

Optimale behandeling van prostaatkanker met radioactieve stoffen



Steffie Peters, PhD

May 24, 2022

Radboud Universiteit

Promotores:

Prof. Martin Gotthardt, MD, PhD

Prof. James Nagarajah, MD, PhD

Frank de Lange, PhD

Mark Konijnenberg, PhD

Het succes van radioligandtherapie wordt bepaald door het optimale gebruik van het zogenaamde therapeutische venster. Dit is het dosisbereik, waarin een celdodende stralingsdosis wordt afgegeven aan het doelweefsel zonder al te veel risico op schade in de gezonde organen. Dit venster is afhankelijk van de individuele patiënt: het effect van eenzelfde hoeveelheid radioactiviteit kan verschillen tussen patiënten en is afhankelijk van verschillende factoren, zoals patiëntspecifieke orgaanfunctie, tracerkinetiek en laesie-opname. Een zorgvuldige beoordeling van de geschiktheid van de patiënt voor therapie is dus van belang. Dosimetrie kan hierbij helpen door

de geabsorbeerde stralingsdosis in een weefsel te kwantificeren. Op basis van dosimetrie kunnen de geabsorbeerde doses voor gezond weefsel worden gecontroleerd, zodat kan worden voorkomen dat de drempeldosis voor directe stralingseffecten wordt overschreden wanneer herhaalde therapie wordt gegeven. Bovendien kan dosimetrie worden gebruikt om tijdens de behandeling het behandelingschema aan te passen, en om de dosis-responsrelaties van de behandeling retrospectief te evalueren. Dosimetrie wordt daarom beschouwd als een waardevol hulpmiddel bij gepersonaliseerde behandeling.

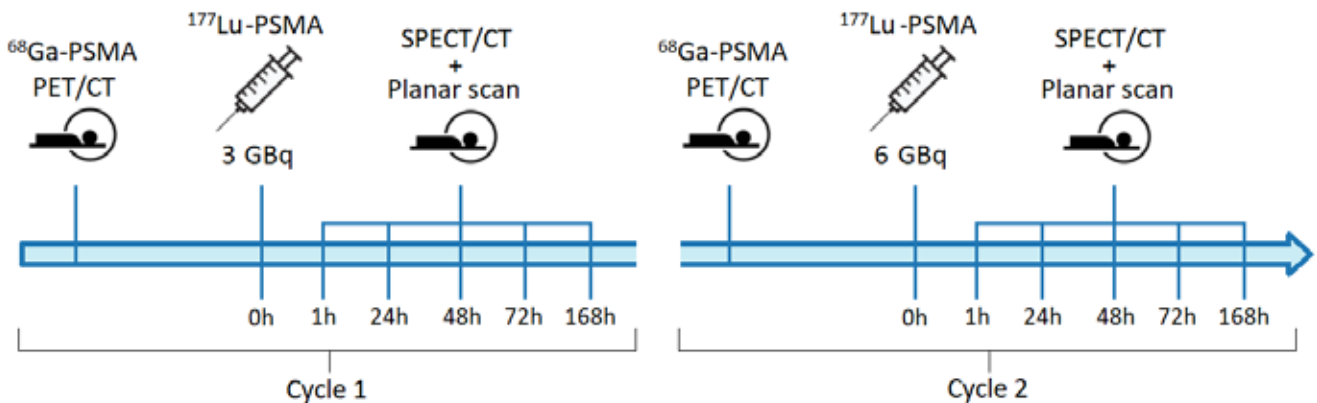
Dosimetrie kent verschillende uitdagingen die een betrouwbare schatting van de geabsorbeerde dosis in het weefsel lastig maken. Voorbeelden hiervan zijn een correcte kwantificering van de traceropname en een betrouwbare analyse van kleine structuren zoals tumorlaesies. Bovendien brengt de introductie van dosimetrie in de klinische praktijk extra financiële en logistieke uitdagingen met zich mee, niet in de minste plaats gerelateerd aan de belasting voor de patiënt. Dit proefschrift evalueert verschillende uitdagingen van dosimetrie in ^{177}Lu -PSMA therapie.

^{177}Lu -PSMA therapie in hormoongevoelige patiënten

De afgelopen jaren wordt ^{177}Lu -PSMA therapie steeds vaker toegepast bij patiënten met gemetastaseerde castraatresistente prostaatkanker (mCRPC). De verwachting is dat ^{177}Lu -PSMA ook effectief zou kunnen zijn bij

hormoongevoelige gemetastaseerde ziekte bij patiënten met een laag leasievolume (mHSPC), die hiermee hormoontherapie en bijbehorende bijwerkingen zouden kunnen uitstellen. Bij deze patiënten zijn er echter zorgen over het zogenaamde 'tumor sink-effect', wat veronderstelt dat een laag tumorvolume kan leiden tot ongunstige tracerdistributie naar de risico-organen.

In een prospectieve studie werden tien mHSPC-patiënten met progressieve ziekte behandeld met twee cycli van ^{177}Lu -PSMA. De opzet van deze studie is weergegeven in figuur 1. Bijwerkingen, toxiciteit en kwaliteit van leven werden gemonitord tot het einde van het onderzoek (week 24 na cyclus twee). Er werden geen ernstige behandelingsgerelateerde bijwerkingen waargenomen. Alle tien patiënten vertoonden een veranderde PSA-kinetiek, konden hormoontherapie uitstellen en behielden een goede kwaliteit van leven. We concludeerden daarom dat ^{177}Lu -PSMA een haalbare en veilige behandeling is bij mHSPC patiënten. Dosimetrie op basis van whole-body SPECT en bloedafname liet zien dat geen van de risico-organen de drempeldosis voor stralingsgerelateerde toxiciteit bereikte, en dat de orgaandoses vergelijkbaar waren met die bij mCRPC-patiënten. Dit betekent dat het tumor sink-effect bij ziekte met een laag volume een minder grote rol speelt dan werd verwacht. Tot slot zagen we dat wekedenlaesies in dit patiëntencohort significant beter reageerden op de therapie dan botlaesies.



Figuur 1. Schematische weergave van de prospectieve studie waarbij mHSPC patiënten behandeld werden met twee cycli ^{177}Lu -PSMA. Voorafgaand aan elke therapie kregen de patiënten een ^{68}Ga -PSMA-PET scan. Na afloop van de therapie kregen de patiënten whole-body SPECT/CT scans en planaire scans op vijf verschillende tijdstippen, die gebruikt konden worden voor dosimetrie.

Technische uitdagingen

Kwantificatie van SPECT/CT

Kwantificatie van de tracerverdeling met behulp van SPECT/CT-beeldvorming is belangrijk voor dosimetrie. De nauwkeurigheid hiervan hangt echter van veel factoren af. Vaak worden resultaten uit verschillende centra met elkaar vergeleken, waarbij mogelijk ook verschillende SPECT/CT systemen worden gebruikt. Het is dus de vraag in hoeverre deze resultaten betrouwbaar met elkaar vergeleken kunnen worden. We evalueerden de kwantificatie van zowel $^{99\text{m}}\text{Tc}$ als ^{177}Lu in multicenter- en multisysteemstudies. Met behulp van fantoommetingen werd de kwantitatieve nauwkeurigheid en intersysteemvariabiliteit van verschillende state-of-the-art SPECT/CT-scanners bepaald door de herstelcoëfficiënt voor verschillende bolgroottes te berekenen. De herstelcoëfficiënt is de verhouding tussen gedetecteerde en werkelijke activiteit en is dus een maat voor hoe goed een systeem de werkelijke activiteit ook echt kan detecteren. We lieten zien dat de herstelcoëfficiënt afneemt voor kleinere bolgroottes, wat aangeeft dat nauwkeurige kwantificering

uitdagender wordt met afnemende weefselvolumes. Verder lieten we zien dat de intersysteemvariabiliteit afnam bij gebruik van een gestandaardiseerde reconstructie. Dit betekent dat absolute SPECT-kwantificatie in een multicenter- en multi-vendor-omgeving haalbaar is, maar onderlinge afstemming tussen leveranciers en sites is hierbij van cruciaal belang.

Dosimetrie van kleine lesies

Dosimetrie van de lesies was zeer uitdagend, omdat deze vaak een diameter kleiner dan 1 cm hebben. Met een handmatige aanpak, waarbij we de geaccumuleerde activiteit konden corrigeren voor achtergrondactiviteit en de bepaling van de laesiegrootte konden optimaliseren, konden we de geabsorbeerde dosis van de laesie bepalen met een onzekerheidsmarge van 25%. Dit ligt aanzienlijk lager dan de marge van commerciële dosimetriesoftware (ongeveer 43%). Deze afname in onzekerheid draagt bij in een betere beoordeling van de geabsorbeerde dosis en kan gebruikt worden om de therapie verder te personaliseren.

Klinische implementatie

Patiëntselectie

Goede patiëntselectie voor ^{177}Lu -PSMA-therapie blijft een uitdaging. Op dit moment wordt dit standaard gedaan op basis van de maximale laesieopname (SUV_{max}) op ^{68}Ga -PSMA-PET/CT. Dit leidt tot een positief responspercentage van slechts 40-60%. Voorspelling van de geabsorbeerde dosis op basis van dezelfde pre-behandelingsscan zou de selectie van de patiënt kunnen verbeteren. Dit hebben we gedaan door gebruik te maken van traceropname op een enkele ^{68}Ga -PSMA-PET/CT in combinatie met algemene weefseltracerkinetiek gebaseerd op vijf-tijdstip post-therapie SPECT/CT-scans. Een geabsorbeerde dosisvoorspelling voor organen bleek hierbij goed mogelijk. Vanwege een grotere variatie in tracerkinetiek in laesies, is het voorspellen van geabsorbeerde doses in laesies uitdagender. Dit zou mogelijk wel verbeterd kunnen worden door gebruik van een tracer met langere halfwaardetijd, zoals ^{89}Zr -PSMA, waardoor de laesieopname verder in de tijd gevolgd kan worden.

Vereenvoudiging van het dosimetrieprotocol

Voor een goede implementatie van een dosimetrieprotocol in de klinische praktijk is het belangrijk om het aantal scans te minimaliseren, omdat deze een belasting vormen voor zowel de patiënten als het ziekenhuis. Maar, hierbij wil je geen afbreuk doen aan de accuraatheid en nauwkeurigheid van de dosisberekeningen.

We hebben SPECT-dosimetrie op basis van vijf tijdstippen (referentiestandaard) vergeleken met alternatieve protocollen die gebruik maken van minder tijdstippen. We toonden aan dat zowel laesie- als orgaandosimetrie betrouwbaar kan worden uitgevoerd met behulp van een enkele tot maximaal 2 SPECT/CT-scans. Laesiedosimetrie vereist een late SPECT/CT (168 u)

vanwege grotere variatie in het late klaringspatroon, terwijl voor orgaandosimetrie een scan op 24 of 48 uur cruciaal is.

Korte conclusie

De resultaten in dit proefschrift helpen bij de implementatie van [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA dosimetrie in de klinische praktijk, waar het ingezet kan worden om te helpen om de behandeling van patiënten verder te personaliseren. Hoewel dit misschien niet vereist is voor elke individuele patiënt, kan dit zeker een essentiële bijdrage leveren voor specifieke patiënten, bijvoorbeeld wanneer orgaantoxiciteit een gevaar is of de respons op de behandeling anders is dan verwacht.

steffie.peters@radboudumc.nl ♦