

## 3.5 Radiopeptidtherapie bei neuroendokrinen Tumoren

CHRISTIAN WALDHERR, JAN MÜLLER-BRAND, HELMUT R. MÄCKE

### Einführung

Die Entdeckung der gesteigerten Expression von Rezeptoren für Peptidhormone auf der Zelloberfläche verschiedener Tumorentitäten geht zurück auf die Mitte der 1980er-Jahre. Die hohe Anzahl der Rezeptoren bietet die molekulare Basis für die Nutzung radioaktiv markierter Peptide als diagnostische und therapeutisch erfolgreiche Vektoren in der nuklearmedizinischen Onkologie [45–47]. Während der letzten Jahre hat es ein geradezu exponentielles Wachstum in der Entwicklung radioaktiv markierbarer Peptide gegeben. Peptidvektoren haben gegenüber anderen Substanzen den Vorteil der schnellen Clearance, schneller Zielgewebepenetration und relativ einfacher Produzierbarkeit. Mittlerweile gibt es zum Nachweis der Rezeptorexpression auf der jeweiligen Tumorzelloberfläche verschiedenste radioaktiv markierbare Peptide wie Somatostatin-, Cholecystokinin- (CCK), Gastrin-, Bombesin-, Substanz P-, Vasoaktives-intestinales-Peptid- (VIP), und Neuropeptid-Y (NP)-Analoga [2–5, 25–27, 30, 44, 48, 50, 51, 60–62]. Die zurzeit gebräuchlichste und am besten evaluierte Gruppe radioaktiv markierbarer Peptide ist die der Somatostatinanaloga zum Nachweis Somatostatinrezeptor-exprimierender Tumoren, der sog.

neuroendokrinen Tumoren. Der Einsatz des ersten, mehrheitlich diagnostisch genutzten Somatostatinanalogs, des <sup>111</sup>Indium-markierten Oktreotids ([<sup>111</sup>In-DTPA]Oktreotid, OctreoScan, <sup>111</sup>In-Pentetreotid), zum szintigraphischen Nachweis neuroendokriner Tumoren, wurde bereits am 2. Juni 1994 von der amerikanischen Gesundheitsbehörde (*Food and Drug Administration*) genehmigt. Die Somatostatinrezeptorszintigraphie mittels [<sup>111</sup>In-DTPA]Oktreotid ist im onkologischen und nuklearmedizinischen Alltag bis heute das effektivste Basisdiagnostikum zur Lokalisation und zum Staging Somatostatinrezeptor-exprimierender, neuroendokriner Tumoren. Hierbei spielt die hohe Bindungsaffinität des Oktreotids an den häufig stark überexprimierten Somatostatinrezeptor-Subtyp-2 (SSTR2) die wesentliche Rolle [49, 54] (Tab. 3–7).

Aufgrund der guten Erfahrungen bei der vektorvermittelten Radiotherapie differenzierter Schilddrüsenkarzinome mit radioaktivem Jod [21, 22] und der vektorvermittelten Radiotherapie von Neuroblastomen und Karzinoiden mit <sup>131</sup>Jod-MIBG (23) ist es naheliegend, einerseits radioaktiv markiertes Oktreotid zur Therapie neuroendokriner Tumoren einzusetzen, andererseits weitere Analoga zu synthetisieren, die ein breiteres Bindungs-

**Tab. 3–7:** Bindungsaffinität von Peptiden an verschiedene Somatostatinrezeptor-Subtypen (SSTR). Die Tabelle basiert auf [49] und [54].

Peptid	SSTR2 <sup>1</sup>	SSTR3 <sup>2</sup>	SSTR5 <sup>3</sup>
SS-28	2,7	7,7	4,0
[In-DTPA]Oktreotid	22	182	237
[Y-DOTA, Tyr3]Oktreotid	11	389	114
[Y-DOTA]Lanreotid	23	290	16
[Y-DOTA, Tyr3]Oktreotate	1,5	>1000	547
[Y-DOTA, 1-Nal3]Oktreotid	3,3	26	10

<sup>1</sup> SSTR = Somatostatinrezeptor-Subtyp-2

<sup>2</sup> SSTR = Somatostatinrezeptor-Subtyp-3

<sup>3</sup> SSTR = Somatostatinrezeptor-Subtyp-5

spektrum, höhere Bindungsaffinitäten und bessere Markierungseigenschaften für höherenergetische Radionuklide aufweisen.

#### **Radioaktiv markierbare Peptide zur Therapie neuroendokriner Tumoren, von der Synthese bis zum klinischen Einsatz**

##### *Evaluation von [<sup>111</sup>In]Oktreotid*

Mehrere klinische Forschungsgruppen haben bisher Therapien mit [<sup>111</sup>In-DTPA]-markiertem Oktreotid bei Patienten mit neuroendokrinen Tumoren durchgeführt und ausgewertet. Es wurden dabei je Patient mehrere Therapiesitzungen mit applizierten Gesamtaktivitäten bis zu 160 GBq durchgeführt. Mit einer partiellen Remissionsrate (WHO, Reduktion des Tumorvolumens  $\geq 50\%$ ) von 8 % und einer Stabilisation des vormals fortschreitenden Tumorleidens bei einem hohen Prozentsatz der Patienten zeigte diese Therapieform vielversprechende Ergebnisse [1, 11, 37, 58]. Remissionen des Tumorvolumens wurden besonders bei kleineren Tumolvolumina und bei hoher Vektoraufnahme beobachtet. Ein fortschreitendes Tumorleiden dagegen zeigten Patienten mit größeren Tumolvolumina wie auch Patienten im Endstadium mit einem deutlich geminderten Allgemeinzustand. Die Nebenwirkungen der Therapie waren mild mit einer leichten, reversiblen Knochenmarktoxizität. Ab einer applizierten Gesamtaktivität von  $> 100$  GBq entwickelten drei Patienten schwere, dosislimitierende Nebenwirkungen im Sinne eines myelodysplastischen Syndroms und einer Leukämie. Aufgrund dieser Erfahrungen gelten heute 100 GBq als maximal tolerierbare Gesamtdosis bei der Therapie mit [<sup>111</sup>In-DTPA]Oktreotid [1, 11, 37, 58]. Obwohl die Nieren als Ausscheidungsorgan eine hohe kumulative Gesamtdosis aufweisen, wurden bisher keine Veränderungen der Nierenfunktion bei der Therapie mit [<sup>111</sup>In-DTPA]Oktreotid beobachtet [1, 11, 37, 58]. Zellphysiologisch ist bekannt, dass Aminosäuren und Peptide nach glomerulärer Filtration im proximalen Tubulus reabsorbiert und in den Tubuluszellen gestapelt werden. Es ist klar, dass reabsorbierte, radioaktiv markierte Peptide die Tubuluszellen und das umgebende Nierenparenchym abhängig von der emittierten Energie und Dosis schädigen [28, 30, 71].

Das Radionuklid <sup>111</sup>In emittiert therapeutisch wirksame Auger-Elektronen, welche eine mittlere Reichweite von weniger als einem Zelldurchmesser aufweisen. Der Vorteil hierbei ist der, dass ein in die Tubuluszelle inkorporiertes Isotop <sup>111</sup>In aufgrund der geringen mittleren Reichweite keine Nachbarzelle durch „Kreuzfeuerstrahlung“ schädigen kann. Genau das ist aber bei heterogener Rezeptorexpression und Rezeptorbindung im Tumor klar von Nachteil. Aus diesem Grund konzentrierten sich die Mehrzahl der Forschungsgruppen schon früh auf die Entwicklung von Somatostatinanaloga, die mittels eines Chelators an hochenergetische Radiometalle gebunden werden können. Die gebräuchlichsten Vertreter dieser Gruppe sind das <sup>90</sup>Yttrium (<sup>90</sup>Y) und das <sup>177</sup>Lutetium (<sup>177</sup>Lu) [28, 30, 71]. Diese Radionuklide emittieren hochenergetische  $\beta$ -Strahlung mit größerer Reichweite und können mittels eines DOTA-Chelators an Somatostatinanaloga wie das [DOTA, Tyr3]Oktreotid (DOTATOC), das [DOTA]Lanreotid (DOTALAN) und das [DOTA Tyr3]Oktreotate (DOTATATE) gekoppelt werden [12]. Die zurzeit effizientesten Vertreter dieser Analoga stammen aus der Radiochemischen Abteilung der Universität Basel [10, 12, 18, 22, 23, 34, 36, 63, 72]. Die Bindungsaffinitäten dieser vielversprechenden Radiopeptide zu den Somatostatinrezeptor-Subtypen SSTR1–5 konnten erstmals durch J.C. Reubi, Bern, ermittelt werden [49] (Tab. 3–7). Das erste im größeren Rahmen untersuchte Radionuklid zum Zwecke der Therapie war das <sup>90</sup>Y, welches hochenergetische  $\beta$ -Strahlung mit einer maximalen Energie von 2,27 MeV emittiert. Die Reichweite dabei beträgt ca. 10 mm oder ca. 150 Zelldurchmesser. Das erste Somatostatinanalogon für den therapeutischen Einsatz nach [<sup>111</sup>In-DTPA]Oktreotid war das <sup>90</sup>Y-markierte DOTATOC [39, 40]. Im chemischen Vergleich mit Oktreotid ist bei DOTATOC das Phenylalanin an Position 3 durch Tyrosin ersetzt. Diese chemische Variante macht das Peptid deutlich hydrophiler und erhöht damit seine Affinität zum SSTR2 (Tab. 3–7). Im gleichen Zeitraum wurde ein weiteres Somatostatinanalogon zur klinischen Evaluation freigegeben, das ebenfalls mit <sup>90</sup>Y markierte Lanreotid, <sup>90</sup>Y-DOTALAN [63, 65]. Dieses im Vergleich mit DOTATOC deutlich lipophilere Analogon weist zwar eine ähnlich hohe Rezeptoraffinität zum SSTR2 auf wie das Oktreotid selbst, eine deutlich höhere jedoch zum SSTR5 [49].

Ab 1997 wurden fast gleichzeitig verschiedene Phase-I- und Phase-II-Therapiestudien mit [ $^{90}\text{Y}$ ] DOTATOC und [ $^{90}\text{Y}$ ] DOTALAN durch Forschungsgruppen in Basel (Schweiz), in Rotterdam (Niederlande), in Milano (Italien) und in Wien (Österreich) durchgeführt.

#### *Evaluation von $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC*

In Basel wurde nach präklinischen Studien eine Phase-I-Studie zur Ermittlung der maximal tolerierbaren Gesamtaktivität bei der Gabe von  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC durchgeführt [41]. 29 Patienten mit neuroendokrinen Tumoren erhielten vier oder mehr Injektionen  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC mit ansteigender Aktivität (akkumulierte Aktivität  $6,12 \pm 1,35 \text{ GBq/m}^2$ ) in einem Abstand von sechs Wochen. Fünf Patienten, die akkumulierte Gesamtaktivitäten von  $7,4 \text{ GBq/m}^2$  erhielten, entwickelten eine dosislimitierende reversible, hämatologische Toxizität (Anämie maximal Grad 3, Thrombozytopenie maximal Grad 4) und eine chronisch, renale Toxizität (Niereninsuffizienz maximal Grad 4). Eine Beeinflussung der Somatostatinrezeptor-exprimierenden Hypophyse wurde nicht beobachtet.

Zur Klärung der histologischen Ursache der beobachteten Niereninsuffizienz und zur Bestimmung der Effektivität nierenprotektiver Aminosäurelösungen wurden die Patienten dieser Studie retrospektiv, und neue Patienten, die gleichzeitig zur Therapieinjektion eine nierenprotektive Aminosäurelösung infundiert bekamen, prospektiv in einer Kollaborationsstudie mit dem Institut für Pathologie Basel untersucht [38]. Aminosäuren, parallel zum Radiopeptid infundiert, konkurrieren mit dem Somatostatinanalogon um die Reabsorption in die Tubuluszellen der Nieren. Bei Gabe einer ausreichenden Menge Aminosäuren reduziert das kompetitive Verhalten des Analogons und der Aminosäuren deutlich die Aufnahme des Radiopeptids in die Tubuluszelle und so auch die Schädigung der Glomeruli durch das verminderte Strahlenkreuzfeuer aus den Tubuluszellen

Bei insgesamt sieben Patienten, die Gesamtaktivitäten von mehr als  $7,4 \text{ GBq/m}^2$  ohne nierenprotektive Aminosäurelösungen erhielten, entwickelten fünf Patienten eine Niereninsuffizienz. Bei drei Patienten schritt die Niereninsuffizienz innerhalb von

sechs Monaten bis zur Dialysepflichtigkeit fort. Die bioptischen Untersuchungen der Nieren zeigten das Bild einer thrombotischen Mikroangiopathie. Dagegen entwickelten Patienten mit nierenprotektiver Aminosäureinfusion keine Niereninsuffizienz. Die bisherigen Studien zeigten, dass die Reabsorption des radioaktiven Peptids in die Tubuluszellen ohne Nierenprotektion ab  $7,4 \text{ GBq/m}^2$  mit hoher Wahrscheinlichkeit zu einer thrombotischen Mikroangiopathie führt und konsekutiv zu einer Niereninsuffizienz bis zur Dialysepflichtigkeit.

Für die folgende Phase-II-Studie [68] wurde daher die zu applizierende Gesamtaktivität auf  $6 \text{ GBq/m}^2$  reduziert und die Patienten erhielten 30 Minuten vor der Therapieinjektion 500 ml einer Aminosäurelösung und 2 l im Anschluss. An der Studie nahmen insgesamt 41 Patienten mit neuroendokrinen Tumoren teil. 82 % der Patienten wiesen zum Zeitpunkt der Therapie ein fortschreitendes Tumorwachstum (Wachstum innerhalb der letzten sechs Monate) auf. Die Patienten erhielten im Abstand von sechs Wochen vier Injektionen [ $^{90}\text{Y}$ ] DOTATOC mit einer akkumulierten Gesamtaktivität von  $6 \text{ GBq/m}^2$ . Die Ansprechrate (komplette Remission, Remission des Tumorumfanges 100 % und partielle Remissionen, Remission des Tumorumfanges  $> 50 \%$ ) war 24 %, für endokrine Pankreastumoren 36 %. Die Patienten, die an einem malignen Karzinoidsyndrom litten, wiesen eine deutliche Reduktion der Symptome auf. Nebenwirkungen der Therapie waren eine reversible, hämatologische Toxizität (maximal Grad 3) bei 5 % der Patienten sowie Übelkeit und Erbrechen während oder kurz nach der Injektion bei 23 %. Aufgrund der guten Erfahrungen beim Einsatz der nierenprotektiven Aminosäurelösung wurde eine weitere Phase-II-Studie, diesmal mit einer erhöhten Gesamtaktivität von  $7,4 \text{ GBq/m}^2$  unter Gabe von Aminosäuren, durchgeführt [70]. Die Verbesserung der Lebensqualität wurde erstmals mithilfe eines Fragebogens analog zu den *National Cancer Institute Grading Criteria* bestimmt. Alle Studienpatienten litten zu Therapiebeginn an einem fortschreitenden Tumorwachstum. Sie erhielten im Abstand von sechs Wochen vier Injektionen mit einer Gesamtaktivität von  $7,4 \text{ GBq/m}^2$  [ $^{90}\text{Y}$ ] DOTATOC. Nach jeder Therapieinjektion wurde eine Erhebung zur Lebensqualität durchgeführt. Die Ansprechrate (komplette

und partielle Remissionen) war 21 % gesamt und 38 % bei Patienten mit endokrinen Pankreastumoren. Es wurde eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität bei Patienten mit malignem Karzinoïdsyndrom festgestellt. Als Nebenwirkungen der Therapie wurden eine reversible hämatologische Toxizität (Lymphozytopenie maximal Grad 4 bei 23 %, Anämie maximal Grad 3 bei 3 %) und eine chronische Niereninsuffizienz maximal Grad 2 bei 3 % der Patienten beobachtet.

Um die Frage einer möglichen Erhöhung der Ansprechrate durch Reduktion der Therapiesitzungen bei gleichbleibend hoher Gesamtaktivität zu klären, wurde eine dritte Phase-II-Studie durchgeführt [69]. 36 Patienten mit neuroendokrinen Tumoren erhielten 7,4 GBq/m<sup>2</sup> [<sup>90</sup>Y]DOTATOC bei lediglich zwei Therapiesitzungen unter Gabe von Aminosäuren. Die Verbesserung der Lebensqualität wurde neu anhand des Fragebogens *European Life Quality Questionnaire QLQ-C30* bestimmt. Die Ansprechrate erhöhte sich bei dieser Studie auf 33 %. Erneut wurde eine reversible Hämatotoxizität (Lymphozytopenie maximal Grad 2 bei 17 %, Anämie maximal Grad 2 bei 33 %, Thrombozytopenie maximal Grad 3 bei 14 %, Leukopenie maximal Grad 2 bei 19 %) festgestellt. Ein chemotherapeutisch vorbehandelter Patient entwickelte eine Niereninsuffizienz Grad 4. Zusammengefasst erhöht die Reduktion der Therapiesitzungen offenbar die Ansprechrate, jedoch auch das Risiko der Niereninsuffizienz.

Die Gruppe des Europäischen Instituts für Onkologie in Milano (Italien), behandelte insgesamt 256 Patienten mit neuroendokrinen Tumoren mit [<sup>90</sup>Y]DOTATOC nach zwei unterschiedlichen Protokollen, die eine Patientengruppe mit, die andere ohne Gabe nierenprotektiver Aminosäureinfusionen [8, 42, 43]. 80 % der Patienten wiesen vor Therapie ein progredientes Tumorwachstum auf. Es wurden keine akuten Nebenwirkungen bei Gabe bis 5,55 GBq [<sup>90</sup>Y]DOTATOC pro Therapiezyklus beobachtet. Die Patientengruppen erhielten mindestens drei intravenöse Injektionen mit gleichen Aktivitäten. Die Gruppe mit der niedrigsten applizierten Aktivität erhielt 1,1 GBq pro Injektion. Eine durchschnittliche Injektion beinhaltete 130 mg DOTATOC-Peptid markiert mit 4,81 GBq des Radionuklids <sup>90</sup>Y. Die Patienten erhielten akkumulierte Aktivitäten zwischen 7,4 und 21,3 GBq. Nach den

Injektionen mit Aktivitäten um 5,18 GBq wiesen 43 % der Patienten reversible hämatologische Toxizitäten auf (Leukopenie und Thrombozytopenie bis maximal Grad 3). Keiner der Patienten zeigte eine akute Nephropathie. Komplette und partielle Remissionen des Tumolvolumens (WHO) konnten bei 27 % der Patienten nachgewiesen werden. Es zeigte sich, dass Patienten ohne eingeschränkte Lebensqualität deutlich besser auf die Therapie reagierten, als diejenigen, deren Allgemeinzustand schlecht war.

Auch die Rotterdamer Gruppe um Prof. E. P. Krenning führte Phase-I- und -II-Studien mit [<sup>90</sup>Y]DOTATOC durch [14, 16, 29, 55, 57, 24]. Die maximal tolerierbare Herddosis für das kritische Organ Niere wurde auf 23–27 Gy begrenzt. 74 Patienten nahmen an dieser Phase-I-Studie teil, alle erhielten Aminosäurelösungen zur Minderung der Reabsorption des Peptids und zur Reduktion des daraus resultierenden Strahlungsschadens der Glomeruli. 81 % der Patienten waren vor Therapiebeginn im Stadium eines akut fortschreitenden Tumorleidens, 19 % zeigten sechs Monate vor Therapiebeginn ein stabiles Tumolvolumen. Bei applizierten Aktivitäten von 1,3 bis 10,8 GBq und akkumulierten Gesamtaktivitäten von 1,7 bis 27 GBq wurde die maximal tolerierbare Gesamtaktivität nicht erreicht. Es zeigten sich jedoch dosislimitierende Toxizitäten (Lebertoxizität Grad 3, Thrombozytopenie Grad 4 und ein myelodysplastisches Syndrom) bei drei Patienten. Die Ansprechrate betrug 10 % komplette und partielle Remissionen, bei 18 % der Patienten wurden kleinere Remissionen (minor response: Remission > 25 % < 50 %) festgestellt. Korrelierend zu den Studien mit [<sup>111</sup>In-DTPA]Oktreotid korrelierte auch hier die prozentuale Tumolvolumenabnahme direkt mit der prozentualen Tumorsektoraufnahme.

Trotz der unterschiedlichen Protokolle zeigten alle Studien höhere Ansprechraten (10–34 %) als die Studien mit [<sup>111</sup>In-DTPA]Oktreotid bei kalkulierbaren Nebenwirkungen unter Aminosäureinfusionen.

#### *Evaluation von [<sup>90</sup>Y]DOTALAN*

Gleichzeitig mit [<sup>90</sup>Y]DOTATOC wurde [<sup>90</sup>Y]DOTALAN an verschiedenen Instituten untersucht

(Mauritiusstudie) [64, 66, 67]. Die Patienten erhielten akkumulierte Gesamtaktivitäten bis zu 8,58 GBq [ $^{90}\text{Y}$ ]DOTALAN. Insgesamt wurden kleinere Remissionen (*minor response*) bei 14 % der Patienten demonstriert. Keine schweren akuten hämatologischen, renalen oder hepatischen Toxizitäten wurden beobachtet (> Grad 2). Allerdings zeigte der Vektor DOTATOC bei zwei Drittel dieser Patienten eine höhere Tumornektoraufnahme als der Vektor DOTALAN. Dieses erklärt sich aus der niedrigeren Bindungsaffinität von DOTALAN im Vergleich mit DOTATOC zum häufig stark überexprimierten SSTR2. Somit ist das Lanreotid besonders geeignet für neuroendokrine Tumoren, die eine hohe Expression von SSTR5 aufweisen. Diese Tumoren sind jedoch deutlich seltener als die mit ausgeprägter SSTR2-Expression.

#### Evaluation von [ $^{177}\text{Lu}$ ]DOTATATE

Nach DOTATOC konnte die radiochemische Gruppe in Basel ein weiteres, vielversprechendes Somatostatinanalogon synthetisieren, das [Tyr3]Oktreotate [22]. Bei dem [Tyr3]Oktreotate ist die C-Terminale Threoninol wie im Oktreotid durch seinen natürlichen Vertreter Threonin ersetzt. Das führt zu einer deutlich höheren Bindungsaffinität am SSTR2. Präklinische und klinische Studien in Rotterdam und Basel bestätigten dies [13, 21, 32, 33]. In Rotterdam wurde [Tyr3]Oktreotate, kurz DOTATATE, mit dem Radionuklid  $^{177}\text{Lu}$  ( $^{177}\text{Lu}$ ) markiert und initial in präklinischen Tierstudien evaluiert.  $^{177}\text{Lu}$  emittiert einerseits  $\gamma$ -Strahlung zur szintigraphischen Bilddokumentation und andererseits  $\beta$ -Strahlung zur therapeutischen Zellschädigung mit einer Energie von maximal 0,5 MeV. Dieses Radionuklid kann somit gleichzeitig für die Bildgebung, Dosimetrie und Therapie genutzt werden. Die Reichweite des  $^{177}\text{Lu}$  beträgt nur 20 Zelldurchmesser gegenüber 150 bei  $^{90}\text{Y}$ . Theoretisch sollte dies zu einer geringeren Kreuzfeuerstrahlung in den Nieren und somit zu einer geringeren Schädigung der Glomeruli führen. Andererseits sollte gerade bei kleineren Tumorumfängen ein höherer Prozentsatz der inkorporierten Energie im Bereich des Tumorumfanges verbleiben, anstatt extratumoral deponiert zu werden.

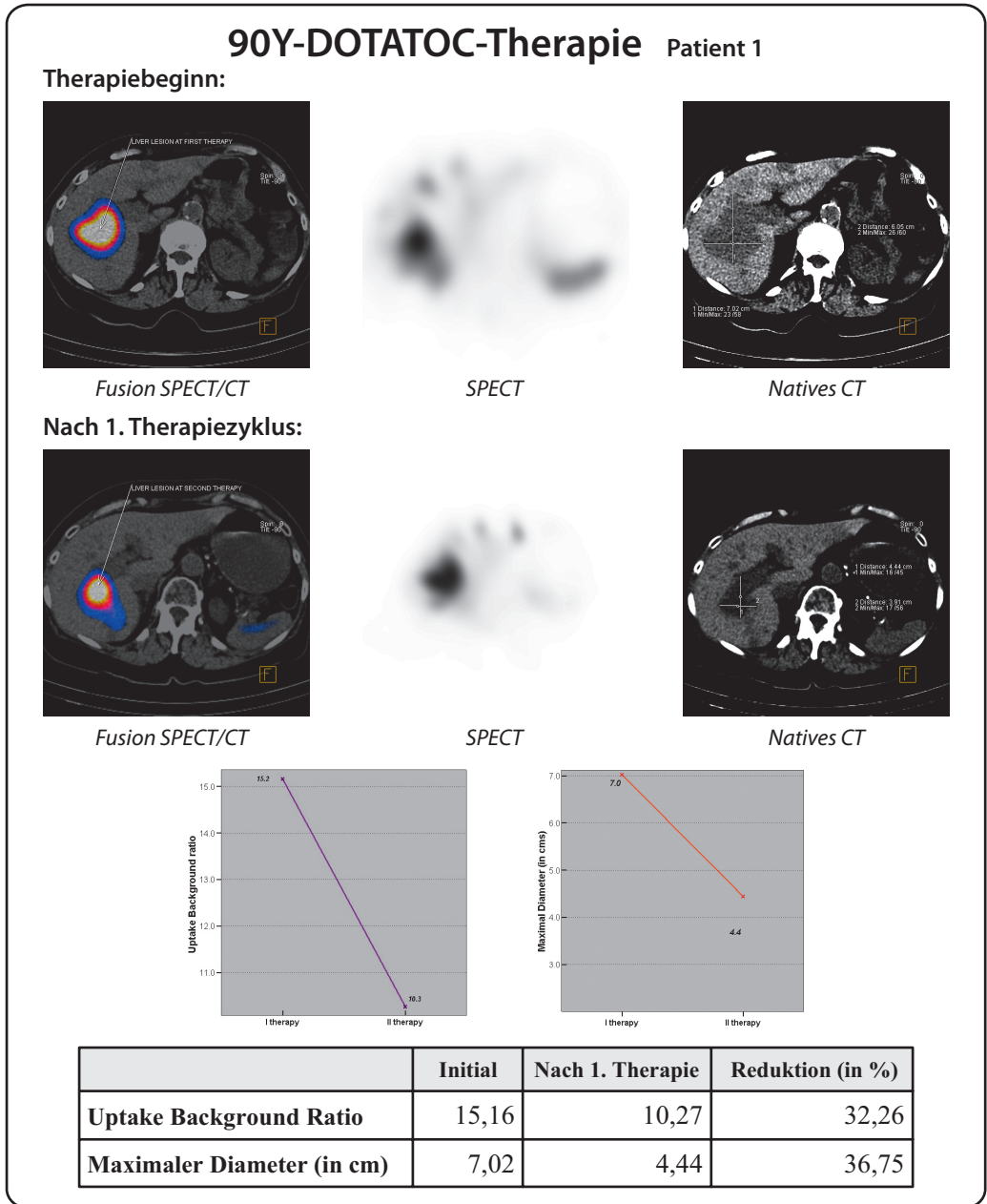
Die Effektivität von [ $^{177}\text{Lu}$ ]DOTATATE konnte erstmals in Rotterdam anhand einer Phase-II-Studie

mit 76 Patienten mit neuroendokrinen, gastroenteropankreatischen Tumoren untersucht werden. Die Patienten wurden im Abstand von sechs bis neun Wochen mit Einzelaktivitäten von 3,7, 5,55 oder 7,4 GBq [ $^{177}\text{Lu}$ ]DOTATATE bis zu einer akkumulierten Gesamtaktivität von 22,2–29,6 GBq behandelt. Drei Monate nach Abschluss der Therapie konnten Ansprechraten (komplette oder partielle Remissionen) bei 30 % der Patienten und kleinere Remissionen (*minor response*) bei weiteren 12 % nachgewiesen werden. Auch in dieser Studie korrelierte die Ansprechrate erneut mit der prozentualen Tumornektoraufnahme, geringem Tumorumfang in der Leber und einer zumindest zufriedenstellenden Lebensqualität (Karnofsky Performance Score). Die Nebenwirkung dieser Therapie bestand wie beim  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC aus einer leichten, reversiblen Hämatoxizität. Ein Patient entwickelte jedoch ein myelodysplastisches Syndrom mehrere Monate nach der Beendigung der Therapie und ein weiterer Patient eine Niereninsuffizienz. Erstmals wurde auch eine Erniedrigung des Testosteronspiegels bei Männern unter Therapie beschrieben, ausgelöst durch die direkte Bestrahlung des Hodens und nicht durch eine Schädigung der Hypophyse.

#### Evaluation von [ $^{177}\text{Lu}$ ]DOTATOC

Trotz der höheren Bindungsaffinität von DOTATATE zum SSTR2 zeigte sich bei Dosimetriestudien im Patienten das Tumor-zu-Niere-Aufnahmeverhältnis günstiger für [ $^{111}\text{In}$ ]DOTATOC als für [ $^{111}\text{In}$ ]DOTATATE [21]. Daraufhin führte die Basler Gruppe eine Phase-II-Studie mit  $^{177}\text{Lu}$  markiertem DOTATOC bei 27 Patienten mit fortschreitendem, neuroendokrinen Tumorumfang nach [ $^{90}\text{Y}$ ]DOTATOC-Behandlung durch [20]. Der zeitliche Abstand zwischen der initialen [ $^{90}\text{Y}$ ]DOTATOC-Behandlung und der anschließenden [ $^{177}\text{Lu}$ ]DOTATOC war im Mittel  $15,4 \pm 7,8$  Monate. Alle Patienten erhielten eine Gesamtaktivität von 7,4 GBq. Die Therapie wurde allseits gut toleriert. Die mittlere Dosis berechnete sich für den Ganzkörper auf  $413 \pm 159$  mGy, für die Nieren auf  $3,1 \pm 1,5$  Gy und für das rote Knochenmark auf  $61 \pm 5$  mGy. Als Ansprechrate wurden zwei Patienten mit partiellen Remissionen und fünf Patienten mit kleineren Remissionen beschrieben. Unter Therapie zeigten sich keine relevanten Veränderungen des Hämoglobinwertes und des Kreatinins.

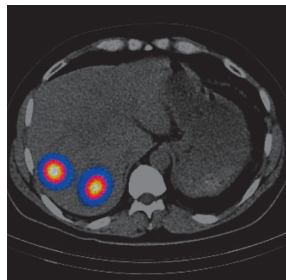
Klinische Fälle



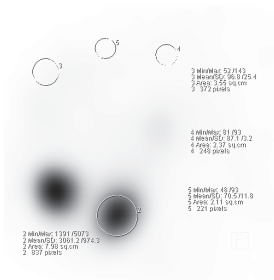
**Abb. 3–13:** 52-jähriger Patient mit histologisch nachgewiesenem endokrinen Pankreaskarzinom. In der nativen CT-Darstellung eines metastasenverdächtigen, hypodensen Herdes in Lebersegment V und VII. In der zu Therapiebeginn angefertigten SPECT/CT nach intravenöser Injektion von  $^{90}\text{Y}/[^{111}\text{In}]\text{DOTATOC}$  Nachweis eines massiv erhöhten Somatostatinrezeptorbesatzes der malignen Zellen in der hypodensen Metastase. Das zum zweiten Therapiezyklus angefertigte SPECT/CT zeigt eine deutliche Abnahme der Somatostatinrezeptoren, sprich Tumorzellen. Korrelierend dazu eine deutliche Größenabnahme der hypodensen Läsion in der nativen CT.

## 90Y-DOTATOC-Therapie Patient 2

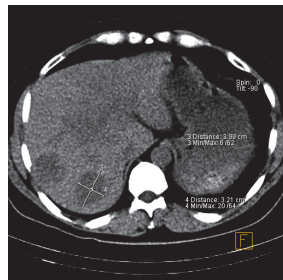
Therapiebeginn:



Fusion SPECT/CT

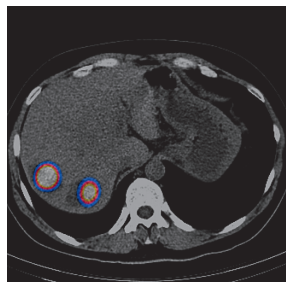


SPECT

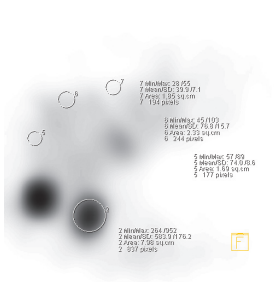


Natives CT

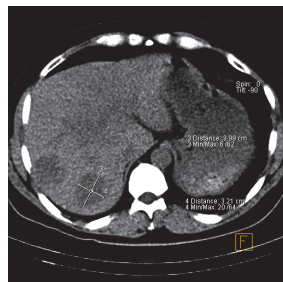
Nach 1. Therapiezyklus:



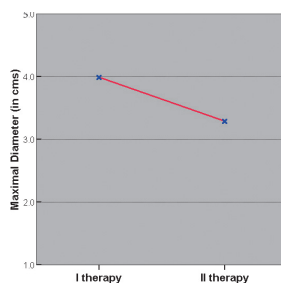
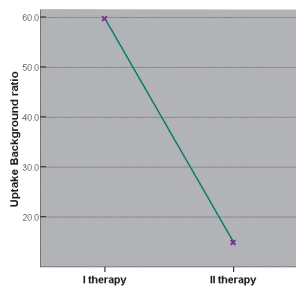
Fusion SPECT/CT



SPECT



Natives CT

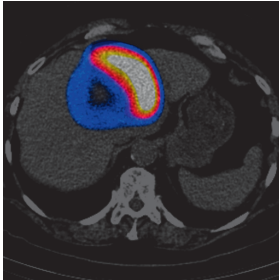


	Initial	Nach 1. Therapie	Reduktion (in %)
<b>Uptake Background Ratio</b>	59,82	14,98	74,96
<b>Maximaler Diameter (in cm)</b>	3,99	3,29	17,54

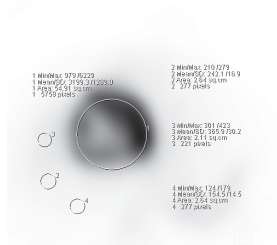
Abb. 3–14: 59-jähriger Patient mit histologisch nachgewiesenem intestinalem neuroendokrinen Tumor. In der nativen CT-Darstellung metastasenverdächtige hypodense Herde. In der zu Therapiebeginn angefertigten SPECT/CT nach intravenöser Injektion von  $^{90}\text{Y}/[^{111}\text{In}]\text{DOTATOC}$  Nachweis einer hohen DOTATOC-Inkorporation in die malignen Zellen der hypodensen Metastasen. Das zum zweiten Therapiezyklus angefertigte SPECT/CT zeigt eine deutliche Abnahme der Tumorzellen. Korrelierend dazu die deutliche Größenabnahme der hypodensen Läsionen in der nativen CT.

## 90Y-DOTATOC-Therapie Patient 3

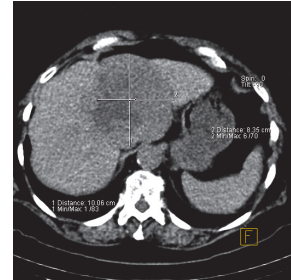
Therapiebeginn:



Fusion SPECT/CT

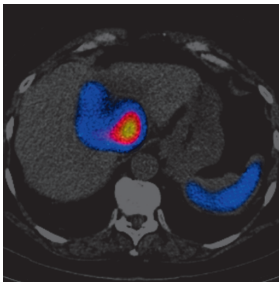


SPECT

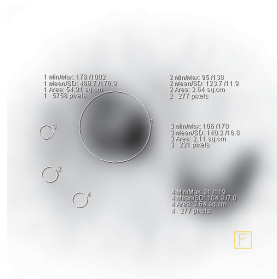


Natives CT

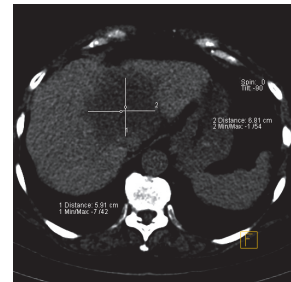
Nach 1. Therapiezyklus:



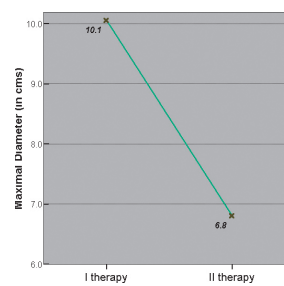
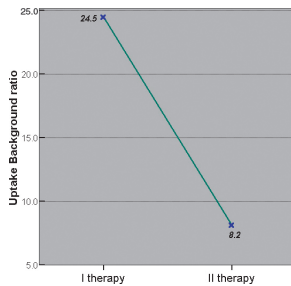
Fusion SPECT/CT



SPECT



Natives CT



	Initial	Nach 1. Therapie	Reduktion (in %)
<b>Uptake Background Ratio</b>	24,5	8,15	66,73
<b>Maximaler Diameter (in cm)</b>	10,06	6,81	32,3

Abb. 3–15: 64-jährige Patientin mit histologisch nachgewiesenem neuroendokrinen Tumor ohne bekannten Primarius. In der nativen CT-Darstellung eines metastasenverdächtigen, hypodensen Herdes in Lebersegment III und IV. In der zu Therapiebeginn angefertigten SPECT/CT nach intravenöser Injektion von <sup>90</sup>Y-/<sup>111</sup>In-DOTATOC Nachweis einer deutlich erhöhten DOTATOC-Aufnahme in die Metastase. Das zum zweiten Therapiezyklus angefertigte SPECT/CT zeigt eine deutliche Abnahme der Tumorzellen. Korrelierend dazu die deutliche Größenabnahme der hypodensen Läsion in der nativen CT.