

Niet-invasieve genotypering en beoordeling van glioom met behulp van geavanceerde MR-beeldvorming, histopathologie en AI: de iGENE2.0-studie

Gepubliceerd: 17-02-2025 Laatste bijgewerkt: 07-03-2025

Het primaire doel is om de nauwkeurigheid van ons eerder ontwikkelde algoritme *PrognosAls* te verbeteren bij het voorspellen van het glioma-genotype door geavanceerde MRI toe te voegen die vóór de operatie is verkregen. Het secundaire doel is om de...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON57298

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

iGENE2.0

Aandoening

- Zenuwstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG
- Hoofd en nek therapeutische verrichtingen

Synoniemen aandoening

Geavanceerde beeldvorming bij hersentumoren

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: (ZonMW) Subsidiebesluit over dossiernummer 09150182210019

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Genotypering, Glioom, MRI

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire studieparameter is de diagnostische nauwkeurigheid waarmee we het glioma-genotype kunnen voorspellen, gebaseerd op pre-operatieve geavanceerde MRI-technieken in combinatie met ons eerder ontwikkelde *PrognosAls*-algoritme.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire parameter is de associatie tussen het MRI-signaal en weefselkenmerken (zowel op cellulair als moleculair niveau).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het iGENE2.0-project daagt het huidige diagnostische paradigma uit dat volledig afhankelijk is van weefsel voor de diagnose en behandeling van patiënten met een hersentumor, met als uiteindelijk doel om het genotype van de tumor niet-invasief te bepalen met alleen MRI.

Elk jaar worden er in Nederland ongeveer 1.000 nieuwe gevallen van primaire hersentumoren bij volwassenen gediagnosticeerd. Dit zijn meestal diffuse gliomen, en de uitkomst is vaak somber. Prognose en behandelingsbeslissingen zijn afhankelijk van de weefseldiagnose van het type en de graad van de tumor. Glioma-typering is gebaseerd op de aanwezigheid of afwezigheid van een mutatie in het isocitraatdehydrogenase (IDH) gen: IDH gemuteerd (IDHmut) respectievelijk IDH wild type (IDHwt). In aanwezigheid van andere specifieke genetische veranderingen worden IDHwt-tumoren geclassificeerd als *glioblastoom, IDHwt* (GBM). IDHmut-tumoren worden verder onderverdeeld in die met en zonder 1p/19q co-deletie: *oligodendroglioom, IDHmut en 1p/19q

co-gedeleteerd* respectievelijk *astrocytoma, IDHmut*.

Totale chirurgische resectie is de voorkeursbehandeling, maar is vaak niet haalbaar, bijvoorbeeld vanwege de locatie van de tumor of de mate van infiltratie in de hersenen of vanwege de kwetsbaarheid van de patiënt. In dergelijke gevallen wordt een diagnostische biopsie uitgevoerd, uitsluitend om weefsel voor diagnose te verkrijgen. Voor patiënten zijn dit ingrepen met een grote impact, die risico's op complicaties met zich meebrengen en ziekenhuisopname vereisen. Ze worden daarom zelden uitgevoerd bij tumorrecidief, laat staan op tussentijdse momenten. Dit betekent dat bij de meeste patiënten geen tumorweefsel beschikbaar is om veranderde tumorkenmerken te beoordelen om rationeel te bepalen of de behandeling moet worden gewijzigd of om opname in onderzoeken gedurende hun ziekteverloop mogelijk te maken. De niet-invasieve karakterisering van hersentumoren is dus klinisch zeer relevant, niet alleen bij de eerste diagnose - vooral bij patiënten die niet in aanmerking komen voor chirurgische resectie - maar vooral bij recidief.

In ons eerdere werk is aangetoond dat niet-invasieve genotypische classificatie van gliomen bij volwassenen met alleen conventionele MRI-technieken kan worden bereikt met behulp van kunstmatige intelligentie (AI) met nauwkeurigheden van ~85%. Dit is nog niet voldoende om chirurgische biopsie te vervangen. Een manier om de diagnostische nauwkeurigheid te verbeteren is door meer geavanceerde MRI-gegevens computationeel te benutten. Bijvoorbeeld, in ons eerdere werk hebben we ontdekt dat met een combinatie van meer geavanceerde MRI-technieken zoals diffusiegewogen (DWI) en perfusie MRI (PWI), die respectievelijk de cellulariteit en vascularisatie weerspiegelen, IDHwt gliomen kunnen worden onderscheiden van IDHmut 1p/19q intacte gliomen. Meer recente geavanceerde MRI-technieken zoals Chemical Exchange Saturation Transfer (CEST) MRI, die de cellulaire proliferatie weerspiegelt, hebben aangetoond goed te correleren met de agressiviteit van een tumor. Dit werk ondersteunt de hypothese dat MRI kan worden gesensibiliseerd voor specifieke glioma-weefselkenmerken. Ook huidige classificatievoorspellingen krabben slechts aan de oppervlakte van de tumorbiologie, waarvan de micro-omgeving van bijzonder belang is met het oog op nieuwe behandelingsdoelen. Computationale analysetechnieken op basis van radiologische beeldvorming (*radiomics*) hebben de afgelopen tien jaar een enorme vlucht genomen en zijn steeds succesvoller in ziekte-detectie, karakterisering en bewaking. Gezien de klinische implicaties heeft een groot aantal onderzoeken zich gericht op de voorspelling/correlatie van glioma-genotype vanuit/met beeldvormingsfenotypes: *radiogenomics*. Enkele verkennende onderzoeken geven aan dat MRI ook het immuunmicro-omgevingfenotype van de tumor kan voorspellen.

Door de biologische associatie tussen morfologische weefseleigenschappen en (geavanceerde) MRI-signalen enerzijds, en genetische veranderingen anderzijds te benutten, verwachten we klinisch betekenisvolle diagnostische voorspellingen te kunnen doen op basis van pre-operatieve MRI alleen, en dus uiteindelijk geen tumorweefsel meer nodig te hebben dat momenteel alleen door invasieve

chirurgische procedures kan worden verkregen. In deze studie beoordelen we of we dergelijke diagnostische voorspellingen kunnen verbeteren door ons eerder ontwikkelde algoritme *PrognosAls* te combineren met geavanceerde MRI. Daarnaast streven we ernaar een beter begrip te krijgen van de relatie tussen het (geavanceerde) MRI-signaal enerzijds en de tumorkenmerken (zowel op cellulair als moleculair niveau) anderzijds. Dergelijke inzichten zijn essentieel voor de toekomstige ontwikkeling van AI-modellen door aan te geven welke van de geavanceerde MRI-technieken het meeste potentieel en de sterkste biologische basis hebben om uiteindelijk een volledig op MRI gebaseerde glioma-diagnose mogelijk te maken.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel is om de nauwkeurigheid van ons eerder ontwikkelde algoritme *PrognosAls* te verbeteren bij het voorspellen van het glioma-genotype door geavanceerde MRI toe te voegen die vóór de operatie is verkregen. Het secundaire doel is om de relatie tussen MRI-signaalvorming en weefselkenmerken, zowel op cellulair als moleculair niveau, te begrijpen. Beide doelen dragen bij aan het sturen van de toekomstige ontwikkeling van kunstmatige intelligentie (AI)-modellen, waarbij wordt aangegeven welke van de geavanceerde MRI-technieken het meeste potentieel en de sterkste biologische basis hebben om uiteindelijk een volledig op MRI gebaseerde glioma-diagnose mogelijk te maken.

Onderzoeksopzet

In deze prospectieve observationele studie zullen prospectieve gegevens worden verzameld, die zullen beginnen zodra er ethische goedkeuring is verkregen.

Voor het primaire doel van deze studie zullen patiënten worden gescand met geavanceerde MRI-technieken, waaruit kwantitatieve parameters zullen worden verkregen die zullen worden onderzocht als voorspellers van het genotype van hersentumoren. Deze voorspellers zullen worden gecombineerd met de voorspelling van ons eerder ontwikkelde AI-algoritme *PrognosAls*, door middel van regressieanalyses. Parallel aan dit project wordt *PrognosAls* verder ontwikkeld met retrospectieve gegevens (MEC-2024-0211). Toekomstige iteraties van PrognosAls zullen waarschijnlijk beschikbaar komen tijdens de looptijd van dit project en zullen op dezelfde manier worden gecombineerd met de geavanceerde MRI-voorspellers.

Zodra patiënten zijn opgenomen (na het geven van geïnformeerde toestemming), zullen zij worden gescand op de afdeling Radiologie & Nucleaire Geneeskunde van het Erasmus MC met een pre-operatieve MRI-scan als onderdeel van de standaard klinische zorg (30 minuten). Daarnaast zullen geavanceerde MRI-sequenties aan deze scansessie worden toegevoegd (maximaal 30 minuten).

Voor het secundaire doel van het project zullen tijdens de operatie gerichte

stereotactische biopsieën worden uitgevoerd op specifieke tumorlokaties die zijn geïdentificeerd op basis van de pre-operatieve MRI-scans. Dit maakt het mogelijk om een ruimtelijke relatie vast te stellen tussen geavanceerde MRI-parameters en weefselkenmerken, wat belangrijk is vanwege de heterogeniteit van de tumor, zowel qua MRI-sigitaal als qua tumorhistologie. Aangezien deze procedure echter een - zij het beperkt - extra risico voor de patiënt met zich meebrengt en tegelijkertijd niet essentieel is voor het primaire doel van de studie, krijgen patiënten de mogelijkheid om af te zien van dit aspect van de studie. In deze gevallen zal de locatie van de diagnostische biopsieën die als onderdeel van de standaard klinische routine worden uitgevoerd, tijdens de operatie worden geregistreerd, zodat een relatie tussen het klinisch verkregen en beoordeelde weefselmonster en het MRI-sigitaal nog steeds kan worden onderzocht.

De verzamelde weefselmonsters zullen - naast routinematige klinische analyse - worden onderworpen aan (geavanceerde) immunohistochemische kleuring en moleculaire analyses zoals next-generation sequencing (NGS), voor respectievelijk mapping van de tumormicro-omgeving en genetische profilering (bijv. IDH-mutatiestatus). Deze kwantitatieve weefselgegevens zullen worden gecorreleerd met de geavanceerde MRI-parameters, met de bekende locaties van de pre-operatieve scan.

Patiënten zullen worden gevolgd voor ziekteprogressie en overleving in de routinematige klinische praktijk, en hun kwaliteit van leven en ervaring tijdens de studie zullen worden geregistreerd. Er zullen geen aanvullende observaties buiten de routinematige klinische zorg worden uitgevoerd in het kader van deze studie.

Inschatting van belasting en risico

Er zijn geen extra voordelen verbonden aan deelname van patiënten aan deze studie. Echter, deelname van patiënten kan helpen bij de ontwikkeling van technieken die in staat zijn primaire hersentumoren te diagnosticeren zonder de noodzaak van invasieve procedures, en daarmee toekomstige patiënten helpen.

Een mogelijke belasting voor deelnemende patiënten is dat zij aan langere MRI-scantijden zullen worden onderworpen dan gebruikelijk. Naast de conventionele MRI-scans die patiënten met glioma ondergaan, zullen zij worden gescand met verschillende geavanceerde MRI-technieken. De totale extra scantijd is 30 minuten.

De operaties die deze patiënten zullen ondergaan (ofwel voor diagnostische biopsie of een resectie) maken deel uit van de standaard medische procedure. Echter, bij patiënten die ervoor kiezen om gerichte biopsieën te ondergaan, zal de operatietijd worden verlengd met maximaal 15-30 minuten, afhankelijk van de beoogde procedure (respectievelijk diagnostische biopsie of resectie). De extra gerichte biopsieën brengen een - beperkt - risico op bloeding met zich mee

(1,5%). Deze risico*s zullen worden beperkt door zorgvuldige pre-operatieve planning met als doel om alle diagnostische en gerichte biopsieën zoveel mogelijk vanuit hetzelfde traject te nemen.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. Molewaterplein 40
Rotterdam 3015 GD
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. Molewaterplein 40
Rotterdam 3015 GD
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)

Deelnemer moet een volwassene zijn (18 jaar of ouder)
Deelnemer dient gepland te zijn voor een operatie (resectie of biopsie) van een

(vermoedelijke) primaire hersentumor

Deelnemer moet schriftelijke geïnformeerde toestemming geven conform ICH-GCP

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Contra-indicatie voor MRI (geïmplanteerde metalen onderdelen, bijvoorbeeld stents, vaatklemmen, pacemakers, claustrofobie)

Onvermogen om toestemming te geven

Chemotherapie hebben gekregen/ontvangen voor een hersentumor op het moment van MRI, voorafgaand aan de operatie

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland

Status: Werving nog niet gestart

(Verwachte) startdatum: 17-02-2025

Aantal proefpersonen: 100

Type: Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-02-2025

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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
CCMO	NL87585.078.24