

# Identificatie van predictieve factoren voor respons op neo-adjuvante Sunitinib bij patiënten met een resectabel levercelkanker.

Gepubliceerd: 15-12-2008 Laatste bijgewerkt: 11-05-2024

Het vaststellen van voorspellende factoren op de reactie van behandeling met sunitinib bij patiënten met hepatocellulair carcinoom. Door het ontdekken van veranderingen in pathways die betrokken zijn bij de carcinogenese van hepatocellulair carcinoom...

|                             |                                                            |
|-----------------------------|------------------------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                                            |
| <b>Status</b>               | Zal niet starten                                           |
| <b>Type aandoening</b>      | Lever- en galwegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek                                      |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON32387

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

Predictieve factoren voor respons op Sunitinib bij HCC

### Aandoening

- Lever- en galwegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
- Lever- en galwegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
- Lever en galwegen therapeutische verrichtingen

### Synoniemen aandoening

hepatocellulair carcinoom, leverkanker

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Universitair Medisch Centrum Groningen

**Overige ondersteuning:** Ministerie van OC&W, Pfizer

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** functionele afbeelding, levercelkanker, predictive factoren, Sunitinib

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Het opsporen van veranderingen in weefsel en bloed van bekende pathways bij HCC door behandeling met sunitinib.

### Secundaire uitkomstmaten

Het correleren van veranderingen in deze pathways aan FDG-PET scan en 111

In-bevacizumab scans voor en na sunitinib behandeling.

Het beoordelen van de veiligheid en toxiciteit van pre-chirurgische behandeling met sunitinib bij patiënten met hepatocellulair carcinoom met alleen leverbetrokkenheid.

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Het hepatocellulaire carcinoom(HCC) is de 5 meest voorkomend maligniteit in de wereld. De incidentie van HCC neemt nog steeds toe. De enige curatieve behandeling voor het HCC is chirurgische resectie of levertransplantatie. Echter bij de meeste patiënten is er bij presentatie al sprake van een irresectabel of gemetastaseerde ziekte, waarbij de meeste patiënten overlijden binnen een jaar na diagnose.

Partiële leverresectie kan worden verricht bij patiënten met een redelijke leverfunctie. Bij patiënten met HCC is er echter vaak sprake van cirrhose. Radiofrequente ablatie (RFA) is een behandeling die dan kan worden toegepast. Tevens kan RFA gebruikt worden als tussenstap voor levertransplantatie.

Om het resultaat van deze behandelingen te verbeteren zou neoadjuvante therapie een mogelijkheid kunnen zijn. Bij gemetastaseerd HCC hebben tyrosinekinaseremmers een verbetering van de overleving aangetoond. Sunitinib is een oraal toegediende, remmer van multi tyrosine kinase receptoren betrokken bij tumorgroei, vaatvernieuwing en groei van metastasen.

Het probleem met het beoordelen van de respons bij HCC met conventionele beeldvorming is het maken van onderscheid tussen een goedaardige en een kwaadaardige aandoening, vooral bij patiënten met cirrhose die noduli en fibrose ontwikkelen. Met nieuwe middelen als tyrosinekinaseremmers is het probleem met conventionele beeldvorming dat bij responses er sprake is van centrale tumornecrose.

Bij patiënten met gastrointestinale stromacel tumoren en nierkanker die worden behandeld met tyrosinekinaseremmers kan de evaluatie van het resultaat van de behandeling het best gedaan worden middels 18F-FDG PET scanning. In tegenstelling tot bovengenoemde soorten kanker is bij patiënten met hepatocellulair carcinoom de FDG-PET scan slechts in 60% van de gevallen positief. Dit kan samenhangen met de agressievere aard van de tumor vergeleken met negatieve scans door andere eigenschappen of stadia van de tumor. Evaluatie van het resultaat van behandeling met sunitinib in patiënten met hepatocellulair carcinoom middels FDG-PET scan lijkt, naast conventionele beeldvorming, nuttig.

Overexpressie van vasculair endotheliale groeifactor (VEGF) komt bij veel tumortypes voor, zo ook bij hepatocellulair carcinoom. De productie van VEGF door de tumor zal resulteren in overvloedige aanwezigheid van VEGF in de directe omgeving van de tumor. Niet-invasieve bepaling van de VEGF-waarden in de directe omgeving van de tumor kan meehelpen in de ontwikkeling en follow-up van anti-VEGF gerichte therapie. Momenteel zijn wij de farmacokinetiek, biodistributie and opname door de tumor van 111In-bevacizumab aan het evalueren. Indien scannen met gebruik van 111In-bevacizumab leidt tot adequate beeldvorming van tumoren en bepaling van VEGF-waarden in de tumor kan deze techniek gebruikt worden voor de bepaling van de reactie van de tumor op anti-angiogenese therapie in de toekomst.

## **Doel van het onderzoek**

Het vaststellen van voorspellende factoren op de reactie van behandeling met sunitinib bij patiënten met hepatocellulair carcinoom. Door het ontdekken van veranderingen in pathways die betrokken zijn bij de carcinogenese van hepatocellulair carcinoom als gevolg van behandeling met sunitinib in weefsel en biomarkers en deze veranderingen te vergelijken met de veranderingen op de FDG-PET scan en de resultaten van de 111 In-bevacizumab scan voor en na behandeling met sunitinib.

## Onderzoeksopzet

Patiënten die een ablatie of een gedeeltelijke leververwijdering krijgen, zullen neo-adjuvant met sunitinib worden behandeld.

Voor start en tussen dag 18-21 zal een FDG-PET scan worden gemaakt.

4 weken voor chirurgie krijgen de patiënten een intraveneuze injectie met <sup>111</sup>In-bevacizumab. Beeldvorming middels een gammacamera zal worden verricht op dag 0, dag 2, dag 4 en dag 7 na de injectie. Het meest geschikte tijdstip voor het maken van de scans zal na 2 of 3 patiënten worden vastgesteld. Hierna zullen de patiënten slechts 1 à 2 keer worden gescand na de injectie, het meest waarschijnlijk op dag 0 en dag 4 na de injectie. Na de eerste serie scans zullen de patiënten worden behandeld met sunitinib. Een week voor RFA/resectie wordt een tweede dosis <sup>111</sup>In-bevacizumab toegediend. Beeldvorming middels een gammacamera zal worden verricht op dag 0, dag 2, dag 4 en dag 7 na de injectie. Het meest geschikte tijdstip voor het maken van de scans zal na 2 of 3 patiënten worden vastgesteld. Hierna zullen de patiënten slechts 1 à 2 keer worden gescand na de injectie, het meest waarschijnlijk op dag 0 en dag 4 na de injectie) en voor de chirurgische verwijdering.

Na de neo-adjuvante behandeling met sunitinib zal er een biopt uit de tumor worden genomen tijdens open chirurgie (resectie of ablatie) of tijdens een CT geleide percutane ablatie.

De tumoractiviteit, anti-angiogene and apoptotische resultaat van sunitinib zal worden vastgesteld middels evaluatie van histologische en hematologische parameters en reactie op de FDG-PET en <sup>111</sup>In-bevacizumab scans.

## Onderzoeksproduct en/of interventie

De patiënten zullen gedurende 21 dagen worden behandeld met sunitinib 37,5 mg per dag tot 48 uur voor de ablatie of de operatie.

## Inschatting van belasting en risico

Elke toxiciteit zal worden getoetst volgens de Common Toxicity Criteria versie 3.0

De toediening van sunitinib start 23 dagen voor de gedeeltelijke leververwijdering of ablatie en wordt 2 dagen voor de operatie c.q. ablatie gestopt. In geval van graad 3 of 4 toxiciteit zal de behandeling worden gestopt tot graad 2 toxiciteit. Dosisreductie van 12.5 mg wordt aanbevolen op grond van individuele veiligheid en verdraagzaamheid. Dosisreductie van sunitinib moet worden overwogen als sunitinib tegelijkertijd met een sterke CYP3A4 remmer wordt gegeven. Hoewel Sunitinib een door de FDA/EMA goedgekeurd middel is voor

gemetastaseerd niercelcarcinoom en gastro-intestinale stromaceltumoren is het gebruik ervan in combinatie met ablatie nog nooit getest. Grote operaties lijken veilig te zijn indien ze 48 uur na stoppen van sunitinib uitgevoerd worden. We weten echter niet het exacte effect van sunitinib op de heling van de wond en regeneratie van de lever in geval van gedeeltelijke leververwijdering of ablatie, vandaar dat we een voorzichtig studie ontwerp hebben gekozen en slechts 1 patient per keer insluiten.

#### Gelabeld <sup>111</sup>In-bevacizumab

In deze studie wordt bevacizumab in een lage dosering toegepast. Het risico op bijwerkingen bij deze dosering (10 mg) is vergeleken met de therapeutische dosering (375-600 mg) erg laag. Toediening van <sup>111</sup>In-bevacizumab brengt radioactieve straling met zich mee. De hoeveelheid toegediende radioactieve straling van 100 MBq geeft een stralingsbelasting van ongeveer 18 mSv. Bij deze studie leidt dit tot een totaal van 36 mSv (2x16 mSv). Ter vergelijking, de stralingsbelasting voor een CT-scan bedraagt ongeveer 10-15 mSv. De ongunstige prognose van deze patiëntengroep (5-jaars overleving bij ablatie voor levertransplantatie is 70%, in het geval dat levertransplantatie niet mogelijk is, maar alleen ablatie of gedeeltelijke leververwijdering 40%), en de mogelijke nieuwe informatie die de studie oplevert maakt de hoeveelheid radioactiviteit aanvaardbaar.

#### FDG PET scan

De stralingsbelasting van de FDG-PET scan is 7 mSv.

#### Leverbiopsie

Het risico op complicatie van een leverbiopsie bij een HCC is klein. Het aantal complicaties is kleiner dan 0.2 %. Mogelijke risico's zijn bloeding, arteriopoortale shunt of verspreiding in het naaldtraject. Het risico van naaldtrajectverspreiding wordt geschat tussen 0.6 en 5.1 %. In 2 studies wordt geen naaldtrajectverspreiding beschreven bij resp. 433 en 101 tumorbiopsieën. Bij onze biopsieën wordt gebruik gemaakt van speciale naalden met een extra beschermhoesje (standaard in het UMCG), die niet in contact komen met de tumor en verspreiding van tumorcellen tot een minimum beperken, zelfs als de naald (die de tumor binnengaat) tumorcellen bevat aan de buitenkant.

## Contactpersonen

### Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Postbus 300001  
9700 RB

NL

## Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Postbus 300001

9700 RB

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)

- Histologische bewezen en gedocumenteerd hepatocellulair carcinoom van de lever
- tot de lever beperkte metastasen ( $\leq 3$ ), toegankelijk voor RFA en/of resectie
- leeftijd  $\geq 18$
- WHO performance status 0-2
- adequate beenmerg, lever en nierfuncties
- vrijwillig ondertekend informed consent
- patiënten dienen in de follow te kunnen en behandeld te worden in het behandelcentrum
- patiënten moeten de Nederlandse taal beheersen en in staat zijn om het informed consent document te ondertekenen
- levensverwachting van tenminste 3 maanden

### Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- extrahepatische metastasen of intrahepatische metastasen niet toegankelijk voor

RFA/resectie

- CHILD C lever cirrhose
- patiënten met bewijs van of een voorgeschiedenis van een bloedingprobleem
- klinisch significant hartvaatliden
- aanwijzingen voor ernstige actieve infecties
- eerdere chemotherapie of biological behandeling voor gemetastaseerde ziekte
- eerdere radiotherapie in betrokken gebied
- grote chirurgie binnen 28 dagen voor start van de studie
- dementie of veranderlijke geestelijke status die het begrip en geven van informed consent in de weg staan
- zwangere of lacterende vrouwen. Seksueel actieve vruchtbare patiënten dienen effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling met Sunitinib
- Hersenmetastasen ( CT- scan niet vereist)
- behandeling met een ander proefmedicament binnen 30 dagen voor start van de studie
- eerdere allergische reactie op een immunoglobuline or immunoglobuline allergie

## Onderzoeksopzet

### Opzet

|                 |                         |
|-----------------|-------------------------|
| Fase onderzoek: | 2                       |
| Type:           | Interventie onderzoek   |
| Blinding:       | Open / niet geblindeerd |
| Controle:       | Geen controle groep     |
| Doel:           | Diagnostiek             |

### Deelname

|                       |                      |
|-----------------------|----------------------|
| Nederland             |                      |
| Status:               | Zal niet starten     |
| Aantal proefpersonen: | 15                   |
| Type:                 | Verwachte startdatum |

### In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |                   |
|-----------------|-------------------|
| Soort:          | Geneesmiddel      |
| Generieke naam: | 111In-Bevacizumab |
| Soort:          | Geneesmiddel      |
| Merknaam:       | Sutent            |

Generieke naam: Sunitinib  
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO  
Soort: Eerste indiening  
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

## 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        | EUCTR2008-002397-34-NL |
| Ander register | n.a.                   |
| CCMO           | NL23010.042.08         |