

Towards clinical implementation of personalised PRRT in patients with neuroendocrine tumours:

Optimisation of nuclear imaging techniques, dosimetry and response evaluation



D.M.V. Huizing, PhD

Januari 22, 2021

Vrije Universiteit Amsterdam

Promotor:

Prof. M. Verheij, MD, PhD

Co-promotores:

M.P.M. Stokkel, MD, PhD

B.J. de Wit - van der Veen, PhD

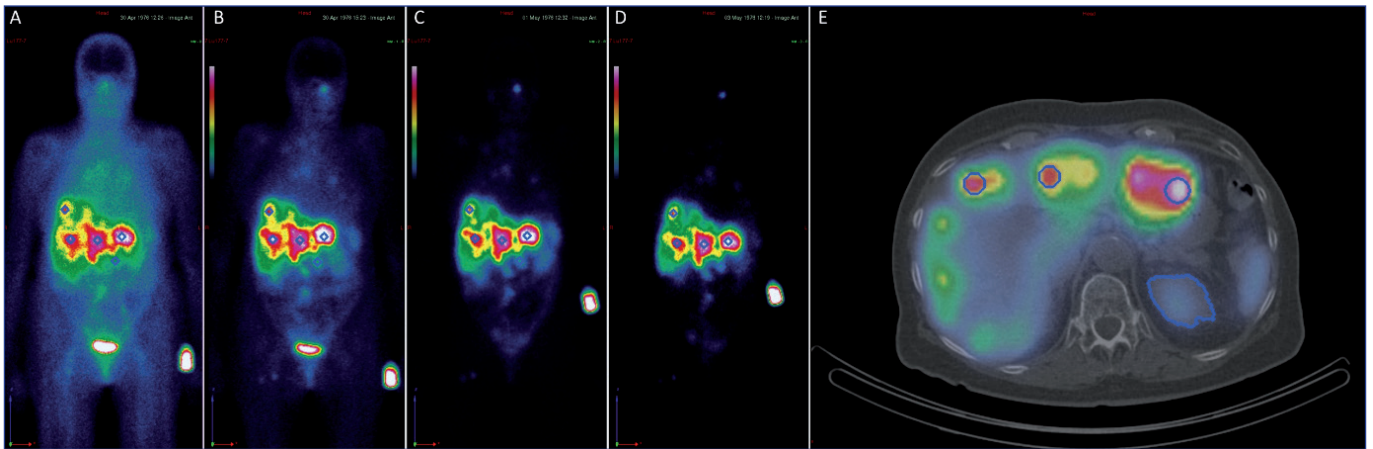
Neuro-endocriene tumoren (NET) zijn zeldzame maligniteiten waarbij patiënten veelal worden gediagnosticeerd in de gemetastaseerde setting. Deze goed gedifferentieerde tumoren tonen vaak overexpressie van de somatostatine receptor, welke gebruikt kan worden voor diagnostiek middels [⁶⁸Ga]Ga-DOTATATE PET/CT. Door de labeling van DOTATATE aan lutetium-177 kan therapie worden gegeven, ook wel peptide receptor radionuclide therapie (PRRT) genoemd. Een standaard PRRT schema omvat vier giften van 7,4 GBq [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTATATE met intervallen van zes tot twaalf weken. Momenteel is de PRRT

behandeling in principe hetzelfde voor elke patiënt, wellicht zou dosimetrie een middel kunnen zijn voor meer gepersonaliseerde PRRT behandeling. Posttherapiebeeldvorming is mogelijk door de gamma emissie van lutetium-177, waarop de geabsorbeerde dosis voor zowel normale organen als tumorlaesies bepaald kan worden. Naast dit technische aspect, zijn in het proefschrift ook klinische factoren onderzocht die een relatie hebben met het effect van PRRT.

In het eerste deel werden nucleaire beeldvormingstechnieken voor patiënten met een NET gekwantificeerd en geharmoniseerd. Momenteel wordt [⁶⁸Ga]Ga-DOTATATE PET/CT vooral visueel beoordeeld, vanwege beperkt bewijs voor kwantitatieve metingen en het ontbreken van harmonisatierichtlijnen. De multicenter gallium-68-PET/CT studie liet zien dat gallium-68 recovery curves gemiddeld 5% onder de EARL-1 curve voor fluorine-18 lagen, na correctie voor het lokale kalibratieverschil tussen gallium-68 en fluorine-18. De conclusie was dan ook dat de gevalideerde protocollen voor fluorine-18 gebruikt kunnen worden ten behoeve van gallium-68 kwantificatie. Ter voorbereiding aan de dosimetrie analyses, werden de optimale instellingen voor lutetium-177 SPECT/CT beeldvorming onderzocht. Lutetium-177-SPECT/CT beeldkwaliteit, kwantificatie en resolutie bleken optimaal indien de acquisities waren vervaardigd met de MELP collimator en 208 keV fotopiek, en de reconstructie naast attenuatiecorrectie ook scattercorrectie bevatte.

In een state-of-the-art review is beschreven dat de klinische implementatie van dosimetrie mogelijk is en dat het potentieel kan zorgen voor verbeterde resultaten van de PRRT behandeling. Huidige klinische dosimetrie studies zijn echter vooral gefocust op therapeutische veiligheid en niet op effectiviteit. Daarnaast worden moderne voxel-gebaseerde methoden zeer beperkt toegepast, en zijn er vaak uitsluitend planaire acquisities beschikbaar. Voor het toepassen van posttherapie dosimetrie in de kliniek is het van belang dat er gebruik wordt gemaakt van de nieuwste computertechnologie met geïntegreerde methoden van segmentatie en kwantificatie. Daarnaast zouden de tijdstippen voor de posttherapie beeldvorming gestandaardiseerd moeten worden en routinematig dosisberekeningen gedaan moeten worden van zowel tumorlaesies als normale organen. Samenwerking tussen centra is essentieel om genoeg data te verzamelen om uitspraken te doen over behandel-effectiviteit en dose-response relaties.

In het kader van harmonisatie van dosimetrie methoden zijn de resultaten van twee commerciële softwarepakketten, OLINDA/EXM (als onderdeel van Hermes Hybrid Dosimetry) en PLANET Dose, met elkaar vergeleken. Hierbij was dezelfde methode van kinetiek modellering toegepast bij data van dezelfde patiënten. De correlatie tussen de geobserveerde en gemodelleerde data van de twee softwarepakketten kwam het best overeen met een mono-exponentiële fit van de tijd-activiteit curves. De dosimetrie uitkomsten



Figuur 1. Voorbeeld van regions-of-interest ingetekend op planaire whole-body en SPECT/CT scans ten behoeve van dosimetrieberekeningen.

bepaald met een mono-exponentiële fit resulteerde in een goede overstemming tussen de twee pakketten voor zowel de tumorlaesies als de nieren (intraclass correlatiecoëfficiënt $>0,7$ en Spearman's rho $>0,9$). Op basis van deze resultaten kan worden gezegd dat posttherapie [^{177}Lu]Lu-DOTATATE dosimetrie tussen deze twee softwarepakketten vergelijkbaar is (dus binnen de spreiding op de klinische data), mits de kinetische modellering en acquisitie protocollen vergelijkbaar zijn.

In deel twee zijn factoren onderzocht die geassocieerd zijn met overleving, toxiciteit en respons na PRRT. Overleving is voor patiënten, artsen en de samenleving de belangrijkste uitkomstmaat, daarom is een multivariate analyse uitgevoerd om klinische en therapeutische factoren te bepalen die geassocieerd zijn met overleving. Hogere Ki-67 waarden bleken, net als een hoger Chromogranine-A en chemotherapie voorafgaand aan PRRT, geassocieerd te zijn met een kortere (progressievrije) overleving na PRRT. Daarnaast werd een kortere progressievrije overleving ook gezien bij patiënten die eerder behandeld waren met interferon- α en bij patiënten met diabetes, terwijl patiënten die eerdere ablatieve behandelingen hebben gehad en die een hogere performance status

hadden ook een kortere overleving hadden. Gedurende PRRT komt ernstige (CTCAE graad 3-4) hematologische toxiciteit weinig voor, in tegenstelling tot milde (CTCAE graad 2) toxiciteit, wat ook invloed kan hebben op de behandeling. In 55% van de patiënten werd CTCAE graad 0-1 toxiciteit geobserveerd, graad 2 in 39% van de patiënten en graad 3-4 in 6%. Het PRRT schema moest worden aangepast in 21% van de patiënten door hematologische toxiciteit, waarvan 3% definitief moesten stoppen met de behandeling. Er was geen significant verschil in pretherapie karakteristieken tussen patiënten met verschillende mate van hematologische toxiciteit. Hierdoor is de conclusie dat de voorspellende waarde van pretherapie parameters voor hematologische toxiciteit gedurende PRRT beperkt is en dat regelmatige controles geïndiceerd zijn.

Momenteel is responseevaluatie na PRRT gebaseerd op de RECIST criteria. NETs zijn echter langzaam groeiende tumoren, waardoor therapie-effect en daarmee volumereductie op anatomische beeldvorming pas laat zichtbaar kan zijn. Veranderingen op moleculair gebied zijn wellicht eerder te detecteren; daarom zijn de verschillende responseevaluatie methoden (anatomische beeldvorming, [^{68}Ga]Ga-DOTATATE PET/CT en serum

Chromogranine-A) onderzocht op hun voorspellende waarde voor overleving na PRRT. Patiënten met progressieve ziekte volgens RECIST en Choi, gemeten negen maanden na de laatste PRRT behandeling, bleken een significant slechtere overleving te hebben dan patiënten met stabiele ziekte. Daarnaast waren nieuwe tumorlaesies bij sommige patiënten eerder ontdekt op de [^{68}Ga]Ga-DOTATATE PET/CT; echter dit was niet geassocieerd met verschil in overleving.

Dit proefschrift draagt bij aan de kennis over nucleaire beeldvorming, kwantificatie en posttherapie dosimetrie bij patiënten met NETs, naast voorspellende factoren voor hematologische toxiciteit, respons en overleving na PRRT. Toekomstig onderzoek zou zich moeten richten op geavanceerde beeldanalysetechnieken en biomarkermodellen om patiëntselectie en evaluatie verder te ontwikkelen en te verbeteren. Hierbij is een aanpak waarbij meerdere beeldvormingsmodaliteiten, multidisciplinaire bijeenkomsten en multicenter samenwerkingen worden betrokken, essentieel. Uiteindelijk zou dit kunnen leiden tot een geëvalueerd en geharmoniseerd protocol voor gepersonaliseerde PRRT behandelingen voor patiënten met NETs.

d.huizing@nki.nl ♦