

Nanda Krak



FBP	filtered back projection
FDG	fluorodeoxyglucose
LABC	locally advanced breast cancer
OSEM	ordered subset expectation maximisation
PET	positronemissietomografie
ROI	region of interest
SKM	standard kinetic model
SUV	standard uptake value

Response monitoring in advanced breast cancer using positron emission tomography: methodological aspects

Borstkanker is de meest voorkomende vorm van kanker bij vrouwen in het westen. Dit proefschrift gaat over response monitoring bij twee vormen van borstkanker, nl. locally advanced breast cancer (LABC) en gemetastaseerde borstkanker (stadium IV borstkanker).

Bij LABC ofwel lokaal vergevorderde borstkanker gaat het om grote tumoren (groter dan 5 cm) en/of tumoren die zich in de huid, borstwand of de regionale lymfklieren hebben uitgebreid. Anders dan bij gemetastaseerde borstkanker zijn er bij LABC echter (nog) geen uitzaaiingen of alleen microscopisch kleine uitzaaiingen.

Sinds een aantal jaren worden patiënten met LABC eerst behandeld met chemotherapie voordat ze geopereerd worden. Hiermee hoopt men de tumor en de aangedane lymfklieren kleiner te maken of zelfs helemaal te doen verdwijnen, zodat een minder ingrijpende operatie mogelijk is. Ook kunnen eventueel aanwezige microscopische uitzaaiingen worden uitgeschakeld.

Voor gemetastaseerde borstkanker zijn de behandelopties de laatste vijf jaar enorm toegenomen. Deze patiënten kunnen helaas niet meer genezen worden, maar met chemotherapie kan wel vaak het leven worden verlengd en kunnen door de uitzaaiingen veroorzaakte klachten worden verminderd.

Bij beide groepen wil men tussentijds kunnen beoordelen of de chemotherapie aanslaat, zodat de therapie eventueel kan worden bijgesteld en patiënten niet nodeloos worden blootgesteld aan niet-effectieve therapie. Deze beoordeling van het therapie-effect wordt response monitoring genoemd. In dit proefschrift wordt response monitoring met behulp van de PET-scan beschreven.

PET staat voor positronemissietomografie en is een techniek waarbij met behulp van radioactieve stoffen (PET tracers) stofwisselingsprocessen in het lichaam zichtbaar gemaakt kunnen worden. Kankercellen hebben bijvoorbeeld een verhoogde suikerstofwisseling en ook een verhoogde doorbloeding. Met de PET-scan kan tijdens de chemokuren zichtbaar worden gemaakt en/of berekend of die suikerstofwisseling en verhoogde doorbloeding door de chemotherapie verminderen. De hoogte van de suikerstofwisseling wordt gemeten met een radioactief glucosesurrogaat (^{18}F -FDG), en doorbloeding kan worden gemeten met behulp van radioactief gelabelde zuurstof die wordt verpakt in een watermolecuul (H_2^{15}O).

In dit proefschrift worden met name de methodologische aspecten beschreven die van toepassing zijn bij het opzetten en uitvoeren van een response monitoring-studie met behulp van de PET-scan.

In hoofdstuk 2 worden verschillende analytische methoden die kunnen worden gebruikt om verhoogde suikerstofwisseling te meten vergeleken met de 'gouden standaard', het tweecompartimentenmodel. Dit model wordt beschouwd als de meest nauwkeurige en uitgebreide manier om de suikerstofwisseling te meten; de technische toepassing in de praktijk is echter complex. Daarom werd gezocht naar andere vereenvoudigde methoden, die even goed of bijna even goed zijn als het tweecompartimentenmodel en gebruikt zouden kunnen worden voor response monitoring. Er kwamen drie methoden naar voren die aan die voorwaarden voldoen: de Patlak-analyse, het standard kinetic model (SKM) en de standard uptake value (SUV).

In hoofdstuk 3 zijn met behulp van een fantoomstudie en een simulatiemodel een aantal veel voorkomende variabelen nagebootst die in de praktijk bij het maken van een PET-scan een rol kunnen spelen. Er werd bijvoorbeeld gekeken naar de invloed van technische scanner- en reconstructieparameters zoals resolutie, ruisniveau en smoothing van plaatjes op de hoogte en accuraatheid van de gemeten SUV-waarde. Een andere onderzochte parameter was de manier van tekenen van de tumor op een PET-plaatje, de zogenaamde region of interest (ROI). De grootte en vorm van deze ROI bleek ook van invloed op de SUV.

In hoofdstuk 4 is bij echte patiënten berekend wat de invloed was van de gekozen ROI en van twee veel toegepaste reconstructieparameters op de hoogte en reproduceerbaarheid van de SUV. Ook werd gekeken welke van de ROI-methoden geschikt was voor toepassing in een response monitoring-studie. Het gebruik van de ene of de andere reconstructiemethode, nl. OSEM of FBP, leidde over het algemeen niet tot grote verschillen in de berekende SUV's. Er kwamen twee ROI-methodieken naar voren die zowel op theoretische gronden als in de praktijk het best bruikbaar bleken voor response monitoring-doeleinden. Dit waren de methode waarin je alleen naar de hoogste (maximum) pixelwaarde in een tumor kijkt (ROI_{max}) en de methode waarbij je alleen kijkt naar dat deel van de pixelwaarden in een tumor die boven een zelf gekozen percentage liggen, bijv. 50, 70 of 75% van de maximumpixelwaarde (ROI_{50} , ROI_{70} , ROI_{75}).

In hoofdstuk 5 wordt een overzicht gegeven van de PET-response monitoring-studies die tussen 1993 en 2004 zijn gepubliceerd bij LABC-patiënten. Uit die studies komt naar voren dat je met behulp van PET al in een vroeg stadium, nl. na de eerste chemokuur en mogelijk nog betrouwbaarder na de tweede kuur, kunt voorspellen of de tumor goed gaat reageren op de ingezette chemotherapie of niet. In voor chemotherapie gevoelige tumoren treedt namelijk al in een heel vroeg stadium na het starten van de therapie een sterke daling op in de suikerstofwisseling, terwijl er in veel gevallen op dat moment nog geen (noemenswaardige) verandering is opgetreden in de afmetingen van de tumor. Niet-gevoelige tumoren laten geen of slechts een kleine daling zien in de suikerstofwisseling.

In hoofdstuk 6 wordt een verklaring gegeven voor de verschillen in de hoogte van de suikerstofwisseling die wordt gezien bij de twee meest voorkomende soorten borstkanker, nl. ductaal carcinoom en lobulair carcinoom. De mate waarin een tumor ^{18}F -FDG opneemt is een indicatie voor de hoogte van de suikerstofwisseling in de tumor. Met behulp van het tweecompartimentenmodel kan niet alleen worden berekend hoeveel ^{18}F -FDG de tumor opneemt, maar ook of die verhoogde opname het gevolg is van verhoogd transport over de celmembraan of van verhoogde omzetting in de cel door een bepaald enzym. Het bleek dat bij lobulaire carcinomen de totale ^{18}F -FDG-opname veel lager is, omdat de intracellulaire omzetting veel lager is dan bij ductale carcinomen. Ook bleek dat door effectieve chemotherapie vooral de intracellulaire omzetting wordt beïnvloed en in mindere mate het transport over de celmembraan.

In hoofdstuk 7 werden de hoogte en de veranderingen in suikerstofwisseling en tumoorbloeding vergeleken in primaire tumoren en lever-, lymfklier- en botmetastasen voor en na een kuur chemotherapie. Hieruit bleek dat een stijging in suikerstofwisseling of doorbloeding in tumorlaesies na de eerste kuur een voorteken is van een slechte prognose, namelijk ziekteprogressie binnen zes maanden na starten van de chemotherapie. Ook bleek dat de chemotherapiegevoeligheid van verschillende (soorten) laesies bij dezelfde patiënt heel heterogeen kan zijn.

In hoofdstuk 8 werd onderzocht wat de prognostische betekenis is van de aanwezigheid van tumorcellen die na afronding van de preoperatieve chemotherapie nog een (licht) verhoogde ^{18}F -FDG-opname laten zien, en werd die prognostische waarde vergeleken met de behaalde pathologische respons. Het onderzoek liet zien dat patiënten met een PET-negatieve preoperatieve scan of een goede pathologische respons een betere prognose hebben dan patiënten met een PET-positieve scan

respectievelijk een slechte pathologische respons. Ook bleek een PET-positieve preoperatieve scan een significant betere voorspeller van de ziektevrije overleving dan een slechte pathologische respons. De overall overleving werd weer iets (maar niet significant) beter voorspeld door de pathologische respons dan door een PET-positieve scan.

Uit dit proefschrift komen de methodologische voorwaarden naar voren die nodig zijn om een goede PET-response monitoring-studie op te zetten. Er is gekeken naar de beste analytische methode, de ROI-methodiek en de timing van de PET-scans. Ook zijn een aantal klinische implicaties beschreven.

Vooruitzichten voor toepassingen van de PET-scan bij borstkanker

De PET-scan is een waardevolle techniek die niet bij alle LABC's kan of hoeft te worden toegepast, maar wel een plaats heeft of zal krijgen bij een geselecteerde groep LABC-patiënten. Zo zou er bijvoorbeeld bij patiënten die een ongunstig biologisch profiel hebben (op basis van tumorspecifieke markers die bepaald worden in het tumorbiops) een PET-scan van het hele lichaam gemaakt kunnen worden om onvermoede uitzaaiingen op te sporen.

De PET-scan kan ook goed worden toegepast in fase I- en II-studies. Therapieën met geen of nauwelijks effect op het tumormetabolisme kunnen snel en betrouwbaar als niet-effectief worden geëlimineerd. Anderzijds kunnen op dezelfde wijze therapieën die wel potentie hebben worden geïdentificeerd.

Er wordt meer en meer gestreefd naar specifiek op de tumor en individuele patiënt toegesneden therapieën. Er wordt dan ook steeds meer onderzoek gedaan naar nieuwe PET-tracers die betrekking hebben op een (stofwisselings)proces dat specifiek is voor een bepaalde tumor. Ook kan bijvoorbeeld door een chemotherapeutikum te koppelen aan een PET-tracer *in vivo* bij een individuele patiënt onderzocht worden hoe het medicijn zich in het lichaam gedraagt en in hoeverre het wordt opgenomen door de tumor.

Amsterdam, 16 november 2009

Dr. N.C. Krak

Promotoren:

Prof.dr. A.A.L. Lammertsma

Prof.dr. O.S. Hoekstra

Afdeling Nucleaire Geneeskunde en PET Research, VUmc Amsterdam

Copromotor:

Dr. J.J.M. van der Hoeven

Afdeling Interne Geneeskunde, MCA Alkmaar

This document was created with Win2PDF available at <http://www.daneprairie.com>.
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.