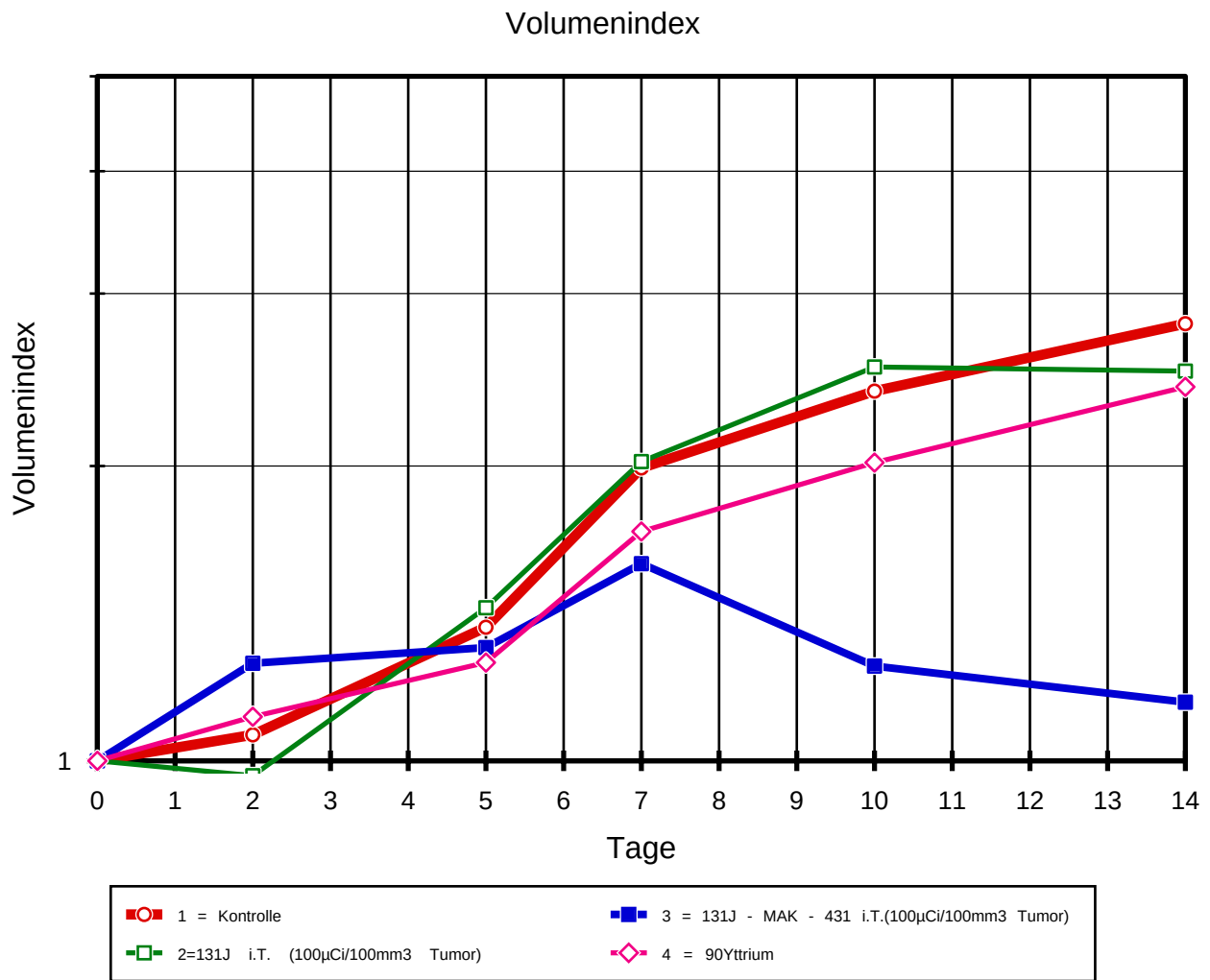
Tag	0	-33	-25	-18	-14	-11	-5	-2	0	2	5	7	10	14	18	21	25	28	31	35	39	42	45	45	54	61	68
	Vol0	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol
1	816				0,2	0,3	0,6	0,7	1,0	1,1	1,4	2,0	2,4	2,8	3,8	4,8	6,4	7,9	11,3	12,6	15,4	17,5	18,8				
SD.	420			0,1	0,1	0,2	0,2	0,2	0,0	0,5	0,7	0,6	0,5	0,3	0,9	1,7	1,6	2,3	4,1	4,9	1,9	0,0	0,0				
2	601				0,2	0,2	0,7	0,8	1,0	1,0	1,4	2,0	2,5	2,5	2,9	4,4	5,1										
SD.	134			0,1	0,1	0,2	0,3	0,3	0,0	0,3	0,1	0,8	0,9														
RWR				94,7	89,7	104,4	102,1	100,0	90,8	104,7	101,5	105,8	89,5	78,4	92,1	79,1											
3	486				0,2	0,3	0,7	0,8	1,0	1,3	1,3	1,6	1,2	1,1	1,0	1,0	1,0	1,3	1,3	1,3	0,8	0,8	0,6	0,3	0,9	1,9	2,8
SD.	208			0,0	0,1	0,1	0,1	0,1	0,0	0,2	0,5	0,7	0,4	0,2	0,2	0,2	0,2	0,3	0,3	0,4	0,3	0,3	0,1	0,2	0,4	0,8	1,2
RWR				101,8	119,2	106,2	109,5	100,0	118,3	95,3	79,9	52,4	41,1	27,3	20,9	16,2	16,2	17,0	11,7	10,2	5,5	4,4	3,1				
4	482				0,2	0,3	0,7	0,8	1,0	1,1	1,3	1,7	2,0	2,4	2,3	2,0											
SD.	146			0,1	0,1	0,1	0,1	0,2	0,0	0,1	0,2	0,2	0,3	0,7	0,8	0,0											
RWR				119,0	111,9	106,7	101,7	100,0	104,3	92,0	86,1	84,5	86,2	60,6	41,0												

1 = Kontrolle

2 = ¹³¹J i.T.
(100µCi/100mm³ Tumor)

3 = ¹³¹J - MAK - 431 i.T.
(100µCi/100mm³ Tumor)

4 = ⁹⁰Yttrium



KG = Körpergewicht, Vol = Tumolvolumen

KG = Körpergewicht, Vol = Tumolvolumen

4 = ^{131}J - MAK - 431/26 i.T. +
24 h später Mitomycin C i.p.

KG = Körpergewicht, Vol = Tumolvolumen

KG = Körpergewicht, Vol = Tumolvolumen

1 = Kontrolle 2 = ^{131}J - MAK - 431/26
(100 μCi /100mm³ i. T.) 3 = ^{131}J - MAK - 431/26 i.T. + 1/2 h vorher Mitomycin C i.p. 4 = ^{131}J - MAK - 431/26 i.T. + 24 h später Mitomycin C i.p.

KG = rel. Körpergewichtsänderung zum Therapiebeginn, Vol = relative Tumervolumenänderung zum Therapiebeginn

1 = Kontrolle 2 = ^{131}J - MAK - 431/26
(100 μCi /100mm³ i. T.) 3 = ^{131}J - MAK - 431/26 i.T. +
+ 1/2 h vorher Mitomycin C 4 = ^{131}J - MAK - 431/26 i.T. +
i.p. 24 h später Mitomycin C i.p.

Mittelwerte rel. Körpergewichtsänderung mit SD für : O.N. I (CoCa)

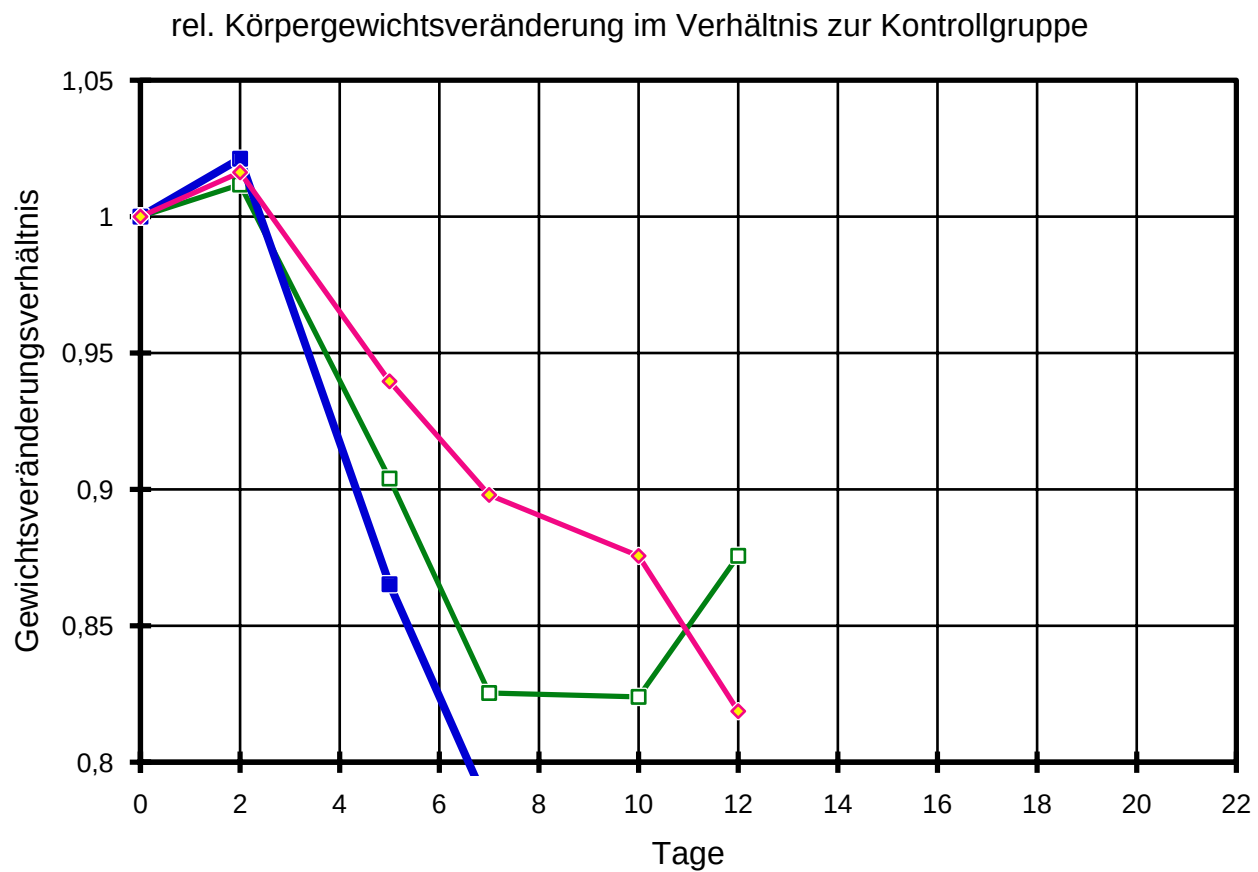
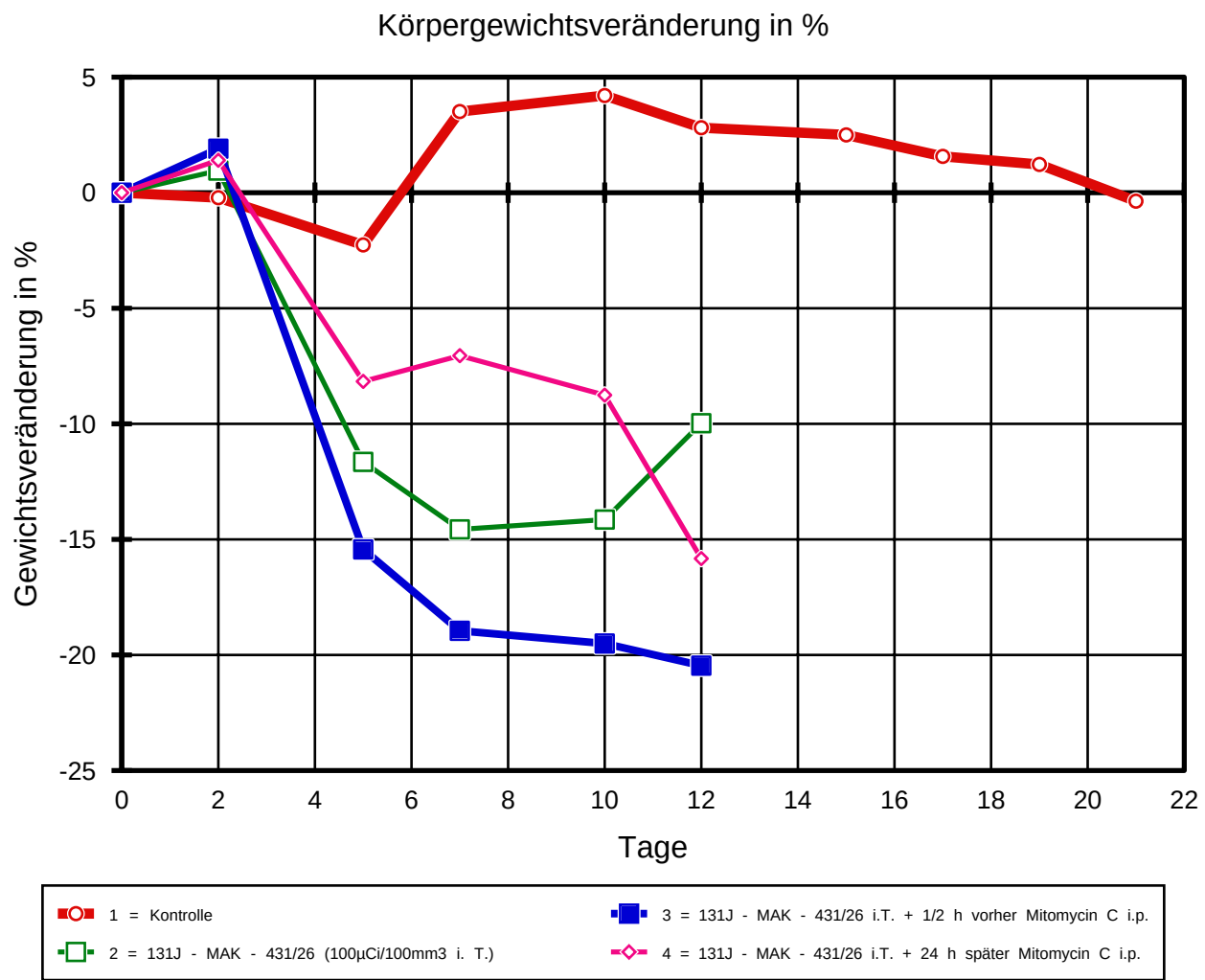
Tag	0	-49	-46	-41	-34	-32	-27	-20	-13	-6	-4	0	2	5	7	10	12	15	17	19	21	24	25	28	31	35	40	43
	KG0	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG
1	0											0	-0	-2	4	4	3	3	2	1	-0	-3	-5	-1	-1			
SD.	0											0	3	8	2	2	3	2	5	4	6	6	0	2	3			
Anz.	4											4	4	4	3	3	3	3	3	3	3	3	2	2	2			
2	0	-18	-17	-13	-8		-9	-5	-1	-1	-2	0	1	-12	-15	-14	-10											
SD.	0	6	4	4	2		4	3	3	3	4	0	2	5	8	6	2											
Anz.	4	4	4	4	4		4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	3											
rel.	1.00											1.00	1.01	0.90	0.83	0.82	0.88	0.98	0.98	0.99	1.00	1.03	1.05	1.01	1.01			
3	0	-20	-18	-11	0		8	0	7	2	1	0	2	-15	-19	-20	-20											
SD.	0	2	4	3	11		19	12	13	5	4	0	2	2	2	22	0											
Anz.	4	4	4	4	4		4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	2											
rel.	1.00											1.00	1.02	0.87	0.78	0.77	0.77	0.98	0.98	0.99	1.00	1.03	1.05	1.01	1.01			
4	0	-12	-12	-7	-6		-5	-4	1	1	2	0	1	-8	-7	-9	-16											
SD.	0	4	4	5	6		12	6	2	4	4	0	3	2	9	10	15											
Anz.	4	4	4	4	4		4	4	4	4	4	4	4	4	3	3	3											
rel.	1.00											1.00	1.02	0.94	0.90	0.88	0.82	0.98	0.98	0.99	1.00	1.03	1.05	1.01	1.01			
5	0	-24	-19	-14	-13		-13	-10	-4	3	5	0	0	-3	-1	-4	-1	-0	-0	1	-0	1	-9	-7	-5	-8	-10	-11
SD.	0	6	8	7	5		8	8	12	4	13	0	1	8	7	5	5	5	6	7	9	8						
Anz.	4	4	4	4	4		4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	1	1	1	1	1	1
rel.	1.00											1.00	1.01	0.99	0.96	0.92	0.96	0.97	0.98	0.99	1.00	1.04	0.96	0.93	0.96			

1 = Kontrolle

2 = ¹³¹J - MAK - 431/26
(100µCi/100mm³ i. T.)

3 = ¹³¹J - MAK - 431/26 i.T. + 1/2 h vorher Mitomycin C i.p.

4 = ¹³¹J - MAK - 431/26 i.T. + 24 h später Mitomycin C i.p.



Mittelwerte Volumenindex mit SD für: O.N. I (CoCa)

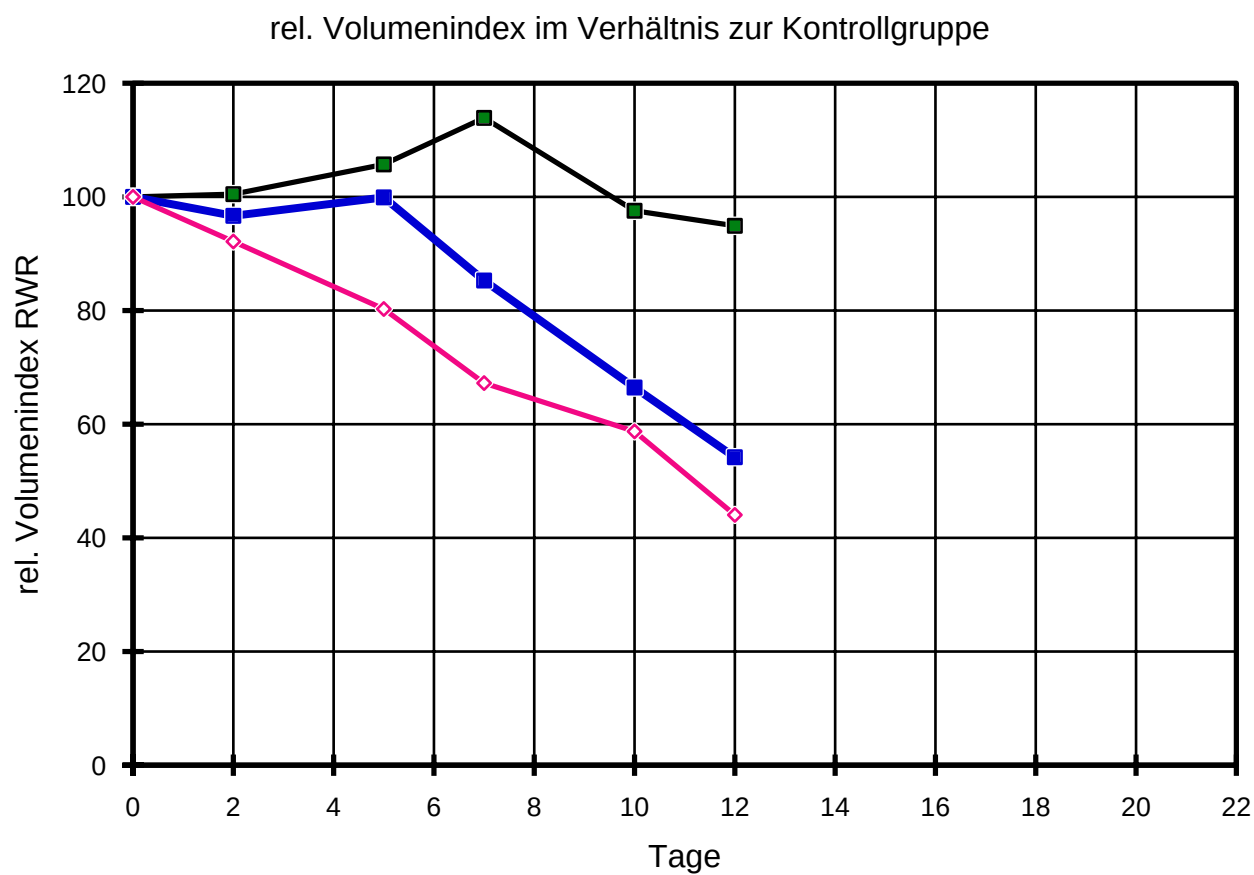
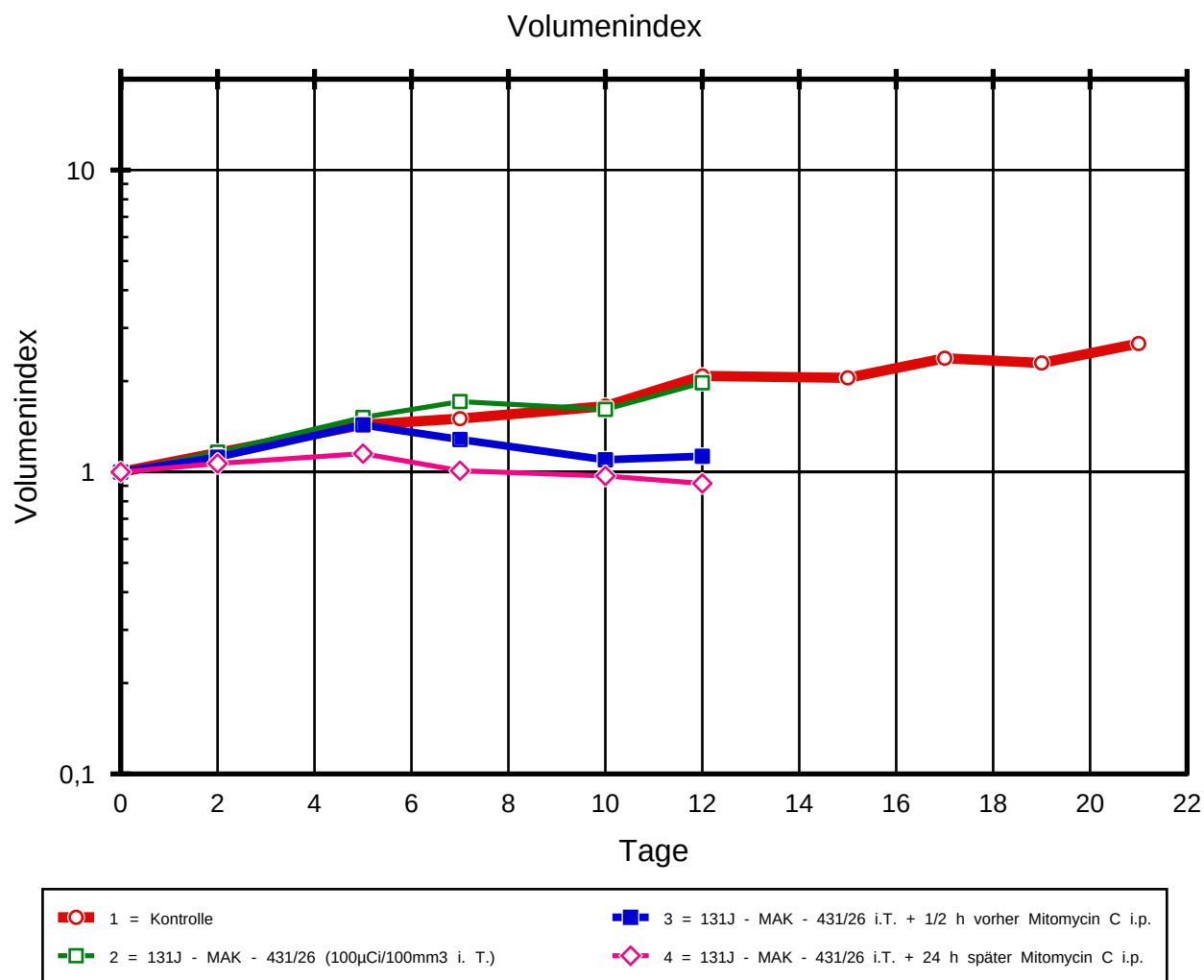
Tag	0	-49	-46	-41	-34	-32	-27	-20	-13	-6	-4	0	2	5	7	10	12	15	17	19	21	24	25	28	31	35	40
	Vol0	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol
1	962					0,0	0,1	0,2	0,3			1,0	1,2	1,4	1,5	1,7	2,1	2,1	2,4	2,3	2,7	3,1	3,0	3,1	3,1		
SD.	486					0,0	0,0	0,0	0,0				0,1	0,2	0,2	0,2	0,3	0,1	0,3	0,2	0,5	0,4	0,4	0,1	0,1		
2	598				0,0	0,0	0,1	0,2	0,3	0,6	0,8	1,0	1,2	1,5	1,7	1,6	2,0										
SD.	278				NUM!	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,1		0,1	0,1	0,2	0,6	0,5										
RWR						85,6	80,4	105,3	104,2			100,0	100,5	105,7	113,9	97,6	94,9										
3	595				0,0	0,0	0,0	0,1	0,2	0,6	0,8	1,0	1,1	1,4	1,3	1,1	1,1										
SD.	181				NUM!	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1		0,1	0,3	0,3	0,2	0,3										
RWR						25,9	35,8	60,3	73,2			100,0	96,7	99,9	85,3	66,5	54,2										
4	596				0,0	0,0	0,1	0,2	0,3	0,6	0,9	1,0	1,1	1,2	1,0	1,0	0,9										
SD.	171				NUM!	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1		0,1	0,3	0,1	0,1	0,1										
RWR						65,7	90,0	108,7	109,6			100,0	92,1	80,3	67,2	58,7	44,0										

1 = Kontrolle

2 = ¹³¹J - MAK - 431/26
(100µCi/100mm³ i. T.)

3 = ¹³¹J - MAK - 431/26 i.T. +
1/2 h vorher Mitomycin C i.p.

4 = ¹³¹J - MAK - 431/26 i.T. +
24 h später Mitomycin C i.p.



KG = Körpergewicht, Tumolvolumen

KG = Körpergewicht, Tumolvolumen

4= ^{131}J - MAK - 431/26 i.T. +
24 h später Mitomycin C i.p.

gemessene Werte für H.A. I (PaCa) (Fortsetzung)

KG = Körpergewicht, Vol = Tumolvolumen

[illegible]

1 = Kontrolle

2 = Mitomycin C
(2,4 mg/kg KG) i. p.

3 = ^{131}J - MAK - 431/26
(100 $\mu\text{Ci}/100\text{mm}^3$ i. T.)

4= ^{131}J - MAK - 431/26 i.T. +
24 h später Mitomycin C i.p.

KG = rel. Körpergewichtsänderung zum Therapiebeginn, Vol = relative Tumolvolumenänderung zum Therapiebeginn

1 = Kontrolle 2 = Mitomycin C 3 = ^{131}J - MAK - 431/26 4= ^{131}J - MAK - 431/26 i.T. +
(2,4 mg/kg KG) i. p. (100 $\mu\text{Ci}/100\text{mm}^3$ i. T.) 24 h später Mitomycin C i.p.

KG = rel. Körpergewichtsänderung zum Therapiebeginn, Vol = relative Tumolvolumenänderung zum Therapiebeginn

1 = Kontrolle 2 = Mitomycin C
(2,4 mg/kg KG) i. p.
3 = ^{131}J - MAK - 431/26
(100 $\mu\text{Ci}/100\text{mm}^3$ i. T.)
4 = ^{131}J - MAK - 431/26 i.T. +
24 h später Mitomycin C i.p.

Mittelwerte rel. Körpergewichtsänderung mit SD für : H.A. I (PaCa)

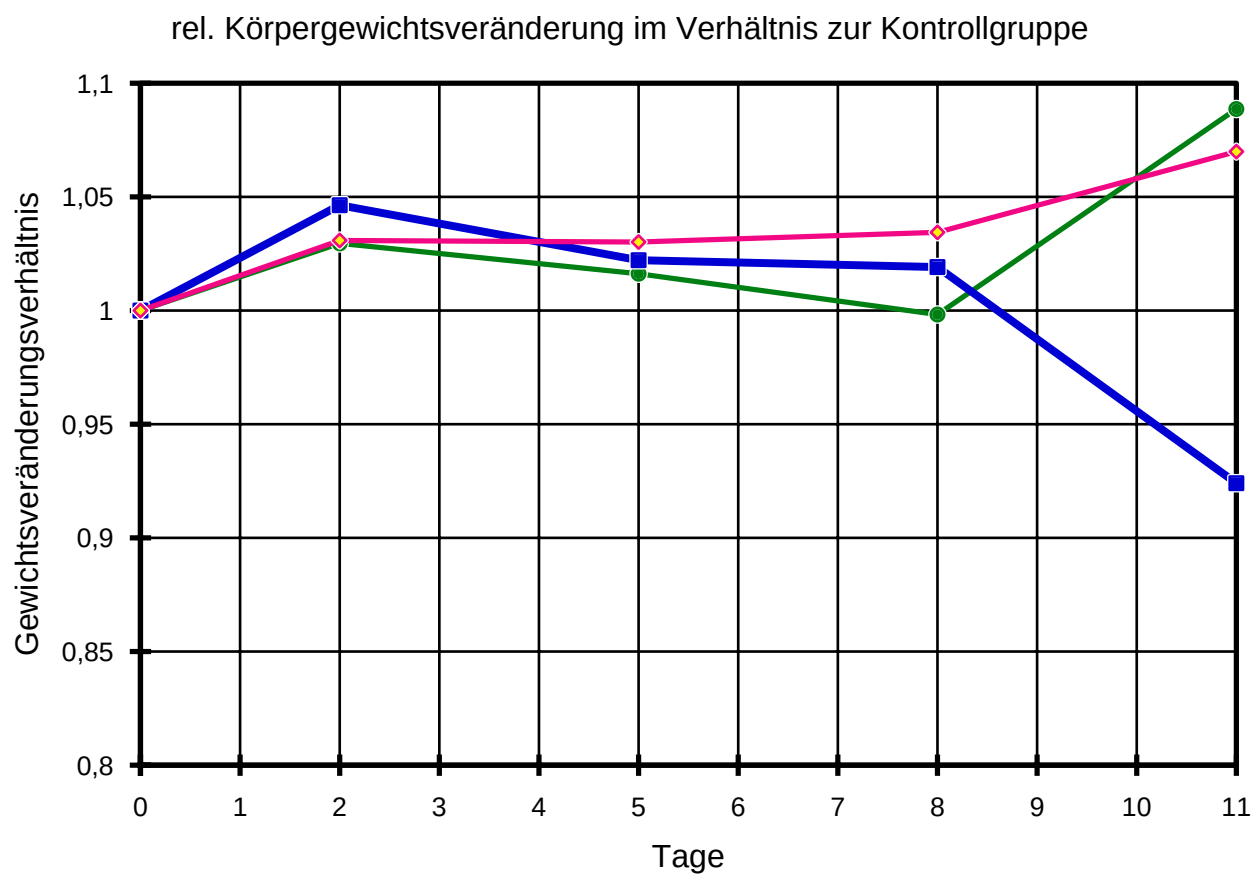
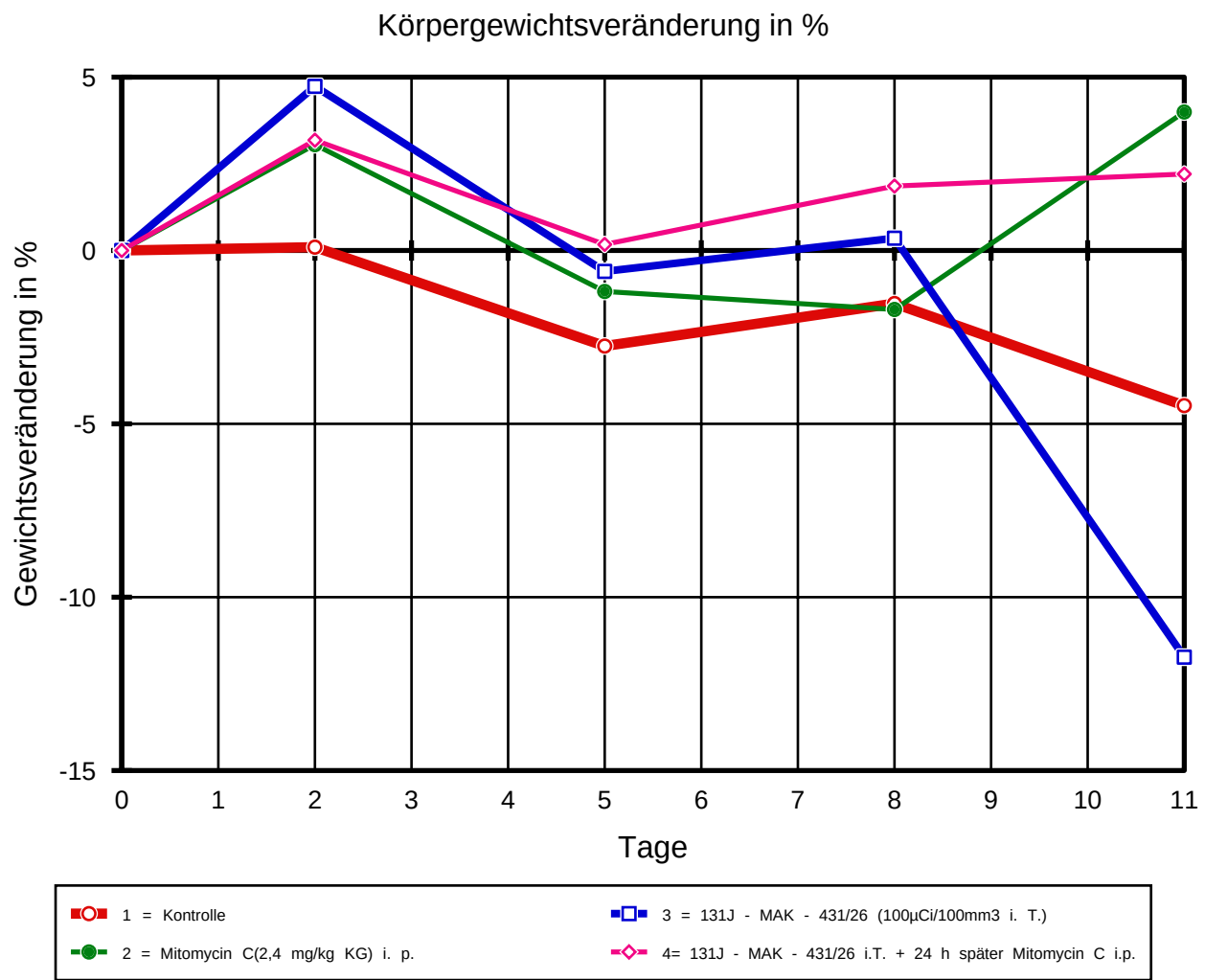
[illegible]

1 = Kontrolle

2 = Mitomycin C
(2,4 mg/kg KG) i. p.

3 = ^{131}J - MAK - 431/26
(100 $\mu\text{Ci}/100\text{mm}^3$ i. T.)

4= ^{131}J - MAK - 431/26 i.T. +
24 h später Mitomycin C i.p.



Mittelwerte Volumenindex mit SD für: H.A. I (PaCa)

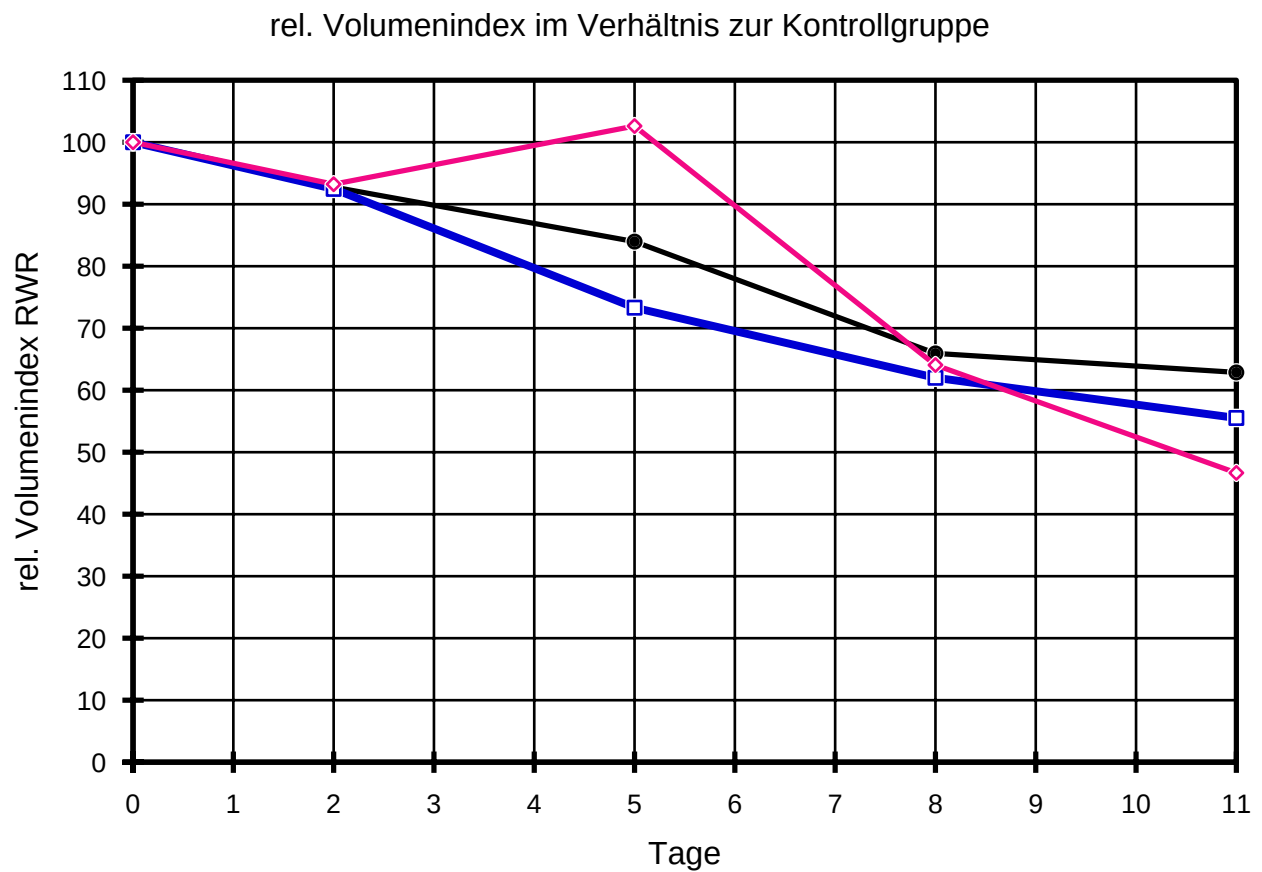
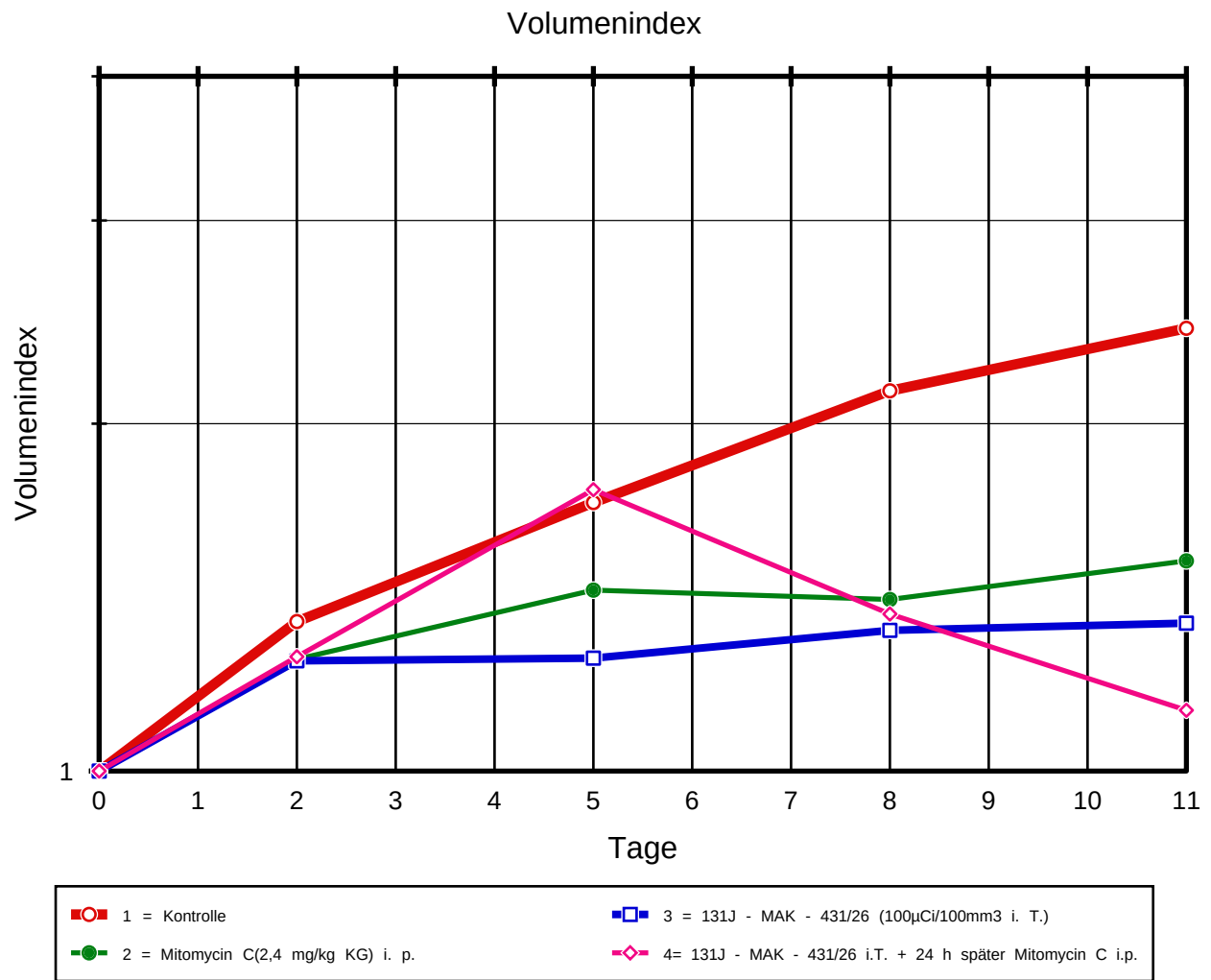
Tag	0	-55	-49	-43	-36	-30	-22	-15	-12	-8	-5	0	2	5	8	11	18	25	32	39	43							
	Vol0	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol
1	1174					0.1	0.1	0.3	0.4	0.5	0.7	1.0	1.3	1.7	2.1	2.4												
SD.	99					0.0	0.0	0.0	0.1	0.1	0.1	0.0	0.2	0.2	0.6	0.1												
2	335				0.1	0.1	0.2	0.3	0.5	0.6	0.7	1.0	1.3	1.4	1.4	1.5	1.7	1.8	2.4	2.5	2.8							
SD.	237				NUM!	0.1	0.1	0.1	0.2	0.2	0.1	0.0	0.2	0.2	0.2	0.5	0.8	0.2	0.7	0.7	0.0							
RWR						161.8	144.5	122.5	123.8	106.9	102.6	100.0	92.8	84.0	65.9	62.9												
3	254				0.1	0.1	0.2	0.3	0.4	0.4	0.5	1.0	1.2	1.3	1.3	1.3												
SD.	181				NUM!	0.0	0.1	0.1	0.0	0.1	0.1	0.0	0.3	0.5	0.6	0.7												
RWR						98.3	129.5	115.6	97.2	80.3	78.7	100.0	92.5	73.3	62.0	55.5												
4	148				0.1	0.1	0.3	0.4	0.5	0.6	0.6	1.0	1.3	1.8	1.4	1.1												
SD.	40				NUM!	0.1	0.1	0.1	0.1	0.0	0.2	0.0	0.2	0.3	0.4	0.3												
RWR						148.1	211.2	140.7	122.0	101.9	96.7	100.0	93.2	102.6	64.1	46.7												

1 = Kontrolle

2 = Mitomycin C
(2,4 mg/kg KG) i. p.

3 = ¹³¹J - MAK - 431/26
(100µCi/100mm³ i. T.)

4= ¹³¹J - MAK - 431/26 i.T. +
24 h später Mitomycin C i.p.



KG = Körpergewicht, Vol = Tumervolumen

KG = Körpergewicht, Vol = Tumervolumen

4 = ^{131}J - MAK - 431/26 i.T. + 5 = ^{131}J - MAK - 431/26 i.T. +
1/2 h vorher Mitomycin C i.p. 24 h später Mitomycin C i.p.

KG = Körpergewicht, Vol = Tumolvolumen

KG = Körpergewicht, Vol = Tumervolumen

4 = ^{131}J - MAK - 431/26 i.T. + 5 = ^{131}J - MAK - 431/26 i.T. +
1/2 h vorher Mitomycin C i.p. 24 h später Mitomycin C i.p.

KG = rel. Körpergewichtsänderung zum Therapiebeginn, Vol = relative Tumolvolumenänderung zum Therapiebeginn

1 = Kontrolle 2 = Mitomycin C 3 = ^{131}J - MAK - 431/26 4 = ^{131}J - MAK - 431/26 i.T. + 5 = ^{131}J - MAK - 431/26 i.T. +
(2,4 mg/kg KG) i. p. (100 $\mu\text{Ci}/100\text{mm}^3$ i. T.) 1/2 h vorher Mitomycin C i.p. 24 h später Mitomycin C i.d.

errechnete Werte für H. A. II (PaCa) (Fortsetzung)

KG = rel. Körpergewichtsänderung zum Therapiebeginn, Vol = relative Tumolvolumenänderung zum Therapiebeginn

	6	8	8	12	12	14	14	18	18	21	21	26	26	30	30	33	33	36	36	40	40	43	43	46	46
Code	Vol	KG	Vol	KG	Vol	KG	Vol	KG	Vol	KG	Vol	KG	Vol	KG	Vol	KG	Vol	KG	Vol	KG	Vol	KG	Vol	KG	Vol
19	2.1	-8.9	2.2	-7.3	2.3	-7.6	3.2	-2.4	3.4	-3.3	4.8	-7.8	5.6	-7.7	7.1	-8.9	7.5	-6.9	7.6	-8.7	8.5	-6.7	12.2	-11.7	14.6
27	2.4	3.8	3.4	13.6	4.0	12.5	4.3	12.3	5.6	11.6	7.0	14.1	7.5	15.4	12.7	15.3	13.4	16.2	14.2	20.1	15.6	21.5	20.2	21.3	25.2
33	2.6	-4.0	3.2	-6.3	3.6	-2.6	4.5	-5.1	5.0	-15.2	8.4														
58	1.7	-7.9	1.7	-12.9	1.7	-11.6	1.7	-11.9	1.9	-16.4	2.7														
56	1.3	-11.6	1.4	-11.6	1.5																				
23	2.0	-8.6	2.1	-8.1	2.0	-11.6	2.2	-3.7	4.6	-6.8	6.1														
29	2.9	-10.5	3.6	-12.8	5.4	-10.4	5.6	-1.1	8.1	-1.8	10.7														
21	2.1	-5.5	2.5	-9.1	2.8	-11.4	3.3	0.4	3.9	-1.5	5.2	-2.1	6.8	-5.3	9.9										
35	1.6	-6.1	2.4	-4.8	2.9	-3.6	3.0	-0.1	3.6																
69	1.6	-10.2	2.9	-14.2	3.0																				
22	0.9	-5.5	0.9	-1.6	1.3	0.4	1.2	-7.0	1.0	-9.0	0.8														
24	2.0	-1.9	2.6	-2.1	3.1	-0.4	3.1	-7.1	3.3	-8.8	3.4	-9.8	4.8	-7.4	6.1	-8.6	8.1	-9.8	10.1	-12.6	14.0	-9.7	15.0	-15.8	16.8
45	1.8	-4.5	1.9	-3.6	1.9	-0.7	2.0	-2.2	2.0	-6.0	2.0	-1.9	3.0	-2.5	3.1	-2.3	3.5	-3.8	4.2	-4.0	5.1	-5.0	5.8	-8.1	6.8
38	1.7	-11.2	1.5	-11.0	1.7	-12.2	2.2	-16.5	2.2	-19.4	2.4	-19.1	2.6	-14.1	2.8	-16.9	3.3	-16.7	3.1						
66	1.4	-12.2	1.5	-13.1	1.5	-12.6	1.5	-16.2	1.4	-21.2	1.4														
26	1.3	-6.0	1.4	-8.3	1.4	-8.0	1.9	-9.4	1.9	-11.2	1.8	-13.7	2.0	-12.9	2.4	-13.6	2.6	-15.3	2.9	-17.5	3.2	-16.1	4.2	-12.1	4.6
60	1.2	-12.6	1.3	-31.8	1.6	-24.0	1.7	-20.4	1.7																
71	1.6	-7.8	1.8	-8.8	2.3	-8.8	2.4	-10.5	2.4																
36	1.6	-3.5	2.0	0.4	2.6	-0.3	3.5	-7.0	4.6	-6.1	4.7	-5.7	6.3	2.5	6.3	2.4	6.8	1.9	8.3	2.4	10.0	3.1	12.2	-2.3	16.6
44	0.9	-21.7	1.3																						
52	1.1	-19.0	0.9																						
70	0.9	-14.0	1.2																						
65	1.0	-18.2	1.1																						
48	0.9	-8.0	0.9	-11.1	1.0	-13.6	1.1	-9.2	1.2	0.6	1.5	-4.4	1.4	-0.9	1.5	-1.0	1.6	0.8	1.8	2.2	1.9	-8.5	2.7	-11.3	3.6
49	1.2	-12.1	1.0	-9.0	1.1	-9.9	1.0	-12.7	1.1	-8.5	1.1	-8.1	1.1	-9.6	1.3	-10.3	1.4	-5.1	1.4	2.7	1.6	3.9	2.2	3.7	3.3
34	1.6	-25.2	1.5	-25.8	1.1	-25.2	1.0	-32.8	0.9																
73	0.8	-22.5	0.9																						
17	0.9	-16.1	0.9																						
55	1.0	-18.8	1.0																						
59	1.5	-23.9	1.4																						
67	1.5	-22.4	1.2																						
41	1.2	-12.9	1.1	-13.6	1.3	-25.9	1.3	-24.9	1.3	-21.0	1.3	-24.4	1.3	-22.0	1.4	-33.6	0.4								
42	1.0	-5.7	1.1	-9.8	1.2	-9.9	1.3	5.6	1.3	11.6	1.8	2.1	1.8	2.4	1.9	4.2	2.1	8.7	2.1	6.7	2.5	5.2	2.9	-4.0	4.3
43	1.5	-19.9	1.5	-24.8	1.0	-20.5	0.8	-2.9	0.9	2.0	1.0	-6.3	1.2	-7.7	1.1	-3.0	1.0	-9.7	1.0	-3.1	1.0	-6.0	1.4	-9.2	2.3
63	1.1	-21.7	1.1																						
31	0.7	-13.5	0.7																						
46	0.6	-22.3	1.0																						
40	1.2	-19.6	1.2																						
57	2.1	-14.7	2.2																						
30	1.3	-20.7	1.3	-19.7	1.7	-12.8	1.7	-17.2	1.6	-17.1	1.6	-19.3	1.8	-17.6	2.0	-8.0	2.1	-9.9	2.4	-8.7	2.7	-11.6	2.7	-13.4	3.4
50	0.9	-16.4	0.9	-15.3	1.1	-19.0	1.1	-12.4	1.0	-11.7	0.8	-15.9	0.9	-11.5	1.0	-5.2	1.1	-5.9	1.2	-7.3	1.3	-7.6	1.4	-6.8	2.1
54	1.1	-16.7	1.1	-20.1	1.0	-37.7	1.0																		
61	1.1	-29.5	1.0																						

1 = Kontrolle

2 = Mitomycin C
(2,4 mg/kg KG) i. p.

3 = ¹³¹J - MAK - 431/26
(100µCi/100mm³ i. T.)

4 = ¹³¹J - MAK - 431/26 i.T. +
1/2 h vorher Mitomycin C i.p. 5 = ¹³¹J - MAK - 431/26 i.T. +
24 h später Mitomycin C i.p.

Mittelwerte rel. Körpergewichtsänderung mit SD für : H. A. II (PaCa)

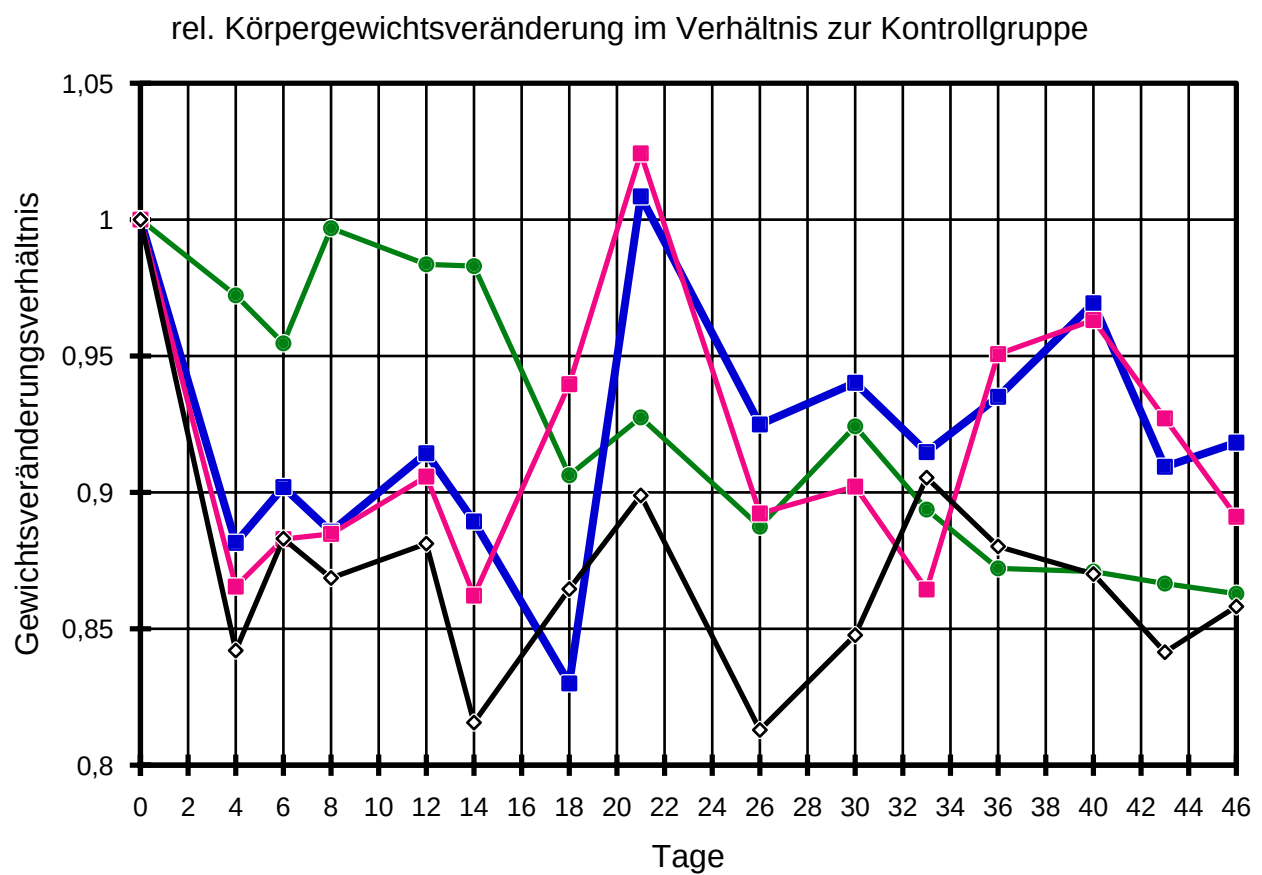
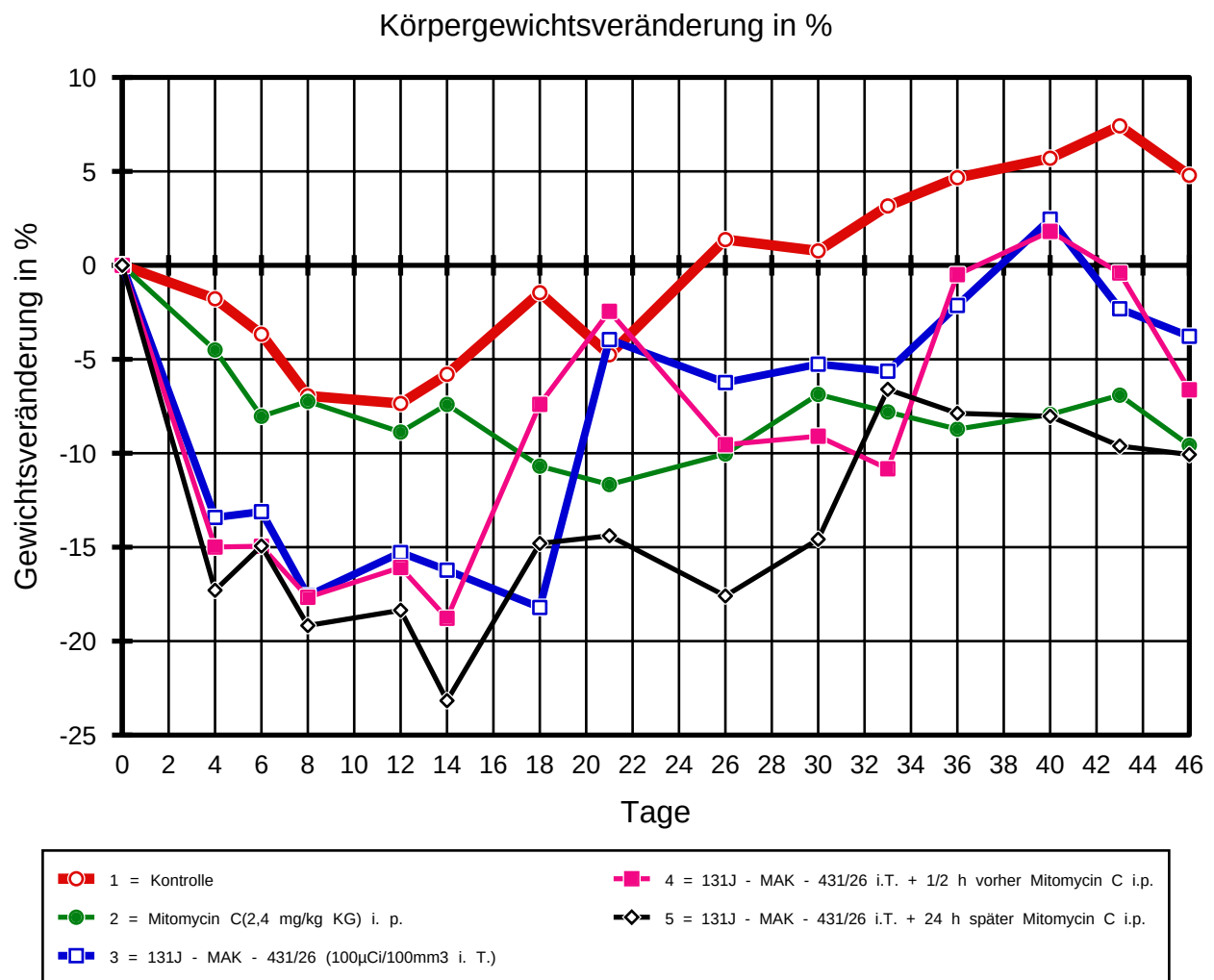
Tag		0	-35	-30	-24	-17	-10	-7	-3	0	4	6	8	12	14	18	21	26	30	33	36	40	43	46				
	KG0																											
		KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG
1	0	-5	-4	2	4	7	6	7	0	-2	-4	-7	-7	-6	-1	-5	1	1	3	5	6	7	5					
SD.	0	5	7	7	8	8	7	4	0	5	6	4	8	8	7	9	11	13	17	16	20	20	23					
Anz	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	8	8	7	3	3	2	2	2	2	2				
2	0	-10	-10	-2	-1	1	1	0	0	-5	-8	-7	-9	-7	-11	-12	-10	-7	-8	-9	-8	-7	-10					
SD.	0	3	4	3	4	5	5	6	0	4	4	4	10	8	6	6	7	7	8	8	9	8	6					
Anz.	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	7	5	5	5	4	4	4					
rel.	1.00	0.95	0.94	0.96	0.96	0.95	0.95	0.94	1.00	0.97	0.95	1.00	0.98	0.98	0.91	0.93	0.89	0.92	0.89	0.87	0.87	0.87	0.86					
3	0	-8	-7	2	4	6	4	2	0	-13	-13	-18	-15	-16	-18	-4	-6	-5	-6	-2	2	-2	-4					
SD.	0	10	9	10	8	9	8	3	0	2	3	6	9	8	13	6	3	6	7	4	0	9	11					
Anz.	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	3	3	3	2	2	2	2	2	2	2	2					
rel.	1.00	0.97	0.98	1.00	1.00	0.99	0.99	0.96	1.00	0.88	0.90	0.89	0.91	0.89	0.83	1.01	0.92	0.94	0.91	0.94	0.97	0.91	0.92					
4	0	-11	-10	-2	-2	2	2	2	0	-15	-15	-18	-16	-19	-7	-2	-10	-9	-11	-0	2	-0	-7					
SD.	0	6	6	5	5	6	5	7	0	2	6	6	8	8	16	17	14	12	20	13	7	8	4					
Anz.	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	3	3	3	3	3	3	3	2	2	2	2					
rel.	1.00	0.94	0.94	0.96	0.95	0.96	0.97	0.93	1.00	0.87	0.88	0.88	0.91	0.86	0.94	1.02	0.89	0.90	0.86	0.95	0.96	0.93	0.89					
5	0	-9	-6	-0	4	8	5	4	0	-17	-15	-19	-18	-23	-15	-14	-18	-15	-7	-8	-8	-10	-10					
SD.	0	4	6	6	7	6	4	0	8	8	5	5	3	13	3	4	2	4	2	3	1	3	5					
Anz.	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	3	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2					
rel.	1.00	0.96	0.98	0.98	1.01	1.01	0.99	0.98	1.00	0.84	0.88	0.87	0.88	0.82	0.86	0.90	0.81	0.85	0.91	0.88	0.87	0.84	0.86					

1 = Kontrolle

2 = Mitomycin C
(2,4 mg/kg KG) i. p.

3 = ^{131}J - MAK - 431/26
(100 $\mu\text{Ci}/100\text{mm}^3$ i. T.)

4 = ^{131}J - MAK - 431/26 i.T. + 5 = ^{131}J - MAK - 431/26 i.T. +
1/2 h vorher Mitomycin C i.p. 24 h später Mitomycin C i.p.



Mittelwerte Volumenindex mit SD für: H. A. II (PaCa)

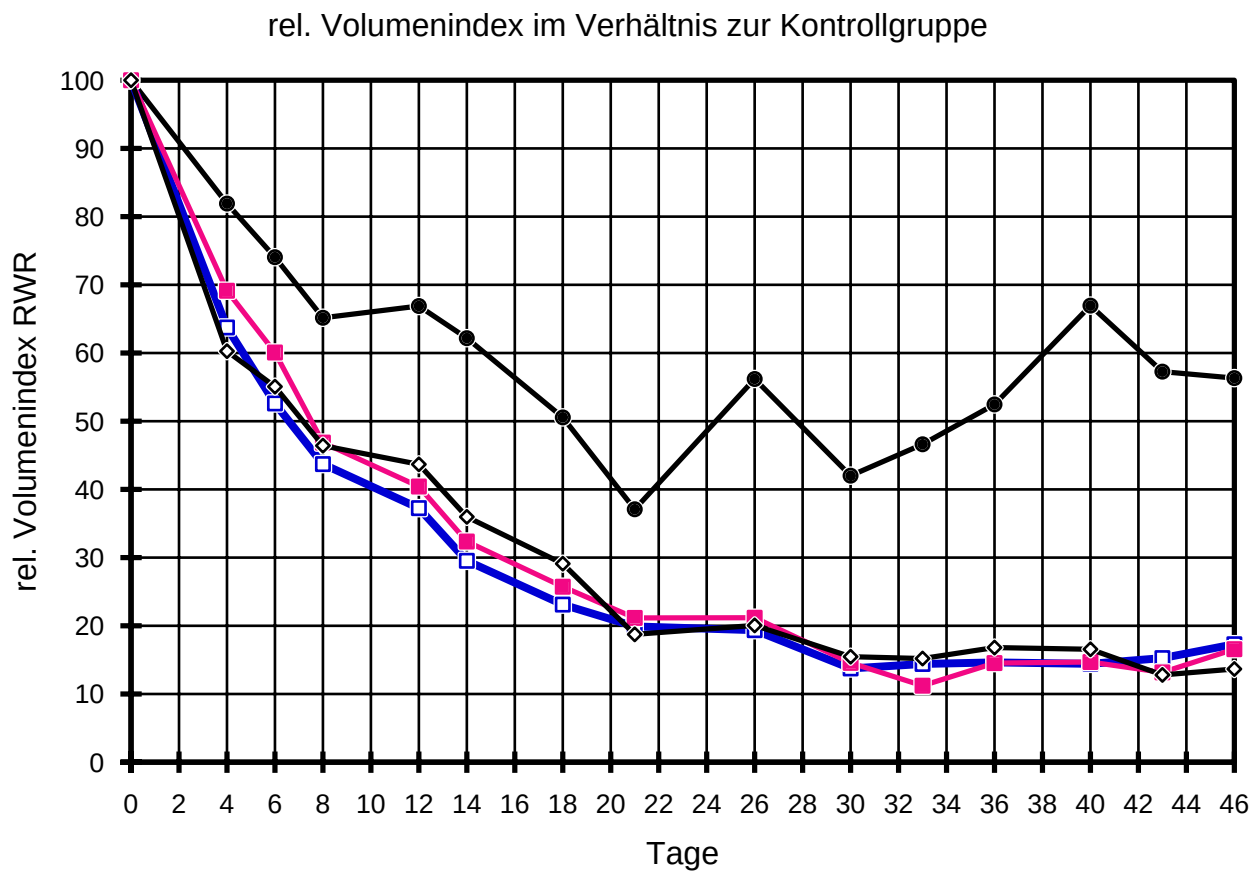
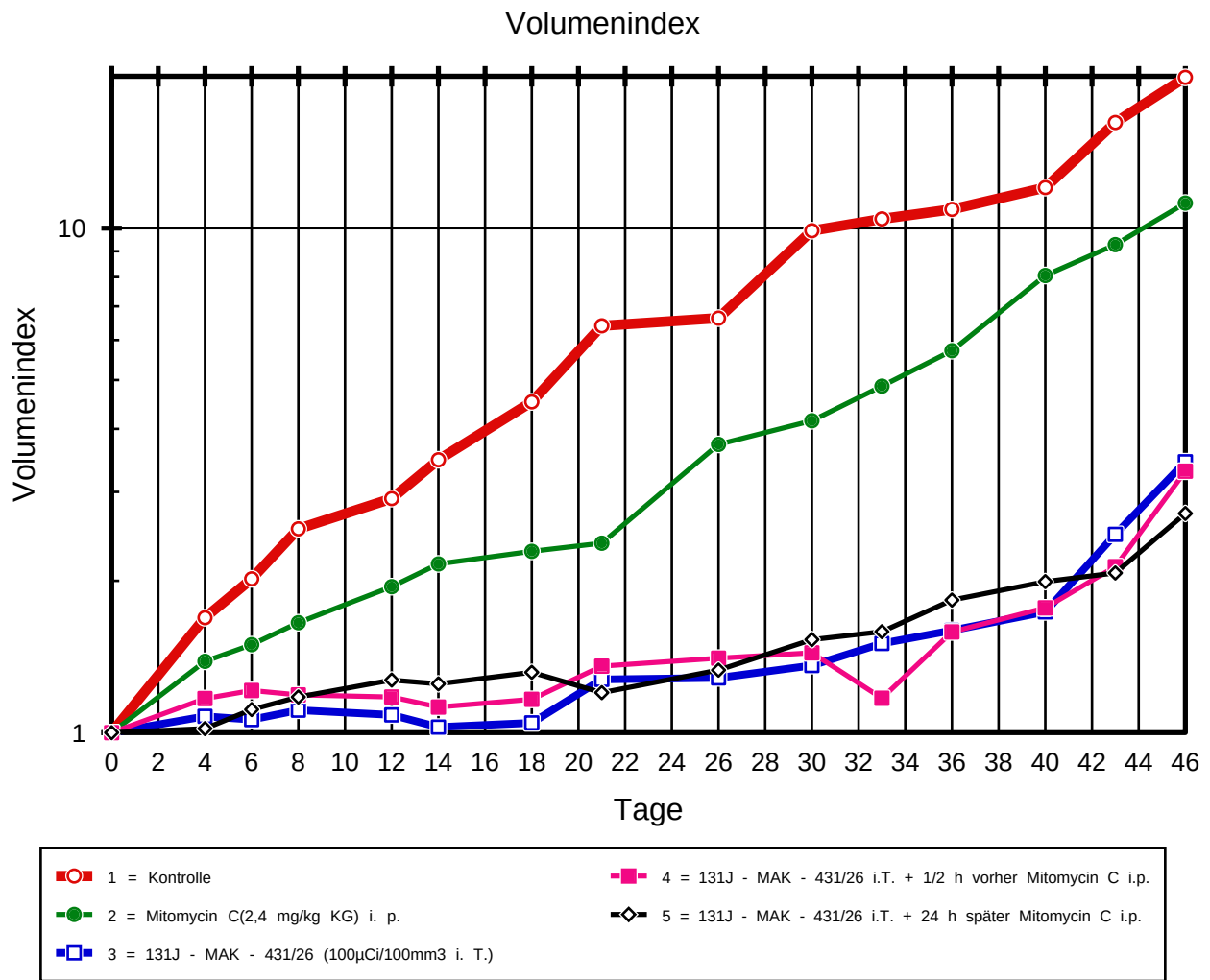
Tag		0	-35	-30	-24	-17	-10	-7	-3	0	4	6	8	12	14	18	21	26	30	33	36	40	43	46						
		Vol0	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol
1		262					0.4	0.6	0.8	1.0	1.7	2.0	2.5	2.9	3.5	4.5	6.4	6.6	9.9	10.4	10.9	12.0	16.2	19.9						
SD.		250					0.1	0.2	0.2	0.0	0.4	0.5	0.7	1.2	1.3	1.8	2.6	1.0	2.8	4.2	4.6	5.0	5.7	7.4						
2		273				0.4	0.4	0.6	0.8	1.0	1.4	1.5	1.7	1.9	2.2	2.3	2.4	3.7	4.2	4.9	5.7	8.1	9.3	11.2						
SD.		188				NUM!	0.2	0.2	0.2	0.0	0.4	0.3	0.5	0.6	0.8	1.1	1.3	1.8	1.9	2.4	3.3	4.9	5.1	6.4						
RWR							99.9	99.3	94.5	100.0	81.9	74.0	65.2	66.9	62.2	50.6	37.1	56.2	42.0	46.6	52.5	66.9	57.3	56.3						
3		314				0.4	0.4	0.5	0.7	1.0	1.1	1.1	1.1	1.1	1.0	1.0	1.3	1.3	1.4	1.5	1.6	1.7	2.5	3.4						
SD.		178				NUM!	0.1	0.2	0.1	0.0	0.3	0.3	0.2	0.0	0.0	0.1	0.3	0.2	0.1	0.1	0.2	0.2	0.4	0.2						
RWR							91.0	85.8	91.2	100.0	63.7	52.6	43.7	37.3	29.5	23.1	19.9	19.4	13.7	14.4	14.6	14.4	15.3	17.3						
4		311				0.4	0.4	0.6	0.8	1.0	1.2	1.2	1.2	1.2	1.1	1.2	1.4	1.4	1.4	1.2	1.6	1.8	2.1	3.3						
SD.		152				NUM!	0.1	0.2	0.1	0.0	0.2	0.3	0.2	0.1	0.3	0.3	0.4	0.3	0.4	0.9	0.8	1.1	1.1	1.4						
RWR							84.4	89.3	94.7	100.0	69.1	60.1	46.9	40.4	32.4	25.7	21.2	21.2	14.6	11.2	14.5	14.7	13.2	16.6						
5		350				0.4	0.5	0.7	1.0	1.0	1.0	1.1	1.2	1.3	1.2	1.3	1.2	1.3	1.5	1.6	1.8	2.0	2.1	2.7						
SD.		249					0.1	0.1	0.1	0.0	0.3	0.5	0.5	0.4	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.7	0.9	1.0	0.9	0.9						
RWR							81.3	82.0	84.2	100.0	60.3	55.1	46.4	43.7	36.0	29.1	18.7	20.1	15.5	15.2	16.8	16.6	12.8	13.7						

1 = Kontrolle

2 = Mitomycin C
(2,4 mg/kg KG) i. p.

3 = ^{131}J - MAK - 431/26
(100 $\mu\text{Ci}/100\text{mm}^3$ i. T.)

4 = ^{131}J - MAK - 431/26 i.T. + 5 = ^{131}J - MAK - 431/26 i.T. +
1/2 h vorher Mitomycin C i.p. 24 h später Mitomycin C i.p.



gemessene Werte für H.A. III (PaCa)

KG = Körpergewicht, Vol = Tumolvolumen

Tag	KGW0	Vol0	KGW	Volume	KGW	Volume	KGW	Volume	KGW	Volume	KGW	Volume	KGW	Volume	KGW	Volume	KGW	Volume	KGW	Volume	KGW	Volume	KGW	Volume
19	18,8	58	18,8	58	17,9	78	17,6	124	17,2	126	17,5	131	18,7	200	18,4	276	17,6	325	17,7	409				
27	19,3	29	19,3	29	20,7	60	21,4	69	20,1	100	22	116	21,8	162	21,7	203	22,2	218	22,6	368				
33	20,1	179	20,1	179	20,2	236	21,2	467	19,7	572	19,3	641	20,2	894	18,4	1506								
58	22,9	408	22,9	408	21,3	649	21,4	678	21,4	679	20,3	703	20,6	793	19,9	1094								
56	19,1	862	19,1	862	18,1	1098	17,5	1110	17,3	1176	17,4	1272												
23	20,7	155	20,7	155	19,8	299	18,9	310	19,1	327	19,2	316	18,5	710	20,1	945								
29	20,3	88	20,3	88	20,5	200	19,5	251	18,4	317	18,1	478	18,6	716	20,8	942								
21	20,5	144	20,5	144	20,8	296	19,6	302	19,6	359	18,9	396	18,5	567	20,8	745	20,9	976	20,7	1427				
35	21,3	280	21,3	280	22	426	20,9	444	20,4	663	20,8	798	21,1	1000										
69	21,1	414	21,1	414	20,5	632	20,4	649	19,8	1214	19	1242												
22	20	88	20	88	19,4	77	19,4	79	18,9	83	19,7	116	20,1	91	18,2	73								
24	24,3	96	24,3	96	24,3	207	23,6	190	24	245	24	301	24,4	302	22,8	317	22,3	459	23	589				
45	21,1	155	21,1	155	21	241	20	284	20,3	294	20,5	302	21,1	309	20,8	317	21	458	20,9	477				
38	19,2	262	19,2	262	18,2	433	17	440	17,2	389	17,3	443	17,2	566	16,4	582	15,9	629	16	688	17	728		
66	22,2	499	22,2	499	21,5	623	21,4	695	19,8	748	19,6	748	19,7	728	18,9	708								
26	22,1	285	22,1	285	22,1	356	18,8	361	20,9	395	20,4	395	20,6	537	20,3	534	19,9	519	19,4	574	19,7	697		
60	19,9	492	19,9	492	18,2	515	18,1	599	17,6	637	14	763	15,6	852	16,3	843								
71	19,9	519	19,9	519	18,1	679	18,4	837	18,8	924	18,9	1219	18,9	1227	18,6	1248								
36	22	65	22	65	20,5	89	20,2	102	21,3	132	22,2	172	22,1	228	20,7	298	21,1	407	22,9	411				
44	20,5	107	20,5	107	17,2	89	16,9	93	16,1	141														
52	19,2	347	19,2	347	17,4	384	16,6	387	15,6	322														
70	16,5	343	16,5	343	14,7	331	14,7	321	14,3	398														
65	19,4	523	19,4	523	16,7	517	16,7	544	16	566														
48	20,1	172	20,1	172	17,5	182	17,9	162	18,5	162	17,9	179	17,4	181	18,3	201	20,3	258	19,3	247	20	250		
49	21,6	220	21,6	220	18,3	284	18,9	271	19	212	19,7	241	19,5	229	18,9	233	19,8	231	19,9	249	19,6	278		
34	21,2	188	21,2	188	18,9	309	19,6	302	16	291	15,8	210	15,9	185	14,3	171								
73	17,3	611	17,3	611	14,5	449	14,5	459	13,5	564														
17	23,7	106	23,7	106	20,8	98	20,4	98	19,9	97														
55	22,1	306	22,1	306	19,6	331	19,2	321	18	313														
59	20	408	20	408	16,5	529	16,5	621	15,5	588														
67	20,7	496	20,7	496	17,7	759	17,2	745	16,3	619														
41	20,4	161	20,4	161	17,4	195	17,6	192	17,8	174	17,7	205	15,2	207	15,4	204	16,2	204	15,5	207	16	219		
42	20,1	247	20,1	247	17,1	218	19,6	235	19	282	18,2	300	18,2	310	21,3	333	22,6	446	20,7	439	20,8	465		
43	20	237	20	237	17	344	16,6	348	16,2	360	15,1	247	15,9	197	19,4	208	20,4	235	18,8	273	18,5	255		
63	20,7	523	20,7	523	17,5	507	16,6	569	16,4	594														
31	19,1	174	19,1	174	17,2	105	17,4	114	16,5	128														
46	21,2	183	21,2	183	18,2	110	16,3	111	16,5	174														
40	19,8	193	19,8	193	15,2	205	16,8	231	16	231														
57	19,5	268	19,5	268	17	349	17,6	564	17	597														
30	20,9	236	20,9	236	15,9	300	17,5	306	16,7	307	17	397	18,4	390	17,5	383	17,5	372	17,1	418	17,5	483		
50	22,1	363	22,1	363	15,7	361	19,4	321	18,5	316	18,8	385	18	376	19,4	357	19,5	291	18,6	314	19,6	357		
54	17,5	485	17,5	485	16,4	500	15,8	512	14,7	529	14,1	505	11,1	500										
61	19,6	908	19,6	908	16,6	1140	15,6	967	14,1	922														

1 = Kontrolle

2 = Mitomycin C
(2,4 mg/kg KG) i. p.

3 = ¹³¹J - MAK - 431/26
(100µCi/100mm³ i. T.)

4 = ¹³¹J - MAK - 431/26 i.T. + 5 = ¹³¹J - MAK - 431/26 i.
1/2 h vorher Mitomycin C i.p. 24 h später Mitomycin C

gemessene Werte für H.A. III (PaCa) (Fortsetzung Gruppe 6 und 7)

KG = Körpergewicht, Vol = Tumolvolumen

Tag	33	33	33	36	40	43	46	49	52	55	58	61										
Code	KG0	Vol0	KG	Vol	KG	Vol	KG	Vol	KG	Vol	KG	Vol										
18	23,5	119	23,5	119	21,6	98	21,2	109	19,4	107	21,1	95	21,4	91	19,9	98	20,9	117	20,5	112	21,2	143
20	23,1	180	23,1	180	20,9	202	20,4	236	19,1	281	20,7	177	20,9	170	19,3	145	19,7	137	19,3	157	19,8	208
68	20,6	363	20,6	363	19,6	529	18,8	525	18,1	520	18,4	481	19	367	17,5	353	17,6	359	16,6	334	18	304
16	21,8	325	21,8	325	17,7	288	18,4	292	17,8	316	17,6	298	17,5	278	17,5	255	18,5	240	16,2	236	13,6	227
32	20,7	294	20,7	294	17,5	366	18,2	420	17,4	304	18,1	292	17,8	298	16,5	244	13,8	299				
51	19,7	332	19,7	332	16	309	17,1	301	15,2	304	14,8	259	14,6	218	13,1	205						
62	17,6	868	17,6	868	13,3	831	13,1	681														
53	21,8	211	21,8	211	17,5	208	19,4	233	18,2	225	17,2	219	16,4	271								
28	22,8	117	22,8	117	17,8	98	19,2	141	18,5	140	18	136	17,5	130	18	123	18,2	135				
39	20	420	20	420	16,5	356	16	301	14,7	299	15,2	280	14,3	258	12,3	228						
64	18,7	341	18,7	341	15,7	307	15	274	14,1	234	13,6	216										
47	21,8	170	21,8	170	17,5	271	17,1	139	16,8	121												
72	20,3	637	20,3	637	17,8	603	17,2	460	17	428												
74	19,1	452	19,1	452	16,6	621	16,3	646	16,8	502												
25	22,2	268	22,2	268	17,5	242	16,3	170	17,1	130	14	106										

6 = ¹³¹J - MAK - 431/26 i.T. + 3 x Mitomycin C i.p. 7 = 3 x ¹³¹J - MAK - 431/26 i.T. + 3 x Mitomycin C i.p.

KG = Körpergewicht, Vol = Tumolvolumen

4 = ^{131}J - MAK - 431/26 i.T. + 5 = ^{131}J - MAK - 431/26 i.T. +
1/2 h vorher Mitomycin C i.p. 24 h später Mitomycin C i.p.

errechnete Werte für H.A. III

KG = rel. Körpergewichtsänderung zum Therapiebeginn, Vol = relative Tumorumfängenänderung zum Therapiebeginn

		0	0	0	0	4	4	6	6	8	8	12	12	14	14	18	18	21	21	26	26	30	30	33	33	
Code	KG0	Vol0	KG	Vol	KG	Vol	KG	Vol	KG	Vol	KG	Vol	KG	Vol	KG	Vol	KG	Vol	KG	Vol	KG	Vol	KG	Vol	KG	Vol
19	0,0	58,0	0,0	1,0	-4,9	1,3	-6,8	2,1	-8,9	2,2	-7,3	2,3	-7,6	3,2	-2,4	3,4	-3,3	4,8	-7,8	5,6	-7,7	7,1	-8,9	7,5	7,5	
27	0,0	29,0	0,0	1,0	7,1	2,1	10,7	2,4	3,8	3,4	13,6	4,0	12,5	4,3	12,3	5,6	11,6	7,0	14,1	7,5	15,4	12,7	15,3	13,4		
33	0,0	179,0	0,0	1,0	0,2	1,3	4,1	2,6	-4,0	3,2	-6,3	3,6	-2,6	4,5	-5,1	5,0	-15,2	8,4								
58	0,0	408,0	0,0	1,0	-8,2	1,6	-7,9	1,7	-7,9	1,7	-12,9	1,7	-11,6	1,7	-11,9	1,9	-16,4	2,7								
56	0,0	862,0	0,0	1,0	-6,8	1,3	-10,1	1,3	-11,6	1,4	-11,6	1,5														
23	0,0	155,0	0,0	1,0	-5,1	1,9	-9,5	2,0	-8,6	2,1	-8,1	2,0	-11,6	2,2	-3,7	4,6	-6,8	6,1								
29	0,0	88,0	0,0	1,0	0,4	2,3	-4,8	2,9	-10,5	3,6	-12,8	5,4	-10,4	5,6	-1,1	8,1	-1,8	10,7								
21	0,0	144,0	0,0	1,0	0,7	2,1	-5,2	2,1	-5,5	2,5	-9,1	2,8	-11,4	3,3	0,4	3,9	-1,5	5,2	-2,1	6,8	-5,3	9,9				
35	0,0	280,0	0,0	1,0	2,6	1,5	-2,7	1,6	-6,1	2,4	-4,8	2,9	-3,6	3,0	-0,1	3,6										
69	0,0	414,0	0,0	1,0	-4,0	1,5	-4,5	1,6	-10,2	2,9	-14,2	3,0														
22	0,0	88,0	0,0	1,0	-3,0	0,9	-3,0	0,9	-5,5	0,9	-1,6	1,3	0,4	1,2	-7,0	1,0	-9,0	0,8								
24	0,0	96,0	0,0	1,0	-0,5	2,2	-3,3	2,0	-1,9	2,6	-2,1	3,1	-0,4	3,1	-7,1	3,3	-8,8	3,4	-9,8	4,8	-7,4	6,1	-8,6	8,1		
45	0,0	155,0	0,0	1,0	-0,9	1,6	-5,9	1,8	-4,5	1,9	-3,6	1,9	-0,7	2,0	-2,2	2,0	-6,0	2,0	-1,9	3,0	-2,5	3,1	-2,3	3,5		
38	0,0	282,0	0,0	1,0	-6,2	1,7	-12,6	1,7	-11,2	1,5	-11,0	1,7	-12,2	2,2	-16,5	2,2	-19,4	2,4	-19,1	2,6	-14,1	2,8	-16,9	3,3		
66	0,0	499,0	0,0	1,0	-3,8	1,2	-4,6	1,4	-12,2	1,5	-13,1	1,5	-12,6	1,5	-16,2	1,4	-21,2	1,4								
26	0,0	285,0	0,0	1,0	-0,3	1,2	-15,5	1,3	-6,0	1,4	-8,3	1,4	-8,0	1,9	-9,4	1,9	-11,2	1,8	-13,7	2,0	-12,9	2,4	-13,6	2,6		
60	0,0	492,0	0,0	1,0	-8,9	1,0	-9,8	1,2	-12,6	1,3	-31,8	1,6	-24,0	1,7	-20,4	1,7										
71	0,0	519,0	0,0	1,0	-10,1	1,3	-9,4	1,6	-7,8	1,8	-8,8	2,3	-8,8	2,4	-10,5	2,4										
36	0,0	65,0	0,0	1,0	-6,9	1,4	-8,4	1,6	-3,5	2,0	0,4	2,6	-0,3	3,5	-7,0	4,6	-6,1	4,7	-5,7	6,3	2,5	6,3	2,4	6,8		
44	0,0	107,0	0,0	1,0	-16,1	0,8	-17,6	0,9	-21,7	1,3																
52	0,0	347,0	0,0	1,0	-9,7	1,1	-14,0	1,1	-19,0	0,9																
70	0,0	343,0	0,0	1,0	-11,1	1,0	-11,0	0,9	-14,0	1,2																
65	0,0	523,0	0,0	1,0	-14,3	1,0	-14,4	1,0	-18,2	1,1																
48	0,0	172,0	0,0	1,0	-13,1	1,1	-11,0	0,9	-8,0	0,9	-11,1	1,0	-13,6	1,1	-9,2	1,2	0,6	1,5	-4,4	1,4	-0,9	1,5	-1,0	1,6		
49	0,0	220,0	0,0	1,0	-15,7	1,3	-12,9	1,2	-12,1	1,0	-9,0	1,1	-9,9	1,0	-12,7	1,1	-8,5	1,1	-8,1	1,1	-9,6	1,3	-10,3	1,4		
34	0,0	188,0	0,0	1,0	-11,5	1,6	-8,2	1,6	-25,2	1,5	-25,8	1,1	-25,2	1,0	-32,8	0,9										
73	0,0	611,0	0,0	1,0	-15,8	0,7	-15,9	0,8	-22,5	0,9																
17	0,0	106,0	0,0	1,0	-12,3	0,9	-14,0	0,9	-16,1	0,9																
55	0,0	306,0	0,0	1,0	-11,6	1,1	-13,4	1,0	-18,8	1,0																
59	0,0	408,0	0,0	1,0	-18,5	1,3	-19,0	1,5	-23,9	1,4																
67	0,0	496,0	0,0	1,0	-16,2	1,5	-18,6	1,5	-22,4	1,2																
41	0,0	161,0	0,0	1,0	-15,0	1,2	-14,0	1,2	-12,9	1,1	-13,6	1,3	-25,9	1,3	-24,9	1,3	-21,0	1,3	-24,4	1,3	-22,0	1,4	-33,6	0,4		
42	0,0	247,0	0,0	1,0	-15,0	0,9	-2,5	1,0	-5,7	1,1	-9,8	1,2	-9,9	1,3	5,6	1,3	11,6	1,8	2,1	1,8	2,4	1,9	4,2	2,1		
43	0,0	237,0	0,0	1,0	-15,7	1,5	-17,8	1,5	-19,9	1,5	-24,8	1,0	-20,5	0,8	-2,9	0,9	2,0	1,0	-6,3	1,2	-7,7	1,1	-3,0	1,0		
63	0,0	523,0	0,0	1,0	-15,8	1,0	-20,5	1,1	-21,7	1,1																
31	0,0	174,0	0,0	1,0	-9,7	0,6	-8,7	0,7	-13,5	0,7																
46	0,0	183,0	0,0	1,0	-13,9	0,6	-23,0	0,6	-22,3	1,0																
40	0,0	193,0	0,0	1,0	-23,5	1,1	-15,5	1,2	-19,6	1,2																
57	0,0	268,0	0,0	1,0	-13,4	1,3	-11,4	2,1	-14,7	2,2																
30	0,0	236,0	0,0	1,0	-24,5	1,3	-16,8	1,3	-20,7	1,3	-19,7	1,7	-12,8	1,7	-17,2	1,6	-17,1	1,6	-19,3	1,8	-17,6	2,0	-8,0	2,1		
50	0,0	353,0	0,0	1,0	-29,5	1,0	-12,3	0,9	-16,4	0,9	-15,3	1,1	-19,0	1,1	-12,4	1,0	-11,7	0,8	-15,9	0,9	-11,5	1,0	-5,2	1,1		
54	0,0	485,0	0,0	1,0	-6,6	1,0	-10,1	1,1	-16,7	1,1	-20,1	1,0	-37,7	1,0												
61	0,0	908,0	0,0	1,0	-17,3	1,3	-21,7	1,1	-29,5	1,0																

1 = Kontrolle

2 = Mitomycin C
(2,4 mg/kg KG) i. p.

3 = ¹³¹J - MAK - 431/26
(100µCi/100mm³ i. T.)

4 = ¹³¹J - MAK - 431/26 i.T. + 5 = ¹³¹J - MAK - 431
1/2 h vorher Mitomycin C i.p. 24 h später Mitomvc

errechnete Werte für H.A. III (Fortsetzung Gruppe 6 und 7)

KG = rel. Körpergewichtsänderung zum Therapiebeginn, Vol = relative Tumovolumenänderung zum Therapiebeginn

[illegible]
$$6 = {}^{131}\text{J} - \text{MAK} - 431/26 \text{ i.T.} + 3 \times \text{Mitomycin C i.p.} \quad 7 = 3 \times {}^{131}\text{J} - \text{MAK} - 431/26 \text{ i.T.} + 3 \times \text{Mitomycin C i.p.}$$

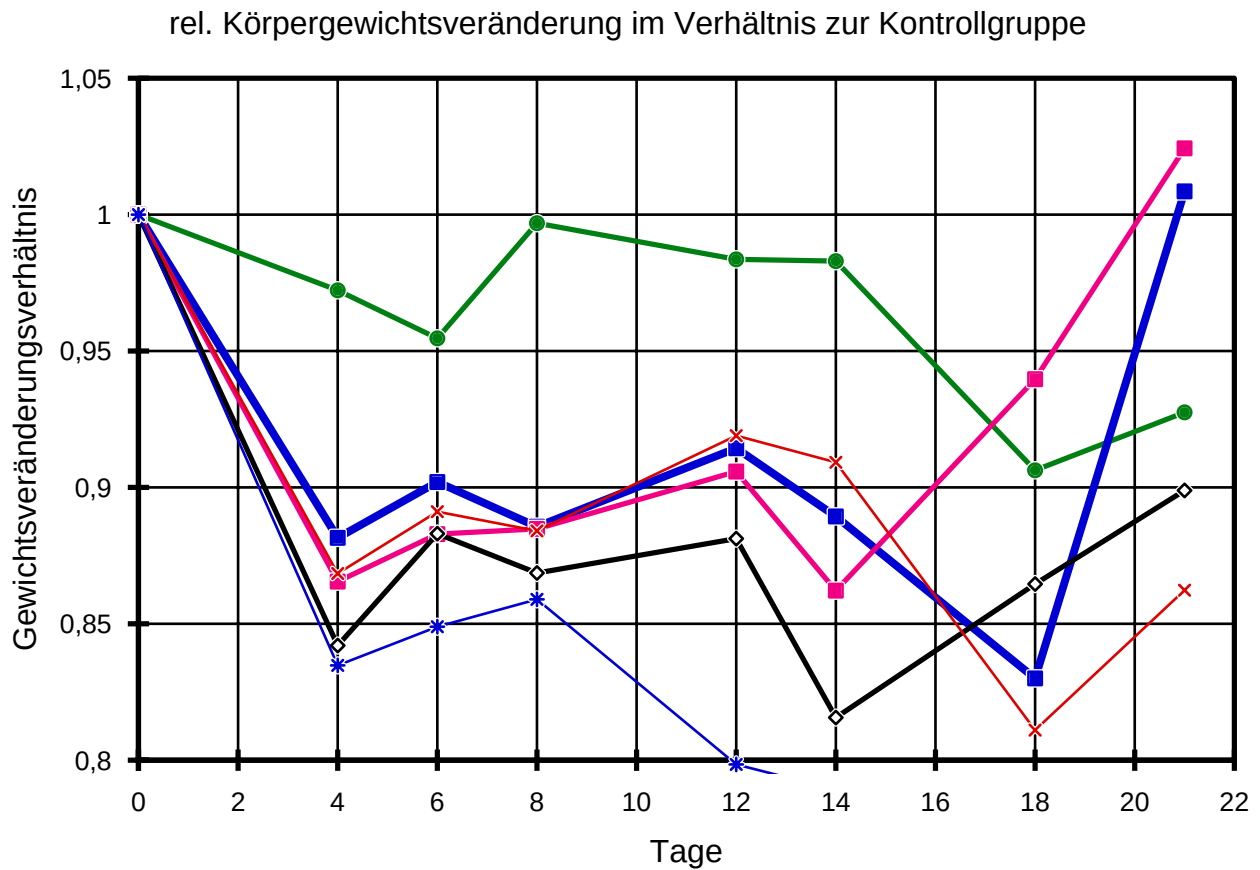
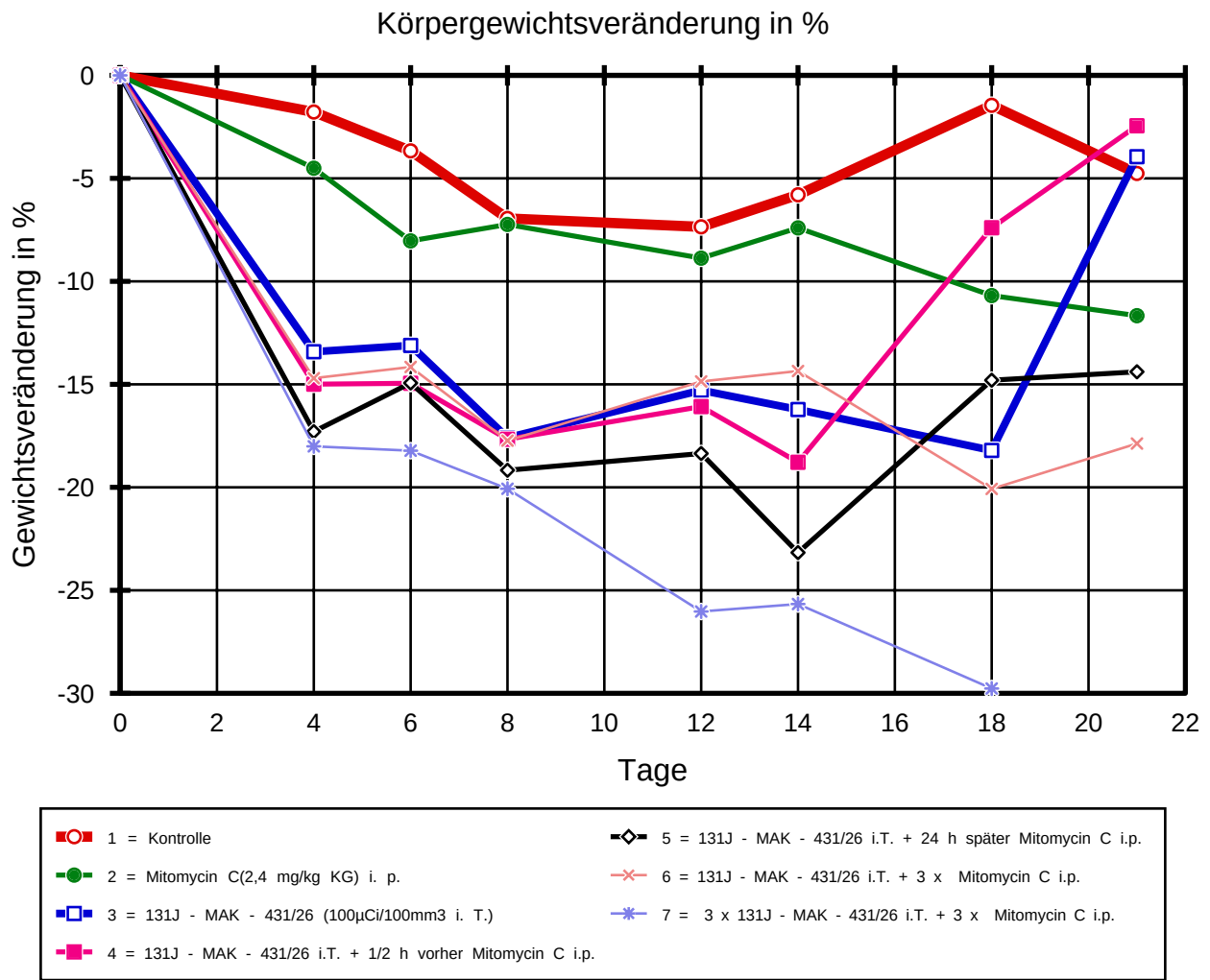
KG = rel. Körpergewichtsänderung zum Therapiebeginn, Vol = relative Tumolvolumenänderung zum Therapiebeginn

1 = Kontrolle 2 = Mitomycin C
(2,4 mg/kg KG) i. p. 3 = ^{131}J - MAK - 431/26
(100 $\mu\text{Ci}/100\text{mm}^3$ i. T.) 4 = ^{131}J - MAK - 431/26 i.T. +
1/2 h vorher Mitomycin C i.p. 5 = ^{131}J - MAK - 431/26 i.T. +
24 h später Mitomycin C i.p.

Mittelwerte rel. Körpergewichtsänderung mit SD für : H.A. III

[illegible]

1 = Kontrolle 2 = Mitomycin C 3 = ^{131}J - MAK - 4 = ^{131}J - MAK - 5 = ^{131}J - MAK - 6 = ^{131}J - MAK - 7 = $3 \times ^{131}\text{J}$ - MAK -
(2,4 mg/kg KG) i. p. 431/26 431/26 i.T. + 1/2 h 431/26 i.T. + 431/26 i.T. + 431/26 i.T. +
(100 $\mu\text{Ci}/100\text{mm}^3$ i. p. vorher Mitomycin C 24 h später Mitomycin C i.p. 3 x Mitomycin C i.p. 3 x Mitomycin C i.p.



Mittelwerte Volumenindex mit SD für: H.A. III

[illegible]

1 = Kontrolle

2 = Mitomycin C
(2,4 mg/kg KG) i. p.

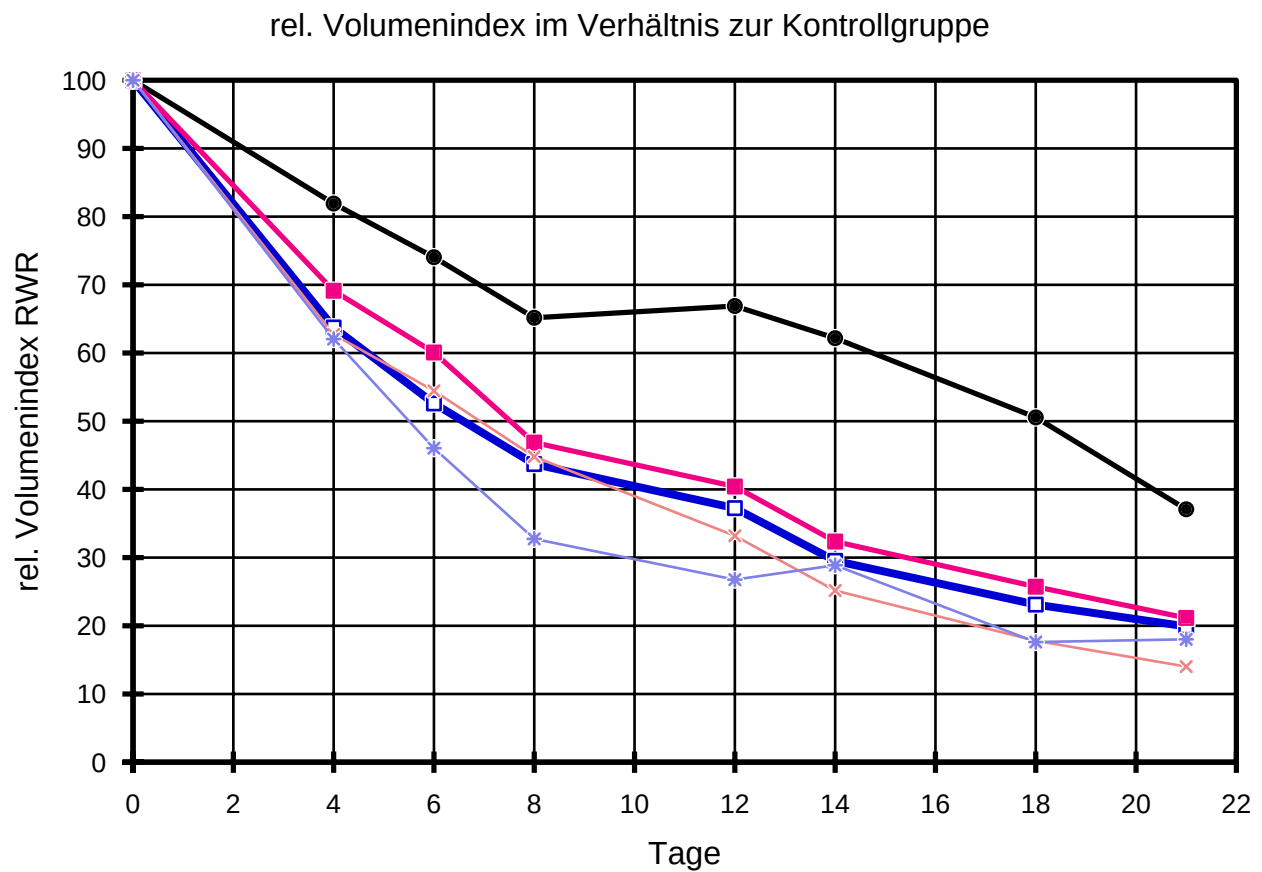
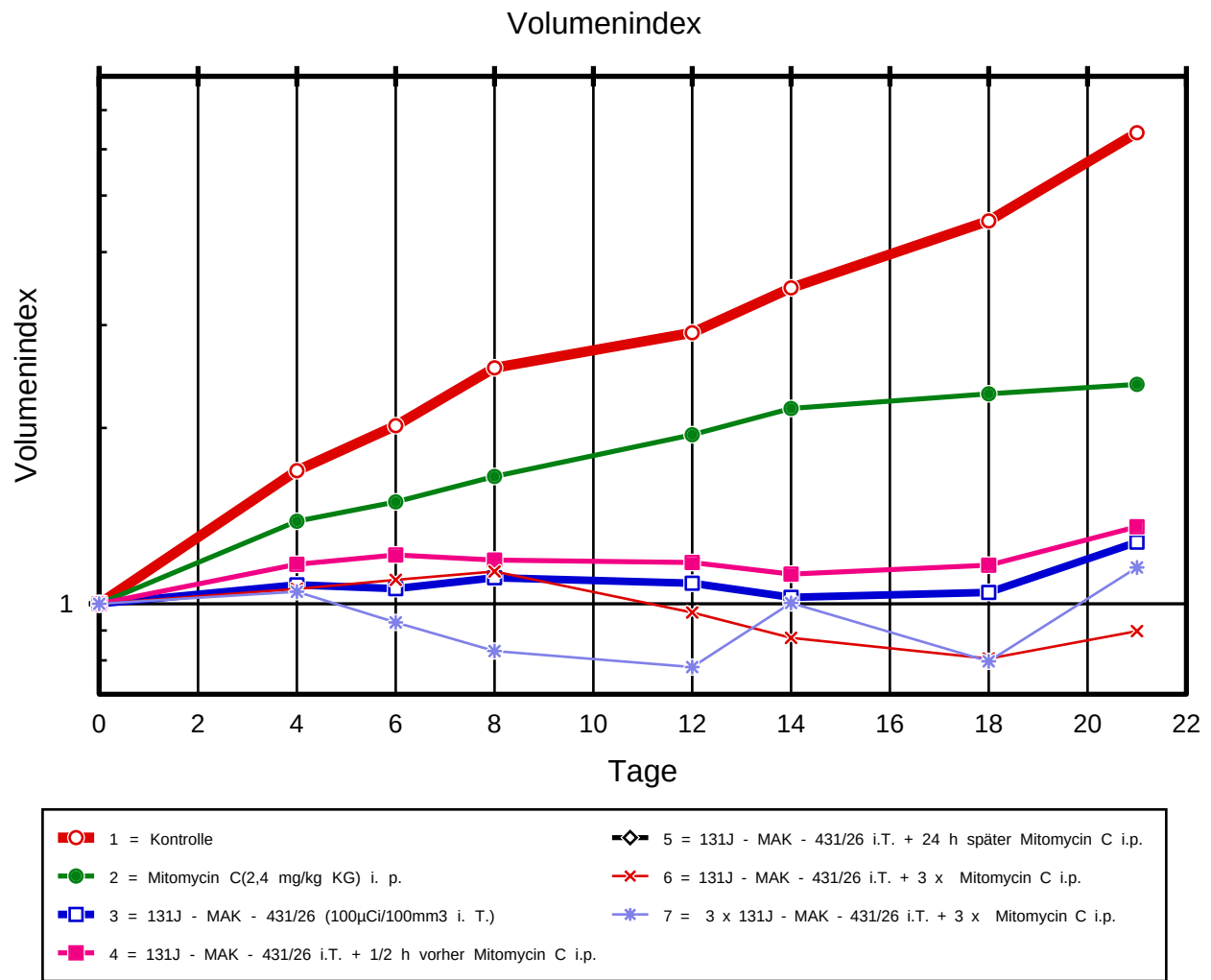
3 = ^{131}J - MAK -
431/26
(100 $\mu\text{Ci}/100\text{mm}^3$ i.
T.)

4 = ¹³¹J - MAK -
431/26 i.T. + 1/2 h
vorher Mitomycin C
i.p.

5 = ^{131}J - MAK -
431/26 i.T. +
24 h später Mitomy-
cin C i.p.

6 = ^{131}J - MAK -
431/26 i.T. +
3 x Mitomycin C
i.p.

7 = 3 x ¹³¹J - MAK
- 431/26 i.T. +
3 x Mitomycin C
i.p.



gemessene Werte für Z.I. I (PaCa)

KG = Körpergewicht, Vol = Tumervolumen

Tag	Code	KGW	Volume	0	-34	30	-24	-16	-9	-5	-2	0	4	7
		KGW	Volume	0	KGW	Volume	KGW	Volume	KGW	Volume	KGW	Volume	KGW	Volume
	89	24,4	993	22,1	23,1	24,5	252	24,3	485	23,6	519	24,4	993	24,6
	62	22,5	386	21,1	20,3	22,7	395	21,7	384	22,9	381	22,5	386	23
	71	27,9	211	24,7	26,4	28,3	36	28,2	52	28,9	155	27,9	211	29,1
	68	24	834	22	22,6	24,5	330	23,8	574	24,3	757	24	834	23
	105	24,6	303	20,2	21,6	23,6	82	24,2	167	24,1	239	24,6	303	24,2
	77	23,2	171	21,1	17,3	22,3	63	22,8	92	23,9	118	23,2	171	20,3
	97	25,1	167	23,1	24,2	26,1	24	28,5	35	25,8	78	25,1	167	22,4
	92	22,6	475	20,6	22,1	23,1	180	22,5	294	22,8	321	22,6	475	23,5
	72	22,4	170	19,2	18,9	22,3	124	22	156	22,5	157	22,4	170	21,3
	98	23,2	523	21	15,1	21,8	140	22,8	288	22,7	335	23,2	523	23,9
	103	23,1	321	15	20,2	22,1	77	22	157	22	204	23,1	321	22,8
	96	24,9	111	19,5	21,4	24,6	44	25,3	62	25,1	77	24,9	111	23,7
	64	22,9	950	21,3	20,4	25,8	151	24,6	478	23,4	494	22,9	950	22,2
	84	23,6	734	19,8	21,7	23	156	22,7	310	22,8	337	23,6	734	23,2
	79	24,8	291	20,1	18,4	22,9	84	22,7	104	24,4	146	24,8	291	23,7
	80	27,4	228	25,3	26,4	27,5	52	26,7	92	26,8	127	27,4	228	27,4
	93	25,9	624	23,3	23,3	26,1	183	26,5	347	25,5	370	25,9	624	22,7
	70	24,2	327	21,4	24	25,7	66	24,5	81	24,2	130	24,2	327	22,9
	99	24,3	480	19	23,2	23,3	160	24,3	446	24,1	465	24,3	480	23,3
	100	23,9	754	18,2	21,5	25,1	279	24,4	382	25	686	23,9	754	25,9
	90	23,9	115	22,2	21,9	23,7	68	23,6	81	23,6	87	23,9	115	23,3
	102	28,2	227	24,9	27,1	28,1	75	28,4	98	28	127	28,2	227	28,6
	86	24,3	173	19,7	22,3	23,5	51	23,4	106	24,4	109	24,3	173	24,2
														21,1
														152
														21,1
														21,1
														21,1
	67	26,7	497	23,4	24,6	26,4	276	26,6	315	26,8	399	26,7	497	25,9
	78	24,7	317	22,2	23,2	24,7	106	24,4	107	25,1	183	24,7	317	20,1
	76	20,6	244	24,7	24,5	27	88	28,2	177	23	213	20,6	244	22,2
	95	21,4	273	20,2	21,1	20,5	60	19,4	128	20,7	142	21,4	273	21
	101	23,3	793	17,5	20,7	22,8	315	22,7	403	22,6	411	23,3	793	22,9
	74	22,2	262	23,1	23,3	24,1	105	23,1	155	22,9	252	22,2	262	23,1
	82	27,5	285	24	23,4	26,6	71	26,7	176	26,7	185	27,5	285	25,9
	88	27,8	198	23,3	24,6	26,5	84	26,2	177	27,8	187	27,8	198	25,9
														30,3
														25,2
	87	26,7	758	19,9	23	24,7	225	24,8	251	25,7	581	26,7	758	21,8
	61	25,5	461	21,8	24,3	24,6	59	26,2	190	25,6	331	25,5	461	23,4
	63	24,5	235	20,7	21,1	21,2	96	24,4	114	24,5	157	24,5	235	24,1
	69	26,9	301	22,6	16,9	22,5	64	24,7	106	25,8	202	26,9	301	23,7
	65	25,3	151	23,2	24,9	26,4	52	25,9	67	25,8	71	25,3	151	23,9
	81	26,6	284	24,2	25,3	25,8	52	25,8	90	25,3	162	26,6	284	23,5
	94	25,5	384	22,6	23,4	25	58	24,8	223	24,6	230	25,5	384	23,9
	83	23,5	679	19,1	21,9	23,4	195	22,8	455	22,8	479	23,5	679	20,7
	104	26,4	197	24,5	22	26	32	27,6	100	27	134	26,4	197	18,7
														25,2

1 = Kontrolle

2 = Mitomycin C
(2,4 mg/kg KG) i. p.

3 = ¹³¹J - MAK - 431/26
(100µCi/100mm³ i. T.)

4 = ¹³¹J - MAK - 431/26 i.T. + 5 = ¹³¹J - MAK - 431/26 i.T. +
1/2 h vorher Mitomycin C i.p. 24 h später Mitomycin C i.p.

gemessene Werte für Z.I. I (PaCa) (Fortsetzung)

KG = Körpergewicht, Vol = Tumolvolumen

Tag	9	12	14	16	19	21	27	30	34	37	40											
Code	KGW	Volumen	KGW	Volumen	KGW	Volumen	KGW	Volumen	KGW	Volumen	KGW	Volumen										
89	23,7	1532	22,3	1553																		
62	22,9	560	23,9	778	23,9	806	23,3	799	23,9	974	23,7	1524	23,9	1563	24,2	1587	24,3	1760	23,7	2635	21,9	2790
71	28,4	396	29,7	555	29,7	576	29,3	560	27,6	611	28	773	25,7	606								
68																						
105	25,2	494	22,4	693																		
77																						
97	22,6	662	23,1	680	23,2	689	22,6	697	24	765	22,6	878	23	902	21,9	940	22,6	1537	22,7	1746	18,4	1947
92																						
72	21,5	183	19	241	19,2	372	18,3	443	19,2	500	17,4	509	17,1	564	18,4	642	18,7	572	19,1	791	19,6	954
98	23,3	190	23	274	23,2	223	22,9	190	22,8	138	20,6	236	22	233	22,2	306	21,2	463	21,2	702	21,4	981
103	20	412	20,6	510	21,3	502	20,9	572	21,6	566	21,6	605	22,6	615	22,9	769	23,6	781	23,7	794	23	1151
96	20,3	228	19,1	237	19,7	197	19,7	182	19,5	155	18,3	109	24,3	179								
64	22,6	1410	22,3	1211	22,7	1119	22,2	976	21,2	981	20,4	935	21,2	1155	21,2	1152	21,8	1280	21,5	1732	22,2	2009
84	21,8	940	21,3	840	22,1	910	20,5	898	21,2	966	21,2	966	19,6	1202	22	1424						
79	22,6	262	22,4	259	22,4	187	21,2	170	22,8	213	21,6	270	21,9	456	22,4	477	22,4	501	22,4	621	23,3	907
80	27,3	697	27,6	409	27,9	403	27	518	26,9	566	25,7	628	24,5	1079								
93	22,1	504	21,6	463	21,6	456	20,1	443	18,2	440	16,2	365										
70	19,5	360	19,1	294	19,1	268	19	237														
99																						
100	21,2	970	22,2	896	22,2	888	20,2	877														
90	21,5	214	21,7	201	20,9	211	19,7	239	20,9	254	20,7	264										
102	24,9	193	24,5	228	26	302	26,2	347	26,8	301	27,1	251										
86	21	155	22,6	157	21,1	151	21,4	163	21	121	23,5	115										
67	25,9	697	26	647	26,4	500	26,3	634	26,5	586	27,3	581										
78	20,9	221	24,6	335	24,3	403	23,9	468	25	426	25,3	307										
76																						
95	19	333	20,7	348	18,3	349	16,8	360														
101	19,5	423	20	458	20,8	553	20,6	634	19	513	15,9	410										
74	23,3	378	25,2	385	25,6	402	22,8	412	23,2	412	23,6	366										
82	24,9	307	23,9	386	23,9	391	26	530	27,6	749	27,6	764										
88	25,5	363	24,5	365	25,6	418	26,2	427	27,2	305	27,2	293										
87	20,4	807	21	730	21,7	701	21,9	610														
61	23,4	838	22,3	799	22,4	763	18,9	747	19,2	705	19	568										
63	23,2	274	22,7	387	22,2	553	22	729	23,4	755	23,8	759										
69	23,6	373	20,7	423	19,5	412	19,2	415	19,9	356	19,5	325										
65	24	119	23,1	118	21,4	95	21	131	23,9	120	24	107										
81	21,7	469	22,3	484	22,7	492	21	541	20	466	19,6	323										
94	20,5	285	20,6	281	20,1	271	18,7	288	19,3	292	19	295										
83	18,6	796	17,7	728																		
104	22,8	498	21,2	465	18,7	355	17,8	488	17	464	17,6	432										

1 = Kontrolle

2 = Mitomycin C
(2,4 mg/kg KG) i. p.

3 = ¹³¹J - MAK - 431/26
(100µCi/100mm³ i. T.)

4 = ¹³¹J - MAK - 431/26 i.T. + 1/2 h vorher Mitomycin C i.p.
5 = ¹³¹J - MAK - 431/26 i.T. + 24 h später Mitomycin C i.p.

errechnete Werte für Z.I. I

KG = rel. Körpergewichtsänderung zum Therapiebeginn, Vol = relative Tumorumfängenänderung zum Therapiebeginn

	0	0	-34	-34	-30	-24	-24	-16	-9	-9	-5	-5	-2	-2	0	0	4	4	7	7	9	9
Code	KG0	Vol0	KG	Vol	KG	Vol	KG	Vol	KG	Vol	KG	Vol	KG	Vol	KG	Vol	KG	Vol	KG	Vol	KG	Vol
89	0,0	993,0	-5,6		-6,0	-0,0		-1,3	3,6	0,3	1,7	0,5	-1,4	0,5	0,0	1,0	-7,8	1,2	-1,4	1,5	-5,3	1,5
62	0,0	386,0	-4,6		-2,3	-8,2		-8,2	0,9	1,0	-3,6	1,0	1,8	1,0	0,0	1,0	-2,2	0,9	1,5	1,4	1,0	1,5
71	0,0	211,0	-10,8		-9,7	-6,1		-4,7	2,1	0,2	1,7	0,2	3,8	0,7	0,0	1,0	3,8	1,7	2,0	1,7	1,1	1,9
68	0,0	834,0	-5,0		-6,8	-1,1		-2,4	4,3	0,4	0,3	0,7	1,6	0,9	0,0	1,0	-7,4	1,8	-10,4	2,3		
105	0,0	303,0	-16,9		-13,2	-9,9		-11,1	-3,2	0,3	-1,1	0,6	-1,8	0,8	0,0	1,0	-1,9	1,2	4,9	1,3	1,7	1,6
77	0,0	171,0	-8,4		2,0	-11,9		-24,9	-3,4	0,4	-1,4	0,5	3,3	0,7	0,0	1,0	-14,6	3,7	-21,9	4,2		
97	0,0	167,0	-7,4		-5,3	-2,1		-2,9	4,6	0,1	14,2	0,2	3,2	0,5	0,0	1,0	-11,3	1,7	-17,0	1,9	-12,0	4,0
92	0,0	475,0	-6,9		-3,7	0,3		-0,1	3,6	0,4	0,4	0,6	1,6	0,7	0,0	1,0	3,1	1,4	5,8	1,7		
72	0,0	170,0	-13,6		2,1	-15,0		-15,0	-0,2	0,7	-1,7	0,9	0,5	0,9	0,0	1,0	-1,7	0,9	-4,9	0,9	-4,1	1,1
98	0,0	523,0	-7,4		-10,5	-21,5		-33,4	-4,5	0,3	-0,7	0,6	-1,4	0,6	0,0	1,0	7,2	1,0	4,5	0,4	1,9	0,4
103	0,0	321,0	-34,1		-29,8	-14,4		-11,3	-3,3	0,2	-4,1	0,5	-4,3	0,6	0,0	1,0	-2,0	1,5	-4,1	1,4	-14,0	1,3
96	0,0	111,0	-21,3		-14,1	-9,2		-13,7	-0,9	0,4	1,8	0,6	0,9	0,7	0,0	1,0	-5,1	1,6	-16,3	1,3	-19,0	2,1
64	0,0	950,0	-3,0		-13,4	-7,1		-4,3	16,9	0,2	9,9	0,5	4,4	0,5	0,0	1,0	-6,2	1,7	-3,1	1,5	-3,5	1,5
84	0,0	734,0	-13,4		-7,3	-5,5		-5,1	-0,1	0,2	-2,1	0,4	-1,8	0,5	0,0	1,0	-2,8	1,3	-4,7	1,4	-8,8	1,3
79	0,0	291,0	-18,0		-20,4	-12,7		-24,9	-6,9	0,3	-7,8	0,4	-1,0	0,5	0,0	1,0	-4,3	0,8	-4,4	0,9	-8,9	0,9
80	0,0	228,0	-6,9		-3,2	-2,5		-2,8	1,0	0,2	-2,1	0,4	-1,8	0,6	0,0	1,0	-0,1	1,1	-1,2	3,3	-2,1	3,1
93	0,0	624,0	-7,8		-7,0	-3,5		-7,8	2,5	0,3	3,5	0,6	-0,6	0,6	0,0	1,0	-5,5	1,2	-12,4	0,9	-14,6	0,8
70	0,0	327,0	-10,4		-11,6	-1,1		0,5	7,4	0,2	2,3	0,2	0,8	0,4	0,0	1,0	-5,7	1,2	-17,9	1,2	-19,8	1,1
99	0,0	480,0	-20,2		-12,7	-3,4		-2,6	-2,9	0,3	0,1	0,9	-0,8	1,0	0,0	1,0	-4,6	1,2				
100	0,0	754,0	-21,4		-19,6	-8,8		-7,1	7,2	0,4	3,8	0,5	5,0	0,9	0,0	1,0	6,5	1,7	-13,8	1,5	-12,6	1,3
90	0,0	115,0	-6,7		-4,1	-2,0		-7,9	-0,6	0,6	-1,1	0,7	-1,1	0,8	0,0	1,0	-3,2	2,4	-5,6	2,1	-10,5	1,9
102	0,0	227,0	-11,0		-7,1	-1,7		-3,1	0,2	0,3	1,2	0,4	-0,4	0,6	0,0	1,0	1,5	0,9	-1,8	1,0	-11,7	0,9
86	0,0	173,0	-18,3		-15,9	-7,2		-7,6	-2,8	0,3	-3,5	0,6	0,7	0,6	0,0	1,0	-0,3	0,9	-13,1	0,8	-13,6	0,9
67	0,0	497,0	-10,7		-9,2	-8,4		-6,1	-0,3	0,6	0,3	0,6	0,8	0,8	0,0	1,0	1,0	1,1	-3,5	1,2	-3,8	1,4
78	0,0	317,0	-9,0		-7,3	-3,6		-4,9	0,9	0,3	-0,4	0,3	2,2	0,6	0,0	1,0	-5,6	0,9	-18,6	0,8	-15,2	0,7
76	0,0	244,0	21,3		16,4	20,8		20,4	32,2	0,4	37,7	0,7	11,9	0,9	0,0	1,0	6,8	1,9				
95	0,0	273,0	-4,4		-7,7	-1,1		-0,1	-3,3	0,2	-8,8	0,5	-2,7	0,5	0,0	1,0	-2,2	1,3	-14,0	1,2	-11,6	1,2
101	0,0	793,0	-22,2		-20,0	-6,3		-8,0	-0,1	0,4	-0,9	0,5	-1,4	0,5	0,0	1,0	-2,4	1,2	-14,5	0,7	-15,2	0,5
74	0,0	262,0	5,3		2,1	8,5		6,2	9,4	0,4	4,6	0,6	3,2	1,0	0,0	1,0	3,6	1,5	5,9	1,4	4,5	1,4
82	0,0	285,0	-11,8		-8,5	-9,2		-14,0	-2,5	0,2	-2,5	0,6	-2,6	0,6	0,0	1,0	-6,2	1,3	-11,2	1,2	-9,6	1,1
88	0,0	198,0	-15,6		-11,6	-9,4		-10,9	-4,3	0,4	-5,7	0,9	0,0	0,9	0,0	1,0	-7,3	1,5	-9,9	1,6	-8,9	1,8
87	0,0	758,0	-23,3		-21,7	-13,3		-11,3	-5,7	0,3	-5,4	0,3	-3,2	0,8	0,0	1,0	-1,5	1,1	-19,1	1,1	-24,5	1,1
61	0,0	461,0	-12,9		-8,1	-3,0		-3,0	-2,0	0,1	3,9	0,4	0,9	0,7	0,0	1,0	1,4	1,3	-9,2	1,4	-9,9	1,8
63	0,0	235,0	-14,7		-8,5	-11,0		-13,0	-13,0	0,4	0,1	0,5	0,3	0,7	0,0	1,0	-2,4	1,7	-2,8	1,4	-5,5	1,2
69	0,0	301,0	-15,0		-14,7	-29,7		-36,5	-15,7	0,2	-7,5	0,4	-3,8	0,7	0,0	1,0	-12,2	1,1	-10,6	1,1	-12,7	1,2
65	0,0	151,0	-7,7		-5,8	-0,2		-1,0	4,8	0,3	2,7	0,4	2,3	0,5	0,0	1,0	-0,7	0,9	-5,5	1,0	-5,0	0,8
81	0,0	284,0	-8,0		-11,1	-5,0		-3,9	-2,2	0,2	-2,3	0,3	-4,5	0,6	0,0	1,0	-5,2	1,2	-12,2	1,4	-19,3	1,7
94	0,0	384,0	-10,0		-10,0	-4,0		-6,8	-0,7	0,2	-2,1	0,6	-3,0	0,6	0,0	1,0	-6,3	1,0	-18,8	0,8	-19,5	0,7
83	0,0	679,0	-16,3		-8,4	-7,5		-4,0	1,7	0,3	-2,1	0,7	-2,2	0,7	0,0	1,0	-5,7	1,2	-21,5	1,1	-22,0	1,2
104	0,0	197,0	-6,5		-9,2	-17,9		-16,0	-0,9	0,2	4,9	0,5	2,5	0,7	0,0	1,0	-0,6	1,4	-5,1	1,7	-14,9	2,5

1 = Kontrolle

2 = Mitomycin C
(2,4 mg/kg KG) i. p.

3 = ¹³¹J - MAK - 431/26
(100µCi/100mm³ i. T.)

4 = ¹³¹J - MAK - 431/26 i.T. +
1/2 h vorher Mitomycin C i.p. 24 h später Mitomycin C i.d.

errechnete Werte für Z.I. I (Fortsetzung)

KG = rel. Körpergewichtsänderung zum Therapiebeginn, Vol = relative Tumorzellenänderung zum Therapiebeginn

	7	9	9	12	12	14	14	16	16	19	19	21	21	27	27	30	30	34	34	37	37	40	40	44	44	48
Code	Vol	KG	Vol	KG	Vol	KG	Vol	KG	Vol	KG	Vol	KG	Vol	KG	Vol	KG	Vol	KG	Vol	KG	Vol	KG	Vol	KG	Vol	KG
89	1.5	-5.3	1.5	-11.4	1.6																					
62	1.4	1.0	1.5	4.6	2.0	4.4	2.1	1.8	2.1	3.7	2.5	0.3	3.9	1.0	4.0	2.3	4.1	1.9	4.6	-4.7	6.8	-13.6	7.2			
71	1.7	1.1	1.9	5.3	2.6	5.2	2.7	3.8	2.7	-2.5	2.9	-1.7	3.7	-9.4	2.9											
68	2.3																									
105	1.3	1.7	1.6	-10.7	2.3																					
77	4.2																									
97	1.9	-12.0	4.0	-10.1	4.1	-9.7	4.1	-12.2	4.2	-6.8	4.6	-12.9	5.3	-11.4	5.4	-15.9	5.6	-15.5	9.2	-16.0	10.5	-34.0	11.7			
92	1.7																									
72	0.9	-4.1	1.1	-15.6	1.4	-15.3	2.2	-19.7	2.6	-15.9	2.9	-24.0	3.0	-25.6	3.3	-20.1	3.8	-18.5	3.4	-17.6	4.7	-16.1	5.6	-18.9	6.3	
98	0.4	1.9	0.4	0.2	0.5	1.3	0.4	0.1	0.4	-0.1	0.3	-10.2	0.5	-4.0	0.4	-3.5	0.6	-8.6	0.9	-9.6	1.3	-10.0	1.9	-11.4	1.9	
103	1.4	-14.0	1.3	-11.8	1.6	-8.7	1.6	-10.8	1.8	-7.7	1.8	-7.8	1.9	-3.5	1.9	-2.8	2.4	0.2	2.4	0.6	2.5	-4.1	3.6	-8.2	4.6	
96	1.3	-19.0	2.1	-23.9	2.1	-21.3	1.8	-21.3	1.6	-22.0	1.4	-26.6	1.0	-2.7	1.6											
64	1.5	-3.5	1.5	-3.9	1.3	-1.7	1.2	-3.3	1.0	-7.9	1.0	-11.3	1.0	-8.7	1.2	-8.7	1.2	-6.5	1.3	-9.9	1.8	-8.0	2.1			
84	1.4	-8.8	1.3	-10.5	1.1	-7.3	1.2	-14.3	1.2	-11.5	1.3	-11.5	1.3	-19.5	1.6	-10.0	1.9									
79	0.9	-8.9	0.9	-9.7	0.9	-9.4	0.6	-14.2	0.6	-7.8	0.7	-13.0	0.9	-12.5	1.6	-10.6	1.6	-10.6	1.7	-11.1	2.1	-8.6	3.1	-9.8	3.7	
80	3.3	-2.1	3.1	0.1	1.8	1.2	1.8	-2.5	2.3	-3.1	2.5	-7.7	2.8	-13.8	4.7											
93	0.9	-14.6	0.8	-16.4	0.7	-16.3	0.7	-22.2	0.7	-29.7	0.7	-37.4	0.6													
70	1.2	-19.8	1.1	-21.2	0.9	-21.1	0.8	-21.4	0.7																	
99																										
100	1.5	-12.6	1.3	-8.0	1.2	-7.9	1.2	-16.5	1.2																	
90	2.1	-10.5	1.9	-9.6	1.7	-13.0	1.8	-18.2	2.1	-13.2	2.2	-14.1	2.3													
102	1.0	-11.7	0.9	-13.2	1.0	-8.1	1.3	-7.6	1.5	-5.3	1.3	-4.0	1.1													
86	0.8	-13.6	0.9	-7.0	0.9	-13.2	0.9	-12.0	0.9	-13.5	0.7	-3.1	0.7													
67	1.2	-3.8	1.4	-3.2	1.3	-1.2	1.0	-2.0	1.3	-1.1	1.2	2.0	1.2													
78	0.8	-15.2	0.7	-0.5	1.1	-2.0	1.3	-3.9	1.5	0.8	1.3	2.5	1.0													
76																										
95	1.2	-11.6	1.2	-3.7	1.3	-15.0	1.3	-22.2	1.3																	
101	0.7	-15.2	0.5	-13.2	0.6	-10.0	0.7	-11.3	0.8	-17.9	0.6	-31.2	0.5													
74	1.4	4.5	1.4	13.1	1.5	14.9	1.5	2.1	1.6	3.9	1.6	5.9	1.4													
82	1.2	-9.6	1.1	-13.6	1.4	-13.6	1.4	-6.4	1.9	-1.3	2.6	-1.4	2.7													
88	1.6	-8.9	1.8	-12.6	1.8	-8.8	2.1	-6.6	2.2	-2.6	1.5	-2.5	1.5													
87	1.1	-24.5	1.1	-21.9	1.0	-19.1	0.9	-17.9	0.8																	
61	1.4	-9.9	1.8	-14.1	1.7	-13.6	1.7	-27.5	1.6	-26.1	1.5	-26.4	1.2													
63	1.4	-5.5	1.2	-8.0	1.6	-10.8	2.4	-12.3	3.1	-6.7	3.2	-5.0	3.2													
69	1.1	-12.7	1.2	-23.8	1.4	-28.2	1.4	-29.4	1.4	-26.5	1.2	-27.9	1.1													
65	1.0	-5.0	0.8	-8.6	0.8	-15.3	0.6	-17.0	0.9	-5.4	0.8	-5.0	0.7													
81	1.4	-19.3	1.7	-17.1	1.7	-15.6	1.7	-22.3	1.9	-25.8	1.6	-26.7	1.1													
94	0.8	-19.5	0.7	-19.1	0.7	-21.1	0.7	-26.7	0.8	-24.3	0.8	-25.5	0.8													
83	1.1	-22.0	1.2	-25.6	1.1																					
104	1.7	-14.9	2.5	-20.9	2.4	-30.0	1.8	-33.9	2.5	-36.9	2.4	-34.5	2.2													

1 = Kontrolle 2 = Mitomycin C 3 = ¹³¹J - MAK - 431/26 4 = ¹³¹J - MAK - 431/26 i.T. + 5 = ¹³¹J - MAK - 431/26 i.T. +
(2,4 mg/kg KG) i. p. (100µCi/100mm³ i. T.) 1/2 h vorher Mitomycin C i.p. 24 h später Mitomycin C i.p.

Mittelwerte rel. Körpergewichtsänderung mit SD für : Z.I. I

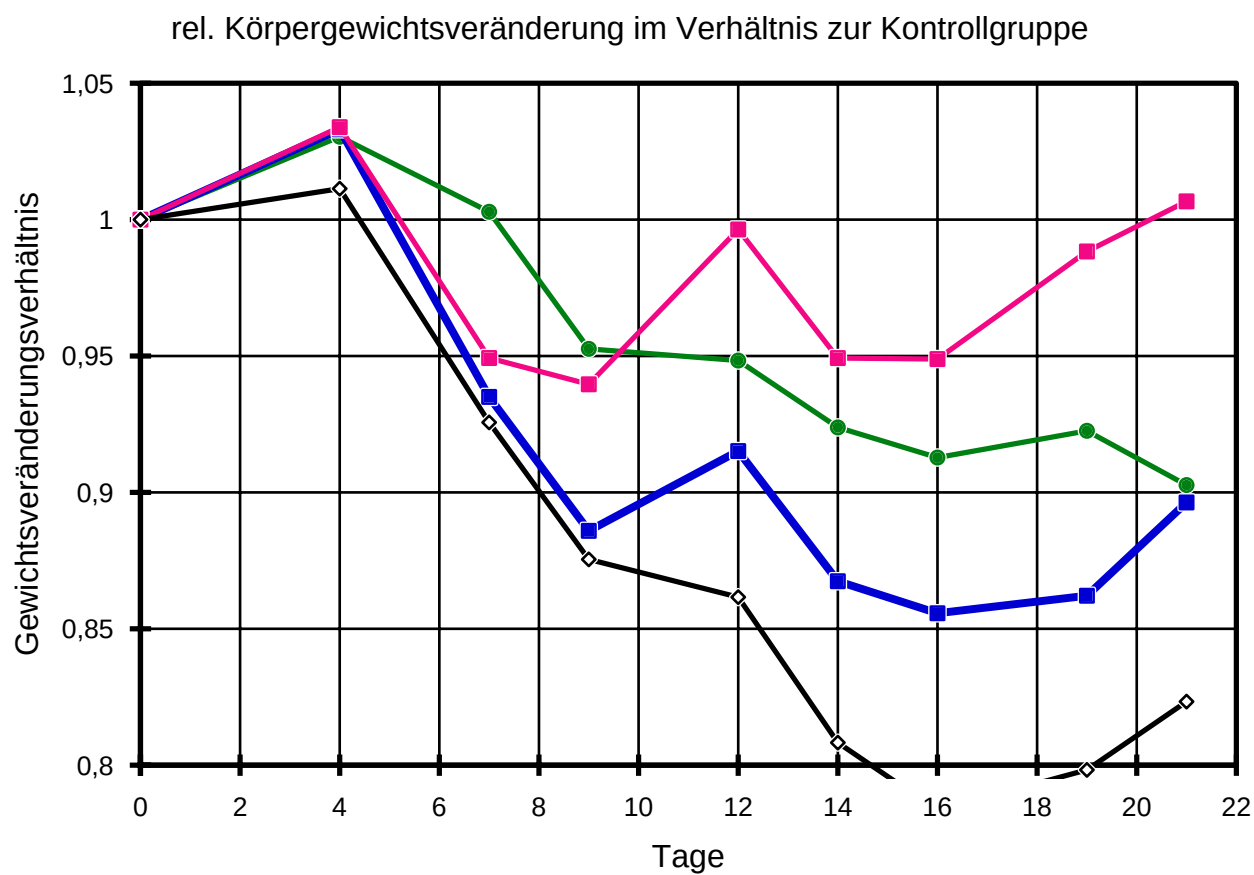
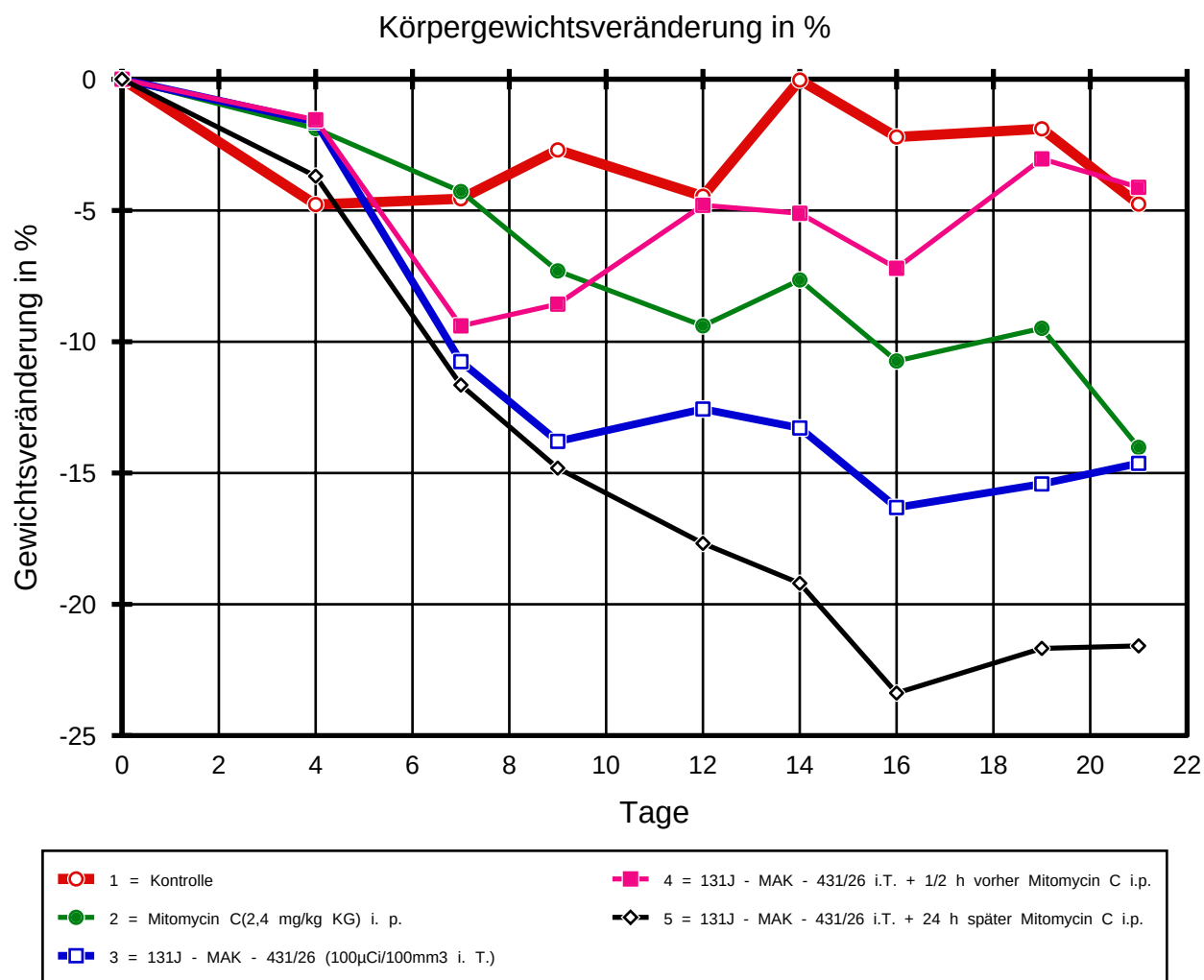
Tag	0	-34	-30	-24	-16	-9	-5	-2	0	4	7	9	12	14	16	19	21	27	30	34	37	40	44	48	51	54
	KG0																									
		KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	
1	0	-8	-6	-5	-7	2	2	2	0	-5	-5	-3	-4	-0	-2	-2	-5	-7	-7	-7	-10	-24				
SD.	0	4	5	5	8	3	5	2	0	7	11	6	9	8	9	5	7	7	13	12	8	14				
Anz	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	5	5	3	3	3	3	3	2	2	2	2				
2	0	-15	-12	-11	-14	0	-1	-1	0	-2	-4	-7	-9	-8	-11	-9	-14	-11	-9	-9	-10	-9	-12	-9	-16	
SD.	0	10	10	6	11	7	5	3	0	4	6	7	8	8	8	7	7	8	6	7	7	4	5	6	6	
Anz.	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	6	5	5	5	4	3	3	
rel.	1.00	0.93	0.93	0.94	0.93	0.99	0.98	0.98	1.00	1.03	1.00	0.95	0.95	0.92	0.91	0.92	0.90	0.95	0.97	0.98	1.01	1.19				
3	0	-14	-11	-4	-5	2	1	1	0	-2	-11	-14	-13	-13	-16	-15	-15									
SD.	0	6	5	3	3	4	3	2	0	4	6	3	5	5	6	10	16									
Anz.	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	6	6	6	6	6	4	4									
rel.	1.00	0.94	0.94	1.01	1.02	1.00	0.99	0.99	1.00	1.03	0.94	0.89	0.92	0.87	0.86	0.86	0.90	1.07	1.07	1.07	1.12	1.31				
4	0	-6	-6	-1	-2	4	3	1	0	-2	-9	-9	-5	-5	-7	-3	-4									
SD.	0	14	11	11	11	12	15	5	0	5	8	7	10	10	8	8	14									
Anz.	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	7	7	7	7	7	6	6									
rel.	1.00	1.03	1.00	1.04	1.05	1.02	1.01	1.00	1.00	1.03	0.95	0.94	1.00	0.95	0.95	0.99	1.01	1.07	1.07	1.07	1.12	1.31				
5	0	-13	-11	-10	-11	-4	-1	-1	0	-4	-12	-15	-18	-19	-23	-22	-22									
SD.	0	5	5	9	11	7	4	3	0	4	7	7	6	7	7	11	12									
Anz.	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	8	8	7	7									
rel.	1.00	0.95	0.94	0.94	0.96	0.95	0.98	0.97	1.00	1.01	0.93	0.88	0.86	0.81	0.78	0.80	0.82	1.07	1.07	1.07	1.12	1.31				

1 = Kontrolle

2 = Mitomycin C
(2,4 mg/kg KG) i. p.

3 = ¹³¹J - MAK - 431/26
(100µCi/100mm³ i. T.)

4 = ¹³¹J - MAK - 431/26 i.T. + 5 = ¹³¹J - MAK - 431/26 i.T. +
1/2 h vorher Mitomycin C i.p. 24 h später Mitomycin C i.p.



Mittelwerte Volumenindex mit SD für: Z.I. I

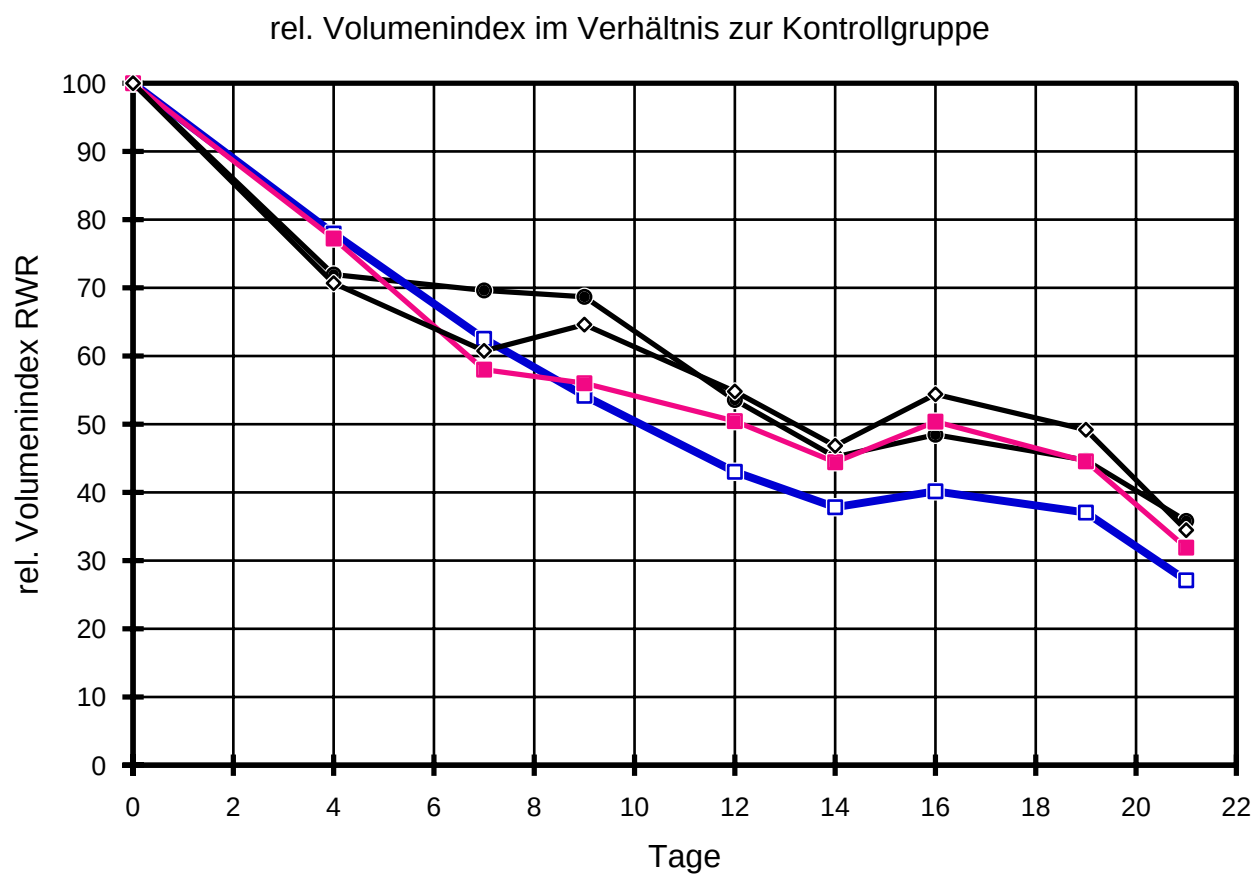
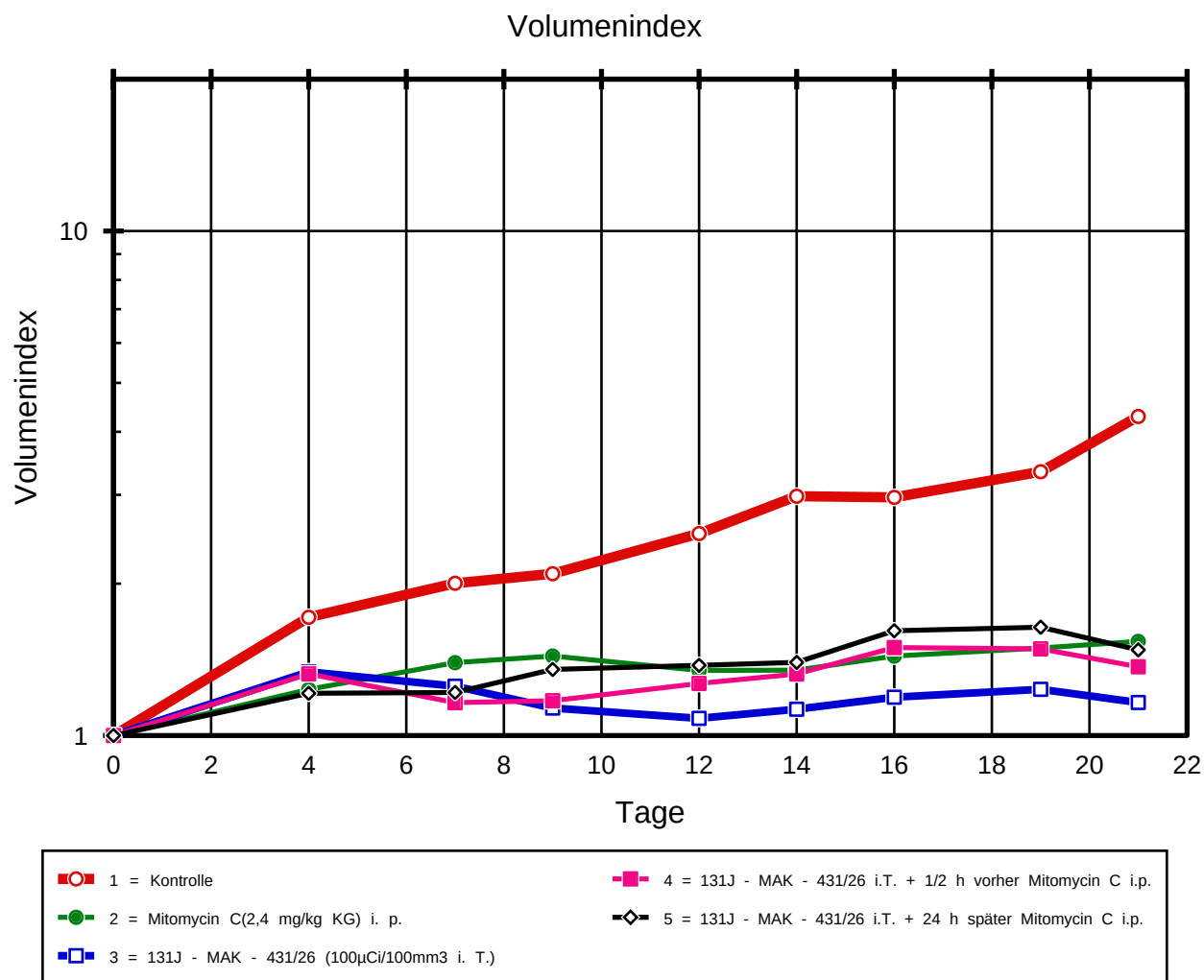
Tag	0	-34	-30	-24	-16	-9	-5	-2	0	4	7	9	12	14	16	19	21	27	30	34	37	40	44	48	51	54
	Vol0	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol
1	443					0.4	0.5	0.7	1.0	1.7	2.0	2.1	2.5	3.0	3.0	3.3	4.3	4.1	4.9	6.9	8.6	9.4				
SD.	312					0.3	0.2	0.2	0.0	0.8	0.9	1.1	1.0	1.0	1.1	1.1	0.9	1.3	1.1	3.3	2.6	3.1				
2	416				0.3	0.3	0.5	0.6	1.0	1.2	1.4	1.4	1.3	1.3	1.4	1.5	1.5	2.1	1.9	2.0	2.5	3.3	4.2	4.8	6.9	7.3
SD.	296				NUM!	0.2	0.2	0.1	0.0	0.3	0.9	0.8	0.5	0.6	0.8	0.9	0.9	1.3	1.1	1.0	1.3	1.5	1.8	2.1	2.3	2.7
RWR						83.9	96.9	85.4	100.0	71.9	69.6	68.7	53.5	45.2	48.5	44.7	35.8	50.0	39.5	28.3	28.8	34.5				
3	386				0.3	0.3	0.6	0.7	1.0	1.3	1.3	1.1	1.1	1.1	1.2	1.2	1.2									
SD.	241				NUM!	0.1	0.2	0.2	0.0	0.5	0.5	0.4	0.4	0.4	0.5	0.7	0.8									
RWR						91.8	105.1	95.3	100.0	78.0	62.5	54.2	43.0	37.8	40.2	37.0	27.1									
4	359				0.4	0.4	0.6	0.7	1.0	1.3	1.2	1.2	1.3	1.3	1.5	1.5	1.4									
SD.	197				NUM!	0.1	0.2	0.2	0.0	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4	0.4	0.7	0.7									
RWR						97.9	110.2	101.3	100.0	77.2	58.0	56.0	50.5	44.4	50.4	44.6	31.9									
5	383					0.2	0.5	0.6	1.0	1.2	1.2	1.4	1.4	1.4	1.6	1.6	1.5									
SD.	212					0.1	0.1	0.1	0.0	0.2	0.3	0.6	0.5	0.6	0.9	0.9	0.9									
RWR						64.3	84.0	90.0	100.0	70.7	60.8	64.6	54.8	46.8	54.4	49.2	34.5									

1 = Kontrolle

2 = Mitomycin C
(2,4 mg/kg KG) i. p.

3 = ¹³¹J - MAK - 431/26
(100µCi/100mm³ i. T.)

4 = ¹³¹J - MAK - 431/26 i.T. + 1/2 h vorher Mitomycin C i.p.
5 = ¹³¹J - MAK - 431/26 i.T. + 24 h später Mitomycin C i.p.



KG = Körpergewicht, Vol = Tumolvolumen

[illegible]

4 = ^{131}J - MAK - 431/26 i.T. +
24 h später Mitomycin C i.p.

gemessene Werte für L.E. I (PaCa) (Fortsetzung)

KG = Körpergewicht, Vol = Tumolvolumen

[illegible]

1 = Kontrolle

2 = ^{131}J - MAK - 431/26
(100 $\mu\text{Ci}/100\text{mm}^3$ i. T.)

3 = Mitomycin C i.p.

4 = ^{131}J - MAK - 431/26 i.T. +
24 h später Mitomycin C i.p.

KG = rel. Körpergewichtsänderung zum Therapiebeginn, Vol = relative Tumolvolumenänderung zum Therapiebeginn

144

KG = rel. Körpergewichtsänderung zum Therapiebeginn, Vol = relative Tumolvolumenänderung zum Therapiebeginn

1 = Kontrolle 2 = ^{131}J - MAK - 431/26
(100 $\mu\text{Ci}/100\text{mm}^3$ i. T.) 3 = Mitomycin C i.p. 4 = ^{131}J - MAK - 431/26 i.T. +

Mittelwerte rel. Körpergewichtsänderung mit SD für : L.E. I (PaCa)

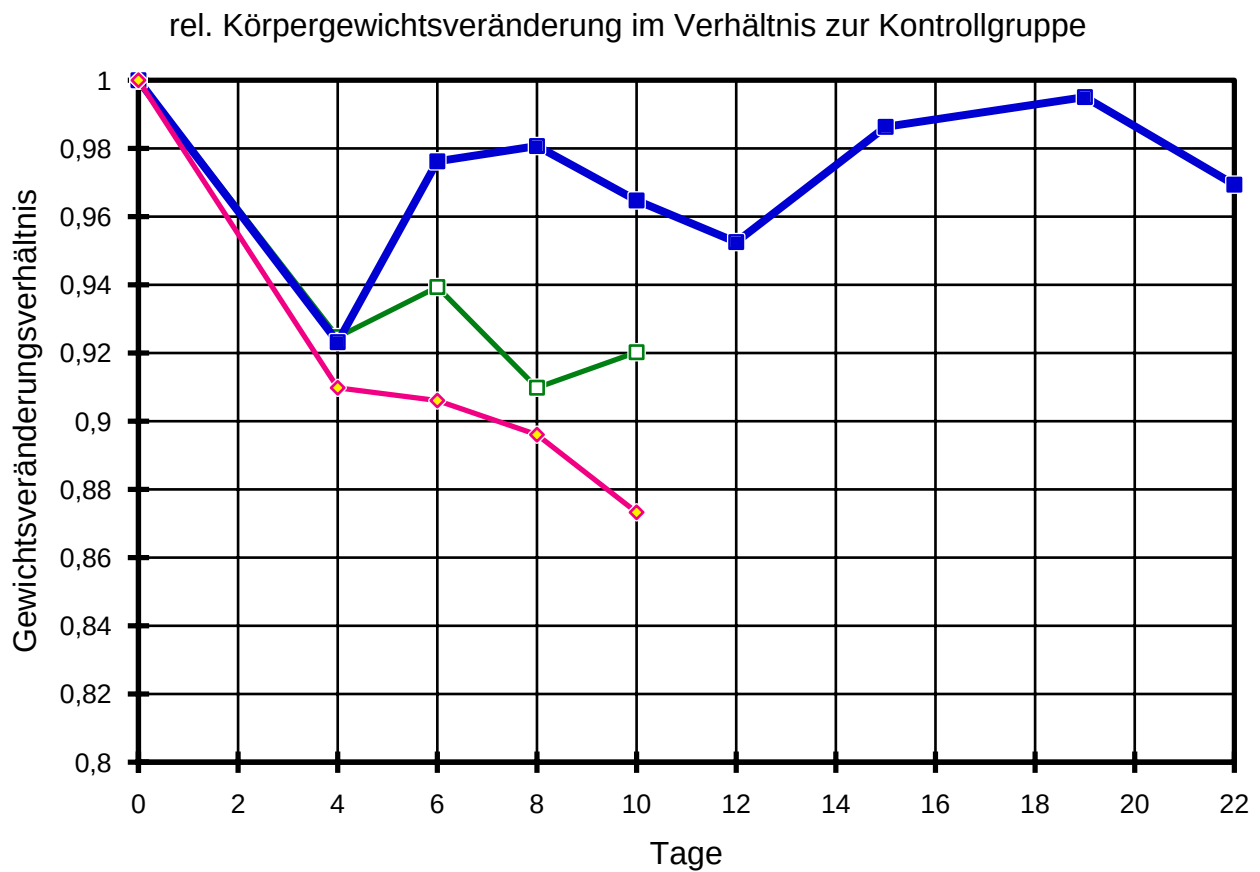
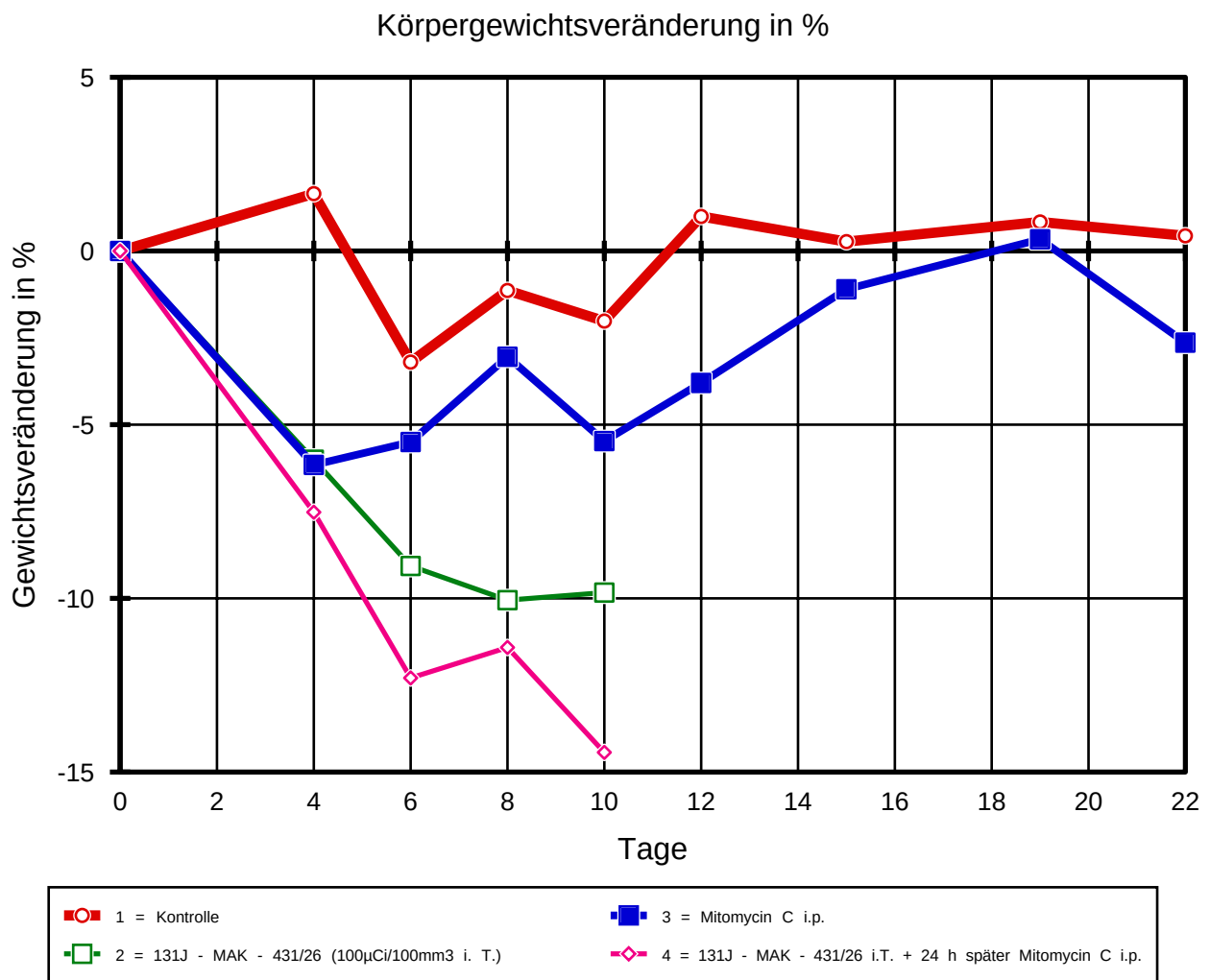
Tag	0	-65	-62	-55	-50	-43	-41	-36	-29	-22	-15	-13	-9	-4	0	4	6	8	10	12	15	19	22	26	29	34	39	45
	KG0	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG
1	0	-18	-17	-12	-8	-7	-7	-6	-4	-1	-2	-1	-1	0	0	2	-3	-1	-2	1	0	1	0	5	3	1	3	6
SD.	0	9	9	7	7	5	6	8	4	3	3	4	2	3	0	5	3	1	1	4	1	2	4	4	3	4	6	4
Anz	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	3	3	3	3	3
2	0	-15	-15	-9	-6	-4	-4	-4	2	1	0	2	4	5	0	-6	-9	-10	-10									
SD.	0	11	11	13	11	12	12	12	16	11	9	11	14	13	0	4	4	5	2									
Anz.	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3									
rel.	1,00	1,04	1,02	1,03	1,02	1,04	1,03	1,02	1,06	1,03	1,02	1,02	1,05	1,05	1,00	0,92	0,94	0,91	0,92	0,99	1,00	0,99	1,00	0,95	0,97	0,99	0,97	0,94
3	0	-23	-21	-16	-13	-10	-9	-8	-7	-5	-4	-4	-3	-2	0	-6	-6	-3	-5	-4	-1	0	-3					
SD.	0	15	12	11	12	14	14	13	12	15	12	11	11	11	0	1	3	2	2	3	2	3	5					
Anz.	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3					
rel.	1,00	0,94	0,95	0,95	0,95	0,97	0,97	0,98	0,97	0,96	0,98	0,97	0,97	0,98	1,00	0,92	0,98	0,98	0,96	0,95	0,99	1,00	0,97	0,95	0,97	0,99	0,97	0,94
4	0	-21	-18	-15	-12	-10	-9	-9	-7	-4	-7	-5	-6	-4	0	-8	-12	-11	-14	NUM!	NUM!	NUM!	NUM!					
SD.	0	14	13	13	13	11	11	12	10	13	12	13	17	16	0	3	4	2	3									
Anz.	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3									
rel.	1,00	0,96	0,98	0,96	0,96	0,97	0,97	0,97	0,97	0,97	0,95	0,96	0,95	0,95	1,00	0,91	0,91	0,90	0,87	NUM!	NUM!	NUM!	NUM!	0,95	0,97	0,99	0,97	0,94
5	0	-15	-13	-9	-4	-5	-4	-3	-1	-2	-1	0	-1	0	0	1	-4	-0	-3	-2	-2							
SD.	0	3	3	3	6	7	5	4	2	2	2	2	2	2	0	2	2	2	1	4	5							
Anz.	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4							
rel.	1,00	1,04	1,05	1,03	1,05	1,02	1,03	1,04	1,04	1,00	1,01	1,01	1,00	1,00	1,00	0,99	0,99	1,01	0,99	0,97	0,97	0,99	1,00	0,95	0,97	0,99	0,97	0,94

1 = Kontrolle

2 = ¹³¹J - MAK - 431/26
(100µCi/100mm³ i. T.)

3 = Mitomycin C i.p.

4 = ¹³¹J - MAK - 431/26 i.T. +



Mittelwerte Volumenindex mit SD für: L.E. I (PaCa)

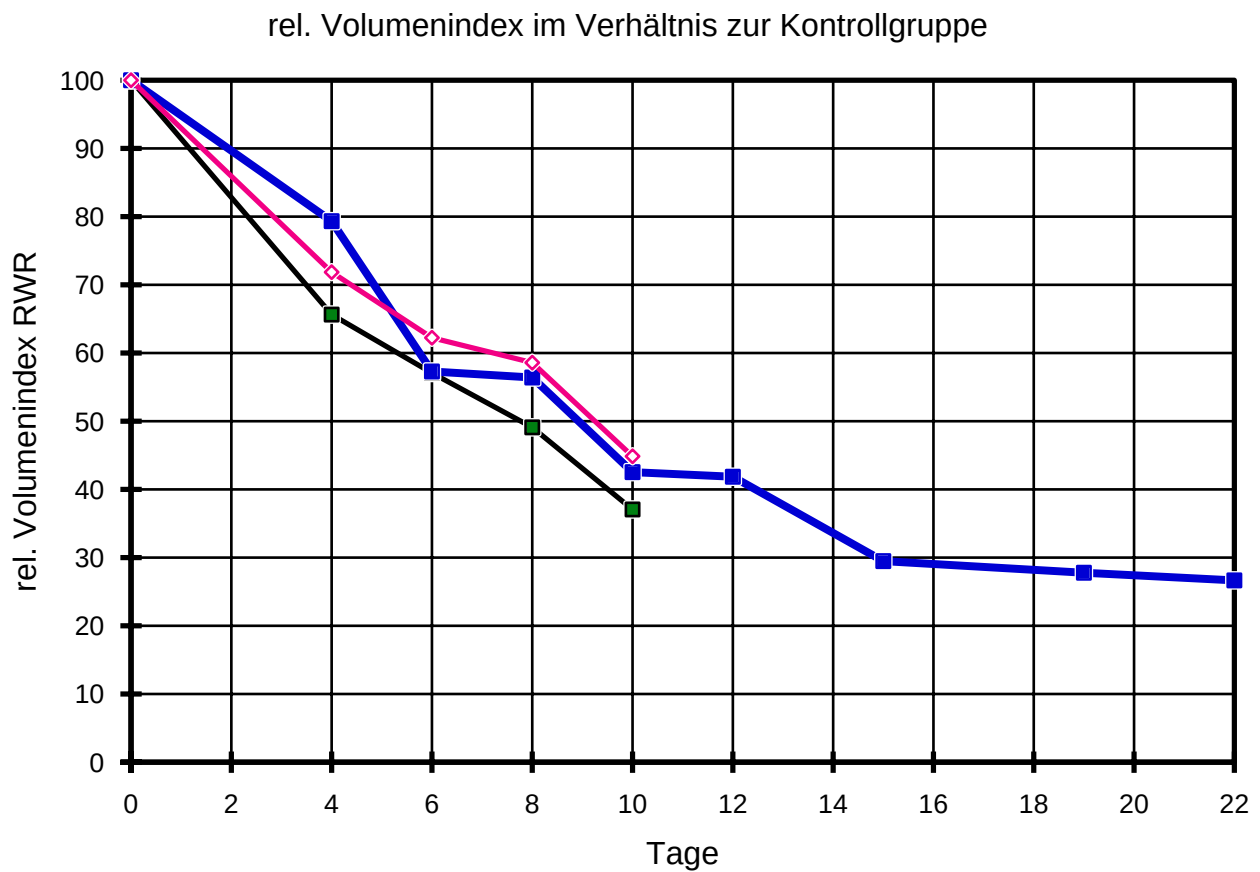
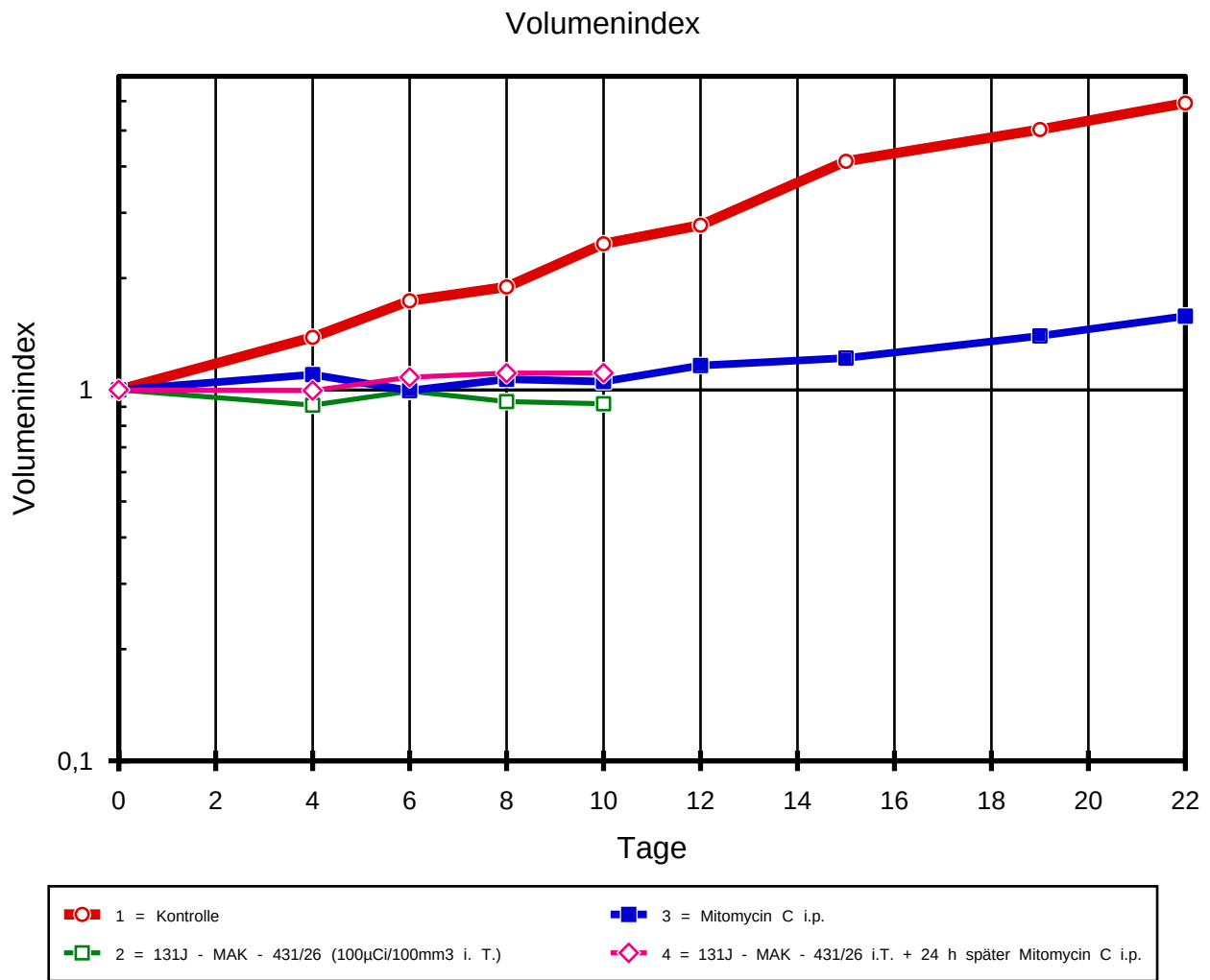
Tag	0	-65	-62	-55	-50	-43	-41	-36	-29	-22	-15	-13	-9	-4	0	4	6	8	10	12	15	19	22	26	29	34	39
	Vol0	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	
1	383						0,0	0,0	0,0	0,1	0,1	0,1	0,1	0,5	1,0	1,4	1,7	1,9	2,5	2,8	4,1	5,0	5,9	8,8	9,1	10,9	18,1
SD.	686												0,1	0,3		0,4	0,8	0,8	1,7	2,0	3,8	4,4	6,1	9,5	9,4	11,4	22,7
2	777						0,1	0,1	0,2	0,4	0,6	0,7	0,9	1,1	1,0	0,9	1,0	0,9	0,9								
SD.	223						0,0	0,1	0,1	0,2	0,3	0,3	0,4	0,6	0,0	0,2	0,1	0,3	0,4								
RWR							231,6	368,1	423,5	395,2	390,3	455,1	714,7	219,8	100,0	65,6	57,1	49,1	37,1								
3	1059						0,0	0,1	0,1	0,2	0,4	0,4	0,5	0,7	1,0	1,1	1,0	1,1	1,1	1,2	1,2	1,4	1,6				
SD.	190						NUM!	NUM!	0,1	0,1	0,3	0,2	0,4	0,4	0,0	0,1	0,1	0,3	0,3	0,5	0,3	0,4	0,4				
RWR							147,4	273,5	163,1	192,5	241,3	290,2	460,7	138,8	100,0	79,3	57,3	56,4	42,5	41,9	29,5	27,8	26,7				
4	575						0,1	0,1	0,2	0,3	0,5	0,7	1,0	1,5	1,0	1,0	1,1	1,1	1,1	NUM!	NUM!	NUM!	NUM!				
SD.	148						0,1	0,1	0,2	0,3	0,3	0,4	0,8	1,0	0,0	0,1	0,2	0,3	0,3	NUM!	NUM!	NUM!	NUM!				
RWR							234,7	360,8	493,0	319,2	353,6	482,0	868,3	301,6	100,0	71,9	62,2	58,6	44,9	NUM!	NUM!	NUM!	NUM!				

1 = Kontrolle

2 = ¹³¹J - MAK - 431/26
(100µCi/100mm³ i. T.)

3 = Mitomycin C i.p.

4 = ¹³¹J - MAK - 431/26 i.T. +
24 h später Mitomycin C i.p.



gemessene Werte für L.E. III (PaCa)

KG = Körpergewicht, Vol = Tumolvolumen

Tag	KGW0	Volume	KGW	-40	-34	-27	-20	-14	-8	-2	0	3	6	
Code	KGW	Volume	KGW	Volume	KGW	Volume	KGW	Volume	KGW	Volume	KGW	Volume	KGW	Volume
787	28	200	22.7		23.4	24.6	25.1	25.8	26.9	27.2	28	27.6	232	27.4
793	21.8	188	17.9		19.4	23.4	20.8	21.3	22.2	21.9	113	22.9	161	22.4
794	27.4	105	20.8		22.6	23.9	25.2	25.3	26	26.2	91	25.9	110	26.2
797	28	75	23.1		24.6	24.1	25.4	26.3	26.8	26.7	67	27.5	89	27.6
756	22.2	86	19.2		19.5	20.6	20.9	21.8	22.8	21.4	61	22.2	104	22.4
798	21.5		16.9		17.3	20	22.4	21.5	21.8	20.4	21.5	22.5		22.4
759	26.2	29	23.5		23.4	24.2	25.6	25.6	31	25.7	31	26.2	46	26.5
766	30.8	95	23.5		22.7	23.6	24.4	24.7	25.4	26.5	68	26.9	104	26.7
778	30.3	21	22		22	22.3	23.9	23.9	17	25.8	18	26	24	25.9
772	29.5	26	24.9		24.1	25.2	26	25.7	22	26.8	24	26.9	23	27.4
785	30.5	632	22		24.2	24	26.5	27.7	191	28.4	289	28.4	27	28.4
775	24.4	235	19.4		19.6	21	21.7	21.9	108	21.4	177	21	225	19.6
801	21.5	170	19.9		20.7	22.4	23.2	23.6	115	24.1	137	21.5	180	24.4
758	27.4	238	24.8		24.4	25.1	26.3	26.2	22	26.6	36	26.6	113	26.1
788	28.7	121	20.9		21	21.6	23.1	24	34	24.4	55	24.6	119	24.8
773	31.5	301	25.9		25.6	26.5	28	27.7	44	28.3	102	28	137	27.7
791	29.1	209	24.4		26.1	26.4	27.9	27.9	88	29.2	145	28.5	213	28.4
769	22.4	138	18.8		21.3	20.1	20.7	21	104	22.2	159	22.4	138	24.2
779	27.3	87	22.5		22.4	23.4	24.3	24.2	37	24.8	52	24.7	83	24.3
783	28.6	734	24		23.3	23.6	26.2	25.8	297	27.1	483	27.1	652	23.2
792	25.8	577	21.7		22.6	19.6	24.3	24.6	194	26	297	26.2	451	23.2
790	26.2	225	21.6		22.4	23	24	24.5	113	26	129	26.5	219	23.2
789	34.1	549	23.4		25.3	26	27.6	27.9	272	29.1	289	30.1	396	29.7
786	32.5	255	23		23.9	24.4	26.3	27	91	28.6	173	28.4	186	24.5
800	29.2	379	21.4		23.1	25	26.9	26.6	128	26.5	191	28.1	304	25.2
771	26.8	181	22.4		23.2	24.2	25.1	24.8	69	24.7	82	23.7	173	23.5
767	27.6	439	22.8		22.9	23.4	23.7	23.7	177	25.6	210	25.4	269	20.4
764	24.5	244	21.3		20.7	21.8	21.9	21.9	134	23.8	155	24.2	240	18.7
802	25.8	850	20.6		22.8	23.7	24.3	25.9	303	26.4	421	26.6	646	
795	23.6	732	17.2		19.6	20.3	21.7	27.9	229	22.7	388	23.3	530	
799	22.6	226	19.7		19.4	20.5	21.4	23.6	77	24	110	22.7	178	
784	28.5	332	25.1		25.3	26.9	27.3	27.4	123	29	268	29.2	324	18.4
757	23	214	20.8		19.8	19	20.7	22.4	134	23.3	147	22.9	159	21
755	29.8	344	27.6		27.5	28.1	28.8	28.5	248	29.9	251	29.9	293	18.1
765	29.9	370	24.7		25.2	25.3	26	27.3	174	27.2	215	28.9	269	17.6
768	24	303	20.7		19.3	21.7	22.1	22.9	115	23.1	161	23.4	213	26
780	29.1	252	22.9		23.2	24.2	25.5	25.5	86	26.4	204	26.1	225	21.8
777	32.4	696	22.2		21.6	23.3	24	24.2	271	24.8	459	25	612	20
776	28.3	560	24.3		25.3	25.5	26.7	26.5	151	27	302	27	528	21
763	29	332	23.2		23.9	24.1	25	25.5	173	26.9	197	26.7	292	21.2
754	24.5	296	21.6		22.5	19.8	23.9	23.7	133	25.1	178	25	271	21.2
760	23.7	201	20.8		20.5	21.6	22.7	22.1	71	23.8	107	23.8	155	20.3
781	29.9	410	22.7		23.3	24.6	25.2	24.9	113	26.5	199	26.7	384	21.7
782	29.5	318	21.8		22.7	24	25.1	25.9	93	26.6	139	27.4	203	22.6
796	24	241	21.6		21.3	23.1	23.9	23.6	79	23.8	208	24.2	228	21.3
770	26.4	204	23.1		23.1	23.8	24.3	24.5	64	23.5	89	24.3	178	21

1 = Kontrolle

2 = Mitomycin C
(2,4 mg/kg KG) i. p.

3 = ¹³¹J - MAK - 431/26
(100µCi/100mm³ i. t.)

4 = ¹³¹J - MAK - 431/26 i.T. + 5 = ¹³¹J - MAK - 431/26 i.T. +
1/2 h vorher Mitomycin C i.p. 24 h später Mitomycin C i.p.

gemessene Werte für L.E. III (PaCa) (Fortsetzung)

KG = Körpergewicht, Vol = Tumolvolumen

Tag	8	11	15	18	22	25	29	31	36	45	52											
Code	KGW	Volumen	KGW	Volumen	KGW	Volumen	KGW	Volumen	KGW	Volumen	KGW	Volumen										
787	26,8	252	27,4	305	27,5	324	27,5	361	28,3	371	28	373	28	422	27,6	444	28,6	562	29,1	620	28,9	822
793	21,9	181	22,7	183	23	181	22,7	206	22,9	267	22,7	334	24,4	351	23,9	439	24,1	555	24,2	674	24,6	789
794	26,3	139	27,5	180	27,9	182	26,4	205	27,2	231	27,1	248	27,6	306	27,9	333	28,8	385	28	476	28,5	555
797	27,7	113	27,8	117	28,4	130	28,4	153	28,3	170	28,4	182	29,1	194	29,1	197	29,6	339	30,2	492	29,1	647
756	21,5	137	22,2	178	22,3	186	22,4	215	21,7	230	22,6	241	22,1	343	22,6	447	22,5	513	20,2	555	19,7	695
798	22,6		23		22,8		23,2		22,6		22,7		23,1		22,5		20,5					
759	26,6	61	26,9	64	27,5	67	26,7	70	26	69	26	69	26,5	72	25,6	83	22,6	119	26,2	134	25,3	200
766	27,7	166	26,9	178	28,4	234	28,4	255	26,6	267	27,6	305	27,9	332	27,6	407	24,6	483	28,8	652	27,6	788
778	25,8	26	27,7	28	27,1	47	26,9	51	27,8	52	27,9	53	27,7	59	27,4	84	24,7	97	27,8	115	28,2	173
772	27,2	27	28,5	27	27,7	27	28,4	27	27,6	27	28,5	27	28,1	27	28,6	27	25,4					
785	28,5	824	27	852	27,6	890	26,3	911	26,3	925	26,4	971	28,5	1534								
775	18,2	289	17,7	287	18,7	230	18,3	219	17,2	232	18,2	215	19,4	204	18,5	210	19,5	268	25,5	336	25,3	364
801	24,3	275	22,9	295	25	310	23,3	332	23,1	310	24,1	331	24,8	335	24	364	24,6	306	20,4	372	20,4	412
758	27,4	188	26,2	212	27	262	26,5	278	24,8	232	27	285	27,6	327	26,4	434	25,3	488	25,3	512	24,9	538
788	24,8	117	23,4	137	25,2	162	24,5	173	24,7	179	25,1	187	24,9	168	24,9	154	27,4	508	28	589	28,3	684
773	27,2	185	26,5	190	27,5	181	25,5	185	22,1	184	24,9	185	24	197	25,7	212	27,2	284	27,1	301	27	315
791	28,3	337	28,6	316	28,4	212	28,5	228	26,9	231	28,6	231	29	253	29,4	265	29,5	253	28,4	307	28,9	368
769	23,9	271	24,4	342	23,9	362	24,1	349	23,9	332	23,1	327	24,5	409	24,7	530	23,2	611	23,5	642	24,7	684
779	24,6	200	23,8	191	24,3	150	24,3	180	25,9	179	24,3	187	26,4	171	26,5	208	25,1	290	25,4	336	24,4	359
783	22,4	438																				
792	20,4	437																				
790	22,3	211																				
789	26,8	562																				
786	25,2	185																				
800	24	209																				
771	24,1	134																				
767	21	278																				
764	17,9	219																				
802																						
795																						
799	19	141																				
784	18,9	205																				
757	17,6	96																				
755	27,1	265																				
765	22,9	235																				
768	19,8	262																				
780	22,9	142																				
777	20,6	594																				
776	22,4	539																				
763	21	255																				
754	20,3	127																				
760	23,1	160																				
781	21,5	306																				
782	23,9	223																				
796																						
770	22,4	134																				

1 = Kontrolle

2 = Mitomycin C
(2,4 mg/kg KG) i. p.

3 = ¹³¹J - MAK - 431/26
(100µCi/100mm³ i. T.)

4 = ¹³¹J - MAK - 431/26 i.T. + 1/2 h vorher Mitomycin C i.p.
5 = ¹³¹J - MAK - 431/26 i.T. + 24 h später Mitomycin C i.p.

errechnete Werte für L.E. III (PaCa)

KG = rel. Körpergewichtsänderung zum Therapiebeginn, Vol = relative Tumorumfängenänderung zum Therapiebeginn

	0	0	-40	-40	-34	-34	-27	-27	-20	-20	-14	-14	-8	-8	-2	-2	0	0	3	3	6	6	8	8
Code	KG0	Vol0	KG	Vol	KG	Vol	KG	Vol	KG	Vol	KG	Vol	KG	Vol	KG	Vol	KG	Vol	KG	Vol	KG	Vol	KG	Vol
787	0,0	200,0	-18,3		-15,8		-11,5		-9,7		-7,5	0,4	-3,6	0,5	-2,6	0,7	0,0	1,0	-1,6	1,2	-2,3	1,2	-4,5	1,3
793	0,0	158,0	-17,3		-10,4		8,1		-3,9		-1,9	0,5	2,1	0,6	0,7	0,7	0,0	1,0	5,1	1,0	2,7	1,1	0,4	1,1
794	0,0	105,0	-23,8		-17,2		-12,4		-7,7		-7,4	0,3	-4,9	0,4	-4,3	0,9	0,0	1,0	-5,5	1,0	-4,4	1,1	-4,2	1,3
797	0,0	75,0	-17,3		-11,9		-13,7		-9,0		-6,0	0,7	-4,2	0,7	-4,6	0,9	0,0	1,0	-1,8	1,2	-1,6	1,4	-1,2	1,5
756	0,0	86,0	-13,2		-11,8		-6,8		-5,5		-1,6	0,6	2,8	0,7	-3,5	0,7	0,0	1,0	2,6	1,2	0,7	1,4	-3,4	1,6
798	0,0		-21,4		-19,5		-7,0		4,2		0,0		1,4		-5,1		0,0		4,7		4,2		5,1	
759	0,0	29,0	-10,2		-10,6		-7,5		-2,2		-2,3	1,1	0,8	1,1	-1,9	1,1	0,0	1,0	0,7	1,6	1,1	1,8	1,4	2,1
766	0,0	95,0	-23,5		-26,1		-23,1		-20,5		-19,6	0,2	-17,4	0,4	-13,9	0,7	0,0	1,0	-12,7	1,1	-13,5	1,5	-10,3	1,7
778	0,0	21,0	-27,3		-27,3		-26,4		-21,1		-21,1	0,8	-14,9	0,9	-14,2	0,9	0,0	1,0	-11,2	1,1	-14,5	1,1	-14,9	1,2
772	0,0	26,0	-15,5		-18,2		-14,5		-11,8		-12,9	0,8	-9,2	0,9	-8,8	1,0	0,0	1,0	-6,8	0,9	-7,1	1,0	-7,8	1,0
785	0,0	632,0	-26,3		-19,0		-19,6		-11,3		-7,9	0,3	-5,9	0,5	-6,7	0,9	0,0	1,0	-11,9	1,1	-7,6	1,3	-7,3	1,3
775	0,0	235,0	-19,7		-18,9		-13,1		-10,2		-9,8	0,5	-12,2	0,8	-14,0	1,0	0,0	1,0	-19,8	1,0	-19,9	1,0	-25,9	1,2
801	0,0	170,0	-6,7		-3,0		5,0		8,8		10,1	0,7	12,3	0,8	-0,0	1,1	0,0	1,0	13,5	1,2	13,4	1,2	12,6	1,6
758	0,0	238,0	-8,7		-10,2		-7,6		-3,2		-3,6	0,1	-2,2	0,2	-2,5	0,5	0,0	1,0	-4,7	0,9	-1,7	0,8	0,2	0,8
788	0,0	121,0	-26,9		-26,5		-24,4		-19,2		-16,1	0,3	-14,8	0,5	-14,3	0,8	0,0	1,0	-13,6	1,0	-13,6	0,9	-13,6	1,0
773	0,0	301,0	-17,0		-17,9		-15,1		-10,3		-11,4	0,1	-9,6	0,3	-10,7	0,5	0,0	1,0	-11,8	0,6	-13,1	0,6	-13,4	0,6
791	0,0	209,0	-15,5		-9,7		-8,6		-3,4		-3,7	0,4	0,6	0,7	-2,1	1,0	0,0	1,0	-1,8	1,1	-2,8	1,5	-3,2	1,6
769	0,0	138,0	-15,6		-4,3		-9,7		-7,0		-6,1	0,8	-1,0	1,2	-0,5	1,8	0,0	1,0	7,6	1,8	6,2	1,9	6,1	2,0
779	0,0	87,0	-17,3		-17,7		-14,0		-10,7		-11,2	0,4	-9,1	0,6	-9,5	1,0	-11,0	1,0	-11,1	1,3	-10,7	2,2	-10,3	2,3
783	0,0	734,0	-13,9		-16,4		-15,3		-6,0		-8,5	0,4	-4,5	0,7	-5,1	0,9	0,0	1,0	-19,1	0,9	-19,8	0,6	-21,2	0,6
792	0,0	577,0	-14,0		-10,4		-22,3		-3,7		-3,2	0,3	1,9	0,5	2,1	0,8	0,0	1,0	-10,2	0,9	-12,0	0,9	-20,9	0,8
790	0,0	225,0	-16,8		-13,8		-11,5		-7,6		-6,1	0,5	-0,4	0,6	1,2	1,0	0,0	1,0	-1,6	1,0	-12,7	1,0	-15,0	0,9
789	0,0	549,0	-30,3		-24,6		-22,5		-17,7		-17,7	0,5	-14,1	0,5	-11,5	0,7	0,0	1,0	-13,3	1,1	-21,2	1,0	-21,8	1,0
786	0,0	255,0	-28,7		-25,9		-24,3		-18,4		-16,5	0,4	-11,8	0,7	-12,5	0,7	0,0	1,0	-2,8	1,0	-20,3	0,8	-22,4	0,7
800	0,0	379,0	-25,7		-19,9		-13,3		-6,7		-8,2	0,3	-8,7	0,5	-3,6	0,8	0,0	1,0	-0,0	1,0	-13,3	0,6	-17,5	0,6
771	0,0	181,0	-15,8		-12,8		-9,1		-5,7		-7,1	0,4	-7,5	0,5	-11,6	1,0	0,0	1,0	4,1	1,0	-12,3	0,8	-10,0	0,7
767	0,0	439,0	-16,1		-15,7		-13,8		-12,7		-13,4	0,4	-6,5	0,5	-7,5	0,6	0,0	1,0	1,1	0,8	-25,9	0,6	-23,7	0,6
764	0,0	244,0	-12,2		-14,7		-10,1		-9,7		-10,3	0,5	-2,5	0,6	-1,2	1,0	0,0	1,0	4,4	1,1	-23,8	0,9	-27,1	0,9
802	0,0	850,0	-17,4		-8,6		-5,0		-2,6		2,6	0,4	4,1	0,5	4,0	0,8	0,0	1,0						
795	0,0	732,0	-24,8		-14,3		-11,2		-5,1		21,0	0,3	-2,4	0,5	-0,4	0,7	0,0	1,0						
799	0,0	226,0	-12,0		-13,3		-8,4		-4,4		5,1	0,3	6,8	0,5	0,7	0,8	0,0	1,0	-6,9	0,8	-18,5	0,7	-15,7	0,6
784	0,0	332,0	-10,9		-10,2		-4,5		-3,1		-3,2	0,4	2,0	0,8	2,5	1,0	0,0	1,0	-22,6	0,9	-36,7	0,8	-33,6	0,6
757	0,0	214,0	-8,7		-13,1		-16,6		-9,2		-2,3	0,6	1,6	0,7	-0,2	0,7	0,0	1,0	-19,6	0,8	-27,0	0,8	-23,2	0,4
755	0,0	344,0	-6,3		-6,6		-4,6		-2,2		-4,1	0,7	0,7	0,7	0,5	0,9	0,0	1,0	-7,6	1,1	-12,7	0,8	-8,9	0,8
765	0,0	370,0	-16,4		-14,7		-14,3		-12,0		-8,1	0,5	-8,6	0,6	-3,0	0,7	0,0	1,0	-16,6	0,7	-27,0	0,7	-23,2	0,6
768	0,0	303,0	-12,6		-18,6		-8,4		-6,7		-3,8	0,4	-3,2	0,5	-2,2	0,7	0,0	1,0	-17,6	0,9	-16,8	0,9	-17,6	0,9
780	0,0	252,0	-20,6		-19,6		-16,1		-11,6		-11,9	0,3	-9,2	0,8	-10,3	0,9	0,0	1,0	-19,0	1,0	-18,8	0,7	-21,1	0,6
777	0,0	696,0	-30,0		-31,9		-26,5		-24,3		-24,5	0,4	-23,2	0,7	-23,1	0,9	-25,2	1,0	-26,6	1,2	-35,9	1,0	-36,9	0,9
776	0,0	560,0	-12,4		-8,8		-8,1		-3,7		-5,0	0,3	-3,8	0,5	-4,6	0,9	0,0	1,0	-26,5	1,1	-25,7	1,1	-21,2	1,0
763	0,0	332,0	-19,1		-16,6		-15,9		-12,8		-11,7	0,5	-6,9	0,6	-7,9	0,9	0,0	1,0	-20,9	0,7	-27,6	0,8	-27,6	0,8
754	0,0	296,0	-10,8		-7,0		-18,2		-1,3		-2,6	0,4	3,0	0,6	2,2	0,9	0,0	1,0	-11,3	0,8	-17,0	0,7	-16,7	0,4
760	0,0	201,0	-11,5		-12,8		-8,1		-3,4		-6,3	0,4	0,8	0,5	0,6	0,8	0,0	1,0	-4,7	1,1	-10,1	0,9	-2,4	0,8
781	0,0	410,0	-23,0		-21,0		-16,6		-14,5		-15,9	0,3	-10,8	0,5	-10,8	0,9	0,0	1,0	-24,4	1,0	-26,7	0,9	-28,1	0,7
782	0,0	318,0	-25,3		-22,2		-17,8		-14,0		-11,6	0,3	-9,3	0,4	-6,8	0,6	0,0	1,0	-18,5	1,0	-22,0	0,8	-18,9	0,7
796	0,0	241,0	-9,1		-10,3		-2,8		0,6		-1,0	0,3	-0,7	0,9	0,9	0,9	0,0	1,0	-12,7	1,0				
770	0,0	204,0	-11,8		-11,8		-9,1		-7,2		-6,7	0,3	-10,6	0,4	-7,9	0,9	0,0	1,0	-13,2	0,8	-20,4	0,7	-15,0	0,7

1 = Kontrolle

2 = Mitomycin C
(2,4 mg/kg KG) i. p.

3 = ¹³¹J - MAK - 431/26
(100µCi/100mm³ i. T.)

4 = ¹³¹J - MAK - 431/26 i.T. +
1/2 h vorher Mitomycin C i.p. 24 h später Mitomycin C i.d.

KG = rel. Körpergewichtsänderung zum Therapiebeginn, Vol = relative Tumolvolumenänderung zum Therapiebeginn

1 = Kontrolle 2 = Mitomycin C 3 = ^{131}J - MAK - 431/26 4 = ^{131}J - MAK - 431/26 i.T. + 5 = ^{131}J - MAK - 431/26 i.T. +
(2,4 mg/kg KG) i. p. (100 $\mu\text{Ci}/100\text{mm}^3$ i. T.) 1/2 h vorher Mitomycin C i.p. 24 h später Mitomycin C i.p.

Mittelwerte rel. Körpergewichtsänderung mit SD für : L.E. III (PaCa)

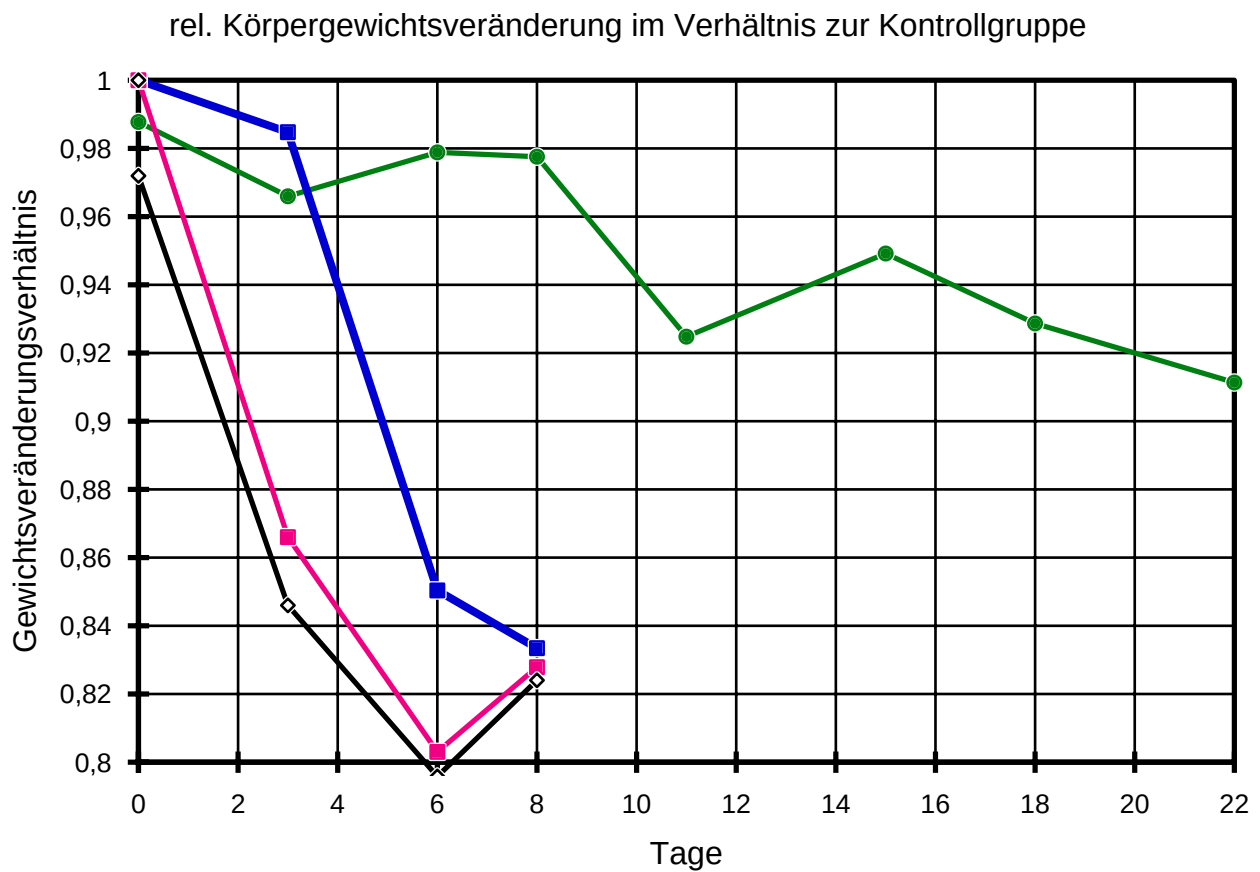
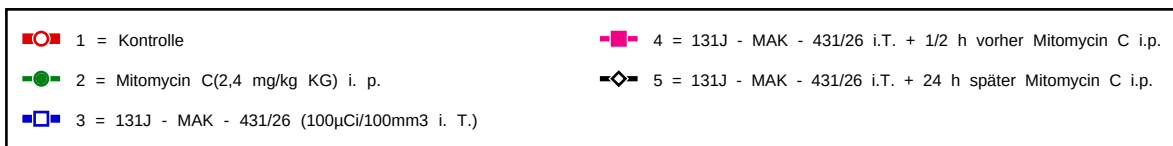
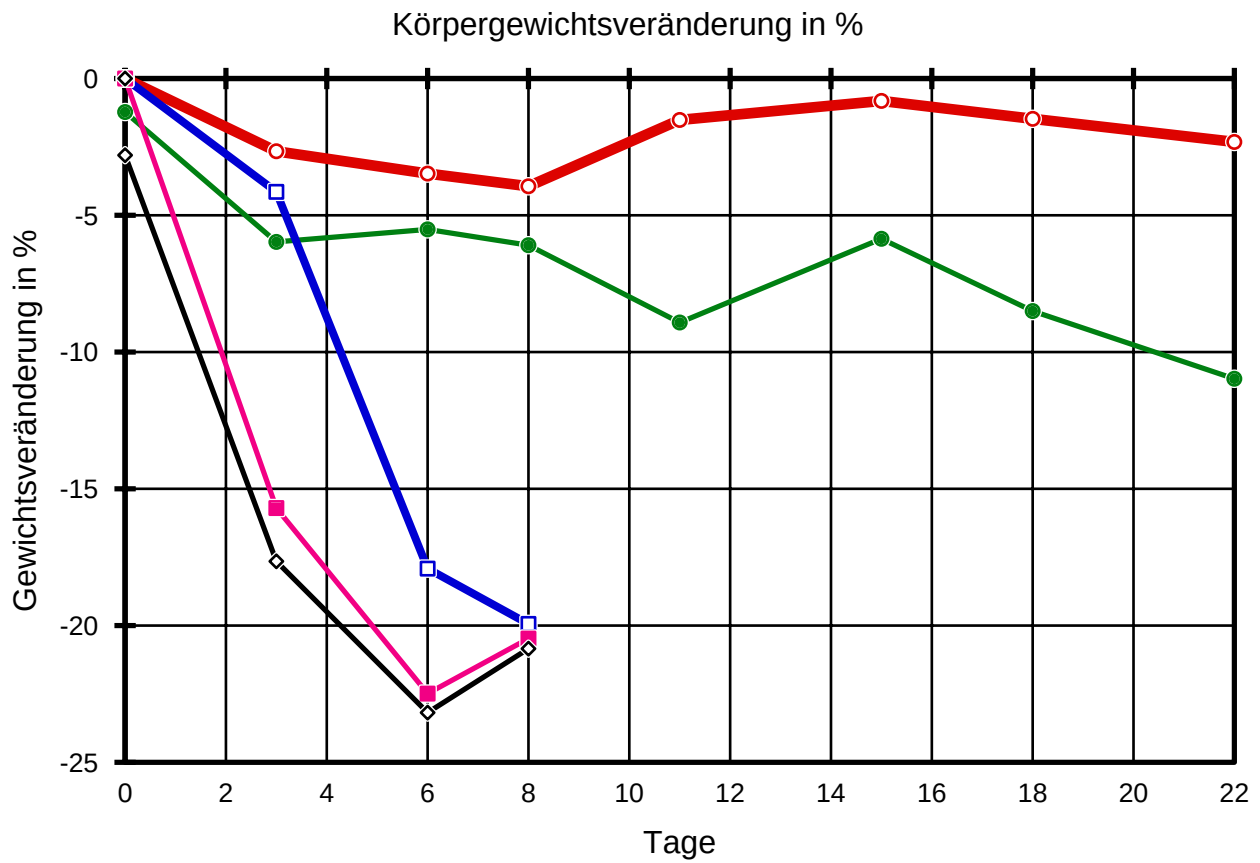
Tag	0	-40	-34	-27	-20	-14	-8	-2	0	3	6	8	11	15	18	22	25	29	31	36	45	52	59						
KG0	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG	KG
1	0	-19	-17	-11	-9	-8	-5	-6	0	-3	-3	-4	-2	-1	-1	-2	-1	-0	-1	-5	-1	-3	-5						
SD.	0	5	6	10	8	8	7	5	0	6	6	6	6	6	6	6	5	7	6	11	7	8	7						
Anz	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	8	8	8						
2	0	-17	-14	-12	-7	-7	-5	-7	-1	-6	-6	-6	-9	-6	-9	-11	-8	-5	-5	-5	-5	-5	-5						
SD.	0	7	8	8	8	7	8	6	4	11	10	12	12	12	11	13	12	13	12	11	6	8	7						
Anz.	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	8	8	8	8	8						
rel.	1.00	1.02	1.03	1.00	1.01	1.02	1.00	0.99	0.99	0.97	0.98	0.98	0.92	0.95	0.93	0.91	0.93	0.95	0.96	1.00	0.97	0.98	0.99						
3	0	-19	-17	-16	-10	-10	-6	-6	0	-4	-18	-20																	
SD.	0	7	5	6	5	5	5	6	0	8	5	5																	
Anz.	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9																	
rel.	1.00	0.99	1.00	0.95	0.99	0.98	0.99	1.00	1.00	0.98	0.85	0.83	1.02	1.01	1.01	1.02	1.01	1.00	1.01	1.06	1.01	1.03	1.05						
4	0	-14	-13	-10	-6	-1	-1	-1	0	-16	-22	-20																	
SD.	0	6	4	5	4	10	5	4	0	6	8	8																	
Anz.	9	9	9	9	9	9	9	9	9	7	7	7																	
rel.	1.00	1.05	1.04	1.02	1.03	1.08	1.04	1.05	1.00	0.87	0.80	0.83	1.02	1.01	1.01	1.02	1.01	1.00	1.01	1.06	1.01	1.03	1.05						
5	0	-17	-16	-14	-9	-9	-7	-6	-3	-18	-23	-21																	
SD.	0	8	8	7	8	7	8	8	8	8	8	10																	
Anz.	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	8	8																	
rel.	1.00	1.02	1.01	0.98	1.00	0.98	0.98	0.99	0.97	0.85	0.80	0.82	1.02	1.01	1.01	1.02	1.01	1.00	1.01	1.06	1.01	1.03	1.05						

1 = Kontrolle

2 = Mitomycin C
(2,4 mg/kg KG) i. p.

3 = ^{131}J - MAK - 431/26
(100 $\mu\text{Ci}/100\text{mm}^3$ i. T.)

4 = ^{131}J - MAK - 431/26 i.T. + 5 = ^{131}J - MAK - 431/26 i.T. +
1/2 h vorher Mitomycin C i.p. 24 h später Mitomycin C i.p.



Mittelwerte Volumenindex mit SD für: L.E. III (PaCa)

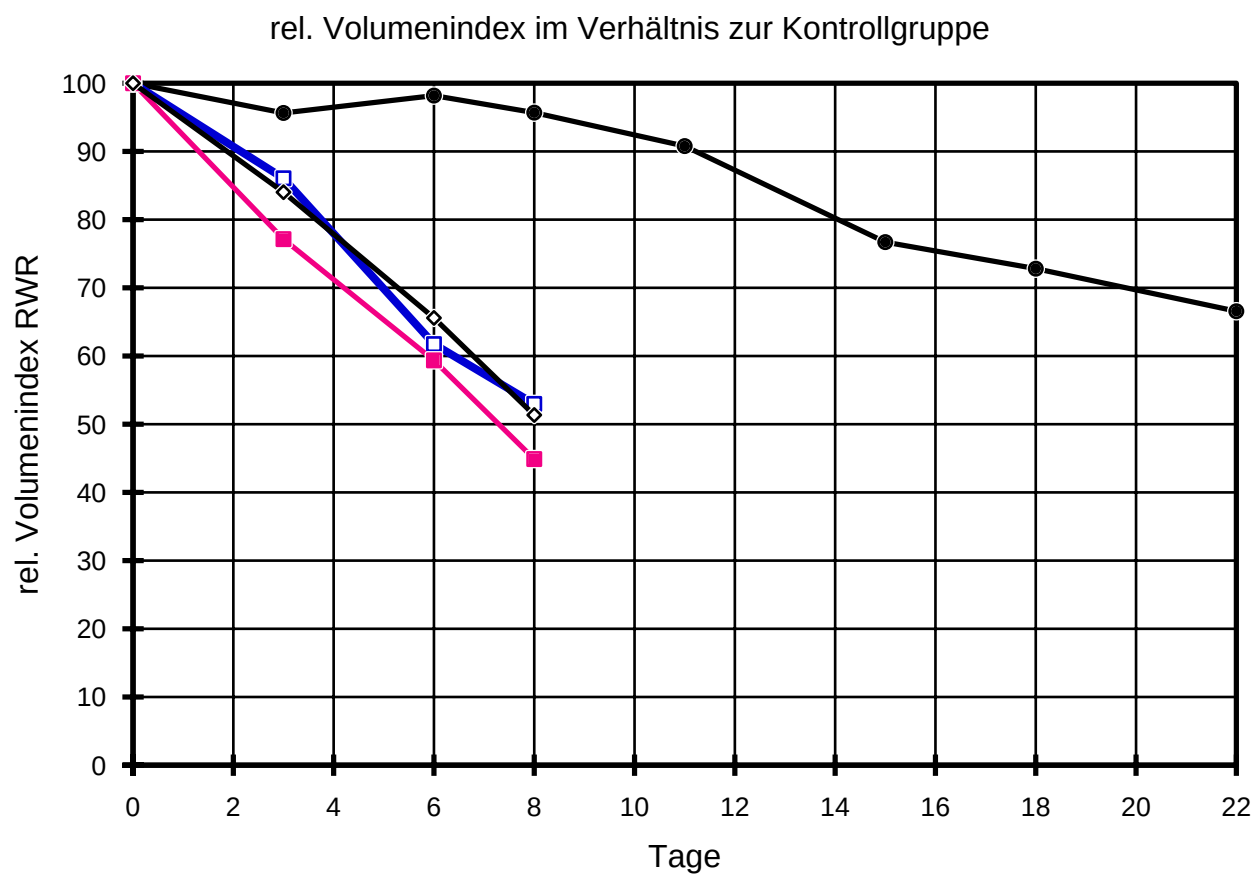
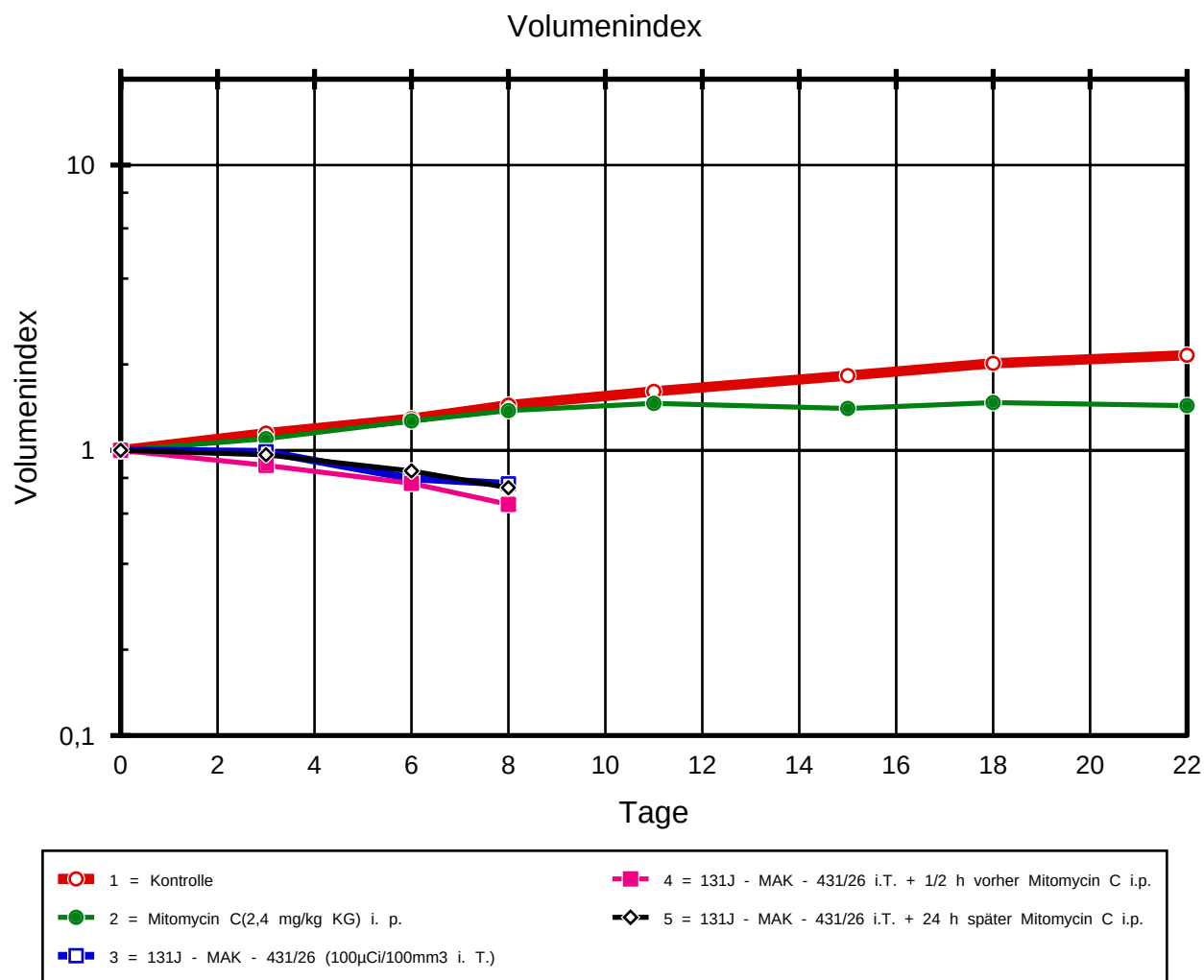
[illegible]

1 = Kontrolle

2 = Mitomycin C
(2,4 mg/kg KG) i. p.

3 = ^{131}J - MAK - 431/26
(100 $\mu\text{Ci}/100\text{mm}^3$ i. T.)

4 = ^{131}J - MAK - 431/26 i.T. + 5 = ^{131}J - MAK - 431/26 i.T. +
1/2 h vorher Mitomycin C i.p. 24 h später Mitomycin C i.p.



KG = Körpergewicht, Vol = Tumolvolumen

(100 μ Ci/100mm³ Tumor)

KG = Körpergewicht, Vol = Tumolvolumen

KG = Körpergewicht, Vol = Tumolvolumen

(100 μ Ci/100mm³ Tumor)

errechnete Werte für Melanom (Kaninchen) I

KG = rel. Körpergewichtsänderung zum Therapiebeginn, Vol = relative Tumolvolumenänderung zum Therapiebeginn

[illegible]

1 = Kontrolle

$$2 = {}^{131}\text{J i.T.}$$

3 = ¹³¹J - MAK - 431/26

4 = ⁹⁰Yttrium

(100 μ Ci/100mm³ Tumor)

(100 μ Ci/100mm³ Tumor)
i.T.

(100 μ Ci/100mm³ Tumor)

KG = rel. Körpergewichtsänderung zum Therapiebeginn, Vol = relative Tumolvolumenänderung zum Therapiebeginn

(100 μ Ci/100mm³ Tumor)

Mittelwerte rel. Körpergewichtsänderung mit SD für : Melanom (Kaninchen) I

[illegible]

1 = Kontrolle

$$2 = {}^{131}\text{J i.T.}$$

(100 μ Ci/100mm³ Tumor)

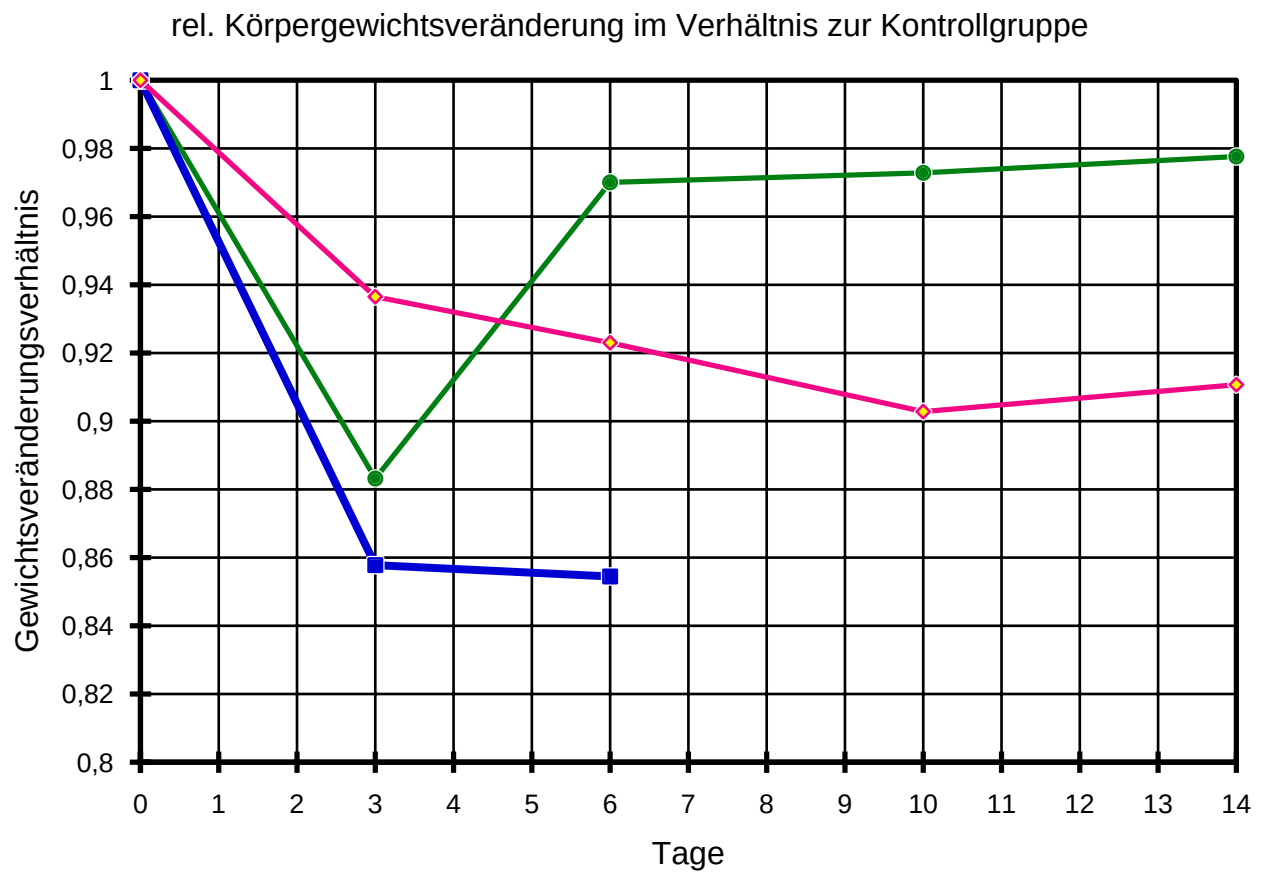
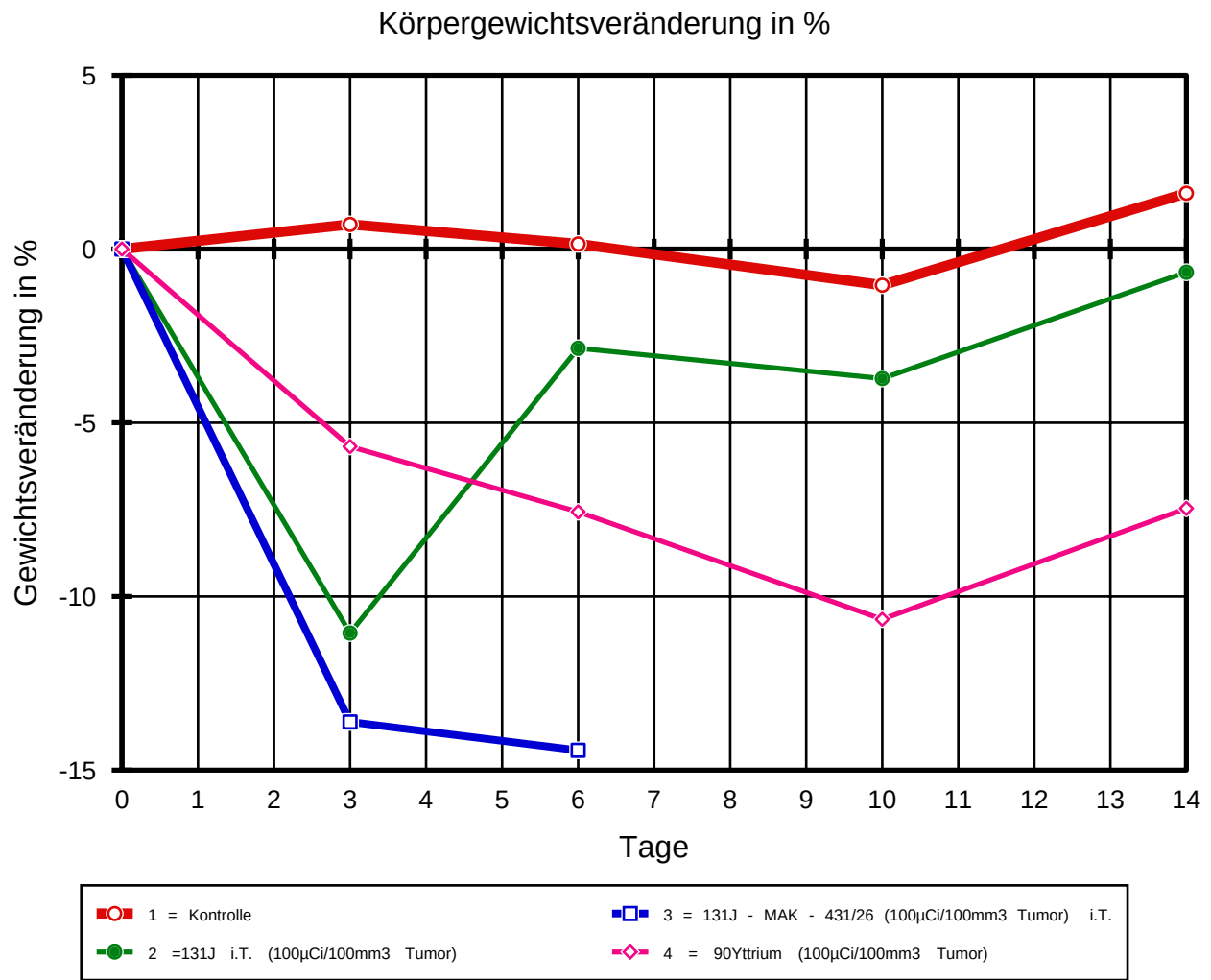
3 = ¹³¹J - MAK - 431/26

(100 μ Ci/100mm³ Tumor) i.T.

4 = $^{90}\text{Yttrium}$

(100 μ Ci/100mm³ Tumor)

Melanom (Kaninchen) I



Mittelwerte Volumenindex mit SD für: Melanom (Kaninchen) I

Tag	0	-41	-36	-30	-22	-15	-7	-3	0	3	6	10	14	17	20	29	36	43	50	56	61	69							
	Vol0	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol	Vol
1	986				0.2	0.3	0.5	0.9	1.0	1.5	2.0	2.6	3.2	4.8	9.6														
SD.	772				0.1	0.0	0.2	0.1	0.0	0.3	0.6	0.3	0.2	0.0	0.0														
2	808				0.2	0.4	0.5	0.8	1.0	1.3	2.2	2.5	2.6	3.8	5.1														
SD.	467				0.0	0.2	0.3	0.0	0.0	0.0	0.3		0.5	0.0	0.0														
RWR					89.0	121.1	102.1	93.7	100.0	83.7	110.7	95.9	81.1	79.3	52.8														
3	451				0.2	0.3	0.6	0.8	1.0	0.9	1.1																		
SD.	88				0.1	0.1	0.3	0.2	0.0	0.2	0.7																		
RWR					94.2	86.3	125.3	92.6	100.0	59.5	53.9																		
4	665				0.1	0.3	0.5	0.7	1.0	1.0	0.7	0.7	0.4	0.4	0.9	1.1	1.4	1.5	2.1	0.5	0.5	0.9							
SD.	508				0.0	0.1	0.2	0.2	0.0	0.1	0.4	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.9	2.3	0.0	0.0	0.0							
RWR					48.1	110.2	102.1	83.7	100.0	64.6	33.0	29.0	13.9	7.6	9.8														

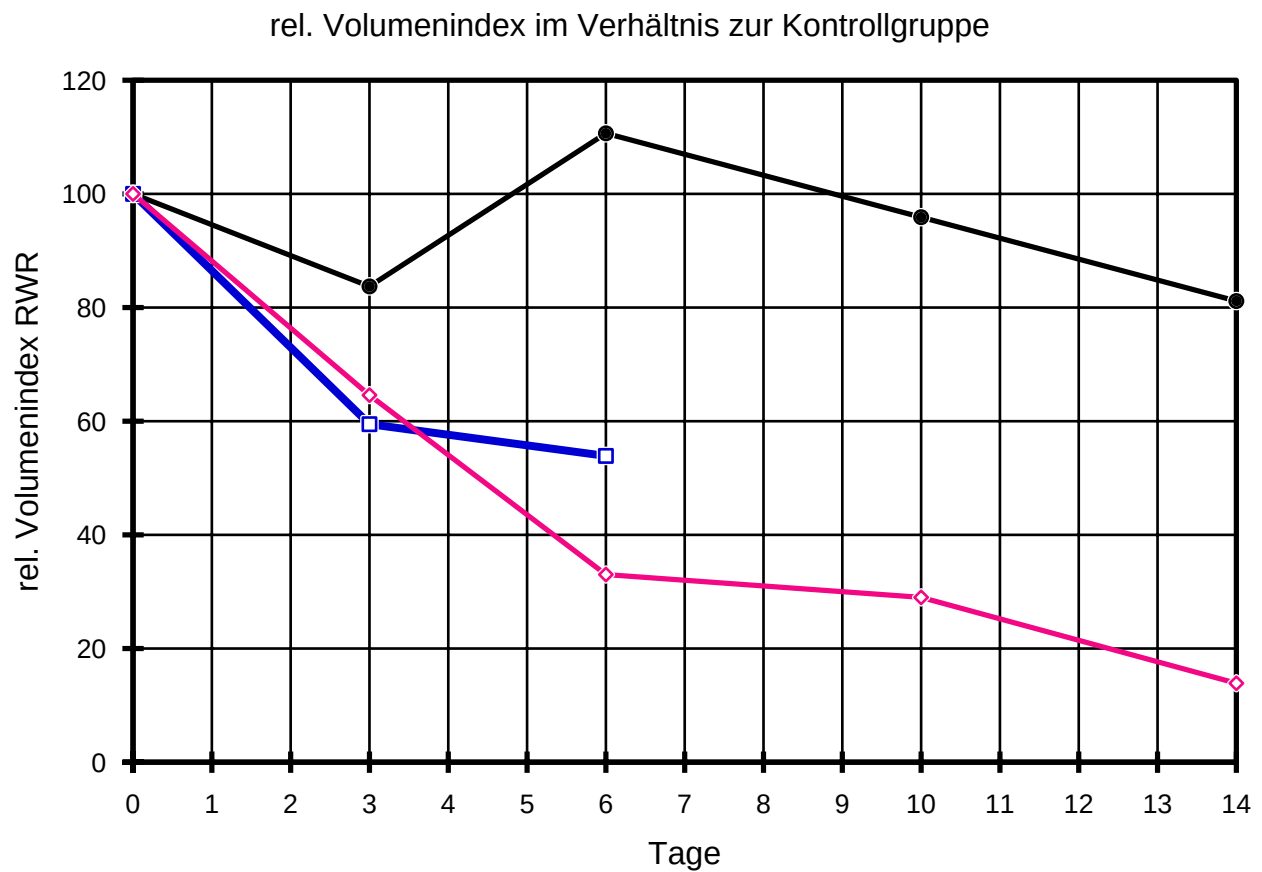
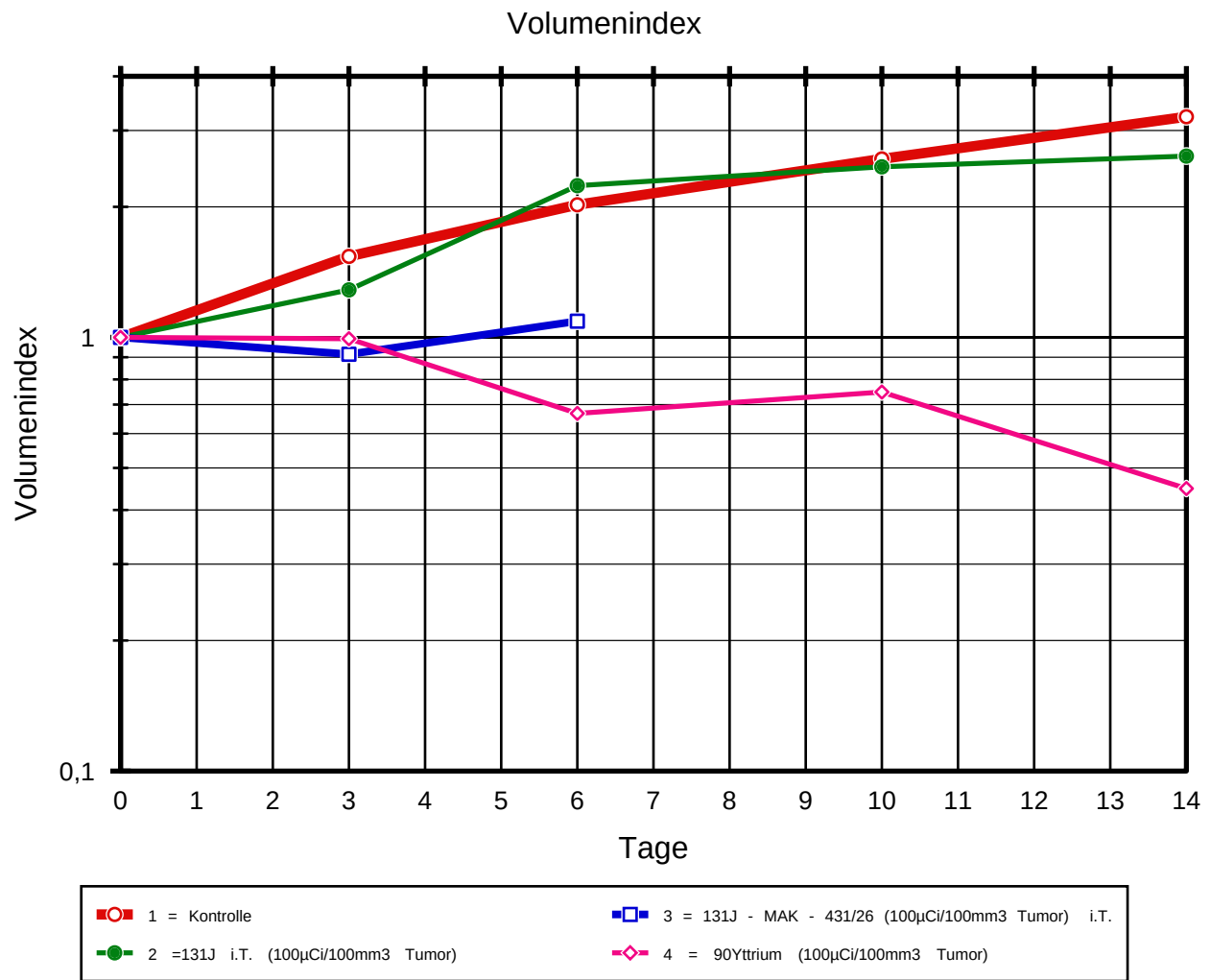
1 = Kontrolle

2 = ¹³¹J i.T.
(100µCi/100mm³ Tumor)

3 = ¹³¹J - MAK - 431/26
(100µCi/100mm³ Tumor) i.T.

4 = ⁹⁰Yttrium
(100µCi/100mm³ Tumor)

Melanom (Kaninchen) I



Anhang B

Zeitlicher Verlauf der intratumoral applizierten Aktivität

(*PaCa = Pankreaskarzinom; CoCa = Kolonkarzinom)

Gesamttabelle	167
Meßreihe S.I. I (PaCa)	168
Meßreihe O.N. I (CoCa)	170
Meßreihe Z.I. I (PaCa)	172
Meßreihe L.E. I (PaCa)	173
Meßreihe L.E. II (PaCa)	174
Meßreihe L.E. III (PaCa)	176

Zeitlicher Verlauf der intratumoral applizierten Aktivität

Gesamttabelle

Versuchsreihe	rel. Aktivität. Tag 1	rel. Aktivität. Tag 6
Gruppe 3		
H.A. I (n=3)	0,36	0,26
L.E. I (n=3)	0,47	0,66
L.E. II (n=3)	0,47	0,66
L.E. III (n=6)	0,39	0,33
O.N. I (n=4)	0,23	0,36
S.I. I (n=4)	0,70	0,77
Z.I. (n=8)	0,36	0,38
Mittelwert	0,43	0,49
SD	0,15	0,20
Gruppe 4		
O.N. I (n=4)	0,21	0,26
L.E. II (n=8)	0,49	0,40
S.I. I (n=5)	0,34	0,44
Mittelwert	0,35	0,37
SD	0,14	0,09
Gruppe 5		
H.A. I (n=4)	0,30	0,24
L.E. I (n=3)	0,50	0,88
L.E. II (n=9)	0,38	0,27
O.N. I (n=4)	0,20	0,26
S.I. I (n=5)	0,42	0,48
Mittelwert	0,36	0,43
SD	0,11	0,27

zeitlicher Verlauf der intratumoral applizierten Aktivität für Meßreihe S.I. I (PaCA)

^{131}J - MAK - 431/26 (100 $\mu\text{Ci}/100\text{mm}^3$ i. T.)

(A. T. = Aktivität Tumor, A. R. = Aktivität restliche Maus, rel. A. = relative Aktivität)

Code	Tage	0	1	2	4	6
1856	A.R.	4637	3140	2673	1412	1061
	A.T.	3531	414	334	177	139
	rel. A.	1,00	0,17	0,16	0,16	0,17
1861	A.R.	32981	8125	11253	5655	4025
	A.T.	8809	3575	2842	1607	1329
	rel. A.	1,00	1,65	0,95	1,06	1,24
1863	A.R.	6378	4580	3929	2102	1602
	A.T.	2794	1315	1005	479	385
	rel. A.	1,00	0,66	0,58	0,52	0,55
1865	A.R.	9341	3351	1730	326	170
	A.T.	3965	452	258	108	82
	rel. A.	1,00	0,32	0,35	0,78	1,14
	MW rel. A	1,00	0,70	0,51	0,63	0,77
	SD	0,00	0,66	0,34	0,38	0,50

zeitlicher Verlauf der intratumoral applizierten Aktivität für Meßreihe S.I. I (PaCA)

^{131}J - MAK - 431/26 i.T. + 1/2 h früher Mitomycin C i.p.

(A. T. = Aktivität Tumor, A. R. = Aktivität restliche Maus, rel. A. = relative Aktivität)

Code	Tage	0	1	2	4	6
1859	A.R.	6703	4496	3891	1885	
	A.T.	2331	585	545	271	
	rel. A.	1,00	0,37	0,40	0,41	
1852	A.R.	23674	4976	12437	6016	4331
	A.T.	9142	457	4053	2446	2214
	rel. A.	1,00	0,24	0,84	1,05	1,32
1864	A.R.	14760	10160	8510	4648	3416
	A.T.	6427	2622	1913	1173	925
	rel. A.	1,00	0,59	0,52	0,58	0,62
1846	A.R.	7667	5036	3972	1854	1302
	A.T.	4169	624	528	221	191
	rel. A.	1,00	0,23	0,24	0,22	0,27
1848	A.R.	3543	2398	1860	849	
	A.T.	1526	253	201	126	
	rel. A.	1,00	0,24	0,25	0,34	
	MW rel. A	1,00	0,34	0,45	0,52	0,74
	SD	0,00	0,16	0,25	0,32	0,54

zeitlicher Verlauf der intratumoral applizierten Aktivität für Meßreihe S.I. I (PaCA)

¹³¹J - MAK - 431/26 i.T. + 24 h später Mitomycin C i.p.

(A. T. = Aktivität Tumor, A. R. = Aktivität restliche Maus, rel. A. = relative Aktivität)

Code	Tage	0	1	2	4	6
1851	A.R.	11300	13682	5578	2414	1717
	A.T.	8042	4617	1004	516	361
	rel. A.	1,00	0,47	0,25	0,30	0,30
1850	A.R.	15714	10615	8475	4180	2926
	A.T.	5159	1415	1356	851	662
	rel. A.	1,00	0,41	0,49	0,62	0,69
1869	A.R.	19424	13733	11732	6143	4549
	A.T.	11968	4476	3169	2143	1784
	rel. A.	1,00	0,53	0,44	0,57	0,64
1855	A.R.	5264	3407	2848	1433	1019
	A.T.	1462	464	356	216	169
	rel. A.	1,00	0,49	0,45	0,54	0,60
1857	A.R.	3138	2034	1612	755	567
	A.T.	2013	276	157	76	71
	rel. A.	1,00	0,21	0,15	0,16	0,20
	MW rel. A	1,00	0,42	0,36	0,44	0,48
	SD	0,00	0,13	0,15	0,20	0,22

zeitlicher Verlauf der intratumoral applizierten Aktivität für Meßreihe O.N. I (CoCa)

^{131}J - MAK - 431/26 ($100\mu\text{Ci}/100\text{mm}^3$ i. T.)

(A. T. = Aktivität Tumor, A. R. = Aktivität restliche Maus, rel. A. = relative Aktivität)

Code	Tag	SD	1	2	3	7
1916	A.R.	42629	26064	11933	6705	1871
	A.T.	25705	4333	1836	1021	402
	rel. A.	1,00	0,28	0,26	0,25	0,36
1914	A.R.	31093	18227	8709	5277	
	A.T.	18923	2447	1253	643	
	rel. A.	1,00	0,22	0,24	0,20	
1936	A.R.	25279	15304	7148	4890	
	A.T.	16135	2059	1098	676	
	rel. A.	1,00	0,21	0,24	0,22	
1930	A.R.	62334	31846			
	A.T.	37184	4374			
	rel. A.	1,00	0,23			
	MW rel. A	1,00	0,23	0,24	0,22	0,36
	Fehler	SD	0,03	0,01	0,03	

zeitlicher Verlauf der intratumoral applizierten Aktivität für Meßreihe O.N. I (CoCa)

^{131}J - MAK - 431/26 i.T. + 1/2 h früher Mitomycin C i.p.

(A. T. = Aktivität Tumor, A. R. = Aktivität restliche Maus, rel. A. = relative Aktivität)

Code	Tag	SD	1	2	3	7
1932	A.R.	28644	14950	6533	3949	
	A.T.	18324	2669	1162	794	
	rel. A.	1,00	0,28	0,28	0,31	
1918	A.R.	39560	21003	9832	5182	1536
	A.T.	34022	2409	1343	988	340
	rel. A.	1,00	0,13	0,16	0,22	0,26
1913	A.R.	34096	18243	8200	4545	1093
	A.T.	22719	3234	1415	826	192
	rel. A.	1,00	0,27	0,26	0,27	0,26
1924	A.R.	55350	32565	16206	8453	2143
	A.T.	36219	3686	2917	1937	378
	rel. A.	1,00	0,17	0,28	0,35	0,27
	MW rel. A	1,00	0,21	0,24	0,29	0,26
	Fehler	SD	0,07	0,06	0,06	0,01

zeitlicher Verlauf der intratumoral applizierten Aktivität für Meßreihe O.N. I (CoCa)

^{131}J - MAK - 431/26 i.T. + 24 h später Mitomycin C i.p.

(A. T. = Aktivität Tumor, A. R. = Aktivität restliche Maus, rel. A. = relative Aktivität)

Code	Tage	SD	1	2	3	7
1926	A.R.	39914	24460	11611,2	7324,8	2586,6
	A.T.	28187,7	3710,8	1701,4	1212,8	581
	rel. A.	1,00	0,21	0,21	0,23	0,32
1922	A.R.	22489	11730,2	5175	3437	812
	A.T.	15370	1546	699	439	119
	rel. A.	1,00	0,19	0,20	0,19	0,21
1935	A.R.	36886	19678	9106	5958	
	A.T.	24167	2894	1180	1135	
	rel. A.	1,00	0,22	0,20	0,29	
1915	A.R.	41870	24656	11512	7491	2425
	A.T.	30656	2753	1575	1146	423
	rel. A.	1,00	0,15	0,19	0,21	0,24
	MW rel. A	1,00	0,20	0,20	0,23	0,26
	Fehler	SD	0,03	0,01	0,04	0,05

zeitlicher Verlauf der intratumoral applizierten Aktivität für Meßreihe Z.I. I

^{131}J - MAK - 431/26 (100 $\mu\text{Ci}/100\text{mm}^3$ i. T.)

(A. T. = Aktivität Tumor, A. R. = Aktivität restliche Maus, rel. A. = relative Aktivität)

Code	Tage	0	1	2	4	6	14
86	A.R.	10147	8176	6681	4515	2544	
	A.T.	7138	2080	1491	953	520	
	rel. A.	1,00	0,36	0,32	0,30	0,29	
79	A.R.	20385	11834				
	A.T.	13047	2760				
	rel. A.	1,00	0,36				
102	A.R.	12553	10621	8137	5136	2918	
	A.T.	8463	2559	1608	1031	622	
	rel. A.	1,00	0,36	0,29	0,30	0,32	
90	A.R.	17265	14088	11812	5827	5104	
	A.T.	12255	2395	1845	1050	758	
	rel. A.	1,00	0,24	0,22	0,25	0,21	
100	A.R.	46235	30422	20211	11797	6078	
	A.T.	26241	8013	5487	3798	2456	
	rel. A.	1,00	0,46	0,48	0,57	0,71	
99	A.R.	38731	26681				
	A.T.	24428	5480				
	rel. A.	1,00	0,33				
70	A.R.	22836	18846	13746	9190	5339	
	A.T.	15726	3943	2351	1855	1173	
	rel. A.	1,00	0,30	0,25	0,29	0,32	
93	A.R.	46571	32007		19966	11551	6030
	A.T.	25552	7893		4313	2633	1482
	rel. A.	1,00	0,45		0,39	0,42	0,45
	MW rel. A	1,00	0,36	0,31	0,35	0,38	0,45
	SD	0,00	0,07	0,10	0,12	0,18	

zeitlicher Verlauf der intratumoral applizierten Aktivität für Meßreihe L.E. I

^{131}J - MAK - 431/26 ($100\mu\text{Ci}/100\text{mm}^3$ i. T.)

(A. T. = Aktivität Tumor, A. R. = Aktivität restliche Maus, rel. A. = relative Aktivität)

Code	Tage	0	1	2	6	8
1896	A.R.	38033	7711	18302	5742	3311
	A.T.	24181	1756	4597	1684	994
	rel. A.	1,00	0,36	0,40	0,46	0,47
1904	A.R.	21749	4328	11361		2401
	A.T.	11279	1234	3623		927
	rel. A.	1,00	0,55	0,61		0,74
1903	A.R.	38037	6652	17129	5779	3799
	A.T.	20475	1844	5040	2080	1550
	rel. A.	1,00	0,51	0,55	0,67	0,76
	MW rel.A.	1,00	0,47	0,52	0,56	0,66
	SD	0,00	0,10	0,11	0,15	0,16

zeitlicher Verlauf der intratumoral applizierten Aktivität für Meßreihe L.E. I

^{131}J - MAK - 431/26 i.T. + 24 h später Mitomycin C i.p.

(A. T. = Aktivität Tumor, A. R. = Aktivität restliche Maus, rel. A. = relative Aktivität)

Code	Tage	0	1	2	6	8
1901	A.R.	22370	4690	6253	4930	
	A.T.	13364	873	2157	900	
	rel. A.	1,00	0,31	0,58	0,31	
1906	A.R.	40534	4843	20649	7376	4513
	A.T.	12741	1082	5299	1984	1255
	rel. A.	1,00	0,71	0,82	0,86	0,88
1888	A.R.	34372	5458	14571	6365	4607
	A.T.	19975	1503	5598	3094	2345
	rel. A.	1,00	0,47	0,66	0,84	0,88
	MW rel.A.	1,00	0,50	0,68	0,67	0,88
	SD	0,00	0,20	0,12	0,31	0,01

zeitlicher Verlauf der intratumoral applizierten Aktivität für Meßreihe L.E. II

^{131}J - MAK - 431/26 ($100\mu\text{Ci}/100\text{mm}^3$ i. T.)

(A. T. = Aktivität Tumor, A. R. = Aktivität restliche Maus, rel. A. = relative Aktivität)

Code	Tage	0	1	2	4	6
767	A.R.	7553	17582	13216	6416,28	437,5
	A.T.	4028,45	5047,52	3450,773	1464	91,62
	rel. A.	1,00	0,36	0,40	0,46	0,47
764	A.R.	21749	4328	11361		2401
	A.T.	11279	1234	3623		927
	rel. A.	1,00	0,55	0,61		0,74
1903	A.R.	3956,5	10350	7705,6	4206,2	
	A.T.	2248,8	2460,8	1722,9	916,9	
	rel. A.	1,00	0,51	0,55	0,67	0,76
	MW rel. A	1,00	0,47	0,52	0,56	0,66
	SD	0,00	0,10	0,11	0,15	0,16

zeitlicher Verlauf der intratumoral applizierten Aktivität für Meßreihe L.E. II

^{131}J - MAK - 431/26 i.T. + 1/2 h früher Mitomycin C i.p.

(A. T. = Aktivität Tumor, A. R. = Aktivität restliche Maus, rel. A. = relative Aktivität)

Code	Tage	0	1	2	4	6
784	A.R.	5734	13994	9402	4932	216
	A.T.	3051	4361	2909	1661	61
	rel. A.	1,00	0,59	0,58	0,63	0,53
757	A.R.	4371	10456	7418	4807	280
	A.T.	2249	2467	1293	776	41
	rel. A.	1,00	0,46	0,34	0,31	0,28
755	A.R.	6004	16008	9028	4733	255
	A.T.	2923	4060	2297	1015	48
	rel. A.	1,00	0,52	0,52	0,44	0,39
765	A.R.	5956	16009	11764	10040	399
	A.T.	2983	4120	2716	2509	76
	rel. A.	1,00	0,51	0,46	0,50	0,38
768	A.R.	22370	4690	6253	4930	
	A.T.	13364	873	2157	900	
	rel. A.	1,00	0,31	0,58	0,31	
765	A.R.	22370	4690	6253	4930	
	A.T.	13364	873	2157	900	
	rel. A.	1,00	0,31	0,58	0,31	
768	A.R.	5197	13760	9227	5641	
	A.T.	2341	3401	1967	1043	
	rel. A.	1,00	0,55	0,47	0,41	
780	A.R.	4496	10344	6756	3632	208
	A.T.	2260	3305	1969	1077	42
	rel. A.	1,00	0,64	0,58	0,59	0,40
	MW rel. A	1,00	0,49	0,51	0,44	0,40
	SD	0,00	0,12	0,09	0,13	0,09

zeitlicher Verlauf der intratumoral applizierten Aktivität für Meßreihe L.E. II

¹³¹J - MAK - 431/26 i.T. + 24 h später Mitomycin C i.p.

(A. T. = Aktivität Tumor, A. R. = Aktivität restliche Maus, rel. A. = relative Aktivität)

Code	Tag	0	1	2	4	6
777	A.R.	9411	23173	14979	8736	388
	A.T.	2575	5404	3655	2073	83
	rel. A.	1,00	0,85	0,89	0,87	0,78
776	A.R.	11436	25657	18003	6989	510
	A.T.	5835	7245	4570	1517	109
	rel. A.	1,00	0,55	0,50	0,43	0,42
763	A.R.	5836		7551	3718	
	A.T.	3020		1282	650	
	rel. A.	1,00		0,33	0,34	
754	A.R.	5286	12959	9141	6572	356
	A.T.	2926	2486	1719	1058	47
	rel. A.	1,00	0,35	0,34	0,29	0,24
760	A.R.	3235	9067	6871	4705	279
	A.T.	1738	2330	1696	947	47
	rel. A.	1,00	0,48	0,46	0,37	0,31
781	A.R.	8280	17754	11451	7924	362
	A.T.	4140	4001	2662	1650	63
	rel. A.	1,00	0,45	0,46	0,42	0,35
782	A.R.	5509	12238	8045	5928	
	A.T.	2625	1573	1131	749	
	rel. A.	1,00	0,27	0,30	0,27	
796	A.R.	4368	10632	7563	5418	
	A.T.	2193	2628	1893	1264	
	rel. A.	1,00	0,49	0,50	0,46	
770	A.R.	3759	8395	5793	4553	316
	A.T.	2251	1193	863	703	36
	rel. A.	1,00	0,24	0,25	0,26	0,19
	MW rel. A	1,00	0,38	0,38	0,34	0,27
	SD	0,00	0,11	0,10	0,08	0,07

zeitlicher Verlauf der intratumoral applizierten Aktivität für Meßreihe L.E. III

¹³¹J - MAK - 431/26 (100µCi/100mm³ i. T.)

(A. T. = Aktivität Tumor, A. R. = Aktivität restliche Maus, rel. A. = relative Aktivität)

Code	Tage	0	1	2	4	6
790	A.R.	4331	9593	6378	2956	178
	A.T.	2137	2013	1241	576	33
	rel. A.	1,00	0,43	0,39	0,39	0,38
789	A.R.	9880	18888	12633	6006	302
	A.T.	4587	3487	2346	753	53
	rel. A.	1,00	0,40	0,40	0,27	0,38
786	A.R.	4362				
	A.T.	2124				
	rel. A.	1,00				
771	A.R.	3425	6742	4676	2173	104
	A.T.	1948	978	732	356	12
	rel. A.	1,00	0,26	0,28	0,29	0,20
783	A.R.	13700	30873	20491	9351	510
	A.T.	6938	6493	4067	1357	65
	rel. A.	1,00	0,42	0,39	0,29	0,25
792	A.R.	9853	25522	17976	8415	515
	A.T.	4437	5120	3470	1544	98
	rel. A.	1,00	0,45	0,43	0,41	0,42
	MW rel. A	1,00	0,39	0,38	0,33	0,33
	SD	0,00	0,08	0,06	0,07	0,09

Anhang C

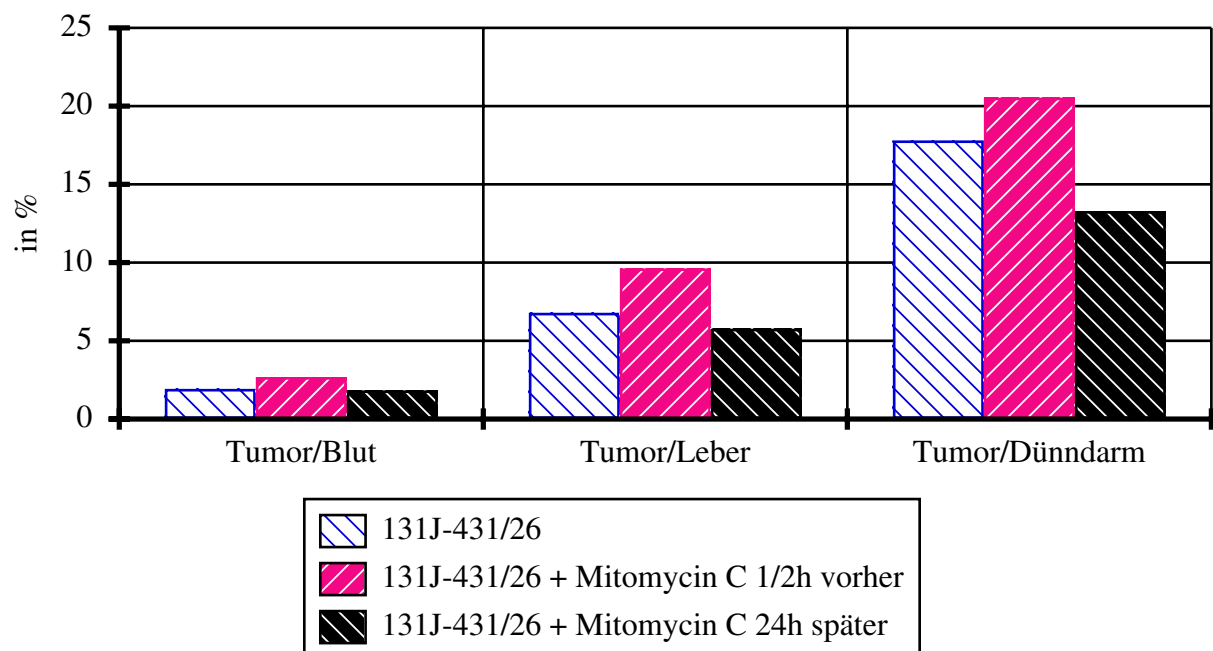
Tumor / Blut / Organrelation

Gesamauswertung	178
Meßreihe S.I. I (PaCa)	179
Meßreihe O.N. I (CoCa)	180
Meßreihe H.A. I (PaCa)	181
Meßreihe H.A. II (PaCa)	182
Meßreihe Z.I. I (PaCa)	183
Meßreihe L.E. I (PaCa)	184
Meßreihe L.E. II (PaCa)	185

Tumor / Blut / Organrelationen: Gesamtauswertung

Reihe	Tumor/ Blut	Tumor/ Leber	Tumor/ Dünndarm	Leber/Blut	Dünndarm/Blut
H.A. I	0,99	2,82	8,99	35,2%	11,0%
H.A II	1,25	3,02	7,42	41,4%	16,9%
LE. I	2,76	10,49	22,29	26,3%	12,4%
L.E.II	2,63	10,09	24,34	26,1%	10,8%
O.N.	1,37	5,07	10,31	27,0%	13,3%
S.I.	3,73	10,06	23,69	37,1%	15,8%
Z.I.	3,26	14,40	40,17	22,7%	8,1%
M.Wert	2,29	7,99	19,60	30,8%	12,6%
SD	1,08	4,40	11,67	7,0%	3,0%
H.A. I					
H.A II	1,25	3,86	8,78	32,5%	14,3%
LE. I					
L.E.II	4,95	20,32	42,38	24,4%	11,7%
O.N.	1,22	4,77	12,61	25,5%	9,6%
S.I.	4,07	25,03	31,20	16,3%	13,1%
Z.I.	3,75	18,25	36,29	20,6%	10,3%
M.Wert	3,05	14,45	26,25	23,8%	11,8%
SD	1,71	9,58	14,81	6,0%	1,9%
H.A. I	1,33	1,65	5,76	80,6%	23,1%
H.A II	0,89	2,67	6,72	33,5%	13,3%
LE. I	3,52	10,69	19,49	32,9%	18,1%
L.E.II	3,04	10,47	27,30	29,0%	11,1%
O.N.	1,00	3,85	9,77	26,0%	10,3%
S.I.	3,80	15,94	28,75	23,8%	13,2%
Z.I.	1,25	8,76	14,18	14,3%	8,8%
M.Wert	2,12	7,72	16,00	34,3%	14,0%
SD	1,28	5,20	9,45	21,4%	5,0%

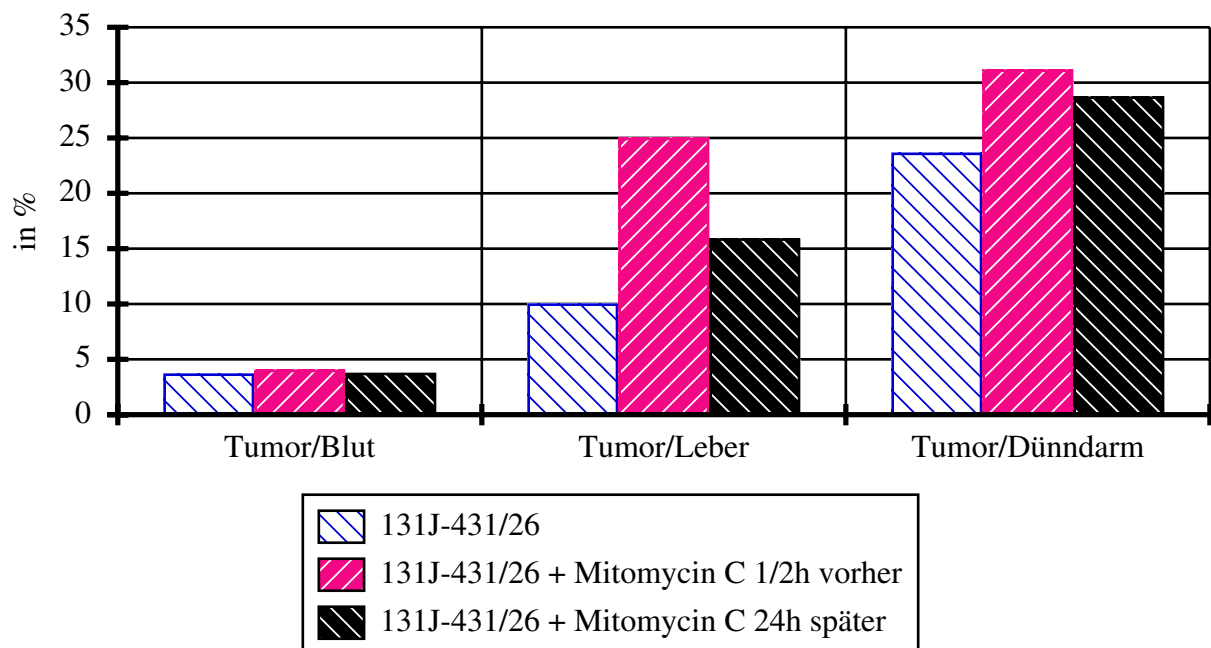
Tumor / Organ Relationen: Gesamtauswertung



Tumor / Blut / Organrelationen: für S.I. I

Code	cpm/g Tumor	cpm/g Blut	cpm/g Leber	cpm/g Dünndarm	Tumor/ Blut	Tumor/ Leber	Tumor/ Dünndarm
1861	11692134	1934383	1283158	470713	6,04	9,11	24,84
1865	2016178	31241	12149	5848	64,54	165,95	344,76
1863	5591682	1493777	381310	170784	3,74	14,66	32,74
1856	1961788	1390921	306176	145509	1,41	6,41	13,48
MWert	5315446	1212581	495698	198214	3,73	10,06	23,69
SD	4577869	822078	548609	195611	2,32	4,21	9,68
1852	7814018	1950876	394656	202725	4,01	19,80	38,54
1846	23200700	1386678	245506	143179	16,73	94,50	162,04
1859	6391418	1024216	236503	121697	6,24	27,02	52,52
1848	1031354	613277	112552	90020	1,68	9,16	11,46
1864	11413886	2613573	258526	512706	4,37	44,15	22,26
MWert	9970275	1517724	249549	214065	4,07	25,03	31,20
SD	8283872	785375	100114	171944	1,87	14,70	18,06
1869	8340523	2527970	725726	295207	3,30	11,49	28,25
1850	9818988	2773653	584607	314654	3,54	16,80	31,21
1851	7597431	1372325	292154	201241	5,54	26,00	37,75
1855	1853057	893042	126730	65753	2,07	14,62	28,18
1857	2439354	537292	226087	132758	4,54	10,79	18,37
MWert	6009871	1620856	391061	201923	3,80	15,94	28,75
SD	3622477	989620	253146	105755	1,31	6,13	6,99

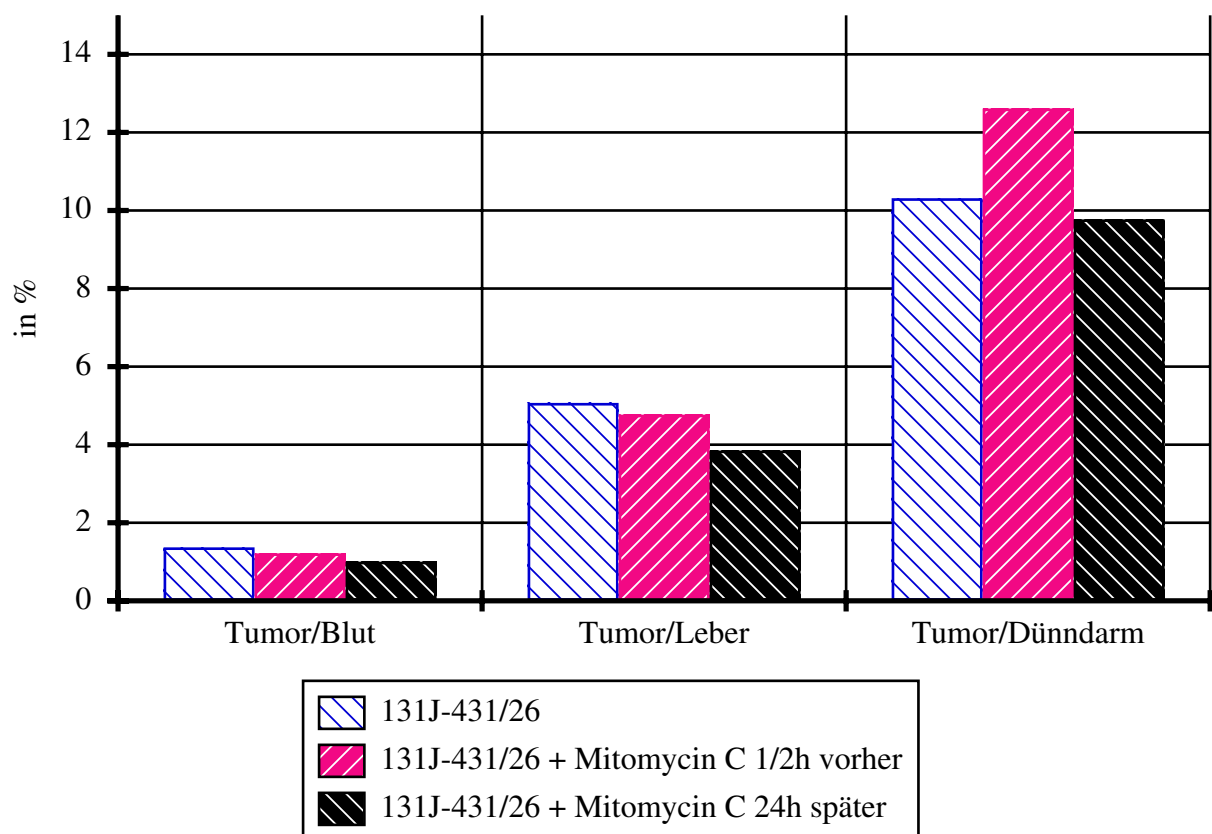
Tumor / Organ Relationen für S.



Tumor / Blut / Organrelationen für O.N. I

Code	cpm/g Tumor	cpm/g Blut	cpm/g Leber	cpm/g Dünndarm	Tumor/ Blut	Tumor/ Leber	Tumor/ Dünndarm
1916	1259892	862097	240481	128072	1,46	5,24	9,84
1914	944315	917398	286131	122751	1,03	3,30	7,69
1936	1541715	952645	231076	114944	1,62	6,67	13,41
MWert	1248641	910713	252563	121922	1,37	5,07	10,31
SD	298859	45643	29449	6603	0,31	1,69	2,89
1918	1415661	631551	164470	61065	2,24	8,61	23,18
1913	145837	769519	156828	71487	0,19	0,93	2,04
MWert	780749	700535	160649	66276	1,22	4,77	12,61
SD	897901	97558	5404	7369	1,45	5,43	14,95
1922	568438	534401	154114	75456	1,06	3,69	7,53
1915	1956038	1462121	319159	119700	1,34	6,13	16,34
1926	733006	1212538	423316	134697	0,60	1,73	5,44
MWert	1344522	1337330	371238	127199	1,00	3,85	9,77
SD	864814	176482	73650	10604	0,37	2,20	5,78

Tumor / Organ Relationen für O.

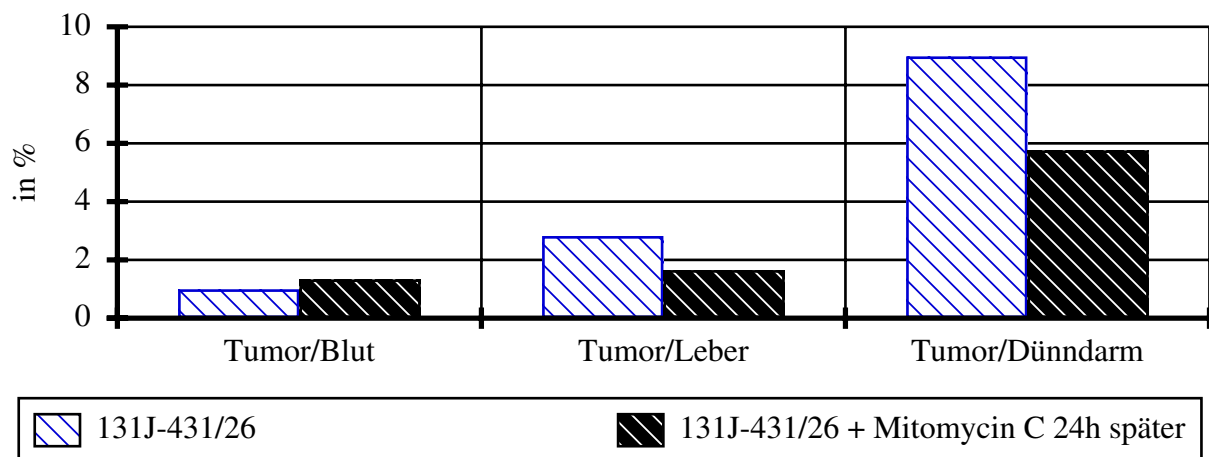


Tumor / Blut / Organrelationen für H.A. I (PaCa)

3 = ^{131}J -431/26, 5 = ^{131}J -431/26 + Mitomycin C 24 h später

Code	cpm/g Tumor	cpm/g Blut	cpm/g Leber	cpm/g Dünndarm	Tumor/ Blut	Tumor/ Leber	Tumor/ Dünndarm
2124	2936007	307938	1006094	431686	0,95	2,92	6,48
2138	1455971	1651810	682856	159863	0,88	2,13	9,10
2122	2905510	1488124	494503	140915	1,75	5,27	18,48
2133	519977	1321952	540350	275365	0,39	0,96	1,88
MWert	1954366	1192456	680951	251957	0,99	2,82	8,99
SD	1179571	604860	231123	133744	0,56	1,82	7,00
2139	1613207	379661	12022	48332	4,24	134,19	33,38
2127	855789	1618365	700512	247071	0,52	1,22	3,46
2134	1400957	1872166	595871	256643	0,75	2,35	5,46
2131	1611096	3806256	1260667	348975	0,42	1,27	4,91
2119	3732802	5133741	2112446	564022	0,72	1,76	6,61
MWert	1842770	2562038	936304	293009	1,33	1,65	5,76
SD	1100900	1890168	792829	187003	1,63	0,53	1,20

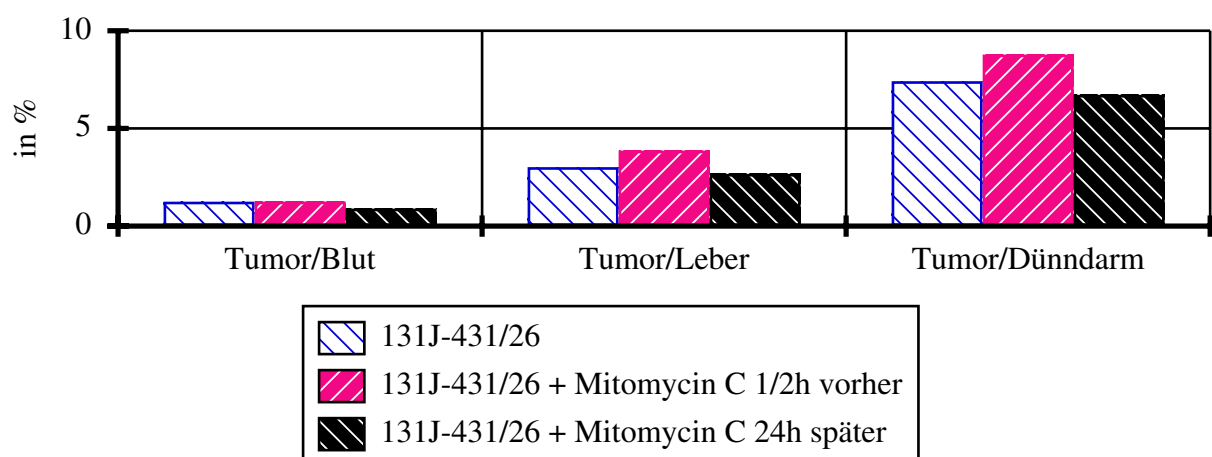
Tumor / Organ Relationen für H.A. I



Tumor / Blut / Organrelationen für H.A. II (PaCa)

Code	cpm/g Tumor	cpm/g Blut	cpm/g Leber	cpm/g Dünndarm	Tumor/ Blut	Tumor/ Leber	Tumor/ Dünndarm
73	5324958	6086339	3061983	880767	0,87	1,74	6,04
65	3509188	2445610	937139	566910	1,44	3,74	6,19
70	4721444	2747060	1007486	478796	1,72	4,68	9,86
52	741996	742035	558032	547984	1,00	2,24	10,48
44	2176936	1776964	808661	481827	1,22	2,69	4,52
MWert	3294904	2759602	1274660	591257	1,25	3,02	7,42
SD	1868773	2012590	1013723	166511	0,34	1,19	2,61
17	2154515	1548467	564635	237209	1,39	3,81	9,08
67	4879923	3913774	1175486	659240	1,25	4,15	7,40
59	3732232	3280900	1309453	516261	1,14	2,85	7,23
55	4257759	3947500	1074374	408257	1,08	3,96	10,42
93	4883163	3455447	1076499	500668	1,41	4,54	9,76
MWert	3981518	3229218	1040089	464327	1,25	3,86	8,78
SD	1128770	982767	282598	155512	0,15	0,63	1,42
31	1996100	2228724	722142	339947	0,89	2,76	5,87
46	1901005	3134429	862306	365512	0,60	2,20	5,20
40	2475332	3023109	1008918	383103	0,82	2,45	6,46
61	4304185	7276074	2159775	1326178	0,59	1,99	3,24
57	2340961	1485708	590718	182767	1,57	3,96	12,81
MWert	2603517	3429609	1068772	519501	0,89	2,67	6,72
SD	979811	2251030	629521	457896	0,40	0,78	3,62

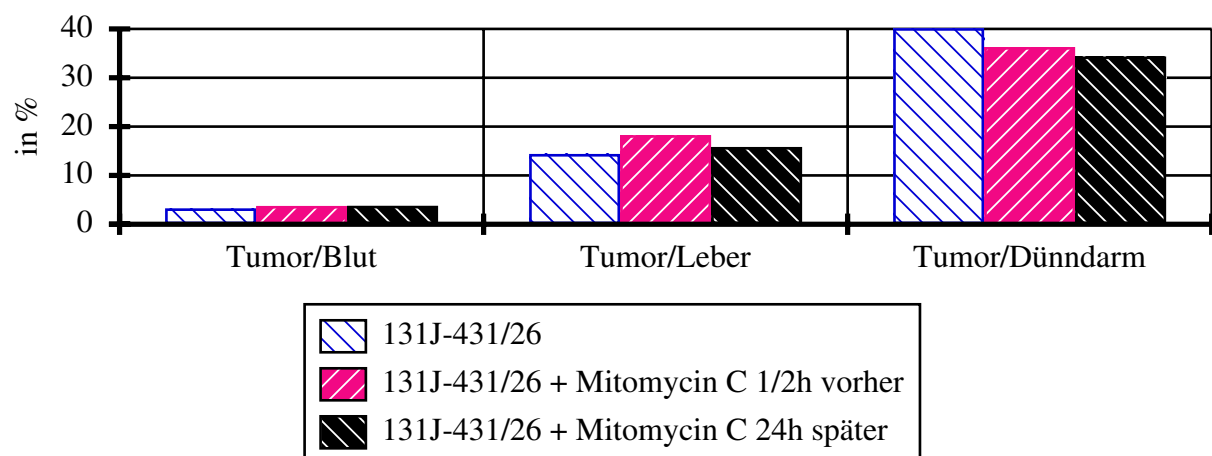
Tumor / Organ Relationen für H.A. II



Tumor / Blut / Organrelationen: für Z.I. I (PaCa)

Code	cpm/g Tumor	cpm/g Blut	cpm/g Leber	cpm/g Dünndarm	Tumor/ Blut	Tumor/ Leber	Tumor/ Dünndarm
93	2494275	278028	76894	25776	8,97	32,44	96,77
102	771389	181292	39978	17597	4,25	19,29	43,84
86	832643	248932	56609	20238	3,34	14,70	43,14
90	1346872	611252	146226	40156	2,20	9,21	33,54
MWert	1361295	329876	79927	25942	3,26	14,40	40,17
SD	798188	191911	46706	10070	1,03	5,05	5,76
82	403709	117115	30663	9126	3,44	13,16	44,24
88	702731	135552	53793	9644	5,18	130,64	72,87
74	562115	25797	6518	2897	1,74	86,24	194,03
101	1583111	350500	63616	52513	4,52	24,88	30,14
78	370909	112322	22187	10752	3,30	16,71	34,50
67	941326	88497	33315	12027	10,64	28,25	78,28
MWert	760650	138297	35015	16160	3,75	18,25	36,29
SD	454128	110722	20828	18087	0,67	6,01	7,22
81	143060	55152	12724	4596	2,59	11,24	31,13
94	3705102	411045	74039	28057	9,01	50,04	132,06
61	284787	61237	20128	10002	4,65	14,15	28,47
63	891665	182220	27295	14150	4,89	32,67	63,07
69	222285	43310	14997	7384	5,13	14,82	30,10
65	248006	77977	16640	9395	3,18	14,90	26,39
104	332366	144660	46094	12311	2,29	7,21	26,99
MWert	832467	139372	30274	12271	3,79	15,83	34,36
SD	1290658	130298	22378	7626	1,25	8,76	14,18

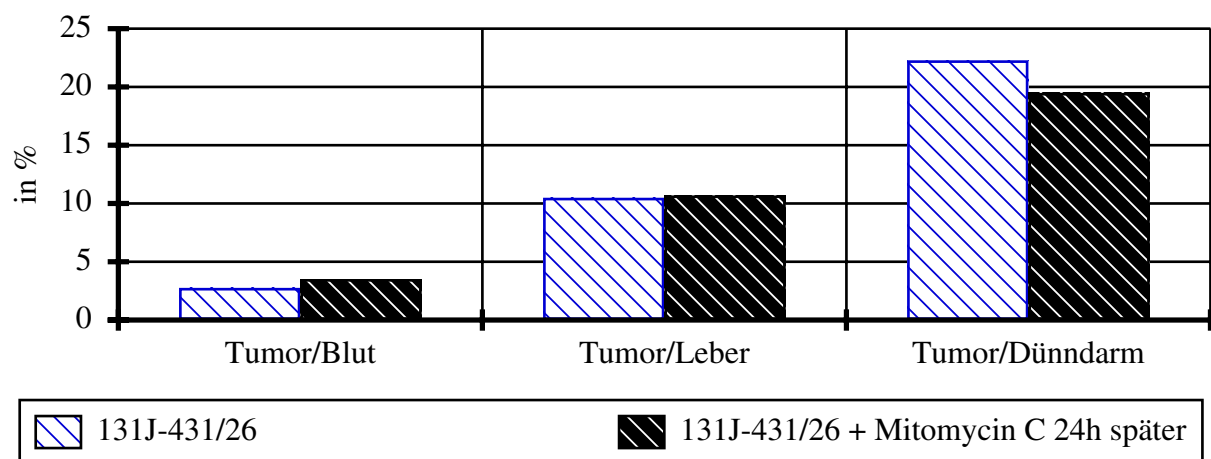
Tumor / Organ Relationen für Z.I. I



Tumor / Blut / Organrelationen: für L.E. I (PaCa)

Code	cpm/g Tumor	cpm/g Blut	cpm/g Leber	cpm/g Dünndarm	Tumor/ Blut	Tumor/ Leber	Tumor/ Dünndarm
1904	4816530	1382284	430484	210051	3,48	11,19	22,93
1895	6734067	2420652	572121	272275	2,78	11,77	24,73
1903	3825577	1891860	448800	199197	2,02	8,52	19,20
MWert	5125391	1898265	483802	227174	2,76	10,49	22,29
SD	1355903	734237	100152	43999	0,49	0,41	1,27
1901	3861586	1868000	1010721	377687	2,07	3,82	10,22
1888	9166601	1290572	373946	223773	7,10	24,51	40,96
1906	3358251	2422358	896238	460140	1,39	3,74	7,29
MWert	5462146	1860310	760302	353867	3,52	10,69	19,49
SD	3218008	565932	339455	119970	3,12	11,97	18,65

Tumor / Organ Relationen für L.E I



Tumor / Blut / Organrelationen: für L.E. II (PaCa)

Code	cpm/g Tumor	cpm/g Blut	cpm/g Leber	cpm/g Dünndarm	Tumor/ Blut	Tumor/ Leber	Tumor/ Dünndarm
767	13048978	4385900	1166603	525618	2,97	11,19	24,83
771	1447842	1120941	280784	173785	1,30	5,16	8,33
800	16185396	4500810	1187958	473241	3,60	13,62	34,20
786	17596271	2648285	606408	241072	6,64	29,02	72,99
789	3641536	3141920	700875	363979	1,16	5,12	10,00
790	1608115	1778173	468694	179629	5,40	20,50	53,49
792	10636518	5608978	1216290	421417	1,89	8,75	25,24
783	8509215	5496793	1298149	701155	1,55	6,55	12,14
764	9146244	2860135	929351	345502	3,20	9,84	26,47
MWert	9091124	3504659	872790	380600	2,63	10,09	24,34
SD	5970489	1585437	371157	172544	1,45	5,15	14,94
784	25526031	2693496	365628	196036	9,47	69,81	130,21
799	14155552	3440380	867509	415173	4,11	16,31	34,09
757	21793843	4546319	1234533	484856	4,79	17,65	44,95
780	20589223	1461553	399515	192402	14,08	51,53	107,01
755	10562543	2288312	558984	220475	4,61	18,89	47,91
765	19210227	6884655	945313	453233	4,95	20,32	42,38
768	10484419	3822947	1084361	464325	2,74	9,67	22,58
MWert	17474548	3591095	779406	346643	4,24	16,57	38,38
SD	5828807	1773619	341453	136260	0,90	4,13	10,22
770	1194571	2067328	624528	258677	0,58	1,91	4,62
796	3810638	2542070	528789	35817	1,50	7,20	106,39
781	10767855	2409113	2418869	518575	4,46	4,45	20,76
760	15360067	2734067	816890	284796	5,62	18,80	53,93
754	11117626	3893822	909720	559687	2,86	12,22	19,86
763	6725868	1325325	316264	230996	5,07	21,27	29,12
776	9888542	4027372	1014684	433874	2,46	9,75	22,79
777	7573172	4263254	932944	436986	1,77	8,12	17,33
MWert	8304792	2907794	945336	344926	3,04	10,47	27,30
SD	4472852	1047868	639887	174129	1,82	6,71	13,64

Tumor / Organ Relationen für L.E. II

