

Nuklearmedizin: Die systemische Radionuklidtherapie beim metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinom

Fabienne Iten^{a, b}, Beat Müller^b, Jan Müller-Brand^a, Martin A. Walter^{a, b}

Universitätsspital Basel

^a Institut für Nuklearmedizin, ^b Abteilung für Endokrinologie

Einleitung

Die Therapie des metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinoms stellt eine Herausforderung dar. Wenn alle chirurgischen Möglichkeiten ausgeschöpft sind, bleibt dem betreuenden Arzt meist nur die terminale Verlaufsbeobachtung sowie die Einleitung von palliativen Massnahmen. Der Grund dafür ist die Tatsache, dass es beim metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinom, im Gegensatz zu anderen soliden Tumoren, immer noch keine systemische Therapie mit einem angemessenen Verhältnis von Risiko und Nutzen gibt.

Für das differenzierte Schilddrüsenkarzinom bietet die Nuklearmedizin mit dem Iod-131 seit langem eine etablierte Therapieoption. Metastasierte Tumoren werden hier bereits seit Jahrzehnten mit kurativer Intention behandelt. Diese Therapiemöglichkeit hat die Prognose des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms begünstigt, und sie hat ausserdem bewiesen, dass der spezifische Transport von radioaktiven Nukliden in die Tumorzelle sogar bei multipel metastasierten Leiden eine Heilung bewirken kann. Diesen Erfolg einer systemischen Radioisotopentherapie nun vom differenzierten Schilddrüsenkarzinom auf andere Tumoren, unter anderem das medulläre Schilddrüsenkarzinom, zu übertragen, wird in den nächsten Jahren eine der grossen Herausforderungen für die Nuklearmedizin sein.

Anti-CEA-Radioimmuntherapie


Ein Schritt in diese Richtung gelang im vergangenen Jahr der französischen Arbeitsgruppe von Chatal et al. [1]. Sie verwendeten einen Antikörper, der mit einem Arm das auf der Zelloberfläche beim medullären Schilddrüsenkarzinom hochexprimierte karzinoembryonale Antigen (CEA) bindet und mit dem zweiten Arm ein mit Iod-131 radioaktiv beladenes Hapten, das vier Tage später appliziert wurde und das die Tumorzelle konsekutiv bestrahlte. Die Arbeitsgruppe konnte bei 18 der 29 behandelten Patienten ein biochemisches Ansprechen feststellen und darüber hinaus einen gegenüber dem unbehandelten Kontrollkollektiv bemerkenswerten Überlebensvorteil in der Untergruppe der rasch pro-

redienten medullären Schilddrüsenkarzinome nachweisen. Jene Patienten, die auf die Therapie ansprachen, zeigten insgesamt eine längere Überlebenszeit als jene, die nicht auf die Behandlung ansprachen.

Einschränkend muss allerdings erwähnt werden, dass es sich vorerst um den Bericht einer einzelnen Arbeitsgruppe in einem limitierten Kollektiv handelt. Auch war das Studiendesign nicht über alle Zweifel erhaben – als Kontrollgruppe fungierte ein historisches, unbehandeltes Kollektiv. Diese Arbeit hat jedoch gezeigt, welches Potential in der spezifischen Radionuklidtherapie liegen kann und gehört somit zu den nuklearmedizinischen Highlights des vergangenen Jahres.

Hauptnachteil der Anti-CEA-Radioimmuntherapie ist die ausgeprägte hämatopoietische Toxizität. Von 29 Patienten entwickelten allein vier eine Neutropenie IV. Grades, fünf eine Thrombozytopenie IV. Grades, und ein Patient zeigte eine Myelodysplasie.

Somatostatinrezeptor-Radionuklidtherapie

Die meisten medullären Schilddrüsenkarzinome exprimieren auf ihrer Zelloberfläche neben dem CEA, wie viele andere neuroendokrine Tumoren auch, den Somatostatinrezeptor Subtyp 2. Dieses Oberflächenprotein dient als Ziel für die Somatostatinrezeptor-Radionuklidtherapie mit dem Somatostatinanalogon DOTA-TOC. Nach der intravenösen Applikation bindet das mit Yttrium-90 radioaktiv beladene DOTA-TOC an den Somatostatinrezeptor auf der Zelloberfläche, wird in die Zelle aufgenommen und bestrahlt sie. Als günstiger Nebeneffekt kann zusätzlich auch eine benachbarte Tumorzelle, die durch Entdifferenzierung bereits den entsprechenden Rezeptor verloren hat, mitbestrahlt werden – dabei handelt es sich um den sogenannten «Crossfire»-Effekt. Als weiteren Vorteil des radioaktiven Medikamentes lässt sich die Verteilung im Körper sowie die Speicherung im Tumor durch szintigraphische Bildgebung verfolgen (Abb. 1 .

Die DOTA-TOC-Therapie wurde in Basel entwickelt und wird seit 1997 durchgeführt. In diesem Zeitraum wurden unter anderem auch Patienten

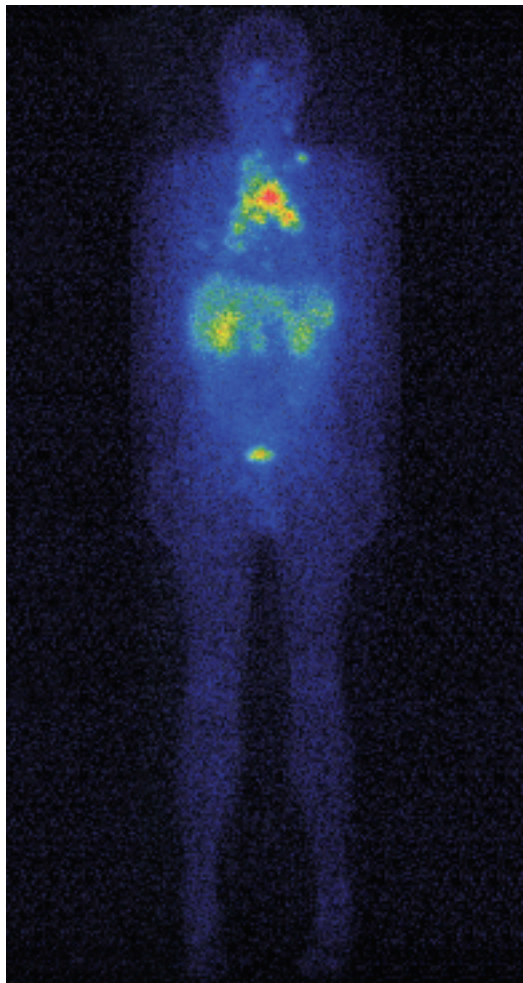


Abbildung 1

Intratherapeutische Szintigraphie: Der Ganzkörper-Scan zeigt die übliche Aufnahme von DOTA-TOC in Leber, Nieren, Milz und Harnblase. Weiter lässt sich eine gute Speicherung in den Metastasen des medullären Schilddrüsenkarzinoms zervikal und supraklavikulär links, pulmonal und hilär beidseits sowie mediastinal feststellen.

mit metastasierten entdifferenzierten und medullären Schilddrüsenkarzinomen therapiert. Bei 10 von 29 Patienten mit einem metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinom zeigte sich dabei ein biochemisches Ansprechen. Die endgültigen Resultate zum Überleben dieser Patienten sind noch ausstehend, die Zwischenresultate deuten jedoch auch bei dieser Therapie auf einen Nutzen im Fall einer guten Tumorspeicherung hin.

Der eindeutige Vorteil der DOTA-TOC-Therapie liegt in der guten Verträglichkeit. Die Niere ist das Organ mit der höchsten ungewünschten Dosis bei dieser Therapie. Bei keinem der 29 Patienten zeigte sich eine Hämatotoxizität IV. Grades, eine Myelodysplasie oder ein Nierenversagen.

Schlussfolgerungen

- Mit Hilfe der gezielten Radionuklidtherapie lassen sich seit langem metastasierte iod-speichernde differenzierte Schilddrüsenkarzinome heilen. Dieses Prinzip wird derzeit mittels der Radioimmuntherapie und der Rezeptor-Radionuklidtherapie auf weitere Tumoren übertragen.
- Die Radioimmuntherapie ist die erste systemische Therapie, die beim metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinom einen möglichen Überlebensvorteil zeigen konnte, wenn auch in Verbindung mit einer ausgeprägten Hämatotoxizität.
- Die Rezeptor-Radionuklidtherapie mit DOTA-TOC ist eine gutverträgliche Behandlung für das metastasierte medulläre Schilddrüsenkarzinom. Ob sich das gute biochemische Ansprechen in einen Überlebensvorteil umsetzen lässt, wird die nahe Zukunft zeigen.

Korrespondenz:
Dr. med. Martin A. Walter
Institut für Nuklearmedizin
Abteilung für Endokrinologie
Universitätsspital
Petersgraben 4
CH-4031 Basel
m.a.walter@gmx.net

Literatur

- 1 Chatal JF, Campion L, Kraeber-Bodere F, Bardet S, Vuillez JP, Charbonnel B, et al; French Endocrine Tumor Group. Survival improvement in patients with medullary thyroid carcinoma who undergo pretargeted anti-carcinoembryonic-antigen radioimmunotherapy: a collaborative study with the French Endocrine Tumor Group. *J Clin Oncol.* 2006;24(11): 1705–11.