

Radioimmunodetection and radioimmunotherapy of head and neck cancer

P.K.E. Börjesson



P.K.E. Börjesson
Vakgroep KNO/
Hoofd-halschirurgie en
Plastische Recon-
structieve Aangezicht-
schirurgie
Zuwe Hofpoort
Ziekenhuis Woerden
Polanerbaan 2
3447 GN Woerden
Diakonessenhuis
Utrecht/Zeist/Doorn
Bosboomstraat 1
3582 KE Utrecht

Samenvatting van
het proefschrift
'Radio-immuno-
detection and
radioimmuno-
therapy of head
and neck cancer',
P.K.E. Börjesson.

Verdedigd op
15 februari 2010
te Amsterdam.

Promotoren:
prof. dr. G.A.M.S.
van Dongen,
prof. dr. C.R.
Leemans.

Copromotor:
prof. dr. R. de Bree.

Ondanks verbeteringen in de behandeling van het plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-halsgebied (HH-PCC) komt in de gevorderde stadia de ziekte niet zelden terug in de vorm van locoregionale recidieven of metastasen op afstand. Een effectieve systemische therapie, als aanvulling op chirurgie en radiotherapie, is noodzakelijk om de behandelingsresultaten te verbeteren. Het laatste decennium is het klinisch gebruik van monoklonale antilichamen (Mab's) voor de verbetering van diagnostiek en behandeling van tumoren sterk toegenomen. Wanneer tumorspecifieke Mab's intraveneus aan de patiënt worden toegediend, binden deze zich selectief aan tumorcellen en als er aan deze Mab's een therapeutisch radionuclide (bijvoorbeeld bèta-emitter) wordt gekoppeld, heeft dit een tumordodend effect. Deze techniek wordt radioimmunotherapie (RIT) genoemd. Daarnaast bestaat ook radio-immunoscintigrafie (RIS), waarbij tumorcellen in beeld worden gebracht door het MAb te koppelen aan een diagnostisch radionuclide (bijvoorbeeld positron-emitter). De binding van het MAb aan de tumor wordt daarbij met een gammacamera of een positronemissietomografiecamera (PET) afgebeeld; de laatste wordt ook wel immuno-PET genoemd.

In het proefschrift worden de mogelijkheden van RIS en RIT beschreven in studies bij patiënten met een HHPCC en in alle studies werd gebruikgemaakt van Mab's gericht tegen CD44v6, een target antigeen met hoge selectieve expressie in HHPCC. Het betrof hier het chimere MAb (cMAb) U36 en het gehumaniseerde MAb (hMAb) BIWA4.

Het eerste onderzoek was een fase-I-stralingsdosis-escalatie-RIT-onderzoek bij 20 incurabele HHPCC-patiënten met hMAb BIWA4 waaraan het therapeutische radionuclide rhenium-186 was gekoppeld (^{186}Re -hMAb BIWA4, ook wel bivatuzumab genoemd). De maximaal tolerabele dosis (MTD) werd vastgesteld op 1,85 GBq/m², op welk niveau dosislimiterende beenmergtoxiciteit optrad bij één van de zes patiënten. Alle toedieningen werden goed verdragen en tumor-targeting was in alle gevallen uitstekend. Behoudens de beenmergtoxiciteit werd ook een lichte vorm van orale mucositis gezien bij een klein aantal

patiënten en met name in de hogere dosisgroepen. Bij drie van de zes patiënten die op MTD-niveau waren behandeld, werd stabiele ziekte waargenomen met een duur van zes tot 21 weken. Drie patiënten met stabiele ziekte ontvingen drie maanden na de eerste toediening een tweede toediening van 1,85 GBq/m² bivatuzumab, zonder dat daarbij complicaties optraden. Bij slechts 10% van de patiënten werden humane anti-bivatuzumab-antilichamen in het bloed waargenomen, hetgeen aangeeft dat de immunogeniciteit van het MAb gering is. Dosimetrie toonde aan dat deze vorm van therapie ook veilig is voor de stralingsbelasting van normale organen.

Het tweede onderzoek betrof een *first-in-human* fase-I-onderzoek waarbij de diagnostische, kwantificatie- en dosimetrische mogelijkheden van immuno-PET met ^{89}Zr -gelabeld cMAb U36 werden geëvalueerd bij 20 HHPCC-patiënten met primaire tumor en veelal lymfekliermetastasen. In dit onderzoek werd aangetoond dat immuno-PET met ^{89}Zr -cMAb U36, veilig is, een lage immunogeniciteit heeft (10%), en op zijn minst even goed is als CT/MRI voor het detecteren van HHPCC-lymfekliermetastasen. Dosimetrie toonde geen abnormaal hoge stralingsbelasting voor organen. Kwantificering van *blood-pool*-activiteit in het hart op basis van de PET toonde een goede overeenkomst met de activiteit gemeten in afgenomen bloedmonsters. Kwantificering van Mab-opname in tumoren toonde een goede overeenkomst tussen biopt- en PET-gegevens.

Uit de beschreven onderzoeken kan worden geconcludeerd dat RIT met bivatuzumab veilig is en dat bovendien klinische responsen werden waargenomen. Zowel bivatuzumab als cMAb U36 hebben een lage immunogeniciteit. ^{89}Zr -immuno-PET detecteert de primaire tumor en lymfekliermetastasen net zo goed als CT-scan en MRI en is daarnaast een veelbelovende, niet-invasieve kwantitatieve diagnostische modaliteit, die kan worden toegepast in MAb-onderzoek, bijvoorbeeld voor het selecteren van nieuwe veelbelovende therapeutische Mab's en voor het selecteren van patiënten die de grootste kans hebben op baat van een specifieke Mab-behandeling.