

PET-scan inzetten bij protonentherapie

DR. JAN HEIN VAN DIERENDONCK, WETENSCHAPSJOURNALIST

Ook bij protonentherapie kunnen bepaalde tumorgebieden resistent blijken voor straling. Dr. Dennis Vriens, nucleair geneeskundige in het Leids Universitair Medisch Centrum te Leiden, ontving onlangs een Veni-subsidie van NWO. Met deze subsidie zal met behulp van PET en beschikbare tracers bij patiënten met hoofd-halstumoren onderzocht worden wie recidieven zullen krijgen en welke locaties in de tumoren intensievere of aangepaste behandeling behoeven. Tevens biedt het project ruimte om te onderzoeken of PET de straling van door protonentherapie gegenereerde kortlevende isotopen kan registreren als mogelijk alternatief voor het gebruik van radioactieve tracers.

“Radioactieve isotopen die als tracer worden toegepast in de nucleaire geneeskunde worden geproduceerd door in een cyclotron protonen te laten botsen op bepaalde stoffen,” vertelt Dennis Vriens. “Als je weefsel be-

sprekken met fysici van de TU Delft bleek dat dit idee van ‘activatie-PET’ niet helemaal nieuw is - in Amerika en Duitsland test men dit al bij patiënten. Maar het opende voor Vriens wel een geheel nieuw onderzoeksveld

ringstijden van respectievelijk twintig, tien en twee minuten. Als het na bestraling dertig minuten duurt om de patiënt onder de PET-scanner te krijgen, resteert alleen nog voldoende ¹¹C-straling. Daarom hebben we er in HollandPTC voor gekozen de PET-scanner zo dicht mogelijk bij het stralingstoestel te plaatsen.”

“De eerste opzet is om te kijken of we met FAZA patiënten kunnen selecteren bij wie tumoroxigenatie gestimuleerd moet worden of de bestraling lokaal moet worden geïntensiveerd”

straalt met protonen in plaats van de gebruikelijke fotonen maak je dit ook enigszins radioactief en ik bedacht dat dit type radioactiviteit in principe zou moeten kunnen worden geregistreerd door PET-camera’s.” Uit ge-

en inmiddels werkt hij vanuit het LUMC één dag per week voor het Holland Protonen Therapie Centrum (HollandPTC) in Delft. “Protonentherapie genereert bij patiënten de isotopen ¹¹C, ¹⁵N en ¹⁵O, met halve-

Hypoxische gebieden

Toch was dit thema voor de aanvraag van een Veni-beurs iets te innovatief. “Het leek mij noodzakelijk het project te centreren rond een vraag waarvoor al het nodige onderzoek was gedaan, namelijk of je bij hoofd-halstumoren met PET-technieken al heel vroeg tijdens protonentherapie kunt voorspellen welke patiënten recidieven gaan ontwikkelen. Hoofd-halscarcinoom is een van de grootste indicaties voor



Dennis Vriens (foto: © Gerrit Kracht)

protonentherapie en omdat je deze patiënten goed in de PET-scanner kunt positioneren ook vanuit technisch oogpunt ideaal.”

Vriens promoveerde in 2015 in Nijmegen op de metabolische karakterisering van tumorweefsel met PET na injectie van de tracer ¹⁸F-FDG, een radioactieve suikerverbinding. In dit nieuwe project wordt daarnaast ook de hypoxiemarker ¹⁸F-fluoroazomycinarabioside (¹⁸F-FAZA) toegepast, een nitro-imidazol dat in afwezigheid van zuurstof bindt aan cellulaire macromoleculen. Vriens: “Tumoren die slecht van zuurstof worden voorzien houden dus veel FAZA vast. Uit de klassieke radiotherapie

weten we dat zuurstof nodig is om stralingsschade te fixeren. Fotonenstraling is dus eigenlijk alleen effectief in goed geoxygeneerd weefsel en in dit project willen we nagaan in hoeverre dat ook opgaat voor protonentherapie. De verwachting is dat protonentherapie ten minste even effectief is als fotonenstraling - het grote voordeel van protonentherapie is dat protonen hun meest vernietigende energie afgeven waar ze in het weefsel tot stilstand komen en dat is bij uitstek interessant voor patiënten die vanwege de tumorlocatie weinig of geen omringende schade verdragen. Mogelijk ontstaan binnen tumoren recidieven op plaatsen waar relatief weinig



van de bestralingen zelf.

Vriens: “Het is bekend dat juist bij hoofd-halstumoren zuurstoftekort een belangrijk resistentiemechanisme is en we weten al uit eerdere studies dat imaging van ^{18}F -FAZA werkt en dat het voorspellend is, maar we willen met name aantonen dat we in de toekomst gebruik kunnen maken van de ruimte die we krijgen met protonentherapie. Daarnaast wil ik in een directe vergelijking nagaan of wellicht ook het meten van tumorcelactiviteit met de klassieke ^{18}F -FDG voor dat doel toe-

pasbaar is. ^{18}F -FAZA is nog niet wijdverbreid en is beduidend duurder dan ^{18}F -FDG, en vrijwel elk ziekenhuis beschikt tegenwoordig over ^{18}F -FDG-PET. Een nadeel van ^{18}F -FDG is echter dat het ook het verhoogde metabolisme van afweercellen registreert, dat kan mogelijk een vertekend beeld geven.”

Mobiele PET-apparatuur

Vriens zal de PET-metingen correleren aan het optreden van recidieven en toxiciteit en verwacht pas eind 2021

de definitieve uitkomsten te kunnen presenteren. Daarnaast zullen bij een subgroep van patiënten nog een drietal activatie-PET-scans worden gemaakt. “We injecteren dan geen tracer, maar vragen de patiënten of we hen na een protonentherapiebehandeling nog een half uurtje mogen meten met de PET-scanner. We gebruiken daarvoor een uiterst gevoelige camera om de drie genoemde isotopen te kunnen detecteren, die strategisch dicht bij de bestralingsapparatuur staat. De vraag is dus of dit bruikbare biologische infor-

matie oplevert en we de patiënten kunnen uitlezen zonder een tracer te hoeven inspuiten. Ik vermoed dat mits je de drie isotopen inderdaad heel snel kunt meten, ze een afspiegeling vormen van de weefselsamenstelling van het bestraalde gebiedje. Bij de TU Delft heeft men voor dit soort toepassingen een mobiel PET-systeem geconstrueerd, maar als het inderdaad een zeer succesvolle benadering blijkt, dan is een mogelijke volgende stap de imagingapparatuur in te bouwen in het bestralingstoestel zelf.”

zuurstof is. Als je dergelijke gebieden in een vroeg stadium van de protonentherapie met PET kunt detecteren, kun je daar op anticiperen door tumor-oxygenatie te stimuleren of door de bestraling lokaal te intensiveren. Bij dat laatste kun je vrij nauwkeurig berekenen wat de effecten daarvan zouden zijn voor het omringende weefsel. De eerste opzet is om te kijken of we die patiënten met FAZA kunnen selecteren, om daarna samen met de radiotherapeuten een vervolgstudie op te zetten naar effecten van behandelintensivering.”

Observationele studie

Het wordt een singlearm observationele cohortstudie bij patiënten met hoofd-halscarcinoom die volgens de in Nederland opgestelde richtlijnen voor protonentherapie in aanmerking komen. De voornaamste exclusiecriteria betreffen andere maligniteiten of ernstige comorbiditeit, metastasen op afstand en nuchtere hyperglykemie. In Delft verwacht men jaarlijks ruim 100 van dergelijke patiënten en Vriens schat er zo'n veertig nodig te hebben. Patiënten die in het onderzoek participeren ondergaan twee uitgang-PET-scans met ^{18}F -FDG en ^{18}F -FAZA en twee vervolgp-PET-scans met dezelfde tracers in de derde week van de dagelijkse bestralingen. Zo'n scan duurt van binnenkomst tot weggaan hooguit tweeënhalf uur - omdat de tracer zich goed over het lichaam moet verdelen kan men pas één tot twee uur na toediening scannen. De extra stralingsbelasting die patiënten daarbij opdoen is vergelijkbaar met die van een diagnostische CT-scan en vrijwel verwaarloosbaar ten opzichte