

Nuklearmedizin: Fortschritte in der Radiopeptidtherapie maligner Gliome


Stefan Kneifel^a, Dominik Cordier^b, Jan Müller-Brand^a, Adrian Merlo^b

Universitätsspital Basel


^a Klinik und Institut für Nuklearmedizin, ^b Klinik für Neurochirurgie

Maligne Gliome stellen aufgrund ihrer schlechten Prognose nach wie vor eine grosse therapeutische Herausforderung dar. In letzter Zeit wurde über Fortschritte auf dem Gebiet der medikamentösen Therapie berichtet. Eine grosse Multizenterstudie von EORTC und NCIC an 573 Patienten hat gezeigt, dass eine Kombinationsbehandlung aus Operation, perkutaner Radiotherapie und der Gabe von Temozolomide gegenüber dem Vorgehen mit Operation und Radiotherapie alleine vorteilhaft ist (mittlere Überlebenszeit 14,6 vs. 12,1 Monate) [1]. Die Selektion durch die Ein- und Ausschlusskriterien vieler Studien führt allerdings dazu, dass die Zahlen für den klinischen Alltag nur bedingt repräsentativ sind. So berichteten bereits 1989 Winger und Koautoren, dass bei Gliompatienten, die die Einschlusskriterien für eine randomisierte Studie erfüllten, die mediane Überlebenszeit 60 Wochen betrug. Im Mittel über alle an dem betreffenden Zentrum behandelten Gliompatienten (inklusive der Studienpatienten) reduzierte sich diese Zeit allerdings auf 35 Wochen [2].

Eine Zusammenfassung der aktuellen therapeutischen Optionen findet sich in einer früheren Ausgabe der vorliegenden Zeitschrift [3–5]. Am Universitätsspital Basel wird seit mehreren Jahren die Radiopeptidtherapie maligner Gliome vorangetrieben. Insbesondere Glioblastome zeigen eine hohe Expression von Neurokinin-Typ-1-Rezeptoren (NK-1-Rezeptoren) [6]. Deren nativer Ligand ist Substanz P, das in seiner radioaktiv markierten Form daher für die gezielte Tumorthherapie in Frage kommt [7]. Aus früheren Arbeiten mit dem modifizierten Somatostatinanalogon DOTATOC ist bekannt, dass mit der lokalen Injektionstechnik gute Erfolge erzielt werden können, ohne die für eine systemische Anwendung limitierenden Nebenwirkungen in Kauf nehmen zu müssen [8, 9].

Für die Therapie wird mittels computerunterstützter Stereotaxie direkt in den Tumor ein Kathetersystem eingebracht, welches mit einem subkutanen Reservoir, ähnlich einem Portsystem, verbunden ist. Über dieses System können dann die Radiopharmaka unter sterilen Kaute-len injiziert werden (Abb. 1 .

Die Injektion ruft eine lokale Nekrose hervor. Das ist im Falle von Tumorgewebe erwünscht, für gesundes Hirngewebe aber inakzeptabel. Eine sorgfältige Planung der Therapie unter Berücksichtigung patientenspezifischer Faktoren ist daher unumgänglich. Gleichzeitig wird so eine Dosimetrie möglich, die bei der perkutanen Bestrahlung von Hirntumoren seit langem Standard ist.

Die Dosimetrie beruht auf individuellen mehrfachen Messungen der nach der Injektion im Gehirn vorhandenen Aktivität. Während diese Messungen bis vor kurzem noch mit Hilfe einer aufwendigen Doppelisotopentechnik durchgeführt wurden, steht seit Anfang September dieses Jahres in Basel ein kombiniertes SPECT/CT-Gerät zur Verfügung, welches die Aktivitätsverteilung im anatomischen Kontext direkt messen kann (Abb. 2 .

Die deponierte Dosis hängt neben der Verteilung und der physikalischen Halbwertszeit auch noch von der biologischen Halbwertszeit ab, das heisst von der individuellen Pharmakokinetik: Längere biologische Halbwertszeiten bedingen eine höhere Dosisdeposition. Da die biologische Halbwertszeit von Patient zu Patient verschieden und auch beim selben Patienten von Mal zu Mal

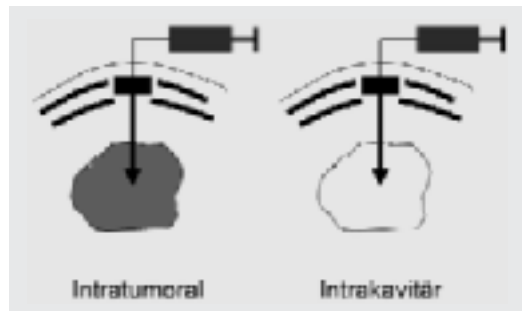


Abbildung 1. Injektionstechnik intratumoral (präoperativ = neoadjuvant) oder intrakavitär (postoperativ = adjuvant).

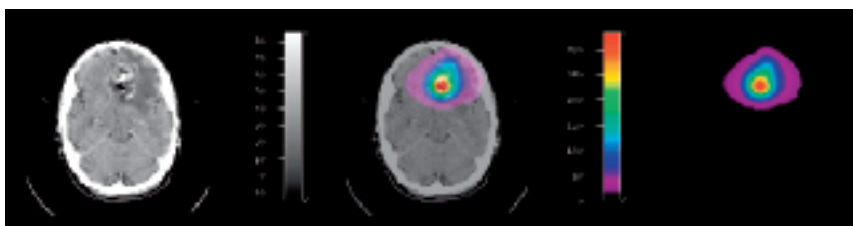


Abbildung 2. Überlagerung von CT (links) und Nuklidverteilung (rechts) zu einem Fusionsbild (Mitte). Die orthotope Dosisdeposition ist im Fusionsbild gut erkennbar; die Nuklidverteilung lässt sich ohne anatomischen Kontext nicht interpretieren.

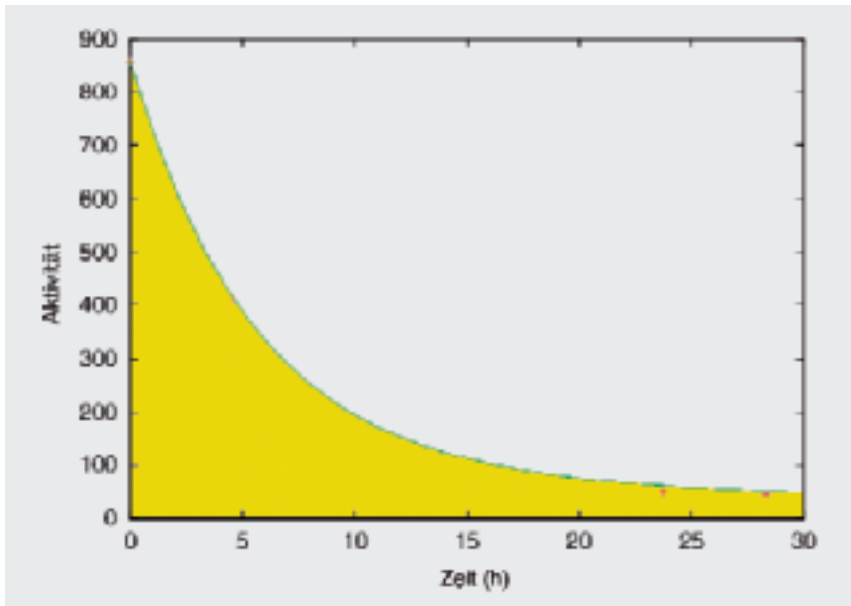



Abbildung 3. An die Messpunkte (rote Kreuze) wird eine exponentielle Ausgleichsfunktion (grüne Linie) angepasst. Die effektive Dosis ist proportional zum Integral über die Zeit (gelbe Fläche).

Schwankungen unterworfen ist, muss die Messung dieser Halbwertszeit in die Therapieplanung miteinbezogen werden. Dies geschieht durch eine serielle Wiederholung der Verteilungsmessungen über 30 Stunden. Die Gesamtdosis lässt sich dann aus den Einzelmessungen durch Integration der Aktivitätskonzentration über die Zeit errechnen (Abb. 3 )

Für eine prätherapeutische Testinjektion wird die für das Hirngewebe unschädliche ^{111}In -Substanz P verwendet. ^{111}In als reiner Gammastrah-

ler sendet keine Partikel aus, die in der unmittelbaren Umgebung zu Gewebsschädigungen führen könnten. Falls die Dosisverteilung in dieser Testinjektion günstig ist, kann in einem zweiten Schritt das therapeutische Radiopharmakon (^{90}Y -Substanz P) appliziert werden. Eine im Hause durchgeführte Studie hat gezeigt, dass die Dosisverteilungen mit beiden Methoden sowohl qualitativ als auch quantitativ gut übereinstimmen. Patienten mit ungünstigen Dosisverteilungen, zum Beispiel mit Dosispitzen in der Nachbarschaft des motorischen Cortex oder des Sprachzentrums, können so einer anderen Therapieform oder der Radiopeptidtherapie mit niedrigerer und stärker fraktionierter Dosis zugeführt werden.

Wie sich diese neue Methode im Vergleich zu konventionellen Behandlungsformen verhält, lässt sich erst zeigen, wenn grundlegende Fragen, wie jene nach der Maximaldosis und der optimalen Bioverteilung, geklärt sind. Im Moment kann vorsichtig festgestellt werden, dass sich die gezielte Radiopeptidtherapie, vor allem für lokal begrenzte Tumorstadien, zu einer therapeutischen Alternative zum Standardvorgehen entwickeln könnte. Das neoadjuvante Vorgehen mit Zerstrahlung der Tumormasse vor der chirurgischen Entfernung stellt eine Annäherung an das allgemeine Prinzip der Resektion im Gesunden dar, welches bei dieser infiltrativen Tumorart nie zu erreichen sein wird. Die lokale Tumorkontrolle, so wertvoll sie auch ist, reicht nicht aus. Aus diesem Grund ist die Entwicklung neuartiger, systemisch applizierbarer Medikamente, welche die Bluthirnschranke überwinden, für eine längerfristige Tumorkontrolle entscheidend.

Literatur

- 1 Stupp R, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;352:987–96.
- 2 Winger M, et al. Selection bias in clinical trials of anaplastic glioma. *Ann Neurol* 1989;26:531–4.
- 3 Hofer S. Klinische Präsentation maligner Gliome und therapeutische Optionen. *Schweiz Med Forum* 2002;2:747.
- 4 Hofer S, Merlo A. Klinik und therapeutische Optionen für niedriggradige Gliome WHO-Grad I-II. *Schweiz Med Forum* 2002;232:756–8.
- 5 Hofer S, Merlo A. Therapeutische Optionen für maligne Gliome WHO Grad III und IV. *Schweiz Med Forum* 2002;2:748–55.
- 6 Hennig I, et al. Substance-P receptors in human primary neoplasms. Tumoral and vascular localization. *Int J Cancer* 1995;61:786–92.
- 7 Reubi J. Peptide receptors as molecular targets for cancer diagnosis and therapy. *Endocr Rev* 2003;24:389–427.
- 8 Schumacher T, et al. Local injection of the ^{90}Y -labelled peptidic vector DOTATOC to control gliomas of WHO grades II and III. An extended pilot study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29:486–93.
- 9 Schumacher T, et al. Kidney failure after treatment with ^{90}Y -DOTATOC. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29:435.

Korrespondenz:
Dr. med. Stefan Kneifel
Klinik und Institut
für Nuklearmedizin
Universitätsspital
Spitalstrasse 4
CH-4031 Basel
stefan.kneifel@uhbs.ch