

Klinische 'targeting' van hoofd-halskanker met radioactief gelabelde monoclonale antilichamen

R. de Bree



Hoewel door recente ontwikkelingen in de chirurgie en de radiotherapie de locoregionale controle van het plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-halsgebied (HHPCC) verbeterd is, hebben de huidige therapeutische behandelingen geen verbeteringen in de 5-jaarsoverleving gebracht. Terwijl minder patiënten overlijden aan

ongecontroleerde locoregionale ziekte, worden meer patiënten blootgesteld aan het risico om metastasen op afstand te ontwikkelen. Daarom is er behoefte aan een effectieve systemische adjuvant-therapie. Wegens gebrek aan selectiviteit is chemotherapie hiervoor ineffectief gebleken. Een nieuwe ontwikkeling is het gebruik van monoclonale anti-lichamen (MAbs) voor therapeutische doeleinden. MAbs gelabeld met radionucliden maken het mogelijk kankercellen selectief te bestralen. Vanwege de intrinsieke gevoeligheid van HHPCC voor radiotherapie lijkt radioimmunotherapie (RIT) met name voor dit tumortype geschikt te zijn.

Voor dit doel zijn op onze afdeling MAbs gericht tegen HHPCC ontwikkeld. Allereerst werd bij HHPCC-patiënten met behulp van radioimmunoscintigrafie (RIS) onderzocht hoe selectief deze Mabs zich in tumorweefsel ophopen.

Allereerst werd RIS met ^{99m}Tc-gelabeld MAb E48 in HHPCC-patiënten verricht. Alle primaire tumoren konden worden gevisualiseerd. Het voorkomen van lymfekliermetastasen werd pre operatief onderzocht met behulp van palpatie, CT, MRI en RIS en vergeleken met de histopathologische bevindingen. De diagnostische waarde van RIS voor de detectie van lymfekliermetastasen was vergelijkbaar met die van CT en MRI. Een beperking voor het klinisch gebruik van MAb E48 is de heterogene E48 antigeen-expressie in ongeveer 30% van de HHPCCs. Daarom werden ook vier andere MAbs, genaamd 323/ A3, SF-25, K928 en U36 op dezelfde wijze voor dit doeleinde geëvalueerd. Wegens gebrek aan selectiviteit (opname in o.a. lever, milt en

beenmerg) lijken deze MAbs hiervoor niet geschikt te zijn met uitzondering van U36, waarvan de diagnostische waarde van RIS vergelijkbaar bleek te zijn met E48. Een voordeel van MAb U36 in vergelijking met MAb E48 is de homogenere reactiviteit met HHPCCs.

RIS lijkt echter op dit moment geen toegevoegde waarde te hebben voor een betrouwbaardere staging van de hals. Bovendien lijkt RIS ook niet geschikt voor routinematige toepassing vanwege de complexiteit en de hoge kosten van het onderzoek en het gebrek aan anatomische structuren in de radioimmunoscintigrammen.

RIS en bipten van tumor en normale weefsels uit het operatiepreparaat 2 dagen na injectie toonden een hoge en selectieve opname van radioactief-gelabeld MAb E48 in tumorweefsel. Dit biedt perspectieven voor RIT met deze MAbs.

Om de selectieve HHPCC "targeting" van MAb E48 en MAb U36 te vergelijken, werden beide MAbs gelabeld met ¹²⁵I en ¹³¹I gelijktijdig bij HHPCC patiënten geïnjecteerd. Om gegevens over retentie van beide MAbs in tumorweefsel te verkrijgen werden de patiënten 7 dagen na injectie geopereerd. In bipten uit het operatiepreparaat werd een gelijke hoge opname van beide MAbs in tumorweefsel aangetoond. Ook de tumor: non-tumor ratio's waren vergelijkbaar.

In eerdere dierexperimentele studies in ons laboratorium werden complete remissies verkregen bij HHPCCxenografts-dragende naakte muizen met een éénmalige toediening van ¹⁸⁶Re-gelabeld MAb E48. Wanneer deze biodistributiegegevens van patiënten gecombineerd worden met deze dierexperimentele studies kan verwacht worden dat MAb E48 en MAb U36 in staat moeten zijn voldoende straling naar tumorweefsel te kunnen brengen voor het elimineren van "minimal residual disease" in HHPCC-patiënten. Vanwege zijn homogenere reactiviteit met HHPCCs lijkt MAb U36 het meest geschikt. Voorbereidingen worden getroffen voor een adjuvante RIT-studie met ¹⁸⁶Re-gelabeld MAb U36 in HHPCC-patiënten met een hoog risico op het krijgen van een locoregionaal recidief en metastasen op afstand na optimale locoregionale therapie.

Samenvatting van het proefschrift "Clinical targeting of head and neck cancer with radiolabeled monoclonal antibodies".

R. de Bree

Verdedigd op 16 juni 1995 te Amsterdam

Promotor: prof- dr. G.B. Snow

Co-promotores: dr. G.A.M.S. van Dongen, dr. J.C. Roos

Academisch Ziekenhuis Vrije Universiteit, afd. KNO
De Boelelaan 1117, 1081 HV Amsterdam
Dr R. de Bree, assistent-geneeskundige