



'Radioactief labelen kan leiden tot succesvollere fase-III-studies'

PET-scan voorspelt effectiviteit geneesmiddelen

Binnen een paar weken na de start van een behandeling zien of een geneesmiddel aanslaat. Dit ideaalbeeld lijkt met behulp van een PET-scan en radioactief gelabelde antilichamen werkelijkheid te worden. Farmacoloog T.H. Oude Munnink draagt met zijn promotieonderzoek op dit gebied bij aan succesvoller onderzoek naar geneesmiddelen tegen kanker.

De groei van tumoren ontstaat meestal door een verandering in de regulatie van een paar genen. Het uitschakelen van één gen of eiwit blijkt vaak al genoeg te zijn om de tumorgroei te remmen. Een voorbeeld van zo'n 'achilleshiel' is HER2-overexpressie. HER2 kan worden geremd door toediening van het antilichaam trastuzumab. Door deze remming stopt de tumorgroei. Zo zijn de voorheen moeilijk te behandelen HER2-positieve tumoren sinds de introductie van trastuzumab een stuk beter te behandelen. Tijdens het eerste deel van zijn onderzoek labelde Thijs Oude Munnink trastuzumab met zirkonium-89. 'Zo kunnen we de verdeling van dit radioactief gelabeld antilichaam over organen meten met behulp van een PET-scan', legt Oude Munnink uit. 'Dit is de ultieme manier om te kijken naar het effect van geneesmiddelen. Zo kunnen we eindelijk meer te weten komen over de farmacokinetiek van het antilichaam.' Want dat is wat de voormalig apotheker wil: uitzoeken wat een medicijn nu precies in de patiënt doet.

Stellen juiste diagnose

Het idee is niet nieuw: radioactief gelabelde stoffen gebruiken om tumoren op te sporen in het lichaam. De radioactieve moleculen vervallen in de loop van de tijd, en zenden daarbij positronen uit die met de PET-scan zijn waar te nemen. Gelabelde stoffen die vooral naar tumoren gaan laten zo zien waar de tumoren zitten. 'Een PET-scan wordt al heel lang gebruikt om tumoren te detecteren. Daarvoor wordt radioactief fluor gebruikt. Zo wordt bijvoorbeeld het suikermetabolisme in de tumor gemeten.

Helaas werkt deze methode niet voor antilichamen. Dat komt doordat fluor-18 een korte halfwaardetijd heeft, terwijl antilichamen er een paar dagen over doen om zich over het lichaam te verspreiden. Om de distributie van antilichamen te meten heb je dus een isotoop nodig met een langere halfwaardetijd. Daarom kozen we voor zirkonium-89.'

Dit gelabelde antilichaam kan allereerst helpen bij het stellen van de juiste diagnose. 'Het antilichaam gaat alleen naar de tumoren waar HER2-expressie is. In HER2-negatieve tumoren zagen we geen opname van het antilichaam.' Dit maakt het mogelijk om vast te stellen of een tumor inderdaad wordt veroorzaakt door een verhoogde HER2-expressie. Zo kan een arts bepalen of trastuzumab een zinvolle therapie is voor de patiënt.

Toch denkt Oude Munnink dat gelabeld trastuzumab geen diagnostische standaardtest zal worden. 'De methode is te duur voor massaal gebruik. Maar het is wel een handig diagnostisch hulpmiddel in bijzondere situaties', stelt Oude Munnink. 'Zo was er een patiënt die eerder was behandeld

voor een HER2-positieve mammatumor. Bij haar was nu een tumor in haar wervelkolom ontdekt. Het lag voor de hand om te veronderstellen dat ook die HER2-positief zou zijn. Helaas was een

'Behandelen van HER2 zonder chemotherapie is een idee waaraan we voorzichtig beginnen te wennen'

biopsie niet mogelijk, omdat de tumor daarvoor onbereikbaar was. Met het gelabelde trastuzumab konden we op de PET-scan wel aantonen dat de tumor HER2-positief was.'

Voorspellen effectiviteit behandeling

Toen Oude Munnink eenmaal wist dat het mogelijk is om de verdeling van gelabeld trastuzumab in een patiënt te volgen, onderzocht hij of met trastuzumab de effectiviteit van een behandeling meetbaar is. Daarvoor maakte hij gebruik van een nieuw geneesmiddel tegen een andere 'achilleshiel': HSP90. HSP90 is essentieel voor de aanmaak en werking van veel regulerende eiwitten en is zo onder meer betrokken bij de expressie van HER2. Remming van dit eiwit kan soms genoeg zijn om de tumorgroei te stoppen. Oude Munnink gebruikte gelabeld trastuzumab om het effect van de HSP90-remmer NVP-AUY922 in een muismodel te meten. Al na 1 week behandelen kon hij zien dat deze HSP90-remmer de opname van trastuzumab in de tumor inderdaad verminderde. Samen met andere onderzoekers test Oude Munnink deze methode nu in een klinische fase-II-studie.



T.H. Oude Munnink promoveerde op 5 oktober 2011 op het onderzoek *PET imaging with zirconium-89 labeled antibodies to guide cancer therapy* aan de Rijksuniversiteit Groningen bij promotoren prof. dr. E.G.E. de Vries (medische oncologie) en prof. dr. R.A.J.O. Dierckx (nucleaire geneeskunde en moleculaire beeldvorming).



Van tevoren verwachtte Oude Munnink dat de afname in de hoeveelheid antilichaam in de tumor een voorspeller kon zijn voor de effectiviteit van de therapie. 'Het lijkt echter andersom te zijn', vertelt hij. 'Bij een deel van de patiënten neemt de hoeveelheid antilichaam in de tumor juist toe. Dat bleek later op de CT-scan de groep te zijn bij wie de tumorgrootte niet afneemt. We zijn nog bezig met de analyse, maar het lijkt erop dat we in een vroeg stadium vooral kunnen aantonen dat een behandeling niet zal aanslaan.'

Toch is de voorspellende waarde van de techniek nog niet onomstotelijk bewezen. Om te bewijzen dat deze techniek helpt bij het zoeken naar een juiste therapie, zal de techniek eerst bij grotere groepen patiënten moeten worden toegepast. 'Dat hebben we nog niet gedaan. Maar de resultaten uit onze studies zijn wel veelbelovend.'

Nieuwe studies

Deze mogelijk voorspellende techniek maakt de methode interessant voor farmaceutische bedrijven. De onderzoekers worden steeds vaker benaderd door fabrikanten van nieuwe geneesmiddelen. 'Radioactief labelen is vooral waardevol tijdens de fase-I- en fase-II-studies. Zo kunnen we hopelijk eerder zien welk geneesmiddel wel en niet aanslaat. Dat zou kunnen leiden tot succesvollere fase-III-studies.'

De techniek wordt nu toegepast in klinisch onderzoek met verschillende geneesmiddelen in ontwikkeling. 'Een farmaceutisch bedrijf probeert een toxisch middel aan radioactief gelabeld trastuzumab te koppelen. Deze toxische stof zal

alleen in de tumor terecht komen doordat trastuzumab speciaal naar de plekken gaat waar veel HER2 tot expressie wordt gebracht. Dit wordt binnenkort in verschillende centra in Nederland en België getest.' Bij dit onderzoek maken de onderzoekers voorafgaand aan de behandeling een PET-scan om te meten hoeveel gelabeld trastuzumab in de tumor terecht komt. Daarmee hopen ze het effect van het toxisch gelabelde trastuzumab te kunnen voorspellen.

De toekomst

Het labelen van antilichamen kan dus allereerst waardevol zijn bij het vaststellen van de aanwezigheid van HER2 of andere eiwitten in de tumor. Deze dure methode zal niet gauw op grote schaal worden toegepast, maar in bijzondere gevallen kan het een waardevol hulpmiddel zijn. Bovendien geeft het inzicht in de farmacokinetiek van trastuzumab.

Daarnaast lijkt de techniek het kankeronderzoek succesvoller te maken. Door de gelabelde antilichamen kan men vaststellen of een eiwit in de tumor aanwezig is, en of dat eiwit afneemt tijdens de behandeling. Dit kan helpen bij het vaststellen van de effectiviteit van een middel, en bij het combineren van verschillende therapieën. En wie weet leidt het zelfs wel tot therapieën waarbij geen chemotherapie meer nodig is. 'Het behandelen van HER2 zonder chemotherapie is een idee waaraan we voorzichtig beginnen te wennen'.

Christine Dirkse, wetenschapsjournalist



Nederlandse Vereniging
voor Medische Oncologie

www.nvmo.org

Hoe is het gesteld met uw parate kennis van de 'klassieke' oncolytica?

Vraag 1. Vinca-alkaloïden hebben antikankerwerking door

- A. remming eiwitsynthese
- B. direct beschadigend effect op DNA
- C. mitoseremming middels interferentie microtubulines
- D. antimetabolieteffect

Benieuwd naar het antwoord op deze vraag?
En andere vragen over dit thema? Doe dan mee aan de 3^e NVMO-webcast over 'klassieke farmacologie'.
Met 1 punt geaccrediteerd door de NIV.

Ga direct van start via www.nvmo.org!