Nuklearmedizin: ^{177}Lu-DOTA-Rituximab

Ein neues Radioimmunotherapeutikum für die Therapie maligner Lymphome

Flavio Forrer

Vor einem Jahr wurde in den Schlaglichtern [1] die *targeted therapy* beschrieben, bei welcher das zellschädigende Agens gezielt gegen Tumorzellen eingesetzt wird. Eine Weiterentwicklung dieser Behandlungen stellt die Radioimmunotherapie dar. Dabei wird Radioaktivität mittels eines markierten Antikörpers gegen die Tumorzellen direkt in den Tumor transportiert. Durch den Cross-fire-Effekt der Strahlung können auch Tumorzellen behandelt werden, welche sich dem Antikörper entziehen. Dies kommt vor, wenn vereinzelte Tumorzellen Antigen-negativ sind oder wenn bei schlechter Vaskularisation des Tumors die Antikörper die Epitope nicht erreichen können. Mit Erfolg wird diese Behandlungsmethode vor allem bei Lymphomen und vereinzelt bei Leukämien angewendet. Dabei werden mehrheitlich Yttrium-90- und Iod-131-markierte Antikörper eingesetzt [2–5].

Die Therapie mit dem monoklonalen Antikörper Rituximab, einem chimäreren Anti-CD20-Antikörper, ist zur Behandlung von Lymphom-Rezidiven weit verbreitet. Der murine Vorgänger des Rituximab ist der monoklonale Antikörper Ibritumomab. Eine randomisierte Studie zeigte, dass mit ^{90}Y-markiertem Ibritumomab eine höhere Overall-response-Rate erzielt werden kann als mit Rituximab alleine [4]. Die Kosten dieser Therapie sind jedoch sehr hoch. Ausserdem scheinen die Strahlungseigenschaften des ^{90}Y («harter» Strahler, relativ grosse Reichweite) für die Behandlung von Lymphomen nicht ideal, da diese häufig klein sind oder diffus infiltrierend wachsen.

^{177}Lu-DOTA-Rituximab

Das Universitätsinstitut für Nuklearmedizin des Kantonsspitals Basel hat in Zusammenarbeit mit den Onkologischen Abteilungen der Kantonsspitäler Liestal und Basel (PD Dr. A. Lohri; Prof. R. Herrmann) eine Phase-I/II-Studie mit Lutetium-177 markiertem Rituximab initiiert. Der Antikörper wird in der hiesigen Abteilung für Radiochemie (Leiter: Prof. H. R. Mäcke) mit DOTA-Chelatoren modifiziert und mit Lutetium-177 markiert. ^{177}Lu ist ein «weicher» β-Strahler mit einer sehr kurzen Reichweite (ca. 1 mm) im Gewebe. Ausserdem weisst ^{177}Lu eine kleine γ-Komponente auf, welche es ermöglicht, die Anreicherung am Tumor szintigraphisch zu dokumentieren und dosimetrische Berechnungen durchzuführen. Die γ-Komponente ist im Gegensatz zu ^{131}I gering. Für das Personal und die Angehörigen der Patienten entsteht deshalb nur eine unbedeutende Strahlenbelastung. Die bei allen Patienten durchgeführten Strahlenschutzmessungen zeigen, dass für die Therapie aus Strahlenschutzgründen nur eine kurze Hospitalisation nötig ist, was im Sinne der Lebensqualität der Patienten wünschenswert ist.

Durch den chimären (Maus/Mensch) Ursprung des Rituximabs bilden die Patienten keine «*human anti mouse antibodies*» (HAMA), wodurch eine repetitive Therapie ermöglicht wird.

Korrespondenz:
Dr. med. Flavio Forrer
Universitätsklinik und Institut
für Nuklearmedizin
Kantonsspital
Petersgraben 4
CH-4031 Basel

fforrer@uhbs.ch

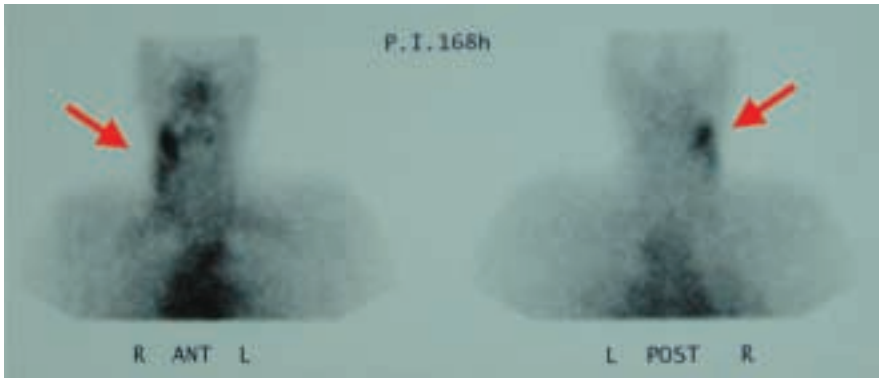

Abbildung 1.
Planare Szintigraphie, eine Woche nach Injektion von 1480 MBq Lutetium-177-DOTA-Rituximab. Man erkennt eine deutliche, spezifische Anreicherung zervikal und submandibulär rechts, den Lymphommanifestationen entsprechend.

Therapieablauf

Initial erhalten die Patienten zweimalig, im Abstand von einer Woche, «kaltes», d.h. nicht radioaktiv markiertes Rituximab (250 mg/m^2 K0). Es wurde gezeigt, dass sich dadurch die Bioverteilung des markierten Antikörpers verbessern lässt [6]. Dies führt zu einem besseren Tumor- zu Nicht-Tumor-Verhältnis. Der Grund dafür liegt an der Blockierung der Bindungsstellen auf den zirkulierenden Lymphozyten durch Rituximab.

Die Applikation des Radioimmunotherapeutikums erfolgt anschliessend an die zweite Rituximab-Gabe als langsame Bolusinjektion. Regelmässige szintigraphische Verteilungskontrollen können bis mehr als 2 Wochen nach Injektion durchgeführt werden (Abb. 1).

Bis anhin konnten 10 Patienten mit einem Rezidiv eines CD20-positiven Lymphoms behandelt werden. Alle Patienten waren ausgedehnt vorbehandelt. Die Verträglichkeit der Therapie war sehr gut. Wir fanden die erwartete leichte Hämatotoxizität, jedoch keine weiteren relevanten Nebenwirkungen. Die Dosiseskalations-Studie ist immer noch im Gang. In den bis jetzt getesteten, eher tiefen Dosen fanden wir bei zwei Patienten komplette Remissionen, einmal eine partielle Remission und bei fünf Patienten eine Stabilisierung der Erkrankung. Zwei Patienten waren trotz der Therapie progredient [7]. Nebst den üblichen Staging-Untersuchungen wurden alle Patienten vor und nach der Therapie mittels einer [^{18}F]-FDG-PET untersucht (Abb. 2 und 3).

Abbildung 2.
Prätherapeutische ^{18}F-FDG-PET mit erhöhtem Glukosemetabolismus in zervikalen und submandibulären Lymphknoten rechts, Lymphommanifestationen entsprechend.

Abbildung 3.
Posttherapeutische ^{18}F-FDG-PET acht Wochen nach Therapie mit Lutetium-177-DOTA-Rituximab. Es findet sich eine FDG-Normalverteilung. Die prätherapeutisch nachgewiesenen Lymphommanifestationen sind metabolisch nicht mehr aktiv. In der CT wurde eine komplette Remission dokumentiert.

Zukunft

Die klinische Aktivität von ^{177}Lu-DOTA-Rituximab scheint, bereits in den bis jetzt getesteten, niedrigen Dosen vielversprechend. Die Dosiseskalation wird fortgesetzt.

Durch die lange Zirkulationszeit der Antikörper im Blut entsteht verhältnismässig eine relativ hohe Dosis für das Knochenmark und den ganzen Körper, obwohl es sich um eine «targeted therapy» handelt. Um dieses Problem zu umgehen, wäre ein so genanntes Pre-targeting denkbar. Beim Pre-targeting wird der Antikörper gegen die Tumorzellen «kalt», injiziert. Er besitzt aber zusätzlich eine Andock-Stelle (z.B. Avidin) für ein weiteres Molekül (z.B. Biotin). In einer zweiten Phase, nachdem dem Antikörper eine ausreichend lange Zirkulationszeit gewährt wurde, wird dann das zweite Molekül, welches radioaktiv ist, injiziert. Wenn das zweite Molekül eine deutlich schnellere Pharmakokinetik aufweist als der Antikörper, kann somit rasch eine spezifische Bindung an den Tumor erreicht werden. Somit kann die Strahlendosis für die gesunden Organe deutlich reduziert werden, und gleichzeitig resultiert ein noch besseres Tumor- zu Nicht-Tumor-Verhältnis.

Die Arbeit über ^{177}Lu-DOTA-Rituximab wurde am diesjährigen Jahreskongress der Europäi-

schen Gesellschaft für Nuklearmedizin mit dem Marie-Curie-Award für den besten wissenschaftlichen Beitrag ausgezeichnet. Im Namen aller Autoren möchte ich an dieser Stelle der Stiftung für klinische Krebsforschung (J. P. Obrecht), der Krebsliga beider Basel und der Roche Pharma Schweiz AG für die Unterstützung danken.

Literatur

1 Jost L. Oncologie: De la chimiothérapie non ciblée aux «targeted therapies». Forum Med Suisse 2003; 3:19–21.
2 Wilder RB, DeNardo GL, DeNardo SJ. Radioimmunotherapy: recent results and future directions. J Clin Oncol 1996;14:1383–400.
3 Postema EJ, Boerman OC, Oyen WJ, et al. Radioimmunotherapy of B-cell non-Hodgkin's lymphoma. Eur J Nucl Med 2001;28:1725–35.
4 Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F, et al. Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2002;20:2453–63.
5 Wiseman GA, White CA, Witzig TE, et al. Radioimmunotherapy of relapsed non-Hodgkin's lymphoma with zevalin, a 90Y-labeled anti-CD20 monoclonal antibody. Clin Cancer Res 1999;5:3281–6.
6 Kaminski MS, Zasadny KR, Francis IR, et al. Iodine-131-anti-B1 radioimmunotherapy for B-cell lymphoma. J Clin Oncol 1996;14:1974–81.
7 Forrer F, Lohri A, Uusijärvi H, et al. Radioimmunotherapy with Lutetium-177-DOTA-Rituximab: a Phase I/II-Study in Patients with Follicular and Mantle Cell Lymphoma. An interim Analysis. Eur J Nucl Med2003;30 (Suppl 2):176