

Peptidrezeptorvermittelte Radiotherapie (PRRT) neuroendokriner Tumoren

Klinische Indikationen und Erfahrung mit ⁹⁰Yttrium-markierten Somatostatinanaloga

Radionuklidmarkierte Somatostatin-Analoga wie ¹¹¹Indium-Octreotid (OctreoScan) oder ^{99m}Technetium-EDDA-HYNIC-TOC (TETOC) werden seit einigen Jahren erfolgreich zur Diagnostik neuroendokriner Tumoren eingesetzt. Aufgrund der günstigen biokinetischen Eigenschaften (rasche und hohe Anreicherung im Tumor, schnelle Blut-Clearance) und der Entwicklung stabiler Verfahren zur Markierung mit β -Strahlen emittierenden Radionukliden, werden diese als Radiopeptidtherapeutika in den letzten Jahren zunehmend zur additiven Behandlung von neuroendokrinen, insbesondere gastroenteropankreatischen Tumoren eingesetzt (sog. peptidrezeptorvermittelte Radiotherapie, PRRT, oder kurz Radiorezeptorthherapie, RRT).

Neben den traditionellen Säulen der onkologischen Therapie (Operation, lokale Behandlungsverfahren, Chemo-/Biotherapie) eröffnet die Radionuklidtherapie eine neue Option für die Behandlung besonders der Patienten, die eine Progression der Erkrankung unter Behandlung mit Octreotid (oder der Kombination Octreotid plus Interferon) bzw. nach lokalen Therapieverfahren wie Chemoembolisation oder auch nach ablativen Verfahren (Radiofrequenzablation, LITT) zeigen.

Operativ kann lokal oder lokoregionär meist eine Resektion des Primärtumors mit kurativer Intention durchgeführt werden, jedoch ist beim Vorliegen von Fernmetastasen die Operation zeitlich nur begrenzt erfolgreich. Da viele neuroendokrine Tumoren ein langsames Wachstum aufweisen (niedrige Proliferationsrate), ist die Chemotherapie häufig nur wenig effektiv und bei längerer Anwendung mit Nebenwirkungen behaftet (geringe therapeutische Breite). Für die externe Strahlentherapie gilt Ähnliches, sie kommt selten, z. B. bei ossären Metastasen oder bei entdifferenzierten Karzinomen mit einer hohen Proliferationsrate (und dann meist palliativ) zum Einsatz.

Die nuklearmedizinische Therapie mit offenen radioaktiven Substanzen beruht darauf, dass spezifische Stoffwechselläufe oder Zelleigenschaften gezielt ausgenutzt werden. Am bekanntesten ist die Behandlung der Hyperthyreose und differenzierter Schilddrüsenkarzinome mit radioaktivem Iod (Radio-Jod-Therapie), welche seit 60 Jahren etabliert ist und womit weltweit Millionen Patienten erfolgreich behandelt wurden. Die Radio-Jod-Therapie ist methodisch der Rezeptorthherapie sehr ähnlich, da die Aufnahme von ¹³¹Jod in die Zelle über spezifische Mechanismen (Natriumiodidsymporter = NIS) erfolgt. Das Vorhandensein spezifischer Rezeptoren auf der Zelloberfläche von neuroendokrinen Tumoren ermöglicht die passgenaue Bindung von Rezeptorliganden an den Somatostatin-

rezeptor. Somatostatinanaloga (z. B. DOTA-TOC, DOTA-TATE, DOTA-NOC) sind kleine Peptide, welche mit radioaktiven Strahlern, wie dem therapeutischen β -Strahler ⁹⁰Yttrium, markiert werden können und nach intravenöser (oder intraarterieller) Injektion an den Tumor bzw. die Metastasen binden und diese „von innen“ bestrahlen, da sich das Radiopharmazeutikum spezifisch im Tumor anreichert („interne Radionuklidtherapie“).

Die Radiorezeptorthherapie wird seit nahezu 20 Jahren (z. B. als ¹³¹Jod-MIBG-Behandlung von Neuroblastomen und Karzinoiden) von Nuklearmedizinern durchgeführt, es besteht somit ein umfangreiches Wissen zur Indikationsstellung und Erfolgskontrolle. Eigene Erfahrungen in der Behandlung neuroendokriner Tumoren mit ⁹⁰Yttrium-DOTA-TOC datieren in das Jahr 1997 zurück (erste Radiorezeptorthherapie in Deutschland).

— Die radioaktive Markierung spezifischer Substanzen (Peptide), die gezielt an Rezeptoren auf der Zellmembran von Tumorzellen binden, ermöglicht eine interne Strahlentherapie, die spezifisch und selektiv unter weitgehender Schonung des gesunden Gewebes durchgeführt werden kann und dabei auch disseminierte Metastasen erfasst.

Herrn Prof. emer. Dr. med. A. Enke, Frankfurt/Main, zum 70. Geburtstag.

Die nuklearmedizinische Therapie erfolgt nahezu ausschließlich mit β -Strahlern, die eine kurze Reichweite von nur wenigen Millimetern im Gewebe aufweisen und damit das gesunde Gewebe weitgehend schonen (■ **Tabelle 1**). Manche β -Strahler besitzen gleichzeitig einen geringen γ -Strahlen-Anteil (z.B. ^{131}Jod , $^{177}\text{Lutetium}$, $^{153}\text{Samarium}$) was den Vorteil bietet, dass die Biodistribution in vivo szintigraphisch erfasst werden kann und damit eine therapierelevante Dosimetrie (Kinetik) ermöglicht wird. Bei β -Strahlern wie $^{90}\text{Yttrium}$ ist eine externe Registrierung mittels γ -Kamera durch die Messung der sog. Bremsstrahlung möglich, jedoch sind diese Szintigramme von geringerer Qualität. Deshalb wird zu dosimetrischen Zwecken oft zusätzlich ein γ -Strahler, wie z. B. $^{111}\text{Indium}$ (oder künstig Positronenstrahler wie $^{68}\text{Gallium}$ oder $^{86}\text{Yttrium}$) appliziert, welcher die gleiche Biokinetik wie die Therapiesubstanz aufweist (■ **Abb. 1**). Ziel der nuklearmedizinischen Therapie ist die Erzielung einer hohen Herddosis im Tumor bei gleichzeitig möglichst geringer Belastung des gesunden Gewebes, wie dies exemplarisch durch die ^{131}Jod -Therapie von Schilddrüsenkarzinomen erreicht wird.

Radionuklide für die peptidrezeptorvermittelte Radiotherapie

Nachdem das ursprünglich für die Diagnostik entwickelte $^{111}\text{Indium}$ -DTPA-Octreotid mit wechselndem Erfolg zur Radiorezeptortherapie eingesetzt wurde [1, 30, 32, 33, 34] hat sich inzwischen der Einsatz von β -Strahlern durchgesetzt. Diese weisen im Tumorgewebe eine wesentlich höhere Reichweite als $^{111}\text{Indium}$ auf, welches seine therapeutische Aktivität über Auger-Elektronen ausschließlich intrazellulär entwickelt. Als Therapienuklid eignet sich $^{90}\text{Yttrium}$ besonders gut, da es als reiner Betastrahler Partikel mit einer hohen maximalen Energie (2,27 MeV) und einer maximalen Reichweite im Gewebe von über 10 mm emittiert (s. ■ **Tabelle 1**).

$^{90}\text{Yttrium}$ kann an Peptide oder Antikörper mittels Chelatoren (sog. *Linker*) fest gebunden werden, wobei sich DOTA (1,4,7,10-Tetra-Azacyclododecan-1,4,7,10-

Onkologe 2004 · 10:1098–1110
DOI 10.1007/s00761-004-0771-7
© Springer Medizin Verlag 2004

R. P. Baum · J. Söldner · M. Schmücking · A. Niesen

Peptidrezeptorvermittelte Radiotherapie (PRRT) neuroendokriner Tumoren. Klinische Indikationen und Erfahrung mit $^{90}\text{Yttrium}$ -markierten Somatostatinanaloga

Zusammenfassung

Die radioaktive Markierung spezifischer Peptide, die gezielt an Somatostatinrezeptoren auf neuroendokrinen Tumoren binden, ermöglicht eine interne Strahlentherapie, die unter weitgehender Schonung des gesunden Gewebes (strahlenexponiert wird im Wesentlichen nur die Niere und erheblich weniger das Knochenmark) und meist nur geringer Belastung des Patienten mehrfach durchgeführt wird. Die Radiorezeptortherapie eignet sich besonders für Patienten mit langsam wachsenden hepatischen und extrahepatischen Metastasen bzw. Tumoren, die erfahrungsgemäß für eine Chemotherapie weniger geeignet und bei denen die chirurgischen Möglichkeiten der Tumorresektion erschöpft sind. Auch Patienten, die einen Progress der Erkrankung unter Octreotidtherapie bzw.

kombinierter Biotherapie aufweisen, und solche mit ausgeprägter klinischer Symptomatik trotz hoch dosierter Hormontherapie kommen für eine Radiorezeptortherapie in Betracht. Die Behandlungsergebnisse der PRRT aus verschiedenen europäischen Zentren sowie von Multizenterstudien zeigen eine hohe Tumorsprechraten und einen signifikant positiven Effekt auf die klinische Symptomatik.

Schlüsselwörter

Radiorezeptortherapie (RRT) · Peptidrezeptorvermittelte Radiotherapie (PRRT) · Neuroendokrine Tumoren · Somatostatinrezeptoren · Nuklearmedizinische Therapie · Radionuklide

Radionuclide treatment (peptide receptor radiotherapy) of neuroendocrine tumors

Abstract

Radiolabeling of specific peptides which bind to somatostatin receptors on neuroendocrine tumors facilitates internal radionuclide therapy at low radiation risk for normal tissues (there is only a significant radiation burden to the kidneys and to a much lesser extent to the bone marrow), which can be repeatedly performed with little harm to the patient. Especially those patients with slowly growing hepatic and extrahepatic metastases (which are a poor target for chemotherapy) and those in whom all surgical options have been used are good candidates for peptide receptor radiotherapy (PRRT). Also patients who are progressing under octreotide therapy or un-

der combined biotherapy and those with persisting symptoms (diarrhea, flush) despite high-dose hormonal therapy are suitable for peptide receptor radiotherapy. The results obtained in several European oncology centers as well as in multicenter trials show a promising tumor response rate and a significant improvement of clinical symptoms after PRRT.

Keywords

Radioreceptor therapy (RRT) · Peptide receptor radiotherapy (PRRT) · Neuroendocrine tumors · Somatostatin receptors · Radionuclide therapy

Tabelle 1

Ausgewählte Radioisotope für die Radionuklidtherapie von Tumoren

Radionuklid	γ-Emission [Kev]	Physikalische Halbwertszeit [Tage]	β-Emission [mm in Wasser]
¹⁵³ Samarium	103	1,93	1,01
⁹⁰ Yttrium	–	2,67	5,34
¹⁸⁶ Rhenium	137	3,78	1,8
¹⁷⁷ Lutetium	208/113	6,71	1,6
¹³¹ Jod	366	8,04	0,83
³² Phosphor	–	14,28	3,61
⁸⁹ Strontium	–	50,52	

Tabelle 2

Affinitätsprofile^a verschiedener Peptide für die humanen Somatostatinrezeptoren SSTR2, SSTR3 und SSTR5. (Reubi et al., zitiert nach de Jong EJNM)

Peptid	SSTR2	SSTR3	SSTR5
Somatostatin 28	2,7	7,7	4,0
[In-DTPA]octreotide	22	182	237
[Y-DOTA, Try ³]octreotide (DOTA-TOC)	11	389	114
[Y-DOTA]octreotide (DOTA-LAN)	23	290	16
[DOTA, Try ³]octreotate (DOTA-TATE)	1,5	>1,000	547
[Y-DOTA, I-NaI ¹²⁵]octreotide (DOTA-NOC)	3,3	26	10

^a IC₅₀ nM (je kleiner, desto höher die Affinität).

Tabelle 3

Ergebnisse (Auswahl) der Radio-Rezeptortherapie mit Y-90- und Lu-177-markierten Somatostatinanaloga^a

Zentrum/Klinik	Maximale Aktivität [GBq]/Zyklus	Maximale Gesamtaktivität [Kurse]	Response ^b [%]	Patienten ^c
Basel	3,7/m ²	15/m ² (2)	34	>400
Mailand	5,5	21,3 (5)	27	257
Rotterdam	7,4	29,6 (4)	38	35 ^d
Octreother-MC-Studie	10,8	27 (4)	28	47
Bad Berka	6,2	20 (6)	39	205

^a Weltweit wurden bisher weit über 2000 Patienten behandelt.

^b Partial-Remission (PR); die meisten (>80%) der behandelten Patienten zeigten vor der RRT eine Tumorprogression.

^c Anzahl der behandelten Patienten.

^d Mit ¹⁷⁷Lutetium-DOTA-TATE therapierte Patienten.

Tetra-Acetoacetat) als Chelator mit der höchsten Bindungskraft erwiesen hat. Eine äußerst feste und stabile Bindung von ⁹⁰Yttrium an das Peptid ist notwendig, da sich freies ⁹⁰Yttrium-Chlorid im Knochen anreichert und bei Freisetzung des ⁹⁰Yttrium vom Peptid eine Strahlenbelastung des Knochenmarks resultieren würde.

Peptide für die rezeptorvermittelte Radiotherapie

In den letzten Jahren wurden verschiedene DOTA-markierte Peptide entwickelt (■ **Tabelle 2**), u. a. [DOTA, Tyr³] Octreotid (DOTA-TOC), DOTA-Lanreotid (DOTA-LAN) und [DOTA, Tyr³] Oc-

treotate (DOTA-TATE) [10, 14, 32]. Reubi et al. analysierten die Affinität dieser Analoga zu den Somatostatinsubrezeptortypen (SSTR) SSTR₁₋₅ [27], wobei gezeigt werden konnte, dass deutliche Unterschiede zwischen den einzelnen Peptiden bestehen. So weist DOTA-TATE eine höhere Affinität zu SSTR₂ im Vergleich zu DOTA-TOC auf [10, 25]. DOTA-TOC war das erste Somatostatinanalogon, welches mit ⁹⁰Yttrium-markiert zur Radiorezeptortherapie eingesetzt wurde [35]. Im Vergleich zu Octreotid wurde hierbei der Phenylalaninrest in Position 3 durch Tyrosin ersetzt. Die Substanz wird dadurch hydrophiler und weist eine höhere Affinität zu SSTR₂ auf. Eine höhere Anreicherung in SSTR₂-positiven Tumoren konnte experimentell und klinisch [10] gezeigt werden.

Lanreotid ist ein weiteres Analogon, welches mit ⁹⁰Yttrium markiert für die RRT eingesetzt wurde. Es ist deutlich lipophiler, hat eine ähnliche Affinität zu SSTR₂ wie Octreotid, jedoch eine höhere Affinität zu SSTR₅ und ist daher möglicherweise für Tumoren geeignet, die diesen Subrezeptortyp exprimieren.

Ogleich SSTR₂ der am häufigsten exprimierte Somatotropin-releasing-inhibiting-Faktor (SRIF) bei neuroendokrinen Tumoren ist [27], sind möglicherweise auch andere Subtypen von Bedeutung. So gelang kürzlich die Synthese eines DOTA-gekoppelten Octapeptids [DOTA⁰⁻¹-Naphthyl³]-Octreotide (DOTA-NOC), das neben einer hohen Affinität zu SSTR₂ (IC₅₀ von 3,3 nM bei Komplexbildung mit Y^{III}) – entsprechend einer 3 bis 4-fach höheren Affinität als Y^{III}-DOTA-TOC (IC₅₀=11,4) – eine gute Affinität zu SSTR₃ und eine höhere Affinität als DOTA-LAN zu SSTR₅ aufweist [39]. DOTA-NOC wird in unserer Klinik bereits erfolgreich mit ⁶⁸Gallium markiert zur Positronenemissionsrezeptortomographie („Rezeptor-PET“) eingesetzt (■ **Abb. 1**).

Klinische Ergebnisse

⁹⁰Yttrium-DOTA-TOC (Octreotid)

Die Therapieergebnisse verschiedener europäischer Kliniken sowie internationaler multizentrischer Phase-I- und Phase-II-Studien mit ⁹⁰Yttrium markierten So-

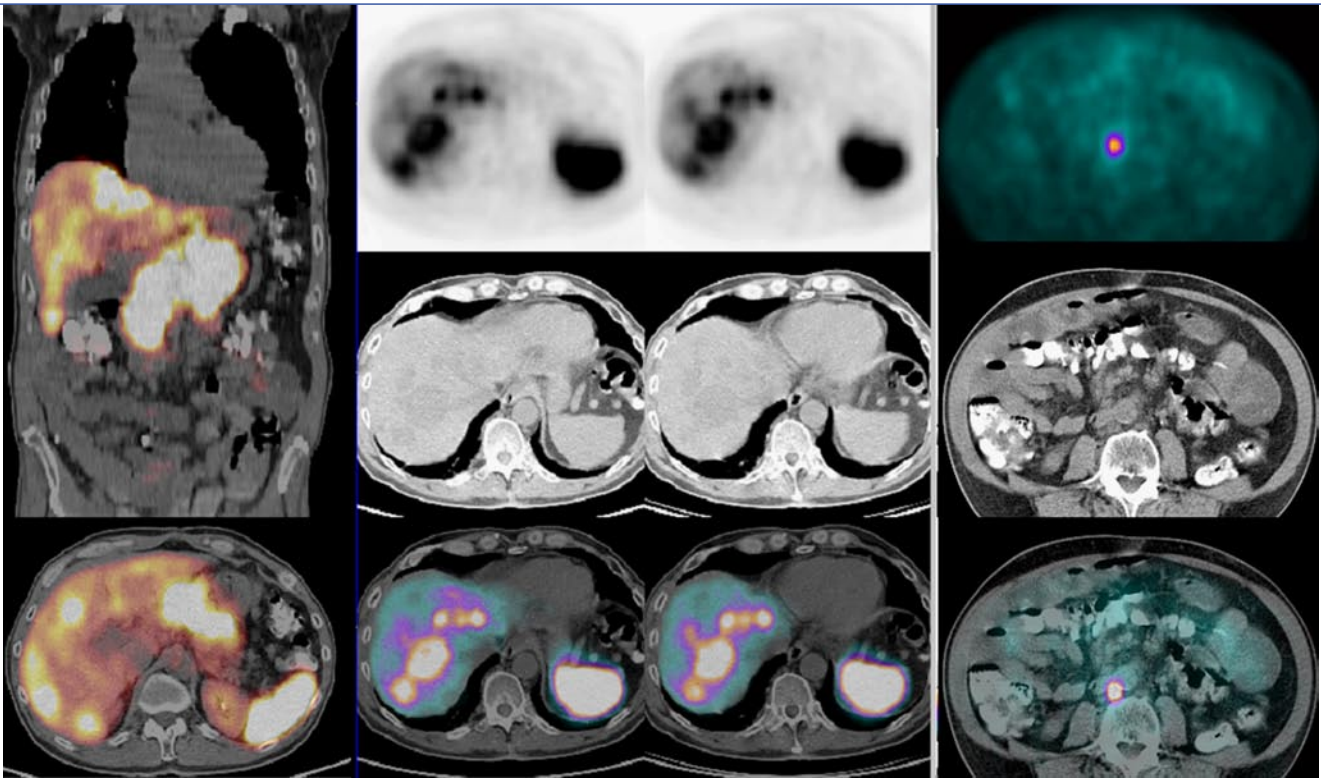


Abb. 1 ▲ ⁶⁸Gallium-DOTA-NOC-Rezeptor-PET/CT vor Radiorezeptortherapie: ausgedehntes, inoperables neuroendokrines Pankreaskarzinom (koronaler und transversaler Schnitt links) mit ausgedehnten SMS-R-positiven Lebermetastasen (Mitte: transversale PET oben, CT Mitte und fusionierte PET/CT unten) sowie unter 6 mm große prävertebrale Lymphknotenmetastase (rechts transversale Schnitte)

matostatinanaloga liegen vor (■ **Tabelle 3**). Das European Institute of Oncology (EIO) in Mailand behandelte 257 Patienten, im Wesentlichen in zwei unterschiedlichen Protokollen, wobei ⁹⁰Yttrium-DOTA-TOC mit und ohne Nierenprotektion (s. unten) eingesetzt wurde [8, 26]. Bei 80% der Patienten lag prätherapeutisch eine *progressive disease* vor. Bis zu einer Aktivität von 5,5 GBq pro Therapiezyklus wurden keine wesentlichen Nebenwirkungen beobachtet. Die Patienten erhielten 3 oder mehr Kurse ⁹⁰Yttrium-DOTA-TOC, beginnend mit 1,1 GBq pro Zyklus in steigender Dosierung (typischerweise ca. 130 µg DOTATOC-markiert mit 4,81 GBq ⁹⁰Yttrium). Die kumulativ verabreichte Aktivität pro Patient betrug zwischen 7,4 und 21,3 GBq ⁹⁰Yttrium. Eine reversible hämatologische Toxizität bis WHO Grad III (Leukopenie, Thrombozytopenie) wurde bei 43% der Patienten beobachtet, die mit 5,18 GBq pro Einzelfraktion appliziert wurden (maximal tolerierbare Aktivität pro Zyklus). Keiner der Patienten entwickelte eine akute oder späte Nephropathie. Eine komplette oder partielle Reduktion der Tu-

morgröße fand sich bei 27% der Patienten, wobei dies im Wesentlichen von der Größe der Metastasen vor der Behandlung abhing.

Waldherr et al. [35, 36, 37] behandelten in einer Phase-II-Studie in Basel Patienten mit neuroendokrinen Tumoren mit 4 oder mehr Kursen ⁹⁰Yttrium-DOTA-TOC mit steigender Aktivität und in einem Zeitabstand von je ca. 6 Wochen. Die hämatologische Toxizität war gering (<Grad II nach NCI-Kriterien), die kumulativ applizierte Aktivität betrug ≤7,4 GBq/m². Komplette und partielle Rückbildung (CR/PR) wurden bei 24% von über 400 in der Universitätsklinik Basel behandelten Patienten beobachtet. Weiterhin wurden verschiedene Protokolle miteinander verglichen: In einem Protokoll erhielten die Patienten 4 Injektionen zu je 1,85 GBq/m² (in einem Zeitabstand von je 6 Wochen), während eine andere Gruppe 2 Kurse mit je 3 GBq/m² in einem Abstand von je 8 Wochen erhielt. Interessanterweise waren die Ergebnisse der 2. Studie deutlich besser: Der Prozentsatz der Patienten mit CR und PR (24% in

der ersten Studie) stieg auf 34%, wohingegen die Nebenwirkungsrate nicht wesentlich unterschiedlich war.

— **Die bisherigen Ergebnisse zeigen, dass die Höhe der Aktivität und das Behandlungsintervall einen entscheidenden Einfluss auf die Therapieergebnisse haben können.**

Eine multizentrische Studie mit ⁹⁰Yttrium-DOTA-TOC (OctreoTher, NOVARTIS) wurde als Phase-I-Studie in Amsterdam, Brüssel und Tampa/Florida durchgeführt, um die maximal tolerierbare Einzeldosis (MTD) und kumulative 4-Zyklus-Dosis von ⁹⁰Yttrium-DOTA-TOC zu ermitteln [15, 31]. Die kumulative renale Dosis wurde limitiert auf 27 Gy, alle 47 eingeschlossenen Patienten erhielten eine Infusion von Aminosäuren zur Nephroprotektion begleitend zur ⁹⁰Yttrium-DOTA-TOC-Therapie. Vor Therapie zeigten 81% der Patienten eine *progressive disease*, 19% hatten eine *stable disease*. Die maximal tolerierbare Dosis wurde mit Einzelkursen von 1,3–10,8 GBq und einer kumulativen ap-

plizierten Aktivität von 1,7–27 GBq nicht erreicht. Drei Patienten zeigten eine dosislimitierende Toxizität (1 Patient mit hepatischer Toxizität Grad III, ein Patient mit Thrombozytopenie Grad IV und ein Patient mit myelodysplastischem Syndrom). Nach einem mittleren Follow-up von 18 Monaten wurde bei 18% der Patienten eine *minor remission* und bei 10% der Patienten ein *partial response* gesehen. Auch bei dieser Studie konnte eine klare Dosis-Wirkung-Beziehung gezeigt werden: Die Tumorverkleinerung korrelierte mit der erzielten Tumordosis (bis zu 600 Gy) [21]. Eine vorhergehende Chemotherapie führte zu einer höheren hämatologischen Toxizität, wohingegen die renale Toxizität (bei Durchführung einer individuellen Patientendosimetrie und protektiver Aminosäureinfusion) gering war.

Trotz der unterschiedlichen Protokolle ist die *partial response rate* bei Behandlung mit ^{90}Y trium-DOTA-TOC deutlich höher (10–35%) als die mit ^{111}In dium-DTPA-Octreotid erzielte Therapiewirkung.

Bushnell et al. [7] beurteilten den klinische Erfolg bei 21 Patienten, die 3 Zyklen einer Therapie mit ^{90}Y trium-DOTA-TOC (SMT 487) mit je 4,4 GBq im Abstand von 6–9 Wochen erhalten hatten, mittels eines Scoring-Systems. 14/21 Patienten zeigten einen deutlichen klinischen Response, bei 5 Patienten waren die Symptome nach der Behandlung unverändert und bei 2 Patienten verschlechterte sich die klinische Symptomatik. Bedeutsam ist, dass die Octreotidmenge nach der Radiorezeptor-Therapie bei 20/21 Patienten reduziert werden konnte.

DOTA-LAN (Lanreotid)

^{90}Y trium-DOTA-LAN wurde an verschiedenen europäischen Zentren zur Behandlung von neuroendokrinen Tumoren im Rahmen des sog. MAURITIUS Trials eingesetzt [34]. Mit kumulativen Aktivitäten von bis zu 8,58 GBq ^{90}Y trium-DOTA-LAN wurde bei 154 Patienten ein Minor Response in 14% beobachtet, ohne dass wesentliche akute oder chronische hämatologische, renale oder hepatische Nebenwirkungen auftraten. Bei 2/3 der behandelten Patienten mit neuroendokrinen Tumoren zeigte ^{90}Y trium-DOTA-TOC einen höheren Tumor-Uptake als ^{90}Y trium-DO-

TA-LAN, was durch die niedrigere Affinität von DOTA-LAN für SSTR_2 erklärt werden kann.

^{177}Lu tetium-DOTA-TATE (Octreotate)

Das Somatostatin-Analogon [Tyr^3] Octreotate, bei dem das C terminale Threoninol (welches im Octreotid enthalten ist) durch die natürliche Aminosäure Threonin ersetzt wurde, hat eine hohe Affinität für SSTR_2 (s. **■ Tabelle 2**). Ein hoher Tumor-Uptake konnte in experimentellen und klinischen Untersuchungen gezeigt werden [10, 24]. Die Rotterdamer Arbeitsgruppe hat DOTA-TATE, markiert mit ^{177}Lu tetium, einem β -Strahler niedriger bis mittlerer Energie (maximal 0,50 MeV), zur Behandlung neuroendokriner Tumore klinisch eingesetzt. Die Reichweite der β -Strahlung beträgt ca. 20 Zelldurchmesser (^{90}Y trium ca. 150 Zelldurchmesser). Durch die niedrige Energie (geringerer „Cross-fire“-Effekt) kann möglicherweise die Schädigung renaler Glomeruli weiter verringert werden, auch könnte die Behandlung von kleineren Tumoren und Mikrometastasen verbessert werden. Da ^{177}Lu tetium auch γ -Quanten emittiert, kann die Dosimetrie einfach und zuverlässig unter Therapie erfolgen. Die Ergebnisse der Behandlung von 35 Patienten mit neuroendokrinen gastroenteropankreatischen Tumoren (*progressive disease* vor Behandlungsbeginn in über 50%) mit ^{177}Lu tetium-DOTA-TATE wurden kürzlich publiziert [24]. Zum Einsatz kamen Aktivitäten von 3,7, 5,5 und 7,4 GBq ^{177}Lu tetium-DOTA-TATE bis zu einer kumulativen Aktivität von 22,2–29,6 GBq mit Therapieintervallen von je 6–9 Wochen. 3 Monate nach der letzten Applikation wurden komplette oder partielle Remissionen bei 38% der Patienten beschrieben. Das Therapieansprechen war eindeutig mit einem hohen Uptake bei der OctreoScan-Szintigraphie, einer geringen hepatischen Tumormasse und einem hohen Karnofsky-Index assoziiert. Es traten nur wenige und meist vorübergehende Nebenwirkungen auf (z. B. geringe Knochenmarkdepression), eine Hypophyseninsuffizienz wurde nicht beobachtet, ebensowenig eine Verschlechterung der Nierenfunktion. Für die Behandlung mit ^{177}Lu tetium-DOTA-TATE kommen wahrscheinlich v. a. Patienten (auch *ohne*

Progredienz der Erkrankung) mit einer geringen Tumormasse und kleinen Metastasen in Betracht.

Eigene Ergebnisse der peptidrezeptorvermittelten Radiotherapie mit ^{90}Y trium-DOTA-TATE

Innerhalb von 16 Monaten wurden in Bad Berka 85 Patienten mit ^{90}Y trium-DOTA-TATE (mehr als 150 Kurse) behandelt [3]. Alle Patienten wurden aufgrund einer hohen Somatostatinrezeptorexpression (vor der Therapie angefertigten Somatostatinrezeptorzintigramme) selektioniert, die meisten (>90%) wiesen vor der Radiorezeptorthherapie eine Krankheitsprogression auf. Die mittlere intravenös verabreichte Therapieaktivität betrug 3,25 GBq (maximal 6,2 GBq), die Zeit zwischen den einzelnen Kursen 3–6 Monate. Fünf Patienten erhielten bisher *intraarterielle* Applikationen (ausgedehnte, inoperable Primärtumore ohne oder mit minimalen hepatischen Metastasen, **■ Abb. 2**). Bei allen Patienten erfolgte zwecks renaler Protektion eine 4-stündige Infusion von 1500–2000 ml einer Aminosäurelösung (Lysin HCl 5% plus 250 ml L-Arginin HCl 10% plus 250 ml NaCl, eingestellter pH-Wert 7,4, Osmolarität 400 mosmol/l). Die ^{90}Y trium-DOTA-TATE-Applikation wurde von den meisten Patienten ohne Nebenwirkungen toleriert, kurzfristige Übelkeit und Erbrechen – bei Frauen (in 35%) häufiger als bei Männern (in 15%) – sind am ehesten durch die hoch dosierte Aminosäureinfusion und nicht durch die applizierte Radioaktivität bedingt. Eine Therapiekontrolle (**■ Abb. 3, 4**) erfolgte bei allen Patienten *morphologisch* mittels Röntgen-CT oder/und MRT des Abdomens, *nuklearmedizinisch-molekular* mittels Somatostatinrezeptorzintigraphie (aktueller Rezeptorstatus), FDG-PET (Nachweis entdifferenzierter Tumorteile anhand eines erhöhten Glukosemetabolismus), sowie Fluorid-PET (ossäres Staging) und *serologisch* (dreimonatlicher Tumormarkerkontrollen von Chromogranin, NSE, Serotonin u. a.). Potenzielle Nebenwirkungen wurden durch die Quantifizierung der Nierenfunktion (Szintigraphie und Messung der tubulären Extraktionsrate (TER) und Be-

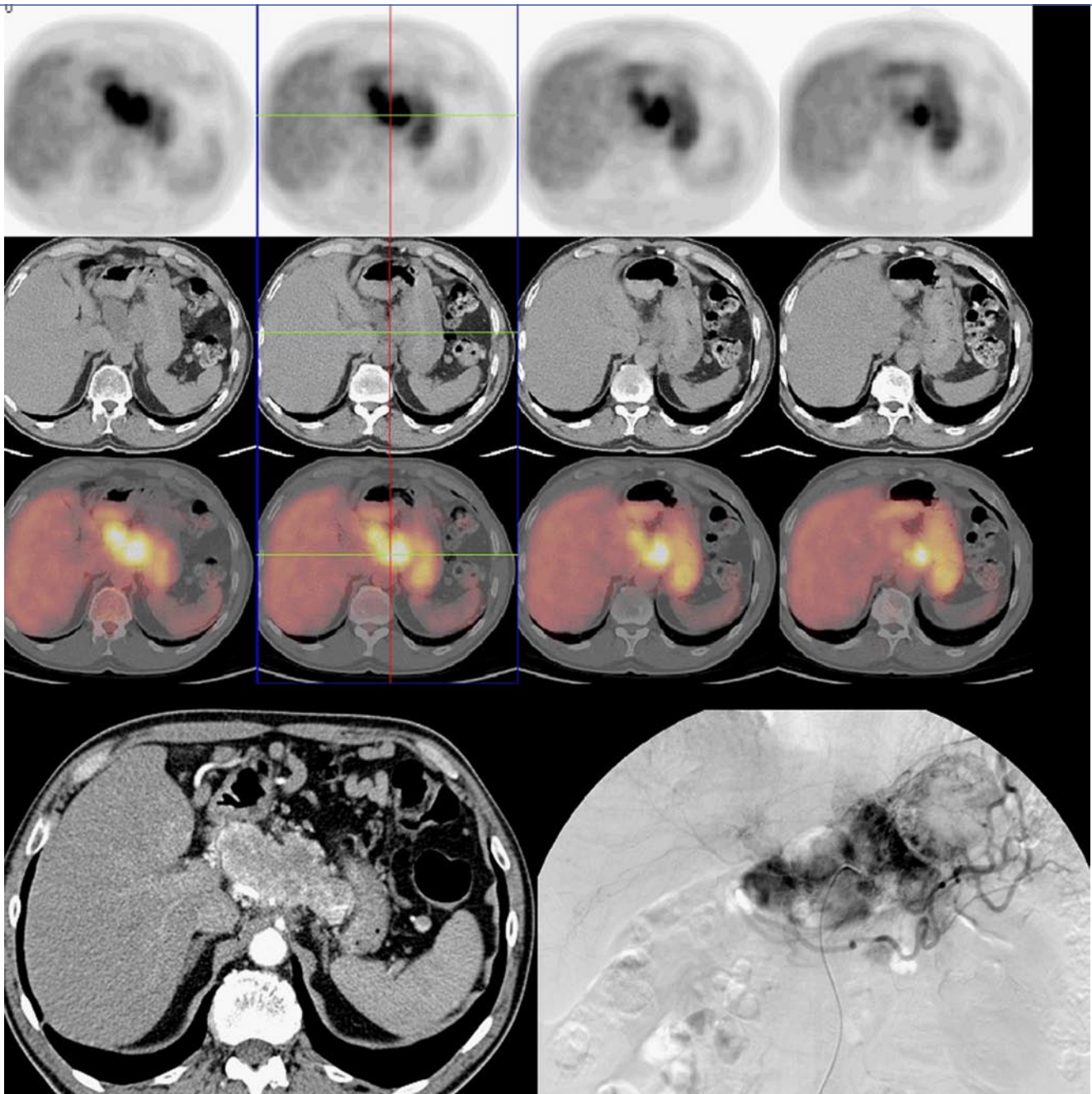


Abb. 2 ▲ Intraarterielle Radiorezeptortherapie eines inoperablen neuroendokrinen Karzinoms im Bereich der Duodenalwurzel: Hypermetabolismus im FDG-PET/CT (oben), deutliche Hyperperfusion im CT mit Kontrastmittel (links unten) und ausgeprägte Hypervaskularisierung des Tumors in der Angiographie (rechts unten) vor intraarterieller Applikation des ^{90}Y trium-markierten Sandostatinanalogs DOTA-TATE

stimmung der glomerulären Filtrationsrate, GFR) sowie *laborchemische Kontrollen* (monatlich Blutbild, Bestimmung der Lebertransaminasen und Nierenretentionsparameter) erfasst.

Eine Toxizität vom Schweregrad 2 oder 3 nach WHO wurde bei weniger als 15% der behandelten Patienten beobachtet (Leukopenie, Thrombozytopenie, Anämie). Pa-

tienten mit ossären Metastasen und mittels Chemotherapie vorbehandelte Patienten zeigten häufiger eine Knochenmarkdepression (Nadir meist nach 3–6 Wochen). Bei keinem der bisher behandelten Patienten mit normaler Nierenfunktion vor Therapiebeginn trat eine signifikante Verschlechterung oder eine Niereninsuffizienz auf, kein Patient entwickelte bisher

ein myelodysplastisches Syndrom. Die Lebertoxizität der Radiorezeptortherapie mit ^{90}Y trium DOTA-TATE ist äußerst gering, wesentliche andere Nebenwirkungen traten nicht auf.

35% der Patienten zeigten nach einem oder mehreren Kursen der ^{90}Y trium-DOTA-TATE-Behandlung eine partielle Remission, bei keinem Patienten wurde

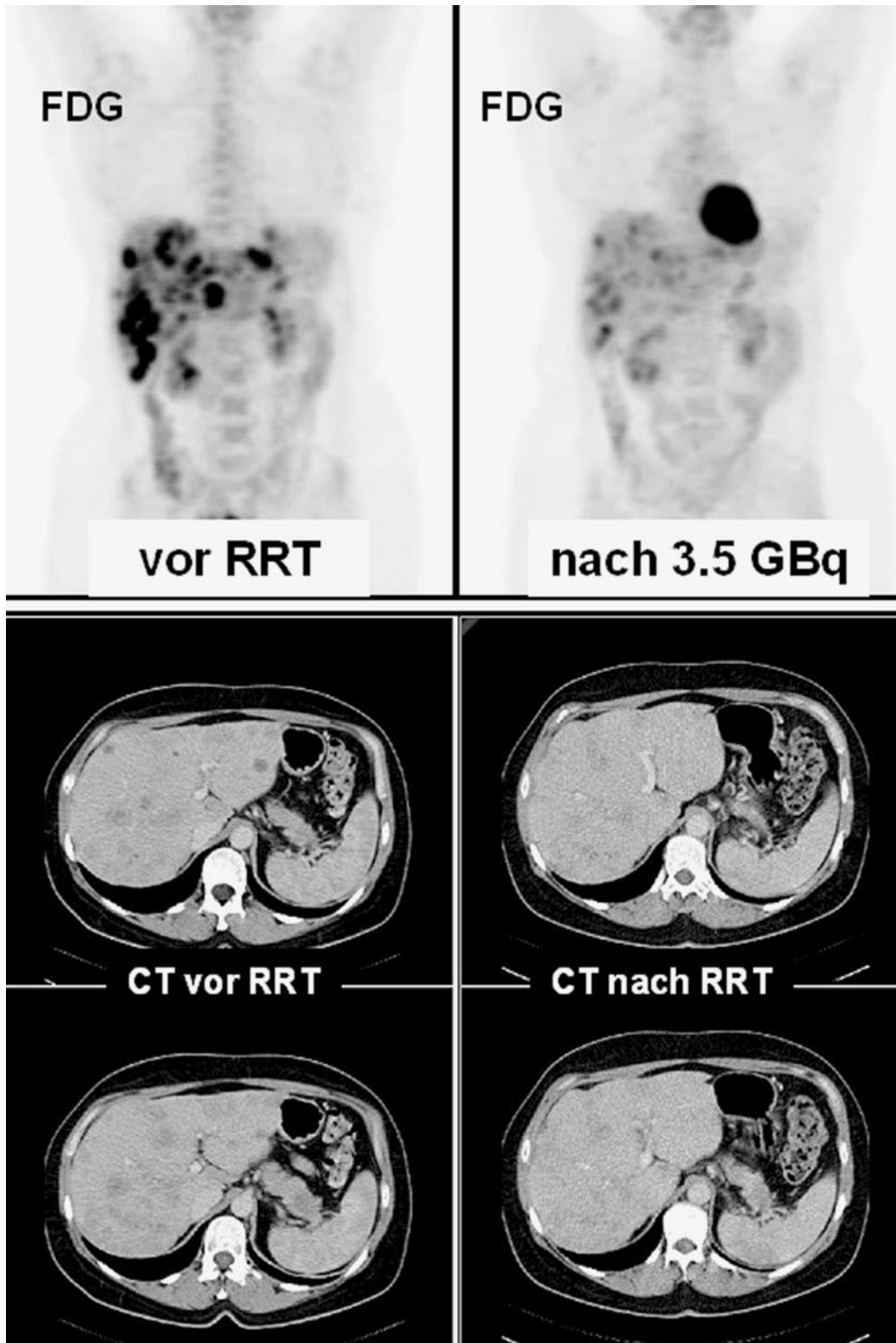


Abb. 3 ◀ Therapiekontrolle mittels CT und FDG-PET 3 Monate nach Radiorezeptortherapie mit Yttrium-90 DOTA-TATE (3,5 GBq) bei einer Patientin mit ausgedehnter Lebermetastasierung eines neuroendokrinen Karzinoms. Im FDG-PET deutliche Abnahme des Glukosehypermetabolismus der Metastasen (*metabolic response*), im CT Größenabnahme und komplette Regression kleiner Filiae (*morphologic response*)

eine komplette Remission erzielt (alle Patienten gelangten in einem bereits weit fortgeschrittenen Tumorstadium zur Behandlung). Bei 50% der Patienten konnte eine weitere Progression der Erkrankung ver-

hindert werden (*minor response* bzw. *stable disease*), bei 15% der Patienten kam es trotz RRT zu einer Verschlechterung der Krankheitssymptome (*progressive disease*). Ein objektiver Therapie-Respon-

se (Besserung der vorbestehenden klinischen Symptomatik, insbesondere von Diarrhö und Flush) war bei ca. 85% der Patienten zu beobachten, bei den meisten Patienten konnte eine zuvor notwendige Oc-

treotidtherapie beendet oder die Dosis reduziert werden.

Nierenprotektion

Die bisherigen Ergebnisse der Radiorezeptortherapie zeigen, dass die Nephrotoxizität als einziges bedeutsames Risiko bei Behandlung mit hohen kumulativen Dosen ^{90}Y -trium-DOTA-TOC anzusehen ist. Eine renale Schädigung kann jedoch, wie auch eigene Erfahrungen belegen, durch die Infusion von lysin- und argininreichen Aminosäurelösungen (Nephroprotektion) weitgehend vermieden werden [5, 6, 9, 28, 30]. Unsere Daten von über 250 durchgeführten Radiorezeptortherapien belegen zudem, dass der Zeitabstand zwischen den einzelnen Behandlungen offensichtlich eine entscheidende Rolle spielt: Der Zeitraum zwischen den einzelnen Kursen sollte mindestens 3 Monate betragen („Bad-Berka-Konzept“), wodurch eine Schädigung der Nieren weitgehend vermieden werden kann [3].

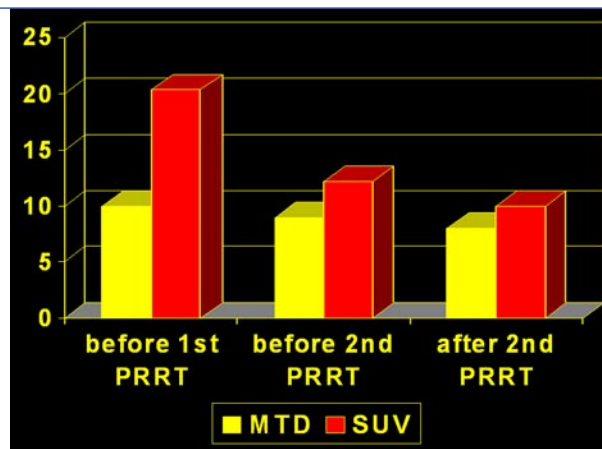
Notwendige Untersuchungen vor Durchführung einer PRRT

Zur Indikationsstellung muss vor Durchführung einer RRT eine Somatostatinrezeptorszintigraphie erfolgen, möglichst unter Verwendung des Peptids, welches auch später für die Therapie eingesetzt wird.

- Nur Patienten, die eine hohe Rezeptorexpression der Metastasen aufweisen, eignen sich für die Radiorezeptortherapie.

Des Weiteren muss eine quantitative Bestimmung der Nieren-Clearance erfolgen (Nierensequenzszintigraphie unter Verwendung tubulär sezernierter Substanzen wie $^{99\text{mTc}}$ Technetium-MAG₃ und/oder glomerulär filtrierter Substanzen wie $^{99\text{mTc}}$ Technetium-DTPA), wobei eine höher-

Abb. 4 ▲ Verlauf des Tumorstoffwechsels (SUV: standardized uptake value, ein Maß für den Glukosemetabolismus) und der Tumorgroße (MTV: metabolischer transversaler Durchmesser) unter 1., 2., und 3. Radiorezeptortherapie: Früherer und deutlich stärkerer Abfall des SUV gegenüber dem MTV („der Stoffwechsel eilt der Morphologie voraus“)



gradige Nierenfunktionseinschränkung als Kontraindikation für die Therapie anzusehen ist.

Weiterhin ist ein Blutbild erforderlich (eine höhergradige Thrombo-/Leukozytopenie gilt als relative Kontraindikation, ebenso ausgedehnte Knochenmetastasen und eine höhergradige Anämie), notwendig ist auch die Bestimmung der Lebertransaminasen sowie der Gerinnungswerte.

Sinnvoll ist – zusätzlich zur morphologischen Bildgebung (CT/MRT, Sonographie) – eine Untersuchung des Glukosemetabolismus (FDG-PET) der Metastasen, da in vielen Fällen unter Therapie ein deutlich schnelleres Ansprechen mittels FDG-PET (▣ Abb. 3) zu beobachten ist („der Metabolismus eilt der Morphologie voraus“). Auch ein ossäres Staging (Knochenszintigraphie, besser Fluorid-PET) sollte erfolgen.

Wünschenswert ist künftig ein standardisiertes Vorgehen hinsichtlich der Auswahlkriterien (interdisziplinäre Festlegung anhand von Leitlinien, z. B. innerhalb der Arbeitsgruppe neuroendokrine Tumore „NET-WORK“), sowie die Definition einheitlicher, klar definierter, objektiver Parameter zur Bestimmung des Therapieerfolgs, sodass eine bessere Vergleichbarkeit der erzielten Therapieergebnisse der einzelnen Behandlungsregime möglich wird.

Fazit für die Praxis

Folgende Patienten mit neuroendokrinen Tumoren des Gastrointestinaltrakts eignen sich nach den bisher vorliegenden klinischen Erfahrungen für die Radiorezeptorszintigraphie:

- Patienten mit hepatischen Metastasen, die einen Progress der Erkrankung unter Octreotidtherapie bzw. kombinierter Biotherapie aufweisen,
- Patienten mit hepatischen/extrahepatischen Metastasen und langsam wachsenden Tumoren, die erfahrungsgemäß auf eine Chemotherapie schlecht ansprechen und bei denen die chirurgischen Möglichkeiten der Tumorresektion erschöpft sind,
- Patienten mit ausgeprägter klinischer Symptomatik (Diarrhö, Flush, Gewichtsverlust), die trotz hoch dosierter Octreotidtherapie weiterhin symptomatisch sind.

Korrespondierender Autor

Prof. Dr. R. P. Baum



Klinik für Nuklearmedizin/
PET-Zentrum,
Zentralklinik Bad Berka GmbH,
99437 Bad Berka
E-Mail: info@rpbaum.de

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. rer. nat. Helmut Mäcke, der mit seinen Forschungsarbeiten und seiner radiochemischen Arbeitsgruppe der Nuklearmedizin ein neues Feld für die Radionuklidtherapie mit rezeptorgerichteten Substanzen eröffnete und die erste therapeutische Anwendung von ^{90}Y -trium-DOTA-TOC (im August 1997) in Deutschland ermöglichte. Weiterhin Dank allen Mitarbeiterinnen der Klinik für Nuklearmedizin (insbesondere der Radiopharmazie und der Isotopentherapiestation) für ihren unermüdbaren Einsatz sowie allen beteiligten Kollegen für die exzellente Kooperation.

Mehr Informationen zum Thema

Internetlinks
und Kontaktadressen

<http://www.net-shg.de/Beirat/Baum.htm>

<http://www.zentralklinik-bad-berka.de>

Interessenkonflikt: Der korrespondierende Autor versichert, dass keine Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel genannt ist, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, bestehen.

Literatur

- Anthony LB, Woltering EA, Espenan GD et al. (2002) Indium-111-pentetreotide prolongs survival in gastroenteropancreatic malignancies. *Semin Nucl Med* 32:123–132
- Bajette E, Ferrari L, Procopio G, Catena L et al. (2002) Efficacy of chemotherapy combination for the treatment of metastatic neuroendocrine tumours. *Annals of Oncology* 13:614–621
- Baum RP, Hofmann M (2004) Nuklearmedizinische Diagnostik neuroendokriner Tumore. *Onkologie* 10:598–610
- Baum RP, Soeldner J, Schmuecking M (2004) Clinical results of peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) with yttrium-90-DOTA-TYR3-OCTREOTATE (Y-90 DOTA-TATE) in patients with neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 45:90P
- Behr TM, Behe M, Kluge G et al. (2002) Nephrotoxicity versus anti-tumour efficacy in radiolabeled therapy: facts and myths about the Scylla and Charybdis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 29:277–279
- Boerman OC, Oyen WJ, Corstens FH (2001) Between the Scylla and Charybdis of peptide radionuclide therapy: hitting the tumor and saving the kidney. *Eur J Nucl Med* 28:1447–1449
- Bushnell D, O'Doriso T, Menda Y et al. (2003) Evaluating the clinical effectiveness of Y-90-SMT487 in patients with neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 44:1556–1560
- Chinol M, Bodei L, Cremonesi M, Paganelli G (2002) Receptor-mediated radiotherapy with Y-DOTA-dPhe-Tyr-octreotide: the experience of the European Institute of Oncology Group. *Semin Nucl Med* 32:141–147
- Cybulka M, Weiner SM, Otte A (2001) End-stage renal disease after treatment with 90Y-DOTATOC. *Eur J Nucl Med* 28:1552–1554
- De Jong M, Breeman WA, Bakker WH et al. (1998) Comparison of ¹¹¹In-labeled somatostatin analogues for tumor scintigraphy and radionuclide therapy. *Cancer Res* 58:437–441
- De Jong M, Bakker WH, Breeman WA et al. (1998) Pre-clinical comparison of [DTPA⁰] octreotide, [DTPA⁰,Tyr³] octreotide and [DOTA⁰,Tyr³] octreotide as carriers for somatostatin receptor-targeted scintigraphy and radionuclide therapy. *Int J Cancer* 75:406–411
- De Jong M, Breeman WAP, Bernard HF et al. (2001) Receptor-targeted radionuclide therapy using radiolabelled somatostatin analogues: tumour size versus curability. *Eur J Nucl Med* 28:1026P
- De Jong M, Breeman WA, Bernard BF et al. (2001) Tumor response after [⁹⁰Y-DOTA(0),Tyr⁽³⁾]octreotide radionuclide therapy in a transplantable rat tumor model is dependent on tumor size. *J Nucl Med* 42:1841–1846
- De Jong M, Breeman WA, Bernard BF et al. (2001) [¹⁷⁷Lu-DOTA(0),Tyr³] octreotate for somatostatin receptor-targeted radionuclide therapy. *Int J Cancer* 92:628–633
- De Jong M, Valkema R, Jamar F et al. (2002) Somatostatin receptor-targeted radionuclide therapy of tumors: preclinical and clinical findings. *Semin Nucl Med* 32:133–140
- De Jong M, Bernard HF, Breeman WAP et al. (2002) Combination of ⁹⁰Y- and ¹⁷⁷Lu-labeled somatostatin analogs is superior for radionuclide therapy compared to ⁹⁰Y- or ¹⁷⁷Lu-labeled analogs only. *J Nucl Med* 43:123P-124P
- De Jong M, Kwekkeboom D, Valkema R, Krenning EP (2003) Radiolabelled peptides for tumor therapy: current status and future directions. *Eur J Nucl Med* 30:463–469
- Hejna M, Schmidinger M, Raderer M (2002) The clinical role of somatostatin analogues as antineoplastic agents: much ado about nothing? *Annals of Oncology* 13:653–668
- Heppeler A, Froidevaux S, Maecke HR et al. (1999) Radiometal-labelled macrocyclic chelator-derived somatostatin analogue with superb tumour-targeting properties and potential for receptor-mediated internal radiotherapy. *Chem Eur J* 5:1974–1981
- Jamar F, Barone R, Mathieu I et al. (2003) Y-86-DOTA⁰-D-Phe¹-Tyr³-octreotide (SMT487) – a phase 1 clinical study: pharmacokinetics, biodistribution and renal protective effect of different regimes of amino acid co-infusion. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 30:510–518
- Jonard P, Jamar F, Walrand S et al. (2000) Tumor dosimetry based on PET⁸⁶Y-DOTA-Tyr³-octreotide (SMT487) and CT-scan predicts tumor response to ⁹⁰Y-SMT487 (OctreoTher). *J Nucl Med* 41:111P
- Kwekkeboom DJ, Kooij PP, Bakker WH et al. (1999) Comparison of ¹¹¹In-DOTA-Tyr³-octreotide and ¹¹¹In-DTPA-octreotide in the same patients: biodistribution, kinetics, organ and tumor uptake. *J Nucl Med* 40:762–767
- Kwekkeboom D, Krenning EP, de Jong M et al. (2000) Peptide receptor imaging and therapy. *J Nucl Med* 41:1704–1713
- Kwekkeboom DJ, Bakker WH, Kooij PPM et al. (2001) [¹⁷⁷Lu-DOTA⁰,Tyr³] octreotate: comparison with [¹¹¹In-DTPA⁰] octreotide in patients. *Eur J Nucl Med* 28:1319–1325
- Lewis JS, Lewis MR, Srinivasan A (1999) Comparison of four ⁶⁴Cu-labeled somatostatin analogues in vitro and in a tumor-bearing rat model: Evaluation of new derivatives for positron emission tomography imaging and targeted radiotherapy. *J Med Chem* 42:1341–1347
- Paganelli G, Zoboli S, Cremonesi M et al. (2001) Receptor-mediated radiotherapy with ⁹⁰Y-DOTA-d-Phe¹-Tyr³-octreotide. *Eur J Nucl Med* 28:426–434
- Reubi JC, Schar JC, Waser B (2000) Affinity profiles for human somatostatin receptor subtypes SST1–SST5 of somatostatin radiotracers selected for scintigraphic and radiotherapeutic use. *Eur J Nucl Med* 27:273–282
- Rolleman EJ, Valkema R, de Jong M et al. (2003) Safe and effective inhibition of renal uptake of radiolabelled octreotide by a combination of lysine and arginine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 30:915
- Schmitt JS, Wild D, Ginj M et al. (2001) DOTA-NOC, a high affinity ligand of the somatostatin receptor subtypes 2, 3 and 5 for radiotherapy. *J Labelled Cpd Radiopharm* 44:s697–s699
- Valkema R, De Jong M, Bakker WH et al. (2002) Phase I study of peptide receptor radionuclide therapy with [In-DTPA]octreotide: the Rotterdam experience. *Semin Nucl Med* 32:110–122
- Valkema R, Kvols L, Jamar F et al. (2002) Phase 1 study of therapy with ⁹⁰Y-SMT487 (OctreoTher) in patients with somatostatin receptor-positive tumors. *J Nucl Med* 43:33P
- Virgolini I, Szilvasi I, Kurtaran A et al. (1998) Indium-111-DOTA-lanreotide: biodistribution, safety and radiation absorbed dose in tumor patients. *J Nucl Med* 39:1928–1936
- Virgolini I, Patri P, Novotny C, Traub T et al. (2001) Comparative somatostatin receptor scintigraphy using In-111-DOTA-lanreotide and In-111-DOTA-Tyr³-octreotide versus F-18-FDG-PET for evaluation of somatostatin receptor-mediated radionuclide therapy. *Ann Oncol* 12 (Suppl 2):S41–S45
- Virgolini I, Britton K, Buscombe J et al. (2002) In- and Y-DOTA-lanreotide: results and implications of the MAURITIUS trial. *Semin Nucl Med* 32:148–155
- Waldherr C, Pless M, Maecke HR et al. (2001) The clinical value of [⁹⁰Y-DOTA]-d-Phe¹-Tyr³-octreotide (⁹⁰Y-DOTATOC) in the treatment of neuroendocrine tumours: a clinical phase II study. *Ann Oncol* 12:941–945
- Waldherr C, Pless M, Maecke HR (2002) Tumor response and clinical benefit in neuroendocrine tumors after 7.4 GBq⁹⁰Y-DOTATOC. *J Nucl Med* 43:610–616
- Waldherr C, Schumacher T, Maecke HR (2002) Does tumor response depend on the number of treatment sessions at constant injected dose using ⁹⁰Yttrium-DOTATOC in neuroendocrine tumors? *Eur J Nucl Med* 29:S100
- Weiner RE, Thakur ML (2002) Radiolabeled peptides in the diagnosis and therapy of oncological diseases. *Appl Radiat Isot* 57:749–763
- Wild D, Schmitt JS, Ginj M et al. (2003) DOTA-NOC, a high-affinity ligand of somatostatin receptor subtypes 2, 3 and 5 for labelling with various radiometals. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 30:1338–1347
- Wiseman GA, Kvols LK (1995) Therapy of neuroendocrine tumors with radiolabeled MIBG and somatostatin analogues. *Semin Nucl Medicine* 25:272–278