

Metabole Beeldvorming ter Verbetering van Patiënt-Specifieke Behandeluitkomsten

Gepubliceerd: 04-06-2021 Laatste bijgewerkt: 19-04-2025

Primair doel • In deze studie wordt onderzocht of biochemische beeldvorming van verandering (Δ , figuur 1) in de metabolische fosfolipidenverhoudingen van PME en PDE tussen baseline en na 2 weken therapie voorspellend zijn voor...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Lever- en galwegaandoeningen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON55904

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MAESTRO

Aandoening

- Lever- en galwegaandoeningen

Synoniemen aandoening

gemetastaseerd gastro-oesophagus kanker, uitzaaiing darmkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: NWO, Merck, Servier

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Hoog veld MRI, Metabole beeldvorming, Spectroscopie, Therapie effectiviteit

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De belangrijkste parameters omvatten de metabolische verhouding van de

fosfolipiden PME en PDE uit het oppervlak onder van de curve

(area-under-the-curve, AUC) van de overeenkomstige spectrale pieken.

Metabolieten worden geïdentificeerd en gekwantificeerd in de spectra met behulp

van LCModel en AMARES. Partial least square analyse en lineair mixed models

worden gebruikt om significant veranderd fosfolipidenmetabolisme te

identificeren. Het belangrijkste eindpunt wordt bepaald door de

RECIST-progressiecriteria die na elke 27 weken worden beoordeeld met behulp van

tumor afmetingen bepaald via CT-scans vanuit de standaardbehandeling en totale

overleving.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire parameters omvatten de respons op behandeling volgens de

RECIST-progressiecriteria, progressievrije overleving, totale overleving,

ratio's van de AUC van andere MR-detecteerbare metabolieten inclusief de andere

nuclei en de bijbehorende metabolietveranderingen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Niet-overdraagbare ziekten zijn de oorzaak van het merendeel van de wereldwijde sterfte, waarbij kanker de komende jaren de grootste oorzaak zal zijn. De

incidentie van gastro-intestinale kankers wordt grotendeels toegeschreven aan de wereldwijde verhoogde incidentie van kanker, met dikke darmkanker als de nieuwe vierde in meest gediagnosticeerde kanker in 2018 (darmkanker (6,1%), slokdarmkanker (3,2%) en pancreaskanker (2,5%)) [1]. In 2018 maakten gastro-intestinale kankers 15,5% uit van alle aan kanker gerelateerde sterfgevallen in 2018 wereldwijd. Hoewel behandelstrategieën zijn verbeterd, krijgen patiënten die aan gemetastaseerd gastro-intestinale kanker lijden vaak ineffectieve behandelingen of ondergaan ze periode van therapieresistentie omdat tumor progressie moeilijk te detecteren is, vooral in vroege stadia van de therapie. Bijvoorbeeld, 50% van de patiënten zal progressie ervaren binnen zes cycli (54 weken) van de eerstelijnsbehandeling [2]. Een van de redenen is dat de primaire ineffectiviteit van een behandeling op dit moment niet eerder dan negen weken kan worden bepaald door beoordeling van morfologische veranderingen via RECIST na start van de therapie [3,4].

Metabolomica i.e. metabolomics bestudeert het functioneren van het lichaam door metabolieten, chemische handtekeningen van cellulaire processen, te meten. De kracht van metabolomics is het identificeren van cel specifieke chemische processen waarmee weefsels gekarakteriseerd kunnen worden. Recente studies tonen dit niet alleen aan in gekweekte menselijke cellen, organoids, verkregen vanuit bipten, maar ook 96% accurate resultaten zijn behaald intra-operatief met behulp van een massa-spectrometrie pen [5-7]. Met behulp van magnetic resonance imaging (kernspintomografie, MRI) kunnen er 3D beelden van het lichaam gemaakt worden. Standaard MRI meet enkel de resonantie van waterstof atomen en daarom is MRI vaak gelimiteerd tot morfologische beeldvorming omdat het in essentie enkel water en vet in kaart brengt met weinig informatie over de chemische samenstelling of de biologische processen [8]. De eerste studies waarbij een enkel nucleus wordt gemeten om biologische processen bestuderen, hebben al potentie getoond (e.g. brein scans). Er is echter meer onderzoek nodig voor het ontwikkelen van een chemische beeldvormingstechniek die toepasbaar is op het gehele lichaam en breed spectrum van nucleï (X-nucleï) zoals fosfor (^{31}P) en natrium (^{23}Na) maar ook deuterium (^2H), fluor (^{19}F), zuurstof (^{16}O) en koolstof (^{13}C) nucleï beslaat [9-11]. Technologische vooruitgang maken het detecteren van alle biologische relevante nucleï mogelijk waardoor dynamische 3D beelden van het metabolisme en fysiologische activiteit in kaart kan worden gebracht. Deze beelden en metingen kunnen mogelijkerwijs gecorreleerd worden met klinische parameters, zoals de effectiviteit van de (chemo-) therapie [12-15].

Metabole beeldvorming van het hele lichaam met MRI is tot nu toe niet klinisch haalbaar geweest door enkele uitdagingen, namelijk; i) de golflengte van de radiogolven van het waterstof signaal is korter ($\leq 11\text{cm}$) dan andere afmetingen in het menselijke lichaam [8]. ii.) Het signaal van sommige metabolieten is vaak verstoord door andere metabolieten die een intens signaal geven vanwege de hoge concentratie (e.g. water, vet en omliggende weefsels zoals spieren) [9,16]. iii.) Frequentie verschuivingen veroorzaakt door inhomogeniteit van het B0-veld door o.a. susceptibiliteitsverschillen, verschillende weefsels of

(niet-magnetische) metalen zoals clips gebruikt tijdens chirurgie. iv.) Veel organen bewegen door het ademen en pulserende bloedstroom, waardoor er zogeheten "ghost artefacten" ontstaan tijdens de relatief lange spectroscopie scans. v) Het verkrijgen van signaal van de relatief weinig voorkomende X-nuclei vraagt veel hoogenergetische radiofrequente (RF) pulsen, hierdoor stijgt de SAR (specific absorption rate), een veiligheidsmaat voor de maximum energie depositie in het lichaam, wat uiteindelijk de maximale afmetingen het gemeten volume bepaald.

Echter, recente studies demonstreren ³¹P MR spectroscopische beeldvorming (MRSI; MR spectroscopic imaging) van grote organen zoals lever, hart en longen door gebruik te maken van een zogeheten ³¹P whole body "birdcage" coil [12, 17-19]. Deze vooruitgang in hardware maakt snelle ³¹P MRSI over grote volumes mogelijk, zonder een nodige toename van de SAR. De frequenties van ³¹P (120.6Mhz) en ²³Na (78.8Mhz) op 7T zijn lager dan ¹H en resulteren in minder destructieve RF-interferentie als gevolg van de langere golflengtes. Hierdoor is het ³¹P B1+ -veld homogener over grotere volumes dan conventioneel ¹H 7T MRI of ³¹P-oppervlakte spoelen die enkel gebruikt worden voor lokale MRS-toepassingen. Bovendien zijn de signalen van alle ³¹P-metabolieten goed te onderscheiden vanwege de verhoogde spectrale resolutie bij 7T, waardoor de detectie van individuele metabolieten wordt verbeterd zonder noodzakelijke nabewerkingsstappen. Signaalcontaminaties door naburig weefsel is echter nog steeds aanwezig door signalen die veel voorkomen, zoals afkomstig van de omliggende spieren. Daarentegen kan met behulp van specifieke beeldvorming- en verwerkingsstrategieën dit artefact worden geminimaliseerd tot zelf vermeden. [10,16] De inhomogeniteit van het magnetische veld (B₀) kan worden overwonnen met behulp van conventionele shimming technieken. Grote volumes zijn echter een uitdaging om te homogeniseren (shimmen), met toenemende complexiteit bij hogere veldsterkten. Huidige ontwikkelingen demonstreren het gebruik van een array van lokale shim-spoelen die het aantal beschikbare vrijheidsgraden (degrees of freedom) verhoogt om de B₀-veldhomogeniteit te verbeteren. [20,21] Ondanks de korte repetitietijd resulteert het groot aantal middelingen in een lang scanprotocol waardoor MRS gestuurd door de ademhaling onpraktisch wordt. Het corrigeren van artefacten veroorzaakt door grote bewegingen (ademhaling, patiënt beweegt) kan door middel van ¹H-navigatorbeelden of ³¹P-navigatorspectra, maar dit is nog niet extensief onderzocht in MRS. Door het samenbrengen van de beschikbare 7T MR-technologieën kunnen nieuwe methoden worden ontwikkeld om een volledig scala van chemische processen in het menselijk lichaam in beeld te brengen, via de detectie van een breed spectrum van relevante kernen.

Fosfor (³¹P) MRSI maakt het mogelijk weefselmetabolisme te bestuderen door het meten van specifieke energie- en fosfolipide-metabolieten. Fosfocreatine (PCr), Adenosine trifosfaat (ATP, met α -, β - en γ -resonanties) en anorganisch fosfaat (Pi) geven inzicht in het cel-energiemetabolisme en de verhoudingen tussen deze metabolieten worden al gebruikt als diagnostische marker bij systemische ziekten [22 -24]. Anorganisch fosfaat (Pi) geeft inzicht in weefsel-pH omdat

de resonantiefrequentie verandert met de zuurgraad van de omgeving en daarnaast onderscheid tussen extracellulaire en mitochondriale soorten Pi mogelijk maakt [25]. Bovendien kan ³¹P MRSI bij 7T celmembranen voorlopers detecteren, de fosfomonoester (PME) maar ook de afbraakproducten van celmembranen, de fosfodiësters (PDE). De verhoogde SNR en verhoogde spectrale resolutie bij 7T laten het onderscheiden toe van individuele PME-metabolieten fosfocholine (PC) en fosfoethanolamine (PE), maar ook individuele PDE-metabolieten glycerophosphocholine (GPC) en glycerofosfoethanolamine (GPE). Eerdere studies tonen aan dat veranderingen in PME tot PDE-verhoudingen (PC tot GPC, PE tot GPE) wijzen op proliferatie en worden vaak aangetroffen in tumorweefsel. [4, 11, 26-30] Veranderingen van deze verhouding tijdens therapie zijn markers van therapierespons en vinden plaats voordat morfologische veranderingen kunnen worden waargenomen [31-35].

Voor zover wij weten, zijn er tot nu toe geen klinische onderzoeken uitgevoerd met multi-nuclei MRS va

Doel van het onderzoek

Primair doel

- In deze studie wordt onderzocht of biochemische beeldvorming van verandering (Δ , figuur 1) in de metabolische fosfolipidenverhoudingen van PME en PDE tussen baseline en na 2 weken therapie voorspellend zijn voor progressievrije overleving (PFS) en algehele overleving (OS) bij gastro-oesophagus kankerpatiënten 27 weken na de eerste behandeling.

Secundaire doelstellingen:

- In deze studie wordt onderzocht of biochemische beeldvorming van verandering (Δ , figuur 1) in de metabolische fosfolipidenverhoudingen van PME en PDE tussen baseline en na 2 weken therapie voorspellend zijn voor RECIST-progressie na de eerste behandeling van 9 weken bij gastro-oesophagus kankerpatiënten.
- Onderzoeken of biochemische beeldvorming van de metabolische fosfolipidenverhoudingen van PME en PDE bij aanvang van de therapie voorspellend zijn voor RECIST-progressie na de eerste behandelingsperiode van 9 weken, en voor PFS en OS bij patiënten met maag-slokdarmkanker.
- Onderzoeken of biochemische beeldvorming van verandering (δ , figuur 1) in de metabole fosfolipidenverhoudingen van PME en PDE na een behandelingsperiode van 9 weken voorspellend is voor RECIST-progressie na die behandelperiode, en voor PFS en OS bij gastro-oesophagus kankerpatiënten.
- Verkennende multivariabele analyse voor de ontwikkeling van een voorspellingsmodel om resistentie tegen behandeling te voorspellen binnen 3 weken na het begin van chemotherapie gebruik makende van alle chemie-beeldgegevens inclusief alle MR-detecteerbare kernen en klinische parameters.

Figuur 1: C1 - onderzoeksprotocol, hoofdstuk 3; study design.

Onderzoeksopzet

Patiënten met levermetastase van maag-slokdarm kanker worden gevraagd om deel te nemen aan deze multicenter observationele cohortstudie. Nadat patiënten die in aanmerking komen voor de studie geïnformeerde toestemming hebben ondertekend, blijven de patiënten standaardbehandeling ontvangen zoals gepland. Standaard CT-scans bij aanvang ($t = 0$), $t = 9$ en 18 weken zullen worden aangevuld met MAESTRO-scans. Bovendien zal na de eerste chemotherapiecyclus op $t = 2$ weken een MAESTRO-scan worden gemaakt om vroege responsmonitoring te beoordelen. Patiënten worden gevolgd tot ziekteprogressie volgens RECIST 1.1 progressiecriteria wordt gedetecteerd m.b.v. CT-scan of tot $t = 27$ weken. De scantijd van MAESTRO-scans is ongeveer een uur.

Om aan de primaire doelstelling te voldoen, worden de baseline en 2 weken na start van de therapie chemische beeldvormingsmetingen gebruikt om de PFS en OS in week 27 te voorspellen. Voor het behalen van de secundaire doelstellingen wordt bovendien enkel de nulmeting gebruikt om de RECIST-non-respons te voorspellen. Alle andere beeldvormingsmomenten na 9 weken van therapie worden gebruikt om RECIST non-respons na de volgende 9 weken van therapie te voorspellen.

Inschatting van belasting en risico

De patiënt wordt gevraagd voor 3 extra ziekenhuisbezoeken voor het ondergaan van 7T MRI scans van ongeveer 1 uur per sessie (3x 1 uur). MRI is een veilige niet-invasieve techniek zonder gebruik van ioniserende straling en tot nu toe heeft extensief onderzoek geen bijwerken van het sterke magnetisch veld op 7T MRI aangetoond, wat resulteert in een laag risico voor de deelnemers. Daarnaast wordt de therapie van de patiënten niet vertraagd door participatie aan dit onderzoek.

Een potentiële proefpersoon die aan een van de volgende criteria voldoet, wordt uitgesloten van deelname aan dit onderzoek:

- Elke psychologische, familiale, sociologische of geografische toestand die een adequate geïnformeerde toestemming of naleving van het studieprotocol kan belemmeren.
- Contra-indicaties voor MR-scanning, inclusief patiënten met een pacemaker, cochleair implantaat of neurostimulator; patiënten met niet-MR compatibele metalen implantaten in hun oog, wervelkolom, thorax of buik; of een niet-MR compatibele aneurysma-clip in hun hersenen; patiënten met claustrofobie; patiënten met een buikomvang die de afmeting van de MRI-bore overschrijdt.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105AZ
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105AZ
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Patiënten met levermetastase van gastro-oesophagus kanker, met histologisch of cytologisch bewijs van metastase of een hoog vermoeden vanuit CT beelden die zijn ingepland voor het ontvangen van eerstelijns palliatieve chemotherapie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Enig psychologische, familiale, sociologische of geografische situatie die een adequate geïnformeerde toestemming of naleving van het studieprotocol kan belemmeren.

Contra-indicaties voor MRI scans, inclusief patiënten met een pacemaker, cochleair implantaat of neurostimulator; patiënten met niet-MR compatibele metalen implantaten in hun oog, wervelkolom, thorax of buik; of een niet-MR-compatibele aneurysma-clip in hun hersenen; patiënten met claustrofobie; patiënten met een buikomvang die de afmeting van de MRI-bore overschrijdt.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 25-07-2022

Aantal proefpersonen: 70

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-06-2021

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-12-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)

Kamer G4-214
Postbus 22660
1100 DD Amsterdam
020 566 7389
mecamc@amsterdamumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 12-03-2025
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)

Kamer G4-214
Postbus 22660
1100 DD Amsterdam
020 566 7389
mecamc@amsterdamumc.nl

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	NCT04534543

Register

CCMO

ID

NL72636.018.20