

⁹⁰Y-DOTATOC

Receptorbaseret radioaktiv behandling af neuroendokrine tumorer

RESUMÉ

Nuklearmedicinsk Afdeling på Århus Sygehus er det første sted i Danmark, der producerer ⁹⁰Y-DOTATOC, som bruges til behandling af neuroendokrine tumorer. For at kunne udføre behandling med ⁹⁰Y-DOTATOC har afdelingen selv udviklet fremstillingsmetoden og fået Lægemiddelstyrelsens tilladelse til at udlevere det radioaktive sporstof.

Neuroendokrine tumorer findes hovedsageligt i mave-tarmkanalen, i lungerne og bugspytkirtlen. Tumorerne producerer ofte for mange hormoner, hvilket kan give mange forskellige symptomer hos patienterne. Patienter, der er somatostatinreceptor-positive, og hvor standardbehandlingen ikke virker, kan behandles med ⁹⁰Y-DOTATOC. Resultater fra andre lande viser, at behandlingen giver symptombedring hos 85% og stabilisering eller reduktion af tumor hos 90% af patienterne. Tidligere blev danske patienter sendt til Basel i Schweiz, men nu kan de behandles på Århus Sygehus.

Vi behandlede den første patient med ⁹⁰Y-DOTATOC den 6. november 2008. Hver patient skal have 2 behandlinger med ca. 8 ugers mellemrum. På nuværende tidspunkt har vi behandlet 6 patienter og regner med at skulle behandle ca. 15 patienter om året.

UDVIKLING AF ⁹⁰Y-DOTATOC

Udviklingsarbejdet omkring selve fremstillingen af det radioaktive lægemiddel har stået på i ca. 2 år. Det har været meget lærerigt, og det har været spændende at arbejde på tværs af forskellige faggrupper.

For at kunne behandle med ⁹⁰Y-DOTATOC har Nuklearmedicinsk Afdeling, Århus Sygehus ansøgt Lægemiddelstyrelsen om en såkaldt udleveringsstilladelse. Meget af udviklingen har således bestået i at efterleve de gældende GMP-regler (Good Manufacturing Practice), der er grundlaget for kvalitets-

sikring inden for lægemiddelproduktion. Der bliver bl.a. stillet krav til lokaler, kvalitetsstyring, dokumentation og personaleadfærd.

Der er ligeledes regler vedr. de råvarer, der skal indgå i det færdige lægemiddel. En del af udviklingen har derfor bestået i at finde, indkøbe og teste diverse råvarer. Analyserne har bl.a. omfattet aminosyreanalyse, massespektrometri og optisk rotation. For den radioaktive isotop er der undersøgt for radionuklidisk renhed og lavet målinger af halveringstid. Der er desuden blevet udført flere forskellige mikrobiologiske test på både råvarer og det færdige produkt.

Vi har også udviklet metoder til at kunne lave kvalitetskontrol på det færdige produkt. Her har vi overvejende arbejdet med TLC (tyndtlagskromatografi) og HPLC (High Pressure Liquid Chromatography), der kan bruges til at detektere urenheder og bestemme mærkningsprocent. Ud over at opstille diverse forsøgsrækker er der også lavet validering af det apparatur, der bliver benyttet. Sidst, men ikke mindst, skulle det hele dokumenteres, og der skulle skrives vejledninger til hver enkelt procedure, lige fra hvordan man modtager en råvare, til hvordan injektionen af det færdige lægemiddel skal foregå.

FREMSTILLING OG BEHANDLING

⁹⁰Y-DOTATOC fremstilles ved at tilsætte peptidet – DOTATOC – til den radioaktive isotop ⁹⁰Y, i form af ⁹⁰YCl₃, og opvarme til 95 °C i 30 minutter. Efter nedkøling sterilfiltreres produktet, og det fortyndes med saltvand til en koncentration omkring 815 MBq/ml. Efter endt præparation kontrolmåles hænder og arbejdsstation for eventuel kontaminering (se figur 1). Inden injektion udføres kvalitetskontrol, som bl.a. består af pH-måling og analyse af radiokemisk renhed vha. TLC og HPLC. Præparationen tager mellem 3 og 4 timer inklusive kvalitetskontrol.

⁹⁰Y-DOTATOC injiceres via venflon direkte ind i patientens blodbane. Herfra binder DOTATOC sig til somatostatinreceptorer, der findes på cellernes overside, og ⁹⁰Y udsender betastråling med høj energi (E_{\max} 2,25 MeV, $T_{1/2}$ = 64,08 timer), der dræber tumorcellerne. ⁹⁰Y-DOTATOC virker meget lokalt, og der er derfor ingen nævneværdig bestråling af resten af kroppen, og patienterne oplever derfor næsten ingen bivirkninger som følge af behandlingen.

I øjeblikket arbejder vi på at automatisere dele af fremstil-

Pernille Harbo Christensen // Bioanalytiker
Nuklearmedicinsk Afdeling
Århus Sygehus



FIGUR 1: FREMSTILLING AF ⁹⁰Y-DOTATOC

Opvarmning i varmeblok ved 95° C i 30 minutter

Sterilfiltrering bag plexiglasafsikring

Kontrolmåling af hænder

lingsproceduren. Derved kan vi nemmere fremstille præparat til behandling af to patienter samtidig. Desuden giver det en mindre strålingsbelastning til personalet, der fremstiller det radioaktive lægemiddel.

PEPTID RECEPTOR RADIONUCLID DIAGNOSTIK OG BEHANDLING

Indikationen for behandling af neuroendokrine tumorer med ⁹⁰Y-DOTATOC er som nævnt, at tumoren er somatostatinreceptor-positiv. Dette kan påvises med en såkaldt somatostatinreceptor-scanning, som også udføres på Nuklearmedicinsk Afdeling, Århus Sygehus. Princippet i denne diagnostiske scanning er, at en somatostatinanalog (¹¹¹In-DTPA-Octreotid) binder sig til væv med somatostatinreceptorer. ¹¹¹In, der er bundet til peptidet, udsender gammastråling, som kan detekteres af et gammakamera og omdannes til diagnostiske billeder (se figur 2).

¹¹¹In-DTPA-Octreotid er sammensat af et peptid, Octreotid, bestående af 8 aminosyrer og chelatoren DTPA, som binder den radioaktive isotop, ¹¹¹In, til peptidet. I ⁹⁰Y-DOTATOC er den ene aminosyre, phenylalanin, udskiftet med tyrosin, hvorved octreotid ændres til TOC. Chelatoren DTPA er udskiftet med en anden chelator, DOTA, og endelig er den radioaktive isotop ¹¹¹In udskiftet med ⁹⁰Y. Tilsammen udgør det altså ⁹⁰Y-DOTATOC (se figur 3).

Ved behandling med ⁹⁰Y-DOTATOC udnytter man, at peptidet DOTATOC binder til samme receptor som Octreotid. Den radioaktive isotop, ⁹⁰Y, der er bundet til DOTATOC, udsender betastråling. Betastråling kan ikke detekteres med gammakamera, til gengæld absorberes al strålingens energi i det nærliggende væv, hvilket forårsager celledød (se figur 2). ▣

NUKLEARMEDICINSK AFDELING, ÅRHUS SYGEHUS

Nuklearmedicinsk Afdeling på Århus Universitetshospital består af 2 afsnit, beliggende på henholdsvis Skejby Sygehus og Århus Sygehus. Sammenlagt har afdelingen ca. 50 ansatte, hvoraf de 25 er bioanalytikere. I radiofarmacien udvikles og fremstilles radioaktive lægemidler til diagnostik, behandling og forskning. Afdelingen råder over 9 gammakameraer, heraf 1 SPECT/CT – desuden implementeres 2 nye PET/CT-scannere i 2009. Årligt udføres omkring 14.000 skintigrafiske og klinisk fysiologiske undersøgelser. Afdelingen udfører ligeledes behandling med ¹³¹I-iodid til patienter med thyreoidealidelser, ¹³¹I-MIBG til patienter med dissemineret fæokromocytom og neuroblastom samt ⁹⁰Y-Zevalin til non-Hodgkin lymfompatienter.

FIGUR 2: DIAGNOSTIK OG BEHANDLING AF NEUROENDOKRINE TUMORER

Ved ¹¹¹In-DTPA-Octreotidscanningen ses opladning svarende til bugspytkirtlen. Betastrålingen fra ⁹⁰Y-DOTATOC forårsager celledød

FIGUR 3: STRUKTURFORMEL FOR DOTATOC

⁹⁰Y kompleksbinder til DOTA

