

Intravesikale α -Strahler-Radioimmuntherapie mit Bi- 213-anti-EGFR-mAb beim Carcinoma in situ-Rezidiv nach BCG-Therapie: Eine Alternative zur Zystektomie?

39. C.E. Alken Preisträgertreffen 11/2015

Standardtherapie des CIS und high grade (pT1) Tumoren

- BCG-Instillationstherapie nach TUR mit einer Ansprechrate bis zu 70%

(Lamm Urol Oncol 1998, Jakse Eur Urol 2001; Babjuk, Eur Urol EAU-Guidelines 2013)

aber

- hohes Risiko für invasives Karzinomrezidiv (20%) (Solsona J Urol 1996)
- primäres CIS zeigt in > 50% eine Progression - auch nach anfänglichen Ansprechen auf die Instillationstherapie (Lamm, Urol Clin N Amer 1992; Solsona, J Urol 2000;

Babjuk, Eur Urol EAU-Guidelines 2013)



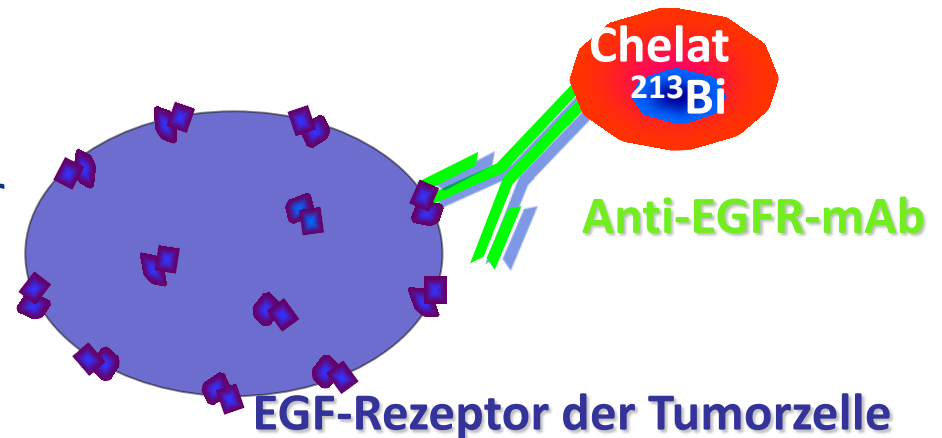
Zystektomieindikation bei BCG-Versagen



Neue Therapieoptionen werden dringend benötigt

^{213}Bi -anti-EGFR-monoklonaler-Antikörper (mAb):

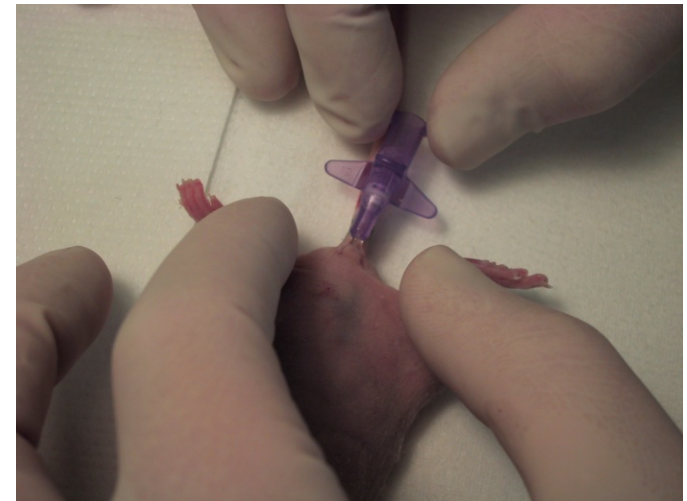
- ^{213}Bi Wismut (^{213}Bi): α -Strahler mit hohem linearem Energietransfer, $T_{1/2}$: ca. 45 min, Eindringtiefe ca. 80 μm
- EGFR: Epidermal-Growth-Factor-Rezeptor, Transmembranrezeptor für Wachstumsfaktoren, Überexpression von ca. 80% bei Urothelkarzinom
- ^{213}Bi -Markierung des anti-EGFR-mAb via Konjugation mit dem Chelatbildner CHX-A''-DTPA



Target-Radiopharmazeutikum zur Eliminierung von Urothelkarzinomzellen in der Blase

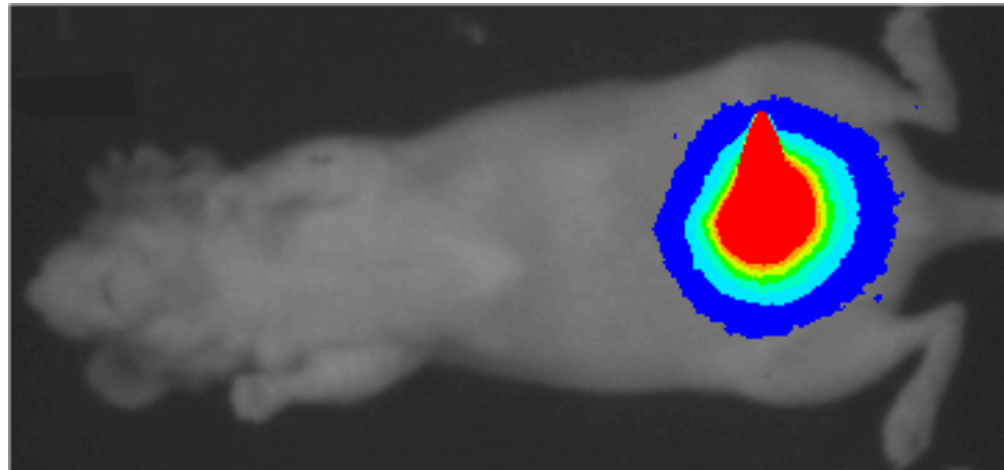
Etablierung eines orthotopen Urothelkarzinom-Maus-Modells

- Intravesikale Instillation von 2×10^6 EJ28-luc Zellen über einen transurethralen Katheter nach Elektrokauterisation des Mausurothels
- Adhäsion der Tumorzellen während Narkose über 2-3h

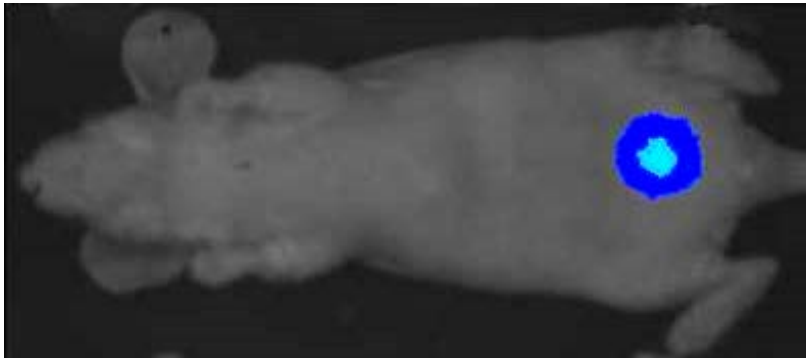


Etablierung eines orthotopen Urothelkarzinom-Maus-Modells

Luciferase-Transfektion (luc) in humanen Blasenkarzinomzellen (EJ28-luc) ermöglicht in vivo Monitoring des Tumorwachstums durch Biolumineszenz

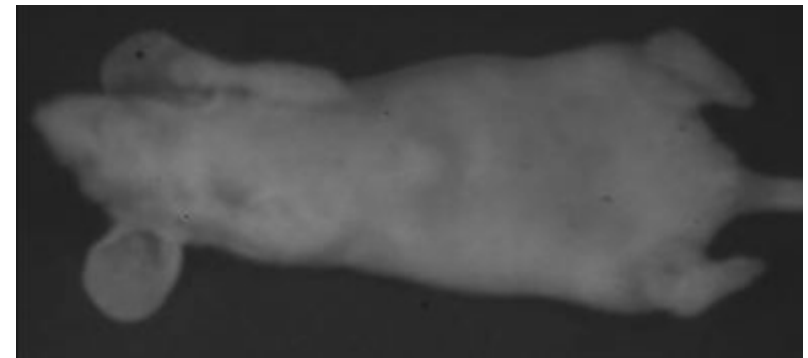


Monitoring der Tumor Regression nach Therapie durch Biolumineszenz-Imaging



7 Tage
nach Zellinstallation

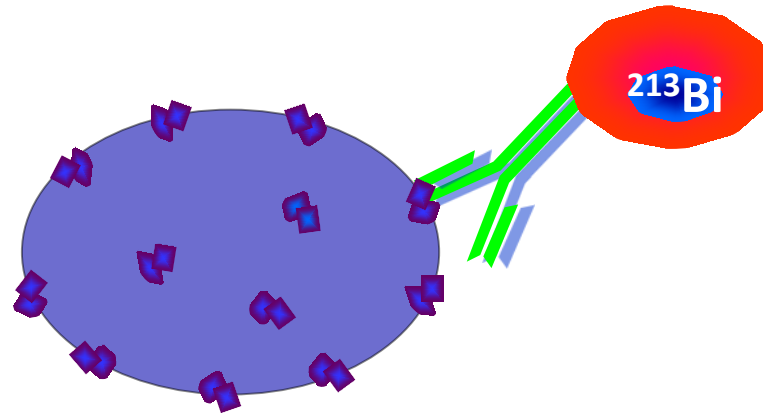
²¹³Bi-mAb
intravesikal



8 Tage
nach Therapie
(15 Tage nach Zellinstallation)

- Die Ansprechrate der mit ²¹³Bi-mAb behandelten Mäuse lag bei > 90%
- Histologisch keinerlei Veränderungen im normalen Urothel der Mausblase

Intravesikale α -Immunotherapie mit ^{213}Bi -anti-EGFR-mAb bei **Patienten** mit Carcinoma in situ und BCG-Versagen:

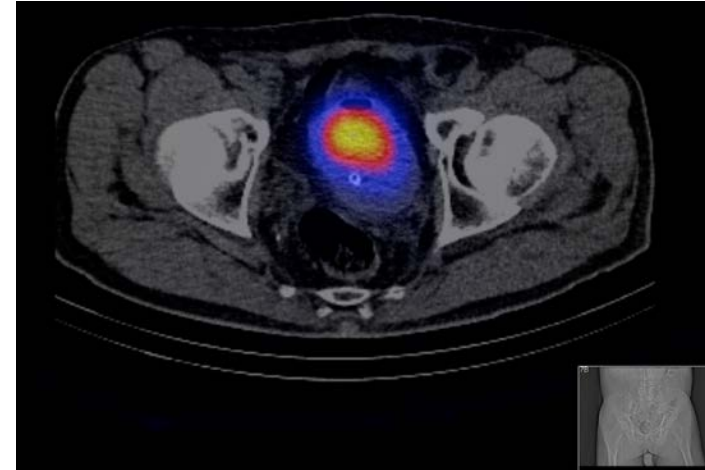


Evaluation der Verträglichkeit und Wirksamkeit der Radioimmun-Therapie beim Menschen nach positivem Ethikvotum des Klinischen Ethikkomitees

- Unauffällige Staginguntersuchung des Patienten, kein relevanter VUR
- Nach Blasenentleerung wurden zwischen 9,9 mCi und 22,2 mCi Bi-213-anti-EGFR (Cetuximab, Erbitux® (Merck)) in 40 ml NaCl instilliert
- Belassen des Radiopharmakons für 2 h, analog zur Instillationstherapie mit BCG drehte sich der Patient währenddessen immer wieder



- SPECT/CT-Monitoring während der Therapie zeigte das Bi-213-anti-EGFR-MAb Immunokonjugat ausschließlich in der Harnblase
- Nach 2 Stunden Ablassen des Urins in Katheterbeutel
- Der Dauerkatheter wurde für 24h belassen



- Bisläng wurden eine Frau und neun Männer therapiert
- Alter zwischen 73 und 86 Jahren
- Bei allen Patienten wurde ein CIS-Rezidiv nach erfolgter BCG-Therapie histologisch gesichert

Patient 1: Therapie 10/2013, Kontrollzystoskopie mit PE 12/2013 (nach 6 Wochen)

- histologisch gesichertes CIS
- Radikale Zystektomie und Conduitanlage 02/2014 pTis, pN0, R0 GIII
- Follow up bis 10/2015: NED

Patient 2: Therapie 10/2013, Kontrollzystoskopie mit PE 12/2013 (nach 6 Wochen)



- unauffällige Blasenschleimhaut ohne CIS-Nachweis
- Follow up zuletzt 10/2015(Zystoskopie): NED

Patient 3: Therapie 05/2014, Kontrollzystoskopie mit PE 06/2014

- ➔ histologisch gesichertes CIS
- ➔ auf Wunsch des Patienten Mitomycintherapie, Mapping 04/2015 o.B.
Kontrollzystoskopien 07/2015 und 11/2015 o.B.

Patient 4: Therapie 07/2014, Kontrollzystoskopie mit PE 08/2014



- ➔ unauffällige Blasenschleimhaut ohne CIS-Nachweis
- ➔ Follow up bis 11/2015(Zystoskopie): NED

Patient 5: Therapie 10/2014, Kontrollzystoskopie mit PE 01/2015

- histologisch gesichertes CIS
- Zystektomie empfohlen, Patient konnte sich noch nicht dazu durchringen

Patient 6: Therapie 12/2014, Kontrollzystoskopie 01/2015

- unauffällige Blasenschleimhaut ohne CIS-Nachweis
- Follow up bis 03/2015 (Zystoskopie): NED
- 07/2015 CIS-Rezidiv, Cx vs. BCG-Reinduktion vs. erneute Radioimmuntherapie



Patient 7: Therapie 03/2015 Kontrollzystoskopie mit PE 04/2015

→ histologisch gesichertes CIS

→ Radikale Zystektomie und Conduitanlage 04/2015 pTis, pN0, R0 GIII

Patient 8: Therapie 09/2015 Kontrollzystoskopie mit PE diese Woche,
Histo noch ausstehend

Patient 9: Therapie 23.11.2015

Alle 9 Patienten tolerierten die Instillation sehr gut und zeigten, auch im langfristigen Verlauf, keinerlei Nebenwirkungen

- Die Radioimmun-Therapie mit Bi-123-EGFR-mAb ist eine vielversprechende sehr gut verträgliche Therapieoption bei Carcinoma in situ und BCG-Versagen
- Eventuell kann eine Zystektomie verhindert oder zumindest hinausgezögert werden
- Bei unseren bislang nicht selektierten Patienten zeigte sich ein gutes Therapieansprechen nach einmaliger Instillation, Selektion nach EGF-Rezeptorexpression ist sicherlich sinnvoll
- Es ist vorstellbar, dass eine mehrmalige Instillation die Ansprechrate erhöhen könnte
- Eine formale Phase-I-Studie ist in Planung

Unser Team



Kontakt: michael.autenrieth@tum.de
www.mriu.de