

Beoordeling van zuurstofarme gebieden in het larynxcarcinoom met 18F-fluoroazomycin arabinoside (18F-FAZA)-PET scanning, oxygen-enhanced MRI (OE-MRI) en immunohistochemie

Gepubliceerd: 19-06-2009 Laatste bijgewerkt: 06-05-2024

Het doel van deze studie is om de tumorhypoxie te bepalen in hoofd-halskanker patiënten met 18F-FAZA PET en OE-MRI en deze te valideren aan de exogene en endogene hypoxiemarkers.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Wekedellenneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON33970

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

18F-FAZA-PET en OE-MRI in larynxcarcinoom

Aandoening

- Wekedellenneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

keelkanker, stembandkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Stichting Tonny en Luit Stol Baflo

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: 18F-FAZA-PET, hypoxie, larynxcarcinoom, OE-MRI, pimonidazole

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Preoperative hypoxie meting door middel van 18F-FAZA-PET/CT en OE-MRI scan vergeleken met immunohistochemische resultaten.

Secundaire uitkomstmaten

geen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Tumor hypoxie (verlaagde zuurstofspanning) wordt beschouwd als een belangrijke prognostische factor bij patiënten met een hoofd-halstumor. Het is bewezen dat patiënten met een hypoxische tumor een hoger risico hebben op een lokaal recidief of op afstand metastasen. Bovendien zijn hypoxische tumoren meer resistent tegen bestraling en/of chemotherapie. Het bepalen van de zuurstofspanning in een tumor zou van nut kunnen zijn voor het voorspellen van het behandelresultaat en het selecteren van patiënten voor een bepaalde behandeling, b.v. met hypoxie modificatie. Het in de patiënt meten van de tumor zuurstofspanning kan met een zuurstofelektrode (Eppendorf elektrode) of met beeldvormende technieken. Ondanks dat de Eppendorf methode de gouden standaard is voor het bepalen tumor hypoxie, is de betrouwbaarheid twijfelachtig omdat de ruimtelijke heterogeniteit van hypoxie binnen een tumor altijd een probleem blijft. De ontwikkeling van beeldvormende technieken om tumorhypoxie in kaart te brengen kan dit probleem oplossen.

Onlangs hebben dier- en klinische-experimenten aangetoond dat Positron Emission Tomography (PET) een belangrijke rol kan spelen bij de in vivo hypoxie beeldvorming. Meerdere hypoxie-tracers werden getest, zoals 123I-iodoazomycin arabinoside (123I-IAZA), 18F-fluoromisonidazole (18F-FMISO), 18F-fluoroazomycin arabinoside (18F-FAZA), 99Tcm-labelled dioximes (99Tcm-HL91) and 60Cu-labelled

methylthiosemicarbazone (60Cu-ATSM). 18F-FMISO is het meest gebruikt voor het aantonen van tumorhypoxie in hoofd-halstumor patiënten. Rajendran et al. hebben aangetoond dat 18F-FMISO PET effectief was voor het kwantificeren van regionale hypoxie in hun studie bij 73 hoofd-halskanker patiënten. Het onderzoek van Eschmann et al. heeft aangetoond dat 18F-FMISO PET de potentie heeft om de respons op radiotherapie voorspellen. Een andere klinische studie van dezelfde groep heeft de waarde van het gebruik van een combinatie van 18F-fluorodeoxyglucose (18F-FDG) met een 18F-FMISO PET aangetoond voor het voorspellen van de therapie respons in hoofd-halskanker patiënten.

De ideale hypoxie tracer [1] wordt specifiek opgenomen door hypoxische cellen, [2] wordt in voldoende hoeveelheid in de tumor opgenomen in het geval van een slechte tumor perfusie, [3] veroorzaakt weinig non-specifieke metabolieten en [4] is niet aanwezig in de circulatie tijdens de beeldvorming. Ondanks dat de gebruikelijke hypxietracers min of meer voldoen aan deze eisen, zijn ze ver van ideaal. De klinische applicatie van de meest gebruikte tracer 18F-FMISO wordt belemmerd door zijn ongunstige biokinetische eigenschappen. De lage target-to-background verhouding kan verklaard worden door de hoge lipofiele eigenschap. Het lipofiel zijn van de tracer is verantwoordelijk voor de langzame accumulatie in hypoxische weefsels en het langzaam diffunderen uit normoxische weefsels. De relatief lange plasma clearance half-life time is verantwoordelijk voor de slechte signal-to-noise verhouding van de PET beelden. 18F-FAZA bleek in een dierexperimentele setting betere biokinetische eigenschappen te hebben dan 18F-FMISO. De target-to-background verhouding was hoger met een snellere diffusie van 18F-FAZA uit het bloed en het non-target weefsel. Ondanks deze goede eigenschappen van 18F-FAZA, zijn er weinig publicaties over de klinisch applicatie van deze veelbelovende tracer. Een recent artikel rapporteert over 18F-FAZA PET scan bij elf niet-behandelde hoofd-halskanker patiënten. De kwaliteit van de 18F-FAZA PET scans bleek geschikt voor verdere klinische applicatie van tumorhypoxie imaging. De biokinetische eigenschappen (b.v. tumor-spier ratio) bleek beter dan bij andere tracers. De aangetoonde inhomogeniteit van 18F-FAZA uptake in tumorweefsel wordt door de auteurs verklaard door een grote variatie in intratumorale weefsel hypoxie.

In dierexperimenteel onderzoek werd al een correlatie aangetoond tussen 18F-FAZA uptake en hypoxie, immunohistochemisch aangetoond door pimonidazole binding, maar de waarde van 18F-FAZA PET in humane tumorhypoxie is nog niet bewezen. Er zijn exogene en endogene markers voor het aantonen van weefsel hypoxie. Pimonidazole is een van de exogene markers. Endogene markers zoals (hypoxia-inducible factor 1- α (HIF 1- α), carbonic anhydrase-9 (CA-9), glucose-transported-1 (GLUT-1)) zijn gen producten die worden up-gereguleerd tijdens hypoxische omstandigheden.

Speciale MRI technieken zijn al beschikbaar om hypoxie in vivo te meten. Een van deze methoden is de blood zuurstof concentratie afhankelijke MRI (BOLD-MRI). Het is gebaseerd op verschillende paramagnetische eigenschappen van van oxyhemoglobine (O₂Hb) en deoxyhemoglobine (dHb). Het nadeel van deze methode is de onduidelijke relatie tussen R²* en de tumor zuurstof fysiologie, daardoor worden de MRI resultaten mogelijk beïnvloed door tumor oxygenatie of

tumor bloedflow of vaat-geometrie. Een andere interessante methode is de dynamische contrast-versterkte MRI (DCE-MRI), welke gebruik maakt van sequentiele MRI met 3 s intervallen na i.v. gadolinium contrast met een dynamische scan sequentie. De beperkingen van deze methode zijn hetzelfde. Wij willen graag een alternatieve MRI methode bestuderen, de zuurstoff-versterkte MRI (oxygen enhanced MRI: OE-MRI).

Doel van het onderzoek

Het doel van deze studie is om de tumorhypoxie te bepalen in hoofd-halskanker patiënten met 18F-FAZA PET en OE-MRI en deze te valideren aan de exogene en endogene hypoxiemarkers.

Onderzoeksopzet

Een prospectief diagnostisch onderzoek.

Inschatting van belasting en risico

Het enige ongemak voor de patient is de extra PET/CT scan en de extra pimonidazole infusie voor de operatie. Het risico van de 18F-FAZA-PET/CT scan betekent 7.6 mSv radiactive belasting, 18F-FAZA heeft geen bekende farmacologische risico's. Pimonidazole heeft geen geregisteerde bijwerkingen in de toegediende dosis (500 mg/m²), echter in hogere dosis (boven 750 mg/m²) zijn directe symptomen zoals malaise, warmte, zweten and disorientatie beschreven. OE-MRI houdt in 16 minuten 100% O₂ toediening en 0.1 mmol/kg gadodiamid intraveneus, waarvan geen bijwerkingen bekend zijn, behalve de zeer zeldzaam voorkomende (< 0.01%) allergische reactie op gadolinium contrastmiddel.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
9700 RB Groningen
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
9700 RB Groningen
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- * Patienten met primaire of recidief plaveiscelcarcinoom van de larynx waarvoor laryngectomie nodig is
- * Glottisch, subglottisch of supraglottisch larynxcarcinoom
- * Tumor volume meer dan 2 cm³
- * WHO performance: 0-2
- * Patiënten ouder dan 18 jaar
- * Gedocumenteerde informed consent

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Patienten die het informed consent niet getekend hebben
- * Zwangerschap
- * Patienten jonger dan 18 jaar
- * Contraindicaties MRI, zoals
 - o Pacemakers / ICD's (cochlear implant, baclofenpomp, insulien-pomp)
 - o ernstige nierinsufficiëntie (eGFR ≤ 30)
 - o Claustrofobie
 - o Patienten met bekende gadolinium allergie

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 15-02-2010

Aantal proefpersonen: 12

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Generieke naam: 18F-fluoroazomycine arabinoside (18F-FAZA)

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-04-2010

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2009-010537-53-NL
CCMO	NL22663.042.09