

Onderzoek naar de schildwachtklieprocedure met Lymphoseek bij patiënten met kanker in de mond(keel)holte

Gepubliceerd: 02-05-2017 Laatste bijgewerkt: 13-04-2024

Het primaire doel van deze pilot studie is het evalueren van de farmacokinetiek van ^{99m}Tc-Tilmanocept (Lymphoseek). Dit wordt per patient vergeleken met de farmacokinetiek van ^{99m}Tc-Nanocoll. Overige vraagstellingen zijn: - Het vergelijken van het...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Hoofd en nek therapeutische verrichtingen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON47858

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Lymphoseek (^{99m}Tc-Tilmanocept)

Aandoening

- Hoofd en nek therapeutische verrichtingen

Synoniemen aandoening

lymfeklieruitzaaiing, Schildwachtklieprocedure

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: SpePharm AG - Norgine Ltd

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: lymfeklieren, lymfekliermetastasering, mondholletumoren, schildwachtklierprocedure

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat van deze pilot studie is de preoperatieve farmacokinetiek (klaring van de injectieplek en retentie in de schildwachtklier) voor zowel Lymphoseek als 99mTc-Nanocoll.

Secundaire uitkomstmaten

- Vergelijken van aantal lymfoscintigrafisch gedetecteerde schildwachtklieren met Lymphoseek en met Nanocoll per patient
- Verschil in aantal gedetecteerde klieren op de vroege scans (0-4uur) met het aantal gedetecteerde klieren op de late scan (20-26u) en dit ook vergelijken met histopathologische bevindingen van de uitgenomen klieren
- Verschil in ratio van de counts van de heetste klier tussen Lymphoseek en Nanocoll gerelateerd aan de primaire injectieplaats
- Verschil in pijntolerantie tussen beide tracers met betrekking tot de injectieplaats
- Vergelijken pathologische beoordeling van de geexcideerde lymfeklier, geïdentificeerd door Lymphoseek en Nanocoll
- Observeren van eventuele contralaterale drainagepatronen in gelateraliseerde tumoren bij zowel Lymphoseek en Nanocoll beeldvorming, met name bij een positieve schildwachtklier.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De schildwachtlier (SWK) procedure wordt momenteel in het UMC Utrecht toegepast bij patienten met een T1-T2 mondholletumor en een klinisch negatieve hals (cN0). Uit de literatuur blijkt dat er in deze patiëntenpopulatie sprake is van occulte lymfekliermetastasering in de hals van 30%. Dit is tevens één van de belangrijkste prognostische factoren. Echter, als al deze patienten een electieve halsklierdissectie (HKD) ondergaan, wordt 70% van de patienten overbehandeld. Kortom, betere, betrouwbaardere diagnostiek is nodig om deze patienten te selecteren voor een electieve HKD. Dit kan met de SWK procedure. Het SWK concept gaat ervan uit dat een tumor draineert op één of hooguit enkele lymfeklieren. Wanneer in deze lymfeklier geen metastase wordt aangetoond, zal dit ook niet het geval zijn in de rest van het lymfeklierpakket, echter wanneer er wel metastase is in deze schildwachtlier moet niet worden uitgesloten dat er meerdere lymfeklieren aangedaan zijn. Zodoende zal er na een negatieve SWK procedure een "wait and see" beleid worden gevolgd, echter bij een positieve SWK procedure zal patient in 2de termijn een additionele halsklierdissectie ondergaan. In de literatuur wordt voor de SWK procedure bij T1-T2 mondholletumoren een sensitiviteit beschreven wordt van 85-95% met hogere negatief voorspellende waardes. Echter, bij mondbodemtumoren is de procedure minder accuraat vergeleken met overige tumorlocaties in de mondholte. Eén van de redenen hiervoor is de nauwe relatie van de injectieplek van de radioactieve tracer en de schildwachtlier. Door de grote injectieplek worden met name de lymfeklieren in level 1 als het ware overstraald.

Lymphoseek is ten opzichte van de huidige tracer (99mTc-Nanocoll) een veel kleiner partikel waardoor het sneller draineert van de injectieplek. Tevens heeft het een hogere affiniteit voor de lymfeklieren (door binding aan CD206 op macrofagen) en wordt het dus beter opgenomen in de schildwachtlier. Een Amerikaanse studie, waarin wij in het protocol verwijzen (referentie 11; Agrawal et al. Ann Surg Oncol 2015; feb 11 (epub ahead of print)) toont in 80 patienten behandeld middels de SWK procedure met Lymphoseek als radioactieve tracer een vals negatieve waarde van slechts 2.56%.

In deze pilot studie willen wij de farmacokinetiek van Lymphoseek vergelijken met de farmacokinetiek van de routinematig gebruikte Nanocoll. Wanneer blijkt dat de farmacokinetiek van de Lymphoseek resulteert in gelijkwaardige beeldvorming, valt vermoedelijk de grootste winst te boeken bij de mondbodemtumoren. Voor verdere opzet en achtergrond verwijzen wij graag naar het protocol (blz 14-15, 18-20).

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van deze pilot studie is het evalueren van de farmacokinetiek van 99mTc-Tilmanocept (Lymphoseek). Dit wordt per patient vergeleken met de

farmacokinetiek van ^{99m}Tc -Nanocoll.

Overige vraagstellingen zijn:

- Het vergelijken van het aantal gedetecteerde SWKs bij Lymphoseek als tracer tegenover Nanocoll als tracer
- Aantal klieren gelokaliseerd op de twee verschillende tijdstippen (0-30 m postinjectie en 2-4 u postinjectie) van de scans bij beide tracers, het aantal klieren op de late scan (20-26u postinjectie) met de 2e tracer en deze bevindingen te correleren met de intraoperatieve bevindingen.
- Het verschil in ratio van de "counts" (mate van radioactiviteit) van de SWK gerelateerd aan de primaire tumor voor zowel Lymphoseek als Nanocoll vergelijken
- Pijnbeleving na injectie van Lymphoseek en Nanocoll; gescoord middels VAS score
- Pathologische beoordeling (SWK positief of negatief voor tumor) die zichtbaar waren bij respectievelijk Lymphoseek en Nanocoll
- Vergelijking van het aantal SWKs op de vroege scan (2-4uur) met het aantal op de late scan (22-26uur)
- Observeren van contralaterale drainage bij gelateraliseerde tumoren; vergelijking tussen Lymphoseek en Nanocoll, met name bij een positieve contralaterale SWK.

Onderzoeksopzet

Zoals in het protocol staat beschreven (blz 18-20) krijgen de eerste 10 patienten eerst de Lymphoseek injectie gevolgd door beeldvorming. Vervolgens zullen zij 4-11 dagen later de routine procedure ondergaan. Na 10 patienten wordt geevalueerd door een nucleair geneeskundige, onderzoeker en hoofd-halschirurg of de farmacokinetiek van de Lymphoseek resulteert in beeldvorming die ten minste gelijkwaardig is aan de routine beeldvorming. Is dit het geval, dan zullen de patienten 11-20 eerst de Nanocoll injectie krijgen (inclusief beeldvorming) en vervolgens zal de SWK procedure worden uitgevoerd met Lymphoseek voorafgaand aan de chirurgie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De proefpersonen 1-10 ontvangen eerst de Lymphoseek injectie waarna de beeldvorming (volgens SWK procedure protocol) plaatsvinden. 4-11 dagen na deze injectie ondergaan zij de routinematige SWK procedure (dus met Nanocoll als tracer + beeldvorming, waarna 1 dag later de chirurgische ingreep zal plaatsvinden). Na deze patienten wordt de beeldvorming tussen Lymphoseek en Nanocoll vergeleken door een nucleair geneeskundige, onderzoeker en chirurg. Wanneer gesteld kan worden dat de Lymphoseek ten minste gelijkwaardig is qua beeldvorming, worden proefpersonen 11-20 als volgt behandeld: eerst de Nanocoll injectie met de routinematige SWK beeldvorming, waarna 4-11 dagen na deze injectie de SWK procedure wordt uitgevoerd met Lymphoseek als radioactieve tracer. De rest van de SWK procedure blijft ongewijzigd.

Inschatting van belasting en risico

Door te participeren in dit onderzoek kan er bij patiënten hypothetisch gezien betere beeldvorming plaatsvinden. Door deze betere beeldvorming worden er mogelijk meer SWKs gevonden en is het tevens mogelijk om nauwkeuriger te opereren (met minder weefselschade). Zeker voor patiënten met een tumor in de mondbodem (zoals uitgelegd bij C4) lijkt de nieuwe tracer veelbelovend. Omdat wij in de eerste plaats slechts alleen de beeldvorming vergelijken (en de daadwerkelijke diagnostiek+operatie in principe routinematig blijft) is het voor de patient zeer onwaarschijnlijk dat er, behalve de extra injecties en de beeldvorming, verdere nadelige effecten aan deelname zullen zijn.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3508GA
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3508GA
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)

1. Getekend informed consent voor deelname
2. Diagnose van primair oraal plaveiselcelcarcinoom dat gelokaliseerd is in: mucosa van de lip, wangslimvlies, processus alveolaris inferior en superior, trigonum retromolare, mondbodem, palatum durum, mobiele tong, en is gestadieerd als T1-T2, N0, M0 volgens de TNM classificatie (appendix 3: TNM staging)
3. Klinische status van de lymfeklieren (cN0) is bevestigd met negatieve echogeleide cytologische punctie binnen 30 dagen voorafgaand aan de SWK procedure.
4. De tumor van de patient kan transoraal geexcideerd worden.
5. Patiënten met een eerdere maligniteit zijn toegestaan mits de patiënt voldoet aan de volgende criteria:
 - Patient heeft in opzet curatieve therapie ondergaan voor alle eerdere maligniteiten en heeft een laag risico voor een recidief
 - geen maligniteit in de laatste 5 jaar (uitgezonderd effectief behandeld basaalcelcarcinoom of plaveiselcelcarcinoom van de huid, carcinoma in situ van de cervix effectief behandeld met chirurgie of lobulair carcinoma in situ van de borst behandeld met chirurgie), en geen teken van recidief.
6. Patient is ouder dan 18 ten tijde van tekenen informed consent
7. Patient heeft een ECOG performance status van graad 0-2 (zie appendix 4: Performance status criteria).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Patient heeft een plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-hals gebied in de volgende anatomische regio's: niet-mobiele tong, oropharynx, nasopharynx, hypopharynx, larynx
2. Patient is zwanger of geeft borstvoeding
3. Patient is wilsonbekwaam
4. Patient heeft klinische of radiologische aanwijzingen voor gemetastaseerde ziekte in de regionale lymfeklieren
5. Patient heeft in het verleden een halsklierdissectie ondergaan, of andere grote letsels van de hals gehad waardoor chirurgie niet conform normaal kan worden uitgevoerd, of heeft radiotherapie op de hals gehad in het verleden.
6. Patient heeft deelgenomen aan andere nucleaire geneeskundige studies, waaronder het gebruik van 99mTechnetium, binnen 10 dagen (240uur) voor de injectie van de radioactieve tracer.
7. Patient krijgt op dit moment systemische cytotoxische chemotherapie
8. Patient participeert in een ander geneeskundig onderzoek, of heeft geparticipeerd binnen 30 dagen voor het geven van informed consent.

9. Patient gebruikt immunosuppressiva, anti-monocyttaire of immunomodulerende therapie

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	11-12-2017
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Lymphoseek
Generieke naam:	99mTechnetium-Tilmanocept
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	nanocoll
Generieke naam:	humaan albumine nanocolloid

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-05-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	02-08-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-08-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-09-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

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	EUCTR2017-000512-42-NL
CCMO	NL58099.041.17