

[18F]-fluordihydrotestosterone positron emissie tomografie (PET) en [18F]-prostaat specifiek membraan antigeen bij patiënten met gemetastaseerd castratie-resistent prostaatkanker

Gepubliceerd: 06-08-2014 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

De doelen voor deze trial zijn: 1. Het beschrijven van de betrouwbaarheid van FDHT PET in patiënten met gemetastaseerde, castratie resistente prostaat kanker (mCRPC). (a) Aantonen van de kinetiek van verplaatsing van de tracer van de androgeen...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Voortplantingsorgaanneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd, mannelijk
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON50549

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Movember GAP2 project

Aandoening

- Voortplantingsorgaanneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd, mannelijk

Synoniemen aandoening

gemetastaseerde castratie-resistente prostaat kanker, Prostaat kanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vrije Universiteit Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Movember grant

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: FDHT, MRI, PET, Prostaatkanker

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Een omschrijving van de karakteristieken van FDHT-PET bij patienten met mCRPC.

En een beschrijving van de relatie tussen FDHT opname, PSMA opname en tumor

diffusie zoals beoordeeld met behulp van MRI en zowel met AR expressie, de

serum androgeen spiegel, androgeen spiegel in biopten, CTC herhaling, ARV7

aanwezigheid, en ARV7 nucleus localisatie. Correlatie tussen PSA en

radiologische progressie vrije survival en veranderingen in PSMA opname en MRI

in vergelijking met baseline.

Substudie:

Een farmacokinetisch model voor [18F]FDHT-PET.

Een valide, vereenvoudigde kwantitatieve methode voor [18F]FDHT-PET en

accuratesse van DCE-MRI en [15O]-water PET.

Secundaire uitkomstmaten

Niet van toepassing

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De essentiële route voor tumorgroei bij het normale verloop van prostaat kanker gaat via activatie van de androgeen receptor (AR) die vaak bij castratie resistente prostaat kanker nog aanwezig is en signalen afgeeft. De onderkenning dat de de AR signalen blijft afgeven bij patiënten met castratie resistente prostaat kanker is een van de meest baanbrekende ontdekkingen bij prostaat kanker vandaag de dag. De centrale rol van de AR bij tumor progressie van gemetastaseerde castratie resistente prostaat kanker (mCRPC) heeft geleid tot de ontwikkeling van nieuwe therapieën gericht op de AR, zoals androgeen biosynthese inhibitoren en antiandrogeenen die levensverlenging geven, pijn verminderen en de kwaliteit van leven verbeteren. Vandaar ontstond ook de vraag naar mogelijkheden om farmacodynamische veranderingen door de behandeling te kunnen evalueren, de ontwikkeling van indicatoren voor het aanslaan van de behandeling en voorspellers van overleving.

Mogelijke manieren waarop de AR signalen blijft afgeven zijn onder andere vanwege overexpressie van de AR, mutatie in de AR of ligand-onafhankelijke activatie. [18F]fluorodihydrotestosterone (FDHT) is een PET radiotracer die direct de AR afbeeldt. Eerdere studies hebben de veiligheid, accurateze voor het opsporen van prostaat tumoren, farmacokinetische eigenschappen en de bruikbaarheid bij medicijn ontwikkeling aangetoond. Voordat verdere inspanningen worden verricht om deze imaging biomaker klinisch verder te kwalificeren moeten er eerst validatie studies verricht worden naar de reproduceerbaarheid van die biomaker tussen verschillende centra's en patiënten en naar de correlatie met AR expressie. Onze hypothese is dat de variabiliteit van de biomaker, als die aanwezig is, het gevolg is van een of meer van de volgende variabelen: Intrinsieke eigenschappen van de tracer, overexpressie van de AR, endogene tumor androgeen spiegels of tumor perfusie.

Deze imaging biomarker zou kunnen dienen om het farmacodynamische effect van medicatie te evalueren, als indicatie voor prognose en als indicatie voor reactie op de behandeling. Dit onderzoeksvoorstel is het vervolg op een voorgaand onderzoek naar de ontwikkeling van een imaging biomarker voor prostaat kanker. Het bouwt voort op die inspanningen en komt te gemoet aan de eisen voor de ontwikkeling van biomarkers. Als dit onderzoek succesvol is dan hebben we de eerste imaging biomarker voor prostaat kanker gevalideerd die direct de groeimotor van de tumor weergeeft.

Substudie:

[18F]Fluorodihydrotestosterone ([18F]FDHT) is een relatief nieuwe oncologische PET tracer die bedoeld is om de androgeen-receptor (AR) activiteit te meten. Verschillende radiotracers zijn ontwikkeld om de AR te visualiseren, waarvan uiteindelijk

16-beta-[18F]-fluoro-5-alpha-dihydrotestosteron geselecteerd is voor klinische evaluatie. Dihydrotestosterone is de voornaamste vorm van testosteron in de prostaat.

Biodistributie studies in ratten en apen hebben aangetoond dat de ratio van de prostaat-bloed activiteits concentraties 7:1 is en dat er binding is aan de AR. Een niet-invasieve methode om AR niet-invasief betrouwbaar in vivo te meten in een whole body setting bij gemetastaseerde prostaatkanker is van belang voor het voorspellen en vaststellen van het effect van medicatie die direct op de AR aangrijpen of via de AR werken.

Accurate kwantificatie van het [18F]FDHT signaal is essentieel voor de interpretatie van de beelden. Voor de kwantificatie van PET tracers is niet-lineaire regressie analyse de gouden standaard. Echter de complexiteit ervan maakt deze methode niet bruikbaar voor dagelijks gebruik in de kliniek. Bovendien is ze niet compatibel met whole-body acquisities die nodig zijn om evt interlesionale heterogeniteit bij patienten met gemetastaseerde ziekte vast te stellen. Vereenvoudigde maten die wel compatibel zijn met whole-body acquisities zijn kunnen en moeten gevalideerd worden tegenover de gouden standaard. Perfusie gerelateerde parameters zijn vaak belangrijk bij farmacokinetische modeling. Tot dusver hebben wij [15O]H₂O PET scans gebruikt om deze variabelen te meten. Echter, deze techniek vereist een on-site cyclotron, hetgeen in de meeste ziekenhuizen niet aanwezig is. DCE-MRI is een mogelijk alternatief. Echter, deze techniek moet eerst gevalideerd worden door een directe vergelijking met [15O]H₂O PET. Indien gevalideerd, dan kan DCE -MRI een beter multiparametrisch kwantitatief beeld geven van de ziekte omdat hiermee ook informatie over de permeabiliteit wordt verkregen dan met 15O-water PET, en met een hogere spatiele resolutie. In dat geval levert PET-MRI een methode waarmee met 1 scansessie een compleet beeld van de informatie die nodig is om behandeling te kiezen en te sturen.

Samengevat leidt een goed begrip van de farmacokinetiek van [18F]FDHT tot optimalisatie van het potentieel van [18F]FDHT PET. Integratie van DCE-MRI en PET parameters maken een klinisch uitvoerbare methode met PET-MRI mogelijk. Dit is essentieel voor de verbetering van de kwaliteit van het onderzoek naar beeldvorming binnen gepersonaliseerde behandeling van patienten met gemetastaseerd castratie-resistent prostaat kanker

Doel van het onderzoek

De doelen voor deze trial zijn:

1. Het beschrijven van de betrouwbaarheid van FDHT PET in patienten met gemetastaseerde, castratie resistente prostaat kanker (mCRPC).
 - (a) Aantonen van de kinetiek van verplaatsing van de tracer van de androgeen receptor bij patienten behandeld met ezalutamide.
 - (b) Het demonstreren van de spontane variabiliteit van de imaging karakteristieken.
 - (c) Het voortijdig exploreren van de vroege effecten van behandeling met abiraterone of andere androgeen biosynthese inhibitoren op de opname van FDHT,

PSMA en MRI.

(d) Het exploreren van de voorspellende waarde van baseline FDHT en PSMA opname voorafgaand aan androgeen-receptor gerichte therapie.

2. Het beschrijven van de relatie tussen FDHT opname en PSMA opname en tumor diffusie zoals beoordeeld met behulp van MRI

3. Het definiëren van de relatie tussen FDHT opname, AR expressie, serum androgeen spiegel, CTC herhaling, ARV7 aanwezigheid, ARV7 nucleus localisatie en androgeen spiegel in het biopt.

Onderzoeksopzet

Het betreft een prospectieve observationele multi-center studie waarin 105 patiënten met gemetastaseerde castratie resistente prostaat kanker worden geïncludeerd. Reproduceerbaarheid en variabiliteit van FDHT-PET zal worden onderzocht middels een test-retest onderzoek waarbij tussen de twee scans geen behandeling heeft plaatsgevonden. De PET scans zullen in eerste instantie plaatsvinden op dag 1 en dag 2. Echter wanneer er sprake blijkt van instabiliteit van de FDHT-PET (Relatieve verschil groter dan 0,15 in 5 of meer patiënten) zullen de scans plaatsvinden op dag 1 en dag 8 of wanneer dit ook onvoldoende is op dag 1 en dag 22. Mocht het relatieve verschil kleiner of gelijk zijn aan 0,15 (stabiel) dan wordt dit cohort uitgebreid met 50 patiënten. Alle patiënten zullen ook een DW-MRI ondergaan om de correlatie tussen FDHT en tumor diffusie te bepalen.

De 50 patiënten waarmee het stabiele cohort zal worden uitgebreid zullen één FDHT-PET, DW-MRI en/of PSMA PET ondergaan voor start van behandeling met androgeen-receptor gerichte therapie, één PSMA-PET of DW-MRI 4 weken na start van therapie en één DW-MRI en/of PSMA PET bij progressie. Dit om de effecten van behandeling te voorspellen met FDHT en vast te stellen met PSMA of MRI. Er wordt bloed afgenomen om de relatie tussen FDHT opname en plasma androgeen spiegels te definiëren. Optioneel worden eveneens FDHT geleide bipten gedaan om de FDHT-PET en serum androgeen spiegels met AR expressie, CTC herhaling, ARV7 aanwezigheid, ARV7 nucleus localisatie en androgeen spiegels in het biopt te correleren.

Substudie:

Dit is een prospectieve observationele mono-center studie waarin 10 patiënten met gemetastaseerde castratie resistente prostaat kanker worden geïncludeerd vanuit de hoofdstudie. Dihydrotestosteron opname ([18F]FDHT), perfusie ([15O]-H₂O) en DCE-MRI parameters zullen kwantitatief gemeten worden. Zowel de nauwkeurigheid van bloed en plasma activiteits concentraties, de plasma metaboliet metingen vanuit arteriele en veneuze samples als ook de betrouwbaarheid van het gebruik van image derived input functions voor de kwantificatie van de farmacokinetiek [18F]-FDHT zullen worden onderzocht. Dynamische PET en MRI scans zullen worden uitgevoerd met behulp van 2 PET tracers ([15O]-H₂O en [18F]-FDHT) en een standaard in de

kliniek gebruikte MRI contrastvloeistof.

Inschatting van belasting en risico

De totale stralingsbelasting die patienten zullen ontvangen ligt tussen de 20 en 31 mSv. Hoewel deze dosis relatief hoog is denken we dat het acceptabel is voor deze specifieke patienten populatie gezien hun beperkte overleving en vanwege de grote wetenschappelijke impact van de het onderzoek. Het plaatsen van een infuus zal worden uitgevoerd door ervaren medewerkers van de afdeling Radiologie en Nucleaire Geneeskunde. Desondanks bestaat de mogelijkheid dat er een hematoom ontstaat als gevolg van het prikken. Het biopt uit een metastase wordt onder lokale verdoving CT-geleid uitgevoerd door een ervaren interventie-radioloog.

Sub-studie:

De extra stralingsbelasting die patienten zullen ontvangen is ongeveer 0.5 mSv en zal daarom in totaal 14.5 mSv and 23.5 mSv zijn. De extra scan zal alleen worden uitgevoerd bij patienten die geen PSMA scan zullen ondergaan. Het plaatsen van een infuus en een arteriele lijn zal worden uitgevoerd door resp ervaren medewerkers van de afdeling radiologie en nucleaire geneeskunde, en ervaren artsen getraind door de afdeling Anesthesiologie. Desondanks bestaat de mogelijkheid dat er een hematoom ontstaat als gevolg van het prikken.

Contactpersonen

Publiek

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081 HV
NL

Wetenschappelijk

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081 HV
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)

- 18 jaar of ouder
- Histologisch of cytologisch bewezen gemetastaseerde CRPC
- Progressieve ziekte bewezen door een van de volgende
 - (a) Een stijging van het PSA in 3 opeenvolgende metingen
 - (b) Progressieve ziekte bewezen op basis van transaxiale beeldvorming volgens de RECIST 1.1
 - (c) Radionucliden bot scan die ten minste twee nieuwe metastases laat zien
- De concentratie van serum testosteron is ≤ 50 ng/dL bij gecastreerde patiënten.
- Geschreven informend-consent, Substudie:
 1. Inclusie in het Movember GAP2 project
 2. Geschreven informed consent
 3. Patiënten moeten 70 minuten in rugligging kunnen liggen

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Patiënten die al behandeld zijn met enzalutamide of andere anti-androgenen
2. Contra-indicaties for MRI, Substudie
 1. Claustrofobie
 2. Meerdere Maligniteiten
 3. $Hb < 6.0$ mmol/L
 4. Nierinsufficiëntie ($GFR < 30$ mL/min/1.73m²)
 5. Overgevoeligheid voor Gadovist

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	26-02-2015
Aantal proefpersonen:	36
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	[150]-Water
Generieke naam:	[150]-H2O
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	FDHT
Generieke naam:	[18-F]-Fluorodihydrotestosterone
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	PSMA
Generieke naam:	[18F] DCFPyL

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-08-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-09-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-09-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-10-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-10-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-10-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-04-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-11-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-11-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	14-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-12-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-06-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-11-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-12-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-07-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	16-07-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	EUCTR2014-001600-21-NL
CCMO	NL48923.029.14