

Eierstokkanker beter zichtbaar maken met [18F]fluoro-PEG-folaat PET/CT scan

Gepubliceerd: 22-02-2021 Laatste bijgewerkt: 08-04-2024

1. Om de veiligheid, tolerantie en farmacokinetiek van de [18F]fluoro-PEG-folaat PET tracer na te gaan
2. Om de sensitiviteit en specificiteit van een [18F]fluoro-PEG-folaat PET/CT scan voor de preoperatieve detectie van intra-abdominale metastasen...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Ovarium- en eileideraandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON52813

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Eierstokkanker beter zichtbaar met [18F]fluoro-PEG-folaat PET/CT scan

Aandoening

- Ovarium- en eileideraandoeningen

Synoniemen aandoening

Epitheliaal ovariumcarcinoom; eierstokkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Bontius Stichting (vermogensfondsen)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Eierstokkanker, PET/CT, Preoperatieve beoordeling van uitgebreidheid van de

ziekte, Tumor-specifieke moleculaire beeldvorming

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire doelstelling van het onderzoek is om de veiligheid, tolerantie en farmacokinetiek van de [18F]fluoro-PEG-folaat tracer na te gaan. Om de tolerantie te beoordelen zullen de vitale parameters (bloeddruk (mmHg), hartfrequentie (spm), perifere zuurstofsaturatie, ademhalingsfrequentie, temperatuur iedere 15 minuten worden bepaald vanaf het moment van toediening tot twee uur nadien. Ook zal een ECG (PR, QRS, QT) worden verricht. Daarnaast zullen (ernstige) bijwerkingen en medicatiegebruik tijdens de studieperiode (gedefinieerd als tot zes weken na de toediening van de [18F]fluoro-PEG-folaat tracer) worden gerapporteerd.

Bovendien zal de farmacokinetiek worden bepaald. Bloedafnamen zullen worden verricht om de arteriële inputcurve te bepalen en te kalibreren en deze te corrigeren voor de plasma-tot-volbloed ratio en gelabelde eiwitbindingsfracties, waardoor een voor gebonden eiwitten gecorrigeerde arteriële plasma input functie kan worden vastgesteld. Volledige kinetische kwantitatieve analyse zal worden verricht, waarbij gebruik zal worden gemaakt van 1-weefsel en irreversibele en reversibele 2-weefsel compartimentmodellen, waarbij in alle gevallen ook een bloedvolume fractie parameter wordt bepaald bestaande uit volledige bloedactiviteit. Farmacokinetische parameters zullen worden bepaald, zoals de volumedistributie (VT). Verder zullen verscheidene vereenvoudigde opname metrieken worden afgeleid, zoals enkele semi-kwantitatieve parameters (gestandaardiseerde opname waarden (SUV)). Op die

manier zullen we in staat zijn om te bepalen welk model het beste de farmacokinetica van de radiotracer beschrijft en welke vereenvoudigde en/of semi-kwantitatieve parameter het beste correleert met accurate kwantificatie van [18F]fluoro-PEG-folaat opname op PET/CT scans van het hele lichaam.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire doelstelling van het onderzoek is om de sensitiviteit en specificiteit van de [18F]fluoro-PEG-folaat PET/CT scan voor het opsporen van uitzaaiingen van eierstokkanker na te gaan. Dit zal zowel kwalitatief als kwantitatief door twee onafhankelijk nucleair geneeskundigen worden bepaald met behulp van de Peritoneal Cancer Index (PCIPET/CT). De PCI duidt de aanwezigheid van grote (> 5 cm), gematigde (0.5-5 cm), kleine (<0.5 cm) of geen betrokkenheid aan in 13 abdominale regio's. De beoordeling van paraaortale en pelviene lymfeklieren is niet opgenomen in de PCI, maar zal worden toegevoegd aan het case report form (CRF). Semi-kwantitatieve parameters zullen worden verkregen door semi-geautomatiseerde tumorsegmentatie gebaseerd op bijvoorbeeld een drempelwaarde methode. Interessegebieden zullen worden aangewezen door een onderzoeker die geblindeerd is voor de immunohistochemische resultaten. Daarnaast zal de routinematig verkregen CT-scan onafhankelijk door twee radiologen worden gescoord, waarbij zij eveneens gebruik maken van de PCI (PCICT). Preoperatieve PET-positieve laesies en bevindingen op de routinematig verkregen CT scan zullen worden vergeleken op basis van de PCI en op een per-laesie gebaseerde analyse. Postoperatieve histologische bevindingen zullen worden beschouwd als de gouden standaard voor de aanwezigheid, omvang en lokalisatie van uitzaaiingen. Beeldsignaal en histologisch bewezen maligniteit

zullen worden gescoord als een dichotome variabele (ja/nee, 2x2 tabel). Het aantal daadwerkelijk positieve, daadwerkelijk negatieve, fout-positieve en fout-negatieve laesies zal worden bepaald. Indien haalbaar, zullen hele weefselcoupes worden verkregen om de immunohistochemische FR expressie te correleren aan de opname van [18F]fluoro-PEG-folaat in de primaire tumor zoals zichtbaar op de folaat-PET/CT beelden ter extra validatie van de [18F]fluoro-PEG-folaat tracer. De sensitiviteit is gedefinieerd als de proportie van [18F]fluoro-PEG-folaat PET positieve laesies ten opzichte van het totale aantal histologisch bewezen eierstokkanker laesies (met een 95% betrouwbaarheidsinterval). De specificiteit is gedefinieerd als de proportie van [18F]fluoro-PEG-folaat PET negatieve laesies ten opzichte van het totale aantal tumor-negatieve laesies (met een 95% betrouwbaarheidsinterval). De lokatie en omvang van deze laesies zal hierin worden meegenomen. De positief voorspellende waarde (PPV), negatief voorspellende waarde (NPV) en diagnostische accuratesse zullen worden berekend voor zover dit in deze kleine onderzoekspopulatie mogelijk is.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Eierstokkanker is de meest voorkomende doodsoorzaak onder de gynaecologische kankersoorten in ontwikkelde landen. De belangrijkste factor voor de prognose van gevorderd stadium eierstokkanker is de volledigheid van de debulkingsoperatie. Hierbij geldt: hoe completer de kanker wordt verwijderd, hoe beter de overleving.

De kans op een succesvolle debulkingsoperatie is sterk afhankelijk van de uitgebreidheid van de ziekte. Een CT-scan is de standaardprocedure om de uitgebreidheid van de ziekte te bepalen. Helaas geeft een CT-scan vaak een

onderschatting, waardoor 33-39% van de patiënten een zinloze operatie ondergaat.

Dit project richt zich op het specifiek zichtbaar maken van eierstokkanker door de toepassing van gelabeld vitamine B9/B11, oftewel folaat. Folaat bindt na toediening in de bloedbaan aan de folaat receptor (FR). FR is in hoge mate aanwezig op eierstokkankercellen en meestal afwezig op het omliggende gezonde weefsel. Ons eerdere onderzoek liet zien dat door het gebruik van een fluorescente folaat analoog en een speciaal ontwikkelde camera tijdens een debulkingsoperatie 29% meer kwaadaardige laesies konden worden gezien.

Dit onderzoek heeft uiteindelijk tot doel om na te gaan of we met een folaat-PET/CT scan, waarbij folaat gekoppeld is aan een radioactief isotoop (¹⁸F), de uitgebreidheid van de ziekte voorafgaande aan de operatie beter kunnen inschatten. Een eerste stap in deze richting is om de veiligheid, tolerantie, biodistributie, sensitiviteit en specificiteit van de folaat-PET tracer voor de detectie van uitzaaiingen van eierstokkanker te bepalen.

Doel van het onderzoek

1. Om de veiligheid, tolerantie en farmacokinetiek van de [¹⁸F]fluoro-PEG-folaat PET tracer na te gaan
2. Om de sensitiviteit en specificiteit van een [¹⁸F]fluoro-PEG-folaat PET/CT scan voor de preoperatieve detectie van intra-abdominale metastasen te bepalen bij patiënten met gevorderd stadium eierstokkanker

Onderzoeksopzet

Er zal een fase I studie worden verricht. Een exacte steekproefgrootte is niet van toepassing op deze studie. In totaal zullen 15 patiënten met gevorderd stadium eierstokkanker die een debulkingsoperatie ondergaan worden geïnccludeerd. Dit aantal is haalbaar, aangezien jaarlijks twaalf tot vijftien patiënten met een gevorderd stadium eierstokkanker een debulkingsoperatie ondergaan.

Na inclusie zal 185 MBq [¹⁸F]fluoro-PEG-folaat intraveneus worden toegediend. Direct na toediening zal een folaat-PET/CT scan worden gemaakt. Tijdens de PET/CT scan zullen negentien arteriële bloedafnamen (totaal 97 mL) worden afgenomen voor farmacokinetische analyse. Vitale functies zullen worden gemeten. PET afbeeldingen zullen onafhankelijk worden gescoord door twee nucleair geneeskundigen aan de hand van de Peritoneal Cancer Index (PCIPET/CT). De PCI duidt de aanwezigheid van grote (> 5 cm), gematigde (0.5-5 cm), kleine (<0.5 cm) of geen betrokkenheid aan in 13 abdominale regio's. De beoordeling van paraaortale en pelviene lymfeklieren is niet opgenomen in de PCI, maar zal worden toegevoegd aan het case report form (CRF). De conventionele CT scan die tijdens het diagnostisch proces is verricht zal onafhankelijk worden gescoord

door twee radiologen, die eveneens de PCI (PCICT) zullen hanteren. Binnen drie weken na het maken van de folaat-PET/CT zullen patiënten een debulkingsoperatie ondergaan. Tijdens de operatie zullen de gynaecoloog-oncologen de PCI (PCIchirurgie) bepalen zonder kennis van de bevindingen op de folaat-PET/CT scan. De resultaten van de PET/CT zullen worden gepresenteerd na inspectie bij de laparotomie, maar voordat wordt aangevangen met de debulkingsoperatie om de mogelijkheid voor een *tweede inspectie* te waarborgen. De verdachte laesies op de folaat-PET/CT zullen worden geïdentificeerd en aangegeven op de CRF. De PET-positieve laesies die noch worden gedetecteerd op de conventionele CT scan noch na inspectie bij de laparotomie zullen in situ blijven. Deze niet-verwijderde PET-positieve laesies zullen op de CRF worden aangeduid als klinisch verdacht voor maligniteit (ja/nee). Alle laesies die op basis van de conventionele CT-scan en tijdens de debulkingsoperatie verdacht lijken voor maligniteit, worden verwijderd, indien haalbaar (standaard zorg). Deze uitgenomen verdachte laesies worden op de CRF aangeduid als PET positief (ja/nee). De verwijderde laesies worden vervolgens beoordeeld op tumor status door een patholoog gespecialiseerd in gynaecologische oncologie. Immunohistochemische kleuringen zullen worden verricht om de expressie van FR te bepalen. Folaat-PET/CT resultaten zullen worden vergeleken met postoperatieve histopathologische bevindingen (gouden standaard; indien van toepassing) en de vooraf routinematig verkregen conventionele CT scan.

Onderzoeksproduct en/of interventie

- Een medische keuring inclusief ECG voorafgaande aan de folaat-PET/CT scan
- Toediening van het onderzoeksmiddel [18F]fluoro-PEG-folaat via een infuus vlak voor de folaat-PET/CT scan
- Eventueel een ascitesdrainage, indien sprake is van teveel buikvocht
- De uitvoering van de folaat-PET scan
- Een extra infuus voor bloedafnames (in totaal maximaal 108 mL) plus een ECG na het verrichten van de folaat-PET/CT scan
- Een kort (telefoon)gesprek twee en zes weken na de folaat-PET/CT scan

Inschatting van belasting en risico

Patiënten die deelnamen aan dit onderzoek zullen een PET/CT scan ondergaan en dus worden blootgesteld aan radioactieve straling. Hoewel de te onderzoeken tracer al is toegepast bij mensen is het mogelijk dat nog onbekende bijwerkingen zullen optreden. Voor een complete farmacokinetische analyse zal een arteriële bloedafname (97 mL) worden verricht. De belasting voor dit onderzoek is acceptabel, aangezien deze uit één bezoek, tweemaal een electrocardiogram (ECG) en extra bloedafname (totaal maximaal 108 mL) bestaat. Het risico dat met deelname aan dit onderzoek gepaard gaat, wordt als relatief laag ingeschat.

Contactpersonen

Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333 ZA
NL

Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333 ZA
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)

Patiënten met radiologisch FIGO stadium IIIB/IIIC eierstokkanker op basis van de conventionele CT-scan die

- een primaire debulkingsoperatie zullen ondergaan en
 - a) bij wie eierstokkanker histologisch bewezen is, of
 - b) bij wie cytologisch verdenking bestaat op eierstokkanker en een serum CA125/CEA > 25 is aangetoond
- of
- behandeld zullen worden met neoadjuvante chemotherapie (NACT) en die een

interval debulkingsoperatie zullen ondergaan en

a) bij wie eierstokkanker histologisch bewezen is, of

b) bij wie cytologisch verdenking bestaat op eierstokkanker en een serum CA125/CEA > 25 was aangetoond voorafgaande aan NACT

c) en met een radiologisch FIGO stadium IIIB/IIIC EOC gebaseerd op de CT scan gemaakt in het kader van responseevaluatie na NACT.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Vrouwen jonger dan de leeftijd van 30 jaar (in overeenstemming met de richtlijn van de Nederlandse Commissie voor Stralingsdosimetrie, aangezien de totale stralingsbelasting 7.2 mSv zal zijn)
2. Patiënten die eerder een primaire laparotomie ondergingen en bij wie peroperatief een complete of optimale debulking niet haalbaar werd geacht.
3. Contraindicatie voor PET (zwangerschap, lactatie of ernstige claustrofobie)
4. Thrombocytopenie (thrombocyten < $100 \times 10^9/L$) en/of INR > 2
5. Verminderde nierfunctie (gedefinieerd als eGFR < 50 mL/1.73 m²)
6. Verminderde leverfunctie (ALAT, ASAT of totaal bilirubine > 3x de bovengrens van normaal)
7. Klinisch significante afwijkingen op het ECG en/of klinische laboratoriumwaarden
8. Onvermogen om op de rug te liggen gedurende het PET/CT onderzoek (~110 minuten)
9. Patiënten met een gelijktijdige maligniteit of conditie die naar inzicht van de onderzoekers de gezondheidsstatus van de patiënte kan beïnvloeden
10. Patiënten die zich niet aan de studieprocedures houden
11. Patiënten die geen toestemming voor het onderzoek verlenen

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 21-09-2021
Aantal proefpersonen: 15
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: [18F]fluoro-PEG-folaat
Generieke naam: [18F]fluoro-PEG-folaat

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 22-02-2021
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 20-05-2021
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 02-06-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 30-06-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 08-12-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 03-02-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

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	EUCTR2020-000112-29-NL
CCMO	NL72618.058.20