



Tiroler Landeskrankenstalten Ges.m.b.H.  
Landeskrankenhaus - Universitätskliniken - Innsbruck  
**Universitätsklinik für Nuklearmedizin**  
Anichstraße 35, A-6020 Innsbruck  
Vorstand: O. Univ.-Prof. Dr. Irene Virgolini  
Tel.: +43-512-504/22651, Fax: +43-512-504/22659  
Nuklearmedizin@uibk.ac.at

## **7a. Radio-Immun-Therapie (RIT)**

### **Allgemeine Informationen für Ärzte und Pflegepersonal**

#### **I. Grundlagen**

Die Radioimmunotherapie (RIT) verbindet den biologischen Antikörper- und den radiotoxischen Aktivitätsmechanismus, um Tumorzellen zu finden und zu zerstören. Anders als bei der externen Strahlentherapie führt bei der RIT das Radioisotop nach spezifischer Anreicherung im Tumorgewebe zu einer über Tage langsam abfallenden kontinuierlichen Bestrahlung des Tumors. Entscheidend für die Effektivität einer RIT sind neben der Strahlensensitivität des Tumors die Stabilität des Antigen-Antikörper-Radionuklid-Komplexes, die Halbwertszeit des Nuklids und die mittlere Reichweite der Strahlung. Klinische Untersuchungen zur RIT liegen außer für Lymphome auch für solide Tumore wie z. B. für die Karzinome des Colon, der Harnblase, des Ovars sowie der Prostata vor. Hierbei wurden verschiedene Betastrahler wie Yttrium-90, Kupfer-67, Iod-131, Rhenium-186, Lutetium-177 sowie der Alphastrahler Wismut-213 angewendet und eine Vielzahl monoklonaler Antikörper eingesetzt (siehe Tabelle im Anhang X).

Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) und andere hämatologische Malignome stellen besonders geeignete Ziele für die RIT dar, weil sie von Natur aus strahlensensibel sind und spezifische Antigene exprimieren. Eine häufige Untergruppe stellen die indolenten NHL dar. Diese finden sich typischerweise bei Patienten mittleren oder höheren Alters, meist präsentieren sie sich primär mit vergrößerten peripheren Lymphknoten, häufig ist eine Knochenmarksinfiltration festzustellen.

#### **Derzeitige Therapiestandards bei Non-Hodgkin-Lymphomen**

Die derzeitige Standardbehandlung des NHL besteht im Stadium I und II aus einer „Involved-Field-Strahlentherapie“ in der üblichen Dosierung von > 30 Gy. Unter dieser Therapie waren nach 10-12 Jahren die Hälfte der Patienten rückfallsfrei. Bei Diagnosestellung befinden sich jedoch bereits 80-90% der NHL-Patienten bereits im Stadium III bis IV. Für diese Patientengruppe wurde eine Vielzahl von therapeutischen Programmen entwickelt und eingesetzt: Mono- oder Polychemotherapie mit alkylierenden Substanzen und

Purinanaloga, Einsatz von Interferonen, externe Strahlentherapie inkl. totaler nodaler Bestrahlung oder Ganzkörperbestrahlung, Therapieschemata mit autologer oder allogener Knochenmark- oder Stammzelltransplantation. Seit Mitte der 90er Jahre wurde die Therapie mit monoklonalen Antikörpern wie Rituximab (Mabthera®, Fa. Roche) in die Standardprotokolle aufgenommen.

Obwohl die meisten Patienten mit einem indolentem NHL nicht geheilt werden, kann oftmals eine komplette Remission (CR) erzielt werden. Im weiteren Krankheitsverlauf treten jedoch häufig Rezidive auf. Eine Behandlung

derartiger Rezidive ist möglich, doch sind vielfach bei jedem weiteren Rezidiv schlechtere Ansprechraten auf ein und dasselbe Medikament zu beobachten.

### **Das CD20-Antigen**

Mehr als 90% der B-Zell-Lymphome exprimieren das CD20 Antigen. Es wird auf reifen B-Zellen und den meisten B-Zell-Lymphomen präsentiert, jedoch nicht auf hämatopoetischen Stammzellen, Pro-B-Zellen, normalen Plasmazellen oder nicht-lymphatischem Normalgewebe. CD20 zirkuliert nicht als freies Protein, welches die Bindung des Anti-CD20-Antikörpers konsumieren könnte. Nach Bindung des Anti-CD20-Antikörpers löst sich das CD20-Antigen nicht von der Zelloberfläche, wird weder internalisiert noch downreguliert.

### **Vorteile der Radioimmunotherapie (RIT) beim NHL**

Die RIT bietet beim NHL eine verstärkte antitumorale Aktivität infolge des gezielten Transports radioaktiver Isotope zur Oberfläche der Krebszellen. Diese Aktivität wird ergänzt durch weitere Wirkmechanismen der monoklonalen Antikörper, wie z.B. Interaktionen mit dem Immunsystem und Induktion von Apoptose. Mit Hilfe des „Kreuzfeuertreffes“ können radioaktiv markierte Antikörper auch benachbarte Tumorzellen, welche den Antikörper nicht binden können, oder Zellen zu denen keine Antikörper hingelangt sind (z.B. bei großen Tumormassen) bestrahlen.

### **Das Radioisotop $^{90}\text{Y}$**

Yttrium-90 ( $^{90}\text{Y}$ ) ist ein reiner Betastrahler (sog. Elektronenemitter) wodurch die Bestrahlung entfernter Strukturen bzw. nicht betroffener Organe minimiert wird. Die physikalische Halbwertszeit von  $^{90}\text{Y}$  beträgt 64 Stunden und entspricht größenordnungsmäßig der biologischen Halbwertszeit des markierten Antikörpers, somit bleibt der Anteil an freiem Yttrium gering. Da die Betastrahlung von  $^{90}\text{Y}$  mit 2.3 MeV relativ energiereich ist, weisen die Betaartikel eine mittlere freie Weglänge im Gewebe von 5.3 mm auf (im Gegensatz zu beispielsweise 0.8 mm bei  $^{131}\text{I}$ ). Eine Kaskade sekundär erzeugter freier Elektronen (sog. „Auger Elektronen“) verstärkt die Bildung von freien Radikalen. Die Aktivierung von Apoptose und anderen Zell-Tod-Mechanismen führt letztlich zum Untergang von Tumorzellen in einem Radius von bis zu 250 Zell-Durchmessern um die Zevalin<sup>®</sup>-bindende Zelle führen („Kreuzfeuer-Effekt“).

## **II. Indikationen**

Y-90 radiomarkiertes Zevalin<sup>®</sup> ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem nach einer Behandlung mit Rituximab rezidivierenden oder refraktären CD20-positiven folliculären Non-Hodgkin-Lymphom vom B-Zell-Typ. Darüber hinaus befinden sich diverse andere Indikationen und spezielle Anwendungsformen derzeit in klinischer Prüfung: Der Einsatz von Zevalin<sup>®</sup> bei transformierten Lymphomen, bei Mantelzell-Lymphomen, bei aggressiven Lymphomen sowie nach autologer Stammzelltransplantation. Außerdem werden Schemata mit einer sequentiellen Radioimmunotherapie mit Zevalin<sup>®</sup> untersucht.

### **III. Kontraindikationen**

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren sowie schwangere und stillende Frauen sind von einer RIT ausgeschlossen. Eine bekannte Unverträglichkeit gegenüber einem Bestandteil des Ibritumomab-Tiuxetan-Kits ist zu beachten. Weitere Kontraindikationen stellen bis zum Vorliegen neuerer Studienergebnisse eine Thrombozytopenie mit  $< 100 \times 10^3$  Thromb. /  $\mu\text{L}$ , eine Infiltration des Knochenmarks mit  $> 25\%$  Lymphomzellen, ein Z. n. externer Bestrahlung von  $> 25\%$  des aktiven Knochenmarks und ein Z.n. Knochenmark- oder Stammzelltransplantation dar.

### **IV. Voruntersuchungen**

Eine Lymphknoten-Biopsie bildet die Basis bei der Diagnose eines NHL. Vor der RIT ist ein komplettes Restaging notwendig, welches routinemäßig eine CT von Thorax, Abdomen und Becken, eine Positronen-Emissions-Computer-Tomographie (PET mit dem Glukose-Analogon  $^{18}\text{F}$ -FDG) sowie eine Knochenmarksbiopsie beinhaltet. Patienten, die vor der Behandlung mit Zevalin murine Antikörper erhielten, sollten auf humane Anti-Maus-Antikörper (HAMA) getestet werden.

### **V. Durchführung der Radioimmunotherapie mit Zevalin®**

#### **Dosierung und Anwendung**

Zevalin® ( $^{90}\text{Y}$ -Ibritumomab Tiuxetan) besteht aus drei Bestandteilen: Dem spezifischen Antikörper Ibritumomab, dem Chelatbildner Tiuxetan (MX-DTPA) und dem Radioisotop  $^{90}\text{Y}$ . Ibritumomab-Tiuxetan (Zevalin®) ist ein monoklonaler Anti-CD20-IgG Antikörper (der murine Mutterantikörper von Rituximab), der kovalent durch eine stabile Thioharnstoffbindung an Tiuxetan gebunden ist. Der Chelator Tiuxetan bindet  $^{90}\text{Y}$  mit hoher Affinität. Der Antikörper Ibritumomab wird gentechnisch aus einer Ovarialzelllinie des chinesischen Hamsters hergestellt und mit dem Chelatbildner MX-DTPA konjugiert.

Zubereitung, Anwendung und Entsorgung von  $^{90}\text{Y}$ -radiomarkiertem Zevalin® erfordern die entsprechende Genehmigung für die Anwendung und den Umgang mit offenen Radionukliden innerhalb der dazu bestimmten klinischen Einrichtungen. Die Markierung des Antikörpers erfolgt auf der Univ. Klinik für Nuklearmedizin, das Präparat muss innerhalb von 8 Stunden appliziert werden. Unmittelbar vor der Applikation wird das Radiopharmakon auf seine radiochemische Reinheit überprüft. Die Zevalin®-Therapie erfolgt grundsätzlich stationär oder tagesstationär an der Bettenstation der nuklearmedizinischen Klinik.

Die Standarddosis von  $^{90}\text{Y}$ -markiertem Zevalin® beträgt in Abhängigkeit von der Thrombozytenzahl des Patienten 15 MBq pro kg KG bis zu einer Maximaldosis von 1200 MBq. Bei Patienten mit Thrombopenie  $< 150 \times 10^3$  Thromb./ $\mu\text{L}$  wird eine reduzierte Dosis von 11 MBq pro kg KG bei gleicher Maximaldosis verabreicht. Eine individuelle Dosimetrie ist nicht erforderlich, sofern  $< 25\%$  des Knochenmarks vom Lymphom infiltriert sind und keine vorherige Knochenmark- oder Stammzelltransplantation stattgefunden hat.

Vielmehr hat sich eine Dosierung nach dem Gewicht des Patienten und der Thrombozytenzahl vor Beginn der Therapie als sicher erwiesen.

Das Behandlungsschema umfaßt routinemäßig zwei Rituximab-Infusionen am Tag 1 und Tag 8 (jeweils 250 mg/m<sup>2</sup> Rituximab). Hierdurch werden CD-20-Antigen-Bindungsstellen auf den zirkulierenden B-Zellen teilweise blockiert und die Bindung des Radiopharmakons an die Tumorzellen ist erhöht. Die Infusionen mit dem kalten Antikörper Rituximab werden routinemäßig in Zusammenarbeit mit der Medizinischen Klinik auf der Hämato-Onkologischen Ambulanz verabreicht. Bis zu vier Stunden nach der zweiten Rituximab-Infusion (an Tag 8) wird auf der Therapiestation der Klinik für Nuklearmedizin das Ibritumomab-Tiuxetan (Zevalin®) infundiert. Die Infusion erfolgt langsam, über 10 Minuten intravenös. Es muß ein 0.2- bis 0.22-µm-Filter mit niedriger Proteinbindung zwischen Patient und Infusionszugang geschaltet sein.

Insbesondere bei Patienten, die zuvor HAMA entwickelt haben, muss auf die Entwicklung von allergischen Reaktionen oder Überempfindlichkeitsreaktionen geachtet werden.

## **VI. Ergebnisse**

Eine Therapie mit <sup>90</sup>Y-Ibritumomab Tiuxetan (Zevalin®) zeigt bei Patienten mit einem rezidivierten oder refraktären, niedrig-malignen, follikulären oder transformierten CD20 pos B-Zell-NHL eine signifikant höhere Gesamtansprechrates als Rituximab alleine (80% vs. 56%, p=0,002). Die mittlere Ansprechdauer betrug nach Zevalin® 13.9 Monate im Vergleich zu 11.8 Monaten nach Rituximab alleine und das durchschnittliche progressionsfreie Intervall (bei Pat. mit follikulärem NHL) 15.0 Monate im Vergleich zu 10.2 Monaten. Die Ansprechrates waren unabhängig von Alter, Geschlecht, Zahl vorheriger Therapien, Knochenmarksbeteiligung, Lymphknotengröße, Splenomegalie sowie extranodaler Erkrankung. Bei Rituximab-refraktären Patienten mit follikulärem B-Zell-NHL wurde eine Gesamtansprechrates von 74% mit 15% kompletter Remission festgestellt. Bei Patienten mit leichter Thrombozytopenie erzielte eine verringerte Dosis von 11 MBq pro kg KG eine Gesamtansprechrates von 83% (mit 37% CR und 6.7% CRu). Drei Monate nach Therapieende war bei den Patienten, die Ibritumomab Tiuxetan erhalten hatten, ein signifikanter Anstieg des FACT-G-Lebensqualitäts-Scores zu verzeichnen, während nach Therapie mit kaltem Antikörper statistisch keine Veränderung der Lebensqualität festgestellt werden konnte: 87 bzw. 93 Punkte vor bzw. nach Therapie mit Zevalin® (p=0.001) im Gegensatz zu 91 bzw. 93 Punkten vor bzw. nach Therapie mit dem kalten Antikörper Rituximab.

## **VII. Nebenwirkungen**

Insgesamt wurde <sup>90</sup>Y-Ibritumomab Tiuxetan in den klinischen Studien gut vertragen. Es wurden vorwiegend transitorische und reversible hämatologische Ereignisse (Thrombozytopenie und Neutropenie) beobachtet, deren Inzidenz mit dem prozentualen Anteil der Knochenmarksbeteiligung vor der Behandlung korrelierte. Die mediane Zeit bis zum Nadir betrug ca. 6 bis 8 Wochen. Die Mehrheit der Toxizitätsfälle war Grad 1 oder 2. Bei den Fällen mit höhergradiger hämatologischer Toxizität trat eine Erholung generell innerhalb von 2-3 Wochen ein, großteils ohne Anwendung von Wachstumsfaktoren.

Die nicht-hämatologische Toxizität war nicht signifikant höher als unter Rituximab alleine. Schwächegefühl, Übelkeit, Schüttelfrost, Fieber wurde in >10% der Fälle beschrieben. Seltener traten Kopf- oder Abdominalschmerz, Halsreizung, Schwindel, Dyspnoe, Pruritus, Ausschlag oder Erbrechen auf. Die Inzidenz von nicht-hämatologischer Toxizität Grad 3 oder 4 betrug insgesamt < 5%. Anti-Antikörperreaktionen (HAMA/HACA) waren selten.

## **VIII. Nachsorge**

Bei Patientinnen im gebärfähigen Alter muss bis ein Jahr nach der Therapie eine zuverlässige Schwangerschaftsverhütung erfolgen. Entsprechendes gilt für zeugungsfähige Männer.

Obwohl <sup>90</sup>Yttrium ein reiner Beta-Strahler ist und keine penetrierende Gammastrahlung emittiert, treten dennoch niedrige Emissionen der sog. „Bremsstrahlung“ auf. Die mediane Strahlendosis in einem Meter Abstand vom Patienten beträgt direkt nach der Infusion des Radiopharmakons 2.95 µSv/h. Bei einer Gruppe Angehöriger von Zevalin®-Patienten wurde ohne Isolation oder Abschirmung des Patienten eine mediane Strahlenexposition von 35 µSv akkumuliert über 7 Tage gemessen, ein sehr geringer Wert unterhalb der natürlichen Hintergrundstrahlung.

## **IX. Literatur**

1. Ghobrial I, Witzig T. Radioimmunotherapy: a new treatment modality for B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Oncology (Huntingt)*. 2004 May;18(5):623-30; discussion 633-4, 637-8, 640.
2. Britton KE. Radioimmunotherapy of Non-Hodgkin's lymphoma. *J Nucl Med*. 2004 May;45(5):924-5.
3. Silverman DH, Delpassand ES, Torabi F, Goy A, McLaughlin P, Murray JL. Radiolabeled antibody therapy in non-Hodgkins lymphoma: radiation protection, isotope comparisons and quality of life issues. *Cancer Treat Rev*. 2004 Apr;30(2):165-72. Review.
4. Gordon LI, Molina A, Witzig T, Emmanouilides C, Raubitschek A, Darif M, Schilder RJ, Wiseman G, White CA. Durable responses after ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy for CD20+ B-cell lymphoma: long-term follow-up of a phase 1/2 study. *Blood*. 2004 Jun 15;103(12):4429-31. Epub 2004 Mar 11.
5. Siegel JA, Zimmerman BE, Kodimer K, Dell MA, Simon WE. Accurate dose calibrator activity measurement of <sup>90</sup>Y-ibritumomab tiuxetan. *J Nucl Med*. 2004 Mar;45(3):450-4.
6. Gregory SA. Selecting patients for treatment with <sup>90</sup>Y ibritumomab tiuxetan (Zevalin). *Semin Oncol*. 2003 Dec;30(6 Suppl 17):17-22. Review.
7. Witzig TE. Efficacy and safety of <sup>90</sup>Y ibritumomab tiuxetan (Zevalin) radioimmunotherapy for non-Hodgkin's lymphoma. *Semin Oncol*. 2003 Dec;30(6 Suppl 17):11-6. Review.
8. Campbell P, Marcus R. Monoclonal antibody therapy for lymphoma. *Blood Rev*. 2003 Sep;17(3):143-52. Review.

9. Postema EJ, Oyen WJ, Boerman OC, Corstens FH. Administration guidelines for radioimmunotherapy of non-Hodgkin's lymphoma with 90Y-labeled anti-CD20 monoclonal antibody. J Nucl Med. 2003 May;44(5):853
10. Wiseman GA, Kornmehl E, Leigh B, Erwin WD, Podoloff DA, Spies S, Sparks RB, Stabin MG, Witzig T, White CA. Radiation dosimetry results and safety correlations from 90Y-ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy for relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma: combined data from 4 clinical trials. J Nucl Med. 2003 Mar;44(3):465-74.
11. Gibson AD. Updated results of a Phase III trial comparing ibritumomab tiuxetan with rituximab in previously treated patients with non-Hodgkin's lymphoma. Clin Lymphoma. 2002 Sep;3(2):87-9.
12. Juweid ME. Radioimmunotherapy of B-cell non-Hodgkin's lymphoma: from clinical trials to clinical practice. J Nucl Med. 2002 Nov;43(11):1507-29. Review.
13. Cheson BD. Radioimmunotherapy of non-Hodgkin lymphomas. Blood. 2003 Jan 15;101(2):391-8. Epub 2002 Sep 19. Review.
14. Goldenberg DM. Targeted Therapy of Cancer with Radiolabeled Antibodies. J. Nucl. Med., May 1, 2002; 43(5): 693-713.

### **Weitere potentielle Anwendungsgebiete der Radio-Immun-Therapie** (nach Goldenberg, 2002)

TABLE 4 Recent Clinical Studies of RAIT in Solid Tumors

Tumor type	Target antigen	Antibody	Radiolabels
Glial tumors	Tenascin	BC4	<sup>131</sup> I, <sup>90</sup> Y
	Tenascin	816C	<sup>131</sup> I, <sup>213</sup> Bi
	EGFR	425	<sup>125</sup> I
Leptomeningeal cancer	ED2	3F8	<sup>131</sup> I
Ovarian carcinoma	MUC1	HMFG1	<sup>90</sup> Y
	Glycoprotein	MOv18	<sup>131</sup> I
	TAG-72	B72.3, CC49	<sup>131</sup> I, <sup>90</sup> Y, <sup>177</sup> Lu
	CEA	MN-14	<sup>131</sup> I
Colorectal cancer	TAG-72	B72.3, CC49	<sup>131</sup> I, <sup>90</sup> Y
	CEA	hMN-14	<sup>131</sup> I, <sup>90</sup> Y
	A33	Anti-A33	<sup>131</sup> I
	Pancarcinoma	NR-LU-10	<sup>90</sup> Y/biotin
Breast cancer	MUC1	HuBrE3	<sup>90</sup> Y
	L6	chL6	<sup>131</sup> I
	TF-antigen	170H.82	<sup>90</sup> Y
	TAG-72	CC49	<sup>131</sup> I, <sup>177</sup> Lu
Prostate cancer	TAG-72	CC49	<sup>131</sup> I
	PSMA	J591	<sup>131</sup> I, <sup>213</sup> Bi
Bladder cancer	MUC1	HMFG1	<sup>125</sup> I
	MUC1	C595	<sup>67</sup> Cu
Renal cell carcinoma	Glycoprotein	chG250	<sup>131</sup> I
Medullary thyroid cancer	CEA	hMN-14	<sup>131</sup> I, <sup>90</sup> Y
	CEA	F6	<sup>131</sup> I/hapten (AES)
Hepatocellular carcinoma	Ferritin	Rabbit	<sup>131</sup> I, <sup>90</sup> Y
Small cell lung cancer	CEA	F6	<sup>131</sup> I/hapten (AES)