

Gerichtere behandeling van leveruitzaaiingen bij patiënten met neuroendocriene tumoren: behandeling met Lutetium in de leverslagader

Gepubliceerd: 25-06-2018 Laatste bijgewerkt: 04-01-2025

De intrahepatische biodistributie van intra-arterieel toegediend ^{177}Lu -dotatate onderzoeken bij patiënten met NET met levermetastasen. Ons hoofddoel is het evalueren of er een verschil is in tumor-to-non-tumor activiteit ratio op SPECT/CT tussen de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON49314

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

LUTIA

Aandoening

- Overige aandoening
- Maagdarmsstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG
- Metastasen

Synoniemen aandoening

leveruitzaaiingen, neuroendocriene kanker

Aandoening

neuroendocriene tumoren (graad I&II)

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Advanced Accelerator Applications

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: intra-arterieel, levermetastasen, Lutetium, neuroendocriene tumoren

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Evalueren of er een verschil is in T/N ratio tussen de linker en rechter leverhelft op SPECT/CT na behandeling. Het primaire eindpunt wordt geëvalueerd na de eerste behandelcyclus.

Secundaire uitkomstmaten

- Is er een verschil in absolute dosis op het gezonde leverweefsel en levertumoren op SPECT/CT tussen de intraveneus en intra-arterieel behandelde leverkwab?
- Is er een verschil in tumorrespons tussen de intraveneus en intra-arterieel behandelde leverkwab?
- Is er een dosis-respons relatie?
- Is er verhoogde toxiciteit na de intra-arteriele toediening in vergelijking met historische controles?
- Is er voldoende Lutetium-177-dotatate uptake in de extra-hepatische laesies?
- Is er voldoende uptake in de contralaterale leverkwab, in vergelijking met historische controles?
- Is er verschil in nier-uptake van lutetium-177-dotatate tussen de

intra-arterieel behandelde patiënten en een historische controle groep?

- Is er verschil in T/N ratio op tussen verschillende tijdstippen na toediening?

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De meerderheid van de patiënten met neuroendocriene tumoren (NET) presenteren zich met levermetastasen. Deze patiënten hebben een slechtere prognose en lagere kwaliteit van leven.

De standaard behandeling voor deze patiënten is momenteel intraveneus toegediende aan somatostatine-gebonden radionuclides (Lutetium-77-dotatate). Deze behandeling leidt tot een betere tumor respons en betere progressie vrije overleving. Echter blijven levermetastasen de morbiditeit en mortaliteit negatief beïnvloeden. Patiënten met levermetastasen hebben een slechtere prognose en overall survival na behandeling met ¹⁷⁷Lu-dotatate dan patiënten zonder levermetastasen.

Doel van het onderzoek

De intrahepatische biodistributie van intra-arterieel toegediend ¹⁷⁷Lu-dotatate onderzoeken bij patiënten met NET met levermetastasen. Ons hoofddoel is het evalueren of er een verschil is in tumor-to-non-tumor activiteit ratio op SPECT/CT tussen de selectief behandelde leverhelft en de intraveneus behandelde leverhelft (behandeld door second pass).

Onderzoeksopzet

Multicenter, interventionele, blok-gerandomiseerde fase 2 studie. We maken gebruik van een intrapatiënt controle, waarbij het ¹⁷⁷Lu-dotatate selectief of in de linkerleverhelft of de rechterleverhelft, gerandomiseerd, wordt toegediend. Hierdoor is elke patiënt zijn eigen controle: de ene intra-arterieel behandelde leverhelft kan met de andere intraveneus behandelde helft vergeleken worden. De intraveneus behandelde helft en primaire tumoren zullen het ¹⁷⁷Lu-dotatate ontvangen middels het second pass effect. Een gedeelte van de geïncludeerde patiënten zal op meerdere tijdstippen een SPECT/CT met planaire scintigrafie ondergaan na toediening, om hiermee vergelijking van uptake ratio's op verschillende tijdstippen mogelijk te maken. Daarmee kan de gemiddelde geabsorbeerde dosis in tumor- en gezond leverweefsel berekend worden. Planaire scintigrafie maakt analyse van de farmacokinetiek in extra-hepatische tumoren mogelijk.

In deze substudie krijgen patiënten in totaal vier SPECT/CT*s en vier planaire scintigrafieën na toediening. De tijdstippen zijn *-1, 4-5, 24±3 en 168±24 uur na toediening van 177Lu-dotatate. Elke patiënt die geïnccludeerd wordt in de studie, is ook een potentiële kandidaat voor de substudie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De behandeling wordt gerandomiseerd tussen selectieve toediening van 177Lu-dotatate in of de linker of rechter arterie hepatica (4 cycli van 7.4 GBq).

Inschatting van belasting en risico

Net als de standaard intraveneuze behandeling met 177Lu-dotatate zijn er vier behandelcycli. Tijdens elke cyclus worden patiënten gedurende 1 nacht opgenomen en ondergaan ze lichamelijk onderzoek, labafname, angiografie met toediening van 177Lu-dotatate en beeldvorming. De extra risico*s door deelname bestaan uit de standaard risico*s van een angiografie (hematoom, infectie). Er worden geen extra risico*s verwacht door de behandeling zelf (nausea en vomitus).

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584 CX
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584 CX
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)

- Schriftelijk informed consent.
- Mannen en vrouwen, 18 jaar of ouder.
- Inoperabel, histologisch bewezen neuroendocriene tumor met indicatie voor lutetium-177-dotatate therapie.
- Goed gedifferentieerde neuroendocriene tumor met een Ki67-index $\leq 20\%$ en een mitotische telling van ≤ 20 .
- Somatostatine-receptor positieve laesies, aangetoond d.m.v. somatostatine-receptor beeldvorming.
- Levensverwachting ≥ 6 maanden.
- ECOG performance score 0-1.
- Levermetastasen, met minimaal 1 laesie ≥ 3 cm (op beeldvorming) in de linker- en rechterleverkwab.
- Excessieve leverziekte, gedefinieerd als $\geq 25\%$ tumor load
- Patiënt mag, maar hoeft geen extrahepatische ziekte te hebben.
- Klinisch of radiologisch progressieve ziekte.
- Negatieve zwangerschapstest (vrouwen in vruchtbare leeftijd).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Eerdere radio-embolisatie, chemo-embolisatie of bland embolisatie, óf chirurgie of RFA binnen 12 weken voor randomisatie.
- Eerdere radiotherapie (EBRT) op de lever.
- Interferonen, Everolimus of andere systemische therapie binnen 4 weken voor randomisatie.
- Patienten die kort-werkende Octreotide krijgen die niet gestopt kunnen worden 24u voor en 24u na toediening van lutetium-177-dotatate of patienten met lang-werkende octreotide (LAR) die niet gestaakt kunnen worden gedurende 4 weken voor toediening, tenzij de tumor-uptake in de target laesies op beeldvorming nog minstens zoveel opnemen als de gezonde

lever.

- Toxiciteit bij voorgaande therapie ernstiger dan NCI CTCAE (v 4.03) grade 2.
- Bilirubine > upper limit of normal, albumine <3.0 g/dL.
- GFR <50 ml/min.
- Hb <5.5 mmol/L; Leucocyten <3x10⁹/L; thrombocyten <100x10⁹/L bij baseline; voor behandeling 2 t/m 4 is 75x10⁹ voldoende.
- Ontregelde hartfalen (NYHA II, III, IV).
- Ontregelde diabetes mellitus.
- Patienten met een ziekte met vergrote kans op levertoxiciteit.
- Wilsonbekwame patienten.
- Eerdere behandeling met Lutetium-177-dotatate.
- Vrouwen die geen acceptabele vorm van anticonceptie gebruiken OF minder dan 1 jaar postmenopauzaal zijn.
- Mannen die niet chirurgisch steriel zijn of geen acceptabele vorm van anticonceptie gebruiken.
- Gewicht >150 kg.
- Urine incontinentie.
- Ernstige allergie voor i.v. jodiumhoudendecontrastmiddelen.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	10-08-2018
Aantal proefpersonen:	26
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
--------	--------------

Merknaam: Lutathera
Generieke naam: Lutetium-177-dotatate

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-06-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-06-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec

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

EudraCT
ClinicalTrials.gov
CCMO

ID

EUCTR2017-000369-54-NL
NCT03590119
NL60725.041.17

Resultaten

Einddatum onderzoek: 27-01-2023

Datum resultaten gemeld: 21-11-2023

Datum eerste publicatie onderzoek

28-10-2023