

MELAMAG Trial: SentiMAG Melanoom - Schildwachtklie biopsie met behulp van magnetische nanodeeltjes: Een prospectieve multicenter niet-gerandomiseerde klinische trial om een vergelijking te maken tussen sentinel node biopsie met gebruik van magnetische nanodeeltjes versus standaard techniek.

Gepubliceerd: 27-06-2013 Laatste bijgewerkt: 24-04-2024

Het voornaamste doel van de studie is om te bepalen of de detectierate van de nieuwe techniek (magnetische tracer en magnetometer) vergelijkbaar is met de detectierate van de gebruikelijke techniek (patent blauw en radio-isotoop; of alleen radio-...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Huidneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON41497

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MelaMag Multicenter Trial

Aandoening

- Huidneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

- Huid en onderhuids weefsel therapeutische verrichtingen

Synoniemen aandoening

1) Schildwachtklie metastasen in patiënten met een melanoom, 2) De aanwezigheid van kanker cellen in de schildwachtklie(en)

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: King's College London

Overige ondersteuning: Technology Strategy Board CR&D - Biomedical Catalyst: Feasibility Award

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: MRI, Schildwachtklie biopsie, SentiMag, Sienna+

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire eindresultaat: De schildwachtklie detectierate met de standaard techniek (patent blauwe kleurstof en radio-isotoop; of radio-isotoop alleen) en de nieuwe techniek (SentiMag en Sienna+).

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindresultaat: Morbiditeit als gevolg van schildwachtklie biopsie, waaronder lymfoedeem, gevoelloosheid, seroma (vloeistof in een orgaan of in weefsel als gevolg van operatie), verkleuring van de huid, stijfheid van de gewrichten, chronische pijn en locoregionaal recidief.

Eindresultaat van MRI subprotocol: Het evalueren van de nauwkeurigheid van MRI voor de lokalisatie van schildwachtklieën.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De MelaMag Multicenter Studie is voorafgegaan door een tweetal studies die eerder zijn uitgevoerd (zie paragraaf 1.3 en 1.4 in het protocol). De initiële pilot-studie is uitgevoerd door de Chief Investigator (Dr Michael Douek) in University College Hospital. Tien patiënten, waarbij borstkanker gediagnosticeerd was en die gepland stonden voor schildwachtklie biopsie, werden gerekruteerd voorafgaande aan de operatie. Deze patiënten kregen een radio-isotoop injectie en ondergingen lymfoscintigrafisch onderzoek een dag voorafgaand aan de operatie. Op de ochtend van de operatie werd op de MRI afdeling een Superparamagnetisch Ijzer Oxide (SPIO) tracer subcutaan geïnjecteerd (Endorem, Guerbet, Parijs). Er werd een dynamische MRI scan van de oksel gemaakt voor en na de injectie van de SPIO. In vijf van de zes patiënten konden de lymfatische banen en de schildwachtklie worden geïdentificeerd op de MRI scan (1 scan is mislukt door technische redenen).

Voorafgaand aan de operatie werd, nadat de patiënt algeheel verdoofd was, patent blauwe kleurstof (Guerbet, Parijs) intradermaal ingespoten. De schildwachtklieën werden gelokaliseerd met behulp van een gamma-probe en een magnetometer type I. Skin lokalisatie met magnetometer I en de gamma-probe waren identiek. Van 9 patiënten werden in totaal 19 schildwachtklieën verwijderd. Intra-operatieve lokalisatie met behulp van de gecombineerde techniek was succesvol in het opsporen van 19/19 (100%) klieën. Met alleen de magnetometer was de detectierate ook 19/19 (100%). Nadat de schildwachtklieën door de chirurg gevonden waren konden de meeste schildwachtklieën gemakkelijk herkend worden door de zwarte kleur (een gevolg van de SPIO depositie).

Na de pilot-studie werden een aantal problemen geïdentificeerd, waaronder de storende invloed van grote metalen voorwerpen, de vorm van de probe en de stabiliteit van het magnetische veld. Deze problemen werden verholpen en een tweede prototype werd ontwikkeld (prototype II). De Chief Investigator, inmiddels werkzaam in Guy's Hospital, rekruteerde 43 patiënten voor in de fase I/II trial. De algemene ex-vivo SentiMAG schildwachtklie detectierate bedroeg 86% (37/43 patiënten) en was hoger bij patiënten waarbij SPIO meer dan 1 uur voor de ingreep was geïnjecteerd (93%, 14/15 patiënten). Gegevens over de performance van de CE-gemarkeerde SentiMag prototype I en II waren vergelijkbaar en deze gegevens werden opgenomen in de aanvraag voor CE-goedkeuring. De eerste schildwachtklie biopsie met de CE-gemarkeerde SentiMag werd met succes uitgevoerd op 6 december 2010. De fase II trial waarin 176 borstkanker patiënten zijn geïnccludeerd in 6 ziekenhuizen; 5 ziekenhuizen in de UK en 1 in Nederland (MST) is nu bezig met publicatie. Naar aanleiding van de resultaten van de fase II trial in patiënten met borstkanker is er een een METC aanvraag ingediend om goedkeuring te krijgen om dezelfde techniek (Sienna+ en SentiMag) te gebruiken voor het detecteren van de schildwachtklie

in patiënten met een melanoom. Deze METC aanvraag is in Guy's Hospital al goedgekeurd.

Doel van het onderzoek

Het voornaamste doel van de studie is om te bepalen of de detectierate van de nieuwe techniek (magnetische tracer en magnetometer) vergelijkbaar is met de detectierate van de gebruikelijke techniek (patent blauw en radio-isotoop; of alleen radio-isotoop).

Het primaire doel van de pre-operatieve MRI scan is om de schildwachtklieren te lokaliseren. Het secundaire doel van de pre-operatieve MRI en de ex-vivo MRI scan is om te bepalen of een MRI scan gebruikt kan worden als betrouwbare, niet-invasieve methode om lymfklier metastasen in patiënten met een melanoom te identificeren.

Onderzoekopzet

De MelaMag Multicenter Studie is een fase II studie om te bepalen of een nieuwe techniek voor schildwachtklier detectie gelijkwaardig is aan de bestaande techniek. De studie is een internationale multicenter studie die in eerste instantie in 6 centra zal worden uitgevoerd (5 centra in de UK en 1 in Nederland - MST, Enschede). Aangezien het MST voor Nederland het enige ziekenhuis is waar de trial zal worden uitgevoerd dienen wij de trial in als een monocenter studie.

De studie wordt gecoördineerd door de Chief Investigator, Dr Michael Douek, vanuit King's College Londen (Guy's Hospital). In de Multicenter studie zullen in totaal 160 patiënten worden geïncludeerd. Elk deelnemend ziekenhuis wordt verzocht 30 patiënten te includeren. De multicenter studie wordt gesloten als er 160 volledige datasets zijn verkregen.

Patiënten krijgen een radio-isotoop injectie en een intradermale injectie met 0,5-2 mL Sienna+. De Sienna+ injectie kan worden gegeven tot 30 minuten voor de operatie. In de centradië deelnemen aan het MRI-subprotocol, zullen patiënten een pre-operatieve MRI-scan ondergaan voor en na injectie van Sienna+. De pre-operatieve MRI scan zal ook in het MST worden uitgevoerd. De kosten hiervoor worden volledig gedekt door de Universiteit Twente.

Intra-operatief krijgen de patiënten een intradermale injectie van patent blauw (Guerbet, Parijs). Alle klieren die met behulp van de gamma-probe of SentiMag gevonden worden, worden weggehaald. Klieren die blauw of zwart gekleurd zijn worden ook weggenomen. In de centra's die beschikking hebben over een hoge-resolutie MRI (9.4T of hoger) zal een ex-vivo MRI scan van de weggenomen klieren worden gemaakt. In Enschede zal geen ex-vivo MRI plaatsvinden. Op de Universiteit Twente zal van elke weggenomen klier de hoeveelheid ijzer bepaald worden met behulp van een magnetometer.

Alle weggenomen lymfeklieren zullen histopathologisch worden beoordeeld in het pathologielab. De histopathologische bevindingen worden vervolgens gerelateerd aan de schildwachtklier detectierate van de nieuwe techniek en de bestaande techniek.

Follow-up zal volgens lokaal geldend protocol plaatsvinden (7-14 dagen). Als aanvulling zal er gekeken worden of er verkleuring van de huid is opgetreden als gevolg van patent blauw en/of Sienna+ injectie. Tevens zal gekeken worden of andere bijwerkingen zijn opgetreden. Als verkleuring van de huid aanwezig is, zullen foto's genomen worden. Om het 30 dagen resultaat vast te leggen, moet er een follow-up CRF ingevuld worden, dit kan gedaan worden per telefoon. Verdere follow-up zal 3 maanden en 1 jaar na operatie plaatsvinden. Hierna zal de follow-up plaatsvinden in overeenstemming met het huidige, lokale beleid, voor een periode van 5 jaar na operatie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Voorafgaand aan de operatie zal een MRI scan worden gemaakt. De scan duurt in totaal ongeveer 60 minuten. Wanneer de patiënt gepositioneerd is in de scanner zal een eerste scan worden uitgevoerd. Na de eerste scan wordt 0,5-2 mL Sienna+ intradermaal dichtbij de tumor geïnjecteerd. Vervolgens wordt een tweede scan uitgevoerd. Het kan zo zijn dat er een extra scan moet worden gemaakt na 2 uur; hiervoor is geen extra injectie van Sienna+ nodig. De operatie zal worden uitgevoerd zoals reeds gepland door de chirurg. Als aanvulling op de normale patent blauw en radio-isotoop injectie wordt 0,5-2 mL Sienna+ intradermaal, dichtbij de tumor geïnjecteerd. Deze Sienna+ injectie is niet nodig indien de operatie binnen 24 uur na de MRI scan plaatsvindt. Tijdens de operatie worden de klieren gedetecteerd met de normale detector (gamma-probe), de magnetometer (SentiMag) en visueel (blauw en zwart-bruine kleur). De gedetecteerde klieren worden uitgesneden en vervolgens meegenomen naar de Universiteit van Twente. Daar wordt elke klier met een kwantitatieve magnetometer gemeten (dit om de hoeveelheid ijzer in de klier te bepalen). Na de meting met de magnetometer worden de klieren naar het pathologielab gestuurd voor verdere analyse (gebruikelijke procedure). De pathologische analyse is geen extra procedure die onderdeel uitmaakt van de studie.

Inschatting van belasting en risico

Zoals reeds vermeld in E9 is er een kans op het ontstaan van huidverkleuring (tatoeage) na de injectie van Sienna+. Echter, huidverkleuring is met name een probleem bij het gebruik van de patent blauwe kleurstof en niet bij het gebruik van een magnetische tracer. In eerdere studies (paragraaf 1.3 en 1.4 in het protocol) hebben we gebruik gemaakt van een magnetische tracer die vergelijkbaar is met Sienna+, genaamd Endorem. Injectie van Endorem resulteerde in een minimale verkleuring van de huid in slechts 6 van de 51 patiënten.

Een ander potentieel risico is het ontwikkelen van de bijwerkingen, zoals overgevoelighedsreacties (huiduitslag, jeuk en duizeligheid), na de injectie

van Sienna+. Echter, patiënten die een intraveneuze injectie kregen met Resovist (een magnetische tracer die sterk overeenkomt met Sienna+) in een aanzienlijk hogere dosis toonde slechts 1% van de gevallen bijwerkingen. In deze studie is de kans voor het ontwikkelen van bijwerkingen aanzienlijk lager, aangezien Sienna+ lokaal wordt geïnjecteerd in een aanzienlijk lagere dosis. Tevens zal een groot deel van de tracer operatief worden verwijderd op het moment dat de klieren worden weggesneden.

Sienna+ is getest en beoordeeld zoals gespecificeerd in EN 10993-1:2009 op basis van de opgegeven plaats van injectie. Sienna+ toonde geen ernstige schade na injectie.

De verkregen CE-markering van Sienna+ is een bewijs dat er, naast de kans op huidverkleuring (tatoeage), geen extra risico's voor de deelnemers zijn.

Contactpersonen

Publiek

King's College London

3rd floor Bermondsey Wing KCL, Guy's Hospital Great Maze Pond
London SE1 1UL
GB

Wetenschappelijk

King's College London

3rd floor Bermondsey Wing KCL, Guy's Hospital Great Maze Pond
London SE1 1UL
GB

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)

- Patiënten met primair cutaan melanoom gepland voor een poortwachterklier biopsie procedure en klinisch AJCC stadium IB-IIC zijn.
- Patiënten die beschikbaar zijn voor een follow-up van tenminste 12 maanden.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Intolerantie / overgevoeligheid voor ijzer of dextran verbindingen.
- Patiënten die geen / geen radio-isotoop ontvangen voor SLNB.
- Ijzerstapelingsziekte.
- Patiënten met een pacemaker of andere geïmplanteerde apparaten in de borstholte.
- Intolerantie of overgevoeligheid voor patentblauw (dit exclusie criterium geldt alleen voor centra waar patentblauw standaard gebruikt wordt).
- Patiënten die eerdere operatie hebben gehad aan de te verwachten drainerende lymfeklier velden.
- Patiënten met chirurgische littekens tussen de primaire biopsieplek en de drainerende lymfeklier veld(en) die de lymfedrainage kunnen veranderen.
- Patiënten met een reeds bestaande lymfoedeem op de primaire plaats van biopsie, ofwel primaire of secundaire.
- Patiënten die daarna gediagnosticeerd zijn met ziekte hoger dan stadium III (omdat we niet iedereen van te voren in een stadium kunnen indelen preoperatief voor SNB, kunnen er patiënten zijn die een stadium 4 ziekte hebben met grote positieve tumor die tijdens die door klinisch onderzoek niet eerder zijn gevonden).;Exclusiecriteria van MRI-subprotocol:
- De aanwezigheid van een elektronisch, magnetisch of mechanisch apparaat in het lichaam (bijvoorbeeld een cardioverter defibrillator, pacemaker, etc.)
- Metalen splinters in het oog.
- Ferromagnetisch clips in het centrale zenuwstelsel.
- Claustrofobie. ;MRI zou vermeden moeten worden als relatieve contraindicaties voor MRI aanwezig zijn: cochleaire implantaten, andere pacemakers, insuline pompen en zenuw stimulators, prosthethische hartkleppen, leid draden of soortgelijke draden in-situ.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	16-08-2013
Aantal proefpersonen:	30
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam:	Sienna+ en SentiMag
Registratie:	Geregistreerd voor gebruik zoals toegepast in onderzoek

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-06-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Twente (Enschede)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-02-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Twente (Enschede)

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	NL43706.044.13