

Evaluatie van de prognostische en voorspellende waarde van 18F-fluoroazomycin arabinoside-PET/CT bij hoofd-hals plaveiselcelcarcinoom

Gepubliceerd: 09-05-2016 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

2 Doelstellingen 2.1 Primaire doelstelling • Om FAZA-PET CT te evalueren als voorspellende factor van locoregionale controle na 2 jaar in HNSCC patiënten die behandeld worden middels chemo-radiotherapie ± nimorazole. • Tijd tot locoregionaal...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON43404

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

18F-FAZA-PET/CT bij hoofd hals kanker

Aandoening

- Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.

Synoniemen aandoening

plaveiselcelcarcinoom van hoofd-hals gebied; hoofd-hals kanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: St. Luc University Hospital; Université Catholique de Louvain

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: 18F-fluoroazomycin arabinoside-PET/CT, chemoradiotherapie, head and neck cancer, hypoxie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Om FAZA-PET CT te evalueren als voorspellende factor van locoregionale controle na 2 jaar in HNSCC patiënten die behandeld worden middels chemo-radiotherapie $\pm$ nimorazole.
- Tijd tot locoregionaal recidief wordt berekend vanaf de dag van randomisatie tot de dag van eerste vaststelling van lokale of regionale progressie. Afstandsrecidief, tweedeprimaire maligniteit en dood in afwezigheid van locoregionaal recidief worden niet als gebeurtenissen van interesse beschouwd. De follow-up zal regelmatig worden uitgevoerd volgens een vaststaand schema.

Op de PET/CT scans zullen objectieve parameters voor hypoxie worden vastgesteld binnen de primaire tumor en de pathologische klieren, gebaseerd op standardized uptake values (SUV), bijvoorbeeld: SUVmax, SUVmean, totale hypoxische volume x SUVmean.

Definitie van hypoxie in een tumor op FAZA PET / CT:

Een hypoxische voxel wordt gedefinieerd als een voxel uptake-expressie met een SUV gelijk aan of boven de SUVmean van de achterste contralaterale nekspieren plus drie standaardafwijkingen (Servagi-Vernat S, et al. A prospective clinical

study of ^{18}F -FAZA PET-CT hypoxia imaging in head and neck squamous cell carcinoma before and during radiation therapy. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2014 Aug;41(8):1544-52.).

Secundaire uitkomstmaten

- Om de verandering in FAZA opname op dag 14 (14 dagen na de start van chemo-radiotherapie behandeling ten opzichte van baseline), te correleren met de de loco-regionale controle na 2 jaar.
- Om de overeenkomst tussen FAZA opname en de 15-gen hypoxie signatuur te onderzoeken.

Definitie van respons of non-respons door herhaalde scans (voor / tijdens de behandeling):

Bij de patiënten met tumoren met een zuurstofarm volume bij aanvang, zal een drempel van hypoxische volume veranderingen worden onderzocht om de respons of non-respons te definiëren, gebaseerd op patiënt uitkomsten (loco-regionale controle na 2 jaar).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

1 Achtergrond van de studie

1.1 Hypoxie en radiosensitiviteit

Hypoxie, een omstandigheid van onvoldoende zuurstof aanwezigheid om metabolisme te ondersteunen, kan optreden wanneer een tumor zijn vasculaire voorziening ontgroeit. Hypoxie is een oorzaak van radiotherapieresistentie, vooral bij patiënten met hoofd-hals plaveiselcelcarcinoom (HNSCC). Modificatie van tumor hypoxie verbetert loco-regionale controle en overleving bij patiënten met HNSCC

behandeld met radiotherapie (Overgaard J, 2011). Vooral het gelijktijdig gebruik van nimorazole, een hypoxische radiosensitizer, is geeft een significante verbetering in uitkomst bij patiënten met HNSCC, zoals aangetoond door DAHANCA (Overgaard J, 1998). Echter, een dergelijke studie werd enkel uitgevoerd bij patiënten behandeld met radiotherapie monotherapie. Het voordeel van hypoxische cel sensibilisatie in HNSCC patiënten behandeld middels concurrent chemo-radiotherapie is nog onbekend. Daarom werd dit behandelingsregime nooit buiten Denemarken uitgevoerd. Verder kan men veronderstellen dat alleen patiënten met hypoxische tumoren reageren op een hypoxische cel-radiosensitizer. Recentelijk werd een 15-gen hypoxie classifieer geïdentificeerd en retrospectief getest in de 323 patiënten van de bovengenoemde DAHANCA studie (Toustrup K, 2011). De classifieer blijkt een doeltreffend middel om tumoren te categoriseren aan de hand van hun hypoxische status en derhalve op hun waarschijnlijke respons op combinatiebehandeling met bestraling en hypoxie modificatie.

In dit kader hebben DAHANCA en EORTC besloten de krachten te bundelen om een gerandomiseerde multicenter studie van de geaccelereerd gefractioneerde chemo-radiotherapie uit te voeren met of zonder de hypoxische radiosensitizer nimorazole (Nimoral), met behulp van een 15-gen signatuur voor hypoxie in de behandeling van HPV / p16 negatieve plaveiselcelcarcinomen van het hoofd -hals gebied (EORTC 1219 trial). De doelstellingen van dit onderzoek zijn: 1) om op een multicentrische basis te bevestigen dat de hypoxische radiosensitizer nimorazole het effect van primaire chemo-radiotherapie bij patiënten met lokaal gevorderd HNSCC kan verbeteren, en 2) om te laten zien dat patiënten die baat hebben bij een dergelijke combinatie kunnen worden voorspeld door het gebruik van een hypoxisch genprofiel. Deze studie zal worden uitgevoerd in de Europese, Canadese en Australische centra. Een totaal van 640 patiënten is nodig om een verbetering van 12% (van 65 naar 77%) in 3-jaars locoregionale controle te demonstreren in de gehele patiëntenpopulatie, en van 22% (van 52 naar 74%) bij patiënten met hypoxische tumoren.

1.2 Beeldvormingsdetectie van tumorhypoxie

Het gebruik van multimodale beeldvorming om de tumor micro-omgeving te beoordelen heeft zich snel ontwikkeld, met inbegrip van beoordeling van tumor hypoxie en tumor perfusie-status.

Diverse hypoxie specifieke tracers zijn klinisch getest, voornamelijk gebaseerd op nitroïmidazolen. Nitroïmidazolen worden gereduceerd onder hypoxie en worden gebonden aan cel componenten maar enkel in hypoxische cellen (Haubner R, 2010). De eerste tracer die klinisch werd getest was 18F-fluoromisonidazole (FMISO). Deze wordt nog steeds veel gebruikt (Koh WJ, et al, 1992;. Rajendran JG, et al, 2006;. Mortensen LS, et al., 2010). De nieuwe hypoxie specifieke tracer 18F-fluoroazomycin arabinoside (FAZA) gaf in preklinische studies hogere tumor-to-background ratio's vergeleken met FMISO (Piert M, et al., 2005; Reischl G, et al., 2007). FAZA is ook een aantrekkelijker tracer voor klinisch gebruik, vanwege de snellere klaring van de ongebonden tracer uit niet-hypoxische weefsels (Piert M, et al., 2005). In enkele klinische studies heeft FAZA-PET/CT beeldvorming bewezen een geschikte assay te zijn voor

detectie van hypoxie in HNSCC, met daarnaast een prognostische waarde (Mortensen LS, et al., 2012). In het DAHANCA-24 onderzoek, met een mediane follow-up van 19 maanden, werd een significant verschil in ziektevrije overleving waargenomen tussen de patiënten met niet-hypoxische tumoren (93%) en hypoxische tumoren (60%). Verder vertonen de locoregionale controlewaarden na 30 maanden toonde ook een trend naar een significant verschil ($P = 0,07$) tussen hypoxische en niet-hypoxische tumor (Mortensen LS, et al., 2012). Consistente resultaten werden ook gerapporteerd door FMISO studies, waarbij registreerbare FMISO tumor-opname 2 uur (Rischin D, et al, 2006.. Dirix P, et al, 2009) en 4 uur (Eschmann SM, et al., 2005) na injectie, voor start van chemo-radiotherapie, een verhoogd risico gaf op locoregionaal recidief.

Binnen het kader van de EORTC 1219 studie, is het doel van deze sub-studie om de prognostische en predictieve waarden van FAZA-PET/CT-scans te onderzoeken, zowel als de correlaties tussen de verschillende biomarkers.

Referenties:

Overgaard J. Hypoxic modification of radiotherapy in squamous cell carcinoma of the head and neck - a systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol* 2011;100:22-32

Overgaard J, Hansen HS, Overgaard M, Bastholt L, Berthelsen A, Specht L, Lindeløv B, Jørgensen K. A randomized double-blind phase III study of nimorazole as a hypoxic radiosensitizer of primary radiotherapy in supraglottic larynx and pharynx carcinoma. Results of the Danish Head and Neck Cancer Study (DAHANCA) Protocol 5-85. *Radiother Oncol*. 1998 Feb;46(2):135-46.

Toustrup K, Sørensen BS, Nordsmark M, Busk M, Wiuf C, Alsner J, Overgaard J. Development of a hypoxia gene expression classifier with predictive impact for hypoxic modification of radiotherapy in head and neck cancer. *Cancer Res*. 2011 Sep 1;71(17):5923-31.

Haubner R. PET radiopharmaceuticals in radiation treatment planning -synthesis and biological characteristics. *Radiother Oncol* 2010; 96:280-7.

Koh WJ, Rasey JS, Evans ML, et al. Imaging of hypoxia in human tumors with [F-18]fluoromisonidazole. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;22:199-212.

Rajendran JG, Schwartz DL, O'Sullivan J, et al. Tumor hypoxia imaging with [F-18]fluoromisonidazole positron emission tomography in head and neck cancer. *Clin Cancer Res* 2006;12:5435-41.

Mortensen LS, Buus S, Nordsmark M, et al. Identifying hypoxia in human tumors: a correlation study between 18F-FMISO PET and the Eppendorf oxygen-sensitive electrode. *Acta Oncol* 2010;49:934-40.

Piert M, Machulla HJ, Picchio M, et al. Hypoxia-specific tumor imaging with

18F-fluoroazomycin arabinoside. J Nucl Med 2005;46:106-13.

Reischl G, Dorow DS, Cullinane C, et al. Imaging of tumor hypoxia with [124I] IAZA in comparison with [18F] FMISO and [18F]FAZA - first small animal PET results. J Pharm Pharm Sci 2007;10:203-11.

Mortensen LS, Johansen J, Kallehauge J et al., FAZA PET/CT hypoxia imaging in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck treated with radiotherapy: Results from the DAHANCA 24 trial. Radiother Oncol. 2012 Oct;105(1):14-20.

Rischin D, Hicks RJ, Fisher R, et al: Prognostic significance of [18F]-misonidazole positron emission tomography-detected tumor hypoxia in patients with advanced head and neck cancer randomly assigned to chemoradiation with or without tirapazamine: A substudy of Trans-Tasman Radiation Oncology Group study 98.02. J Clin Oncol 24:2098-2104, 2006.

Dirix P, Vandecaveye V, De Keyzer F, et al: Dose painting in radiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma: Value of repeated functional imaging with (18)F-FDG PET, (18)F-fluoromisonidazole PET, diffusion-weighted MRI, and dynamic contrast-enhanced MRI. J Nucl Med 50:1020-1027, 2009.

Eschmann SM, Paulsen F, Reimold M, et al: Prognostic impact of hypoxia imaging with 18F-misonidazole PET in non-small cell lung cancer and head and neck cancer before radiotherapy. J Nucl Med 46:253-260, 2005.

Doel van het onderzoek

2 Doelstellingen

2.1 Primaire doelstelling

- Om FAZA-PET CT te evalueren als voorspellende factor van locoregionale controle na 2 jaar in HNSCC patiënten die behandeld worden middels chemo-radiotherapie ± nimorazole.
- Tijd tot locoregionaal recidief wordt berekend vanaf de dag van randomisatie tot de dag van eerste vaststelling van lokale of regionale progressie. Afstandsrecidief, tweedeprimaire maligniteit en dood in afwezigheid van locoregionaal recidief worden niet als gebeurtenissen van interesse beschouwd. De follow-up zal regelmatig worden uitgevoerd volgens een vaststaand schema.

2.2 Secundaire doelstellingen

- Om de verandering in FAZA opname op dag 14 (14 dagen na de start van chemo-radiotherapie behandeling ten opzichte van baseline), te correleren met de de loco-regionale controle na 2 jaar.
- Om de overeenkomst tussen FAZA opname en de 15-gen hypoxie signatuur te onderzoeken.

Onderzoeksopzet

Een subgroep van in aanmerking komende patiënten die chemo-radiotherapie ontvangen binnen de EORTC 1219 trial, zal voor start van de behandeling prospectief worden geregistreerd in de beeldvorming sub-studie om FAZA-PET/CT-beeldvorming te evalueren als prognostische factor. Patiënten die deelnemen aan de beeldvorming sub-studie, zullen volgens hetzelfde protocol worden behandeld als de andere patiënten van de EORTC 1219 trial, met dezelfde klinische evaluaties. Ze zullen echter twee extra beeldvormende onderzoeken ondergaan: één FAZA-PET/CT-scan bij baseline (binnen een week voor aanvang van de chemo-radiotherapie behandeling) en een vroege FAZA-PET/CT-scan op dag ± 14 , volgens een vaststaand schema.

Inschatting van belasting en risico

Patiënten zullen twee extra scans ondergaan voor en tijdens de behandeling met chemo-radiotherapie $\pm$ nimorazole. ^{18}F -FAZA wordt intraveneus geïnjecteerd voor elke scan. Dit zal niet leiden tot extra stralingsbelasting voor de patiënten die radiotherapie ondergaan. Patiënten kunnen een allergische reactie op het ingespoten radiofarmacon (of de hulpstoffen) ontwikkelen. Patiënten zullen 3 uur tijd investeren voor elke scan. De scans worden zo veel mogelijk gepland op dagen dat patiënten het ziekenhuis voor andere doeleinden bezoeken. De tweede scan wordt altijd gepland op een dag dat de patiënt in het ziekenhuis is voor radiotherapie.

Patiënten zullen geen persoonlijk voordeel hebben van deelname aan de studie.

Contactpersonen

Publiek

St. Luc University Hospital; Université Catholique de Louvain

Ave Hippocrate 10
Bruxelles 1200
BE

Wetenschappelijk

St. Luc University Hospital; Université Catholique de Louvain

Ave Hippocrate 10
Bruxelles 1200
BE

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)

- Patiënten gerandomiseerd binnen een arm van de EORTC 1219 trial
- Geen contra-indicatie voor FAZA-PET/CT; zwangere of borstvoedende vrouwen; voor vrouwen van vruchtbare leeftijd wordt een zwangerschapstest uitgevoerd binnen 72 uur voor het onderzoek.
- Patiënten worden gescand op een geaccrediteerde PET/CT scanner, in compliance met de beeldvormingsvoorschriften.
- Biopsie moet 2 weken voor beeldvorming worden uitgevoerd.
- Patiënt moeten schriftelijke toestemming hebben gegeven voor deelname aan de sub-studie.

Additionele criteria voor de beeldvormingssubstudie:

- Tussen de baseline scan (FAZA-PET/CT) en start radiotherapie moeten <7 dagen verstreken zijn.
- Patiënten moeten minstens 1 meetbare laesie hebben bij baseline, gedefinieerd als een laesie groter dan 2 cm in diameter.;Inclusiecriteria EORTC 1219 trial:
 - * Schriftelijke toestemmingsverklaring volgens de ICH/GCP en nationale/lokale reglementen.
 - * Nieuw gediagnosticeerde tumoren geclassificeerd als stadium III-IV van de larynx, orofarynx of hypofarynx.
 - * HPV/p16 negatief.
 - * Histopathologische diagnose van invasief plaveiselcelcarcinoom in de primaire tumor.
 - * Geen metastasen op afstand (M0)
 - * Leeftijd $\geq$ 18 jaar
 - * WHO-performance status 0-2
 - * Tumormateriaal beschikbaar voor centraal onderzoek van het hypoxische genprofiel
 - * Alle hematologische en biochemische onderzoeken dienen binnen 4 weken vóór randomisering te gebeuren (maximaal 6 weken vóór de behandeling begint).
 - * Normaal functionerend beenmerg gebaseerd op routine bloedbepaling, namelijk neutrofielen $\geq 1,0 \times 10^9/l$, bloedplaatjes $\geq 75 \times 10^9/l$, hemoglobine $\geq 10,0$ g/dl of 6,2

mmol/l

- * Normale nierfunctie, creatinineklaring ≥ 60 ml/min, en elektrolytenbalans: calcium $\leq 11,5$ mg/dl of 2,9 mmol/l, magnesium $\geq 1,2$ mg/dl of 0,5 mmol/l
- * Normale leverfunctie beoordeeld door routinematige laboratoriumonderzoeken, d.w.z. bilirubine $< 1,5$ x bovengrens normaal, ALT < 3 x bovengrens normaal, alkalische fosfatasen < 3 x bovengrens normaal
- * Geen eerdere of huidige behandeling tegen kanker in het hoofd-hals gebied (bijvoorbeeld radicale of tumorreducerende chirurgie, neo-adjuvante chemotherapie, EGFR-remmers of radiotherapie).
- * Patiënten moeten kandidaat zijn voor curatief bedoelde uitwendige chemo-radiotherapie en er wordt verwacht dat ze de behandeling voltooien.
- * Alle patiënten moeten een mond- en tandheelkundig onderzoek ondergaan, bij voorkeur inclusief een radiologisch onderzoek. Wanneer aangewezen, dient extractie van gebitselementen te worden uitgevoerd tenminste 10 tot 14 dagen voor aanvang van de behandeling.
- * Radiotherapie gepland om te starten binnen aanvaardbare termijn (bij voorkeur binnen 2 weken en maximaal 4 weken vanaf de randomisatie).
- * Radiotherapie gepland te starten binnen 8 weken vanaf tumorbeoordeling middels baseline beeldvorming.
- * Patiënten mogen geen symptomen hebben van perifere neuropathie, beoordeeld op basis van anamnestiche gegevens.
- * Afwezigheid van elke psychologische, familiale, sociale of geografische omstandigheid die de naleving van het studieprotocol en het follow-up schema zou kunnen belemmeren; deze omstandigheden dienen voor randomisatie met de patiënt te worden besproken.
- * Alle proefpersonen moeten:
- * Akkoord gaan om zich te onthouden van het doneren van bloed tijdens behandeling en gedurende de vier weken na het stopzetten van de behandeling.
- * Akkoord gaan om geen studiegeneesmiddelen te delen met een andere persoon en alle ongebruikte studiegeneesmiddelen terug te geven aan de onderzoeker.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Hetzelfde als de EORTC 1219 trial:

- * Patiënten die binnen 4 weken voor randomisatie zijn behandeld met enig experimenteel geneesmiddel of substantie.
- * Huidige deelname aan een andere klinische interventie studie.
- * Zwangere of borstvoeding gevende vrouwelijke patiënt. Zwangerschapstest moet zijn gedaan binnen 72 uur voor start van de behandeling.
- * Fertiele vrouwen die niet bereid zijn om adequate anticonceptie te gebruiken tijdens de studie en tot 6 maanden na de laatste dosis van het studie geneesmiddel.
- * Mannen die niet bereid zijn condoms te gebruiken tijdens en tot 6 maanden na beëindigen van de behandeling indien de partner fertil is en geen anticonceptie gebruikt.
- * Bekende of vermoedde HIV infectie.

- * Andere maligniteit binnen 3 jaar voorafgaand aan studie participatie behalve curatief chirurgisch behandeld carcinoma in situ van de cervix, in situ mamma carcinoom, incidentele diagnose van stadium T1a of T1b prostaat carcinoom, en basaal/plaveiselcel carcinoom van de huid.
- * Niet gecontroleerde of chronische bacteriele, schimmel of virale infectie.
- * Bekende of vermoedde overgevoeligheid voor componenten van het experimentele product of contraindicatie voor cisplatinum.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 28-03-2017

Aantal proefpersonen: 60

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: 18F-fluoroazomycin arabinoside

Generieke naam: 18F-fluoroazomycin arabinoside

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Cisplatine

Generieke naam: Cisplatine

Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Nimoral

Generieke naam: nimorazole

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-05-2016

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-11-2016

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	EUCTR2015□005278□40-NL
CCMO	NL55752.091.15