

DUTCH SUMMARY

In de geneeskunde wordt gebruik gemaakt van biologische parameters voor het meten van pathofysiologische processen in het lichaam, zogenaamde 'biomarkers'. Voorbeelden hiervan zijn bloeddrukmetingen, temperatuurmetingen, maar ook metingen in het bloed, zoals hemoglobine of glucose. Op basis van deze informatie kan er een diagnose gesteld worden en kan het beloop van het ziekteproces over de tijd gevolgd worden. Functionele beeldvorming door middel van positron emissie tomografie (PET) maakt gebruik van radioactief gelabelde stoffen, een radiotracer genoemd, voor het niet invasief kwantificeren en visualiseren van biologische processen in het lichaam. Deze informatie kan gebruikt worden als biomarker, waarbij verschillende processen of biologische eigenschappen geëvalueerd kunnen worden afhankelijk van de kenmerken van de radiotracer. In het proefschrift zijn er twee radiotracers onderzocht; 3'-deoxy-3'-[¹⁸F]fluorothymidine ([¹⁸F]FLT) als biomarker voor de mate van celdeling en [¹⁸F]-fluorodeoxyglucose ([¹⁸F]FDG) als maat voor glucose consumptie. Het onderzoek heeft zich gericht op patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC). Dit is een veelvoorkomend type longkanker en wordt helaas vaak pas in een vergevorderd stadium gediagnosticeerd, waarneer enkel palliatieve therapie nog mogelijk is. Daarbij heeft niet elke patiënt baat bij de palliatieve behandeling. Functionele beeldvorming met PET zou een rol kunnen spelen in het evalueren van effectiviteit van therapie per patiënt in een vroeg stadium. Dit biedt de mogelijkheid om een ineffectieve behandeling vroegtijdig te stoppen en over te stappen naar een andere therapie. Hiermee wordt onnodige toxiciteit en worden kosten bespaard en is het mogelijk om een optimale therapie aan de patiënt aan te bieden. Evaluatie van individuele therapie effecten wordt momenteel gedaan met anatomische beeldvorming met computed tomography (CT). Echter, anatomische veranderingen in de tumor worden vaak voorafgegaan door metabole veranderingen die daardoor eerder geïdentificeerd zouden kunnen worden met PET. Het proefschrift heeft zich gericht op de technische validatie van het betrouwbaar kwantificeren van celdelingsactiviteit en glucose consumptie met [¹⁸F]FLT en [¹⁸F]FDG PET.

Voor het kwantificeren van radiotracer opname gemeten met PET wordt een farmacokinetisch model gebruikt als referentie methode. Dit model is een wiskundige beschrijving van het gedrag van de radiotracer in het lichaam als functie van de tijd na toediening. Hierbij worden meerdere kinetische parameters

gekwantificeerd. Deze parameters geven gedetailleerde informatie over de mate van het proces dat geëvalueerd wordt (celdeling of glucose verbruik). Voor het bepalen van deze verschillende kinetische parameters is een dynamische scan nodig om de activiteitsconcentratie in het bloed en in het weefsel (in dit geval de tumor) over de tijd te bepalen. De activiteitsconcentratie in de tumor wordt gemeten met PET. De activiteitsconcentratie in het bloed als input functie voor het farmacokinetische model kan op verschillende manieren gemeten worden; arteriële bloedafname, veneuze bloedafname, bloedpool afleiding uit het beeld of een (geschaalde) populatie gebaseerde input functie. In **hoofdstuk twee** wordt de optimale van het beeld afgeleide input functie beschreven voor het kwantificeren van [^{18}F]FLT opname in de tumor. Een arteriële input functie is afgeleid uit de dynamische scan met behulp van een volume of interest (VOI) in verschillende arteriële structuren. Deze tijdsactiviteits curve is gecorrigeerd voor metabolieten, plasma-tot-bloed ratio en activiteitsconcentratie in veneuze bloedmonsters tijdens de scan. Een goede correlatie is gevonden tussen de referentiemethode, het farmacokinetische model, en afgeleide vereenvoudigde opnamematen. Deze correlatie is consistent tussen de verschillende arteriële structuren die onderzocht zijn (stijgende aorta, aorta boog, dalende aorta, en linker ventrikel). Dit betekent dat een uit het beeld afgeleide arteriële input functie gecorrigeerd voor metabolieten, plasma-tot-bloed ratio en calibratie met veneuze bloedmonsters, gebruikt kan worden voor het kwantificeren van [^{18}F]FLT opname in de tumor en voor het valideren van afgeleide vereenvoudigde opnamematen.

Response evaluatie wordt bij voorkeur zo vroeg mogelijk uitgevoerd, zodat een ineffectieve behandeling in een vroeg stadium aangepast kan worden. In **hoofdstuk drie** beschrijven we de resultaten van een experimentele studie waarbij we voorafgaand en exact 4 uur na het starten van de behandeling met pemetrexed een [^{18}F]FLT PET scan gemaakt hebben bij NSCLC patiënten. De verwachting was dat door de remming van het enzym thymidylaat synthase door pemetrexed, een stijging van [^{18}F]FLT opname in de tumor gemeten zou worden. In tegenstelling tot wat we hadden verwacht, zijn er wisselende resultaten gevonden. Sommige patiënten lieten een stijging en andere patiënten een daling van [^{18}F]FLT opname zien 4 uur na het starten van de behandeling. Een mogelijke verklaring hiervoor zou kunnen zijn dat patiënten verschillende tijdsintervallen hebben waarbinnen de moleculaire veranderingen tot stand komen. Het zou ook kunnen dat het medicijn onvoldoende remming geeft van het enzym en dat daardoor de verhoogde [^{18}F]FLT opname uitblijft in sommige patiënten. De competitie tussen opname van [^{18}F]FLT en endogeen thymidine kan

er tevens voor zorgen dat er minder [^{18}F]FLT opgenomen kan worden in de tumor. Hoe dan ook, waarschijnlijk is het lastig om een uniform tijdsinterval te bepalen waarop effectieve remming van het enzym door pemetrexed geëvalueerd kan worden met [^{18}F]FLT PET. Daarom achten wij [^{18}F]FLT PET niet geschikt voor de evaluatie van effectieve thymidylaat synthase remming kort na start van de behandeling met pemetrexed in NSCLC patiënten.

Response evaluatie waarbij een verschil in celdeling wordt gemeten dagen na het starten van de behandeling met [^{18}F]FLT PET is echter veelbelovend. Uit onderzoek blijkt namelijk dat de maat van [^{18}F]FLT opname overeenkomt met de mate van celdeling in het weefsel gemeten door de patholoog met een kleuring voor celdeling. [^{18}F]FLT PET zou daarom veranderingen in de mate van celdeling van de tumor kunnen meten. Het bepalen van [^{18}F]FLT opname wordt bij voorkeur vereenvoudigd, omdat dynamische scans relatief complex zijn, langdurig zijn, en gepaard gaan met bloed afnames tijdens de scan. Een vereenvoudigde scan methode voor het verkrijgen van het kwantitatieve beeld moet grondig gevalideerd worden voordat het gebruikt kan worden in de praktijk. Deze validatie moet voor en na start van behandeling geëvalueerd worden aangezien de correlatie tussen afgeleide maten en farmacokinetische analyse kan veranderen door de behandeling. In **hoofdstuk vier** beschrijven we de resultaten van een studie waarin patiënten met NSCLC voorafgaand aan behandeling en na 1 week en 4 weken na het starten van behandeling met een specifiek medicijn (gefitinib en erlotinib) een dynamische [^{18}F]FLT PET scan zijn ondergaan. Veranderingen in [^{18}F]FLT opname zijn vervolgens bepaald met versimpelde methoden en met farmacokinetische analyses. Een goede correlatie is gevonden tussen beide maten, waardoor deze afgeleide methoden valide parameters zijn voor het beoordelen van veranderingen in [^{18}F]FLT opname. Deze parameters kunnen gebruikt worden voor toekomstige studies waarbij er onderzocht kan worden of de veranderingen in [^{18}F]FLT opname voorspellend zijn voor de klinische uitkomsten. Wanneer dit het geval is, kan [^{18}F]FLT PET ingezet worden om vroegtijdig effect van therapie in een patiënt te bepalen en kan een ineffectief middel vroegtijdig gestopt worden.

Tot slot, om een biomarker te gebruiken voor response evaluatie moet de precisie van een meting bepaald worden. De precisie van een meting kan worden onderzocht door een meting twee keer uit te voeren in een korte tijd zonder interventie. Hiermee kan men de variatie van een meting bepalen en een drempelwaarde of detectiegrens voor het meten van verschillen vaststellen. In **hoofdstuk vijf en zes** is de precisie van het

meten van het metabool actieve tumor volume (MATV) op [¹⁸F]FLT en [¹⁸F]FDG PET scans onderzocht. MATV is een relatieve nieuwe PET parameter waarbij het volume van de tumor met een verhoogde radiotracer opname wordt gemeten. Volume kan bijdragen aan het beoordelen van de scans naast het meten van opname hoeveelheid. Precisie van herhaalde MATV metingen varieerde van 35-101%, afhankelijk van welke methode gebruikt werd. Op basis van dit onderzoek blijkt dat de hoogste MATV nauwkeurigheid te behalen is met een tumor segmentatie methode door middel van 50% van de hoogste piekwaarde van de "standardized uptake value" (SUV) in de tumor, gecorrigeerd voor lokaal contrast. Deze methode raden wij dan ook aan voor het gebruik in multicenter studies waarbij het metabool actieve volume gemeten wordt voor het bepalen van het effect van therapie. De drempelwaarde voor het meten van verschillen is hierbij een af- of toename van 36%. De biologische drempelwaarde om te voorspellen of een behandeling wel of niet aanslaat moet onderzocht worden in toekomstige onderzoeken waarbij verschillen in MATV worden gecorreleerd aan het klinische beloop van de ziekte.

TOEKOMSTPERSPECTIEF

[¹⁸F]FLT PET is een veelbelovende beeldvormende techniek die kan bijdragen aan het evalueren van therapie effect bij patiënten met NSCLC door het non-invasief meten van veranderingen in celdeling. Functionele beeldvorming met PET kan, na grondige validatie, kwantitatieve informatie geven over een biologisch proces over het gehele lichaam in een scan van minder dan een half uur. De scans kunnen vervolgens beoordeeld worden op de mate van radiotracer opname, het volume, of het opname patroon. Verschillende manieren van kwantificatie van deze scan karakteristieken zijn in ontwikkeling en het is belangrijk om consensus te bereiken over een standaard methode. Deze standaard kan vervolgens gebruikt worden om nieuwe parameters te vergelijken. Desalniettemin, blijkt uit meerdere onderzoeken dat reeds bestaande PET parameters de potentie hebben om het effect van de therapie te voorspellen. Het gebruik van [¹⁸F]FLT PET voor het evalueren van de mate van celdeling van de tumor heeft de voorkeur boven het nemen van een biopt. Het nemen van biopten gaat gepaard met een aantal beperkingen omdat tumoren niet altijd in het bereik liggen om te bioteren, er een invasieve procedure voor nodig is wat ook complicaties kan geven, er meestal maar 1 laesie gebiopteerd kan worden in plaats van alle laesies en een biopt alleen informatie geeft over een zeer klein deel van de tumor. We weten dat tumoren vaak heterogeen zijn, zowel binnen een laesie als tussen verschillende laesies van 1 patiënt. Het vervolgen van veranderingen in mate van celdeling met

meerdere [¹⁸F]FLT PET scans zou daarom een groot voordeel kunnen zijn. Naast [¹⁸F]FLT worden er radiotracers onderzocht die andere carcinogene eigenschappen kunnen meten, zoals hypoxie, bloedvataanmaak, expressie van receptoren en apoptose. Deze ontwikkelingen maakt PET een innovatieve en interessante techniek waarbij verschillende pathofysiologische eigenschappen van de tumor kwantitatief gemeten kunnen worden. Correlatie met pathologische en klinische uitkomsten zal moeten uitwijzen of veranderingen gemeten met [¹⁸F]FLT PET overeenkomen met veranderingen in het weefsel. Vervolgens kan men de voorspellende waarde van veranderingen van [¹⁸F]FLT opname voor het ziektebeloop van de patiënt vaststellen. [¹⁸F]FLT PET zou daarmee in de toekomst het effect van de therapie op individueel niveau kunnen meten en als uitkomstmaat kunnen dienen bij studies voor het ontwikkelen van medicijnen.