

Radioimmunotherapie van hoofd-hals kanker met Rhenium-186-gelabelde MABs: de stap naar een klinische toepassing

F.B.van Gog



De huidige mogelijkheden voor de behandeling van plaveiselcelcarcinoom in het hoofd/halsgebied (HH-PCC) leiden bij minder dan 30% van de patiënten waarbij de ziekte in een vergevorderd stadium is (stadium III en IV) tot genezing. De belangrijkste oorzaak hiervan is de ontwikkeling van locoregionale recidieven of metastasen op afstand. Omdat het

effect van adjuvante chemotherapie op de overleving hooguit minimaal is, is er een grote behoefte aan een nieuwe systemische adjuvante therapie. Met name adjuvante radioimmunotherapie (RIT) zou voor dit doel effectief kunnen zijn.

In het verleden is een aantal monoklonale antilichamen (MABs) ontwikkeld, waaronder E48 en U36, die in staat zijn selectief in HHPCC op te hopen, zoals gebleken is in klinische radioimmunoscintigrafie (RIS)/biodistributie studies. In preklinische studies met de ^{186}Re -gelabelde muize MABs E48 en U36 is de geschiktheid van deze conjugaten voor therapie in muizen aangetoond. Het doel van de beschreven studies was het nemen van de stap van een experimentele RIT in muizen naar een klinisch toepasbare adjuvante RIT met ^{186}Re -gelabelde MABs.

Hiertoe moet aan een aantal voorwaarden voldaan worden. Eerder is gebleken dat de muize MABs (mMABs) E48 en U36 na éénmalige toediening een immunorespons kunnen opwekken gericht tegen het MAB, met als gevolg een verminderde opname van MAB en mogelijk ernstige allergische reacties. Om dit te voorkomen zijn chimere humaan/muize MABs (cMABs) ontwikkeld. De immunohistochemische reactiviteit, specificiteit en affiniteit alsook de biodistributie en "tumor-targeting" capaciteit van het cMAB E48 waren vergelijkbaar met die van het mMAB E48. In *in vitro* cytotoxiciteit-assays bleek het cMAB E48 in staat te zijn om antilichaam afhankelijke cellulaire cytotoxiciteit (ADCC) te mediëren met mogelijk additionele therapeutische effecten.

Bij de optimalisatie van RIT zijn ook het radionuclide en de labelingsmethode belangrijke factoren. De farmacokinetiek van het MAB mag niet beïnvloed worden door de koppeling van het radionuclide, hetgeen het geval is als er te veel groepen gekoppeld werden. Een dergelijk negatief effect lijkt niet te verwachten in klinische RIT studies. Door de optimalisatie van het protocol voor de bereiding van MAB conjugaten gelabeld met een hoge dosis ^{186}Re kon worden aangetoond dat radiolyse en oxidatieve schade aan het MAB tijdens de bereiding grotendeels vermeden kunnen worden. Dit resulteerde in ^{186}Re -MAB preparaten met een geschikte radiochemische zuiverheid, specifieke activiteit, stabiliteit, immunoreactiviteit en farmacokinetiek in muizen. Een ^{186}Re -labeling-kit werd ontwikkeld om ^{186}Re -gelabelde MABs breed toepasbaar te maken.

In een longmetastasen-model werd de specificiteit van RIT en de capaciteit van ^{186}Re om zeer kleine tumoren te bestrijden aangetoond. Voor de bestrijding van grotere tumoren werd het anti-tumor effect van RIT in combinatie met een anti-EGFR antilichaam (MAB 425) bestudeerd. Deze combinatie therapie, bestaande uit een éénmalige toediening van ^{186}Re -MAB U36 en een éénmalige of meervoudige toediening van ongelabeld MAB 425, bleek de therapeutische effectiviteit te verhogen.

Onlangs zijn klinische fase I/II studies gestart om de toxiciteit en effectiviteit van hoge dosis ^{186}Re -gelabeld cMAB U36 vast te stellen. Mocht uit deze studies blijken dat RIT in zijn huidige vorm onvoldoende effectief is, dan kunnen nieuwe strategieën gevolgd worden. Voor dit doel zou met name de combinatie van RIT met een anti-EGFR MAB tot verdere verbeteringen kunnen leiden.

Samenvatting van het proefschrift "Rhenium-186 based radioimmunotherapy of head and neck cancer. Taking the step to clinical application."

F.B. van Gog

Verdedigd op 20 november 1997 aan de Vrije Universiteit te Amsterdam

Promotor: prof. dr. G.B. Snow

Co-promotoren: dr G.A.M.S. van Dongen, dr G.W.M. Visser

Dr F.B. van Gog
Research scientist
Centocor BV afd. Cancer Research