

Radioactief gestuurde identificatie van lymfeklieruitzaaiingen tijdens prostaatkanker operaties

Gepubliceerd: 02-12-2019 Laatst bijgewerkt: 10-04-2024

Het primaire doel van dit onderzoek is het evalueren van de haalbaarheid/mogelijkheid (feasibility) van radio-ligand gestuurde operatieve verwijdering van lymfeklier metastasen bij prostaatkanker patiënten met hoge verdenking op lymfogene...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Nier- en urinewegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON50037

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

DETECT

Aandoening

- Nier- en urinewegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
- Nieren en urinewegen therapeutische verrichtingen

Synoniemen aandoening

Lymfeklier uitzaaiingen van prostaatkanker, lymfogene metastasen van prostaatkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Radboud Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Diagnostiek, Prostaatkanker, PSMA, radio-gestuurde operatie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomst van deze studie is de **feasibility** van radio-ligand (111In-PSMA-I&T) gestuurde PLND bij prostaatkanker patiënten. **Feasibility**, ofwel de haalbaarheid, is gedefinieerd als de mogelijkheid om intra-operatief de klieren te detecteren welke preoperatief op de PSMA-PET/CT geïdentificeerd zijn. Alvorens dit te onderzoeken zal in de eerste 5 patiënten een drempelwaarde (in absoluut dosistempo ten opzichte van de achtergrond activiteit) gedefinieerd worden. Postoperatieve PSMA-PET/CT zal als controle dienen voor eventueel achtergebleven positieve lymfeklieren.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomsten welke geanalyseerd zullen worden zijn:

- Bepalen van de accuraatheid van de radio-ligand gestuurde operatie vergeleken met pathologische resultaten (gouden standaard).
- De veiligheid van intraveneuze injectie van 111In-PSMA-I&T door registratie van SAE*s (%).
- De farmacokinetiek van 111In-PSMA-I&T gedefinieerd als de bloedklaring uitgedrukt in %/ID op 4 tijdstippen.
- Aantonen van een eventuele correlatie tussen dosistempo (gamma-probe) en grootte van de tumor (metastase).
- Aantonen van een eventuele correlatie tussen dosistempo (gamma-probe) en PSMA-kleuring in pathologische preparaten.

- Aantonen van een eventuele correlatie tussen dosistempo (gamma-probe) en SUV op PSMA-PET/CT.
- De mate van overeenkomstigheid tussen post operatieve nanoMRI en SPECT beelden met histopathologische resultaten.
- De mate van overeenkomstigheid tussen preoperatieve beeldvorming, intra-operatieve detectie en postoperatieve beeldvorming.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Patiënten met prostaatkanker overlijden doorgaans niet aan de primaire tumor zelf, maar aan de gevolgen van metastasering van de ziekte naar andere organen. In dit proces van metastasering zijn de lymfeklieren in het kleine bekken als eerste aangedaan. Het correct stadieren van de uitbereiding van de ziekte is van groot belang voor het therapeutisch beleid en de prognose voor de patiënt. Historisch gezien werden alle patiënten met enige vorm van metastasering als incurabel bestempeld. Onderzoek heeft echter aangetoond dat patiënten met een minimaal aantal kleine lymfeklier metastasen (oligometastasen) over het algemeen een betere prognose hebben dan patiënten met veel, grotere metastasen. Dit opent deuren voor een mogelijke curatieve opzet van de behandeling bij patiënten met alleen beperkte gemetastaseerde ziekte, bijvoorbeeld door middel van complete chirurgisch resectie of locoregionale radiotherapie. Alvorens dit te bereiken, is het allereerst van belang deze eerste vorm van metastasering te diagnosticeren en de aangedane klieren te identificeren. Het is gebleken dat conventionele beeldvormende technieken zoals CT-scans en MRI-scans beperkt zijn in het opsporen van gemetastaseerde ziekte. Om deze reden wordt de diagnose van (oligo-) metastase vaak pas na de lymfeklier dissectie gesteld. Binnen het Radboudumc worden daarom nieuwe, innovatieve beeldvormende technieken ingezet om voorafgaand aan de operatie het stadium van de ziekte beter in te schatten. De informatie verkregen uit deze modaliteiten kan de chirurg intra-operatief sturing geven. Het probleem waar in de klinische praktijk tegen aan wordt gelopen is het intra-operatief detecteren van de lymfeklieren die op deze preoperatieve beeldvorming als verdacht zijn aangemerkt. De lymfeklieren in het bekken liggen vaak diep ingebed in het vetweefsel tussen de organen en vitale anatomische structuren, waardoor deze vaak moeizaam te detecteren zijn. Dit leidt mogelijk tot (onbewuste) incomplete resectie van al het tumor weefsel, waardoor de kans op recidivering van de maligniteit toeneemt.

Het huidige onderzoek heeft als doel om deze intra-operatieve identificatie van lymfeklier metastasen te verbeteren. Hiervoor zal gebruik worden gemaakt van een tracer met een specifieke affiniteit voor Prostaat Specifiek Membraan Antigen (PSMA), een transmembraaneiwit wat met name voorkomt op prostaatkankercellen. Deze tracer (PSMA-I&T) wordt gelabeld met een radioactief isotoop van Indium (^{111}In). Op deze manier kunnen prostaatkanker cellen met behulp van een gammaprobe peroperatief geïdentificeerd worden.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van dit onderzoek is het evalueren van de haalbaarheid/mogelijkheid (feasibility) van radio-ligand gestuurde operatieve verwijdering van lymfeklier metastasen bij prostaatkanker patiënten met hoge verdenking op lymfogene metastasering, gebaseerd op preoperatieve beeldvorming.

Onderzoeksopzet

Deze studie is een prospectieve, niet gecontroleerde, open-label fase I/II studie. Patiënten bij wie prostaatkanker is gediagnosticeerd middels prostaatbiopten én bij wie een hoge verdenking op lymfekliermetastasering is vastgesteld op de PSMA-PET/CT-scan én in aanmerking komen voor Pelviene Lymfeklier Dissectie (PLND), komen in aanmerking voor deelname. Wanneer patiënten besluiten deel te nemen aan de studie zal tevens een nanoMRI-scan gemaakt worden, om de uitbereiding van de ziekte zo volledig mogelijk in kaart te brengen. 24 uur voorafgaande aan de geplande operatie zal de radioactieve tracer (^{111}In -PSMA-I&T) aan de patiënt toegediend worden. De PLND vindt plaats in het Canisius Wilhelmina Ziekenhuis (CWZ), in verband met bestaande afspraken/samenwerking tussen beide urologie afdelingen. Tijdens de operatie zal de operateur gebruik maken van een gamma-probe om de positieve lymfeklieren te detecteren. Wanneer de preparaten zijn uitgenomen, zal de tracer-accumulatie systematisch gemeten worden ten behoeve van een kwantitatieve analyse. Vervolgens zullen de weefselpreparaten gescand worden in de kleine-dieren SPECT-scanner en MRI. Na deze procedures zullen de klieren door de patholoog onderzocht worden op aanwezigheid van tumor weefsel (heersende gouden standaard). Gezien het gebruik van een nieuw geneesmiddel zal ook een veiligheidsanalyse gedaan worden middels registratie van SUSAR*s en bloed parameters. De farmacokinetiek zal beoordeeld worden in de vorm van bloedklaring (%/ID). Na de operatie worden patiënten volgens standaard zorgprotocollen vervolgd, waarbij elke drie maanden serum-PSA gemeten wordt. Het eerste controle bezoek (na drie maanden) wordt gecombineerd met een PSMA-PET/CT om de accuraatheid van de intra-operatieve detectie te beoordelen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Niet van toepassing.

Inschatting van belasting en risico

De belasting en risico*s voor proefpersonen zijn als volgt:

Blootstelling aan contrastmiddelen

Onderzoeksproduct

Radio-gestuurde chirurgie wordt uitgevoerd met het radioactief gelabelde PSMA ligand ¹¹¹In-PSMA-I&T. Dit product is een samenstelling van het radio-isotoop Indium-111 en het ligand PSMA-I&T. Dit is een nieuw product, voor het eerst geproduceerd in 2015 in München, Duitsland. Er is geen specifieke data met betrekking tot toxiciteit in mensen beschikbaar. Klinische studies met meer dan 30 mannen met prostaatkanker rapporteren geen ongewenste effecten toe te schrijven aan het middel. Er is echter wel preklinische en klinische veiligheidsdata beschikbaar met betrekking tot het PSMA-I&T ligand gelabeld met Gallium-68 en Lutetium-177. In deze studies werden geen ongewenste effecten gezien van toediening van het ligand.

Dit in acht nemend, samen met het feit dat de toegediende activiteit in studies met ¹⁷⁷Lu-PSMA-I&T vele malen hoger zijn dan de activiteit van indium studies, verwachten wij geen klinisch significante bijwerkingen van het product.

Zekerheidshalve zal echter een veiligheidsanalyse en farmacokinetiek van de tracer in deze studie onderzocht worden. Hiervoor zullen ongewenste effecten (adverse events), bloedwaarden (nierfunctie, leverfunctie enz.) en vitale parameters bijgehouden worden. Uit dosimetrie en biodistributie-studies blijkt dat de nieren de risico organen zijn. Zie ook Investigator*s Brochure ¹¹¹In-PSMA-I&T.

De relatieve stralingsbelasting van het onderzoek met dit contrastmiddel (150MBq) is berekend en gecorrigeerd voor de leeftijdscategorie komt deze neer op ongeveer 1,62mSv. Dit is vergelijkbaar met de stralingsdosis van andere veel gebruikte medische (beeldvormende) technieken binnen de nucleaire geneeskunde en wordt gezien als een acceptabele dosis volgens de International Commission on Radiological Protection (ICRP).

Niet-onderzoeksproduct: ferumoxtran-10 MRI

Alle deelnemers aan de studie zullen een nano-MRI scan ondergaan voorafgaand aan de operatie (PLND). Voor deze scan krijgen patiënten een intraveneuze injectie met ferumoxtran-10, 24 uur voorafgaand aan de scan. In het Radboudumc is veel ervaring met deze techniek. De lasten en risico*s voor de patiënt bestaan voornamelijk uit de mogelijke bijwerkingen van het contrastmiddel en het lange stil liggen in de MRI (ongeveer 1,5uur).

De bijwerkingen van het contrastmiddel worden uitgebreid besproken in het IB van ferumoxtran-10. Veiligheidsdata is gebaseerd op studies met in totaal 1663 patiënten en gezonde vrijwilligers. Bij vier-en-veertig patiënten (2,6%) werden ernstige voorvallen (SAE) gerapporteerd, waarvan slechts 7 mogelijk gerelateerd aan het contrastmiddel (geschat risico van 0,2-0,9%). Ernstige, mogelijk allergische bijwerkingen waren zeldzaam (0,4%). Deze reacties, inclusief

anafylactische shock, zijn maar zeer zeldzaam levensbedreigend en traden op onafhankelijk van de dosis van het contrastmiddel. In het onwaarschijnlijke geval dat een allergische reactie optreedt, zal altijd anti-anafylactische medicatie in de kamer aanwezig zijn.

Milde bijwerkingen van het contrastmiddel zijn gecorreleerd met de infusie snelheid. De meest voorkomende milde bijwerkingen zijn rugpijn (3%), hoofdpijn (2,5%) en overgevoelighedsreacties (tot 2,5%). Deze symptomen waren mild tot matig, kort (minder dan één uur na infusie) en reversibel. Door het verlagen van de infusiesnelheid kan de kans op deze bijwerkingen worden geminimaliseerd.

Niet-onderzoeksproduct: 18F/68Ga-PSMA-PET/CT

Tijdens de follow-up na de operatie zullen deelnemers een extra PSMA-PET/CT ondergaan. Met deze techniek is de afgelopen jaren veel ervaring opgedaan in de kliniek. Risico's welke gerelateerd zijn aan dit onderzoek bestaan met name uit de extra stralingsdosis welke patiënten ontvangen. De totale extra dosis voor deze scan is 3mSv (gecorrigeerd voor leeftijd van studiepopulatie). Dit is berekend voor gebruik van Fluor-18. Wanneer gebruik gemaakt wordt van Gallium-68 is de dosis lager. De relatieve stralingsdosis is vergelijkbaar met de stralingsdosis van andere veel gebruikte medische (beeldvormende) technieken binnen de nucleaire geneeskunde en wordt gezien als een acceptabele dosis volgens de International Commission on Radiological Protection (ICRP).

Totale stralenbelasting

De totale effectieve dosis (111In-PSMA-I&T en 18F/68Ga-PSMA-PET/CT) voor proefpersonen in de studie is berekend en bedraagt ongeveer 22 mSV. Gezien de leeftijd van de onderzoekspopulatie hoger is dan 50 jaar, is een detriment factor van 0,2 gebruik om hiervoor te corrigeren. De relatieve dosis is dus ongeveer 5mSv. Volgens de ICRP richtlijnen is de risico coefficient voor het optreden van stochastische effecten (fatale kanker) na blootstelling aan lage doses 5,5% per 1000mSv. Gezien dit gepaard gaat met uitgebreidere diagnostiek beschouwen we deze belasting acceptabel.

Extra ziekenhuisbezoeken

Ten opzichte van normale, protocollaire zorg zullen deelnemers 2 extra bezoeken aan het ziekenhuis brengen. De studiehandelingen zullen zoveel mogelijk gecombineerd worden om dit te bewerkstelligen. De onderzoekshandelingen vinden plaats in het Radboudumc voor alle patiënten op de twee dagen voorafgaand aan de geplande operatie. (De planning van) deze bezoeken zal geen vertraging opleveren voor de planning van de operatie. Na de operatie zullen alle extra ziekenhuisbezoeken gecombineerd worden met standaardbezoeken zoals opgenomen in de richtlijnen.

Invasieve metingen

Voor de veiligheids- en farmacokinetische analyses en toediening van contrastmiddelen zullen verschillende intraveneuze injecties moeten worden gedaan. Om de invasiviteit zo veel mogelijk te minimaliseren, zal waar mogelijk gebruik gemaakt worden van infuussystemen. In totaal krijgen patiënten 3 maal

een infuus (zowel voor injectie als bloedafname), 2 maal een intramusculaire injectie (bij nano-MRI protocol), eenmaal een venapunctie en eenmaal een intraveneuze injectie.

Overige mogelijke lasten

Tijdens de operatie zullen de chirurgen gebruik maken van een gamma-probe om tumor positieve lymfe klieren in het bekken te identificeren. Omdat dit een toevoeging is op de normale operatie procedure, zou dit de totale operatieduur (en daarmee anesthesie-duur) kunnen verlengen met tot op hoogst 15 minuten. Chirurgen en personeel op de operatiekamers zal worden geschoold in het gebruik van de apparatuur.

Mogelijke voordelen voor deelnemers

Deelnemers hebben geen direct voordeel van deelname.

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)

Histologisch bewezen kanker van de prostaat, gebaseerd op prostaatbipten.

Aanwezigheid van tenminste 1 positief aankleurende lymfeklier op de PSMA-PET/CT in het kleine bekken.

Patiënt staat op de wachtlijst voor robot-geassisteerde chirurgie (lymfeklier dissectie).

Patient komt volgens de institutionele richtlijnen in aanmerking voor chirurgie en heeft geen eerdere behandeling gehad in het kader van zijn prostaatkanker. (Eerdere prostaat kanker behandeling is gedefinieerd als radiotherapie op de prostaat en/of het bekken, hormonale behandeling zoals androgeen deprivatie therapie, prostaat brachytherapie, prostaat cryotherapie, high intensity focused ultrasound (HIFU) en/of prostaat electroporatie.)

Leeftijd boven 50 jaar.

Vrijwillig getekend informed consent voor deelname aan de studie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Geen detecteerbare laesie verdacht voor lymfeklier metastase op PSMA-PET/CT in het kleine bekken.

Patient komt niet in aanmerking voor chirurgie.

Eerdere bekken chirurgie welke geassocieerd was met pelviene lymfadenopathy.

Metastasering buiten het bekken.

Aanwezigheid van een ziekte of aandoening die volgens de behandelend arts niet samen gaat met deelname aan de studie.

Eerdere behandeling van prostaat kanker in vorm van chirurgie, Radio-, hormoon-, of chemo therapie.

Contra-indicatie voor MRI scan: claustrofobie, intracraniële clips, metalen in het oog, elektrische apparaten die niet geschikt zijn voor MRI.

Onvermogen om stil te liggen voor tenminste 60 minuten.

Contra-indicatie voor injectie van een van de te injecteren onderzoeksproducten.

Deelname aan een andere studie welke mogelijk interfereert met de resultaten.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	28-08-2020
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	F-18-PSMA-1007
Generieke naam:	F-18-PSMA-1007
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Ga-68-PSMA-HBED-CC
Generieke naam:	Ga-68-PSMA-HBED-CC
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	In-111-PSMA-I&T
Generieke naam:	In-111-PSMA-I&T

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-12-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	13-01-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-06-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-02-2021
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	EUCTR2019-003284-21-NL
CCMO	NL71151.091.19