

Positronemissietomografie van [⁸⁹Zr]trastuzumab bij patiënten met gemetastaseerde HER2-positieve borstkanker

Eli C.F. Dijkers^{ab}, Thijs H. Oude Munnink^c,
Elisabeth G.E. de Vries^c, Adrienne H. Brouwers^b, Pieter L. Jager^b,
Johan R. de Jong^b, Guus A.M.S. van Dongen^d,
Carolina P. Schröder^c, Marjolijn N. Lub-de Hooge^{ab} en
Jos G.W. Kosterink^{a*}

^a Afdeling klinische farmacie en apotheek, Universitair Medisch Centrum Groningen.

^b Afdeling nucleaire geneeskunde en moleculaire beeldvorming, Universitair Medisch Centrum Groningen.

^c Afdeling medische oncologie, Universitair Medisch Centrum Groningen.

^d Afdeling hoofd-halschirurgie, VU Medisch Centrum, Amsterdam.

* Correspondentie: j.g.w.kosterink@umcg.nl.

KERNPUNTEN

- Met [⁸⁹Zr]trastuzumab is goede visualisatie mogelijk van HER2-positieve lever-, long-, bot- en zelfs hersenlaesies.
- Voorwaarde voor goede visualisatie is dat een adequate dosis trastuzumab wordt gebruikt.
- 50 mg trastuzumab is optimaal bij patiënten met HER2-positieve gemetastaseerde borstkanker die nog niet met trastuzumab worden behandeld. Bij patiënten die reeds trastuzumabtherapie krijgen, lijkt 10 mg trastuzumab voldoende voor goede HER2-beeldvorming met [⁸⁹Zr]trastuzumab.

Inleiding

De humane epidermalegroefactorreceptor 2 (HER2) is betrokken bij celoverleving, celproliferatie en celrijping, metastasering en angiogenese [1]. Trastuzumab (Herceptin), een monoklonaal antilichaam tegen HER2, wordt toegepast bij gemetastaseerde borstkanker of als adjuvante therapie bij borstkankerpatiënten met overexpressie en/of amplificatie van HER2 in hun tumor en heeft een belangrijke bijdrage geleverd aan de verbeterde prognose voor deze patiënten [2, 3].

De HER2-status van de primaire tumor wordt op het moment van de diagnose routinematig bepaald met immunohistochemie (IHC) of *fluorescence in situ hybridisation* (FISH). Omdat de HER2-status in de tijd en binnen één borstkankerpatiënt kan variëren [4-7], pleiten de huidige richtlijnen voor herbiopsie indien overwogen wordt de therapie te veranderen gedurende het ziekteverloop [8, 9].

Het zou daarom interessant zijn om met behulp van niet-invasieve beeldvormende technieken zoals *single photon emission computed tomography* (SPECT) of positronemissietomografie (PET) de HER2-expressie en de locatie van (tumor)laesies vast te stellen en te voorspellen wat de optimale therapie is. Hiervoor is de SPECT-

ABSTRACT

[⁸⁹Zr]trastuzumab for PET imaging of HER2-positive lesions in patients with metastatic breast cancer

OBJECTIVE

To investigate the use of [⁸⁹Zr]trastuzumab for high-resolution, quantitative and sensitive HER2 PET imaging. A feasibility study was performed to determine optimal conditions of [⁸⁹Zr]trastuzumab dosage and timing of scans for visualization and quantification of HER2-positive lesions.

DESIGN AND METHODS

HER2-positive metastatic breast cancer patients received 37 MBq [⁸⁹Zr]trastuzumab at three doses of trastuzumab: 10 or 50 mg when trastuzumab-naïve and 10 mg trastuzumab while on trastuzumab treatment. Patients underwent ≥ 2 PET scans around day 2 and 5 after [⁸⁹Zr]trastuzumab injection.

RESULTS

14 patients were included. The optimal moment to assess [⁸⁹Zr]trastuzumab tumour uptake was 4-5 days after tracer injection. Trastuzumab-naïve patients required 50 mg [⁸⁹Zr]trastuzumab and for patients on trastuzumab treatment 10 mg was adequate. [⁸⁹Zr]trastuzumab PET imaging detected not only most of the known tumour lesions in liver, lung, bone and brain, but also unknown brain and bone lesions. The relative uptake values (mean ± SD) in liver, bone and brain lesions were 12.8 ± 5.8, 4.1 ± 1.6 and 3.5 ± 4.2, respectively, while relative uptake values in normal liver, spleen, kidneys and brain were 5.9 ± 4.2, 2.8 ± 0.7, 4.0 ± 0.7 and 0.20 ± 0.1, respectively.

CONCLUSION

PET imaging of HER2 with [⁸⁹Zr]trastuzumab can identify HER2-positive lesions in patients with HER2-positive metastatic breast cancer, when an appropriate antibody dose is used. In addition it allows quantification of [⁸⁹Zr]trastuzumab uptake in these lesions.

Dijkers ECF, Oude Munnink TH, de Vries EGE, Brouwers AH, Jager PL, de Jong JR, van Dongen GAMS, Schröder CP, Lub-de Hooge MN, Kosterink JGW. Positronemissietomografie van [⁸⁹Zr]trastuzumab bij patiënten met gemetastaseerde HER2-positieve borstkanker. PW Wetenschappelijk Platform. 2012;6:a1217.

Dit artikel is een bewerkte versie van: Dijkers ECF, Oude Munnink TH, Kosterink JGW, Brouwers AH, Jager PL, de Jong JR, van Dongen GAMS, Schröder CP, Lub-de Hooge MN, de Vries EGE. Biodistribution of ⁸⁹Zr-trastuzumab and PET imaging of HER2-positive lesions in patients with metastatic breast cancer. Clin Pharmacol Ther. 2010;87(5):586-92.

tracer [¹¹¹In]trastuzumab ontwikkeld als nieuw diagnostische hulpmiddel. In een eerdere studie is specifieke tumoropname van [¹¹¹In]trastuzumab aangetoond bij patiënten met HER2-positieve gemetastaseerde borstkanker [10].

Om de resolutie en de detectiegevoeligheid verder te kunnen vergroten, is gekeken naar de mogelijkheid om PET te gebruiken voor de beeldvorming van HER2. Dit biedt ook mogelijkheden om gemakkelijker de opname te kwantificeren. Voor de labeling van trastuzumab is gebruikgemaakt van het PET-isotoop zirconium-89. ⁸⁹Zr heeft een halfwaardetijd van 78,4 uur, waardoor beeldvorming tot zeven dagen na injectie mogelijk is.

In een preklinische studie hebben wij de tumoropname en de biodistributie van [⁸⁹Zr]trastuzumab en [¹¹¹In]trastuzumab vergeleken. Deze bleken vergelijkbaar te zijn [11].

Omdat er preklinisch een goede correlatie was tussen ⁸⁹Zr- en ¹¹¹In-gelabeld trastuzumab, is bij patiënten met HER2-positieve gemetastaseerde borstkanker deze HER2-PET-studie opgezet, waarin de optimale condities voor visualisatie en kwantificering van HER2-positieve laesies met [⁸⁹Zr]trastuzumab zijn onderzocht.

Methoden

Patiënten

In deze prospectieve oriënterende beeldvormingsstudie werden vrouwen geïncludeerd van minimaal 18 jaar als zij gemetastaseerde borstkanker hadden waarvan de HER2-positieve status was bewezen met IHC of FISH, en als zij ten tijde van de studie ten minste één laesie hadden. De studie werd door de medisch-ethische commissie van het Universitair Medisch Centrum Groningen goedgekeurd en alle patiënten tekenden een toestemmingsformulier.

Stadiëring werd verricht met conventionele beeldvormende technieken zoals röntgenfoto's, computertomografie (CT), *magnetic resonance imaging* (MRI) of botskans. Een CT of MRI van de hersenen werd alleen uitgevoerd in het geval van neurologische symptomen, een verdenking op hersenmetastasen of indien met [⁸⁹Zr]trastuzumab hersenopname werd gezien. Exclusiecriteria waren zwangerschap, ongecontroleerde ziekte of behandeling met andere antilichamen dan trastuzumab. De patiënten werden geobserveerd voor eventuele bijwerkingen die gerelateerd zouden kunnen zijn aan de infusie met [⁸⁹Zr]trastuzumab.

Tracer

[⁸⁹Zr]trastuzumab werd voor klinische toepassing geproduceerd, zoals eerder beschreven [11]. In het kort: gereconstitueerd trastuzumab (Roche, Woerden) werd geconjugeerd met tetrafluorfenol-N-succinyl-desferal-Fe (VUmc, Amsterdam), gezuiverd en opgeslagen bij -80°C. Met [⁸⁹Zr]oxalaat (IBA Molecular Benelux, Louvain-La-Neuve, België; GMP-kwaliteit) werd het conjugaat gelabeld. Een kwaliteitscontrole werd uitgevoerd om de (radio)chemische zuiverheid (eis: > 95%), de HER2-bindende capaciteit (eis: > 80%) en de stabiliteit vast te stellen.

Patiënten kregen intraveneus 37 MBq [⁸⁹Zr]trastuzumab toegediend. De patiënten werden ingedeeld in drie cohorten met een oplopende (koude) dosis trastuzumab. Patiënten die nog niet eerder met trastuzumab waren behandeld, kregen in totaal 10

TABEL 1
Eigenschappen patiënten

Aantal deelnemers	14
Leeftijd (jaar)	
• mediaan	48
• spreiding	32-74
Lichaamsgewicht (kg)	
• mediaan	72
• spreiding	47-97
Dosis (aantal deelnemers)	
• 10 mg [⁸⁹ Zr]trastuzumab	2
• 50 mg [⁸⁹ Zr]trastuzumab	5
• 10 mg [⁸⁹ Zr]trastuzumab + trastuzumabtherapie	7

(cohort 1) of 50 mg (cohort 2) trastuzumab. Patiënten die al met trastuzumab werden behandeld ten tijde van de studie, kregen 10 mg trastuzumab toegediend (cohort 3). Deze doses bestonden uit [⁸⁹Zr]trastuzumab (ongeveer 1,5 mg), aangevuld met niet-radioactief trastuzumab. Er werden maximaal zeven patiënten per cohort geïncludeerd. Evaluatie van elk cohort vond plaats na twee patiënten. Indien bleek dat de dosis trastuzumab onvoldoende was voor adequate beeldvorming, werd het cohort gesloten.

Beeldvorming en kwantificering

Patiënten ondergingen twee of drie PET-scans. Ten minste één PET-scan werd uitgevoerd op een vroeg tijdstip (één tot drie dagen na injectie) en één op een later tijdstip (vier tot zeven dagen na injectie). De PET-scans werden gemaakt met een Siemens Exact HR+ PET-camera. Acquisitie werd uitgevoerd in 3D-modus vanaf het bovenbeen tot aan het hoofd, in zeven of acht bedposities van 9-12 minuten per bedpositie (dit was inclusief 20% transmissietijd). De PET-scans werden visueel beoordeeld door een nucleair geneeskundige en de opname van [⁸⁹Zr]trastuzumab werd conform protocol vastgelegd voor bloed, lever, milt, nieren, beenmerg en darmen. Het aantal en de plaatsen van de metastasen werden genoteerd. De [⁸⁹Zr]trastuzumabverdeling werd gekwantificeerd met behulp van speciale software (AMIDE, versie 0.9.1, Stanford University, Palo Alto, Verenigde Staten) [12]. Voor kwantificering van [⁸⁹Zr]trastuzumab werd de *relative uptake value* (RUV) toegepast in plaats van de voor PET veelgebruikte *standardized uptake value* (SUV). Hiermee werd een semikwantitatieve weefsel/achtergrondratio verkregen. De RUV_{gemiddeld} werd berekend als de ratio van de gemiddelde weefselopname (WO) en de gemiddelde totale lichaamsactiviteit van elke scan:

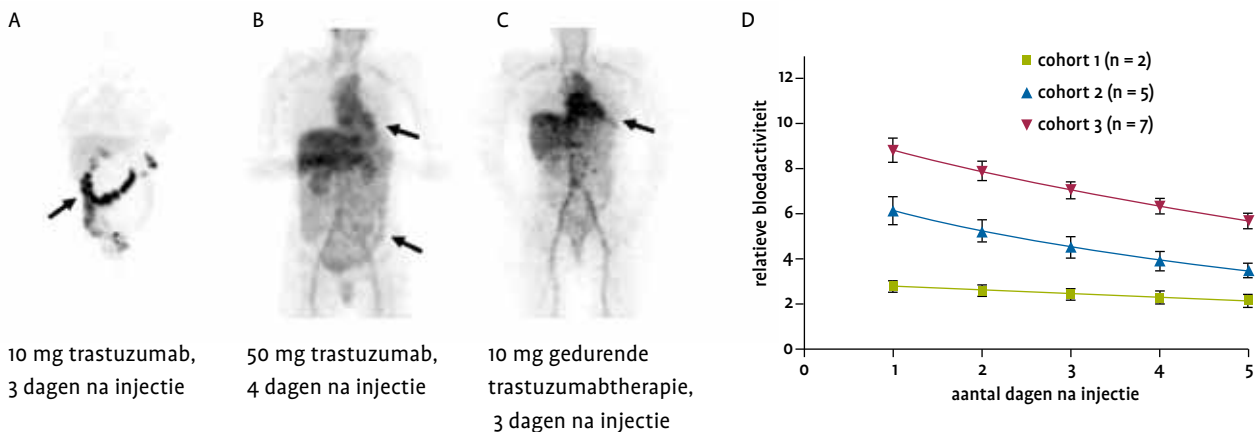
$$RUV_{gemiddeld} = \frac{WO_{gemiddeld,scanX}}{TL_{gemiddeld,scanX}} = \frac{WO_{gemiddeld,scanX}}{(A_{TL,scanX} / V_{TL,scanX})}$$

waarin TL staat voor het gehele lichaam, A voor de activiteit en V voor het lichaamsvolume.

Statistiek

De gegevens zijn weergegeven als gemiddelde ± standaarddeviatie. De statistische analyse werd uitgevoerd door middel van de non-

FIGUUR 1
Dosisafhankelijke biodistributie en klaring van [⁸⁹Zr]trastuzumab



De activiteit in het bloed en de darmexcretie zijn aangeduid met pijlen. De 'relatieve bloedactiviteit' is de hoeveelheid [⁸⁹Zr]trastuzumab in het bloed, ten opzichte van de totale aanwezige hoeveelheid [⁸⁹Zr]trastuzumab, vijf dagen na injectie (D).

parametrische Mann-Whitney U-toets (Graphpad Prism 5, Graphpad Software, La Jolla, Verenigde Staten). Een P-waarde $\leq 0,05$ werd als significant beschouwd.

Resultaten

Patiëntkarakteristieken en toediening

Tussen maart 2006 en december 2008 werden 14 patiënten geïnccludeerd. In tabel 1 zijn de patiëntkarakteristieken weergegeven. Patiënten werden geïnjecteerd met $38,4 \pm 1,6$ MBq [⁸⁹Zr]trastuzumab. Er werden geen infusiegerelateerde bijwerkingen gezien.

Optimale dosis voor PET

Bij trastuzumab-naïeve patiënten resulteerde 10 mg trastuzumab (cohort 1, n = 2) in een relatief hoge leveropname, duidelijke darmexcretie van [⁸⁹Zr]trastuzumab en als gevolg daarvan een lage hoeveelheid [⁸⁹Zr]trastuzumab in het bloed, zoals te zien is in figuur 1A. Bij slechts 1 van de 2 patiënten kon de tumor zichtbaar gemaakt worden met behulp van [⁸⁹Zr]trastuzumab. Dit is waarschijnlijk het gevolg van de snelle leverklaring, waardoor een goede tumoropname werd verhinderd. Op grond van deze resultaten werd geconcludeerd dat 10 mg trastuzumab onvoldoende was voor adequate beeldvorming bij trastuzumab-naïeve patiënten en werd dit cohort – conform protocol – gesloten.

Daarentegen resulteerde 50 mg trastuzumab (cohort 2, n = 5) in een relatief beperkte leveropname en darmexcretie. Bij alle 5 patiënten bleef [⁸⁹Zr]trastuzumab in het bloed aanwezig gedurende de duur van de studie (figuur 1B), hetgeen wees op een beperkte klaring. Uit visuele analyse bleek een goede ratio tussen tumoropname en achtergrondopname in dit cohort en 50 mg trastuzumab werd als toereikend beschouwd voor beeldvorming met [⁸⁹Zr]trastuzumab bij patiënten die nog niet eerder met trastuzumab werden behandeld.

Vergelijkbare resultaten werden gezien in cohort 3 (n = 7). Een dosis van 10 mg trastuzumab resulteerde in minimale darmexcretie en een langzame klaring van [⁸⁹Zr]trastuzumab uit het bloed (figuur 1C). Bij patiënten die ten tijde van de studie met trastuzumab werden behandeld, werd een dosis van 10 mg als voldoende beschouwd.

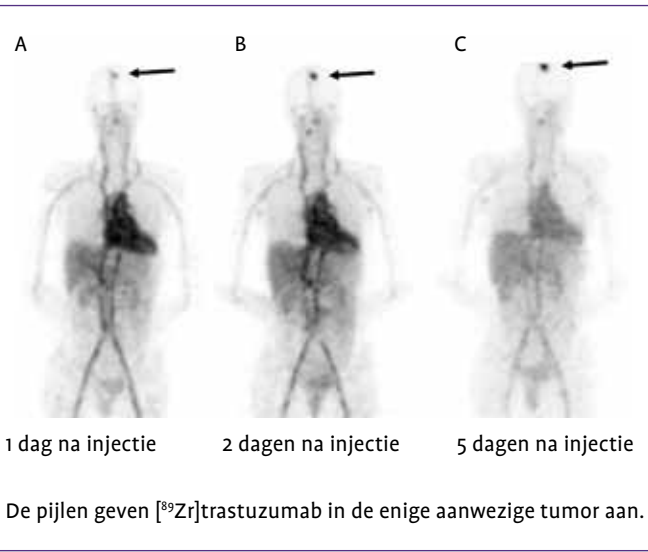
Aan de hand van de kwantitatieve analyse werd de dosisafhankelijke klaring van [⁸⁹Zr]trastuzumab bepaald. De [⁸⁹Zr]trastuzumabactiviteit in het bloed is tot vijf dagen na injectie weergegeven voor de drie cohorten (figuur 1D). De activiteit van cohort 1 is laag en laat weinig verandering zien gedurende de vijf dagen, hetgeen wijst op een snelle bloedklaring in de eerste 24 uur. Cohort 2 en 3, daarentegen, laten een veel hogere bloedactiviteit zien en een bijbehorende langzame klaring van [⁸⁹Zr]trastuzumab uit het bloed.

Optimaal interval tussen tracerinjectie en PET-scan

Het merendeel van het [⁸⁹Zr]trastuzumab bevond zich een tot twee dagen na injectie nog in de bloedbaan (uitgezonderd cohort 1). Vier tot vijf dagen na injectie was de [⁸⁹Zr]trastuzumabactiviteit in het bloed afgenomen, terwijl de tumoropname juist toenam, zoals geïllustreerd in figuur 2A-C. Sequentiële scans van deze patiënt uit cohort 3 lieten een afname van de hoeveelheid tracer in bloed zien, terwijl in de hersenmetastasen (de enige in deze patiënt aanwezige tumorlaesies) juist [⁸⁹Zr]trastuzumab accumuleerde. De scans die werden gemaakt op dag 6 of 7 na injectie lieten een matige beeldkwaliteit zien, als gevolg van de grote mate van radioactief verval en de bijbehorende slechte telstatistiek. Het ideale scanmoment voor [⁸⁹Zr]trastuzumab in tumorweefsel is een balans van een goede tumor/achtergrondratio en voldoende radioactief signaal. Deze werd vier tot vijf dagen na de injectie van 37 MBq [⁸⁹Zr]trastuzumab optimaal bevonden.

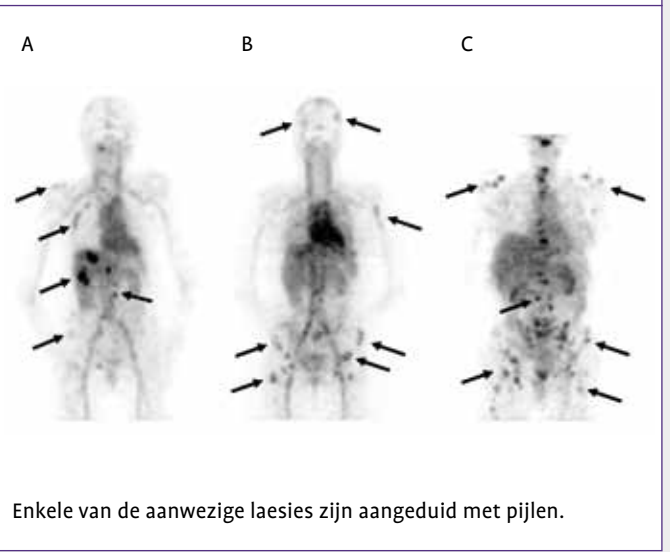
FIGUUR 2

Toename in de verhouding van tumoropname en niet-tumoropname van $[^{89}\text{Zr}]$ trastuzumab bij een patiënt die behandeld wordt met trastuzumab



FIGUUR 3

Voorbeelden van opname van $[^{89}\text{Zr}]$ trastuzumab vijf dagen na injectie bij een patiënt met lever- en botmetastasen (A) en bij twee patiënten met meerdere botmetastasen (B, C)

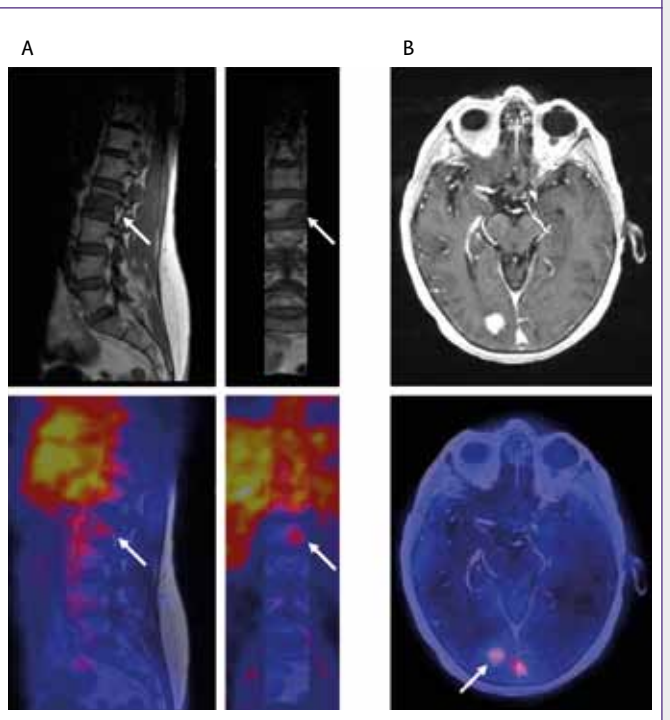


Visuele analyse en kwantificering

Visuele beoordeling van de $[^{89}\text{Zr}]$ trastuzumab-PET-scans liet een resolutie en signaal-ruisverhouding zien die superieur waren aan die in onze eerdere SPECT-studie met $[^{111}\text{In}]$ trastuzumab [10]. In cohort 1 werd bij 1 van de 2 trastuzumab-naïeve patiënten tumoraccumulatie gezien in huid- en levermetastasen. In zowel cohort 2 als cohort 3 werd het merendeel van de (op grond van conventionele beeldvorming) bekende laesies ook gezien met $[^{89}\text{Zr}]$ trastuzumab-PET. Omdat er visueel geen verschil in tumoropname was tussen cohort 2 en 3, werden de resultaten van de $[^{89}\text{Zr}]$ trastuzumab-tumoropname bij deze patiënten (n = 12) samengevoegd. Bij 4 van de 7 patiënten werden bekende levermetastasen afgebeeld met $[^{89}\text{Zr}]$ trastuzumab. Met $[^{89}\text{Zr}]$ trastuzumab werd geen opname in de leverlaesies gezien bij 2 patiënten uit cohort 2 en 1 patiënt uit cohort 3. Figuur 3A-C laat een representatieve patiënt zien met lever- en botmetastasen op de CT en de botscan. Er werden met $[^{89}\text{Zr}]$ trastuzumab geen nieuwe leverlaesies gevonden. Bij 7 van de 9 patiënten werden met $[^{89}\text{Zr}]$ trastuzumab meerdere botlaesies afgebeeld die met CT, MRI of botscans waren geïdentificeerd. De 2 patiënten bij wie met $[^{89}\text{Zr}]$ trastuzumab geen botlaesies werden aangetoond, zaten in cohort 3. De figuren 3A en 3C zijn ook online beschikbaar als roterende 3D-beelden (www.nature.com/cpt). De verschillende met $[^{89}\text{Zr}]$ trastuzumab gevonden botlaesies komen overeen met de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HDP-botscans. Figuur 4A laat $[^{89}\text{Zr}]$ trastuzumabopname zien in met MRI geïdentificeerde wervelmetastasen. In cohort 2 werden bij 1 patiënt nieuwe botlaesies gevonden. Met $[^{89}\text{Zr}]$ trastuzumab konden bij 3 patiënten hersenmetastasen worden afgebeeld. Bij 1 patiënt (cohort 2) met 2 hersenlaesies (2,0 × 1,6 cm en 0,5 × 0,5 cm op basis van MRI) kon alleen de grootste laesie worden afgebeeld. Bij de andere 2 patiënten (cohort 2 en cohort 3) werden nieuwe hersenmetastasen gevonden; beide wer-

FIGUUR 4

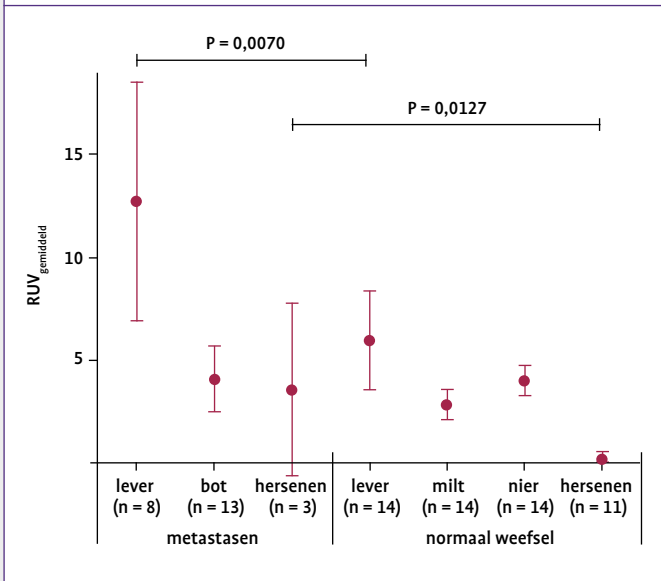
Voorbeelden van HER2-PET/MRI-fusieplaatjes



De HER2-status van een niet-biopteerbare wervelmetastase werd bepaald op grond van de $[^{89}\text{Zr}]$ trastuzumabopname (A). Opname van $[^{89}\text{Zr}]$ trastuzumab in een onbekende, later met MRI bevestigde, hersenmetastase is weergegeven in (B). De laesies zijn aangeduid met pijlen.

FIGUUR 5

Relatieve opname (RUV), gekwantificeerd voor metastasen en normaal lever-, milt-, nier- en hersenweefsel op een laat tijdstip



den bevestigd met MRI (figuur 4B). De kleinste onbekende hersenlaesie die met ⁸⁹Zr]trastuzumab werd gevonden, was op MRI 0,7 × 0,7 cm.

Bij 1 van de 3 patiënten met longmetastasen die geïnccludeerd waren in de studie (allen in cohort 3), werd opname van ⁸⁹Zr]trastuzumab gezien.

Er werden geen lymfekliermetastasen gevonden tijdens het lichamenlijk onderzoek, op CT, MRI of op de ⁸⁹Zr]trastuzumab-PET-scans. De opname van ⁸⁹Zr]trastuzumab in metastasen en normale weefsels werd gekwantificeerd als de RUV_gemiddeld en voor metastasen ook berekend als de RUV_max. Er bleek een uitstekende correlatie tussen de RUV_gemiddeld en de RUV_max (r² = 0,974; helling 1,36), wat wijst op een homogene verdeling binnen de laesies. De hoogste tumoropname was te zien in de levermetastasen (12,8 ± 5,8). Deze opname was significant hoger dan die in normaal leverweefsel (5,9 ± 2,4; P = 0,0070) of ander normaal weefsel (figuur 5). De opname in hersenlaesies was hoger dan die in normaal hersenweefsel (3,5 ± 4,2 versus 0,20 ± 0,1; P = 0,0127). De opname van ⁸⁹Zr]trastuzumab in botlaesies was 4,1 ± 1,6. Door de geringe opname kon ‘normaal’ botweefsel niet worden gekwantificeerd.

Beschouwing

Deze eerste bij mensen uitgevoerde HER2-PET-studie toont een uitstekende tumoropname en visualisatie van HER2-positieve lever-, long-, bot- en zelfs hersenlaesies met ⁸⁹Zr]trastuzumab, mits een adequate dosis trastuzumab werd gebruikt.

Bij patiënten met HER2-positieve gemetastaseerde borstkanker die nog niet eerder met trastuzumab werden behandeld, bleek 50 mg trastuzumab optimaal voor een goede ⁸⁹Zr]trastuzumab-beeldvorming. Bij patiënten die al met trastuzumab werden behandeld, was 10 mg trastuzumab voldoende. Kwantificering van de PET-

beelden bevestigde de dosisafhankelijke trastuzumabklaring en liet in de tumormetastasen een hogere ⁸⁹Zr]trastuzumabopname zien dan in het normale weefsel.

De snelle ⁸⁹Zr]trastuzumabklaring bij injectie van 10 mg trastuzumab bij trastuzumab-naïeve patiënten (cohort 1) komt goed overeen met farmacokinetische gegevens uit fase-I-studies [13]. Na een eenmalige dosis van 10 of 50 mg is de terminale halfwaardetijd respectievelijk 1,5 en 4,3 dagen [13]. Worden meerdere therapeutische doses toegediend, dan neemt de gemiddelde terminale halfwaardetijd toe tot 28,5 dagen in steady state [14].

Een dosis ⁸⁹Zr van 37 MBq bleek voldoende voor adequate beeldvorming tot vijf dagen na injectie. Omdat er een evenwicht is tussen de relatief langzame trastuzumab-tumoraccumulatie en het radioactieve verval van ⁸⁹Zr, is het optimale moment waarop de PET-scan gemaakt kan worden, vier tot vijf dagen na toediening van ⁸⁹Zr]trastuzumab.

De ⁸⁹Zr]trastuzumab-PET-beelden hadden een hoge resolutie en een goede signaal-ruisverhouding en waren van duidelijk hogere beeldkwaliteit dan onze eerdere SPECT-scans van ¹¹¹In]trastuzumab [10, 15].

Ondanks dat deze studie niet was ontworpen voor een directe vergelijking met conventionele beeldvormende technieken, noch om de sensitiviteit en specificiteit te bepalen, bleek de opname van ⁸⁹Zr]trastuzumab goed overeen te komen met die in de beschikbare CT-, MRI- en botsctans.

Mogelijke verklaringen voor het feit dat bij ongeveer de helft van de evalueerbare patiënten sommige laesies geen ⁸⁹Zr]trastuzumabopname lieten zien, kan gevonden worden in de variabele HER2-expressie van laesies binnen één patiënt of de grootte van de tumorlaesie. Is een laesie te klein, dan kan deze niet met PET worden gedetecteerd [4-7]. Verzadiging van de laesie lijkt minder waarschijnlijk, aangezien in het algemeen een goede opname in de laesies binnen cohort 3 werd gezien.

De afbeelding van hersenmetastasen met ⁸⁹Zr]trastuzumab was onverwacht, omdat algemeen wordt aangenomen dat trastuzumab niet of nauwelijks de bloed-hersenbarrière passeert [16].

Deze studie laat zien dat de opname van ⁸⁹Zr]trastuzumab in hersenlaesies tot 18 maal zo hoog kan zijn als in normaal hersenweefsel. Dit is waarschijnlijk het gevolg van een beschadiging van de bloed-hersenbarrière rondom hersenmetastasen en geeft aan dat trastuzumab bij borstkankerpatiënten met HER2-positieve hersenmetastasen wellicht toch een plaats zou kunnen hebben.

Naast ⁸⁹Zr]trastuzumab en ¹¹¹In]trastuzumab is een beperkt aantal andere tracers gebruikt voor klinische HER2-beeldvorming. Begin jaren negentig is het ^{99m}Tc-gelabelde, tegen HER2 gerichte, rat-antilichaam ICR12 toegediend aan 8 borstkankerpatiënten. Deze SPECT-studie toonde aan dat ^{99m}Tc]ICR12 bruikbaar was voor de beeldvorming van HER2-positieve laesies, hoewel geen verdere klinische resultaten met dit antilichaam zijn gepubliceerd [17].

Momenteel lopen klinische studies met ⁸⁹Zr-, ¹¹¹In- en ⁶⁴Cu-gelabeld trastuzumab en met ⁶⁸Ga]trastuzumab-F(ab')₂-fragmenten [18]. Deze studies zullen inzicht geven in het gebruik van kortlevende isotopen (zoals ⁶⁴Cu) voor de beeldvorming van intacte antilichamen en het klinisch nut van HER2-F(ab')₂-fragmenten.

Over het algemeen laten intacte monoklonale antilichamen een langzamere, maar meer constante opname in tumorweefsel zien,

hetgeen uiteindelijk resulteert in een hoge tumoraccumulatie. Kleinere eiwitten dringen sneller in het tumorweefsel door dan grote monoklonale antilichamen, maar door de snellere klaring is de netto opname van kleine eiwitten in de tumorlaesies beperkt [7].

Tot op heden zijn geen klinische studies gepubliceerd met kleinere tegen HER2 gerichte radioactief gelabelde eiwitten zoals *diabodies*, *single chain variable antibody fragments* (ScFvs) of *affibodies*. In een diermodel met humane tumoren werd met ⁶⁸Ga-gelabelde trastuzumab-F(ab)₂-fragmenten aangetoond dat de respons op de behandeling met een antikankermiddel (in dit geval de HSP90-inhibitor 17-allylamino-17-demethoxygeldanamycine, 17AAG) voorspeld kan worden [19].

Indien naast [⁸⁹Zr]trastuzumab ook andere tracers bruikbaar blijken voor HER2-PET-beeldvorming bij patiënten, kan de tracerkeuze in de toekomst afhankelijk worden van het doel waarvoor de HER2-PET-beeldvorming wordt gebruikt. HER2-PET-beeldvorming zou bijvoorbeeld kunnen bijdragen aan verbetering van de diagnose en de stadiëring, de keuze voor anti-HER2-therapie en de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen [7, 20].

Concluderend kan gesteld worden dat [⁸⁹Zr]trastuzumab geschikt is voor de afbeelding van HER2 in patiënten, mits een voldoende hoge dosis wordt gebruikt.

Dit onderzoek werd mede mogelijk gemaakt door een subsidie van KWF-Kankerbestrijding (2007-3739).

LITERATUUR

- Gross ME, Shazer RL, Agus DB. Targeting the HER-kinase axis in cancer. *Semin Oncol.* 2004;31(1 Suppl 3):9-20.
- Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med.* 2001;344(11):783-92.
- Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;353(16):1659-72.
- Rasbridge SA, Gillett CE, Seymour AM, et al. The effects of chemotherapy on morphology, cellular proliferation, apoptosis and oncoprotein expression in primary breast carcinoma. *Br J Cancer.* 1994;70(2):335-41.
- Solomayer EF, Becker S, Pergola-Becker G, et al. Comparison of HER2 status between primary tumor and disseminated tumor cells in primary breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2006;98(2):179-84.
- Wülfing P, Borchard J, Buerger H, et al. HER2-positive circulating tumor cells indicate poor clinical outcome in stage I to III breast cancer patients. *Clin Cancer Res.* 2006;12(6):1715-20.
- Dijkers EC, de Vries EG, Kosterink JG, et al. Immunoscintigraphy as potential tool in the clinical evaluation of HER2/neu targeted therapy. *Curr Pharm Des.* 2008;14(31):3348-62.
- NCCN clinical practice guidelines in oncology – v.2.2011. Fort Washington: National Comprehensive Cancer Network; 2011. www.nccn.org. Geraadpleegd 2011 december 1.
- Breast Cancer Treatment (PDQ®). Bethesda: National Cancer Institute. www.cancer.gov. Geraadpleegd 2011 december 1.
- Perik PJ, Lub-de Hooge MN, Gietema JA, et al. Indium-111-labeled trastuzumab scintigraphy in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24(15):2276-82.
- Dijkers EC, Kosterink JG, Rademaker AP, et al. Development and characterization of clinical-grade 89Zr-trastuzumab for HER2/neu immunoPET imaging. *J Nucl Med.* 2009;50(6):974-81.
- Loening AM, Gambhir SS. AMIDE: a free software tool for multimodality medical image analysis. *Mol Imaging.* 2003;2(3):131-7.
- FDA Clinical Review of BLA 98-0369 Herceptin Trastuzumab (rhuMAB HER2). Silver Spring: Food and Drug Administration; 1998. www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/ucm091364.pdf. Geraadpleegd 2011 december 1.
- Bruno R, Washington CB, Lu JF, et al. Population pharmacokinetics of trastuzumab in patients with HER2+ metastatic breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2005;56(4):361-9.
- de Korte MA, de Vries EG, Lub-de Hooge MN, et al. 111Indium-trastuzumab visualises myocardial human epidermal growth factor receptor 2 expression shortly after anthracycline treatment but not during heart failure: a clue to uncover the mechanisms of trastuzumab-related cardiotoxicity. *Eur J Cancer.* 2007;43(14):2046-51.
- Lin NU, Winer EP. Brain metastases: the HER2 paradigm. *Clin Cancer Res.* 2007;13(6):1648-55.
- Allan SM, Dean C, Fernando I, et al. Radioimmunolocalisation in breast cancer using the gene product of c-erbB2 as the target antigen. *Br J Cancer.* 1993;67(4):706-12.
- www.clinicaltrials.gov. Geraadpleegd 2011 december 1.
- Smith-Jones PM, Solit DB, Akhurst T, et al. Imaging the pharmacodynamics of HER2 degradation in response to Hsp90 inhibitors. *Nat Biotechnol.* 2004;22(6):701-6.
- van Dongen GA, Visser GW, Lub-de Hooge MN, et al. Immuno-PET: a navigator in monoclonal antibody development and applications. *Oncologist.* 2007;12(12):1379-89.