

Prinzip, Möglichkeiten und Potenzial der Radioisotopentherapie

Peptid Rezeptor Radionuklid Therapie neuroendokriner Tumore

Der Einsatz nuklearmedizinischer Therapien in der Onkologie, ausserhalb der Radiojodtherapie der differenzierten Schilddrüsenmalignomen und selektiv internen Radiotherapie (SIRT) von Lebermalignomen, konzentriert sich heute auf die Behandlung Somatostatinrezeptor überexprimierender Tumoren mittels radioaktiv markierter Somatostatin-Analoga. Andere bekannte nuklearmedizinische Therapieverfahren, z. B. ^{131}I -MIBG zur Therapie der Phäochromozytome und Neuroblastome, Ibritumomab-Tiuxetan (Zevalin®) zur Therapie des follikulären B-Zell Lymphoms oder neue Ansätze wie die 2014 zugelassene Behandlung des metastasierten Prostata-Karzinoms mit Radium-223 (Xofigo®) spielen in der Schweiz in ihrer Quantität derzeit eine untergeordnete Rolle.



L'utilisation de thérapies de médecine nucléaire en oncologie, au dehors de la thérapie à l'iode radioactif des cancers différenciés de la thyroïde et de la thérapie sélective interne de rayonnement (SIRT) des tumeurs malignes du foie, se concentre aujourd'hui sur le traitement de tumeurs surexprimant des récepteurs de la somatostatine par des analogues de la somatostatine radiomarqués. D'autres traitements de médecine nucléaire connus tels que la ^{131}I -MIBG pour la thérapie des phéochromocytomes et des neuroblastomes, ibritumomab-tiuxétan (Zevalin®) pour le traitement des lymphomes folliculaires à cellules B ou de nouvelles approches telles que le traitement du cancer de la prostate métastatique avec radium-223 (Xofigo®) approuvé en 2014 jouent en quantité actuellement un rôle mineur en Suisse.

Das Grundprinzip der verschiedenen Radioisotopentherapien ist gleich: Ein Radiopharmakon – sei es ein reines Isotop oder ein radioaktiv markiertes Medikament – reichert sich spezifisch in Tumorgewebe an. Durch die Verwendung von Partikelstrahlen mit minimaler Reichweite im Gewebe wird eine hochspezifische Bestrahlung des Tumors erreicht.

Die Peptid Rezeptor Radionuklidtherapie (PRRT) mit ^{90}Y -/ ^{177}Lu -DOTATOC oder ^{177}Lu -DOTATATE nutzen den Somatostatinrezeptor (SSTR) als Target. Die DOTA-Einheit dieser Pharmaka ist ein Chelator, welcher verschiedene Radionuklide binden kann. Dies erlaubt neben einer Markierung mit therapeutischen β -Strahlern wie Yttrium-90 (^{90}Y) oder Lutetium-177 (^{177}Lu) eine Markierung mit Positronen-Emittern, z.B. Gallium-68 (^{68}Ga), zur PET-Diagnostik. Diese Möglichkeit, durch minimale Variation ein diagnostisches Radiopharmakon in ein hoch-potentes Therapeutikum zu



Dr. med. Ole Maas
Basel



Prof. Dr. med. Damian Wild
Basel

verwandeln, wird unter dem Schlagwort „Theranostics“ summiert. Erst nach Verifikation des suffizienten Tumor-Uptakes durch die ^{68}Ga -DOTATOC-PET/CT wird die Indikation zur PRRT gestellt. Eine prätherapeutische Bildgebung mit der SSTR-Szintigraphie (OctreoScan®) ist ebenfalls möglich. Auch wenn der OctreoScan® als zugelassene Substanz leichter verfügbar ist, ist die höhere Sensitivität (>90 % vs. ca. 70%) der PET/CT bei wesentlich kürzerer Untersuchungsdauer (<2 Std. vs. 24–48 Std.) und geringerer Strahlenbelastung (3 mSv vs. 9 mSv) (1) zu beachten.

Hauptdomäne der PRRT sind metastasierte gut differenzierte neuroendokrine Tumoren mit hoher Somatostatinrezeptor-Expression. Weitere Tumoren, die SSTR exprimieren und damit für eine PRRT qualifizieren, sind maligne Phäochromozytome, Paragangliome, medulläre Schilddrüsenkarzinome und Meningeome.

Neuroendokrine Tumoren (NET) sind eine seltene, aber in der Inzidenz steigende Entität. Unterschieden werden nicht-hormon-aktive Tumoren von den hormon-aktiven Tumoren. Das Spektrum der sezernierten Hormone ist breit, häufig vorkommend ist die Serotonin-Produktion, seltener die Gastrin-, Insulin- oder Katecholaminproduktion, sehr selten sind weitere Hormone. Histologisch werden die NET in drei Grade klassifiziert. Entscheidend ist unter anderem der Proliferationsindex Ki-67. Grad I Tumore charakterisieren sich durch ein Ki-67 $\leq 2\%$, Grad II 3–20 % und Grad III >20%. Das Grading ist für die Indikationsstellung einer PRRT von zentraler Bedeutung. Hochproliferative Tumore (G3) zeigen häufig eine geringere SSTR-Expression und eignen sich deshalb

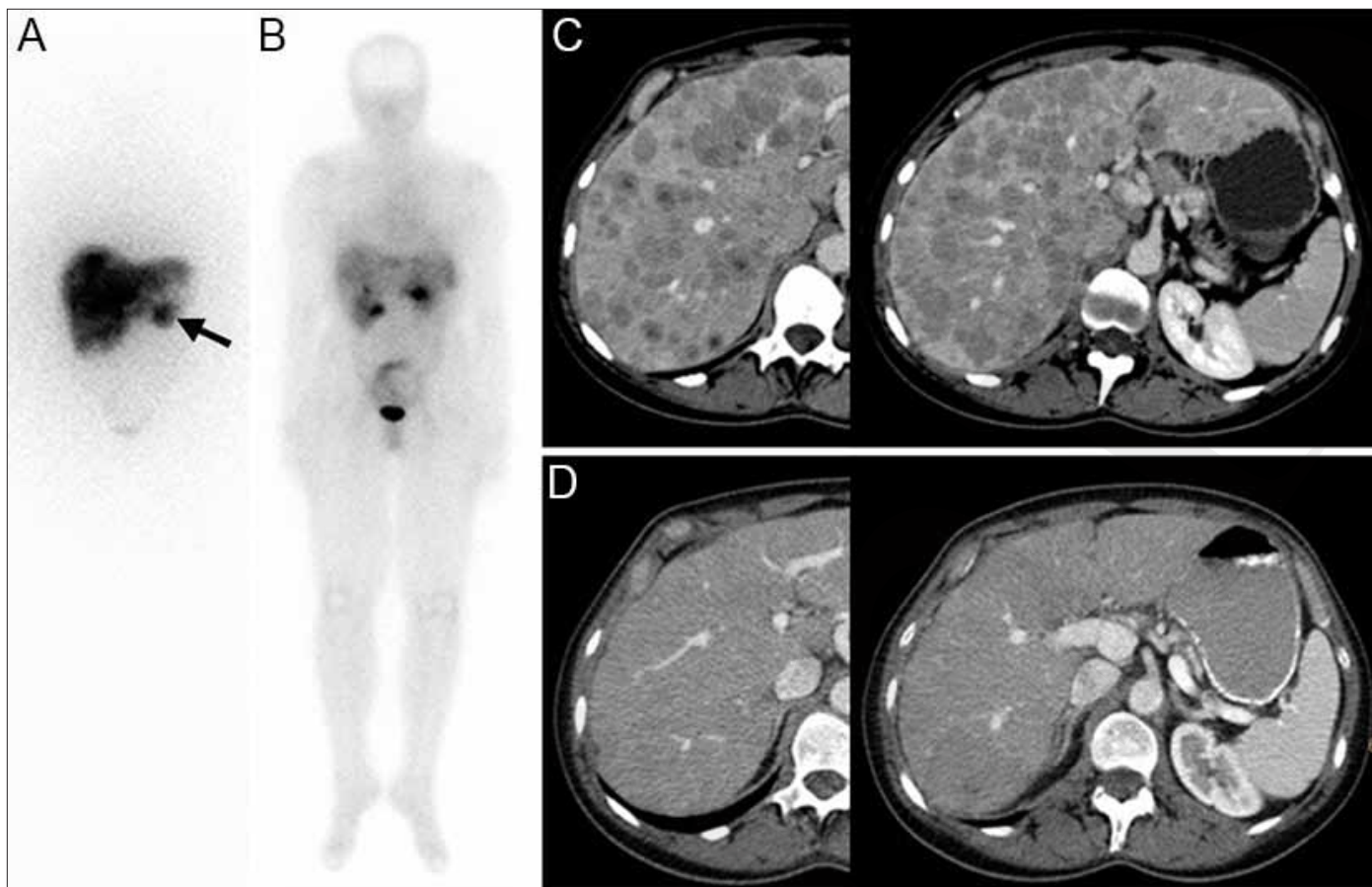


Abb. 1: Octreoscan einer Patientin mit gut differenziertem pankreatischem neuroendokrinem Tumor (G2) und disseminierter Lebermetastasierung vor (A) und nach (B) Therapie mit 2 Zyklen ^{90}Y -DOTATOC. Vor der Therapie ist im Octreoscan der sehr gute Tumor-Uptake im Pankreasschwanz (Pfeil) und in der Leber erkennbar (A). Nach der Therapie zeigt sich eine Normalisierung der Anreicherung in der Leber (B). Dementsprechend kommen nun auch die Ausscheidungsorgane wie Nieren und Blase zur Darstellung (B). Die CT Verlaufskontrolle (D) zeigt im Vergleich zur prätherapeutischen CT (C) eine sehr gute partielle Remission insbesondere der Lebermetastasen. (Bilder zur Verfügung gestellt durch Damian Wild)

weniger für die PRRT. Konventionelle Chemotherapien sind insbesondere bei Neuroendokrinen Tumoren des Dünndarms (G1/G2) wenig wirksam. Gerade diese niedrig-proliferativen NET können durch die PRRT langfristig kontrolliert werden.

Heutiger Stellenwert

Bei Diagnosestellung sind zwischen 27–73% der NET metastasiert und kurativ chirurgisch meistens nicht mehr zugänglich. In dieser Situation empfiehlt die „European Neuroendocrine Tumor Society“ (ENETS) die PRRT als 2-, 3- usw. Linien Therapie bei gut differenzierten NET (G1/G2) nach der Therapie mit einem Somatostatin Analogon (2). Die Guidelines verlangen eine Somatostatinrezeptorbildgebung (Octreoscan®/ ^{68}Ga -DOTATOC-PET/CT/ ^{68}Ga -DOTATATE-PET/CT) für die Planung einer PRRT im Sinne von Theranostics. Abbildung 1 zeigt den Octreoscan mit sehr gutem Tumor-Uptake im Pankreasschwanz und disseminiert in der Leber mit entsprechend gutem Therapieansprechen im CT. Nach 18 Jahren Erfahrung mit der PRRT liegen trotz Tumorerheterogenität und geringer Inzidenz der NET gut belastbare Daten vor. Bei 310 Patienten zeigten Kwekkeboom et al. ein medianes PFS von 33 Monaten, medianes OS von 46 Monaten bei einem objektiven Ansprechen (CR/PR/MR) von 30 % nach 4 Zyklen ^{177}Lu -DOTATATE (3). Die 2011 publizierten Daten von 1109 Patienten des Universitätsspitals Basel demonstrieren nach 2 Zyklen ^{90}Y -DOTATOC

vergleichbare Ansprechraten (34 % CR/PR/MR) und OS (median 44 Monate), bei jedoch geringerem PFS (12,7 Monate) (4). Entscheidend ist allerdings, dass im Studienkollektiv von Kwekkeboom nur 46% der Patienten einen nachgewiesenen Tumorprogress bei Studieneinschluss zeigten. In einem nicht randomisierten Vergleich war die Kombination von ^{90}Y und ^{177}Lu (1 Zyklus ^{90}Y -DOTATOC + 2 Zyklen ^{177}Lu -DOTATOC) einer Mono-Therapie mit 3 Zyklen ^{90}Y -DOTATOC mindestens gleichwertig (median PFS/OS: 10,4/66 Monate vs. 10,4 / 47 Monate) (4). Dies ist relevant, da ^{177}Lu -DOTATOC im Vergleich zu ^{90}Y -DOTATOC eine geringere Nierentoxizität aufweist. Trotz geringerer Energie von ^{177}Lu im Vergleich zu ^{90}Y ist die Kombinationstherapie mindestens gleich effizient wie die ^{90}Y -DOTATOC Monotherapie. Dies ist durch die unterschiedliche Strahlen-Energie von ^{177}Lu und ^{90}Y erklärbar. ^{90}Y ist höher energetisch als ^{177}Lu und dringt tiefer in das Gewebe ein mit entsprechend höherer Wirksamkeit bei grösseren Tumoren (28–42 mm). Dies erlaubt eine individuelle (personalisierte) Therapie, abhängig von Nebenerkrankungen, Tumorgrosse und -ausdehnung. Voraussetzungen für eine Therapie sind neben einer Lebenserwartung von über 6 Monaten, eine hinreichende Nieren- und Knochenmarksfunktion.

Die rasche Elimination aus dem Blut ist ein grosser Vorteil der kurzkettigen Radiopeptide wie ^{90}Y -DOTATOC. Nachteilig ist die Nephrotoxizität der PRRT. Neueste Daten zeigen eine transiente

Nephrotoxizität bei 34,5 % der Patienten und eine Nephrotoxizität WHO Grad 3/4 bei 1,5% der Patienten (5). Die Nephrotoxizität kann durch Berücksichtigung von Risikofaktoren, Abschätzung der Nierendosis und Verwendung von ^{177}Lu -DOTATOC an Stelle von ^{90}Y -DOTATOC verringert werden (6). Transiente Hämatoxizität (WHO Grad 3/4) tritt bei ca. 10 % der Patienten 4–8 Wochen nach Therapie auf (3).

Akute Nebenwirkungen der PRRT wie Nausea, Erbrechen und abdominelle Schmerzen werden bei weniger als 10% der Patienten beobachtet (3). Hormonelle Krisen nach PRRT sind sehr selten. Eine posttherapeutische Erschöpfung korreliert meist mit transienten Blutbildveränderungen nach Therapie.

Interaktionen mit anderen Medikamenten

Interaktionen der PRRT mit anderen Medikamenten sind auf Grund des Wirkprinzips selten. Zu berücksichtigen ist eine Behandlung mit den Somatostatinrezeptoragonisten Sandostatin s.c. bzw. LAR oder Somatuline Autogel (LP). Eine Konkurrenz am Rezeptor führt zu einer verminderten Tumordosis. Am Universitätsspital Basel empfehlen wir die langwirksamen Somatostatin-Analoga 6 Wochen vor ^{90}Y -/ ^{177}Lu -DOTATOC zu pausieren.

Eine Addition der Nebenwirkungen durch gleichzeitige Therapien mit einem ähnlichen Nebenwirkungsspektrum ist zu berücksichtigen.

Dr. med. Ole Maas

Prof. Dr. med. Damian Wild

Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin

Universitätsspital Basel

Petersgraben 4, 4031 Basel

damian.wild@usb.ch

Interessenkonflikt: Die Autoren haben keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur:

1. Gabriel M et al. ^{68}Ga -DOTA-Tyr3-octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT. *J Nucl Med*. 2007;48(4):508-18
2. Pavel M et al. Barcelona Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology* 2012;95(2):157-76
3. Kwekkeboom DJ et al. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog ^{177}Lu -DOTA 0,Tyr3]octreotate: toxicity, efficacy, and survival. *J Clin Oncol* 2008;26(13):2124-30
4. Imhof A et al. Response, survival, and long-term toxicity after therapy with the radiolabeled somatostatin analogue ^{90}Y -DOTA-TOC in metastasized neuroendocrine cancers. *J Clin Oncol* 2011;29(17):2416-23
5. Bodei L et al. Long-term tolerability of PRRT in 807 patients with neuroendocrine tumors: the value and limitations of clinical factors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42(1):5-19
6. Barone R et al. Patient-specific dosimetry in predicting renal toxicity with ^{90}Y -DOTATOC: relevance of kidney volume and dose rate in finding a dose-effect relationship. *J Nucl Med* 2005;46:99S-106S

Take-Home Message

- ◆ Die PRRT ist eine gut tolerierte palliative Therapie für neuroendokrine Tumoren, die eine objektive Ansprechrate von etwa 30% zeigt. Das progressionsfreie Überleben beträgt zwischen 10 und 33 Monaten
- ◆ Indikation sind alle progredienten gut differenzierten neuroendokrinen Tumoren (G1 und G2), die einen hohen Somatostatinrezeptor-Besatz zeigen. Die PRRT wird in der Regel als 2.-, 3.- usw. Linientherapie nach der Therapie mit einem Somatostatin Analogon angewendet
- ◆ Prätherapeutisch ist auch bei immunhistochemisch nachgewiesenem Somatostatinrezeptor-Besatz des Tumors eine Somatostatinrezeptor-Bildgebung für den Nachweis der Somatostatinrezeptor-Expression in sämtlichen Tumoren notwendig
- ◆ Wiederholte Therapiezyklen sind unter Berücksichtigung der Nierenfunktion möglich
- ◆ Die Nieren sind das dosislimitierende Organ. Durch die dosierte Anwendung der PRRT, Nierenschutz mit Aminosäuren, Durchführung einer Nierendosimetrie, Risikostratifizierung einer Nierentoxizität vor PRRT und Anwendung des weniger nierentoxischen ^{177}Lu -DOTATOC oder ^{177}Lu -DOTATATE sind schwere Nierenschädigungen nach PRRT selten geworden
- ◆ Vor einer PRRT sind Somatostatin Analoga (Sandostatin / Somatuline) abzusetzen. Ansonsten sind keine Interaktionen mit anderen Medikamenten bekannt

Messages à retenir

- ◆ La PRRT est un traitement palliatif bien toléré pour les tumeurs neuroendocrines montrant un taux de réponse objective d'environ 30%. La survie sans progression se situe entre 10 et 33 mois
- ◆ Les indications sont toutes les tumeurs bien différenciées neuroendocrines progressives (G1 et G2), qui montrent un taux haut de récepteurs de la somatostatine. Le PRRT est habituellement utilisé comme traitement de 2e, 3e, etc., ligne après le traitement avec un analogue de la somatostatine
- ◆ Avant le traitement une imagerie des récepteurs de la somatostatine est nécessaire pour la preuve de l'expression de récepteurs de la somatostatine dans toutes les tumeurs même pour des tumeurs avec des récepteurs de la somatostatine confirmés par l'immunohistochimie
- ◆ Des cycles répétés de traitement sont possibles sur la base de la fonction rénale
- ◆ Les reins sont l'organe limitant la dose. Par l'application dosée de la PRRT, la protection des reins avec des acides aminés, l'application d'une dosimétrie rénale, la stratification du risque de toxicité rénale avant la PRRT et l'utilisation du ^{177}Lu -DOTATOC ou ^{177}Lu -DOTATATE moins toxique pour les reins de graves lésions rénales après PRRT sont devenues rares
- ◆ Avant une PRRT des analogues de la somatostatine (Sandostatine / Somatuline) devraient être arrêtés. Sinon, aucune interaction avec d'autres médicaments est connue