

Een fase I/II studie om de veiligheid en haalbaarheid van twee-modaliteiten imaging met Indium-111-DOTA-labetuzumab-IRDye800CW in patienten met peritoneaal gemetastaseerd colorectaal carcinoom vast te stellen

Gepubliceerd: 13-06-2017 Laatste bijgewerkt: 16-04-2024

Primaire doelen: Het bepalen van de haalbaarheid, precisie en veiligheid van een pre-operatieve SPECT/CT scan en intraoperatieve fluorescente imaging na toediening van Indium-111-labetuzumab-IRDye800CW in patienten met peritonitis carcinomatosa van...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Peritoneale en retroperitoneale aandoeningen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON45898

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

De DuMoPEC studie

Aandoening

- Peritoneale en retroperitoneale aandoeningen
- Metastasen
- Maagdarmsstelsel therapeutische verrichtingen

Synoniemen aandoening

Peritoneaal gemetastaseerde dikkedarmkanker

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Radboud Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Beeld geleide chirurgie, CRS en HIPEC, Labetuzumab, Peritoneaal metastasen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het beoordelen van de haalbaarheid, precieze en veiligheid van een preoperatieve SPECT/CT en intraoperatieve fluorescentie imaging na toediening van Indium-111-labetuzumab-IRDye800CW in patienten met peritonitis carcinomatosa van colorectale origine die gepland zijn voor cytoreductieve chirurgie met hypertherme intraperitoneale chemotherapie.

Secundaire uitkomstmaten

Het beoordelen of er extra maligne peritoneale laesies zichtbaar gemaakt kunnen worden met fluorescentie imaging na (standaard) cytoreductieve chirurgie.

Het bepalen van de correlatie tussen localisatie van het dual gelabelde antilichaam en CEA expressie in tumor en gezond weefsel.

Het bepalen van de grove bloedklaring van Indium-111-labetuzumab-IRDye800CW in patienten die dit middel toegediend krijgen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Door behandeling met cytoreductieve chirurgie (CRS) en hypertherme intraperitoneale chemotherapie (HIPEC) kan overleving sterk verbeterd worden bij patiënten met peritonitis carcinomatosa van colo-rectale origine zonder overige metastasen. Echter zijn de conventionele imaging technieken die gebruikt worden niet sensitief en specifiek genoeg om pre-operatief een betrouwbare inschatting te maken van de intraperitoneale tumor load (prognostisch belangrijke factor). De enige manier om dit goed te weten te komen is door tijdens de operatie de intraperitoneale ruimte te inspecteren. Wanneer de tumor load te groot is, is de operatie (CRS en HIPEC) gecontraïndiceerd. Hierdoor krijgt ongeveer 13% van de patiënten een laparotomie van de processus xyphoideus tot os pubis, terwijl ze geen verdere behandeling krijgen. Door een verbetering van pre-operatieve imaging van het abdomen door middel van een indium-111-gelabeld antilichaam labetuzumab dat specifiek bindt aan CEA expresserende cellen (colorectaal carcinoom + metastasen) en SPECT/CT, zou in deze 13% van patiënten een onnodige zware ingreep kunnen worden voorkomen.

Ten tweede zijn tijdens de operatie vaak littekenweefsel of adhesies aanwezig in de peritoneale holte (door eerdere chirurgie). Hierdoor is het onderscheid tussen gezond en maligne weefsel soms moeilijk te maken. Met behulp van aan labetuzumab gekoppeld IRDye800CW (nabij infrarode kleurstof) en een fluorescentiecamera kan potentieel een duidelijker onderscheid gemaakt kunnen worden tussen gezond en maligne weefsel. Tevens kan er met een gammadetector globaal gezocht worden naar maligne laesies doordat er ook indium-111 aan labetuzumab gekoppeld wordt. Dit kan er voor zorgen dat er een preciezere resectie plaatsvindt van maligne weefsel (prognostisch gunstig).

Doel van het onderzoek

Primaire doelen: Het bepalen van de haalbaarheid, precisie en veiligheid van een pre-operatieve SPECT/CT scan en intraoperatieve fluorescente imaging na toediening van Indium-111-labetuzumab-IRDye800CW in patiënten met peritonitis carcinomatosa van colorectale origine die gepland zijn voor cytoreductieve chirurgie en HIPEC.

Secondaire doelen: Het bepalen of er extra maligne laesies (peritoneale metastasen) gezien kunnen worden met fluorescentie imaging ná de standaard cytoreductieve chirurgie. Bepalen of er een correlatie is tussen localisatie van het dual-labeled antilichaam en CEA expressie in tumor en gezond weefsel (immunohistochemie + fluorescentie van histologische preparaten). Tevens zal de grove klaring uit het bloed (over dagen) van ¹¹¹In-labetuzumab-IRDye800CW bepaald worden.

Onderzoeksopzet

De studie is een single centre, open label en single arm interventie studie. Patiënten ontvangen een enkele intraveneuze dosis ¹¹¹In-labetuzumab-IRDye800CW

(100 MBq). Een eiwit dosis schatting zal gedaan worden om de optimale dosis van het dual labeled antilichaam voor intraoperatieve dual modality imaging te bepalen. Hiertoe zullen de eerste 9 patiënten een enkele intraveneuze dosis van 2, 10 of 50 mg ¹¹¹In-labetuzumab-IRDye800CW (100 MBq krijgen. Er zullen vijf patiënten per dosisniveau worden geïncludeerd. Na het bepalen van de optimale dosis, zullen de 14 opvolgende patiënten de laagste dosis die nog optimale fluorescente image karakteristieken heeft toegediend krijgen.

Op dag 4 of 5 na antilichaam injectie zal er een SPECT/CT scan van thorax en abdomen gemaakt worden. Hierop zal de Peritoneale Kanker Index (PCI) gescoord worden door twee onafhankelijke nucleair geneeskundigen.

Eén of twee dagen na de scan zal de operatie plaatsvinden. Deze bestaat uit de standaard chirurgische resectie van intraperitoneale tumoren, uitgebreid met fluorescentie imaging en image-gestuurde chirurgie. Na het afronden van de standaard chirurgische resectie(s) zal de peritoneale holte onderzocht worden voor residu tumor weefsel met de fluorescentie camera. Extra gevonden laesies zouden naar beoordeling van de operateur, indien verdacht voor maligniteit, verwijderd kunnen worden. Hierna volgt de standaard HIPEC procedure. Na de operatie zullen de chirurgische preparaten microscopisch geanalyseerd worden, immunohistochemisch (CEA expressie) en dmv gamma counting om kwantitatief de uptake van het radiolabeled antibody te bepalen. Complicaties zullen bijgehouden worden en een schatting van de klaring van de tracer uit het bloed zal gebeuren door op verschillende (zo min mogelijk belastende) tijdpunten na injectie bloed af te nemen.

Inschatting van belasting en risico

De risico's die samenhangen met intraveneuze toediening van het antilichaam zijn erg klein. Radiogelabeled labetuzumab preparaten zijn al toegediend aan meer dan honderd patiënten met doses tot 100mg per patiënt zonder significante of klinisch relevante toxiciteit, alleen milde allergische reacties zijn opgetreden. Toxiciteit testen in ratten en muizen zijn gedaan met IRDye800CW en IRDye800CW gekoppelde antilichamen en er zijn geen adverse events geobserveerd. In niet humane primaten is een kleine toename in QTc-interval gezien na toediening van cetuximab-IRDye800CW. Dit is naar alle waarschijnlijkheid een cetuximab-gemedieerd effect en er is geen QTc-verlenging geobserveerd in klinische trials met IRDye800CW-geconjugeerd girentuximab of bevacizumab (momenteel meer dan 70 patienten in Radboudumc en UMC Groningen).

Injectie van het dual gelabelde antilichaam zal plaatsvinden ongeveer 7 dagen voor de operatie. De patient wordt hierbij en hierna gedurende 3 uur gemonitored (vitale parameters), tevens worden er 1x3ml en 1x 1ml bloodsamples genomen uit een intraveneuze catheter voor veiligheid en intraveneuze dosisberekening.

Patiënten zullen een thoraco-abdominale SPECT/CT scan krijgen (60min), 4-5 dagen na injectie van Indium-111-labetuzumab-IRDye800CW. Hierbij zullen drie 3ml blood monsters genomen worden om veiligheid(hemocytometrie, lever en nierfunctie en intraveneuze dosis te bepalen. De effectieve radiatie dosis van

een 100MBq indium-111 gelabeld IgG labetuzumab-IRDye800CW zal 22mSv zijn. Voor de chirurg is de totale berekende dosis 180 microSv per jaar (index jaardosis 0.18). Inachtgenomen dat de patient in de categorie gemetastaseerde ziekte valt, is de dosis acceptabel volgens de IRCP 62.

Op de dag van de operatie zal fluorescentie imaging gebruikt worden tijdens de operatie. Dit is geen extra risico of belasting voor de patient.

Image-guided chirurgie met gebruik van tumor-targeting dual label antilichamen zou oncologische chirurgie significant, maar bovendien ook klinisch relevant kunnen verbeteren, daarom is deze studie gerechtvaardigd.

Contactpersonen

Publiek

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein zuid 10
Nijmegen 6525GA
NL

Wetenschappelijk

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein zuid 10
Nijmegen 6525GA
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)

Klinische diagnose van peritonitis carcinomatosa van colorectale origine
Ingepland voor cytoreductieve chirurgie en HIPEC (curatief)
Leeftijd boven de 18 jaar
Getekend informed consent

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Een medische aandoening die naar opinie van de onderzoeker effect heeft op de klinische status van de patient.
Toediening van een radionuclide binnen 10 halfwaardetijden geleden tot het moment van inclusie in de studie.
Zwangerschap of het geven van borstvoeding.
Een Carcinoembryogeen antigen boven de 500ng per ml in het bloed.
Een primaire tumor die bewezen geen CEA tot expressie brengt (bewezen met immunohistochemie)

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 22-10-2018

Aantal proefpersonen: 29

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	111-indium-DOTA-labetuzumab-IRDye800CW
Generieke naam:	111-indium-DOTA-labetuzumab-IRDye800CW

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-06-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-12-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-12-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-11-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	EUCTR2016-001882-99-NL
CCMO	NL57505.091.16