

Moleculaire beeldvorming met PET scans bij de behandeling van patiënten met kanker



S.R. Verhoeff, MD, PhD

Mei 11, 2023

Radboud Universiteit Nijmegen

Promotors:

Prof. C.M.L. van Herpen, MD, PhD

Prof. M.M. van den Heuvel, MD, PhD

Prof. S. Heskamp, MD, PhD

Copromotor:

E.H.J.G. Aarntzen, MD, PhD

Tumorerheterogeniteit vormt een grote uitdaging in het behandelen van patiënten met kanker. Biomarkers die deze heterogeniteit van de individuele patiënt in beeld kunnen brengen zijn essentieel om vooral de effectiviteit van de behandeling te verbeteren en onnodige toxiciteit te voorkomen. Innovatieve PET technieken kunnen op niet-invasieve wijze de heterogeniteit binnen een tumor en binnen een patiënt vastleggen. Het doel van dit proefschrift was om de rol van PET met een experimentele tracer te onderzoeken bij de behandeling van patiënten

met respectievelijk gemetastaseerd heldercellig renaalcelcarcinoom (RCC), recidief/gemetastaseerd hoofd-halscarcinoom en vroeg stadium niet-kleincellig longcarcinoom.

Tumormetabolisme en carbonic anhydrase IX

Kenmerkend voor patiënten met een gemetastaseerd heldercellig RCC is het sterk wisselend ziektebeloop. Een afwachtend beleid, ofwel 'watchful waiting' (WW), kan worden overwogen bij patiënten met een goede tot intermediaire prognose volgens de IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium) criteria. Echter, ook deze selectie van patiënten met een goede of intermediaire prognose vormt een heterogene groep afgaande op het variabele ziekte beloop. Om deze reden is er behoefte aan het vooraf identificeren van patiënten met een meer indolent ziekte beloop. Patiënten met een indolent ziektebeloop komen vervolgens in aanmerking voor de WW strategie waarbij een expectatief beleid wordt gevoerd tot aan radiologische en/of klinische ziekteprogressie waar systemische behandeling geïndiceerd is.

In het verleden is er een prognostische waarde toegeschreven aan de [^{18}F]FDG-PET scan bij het gemetastaseerd RCC. Deze techniek heeft echter geen standaard plek in de work-up van patiënten met een nieuw gediagnosticeerd RCC. De rol van carbonic anhydrase IX (CAIX), een eiwit dat in 94% van de heldercellig RCC tot overexpressie wordt gebracht, werd niet-eenduidig geassocieerd met een ongunstige prognose. Deze CAIX-expressie kan worden gevisualiseerd middels een PET-scan met radioactief gelabeld girentuximab, een CAIX-

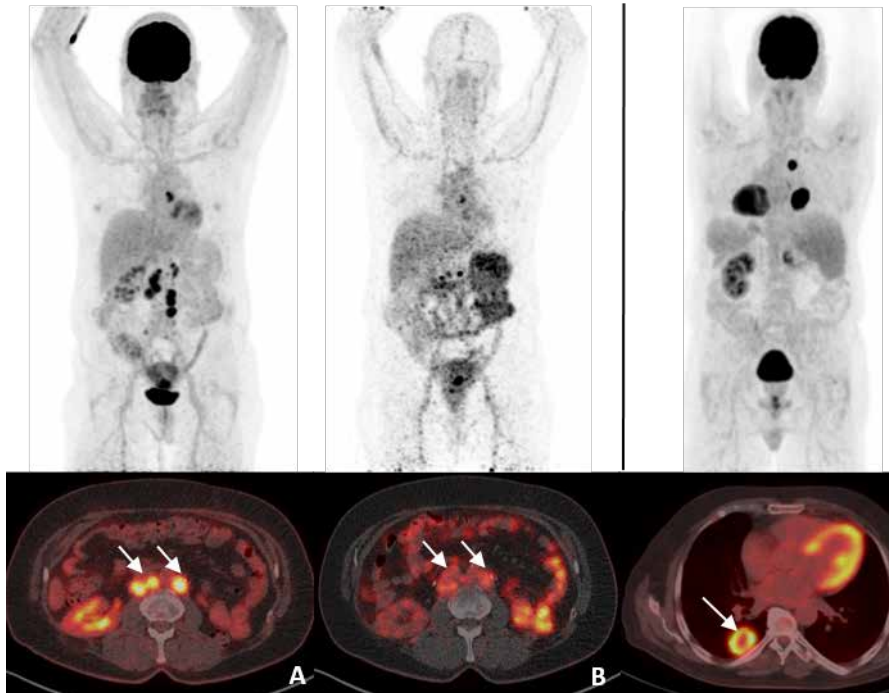
specifiek antilichaam.

In de *IMPACT-RCC studie* werd bij patiënten met een gemetastaseerd heldercellig RCC en een voorspelde goede tot intermediaire prognose onderzocht of de toevoeging van zowel een [^{18}F]FDG-PET scan als [^{89}Zr]Zr-girentuximab PET-scan het natuurlijke ziekte beloop (= periode van WW) beter kon voorspellen dan een CT scan alleen.

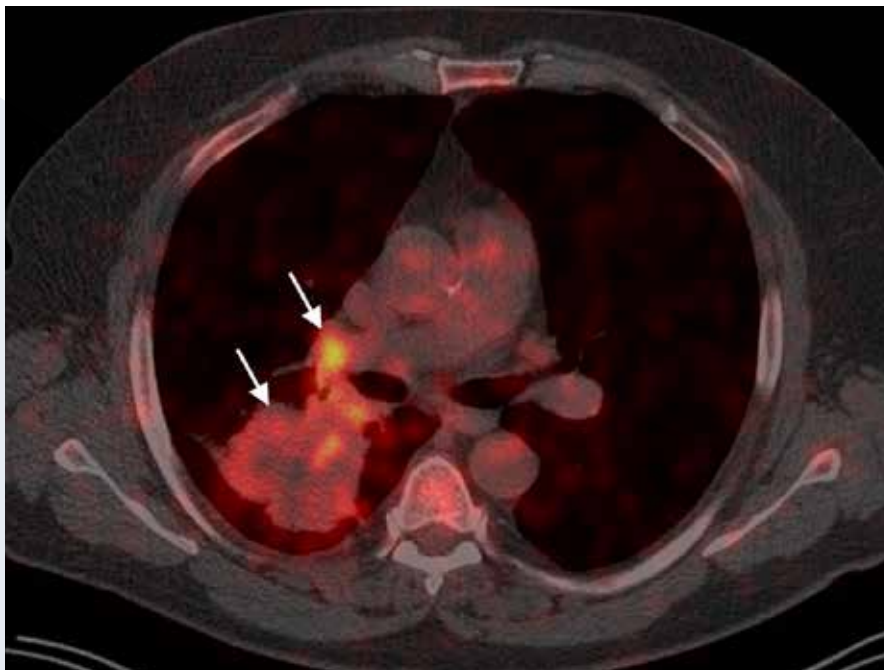
Van de in totaal veertig patiënten met een goede of intermediaire prognose, bleken vooral de patiënten met <2 IMDC risicofactoren en ≤2 betrokken organen (W&W criteria) een gunstige prognose te hebben. De FDG stapeling was onafhankelijk van de IMDC risicofactoren of betrokken organen geassocieerd met een langere periode van WW. Patiënten met een lage FDG stapeling ($\text{SUV}_{\text{max}} < 3$) of een negatieve [^{18}F]FDG-PET-scan, hadden een WW duur van minstens 12 maanden. De [^{89}Zr]Zr-girentuximab-PET-scan toonde weliswaar meer ossale en weke delen metastasen; er werd geen prognostische waarde aangetoond. Op basis van onze resultaten zouden wij bij deze patiënten een goede prognose volgens de IMDC criteria een [^{18}F]FDG-PET-scan adviseren, ter ondersteuning voor de keuze van een periode van WW versus systemische behandeling volgens de huidige landelijke richtlijn.

PD-L1 PET imaging

De komst van immuun checkpoint inhibitors heeft bij een deel van de patiënten met uitgezaaide vorm van kanker tot indrukwekkend langdurende responsen geleid. Een goede patiëntselectie is echter noodzakelijk en dit blijkt in praktijk uitdagend. Op basis van de



Afbeeldingen van [^{18}F]FDG-PET/CT (links) en [^{89}Zr]Zr-DFO-girentuximab PET/CT (rechts) in twee patiënten. In patient 1 zijn lymfekliermetastasen afgebeeld op de axiale secties van de [^{18}F]FDG-PET/CT (A) en [^{89}Zr]Zr-DFO-girentuximab PET/CT (B). In patient 2 zijn longaesies afgebeeld op de transverse secties van de [^{18}F]FDG-PET/CT (C) en [^{89}Zr]Zr-DFO-girentuximab PET/CT (D), respectievelijk.



Deze [^{89}Zr]Zr-DFO-avelumab PET/CT toont de stapeling van [^{89}Zr]Zr-DFO-girentuximab in een primaire longtumor. De tumor laat vooral randaankleuring zien, met tevens stapeling in de "tumor draining lymph node".

resultaten van de fase III studies die hebben geleid tot de registratie van immunotherapie bij diverse solide tumoren is de aanwezigheid van PD-L1 op tumorcellen of op zowel tumor- als immuuncellen momenteel een belangrijke biomarker voor response. Deze methode heeft echter belangrijke nadelen zoals: 1) de beoordeling op één tumorbiopsie bij bekende intra-tumor heterogeniteit; 2) divers gebruikte antilichamen en scoringsalgoritmes en 3) inter-observer variabiliteit.

In potentie kan PD-L1 PET imaging met een radioactief gelabeld anti-PD-L1 antilichaam de PD-L1 expressie in het gehele lichaam visualiseren en de respons op therapie voorspellen. Dit hebben we onderzocht in twee klinische studies.

In de multicenter studie *PINCH* werden 37 patiënten met een recidief/gemetastaseerd hoofd-hals carcinoom geïncludeerd en allen behandeld met durvalumab (anti-PD-L1) 1500mg 1x per 4 weken. Voor de start van de therapie kregen alle patiënten een PD-L1 PET-scan na toediening van ^{89}Zr -gelabeld durvalumab. Bij de eerste veertien patiënten werd een dose-finding studie verricht met respectievelijk 2, 10 en 50mg ongelabeld durvalumab. Met een dosering van 10mg durvalumab werden metastasen het best gevisualiseerd, waardoor deze dosering in de overige patiënten werd toegepast. De analyse van [^{89}Zr]Zr-DFO-durvalumab PET-scans met deze optimale dosis toonde geen correlatie tussen de stapeling van de tracer en de progressievrije overleving.

In de *PINNACLE* studie werden volgens een vergelijkbaar design 22 patiënten met een vroeg stadium resectabel NSCLC geïncludeerd. Deze patiënten ondergingen een PD-L1 PET-scan na toediening van ^{89}Zr -gelabeld avelumab (anti-PD-L1). Na een dose-finding studie werd ook hier de dosering van 10mg ongelabeld avelumab geselecteerd

op basis van optimale visualisatie van de tumor. Patiënten kregen een neo-adjuvante behandeling met maximaal twee cycli avelumab waarna een (in opzet) curatieve resectie volgde. Dit was de eerste keer dat PD-L1 PET-imaging in een neo-adjuvante setting werd onderzocht. In deze studie was de stapeling van [⁸⁹Zr]Zr-DFO-avelumab wél gecorreleerd aan de pathologische response.

Op basis van de gepubliceerde PD-L1 PET-imaging data zien we dat de resultaten variabel zijn in zowel correlatie tussen traceropname met PD-L1 expressie als tussen tracer-opname en respons op behandeling. We genereren veel data met deze studies, echter is een juiste interpretatie hiervan ingewikkeld door de complexiteit van het werkingsmechanisme en de verschillende antilichamen en studie designs. PD-L1 PET-imaging is een mooie techniek om niet-invasief de distributie van het antilichaam te visualiseren. Er zijn echter ook praktische uitdagingen, zoals de lange acquisitietijd, radioactieve straling (vooral zirconium-89) en kosten. Nieuwe ontwikkelingen zoals radiotracers met kleinere eiwitten als minibodies en nanobodies kunnen de mogelijk de klinische

toepasbaarheid vergroten. Naast PD-L1 worden momenteel ook andere factoren in micro-milieu van de tumor (ook wel "tumor micro-environment") gevisualiseerd zoals CD8+ T-cellen. Theoretisch kan de distributie van infiltrerende T-cellen voor of tijdens behandeling de respons op checkpoint inhibitors voorspellen.

Conclusies

Experimentele PET technieken hebben momenteel geen rol in de diagnostiek en/of behandeling van patiënten met kanker. Het visualiseren van de inter-patiënt en intra-tumor heterogeniteit levert echter wel veel inzichten op die kunnen bijdragen aan het beter toepassen van bestaande middelen en ontwikkeling van nieuwe strategieën voor de ontwikkeling van nieuwe middelen. De [¹⁸F]FDG-PET-scan kan bijvoorbeeld potentieel worden ingezet voor de identificatie van patiënten met een gemetastaseerd RCC geschikt voor de watchful waiting strategie. Het ontbreken van een directe relatie tussen stapeling van radioactief gelabelde anti-PD-L1 immuun checkpoint inhibitors in de tumor en latere respons, stimuleert nieuwe vragen naar de mogelijkheden voor microdosering en lokale toediening. ♦