

De opkomst van FAP PET/CT in Nederland

De introductie van de nieuwe PET-tracer [¹⁸F]F-FAP (*Fibroblast Activation Protein Inhibitor*) heeft geleid tot de ontwikkeling van diverse klinische validatiestudies in Europa zoals recentelijk waargenomen bij het EANM-congres te Barcelona. Ook in Nederland is [¹⁸F]F-FAP in opkomst en tijdens het lustrumcongres van de NVNG van afgelopen december werd het een van de hoofdonderwerpen. Het TvNG publiceert in deze editie de samenvattingen van drie lopende [¹⁸F]F-FAP-projecten gesubsidieerd door het KWF Kankerbestrijding. Informatie over deze en andere belangrijke KWF-projecten is te vinden op <https://www.kwf.nl/onderzoek/onderzoeksdatabase>.

[¹⁸F]F-FAP PET/CT voor de identificatie van onbekende primaire tumoren

Achtergrond en probleemstelling

Patiënten met een "primaire tumor" waarvan de locatie "onbekend" is (afgekort PTO, in het Engels: carcinoma of unknown primary, afgekort CUP, hierna PTO/CUP genoemd) vormen een samengestelde groep patiënten met metastasen van onbekende oorsprong ondanks uitgebreide diagnostiek. Omdat PTO/CUP een diagnose is die pas wordt gesteld als alle mogelijke tumorlocaties zijn onderzocht, ondergaan PTO/CUP-patiënten vaak een zwaar belastend, langdurig en per definitie vruchteloos diagnostisch traject. CUP is niet zeldzaam: volgens IKNL-data wordt in Nederland bij ongeveer 1.300 patiënten (circa 25 per week) de diagnose PTO/CUP gesteld.

In de afgelopen decennia heeft de opkomst van de gecombineerde PET/CT-techniek met toepassing van radioactief suiker (in wetenschappelijke taal: "Fluor-18-2-Fluoro-Deoxy-Glucose", hierna [¹⁸F]FDG genoemd) bijgedragen aan verbetering van kankerdiagnostiek. Toch kan slechts in een derde van de patiënten met metastasen van onbekende oorsprong een primaire tumor worden geïdentificeerd. Dit ontnemt twee derde de kans op een kankersoort-specifieke behandeling ten behoeve van levensverlenging en behoud van kwaliteit van leven, wat bijdraagt aan sombere overlevingscijfers: patiënten met PTO/CUP overlijden gemiddeld binnen twee maanden. Slechts 15% is één jaar na het stellen van de diagnose nog in leven.

Onderzoeksrichting/ voorgestelde oplossing

Wij willen de diagnostiek van primaire tumoren verbeteren middels PET/CT met een nieuwe stof: [¹⁸F]-fluoro-fibroblast-activation-protein-inhibitor ([¹⁸F]F-FAP).

Deze tumorzoekende radioactieve stof kan aanwezigheid van het fibroblast-activeringseiwit (FAP) in beeld brengen. FAP is een eiwit dat specifiek voorkomt op kankercellen maar niet op normale lichaamscellen. [¹⁸F]F-FAP bindt, in tegenstelling tot FDG, daarom (bijna) alleen aan kankercellen en is door een groter contrast tussen het hoge signaal in een tumor (door aanwezigheid van FAP) en het (bijna) afwezige signaal in gezonde cellen (de achtergrond) veel gevoeliger voor het opsporen van kanker.

Eerste studieresultaten laten zien dat [¹⁸F]F-FAP PET/CT veilig is en beter presteert dan [¹⁸F]FDG in de kankerdiagnostiek. Bij enkele patiënten (case reports) met

PTO/CUP is [¹⁸F]F-FAP PET/CT al met succes gebruikt. Gestructureerde/ grootschalige studies naar het gebruik van [¹⁸F]F-FAP PET/CT bij PTO/CUP ontbreken echter nog. Het hoofddoel van deze studie is het aantonen van de meerwaarde van dit onderzoek voor de detectie van een primaire tumor bij patiënten die na de standaard diagnostiek, inclusief [¹⁸F]FDG PET/CT, nog steeds de diagnose PTO/CUP hebben.

Relevantie

Het voorgestelde project draagt op verschillende manieren bij aan de doelstellingen van het KWF:

- Verbetering van de diagnostiek. Indien blijkt dat toepassing van [¹⁸F]F-FAP PET/CT inderdaad leidt tot het vaker identificeren van een primaire tumor, levert deze studie een veelbelovende nieuwe, minimaal invasieve en accurate beeldvormingstechniek, die zowel in derde- als tweedelijnszorg kan worden toegepast.
- Verbetering van de kwaliteit van leven, door 1) vervanging/ verkorting van het huidige, uitgebreide diagnostische traject inclusief invasieve biopsen >> vermindering van patiëntbelasting en 2) het identificeren van een primaire tumor >> een patiënt krijgt te weten welke kankersoort hij/zij heeft.
- Verbetering van de overleving, door het vaker en sneller identificeren van een primaire tumor waardoor vaker en sneller tumor-specifieke behandelingen kunnen worden gegeven.
- Kosteneffectievere zorg door verbetering, versnelling en vermindering van diagnostiek met kans op effectievere behandeling.

Onderzoeksvragen

De hoofdvraag voor deze studie is: bij hoeveel procent van de patiënten met PTO/CUP na standaarddiagnostiek lukt het om middels [¹⁸F]F-FAPI-PET/CT toch een primaire tumor aan te tonen? Secundaire vragen zijn: wat is de sensitiviteit, specificiteit, positief- en negatief voorspellende waarde van [¹⁸F]F-FAPI-PET/CT bij patiënten met PTO/CUP?

Tertiaire vragen zijn onder andere: wat is de impact van de uitkomst van de [¹⁸F]F-FAPI-PET/CT op verdere beslissingen omtrent diagnostische en therapeutische procedures?

Onderzoekopzet

De onderzoekers en patiëntvereniging willen samen een prospectief klinisch onderzoek verrichten waarin vijftig patiënten worden onderzocht die na het standaard diagnostisch traject inclusief [¹⁸F]FDG-PET/CT de diagnose PTO/CUP hebben gekregen.

Elke PTO/CUP patiënt van 18 jaar en ouder kan deelnemen via een eenmalige [¹⁸F]F-FAPI-PET/CT in een van de zeven studiecentra verspreid over Nederland met toegewezen PTO/CUP-poliklinieken die recent zijn ontwikkeld in het kader van het Nationaal Zorgpad (<https://www.missietumoronbekend.nl/uncategorized/zorgpad-voor-ptogesta...>). Verwijzing naar een van deze PTO/CUP-poliklinieken kan specifiek voor dit onderzoek plaatsvinden; in dat geval gaat het om een eenmalig bezoek aan een PTO/CUP-polikliniek ten behoeve van de scan. Dit onderzoek kan ook plaatsvinden parallel aan verwijzing naar de PTO/CUP-polikliniek in het kader van andere onderzoeken die geen deel uitmaken van deze studie, zoals moleculaire analyse, of screeningsonderzoeken voor mogelijke behandeling in een klinische studie. De [¹⁸F]F-FAPI-PET/CT wordt bij voorkeur uitgevoerd binnen drie weken na vervaardiging van de [¹⁸F]FDG-PET/CT.

Als een patiënt deelneemt, wordt de eerder vervaardigde [¹⁸F]FDG-PET/CT herbeoordeeld door twee onafhankelijke nucleair geneeskundigen/radiologen van een "Centrale [¹⁸F]FDG-PET/CT leescommissie". De vervolgens vervaardigde [¹⁸F]F-FAPI-PET/CT wordt door twee andere nucleair geneeskundigen/radiologen uit een "Centrale [¹⁸F]F-FAPI-PET/CT leescommissie" beoordeeld (zonder kennis van eerdere beeldvormende onderzoeken). De resultaten en conclusies van de [¹⁸F]F-FAPI-PET/CT zullen ter beschikking worden gesteld aan de behandelend arts van de patiënt met een begeleidend advies voor aanvullende diagnostiek en/of behandeling binnen de reguliere zorg. Patiënten worden vervolgens maximaal zes maanden gevolgd. Aan het einde van deze periode worden de conclusies van [¹⁸F]F-FAPI-PET/CT gecorrigeerd aan de klinische follow-up binnen een onafhankelijke 'Waarheidscommissie'. Deze commissie zal vaststellen of de [¹⁸F]F-FAPI-PET/CT inderdaad een primaire tumor heeft aangetoond (dat wil zeggen of er sprake is van een werkelijk positief resultaat), dan wel of de [¹⁸F]F-FAPI-PET/CT een foutief positief, dan wel werkelijk- of foutief negatief resultaat heeft laten zien, om zo de meerwaarde van [¹⁸F]F-FAPI-PET/CT voor de detectie van een primaire tumor te bepalen.

Verwachte uitkomsten

We veronderstellen dat [¹⁸F]F-FAPI-PET/CT in staat is om de primaire tumor te identificeren bij een aanzienlijk deel (minstens 15%) van de patiënten tot nu toe gediagnosticeerd met PTO/CUP. De resultaten van de huidige studie zullen naar verwachting bijdragen aan een significante verbetering en versnelling van de diagnostiek en daarmee ook de behandeling van CUP-patiënten, waardoor waarschijnlijk de overleving zal verbeteren.

Omschrijving stappen nodig om resultaat te implementeren

De bevindingen van de studie zullen worden ontsloten middels wetenschappelijke artikelen en zullen worden verwerkt in de nieuwe richtlijn voor PTO/CUP en het recent ontwikkelde Nationale Zorgpad. Daarnaast zullen de resultaten via de patiëntenvereniging in begrijpelijke taal via hun eigen digitale kanalen, alsmede de websites kanker.nl en de Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK), met patiënten worden gedeeld.

Projectgegevens

Projectnummer: 14694

Projectleider: Sophie Veldhuijzen van Zanten, MD, PhD

Instituut: Erasmus MC Rotterdam

Startdatum: 1 april 2023

Kankersoort: Primaire Tumor
Onbekend (PTO)

Looptijd: 48 maanden

Projectbudget: €686.245

KWF-informatie over dit project is te vinden op: <https://www.kwf.nl/onderzoek/onderzoeksdatabase/18ff-fapi-petct-voor-de-identificatie-van-onbekende-primaire-tumoren>

De [¹⁸F]F-FAPI scan: een nieuwe techniek om uitzaaiingen in de buikholte bij patiënten met darmkanker zichtbaar te maken

Achtergrond en probleemstelling

Bij darmkanker die (mogelijk) naar de buikholte is uitgezaaid, is het belangrijk om te weten hoeveel uitzaaiingen er zijn. Dat bepaalt namelijk of een operatie nog mogelijk is. In dit project kijken wetenschappers

of de mate van uitzaaiing met een PET-scan beter is te bepalen dan met een kijkoperatie. Een betere en minder ingrijpende methode om patiënten te selecteren die baat hebben bij een operatie is namelijk hard nodig. Darmkankerpatiënten met uitzaaiingen in de buikholte hebben een slechte prognose. De enige behandeling is operatieve verwijdering van de uitzaaiingen, gevolgd door een buikspoeling met verwarmde chemotherapie (HIPEC). Om te bepalen welke patiënten baat kunnen hebben bij zo'n (ingrijpende) openbuikoperatie, wordt eerst de PCI ('peritoneal cancer index') gemeten: de mate van tumorgroei in de buik. De huidige manier om de PCI te bepalen is een kijkoperatie (laparoscopie). Dit kan echter bijwerkingen geven en er kunnen uitzaaiingen worden gemist. Er zijn daarom betere beeldvormingstechnieken nodig om de PCI te bepalen. Gangbare beeldvormingstechnieken zoals CT en/of [¹⁸F]FDG-PET-scans zijn hiervoor ongeschikt omdat buikholte-uitzaaiingen vaak klein zijn.

Beeldvorming bij buikholte-uitzaaiingen

Een mogelijk betere beeldvormingstechniek voor buikholte-uitzaaiingen is 'diffusie-gewogen magnetische resonantie' (DW-MRI). Om de toegevoegde waarde van DW-MRI voor het meten van de PCI te bepalen zijn de onderzoekers een grote klinische studie gestart in meerdere Nederlandse ziekenhuizen: "De DISCO-studie". Naast DW-MRI is er mogelijk nog een manier om een eiwit als 'vlag' te gebruiken. Het gaat om het eiwit FAP - dat in hoge mate aanwezig is op vrijwel alle (>90%) buikholte-uitzaaiingen. Deze vlag is op PET-scans zichtbaar te maken door een stof genaamd FAPI die goed bindt aan FAP te combineren met een radioactief deeltje (¹⁸Fluor). Met deze speurstof ([¹⁸F]F-FAPI) hebben de onderzoekers inmiddels laten zien dat de buikholte-uitzaaiingen zichtbaar zijn

op zogeheten [¹⁸F]F-FAPI-PET/CT scans ([¹⁸F]F-FAPI-PET/CT).

Doel van het onderzoek

- Vaststellen van de waarde van [¹⁸F]F-FAPI-PET/CT, zoals nucleair geneeskundigen die visueel beoordelen, bij het voorspellen van de PCI voorafgaand aan een operatie.
- Vaststellen van de nauwkeurigheid waarmee [¹⁸F]F-FAPI-PET/CT buikholte-uitzaaiingen kan opsporen/weergeven/visualiseren/aantonen/vaststellen.
- Vaststellen van de waarde van [¹⁸F]F-FAPI-PET/CT bij het detecteren van uitzaaiingen buiten de buikholte.

Hoe wordt dit onderzoek uitgevoerd?

De activiteiten in het project zijn als volgt:

- Bij 25 patiënten met buikholte-uitzaaiingen, die in aanmerking komen voor een operatie, worden een [¹⁸F]F-FAPI-PET/CT, DW-MRI-scan en pathologische (weefsel) onderzoek uitgevoerd om de waarde van [¹⁸F]F-FAPI-PET/CT te bepalen.
- Tijdens de operatie wordt de precieze locatie van de uitzaaiingen vastgelegd, om te bepalen in hoeverre dit overeenkomt met de DW-MRI-en [¹⁸F]F-FAPI-PET/CT beelden. Met verschillende technieken worden de uitzaaiingen verder gekarakteriseerd (moleculaire kenmerken, aanwezigheid FAP, aanwezigheid afweer- en steuncellen).
- De gegevens uit werkpakket 1 en 2 worden geanalyseerd om te bepalen hoe goed de PCI-scores voorspeld kunnen worden met DW-MRI en [¹⁸F]F-FAPI-PET/CT.

Wat levert dit onderzoek op?

Als de [¹⁸F]F-FAPI-PET/CT effectief blijkt te zijn, kan dit leiden tot een minder

ingrijpende en patiëntvriendelijkere manier van diagnostiek. Het kan ook onnodige chirurgische ingrepen voorkomen door betere patiëntselectie.

Tot slot kan het gebruik van radioactief FAPI helpen bij de ontwikkeling van inwendige bestraling van buikholte-uitzaaiingen (radionuclidetherapie). Door FAPI te binden aan een sterker radioactief deeltje, ga je van diagnostiek naar behandeling (bestraling) van een tumor.

Projectgegevens

Projectnummer: 14610

Projectleider: prof. Onno Kranenburg, MD, PhD (UMC Utrecht)

Projectteam: Max Lahaye, MD, PhD (The Netherlands Cancer Institute); prof. Marnix Lam, MD, PhD (UMC Utrecht); Sjoerd Elias, MD, PhD (UMC Utrecht)

Instituut: UMC Utrecht

Startdatum: 1 juni 2023

Kankersoort: Dikkedarmkanker (incl. endeldarmkanker)

Looptijd: 36 maanden

Projectbudget: €383.460,-

KWF-informatie over dit project is te vinden op: <https://www.kwf.nl/onderzoek/onderzoeksdatabase/de-fapi-pet-scan-een-nieuwe-techniek-om-uitzaaiingen-in-de-buikholte>

[¹⁸F]F-FAPI-PET/CT en laparoscopie in de stadiëring van lokaal gevorderd maagcarcinoom: een prospectieve multicenter studie (PLASTIC-3-studie)

Achtergrond en probleemstelling

De medische besluitvorming over de behandeling van

lokaal gevorderde maagkanker wordt momenteel gedaan op verschillende onderzoeken, waaronder gastroscopie, CT-scan, ¹⁸F-FDG-PET/CT-scan en een diagnostische kijkoperatie. CT en ¹⁸F-FDG-PET/CT-scan missen echter vaak uitzaaiingen. Hoewel een kijkoperatie meerwaarde heeft voor het vinden van tumordeposities in de buikholte, betreft het een invasieve diagnostische ingreep met complicatierisico's en risico op verspreiding van kankercellen. Daarnaast kan deze methode geen uitzaaiingen buiten de buikholte opsporen. Er is daarom behoefte aan een betrouwbare en niet-invasieve diagnostische methode die alle uitzaaiingen in het gehele lichaam kan opsporen.

Onderzoeksrichting/ voorgestelde oplossing

De huidige methode om maagkanker op te sporen met een ¹⁸F-FDG-PET/CT-scan werkt niet goed voor sommige soorten maagkanker met een laag glucoseverbruik. Gelukkig zijn er recentelijk moleculen ontdekt genaamd FAPI, die zich richten op specifieke cellen in maagkanker (stromale fibroblasten). Met behulp van deze moleculen kan de opsporing van uitzaaiingen in maagkanker worden verbeterd zonder dat er invasieve procedures nodig zijn. Dit kan leiden tot betere zorg voor patiënten met maagkanker.

Relevantie

We moeten de diagnostiek van maagkanker verbeteren, zodat we patiënten met lokaal gevorderde maagkanker beter kunnen adviseren om de beste behandeling te kunnen kiezen voor hun specifieke situatie. Hierdoor zullen patiënten alleen (belastende) behandelingen ondergaan die echt nodig zijn en waar ze ook daadwerkelijk baat bij hebben.

Onderzoeksvragen

De belangrijkste vraag is of ¹⁸F-FAPI-PET/CT uitzaaiingen van lokaal gevorderde maagkanker betrouwbaar op kan sporen, zonder dat het invasief is. Andere vragen zijn of deze scan minder belastend is voor patiënten en of het kan helpen om kosten te besparen in het diagnostische- en behandeltraject van maagkanker. Ook wordt onderzocht hoe deze nieuwe techniek precies werkt op celniveau.

Onderzoekopzet

Ongeveer 250 patiënten met lokaal gevorderde maagkanker die geschikt zijn voor een operatie kunnen deelnemen aan dit onderzoek. We zullen de ¹⁸F-FAPI-PET/CT vergelijken met de andere diagnostische methoden om uitzaaiingen op te sporen. Als de ¹⁸F-FAPI-PET/CT betrouwbaar blijkt, zullen we ook de kosteneffectiviteit ervan onderzoeken. We zullen ook weefselmonsters van de patiënten bestuderen om meer te weten te komen over de eigenschappen van maagkanker en hoe deze zich verhouden tot de scanresultaten.

Verwachte uitkomsten

We veronderstellen dat ¹⁸F-FAPI-PET/CT het aantal diagnostische kijkoperaties en het aantal niet zinvolle maagoperaties aanzienlijk zal verminderen. Hopelijk leidt dit tot minder patiëntbelasting, optimalisering van het behandeltraject met een betere uitkomst, een betere kwaliteit van leven en een kostenbesparing in de gezondheidszorg.

Omschrijving stappen nodig om resultaat te implementeren

Als ¹⁸F-FAPI-PET/CT waardevol blijkt, dan zal implementatie van deze scan in de klinische praktijk resulteren in een accuratere en patiëntvriendelijkere, kosten-effectievere methode van diagnostiek.

Door betere diagnostiek zullen minder patiënten onnodig zware behandelingen ondergaan en zullen meer patiënten profijt hebben van het gekozen behandeltraject. De samenwerking met Cyclotron Noordwest BV en SOFIE iTheranostics garandeert een centrale productie van ¹⁸F-FAPI, wat nationale distributie, implementatie en standaardisatie van de techniek sterk zal stimuleren. Vanwege al deze redenen zal deze techniek, indien succesvol gebleken, snel geïmplementeerd kunnen worden in de standaard zorg.

Projectgegevens

Projectnummer: 15400

Projectleider: prof. Lioe-Fee de Geus-Oei, MD, PhD (Leiden University Medical Center / University of Twente)

Projectteam: Stijn Crobach MD, PhD (Leiden University Medical Center); Lukas Hawinkels, PhD (Leiden University Medical Center); prof. Jelle Ruurda, MD, PhD (UMC Utrecht); Wilma Mesker, MD, PhD (Leiden University Medical Center); Dennis Vriens (Leiden University Medical Center), MD, PhD; Sopany Saing, PhD (University of Twente); Marije Slingerland, MD, PhD (Leiden University Medical Center)

Instituut: LUMC Leiden

Startdatum: 1 februari 2024

Kankersoort: Overige kankersoorten

Looptijd: 60 maanden

Projectbudget: €1.458.760,-

KWF-informatie over dit project is te vinden op: <https://www.kwf.nl/onderzoek/onderzoeksdatabase/fapi-pet-ct-en-laparoscopie-in-de-stadiering-van-lokaal-gevorderd> ♦