

De detectie van kliermetastasen bij het papillair schildkliercarcinoom met behulp van EMI-137 en moleculaire fluorescentie geleide beeldvorming: een multicenter studie naar haalbaarheid en veiligheid.

Gepubliceerd: 06-12-2017 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Primair doel:- Het bepalen van de optimale dosis EMI-137 voor een adequate tumor-to-background ratio (TBR) in PTC kliermetastasen. Secundaire doelen:- Het verkrijgen van informatie over de veiligheid van de tracer door middel van het registreren van...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Schildklieraandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON48718

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Thyroid TARGET study

Aandoening

- Schildklieraandoeningen
- Endocriene neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
- Endocriene klieren therapeutische verrichtingen

Synoniemen aandoening

Papillair schildkliercarcinoom, schildklierkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: Healthy Aging UMCG / KWF Grant

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: cmet, fluorescentie, kanker, papillair schildklier carcinoom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Fluorescentie signaal niveaus gedefinieerd als Tumor-to-Background Ratio (TBR) afgeleid van PTC kliermetastasen en normaal weefsel.

Secundaire uitkomstmaten

- Aantal (ernstige) complicaties (SAE/AEs).
- Correlatie van ex vivo gemeten fluorescentiesignalen in PTC, kliermetastasen en normaal weefsel met andere biologische en moleculaire parameters (IHC).
- Macroscopische en real-time kwantificatie van het fluorescentie signaal van pathologisch bevestigd PTC, kliermetastasen en normaal weefsel zoals gemeten met de spectroscop (M/m³).
- Spreiding van EMI-137 in PTC, kliermetastasen en normaal weefsel zoals vastgesteld met SDS/PAGE en/of ELISA en/of fluorescentie microscopie.
- Vergelijking tussen de hoeveelheid van kliermetastasen gevonden met preparatieve imaging en de hoeveelheid kliermetastasen gevonden met behulp van fluorescentiesignalen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Bijna 50% van de patiënten met papillair schildkliercarcinoom (PTC) heeft lymfekliermetastasen in het centrale compartiment (CLNM). Deze metastasen zijn geassocieerd met een hoog risico op persisterende of recidief ziekte. Ongeveer 5 tot 20% van de patiënten ontwikkelt uiteindelijk locoregionaal recidief. Desalniettemin blijft een routinematige profylactische dissectie van het centrale compartiment controversieel (PCLND). De voorstanders van een PCLND stellen dat patiënten CLNM zonder deze ingreep een hoger risico hebben op recidief en dat een dissectie van het centrale compartiment in een later stadium met een 5-6 maal hoger risico op complicaties gepaard gaat. Als een PCLND wordt uitgevoerd bij patiënten waarbij preoperatief geen kliermetastasen zijn waargenomen blijkt postoperatief dat er in 50% van de gevallen toch sprake is van een pN1 stadium zonder dat dit de uiteindelijke overleving beïnvloed. Om een heroperatie te voorkomen zijn 20 PCLND*s nodig. Het aantal complicaties (hypoparathyreoïdie of schade aan de nervus recurrens) bij een PCLND is lager dan wanneer een technisch lastige re-exploratie moet worden verricht bij recidief PTC met een risico van 0.6% of 7.3-20% respectievelijk. Tegenstanders van een routinematige PCLND wijzen op het gebrek aan gerandomiseerde klinische trials en stellen dat er een onnodig risico complicaties is wanneer een PCLND wordt verricht bij pN0 patiënten. Het nationale protocol in Nederland adviseert op basis van een lage kwaliteit bewijslast om een dissectie van het centrale compartiment uit te voeren bij mannen van 45 jaar of ouder, grote of multifocale tumoren of extracapsulaire groei. Er is op dit moment geen geschikte diagnostische tool beschikbaar om de patiënten te selecteren die baat hebben bij een profylactische dissectie van het centrale compartiment. Moleculaire fluorescentie geleide beeldvorming (MFGI) is een potentieel diagnostisch hulpmiddel om dit probleem op te lossen. De toediening van een nabij infrarode (NIR) fluorescente tracer kan de nauwkeurigheid van de detectie van kanker en kliermetastasen mogelijk verbeteren met behulp van MFGI. Daarom hebben we gezocht naar een Good Medicinal Practice (GMP) geproduceerde NIR tracer die potentieel een hoge target-to-background (TBR) ratio heeft in PTC in tegenstelling tot normaal weefsel. De tyrosine proteïne kinase MET (c-Met) komt significant tot overexpressie op het eiwitniveau in PTC in vergelijking met normaal weefsel. Op basis hiervan denken we dat de GMP geproduceerde tracer EMI-137 (targeting c-MET, piek emissie rond 675 nm) mogelijk bruikbaar is voor de detectie van patiënten met PTC en kliermetastasen middels fluorescente beeldvorming. Ons doel is om te onderzoeken of de toediening van EMI-137 geschikt is om patiënten te selecteren die in aanmerking komen voor een CLND. Uiteindelijk willen we ook proberen of het mogelijk is om multifocaliteit, laterale kliermetastasen en resterend klierweefsel na thyroïdectomie te identificeren. Uiteindelijk is het doel dat dit zal bijdragen aan een afname van overbehandeling, morbiditeit en kosten terwijl dezelfde of een betere effectiviteit van de chirurgie wordt gehandhaafd met een laag risico op recidief en een toename van de kwaliteit van leven.

Doel van het onderzoek

Primair doel:

3 - De detectie van kliermetastasen bij het papillair schildkliercarcinoom met behul ... 30-05-2025

- Het bepalen van de optimale dosis EMI-137 voor een adequate tumor-to-background ratio (TBR) in PTC kliermetastasen.

Secundaire doelen:

- Het verkrijgen van informatie over de veiligheid van de tracer door middel van het registreren van integriteit van het conjugaat, bijwerkingen, complicaties (AE) ernstige bijwerkingen (SAE) en verdenking op onverwachte ernstige reacties (SUSAR).
- Het vaststellen van de haalbaarheid van ex vivo spectroscopiemetingen van PTC en kliermetastasen voor de kwantificatie van het fluorescentiesignaal van EMI-137.
- De correlatie en validatie van ex-vivo gedetecteerde fluorescentiesignalen histopathologie en immuunhistochemie.
- Evaluatie van de verdeling van EMI-137 op microscopisch niveau.
- Kwantificering van de sensitiviteit en specificiteit van EMI-137 voor PTC en kliermetastasen om een powerberekening te kunnen maken voor een toekomstige studie naar de diagnostische nauwkeurigheid van EMI-137 in PTC.
- Het correleren van de gecombineerde uitslagen van histopathologisch onderzoek, ex-vivo fluorescentie beeldvorming en preoperatieve beeldvorming.

Onderzoeksopzet

De studie is opgezet als een fase 1 studie voor patiënten met bevestigd PTC waarbij we het veiligheidsprofiel van de c-met tracer bepalen volgens de Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTC) 5.0 met behulp van een dosis escalatie studie. Daarnaast passen ex-vivo fluorescentie imaging toe (wit licht (WL), fluorescentie (FL) en overlap) in combinatie met spectroscopie van de schildklier, kliermetastasen en normaal weefsel. Het doel is om de dosis met de beste tumor-to-background verhouding in kliermetastasen te identificeren. Op basis van een eerdere NIR fluorescentie endoscopiestudie met EMI-137 starten we in deze studie met een klassiek 4x3 schema waarbij de doseringen van 0.045 mg/kg (n=3), 0.09 mg/kg (n=3), 0.13 mg/kg (n=3), en 0.18 mg/kg (n=3) mogelijk zijn. We starten met een dosis van 0.09 mg/kg, escaleren naar 0.13 mg/kg en eindigen met een dosis van 0.18 mg/kg. Een maximumconcentratie van 0.18 mg/kg wordt als bovengrens geaccepteerd, omdat patiënten met PTC een goede prognose hebben op de lange termijn. Nadat deze dosisgroepen compleet zijn wordt een interim analyse uitgevoerd om de TBR in kliermetastasen te berekenen en de veiligheid van de tracer te evalueren. De TBR wordt als volgt berekend. Een dosis limiterende toxiciteit (DLT) per groep wordt geaccepteerd. De TBR wordt als volgt berekend: (fluorescentie tumor)/ (fluorescentie omliggende weefsel). Als de dosisgroep met 0.09 mg/kg een uitstekende TBR heeft de-escaleren we naar een lagere dosis van 0.045 mg/kg om de TBR en toxiciteit te evalueren. Als de TBR tussen de geteste dosisgroepen niet significant verschilt bestaat de mogelijkheid om iedere dosisgroep aan te vullen met drie extra patiënten, waarna opnieuw een interim analyse volgt. Tot slot wordt de dosisgroep met de meest optimale TBR uitgebreid tot 10 patiënten om een dataset te verkrijgen waarmee we een betere uitspraak kunnen doen voor de vervolgstudie waarbij de

diagnostische nauwkeurigheid wordt getest. Als uit de tweede interim analyse blijkt dat twee dosisgroepen een vergelijkbare TBR blijken te hebben kunnen beide dosisgroepen worden uitgebreid tot een totaal van 10 patiënten per dosisgroep. Als de veiligheid onvoldoende is of in geen van de dosisgroepen een adequate TBR kan worden verkregen wordt de tracer afgedankt.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Tracer toediening: EMI-137 wordt 2 uur voor incisie toegediend via het infuus en patiënten worden gemonitord om eventuele bijwerkingen te kunnen waarnemen. In deze studie kunnen doseringen van 0.045, 0.09, 0.13 of 0.18 mg/kg worden gebruikt. Specimen gerelateerd studieprotocol: Het geexcideerde weefsel wordt histopathologisch onderzocht volgens de geldende protocollen voor klinisch oncologische zorg. Diagnose, omvang van de tumor, multifocaliteit, marges en histologische kenmerken voor klinische besluitvorming wordt door de patholoog verslagen. Daarnaast wordt ex vivo buiten de operatiekamer zowel fluorescente beeldvorming als spectroscopie verricht op het weefsel. Deze data wordt gerelateerd aan histopathologische data (H&E en aanvullende immunohistochemische kleuringen zoals c-MET) en de lokalisatie van de fluorescente laesies.

Inschatting van belasting en risico

Belasting van studiegebonden procedures voor de patiënt: 1) intraveneuze toediening van EMI-137.

Risico*s: Geen van de preklinische studies waarbij werd gekeken naar de toxiciteit en veiligheid van EMI-137 kon een ernstige complicatie ontdekken die relevant is voor de injectie van EMI-137 in mensen. Een mogelijke serieuze complicatie van de injectie van EMI-137 is een allergische en/of anafylactische reactie. Daarom is er altijd crash cart aanwezig met medicatie om een anafylactische reactie te couperen tijdens het toedienen van de injectie met EMI-137. Hierbij valt te vermelden dat in geen van de patiënten die tot nu toe is geïnjecteerd met EMI-137 een dergelijke reactie is waargenomen.

Voordeel: Patiënten hebben geen direct voordeel van deelname aan de studie. De chirurgische ingreep wordt gepland zoals gebruikelijk. Peroperatief worden geen besluiten gemaakt op basis van fluorescente beeldvorming. Het voordeel van deze studie zal zich uiten in de beoordeling van de veiligheid en de functionaliteit van EMI-137 voor het beoordelen van PTC en kliermetastasen. Tot slot wordt klinische ervaring opgedaan met het gebruik van fluorescent gelabelde stoffen in PTC. De resultaten van deze en soortgelijke studies zijn ten hoogste voordeling voor patiënten met een maligniteit in de toekomst.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9700 RB
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 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)

1. Leeftijd $\geq$ 18 jaar kan een mogelijke chirurgische interventie ondergaan.
2. Bethesda VI FNA uitslag van de schildklier of een FNA bewezen metastase van PTC (primair of recidief).
3. Gepland voor een centrale en/of laterale kleerdissectie met of zonder thyroïdectomie zoals overeengekomen in de multidisciplinaire bespreking van de schildklierwerkgroep.
4. WHO performance score van 0-2.
5. Getekend informed consent.
6. Wilsbekwaam persoon die geschikt is voor en mee wil doen aan procedures die de studie vereist.
7. Voor vruchtbare vrouwelijke patiënten (premenopauzaal zijn met intacte reproductieve organen of minder dan twee jaar postmenopauzaal):

- een negatieve zwangerschapstest voorafgaand aan injectie met tracer
- Bereid om te bevestigen dat zij en/of haar partner effectieve anticonceptie gebruiken gedurende deelname aan de trial en 3 maanden erna.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Zwangerschap of borstvoeding.
2. Gevorderde stadia van schildklierkanker die niet geschikt zijn voor chirurgische resectie.
3. Medische of psychiatrische condities die de patiënt beperken in zijn mogelijkheid om informed consent te geven.
4. Actief gebruik anti-kankermiddelen (chemotherapie, radiotherapie, vaccinaties, immunotherapie) in de drie maanden voorafgaand aan de periode van deelname aan de trial.
5. De patiënt is eerder geïncludeerd voor deze studie of heeft in de afgelopen maanden een injectie met een ander investigational medicinal product gehad.
6. Voorgeschiedenis met een myocardinfarct (MI), TIA, CVA, longembolie, ongecontroleerd obstructief hartfalen, significante leveraandoeningen, instabiele angina pectoris in de 6 maanden voorafgaand aan studiedeelname.
7. Iedere significante verandering in voorgeschreven of niet-voorgeschreven medicatie in de periode van 14 dagen en 1 dag voor toediening van het medicijn.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 20-06-2018

Aantal proefpersonen: 32

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-12-2017

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-02-2018

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-04-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Afgewezen

Datum: 13-04-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 31-05-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-06-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-03-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-10-2019

Soort: Amendement

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	EUCTR2017-003175-56-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03470259
CCMO	NL62817.042.17