

Die peptidvermittelte innere Bestrahlung neuroendokriner Tumoren mittels Yttrium-90-DOTATOC

Patienteninformation und Behandlungsvollmacht

Sehr geehrte Damen und Herren

Man hat bei Ihnen einen neuroendokrinen Tumor festgestellt und Sie befinden sich zur Zeit in Basel, um sich einer Therapie zur Bekämpfung Ihres Tumors zu unterziehen.

Was ist ein neuroendokriner Tumor?

Jeder Mensch hat neuroendokrine Zellen im Körper. Neuroendokrine Zellen befinden sich hauptsächlich diffus verteilt im Magen-Darm-Trakt, in den Lungen sowie in der Bauchspeicheldrüse. Die Aufgabe dieser Zellen ist die Produktion von verschiedenen Botenstoffen (Hormonen).

Zellen im Körper werden in Zeitabständen erneuert, dazu teilen sich diese. Bei der Teilung einer neuroendokrinen Zelle ist bei Ihnen, wahrscheinlich vor vielen Jahren, ein Fehler passiert. Die neu entstandene neuroendokrine Zelle und die von ihr neu produzierten Zellen haben Erbinformationen verloren und teilen sich häufiger als vorgesehen und sterben nicht mehr. Dies führt zu einem Wachstum und verdrängt normale Zellen in der Umgebung. Glücklicherweise haben neuroendokrine Zellen im Vergleich zu anderen Tumorarten meistens ein langsames Wachstumsverhalten.

Neuroendokrine Tumorzellen produzieren häufig zu viele Hormone. Der hohe Hormonspiegel führt dann zu einer, Malignes Karzinoid-Syndrom genannten, Symptomatik. Diese kennen Sie vielleicht als Wärmewellen, hochroten Kopf, Durchfall, Alkoholunverträglichkeit, Asthma oder Hautprobleme.

Wie funktioniert die Yttrium-90-DOTATOC-Therapie?

Neuroendokrine Zellen haben einen Somatostatin-Rezeptor auf der Aussenhaut. Rezeptoren sind wie Augen, Ohren und Nase einer Zelle. Dockt ein Hormon an einen Rezeptor gibt dieses Hormon seine Information über den Rezeptor an die Zelle. Neuroendokrine Zellen haben meistens diesen speziellen Somatostatin-Rezeptor in hoher Anzahl. Unserer Abteilung ist es gelungen, das Hormon Somatostatin künstlich herzustellen (Name: DOTATOC). Das „DOTATOC“-Somatostatin findet den Rezeptor auf den Tumorzellen und bleibt dort über Tage haften. „DOTATOC“ ist beladen mit einem radioaktiven Partikel (Name: Yttrium-90), welches dann die Tumorzellen bestrahlt und in vielen Fällen abtötet. Yttrium-90-DOTATOC wird intravenös gespritzt und befindet sich innerhalb von Minuten zu 90% nur noch am Tumor.

Ist diese Bestrahlung gefährlich für mich und merke ich etwas davon?

Das Risiko für das Erfahren von Nebenwirkungen bei dieser Bestrahlung ist gering. Die meisten Patienten verspüren keine Beeinträchtigungen. Das radioaktive Partikelchen Yttrium-90 strahlt nur in einem Umkreis von ca. 1 cm. Es strahlt also grösstenteils nur im Tumor.

Yttrium-90-DOTATOC wird wie Aminosäuren auch zu einem Teil von den Nieren aufgenommen. Damit es zu keinen Nierenschädigungen kommt, muss die Niere für das „DOTATOC“ blockiert werden. Dies geschieht durch das intravenöse Verabreichen von 2 Litern einer Aminosäurelösung. Aminosäuren finden sich als Bausteine in den meisten tierischen wie pflanzlichen Produkten auf Ihrem Speiseplan. Die Infusion wird meistens ohne Beeinträchtigungen vertragen und ist ungefährlich für Ihre Nieren.

Trotzdem ist die Yttrium-90-DOTATOC-Therapie mit einem geringen Risiko einer möglicherweise schweren Nierenschädigung behaftet (bis zur Dialysepflicht).

Bei der Injektion des DOTATOC kann es zu kurzzeitiger (5 min) Uebelkeit mit Erbrechen kommen (bei ca. 20% der Patienten).

Der weitere Therapieaufenthalt wird bis auf wenige Ausnahmen ohne jegliche Beeinträchtigungen vertragen.

Während der Therapie kommt es bei 30% der Patienten zu einem leichten Absinken der weissen Blutzellen, welche sich jedoch innerhalb weniger Wochen regenerieren.

Bei hochgradiger Lebermetastasierung kann es unter Therapie zu einer Abflussstörung des Gallensaftes kommen, welches die endoskopische Einlage eines Stents (Röhrchen) in die Gallenwege erforderlich machen kann (0,015% der Patienten).

Wie ist der Therapieablauf?

Eine Therapiesitzung dauert 3 Tage (von Montag bis Mittwoch oder von Mittwoch bis Freitag). Je nach Therapieschema werden entweder 2 Sitzungen zu je 100mCi/m² (Menge des DOTATOCs in der Injektion) alle 8 Wochen durchgeführt oder 4 Sitzungen zu je 50 mCi/m² (Menge des DOTATOCs in der Injektion) alle 6 Wochen.

Zuerst erhalten Sie ein Aufklärungsgespräch durch den behandelnden Nuklearmediziner. Danach wird ein intravenöser Zugang in Ihren Arm gelegt und Routineblutkontrollen abgenommen. Danach erhalten Sie 500 ml der oben genannten Aminosäurelösung. Nach ca. 20 min wird Ihnen ca. 2ml des DOTATOC injiziert. Während der 2tägigen Ueberwachungszeit werden mehrere Szintigraphien zur Bindungskontrolle durchgeführt.

Was kann ich von der Therapie erwarten und was sagt die Wissenschaft bisher?

Studienergebnisse:

Die Ansprechraten auf die Therapie nach den Kriterien der Welt-Gesundheits-Organisation (WHO) waren wie folgt: Komplette Rückbildungen der Tumore (CR) in 2%, Rückbildungen um mehr als 50% des Volumens (PR) in 22%, leichtgradige Rückbildungen (Tumorrückbildung < 49% und > 25%) in 12%, stabiles Tumorverhalten (SD) in 49% und eine Tumorvergrößerung (PD) in 15% der Patienten. Insgesamt wurde nach WHO-Kriterien eine Tumorantwort (alle Tumorrückbildungen > 50%) in 24% der Fälle nachgewiesen, bei endokrinen Pankreastumoren sogar 36%. Unter Einbezug leichtgradiger Rückbildungen (MR) errechnet sich für das Gesamtkollektiv eine Tumorantwort von 37%. Dieser Zustand erhält sich mindestens 9 Monate nach Abschluss der Therapie.

Bei allen Patienten mit „Malignem Karzinoid Syndrom“ konnte eine deutliche subjektive Besserung der Symptomatik festgestellt werden. Alle Patienten mit morphinbedürftigen Schmerzen konnten zu nicht-steroidalen Antiphlogistika wechseln oder ganz auf eine Schmerzmedikation verzichten. Als Nebenwirkungen zeigten sich kurzfristige Lymphopenien Grad I-II (NCIGC) in 23% der Fälle. Nierenschädigungen Grad I-IV fielen nicht auf.

Schlussfolgerung: ⁹⁰Y-DOTATOC ist eine erfolgversprechende, gut tolerierte Radionuklidtherapie mit objektivierbarer und anhaltender Tumorrückbildung sowie effektiver Symptombekämpfung.

Übersetzung Veröffentlichung

D.J. Kwekkeboom, B.L. Kam, W.H. Bakker, P.P.M. Kooij, J.J.M. Teunissen, W.W. de Herder, C.H.J. van Eijck, M. de Jong, E.P. Krenning.

Abteilungen für Nukleare und Innere Medizin, Erasmus MC, Rotterdam, Holland und Mallinckrodt Medical, St. Louis, Missouri, USA.

Behandlung mit [¹⁷⁷Lu-Dota, Tyr³] Octreotat bei Patienten mit Somatostatin rezeptor-positiven GEP-Tumoren.

Ziel: Bei Patienten mit Somatostatinrezeptor-positiven Tumoren ist [DOTA,Tyr³]Octreotid, markiert mit ⁹⁰Y, wirksam in der Peptid Rezeptor spezifischen Radionuklidtherapie (PRRT). Aufgrund der höheren Bindungsaffinität mit dem Somatostatin Rezeptor Subtyp-2, der bei den meisten Tumoren vorkommt, benutzen wir das Somatostatinanalogon [DOTA,Tyr³]Octreotat, welches mit dem beta- und gamma-strahlenden Radionuklid ¹⁷⁷Lu (Lu-Octreotat) markiert wurde, für die PRRT bei 35 Patienten mit GEP-Tumoren.

Methoden: 35 Patienten mit GEP-Tumoren, die 3 Monate nach der letzten Anwendung eine Nachfolgeuntersuchung hatten, wurden in die Studie einbezogen. Keiner hatte zuvor eine PRRT mit anderen radioaktiv markierten Somatostatinanaloga gehabt. Alle hatten eine gleichzeitige Infusion mit Aminosäuren erhalten, um die Strahlungsdosis an den Nieren zu reduzieren. Alle hatten eine von 600 auf 800 mCi Lu-Octreotat ansteigende Dosis erhalten, bis auf 3 Patienten, welche an Tumorprogression verstarben bevor die höchste Dosis verabreicht werden konnte.

Ergebnis: Bei 30% der Anwendungen kamen Übelkeit und bei 14% Erbrechen vor, und zunehmender Haarausfall trat bei 17 von den 35 Patienten auf. Toxizität wurde nach WHO Kriterien eingeteilt. Grad 3 Anämie kamen bei 0%, Leukozytopenie bei 1% und Thrombozytopenie bei 1% der Anwendungen vor. Weder die Serumkreatininwerte und die Kreatin clearance änderten sich signifikant noch entstanden Funktionsstörungen der Hypophyse bei den Patienten.

Bei 34 Patienten war die Wirkung der Therapie auf die Tumorgroße evaluierbar. 3 Monate nach der letzten Anwendung (im Durchschnitt 9 Monate nach Beginn der Behandlung) hatte sich der Tumor bei einem Patienten (3%) komplett zurückgebildet (komplette Remission, CR), bei 12 Patienten (35%) hatte sich der Tumor teilweise zurückgebildet (partielle Remission, PR), bei 14 Patienten (41%) blieb der Zustand stabil (stable disease, SD) und bei 7 Patienten (21%) hatte sich der Tumor vergrößert (progressive disease, PD), einschließlich der 3 Patienten, die während des Behandlungszeitraums starben.

PD trat am häufigsten bei Patienten mit ausgedehnten Lebermetastasen und extremer Hepatomegalie auf. 6 Monate nach der letzten Behandlung zeigte die Nachuntersuchung bei 19 von 34 Patienten, dass alle 7 Patienten, die nach 3 Monaten PD zeigten, diese immer noch aufwiesen; bei 10 von 12 Patienten mit SD, war die Evaluation unverändert, wobei ein Patient PD und 1 Patient eine minimale Antwort (minimal response, MR) zeigte.

Schlussfolgerung: Die Zwischenergebnisse der PRRT mit Lu-Octreotat sind vielversprechend und man kann annehmen, dass dieses Radiopharmazeutikum wirksamer ist als das mit ⁹⁰Y markierte Somatostatinanalog, das zur Zeit in der PRRT benutzt wird.

Dijkzigt (Academisch Ziekenhuis)

Dr. Molewaterplein 40

3015 GD Rotterdam

Nucleaire Geneeskunde

Tel.: 0031-10-463-5963

Fax: 010-4635997

Dr. Kwekkeboom

Behandlung mit Lutetium - Octreotid

Literatur:

Otte A, Jermann E, Béhé M., Goetze M, Bucher HC, Roser HW, Heppeler A, Mueller-Brand J, Maecke HR: DOTATOC: a powerful new tool for receptor mediated radionuclide therapy. Eur J Nucl Med 1997; 24:792-796.

Otte A, Mueller-Brand J, Dellas S, Nitzsche EU, Herrmann R, Maecke HR. Yttrium-90 labelled somatostatin-analogue for cancer treatment. Lancet 1998; 351:417-418.

Otte A, Herrmann R, Heppeler A, Behe M, Jermann E, Powell P, Maecke HR, Mueller-Brand J. Yttrium-90 DOTATOC: first clinical results. Eur J Nucl Med (1999) 26:1439-1447.

Cremonesi M, Ferrari M, Zoboli S, Chinol M, Stabin MG, Orsi F, Maecke HR et al. Biokinetics and dosimetry in patients administered with $^{111}\text{In-Tyr}^3$ -octreotide: implications for internal radiotherapy with $^{90}\text{Y-DOTATOC}$. Eur J Nucl Med 1999; 26;8:877-886.

Waldherr C, Haldemann A, Maecke HR, Crazzolara A, Mueller-Brand J. Exceptional results in neuroendocrine-metastases-caused paraplegia treated with $^{90}\text{Y-DOTA}$ -D-Phe¹-Tyr³-octreotide ($^{90}\text{Y-DOTATOC}$), a radiolabelled somatostatin analogue. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2000;12(2):121-3.

Waldherr C., Schumacher T., Maecke H.R., Nitzsche E.U., Müller-Brand J.. Radionuclide Therapy of Somatostatin-Receptor-Positive Tumours using $^{90}\text{Y-DOTA}$ -D-Phe¹-Tyr³-octreotide ($^{90}\text{Y-DOTATOC}$): The Basel Experience. Suisse du Cancer 2001 (2): 65-68.

Waldherr C, Pless M, Maecke HR, Haldemann A, Mueller-Brand J. The clinical value of $^{90}\text{Y-DOTA}$ -D-Phe¹-Tyr³-octreotide ($^{90}\text{Y-DOTATOC}$) in the treatment of neuroendocrine tumours: a clinical phase II study. Ann Oncol. 2001 Jul;12(7):941-5.

Paganelli G, Zoboli S, Cremonesi M, Bodei L, Ferrari M, Grana C, Bartolomei M, Orsi F, De Cicco C, Maecke HR, Chinol M, de Braud F. Receptor-mediated radiotherapy with $^{90}\text{Y-DOTA-D-Phe}^1\text{-Tyr}^3\text{-octreotide}$. Eur J Nucl Med. 2001 Apr;28(4):426-34.

Waldherr C, Schumacher T, Pless M, Crazzolara A, Maecke HR, Nitzsche EU, Haldemann A, Mueller-Brand J. Radiopeptide transmitted internal irradiation of non-iodophil thyroid cancer and conventionally untreatable medullary thyroid cancer using $^{90}\text{Y-DOTATOC}$. Nucl Med Commun. 2001 Jun;22(6):673-8.

Waldherr C, Pless M, Maecke HR, Schumacher T, Crazzolara A, Nitzsche EU, Haldemann A, Mueller-Brand J.. Tumor response and clinical benefit in neuroendocrine tumors after 7.4 GBq $^{90}\text{Y-DOTATOC}$. JNM 2002; May.

Rechtliches und Kosten

Die Behandlung entspricht den schweizerischen Gesetzen auf Bundes- und Kantonsebene. Das Therapieprotokoll wurde von der Ethikkommission des Kantons Basel-Stadt genehmigt. Die Kosten werden bei den schweizer Patienten durch die Krankenkasse abgedeckt. Die meisten ausländischen Krankenkassen übernehmen ebenfalls die Kosten der Therapie. Eine Garantie hierfür kann jedoch von unserem Institut nicht übernommen werden. Informieren Sie sich deshalb vor Therapie über den Kostenträger.

Sie haben das Recht sich jederzeit aus der Therapie ohne Angaben von Gründen zurückzuziehen.

