

Kan moleculaire beeldvorming de uitkomst voorspellen van eerstelijns hormonale therapie +/- CDK 4/6 remming in uitgezaaide, hormoongevoelige borstkanker?

Gepubliceerd: 01-02-2023 Laatste bijgewerkt: 19-08-2024

Om zo'n voorspellende test te ontwikkelen, wordt het SONImage onderzoek gedaan. Hierbij wordt een specifieke PET-scan, gericht op de oestrogeen receptor (FES-PET) gemaakt, naast de gewone scans zoals een FDG-PET. Dit doen we voor de start van de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Borstneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd (incl. tepel)
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON53479

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

SONImage

Aandoening

- Borstneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd (incl. tepel)

Synoniemen aandoening

Mammacarcinoom - Borstkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Overige ondersteuning: KWF Kankerbestrijding, Pfizer

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Borstkanker, CDK 4/6 remmer, Endocriene therapie, Moleculaire beeldvorming

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomst is progressievrije overleving (volgens RECIST 1.1 criteria) na eerstelijns behandeling (PFS1).

Secundaire uitkomstmaten

- Interactie tussen de baseline FES-PET heterogeniteit score, toegewezen behandeling en PFS1 (volgens RECIST 1.1 criteria).
- Correlatie tussen respons metingen van individuele laesies vergeleken met baseline FES-PET heterogeniteit score en gedetailleerde FES- en FDG beeldvorming kenmerken.
- Ontwikkelen van een multivariabel model om per individu het effect van eerstelijns behandeling met een aromataseremmer +/- CDK 4/6 remming op de progressievrije overleving te voorspellen, gebaseerd op gedetailleerde FES- en FDG beeldvorming kenmerken en standaard clinicopathologische informatie.
- Het valideren van bovenstaand predictiemodel.
- Het bepalen van *circulating tumor DNA* (ctDNA) in plasma voorafgaand aan de behandeling, om de prognostische en mogelijk ook predictieve waarde van deze bepalingen te onderzoeken.
- Het percentage van verandering in FES-PET heterogeniteit score na eerstelijns

endocriene therapie +/- CDK 4/6 remming, gevisualiseerd middels FES/FDG-PET beeldvorming op het moment van eerste progressie van ziekte (PFS1).

De volgende parameters (variabelen) worden onderzocht op potentiële associatie met de primaire en secundaire uitkomsten:

1. Baseline FES-PET heterogeniteit score per patiënt, in categorieën (0%- , 1-99%- en 100% FES-positieve ziekte) en als een continue variabele.
2. Gedetailleerde baseline FES en FDG-PET kenmerken en andere *radiomics* gerelateerde kenmerken van heterogeniteitspatronen in de patiënt en in de laesie zelf, inclusief groeipatroon en agressiviteit.
3. Standaard baseline clinicopathologische voorspellers en behandeltoewijzing.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Bij vrouwen met hormoongevoelige borstkanker kenmerken de kankercellen zich door aanwezigheid van de oestrogeen receptor in de cel. Deze receptor kan gezien worden als een antenne van de kankercellen die groeisignalen uit de omgeving kan opvangen en deze kan doorgeven aan de cel. Eén van de belangrijkste groeisignalen voor deze kankercellen is het vrouwelijk geslachtshormoon oestrogeen. De behandeling voor vrouwen met uitgezaaide hormoongevoelige borstkanker is dan ook gericht tegen het hormoon oestrogeen of de oestrogeen receptor. Dit staat ook wel bekend als anti-hormonale therapie, bijvoorbeeld anastrozol of letrozol. Anti-hormonale therapie kan versterkt worden, door te combineren met een CDK 4/6 remmer (zoals palbociclib, ribociclib of abemaciclib). Niet iedereen heeft deze combinatie behandeling nodig, want sommige patiënten reageren ook heel goed op anti-hormonale therapie alleen. Bovendien kunnen CDK 4/6 remmers soms ook (milde) bijwerkingen veroorzaken, zoals vermoeidheid. We zouden daarom graag willen weten wie er het meest baat heeft van de combinatie behandeling. Op dit moment is er nog geen test die dit goed kan voorspellen.

Doel van het onderzoek

Om zo'n voorspellende test te ontwikkelen, wordt het SONImage onderzoek gedaan. Hierbij wordt een specifieke PET-scan, gericht op de oestrogeen receptor (FES-PET) gemaakt, naast de gewone scans zoals een FDG-PET. Dit doen we voor de start van de anti-hormonale therapie met CDK 4/6 remmer. Uit een eerder onderzoek bleek de FES-PET het effect van CDK 4/6 remming op de uitzaaiingen te kunnen voorspellen. In SONImage willen we onderzoeken of dit ook voor individuele patiënten geldt. Naast de PET-scans willen we ook kijken of informatie uit het bloed ons kan helpen bij deze voorspelling. Hiermee hopen we in de toekomst in een vroeg stadium mensen te kunnen selecteren die baat zullen hebben van het toevoegen van CDK 4/6 remmers en mensen die juist geen baat zullen hebben van deze combinatie behandeling. Zo willen we uiteindelijk onder- of overbehandeling voorkomen en de kwaliteit van leven zo goed mogelijk houden.

Onderzoeksopzet

Dit is een uitbreiding van de SONImage studie, een imaging biomarker zij-studie van de Nederlandse SONIA-studie. In de SONIA-studie werden patiënten met hormoongevoelige gemetastaseerde borstkanker gerandomiseerd voor endocriene therapie gecombineerd met CDK 4/6 remming in eerste- of tweedelijnsbehandeling. Ten gevolge van de COVID-19 pandemie werd de inclusie voor de SONImage studie disproportioneel beïnvloed vergeleken met de inclusie voor de SONIA-studie, hierdoor konden de inclusie doelen van de SONImage studie niet behaald worden voor het sluiten van de SONIA-trial. In plaats van 100 patiënten werden 53 patiënten geïnccludeerd voor de SONImage studie. Hiervan zijn 31 patiënten gerandomiseerd voor behandeling met endocriene therapie plus een CDK 4/6 remmer en 22 patiënten voor behandeling met standaard eerstelijns endocriene therapie. Om te kunnen voldoen aan de primaire uitkomst van de SONImage studie na voltooiing van de SONIA-studie, wordt de SONImage uitgebreid als een onafhankelijke studie, om de inclusie van 50 evalueerbare patiënten in de CDK 4/6 remming arm compleet te maken. Voor de endocriene therapie zónder CDK 4/6 remming arm zal totale aantal van 50 evalueerbare patiënten compleet gemaakt worden door random sampling van de voltooide IMPACT MBC trial (NCT01957332, Schröder PI), waarin soortgelijke patiënten precies dezelfde beeldvorming ondergingen voorafgaand aan eerstelijns endocriene therapie (zonder CDK 4/6 remming) voor hormoongevoelige gemetastaseerde borstkanker.

Inschatting van belasting en risico

De FES-PET die wordt gemaakt bij baseline en bij PFS1, plus de low-dose CT scan, zullen extra stralingsbelasting van ongeveer 6.1 millisievert (mSv) elk geven. Deze additionele stralingsbelasting is gerechtvaardigd in deze categorie van volwassenen met gemetastaseerde kanker volgens de International Commission on Radiological Protection (ICRP) richtlijnen. Verder wordt er tijdens de FES-PET een buisje bloed afgenomen voor de bepaling van SHBG. Wanneer de proefpersoon hier toestemming voor geeft, worden tevens drie buisjes bloed afgenomen bij baseline en PFS1, voor ctDNA analyse. De tijd tussen de FES-PET

en standaard FDG-PET (in geen specifieke volgorde) dient ten minste 24 uur te zijn, om voor voldoende verval van de radiotracer te zorgen.
Patiënten en artsen zullen geblindeerd worden voor de uitkomst van de FES-PET, maar niet voor die van de FDG-PET.
De resultaten van deze studie zullen geen klinische implicaties hebben voor de individuele participanten.

Contactpersonen

Publiek

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Plesmanlaan 121
Amsterdam 1066 CX
NL

Wetenschappelijk

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Plesmanlaan 121
Amsterdam 1066 CX
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)

1. Volwassen vrouwen (≥ 18 jaar) met bewezen diagnose adenocarcinoom van de borst met locoregionaal recidief of gemetastaseerde ziekte, niet in aanmerking komend voor in opzet curatieve resectie of radiotherapie en voor wie chemotherapie niet klinisch geïndiceerd is.
2. Niet eerder behandeld met een vorm van systeemtherapie voor gemetastaseerde hormoongevoelige ziekte, met uitzondering van recent gestarte (binnen 14 dagen na start therapie) endocriene therapie.
Speciale overwegingen:
 - a. Eerdere systeemtherapie voor een locoregionaal recidief is geen exclusie criterium, mits dit in opzet curatief was op het moment van deze systeemtherapie.
 - b. In het geval van eerdere systeemtherapie voor oligogemetastaseerde ziekte, komen patiënten niet in aanmerking voor de SONImage studie.
3. Documentatie van histologisch bewezen ER expressie $>10\%$ van de borstkanker, gebaseerd op resultaten (van de primaire tumor of van een metastase) uit het eigen ziekenhuis.
4. Patiënten waarvoor gepland is te starten met een aromataseremmer + CDK 4/6 remmer binnen 28 dagen na het tekenen van de informed consent.
5. Niet postmenopauzale vrouwen dienen ovariële ablatie of suppressie middels toediening van een LHRH-agonist. Postmenopauzale status is gedefinieerd als:
 - a. eerdere bilaterale ovariëctomie, of
 - b. voor patiënten ≥ 60 jaar: spontane stop van de reguliere menses voor ten minste 12 achtereenvolgende maanden, zonder orale anticonceptie;
 - c. voor patiënten <60 jaar: spontane stop van de reguliere menses voor ten minste 12 achtereenvolgende maanden, zonder orale anticonceptie én oestradiol en FSH waarden die overeenkomen met postmenopauzale waarden volgens lokale referentiewaarden op moment van screening.
6. In staat tot het geven van geschreven informed consent en het SONImage protocol na te leven.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patiënten die voldoen aan een van onderstaande criteria worden uitgesloten van participatie in deze studie:

1. Contra-indicatie voor aromataseremmers.
2. Contra-indicatie voor PET beeldvorming.
3. Het gebruik van anti-oestrogenen (bijvoorbeeld tamoxifen of fulvestrant) ≤ 5 weken voor de FES-PET beeldvorming.
4. Het gebruik van een CDK 4/6 remmer voor de FES-PET of FDG-PET beeldvorming.
5. Het gebruik van aromataseremmers > 2 weken voor de FES-PET of FDG-PET beeldvorming.

Voorafgaand aan de FDG/FES-PET CT beeldvorming uitgevoerd na progressie op de eerstelijns behandeling (PFS1) voor start van tweedelijnsbehandeling middels fulvestrant +/- CDK 4/6 remming gelden dezelfde in- en exclusiecriteria.

Hieraan toegevoegd:

1. Patiënten dienen geïnccludeerd te zijn in de SONImage studie bij start van eerstelijns behandeling.
2. Patiënten worden geëxcludeerd wanneer er een contra-indicatie is voor fulvestrant.
3. Patiënten worden geëxcludeerd wanneer fulvestrant is gebruikt >2 weken voor de FDG-PET beeldvorming.
4. Patiënten worden geëxcludeerd wanneer fulvestrant is gebruikt voor de FES-PET beeldvorming.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	23-03-2023
Aantal proefpersonen:	25
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-02-2023
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec

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
ClinicalTrials.gov	NCT04125277
CCMO	NL82504.041.22