

Herstel van gevoeligheid voor radioactief jodium na lenvatinib therapie bij jodium-ongevoelige schildklierkanker

Gepubliceerd: 09-02-2021 Laatste bijgewerkt: 14-03-2025

In deze studie willen we de fractie RAI-R DTC patiënten bepalen die in aanmerking komt voor I-131 therapie na 6 of 12 weken behandeling met lenvatinib waarbij klinisch relevante tumorbestralingsdoses [Gy] veilig kunnen worden toegediend met...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Endocriene neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON55301

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

RESET

Aandoening

- Endocriene neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

jodium-ongevoelige schildklierkanker, Radioactief jodium-refractaire schildklierkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: dosimetrie, jodium-ongevoelige schildklierkanker, radioactief jodium, redifferentiatie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Fractie van RAI-R-schildklierkankerpatiënten die in aanmerking komt voor I-131 therapie na 6 of 12 weken durende behandeling met lenvatinib waarbij klinisch relevante tumorbestralingsdoses [Gy] veilig kunnen worden toegediend met aanvaardbare I-131 activiteiten [MBq] zoals bepaald door I-124 dosimetrie van zowel laesies als gezonde organen.

Secundaire uitkomstmaten

- Mate van RAI opname en retentie voor en na 6- of 12-weeken behandeling met lenvatinib
- Optimale behandelingsduur met lenvatinib (6 weken of 12 weken) dat leidt tot maximale redifferentiatie.
- Overeenkomst tussen de verwachte geabsorbeerde dosis per laesie voorspelt door I-124 PET/CT-dosimetrie en de daadwerkelijke geabsorbeerde dosis per laesie bepaald door intra-therapeutische I-131 SPECT/CT-dosimetrie bij patiënten bij wie I-131-therapie is geïnduceerd.
- Metabole en biochemische tumorrespons gemeten met respectievelijk F-18 FDG PET/CT en ongestimuleerde (TSH-onderdrukte) thyroglobuline niveaus.
- Algehele overleving, beste objectieve respons en progressie-vrije overleving.
- Incidentie en ernst van toxiciteiten volgens CTCAE 5.0.
- Kwaliteit van het leven

Een exploratief eindpunt van deze studie is het evalueren van veranderingen op transcriptie- en translationeel niveau in gebiopteerde tumorlaesies voor en na behandeling met lenvatinib en om te bepalen of de behandelingsrespons gerelateerd is aan genetische profielen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Behandeling met radioactief jodium-131 (I-131) is een veel ingezette therapie bij gevorderde gedifferentieerde schildklierkanker (DTC) en biedt aanzienlijke overlevings- en palliatieve voordelen voor de patiënt. De effectiviteit van de behandeling is afhankelijk van het jodium-concentrerend vermogen van het tumorweefsel om radioactief jodium (RAI) op te nemen en vast te houden, waarna de weefselstructuur wordt beschadigd door de emissie van bètastraling. De natriumjodide symporter (NIS) speelt een cruciale rol bij de opname van RAI. Ongeveer twee derde van de patiënten met metastasen op afstand zullen RAI-refractaire (RAI-R) schildklierkanker ontwikkelen, gekenmerkt door een aangetaste expressie van NIS en een slechte respons op I-131-therapie of patiënten die de maximaal aanbevolen cumulatieve activiteit van meer dan 22.2 GBq bereiken. De behandeling van deze patiënten is een aanzienlijke uitdaging in de klinische praktijk en de ziekte wordt daarom geassocieerd met een relatief slechte prognose. Momenteel zijn multi-tyrosinekinase remmers (TKI's) lenvatinib en sorafenib aanbevolen behandelingsopties voor progressieve, lokaal gevorderde of gemetastaseerde RAI-R DTC, maar kennen veel bijwerkingen en hebben slechts een gering effect op de progressie-vrije overleving.

Een mogelijke nieuwe manier om progressie te remmen bij RAI-R DTC is om hernieuwde sensitiviteit voor RAI te induceren behulp van TKI's en vervolgens RAI-therapie toe te passen. De directe anti-tumoractiviteit van TKI's is gebaseerd op de remming van angiogenese en celgroei via moleculaire routes die ook betrokken zijn bij de regulatie van NIS. Recent onderzoek laat zien dat TKI's selumetinib, vemurafenib en dabrafenib het jodium-concentrerend vermogen in RAI-R DTC kan herstellen. In deze pilotstudie zullen we het vermogen van lenvatinib evalueren om NIS-expressie en RAI-opname te verhogen om resistentie tegen I-131-therapie bij RAI-R-schildklierkanker te stoppen.

Doel van het onderzoek

In deze studie willen we de fractie RAI-R DTC patiënten bepalen die in aanmerking komt voor I-131 therapie na 6 of 12 weken behandeling met lenvatinib

waarbij klinisch relevante tumorbestralingsdoses [Gy] veilig kunnen worden toegediend met aanvaardbare I-131 activiteit [MBq] zoals bepaald door I-124 dosimetrie van zowel laesies als gezonde organen.

Onderzoeksopzet

Dit is een single-center open-label fase II-studie om te bepalen of behandeling met lenvatinib opname van radioactief jodium kan herstellen bij RAI-R DTC patiënten met als doel het weer te kunnen ondergaan van I-131 therapie. RAI-R DTC patiënten die in aanmerking komen voor standaardzorg behandeling met lenvatinib zullen in deze studie worden geïnccludeerd. Voorafgaand aan de behandeling met lenvatinib zullen patiënten I-124 dosimetrie ondergaan om RAI-opname kwantificeren. Daarnaast ondergaan patiënten F-18 FDG PET/CT en wordt een biopsie uitgevoerd. Een extra biopsie wordt uitgevoerd na 6 weken behandeling met lenvatinib. De eerste helft van de beoogde onderzoekspopulatie (cohort 1) wordt in totaal 12 weken behandeld met lenvatinib. Na 6 en 12 weken behandeling zullen patiënten I-124 PET/CT dosimetrie ondergaan om het redifferentiatie-effect te evalueren en om de verwachte geabsorbeerde laesiedoses en de *maximum tolerable activity* te berekenen. Patiënten zullen vervolgens I-131-therapie ondergaan als een klinisch relevante laesiedosis wordt verwacht. Voor alle patiënten die in aanmerking komen voor I-131-therapie wordt lenvatinib stopgezet vóór toediening van I-131 en zal post-therapeutische I-131 dosimetrie worden uitgevoerd voor dosisverificatie. De resultaten tussen de 6- en 12-weekse behandeling met lenvatinib zullen worden vergeleken om die behandelingsduur van lenvatinib te selecteren die tot de hoogste mate van redifferentiatie leidt. De volgende patiënten (cohort 2) krijgen dan lenvatinib gedurende 6 of 12 weken. Patiënten die niet in aanmerking komen voor I-131 therapie, zullen de behandeling met lenvatinib voortzetten in samenspraak met de behandelende arts. Patiënten zullen in totaal 9 maanden na het starten van lenvatinib van de worden gevolgd volgens de huidige richtlijnen. Metabole en biochemische respons zullen worden beoordeeld met behulp van respectievelijk F-18 FDG PET/CT en thyroglobuline levels in het bloed.

Onderzoeksproduct en/of interventie

I-124 dosimetrie

Inschatting van belasting en risico

Patiënten die in deze studie zullen worden geïnccludeerd, hebben gevorderde schildklierkanker met een slechte prognose en een gebrek aan effectieve behandelingsopties. Hoewel RAI-R-schildklierkanker in het begin van de ziekte een langzame progressie kan vertonen, versnelt de progressie tegen het einde van de ziekte. Daarom vertonen de meeste van deze patiënten een hoge ziekte-gerelateerde mortaliteit. Verwacht wordt dat een kortdurende behandeling met lenvatinib de RAI-R schildklierkanker zodanig redifferentieert dat

I-131-therapie bij 40-60% van de patiënten haalbaar wordt. Verschillende peer-reviewed reviews en artikelen zijn het erover eens dat redifferentiatie de beste optie is voor RAI-R DTC patiënten. Door het uitvoeren van de dosimetrie procedures in deze studie, zal worden voorkomen dat patiënten die waarschijnlijk geen baat zullen hebben bij I-131 therapie een palliatieve behandeling met hoge activiteit RAI zal ondergaan. Het bepalen van de *maximum tolerable activity* per patiënt voorkomt levensbedreigende bijwerkingen van I-131-therapie, iets waarmee nog geen rekening wordt gehouden bij het toedienen van een activiteit volgens de huidige benadering. Het evalueren van de mate van redifferentiatie na behandeling met lenvatinib, d.w.z. verhoogde of hernieuwde RAI-opname, en het bepalen van de effectieve en veilige I-131 activiteit die aan de patiënt kan worden toegediend, gaat ten koste van 6-14 extra bloedafnames en retentiemetingen over het gehele lichaam, 2-3 toedieningen van I-124, 0-2 toedieningen van F-18 FDG en in totaal 5-7 PET/CT-scans. Bovendien wordt tijdens de behandeling met lenvatinib een extra biopsie uitgevoerd. Om de opname en retentie van I-131 per laesie en kritieke structuren te verifiëren, zullen in totaal 3 post-therapeutische SPECT/CT-scans worden uitgevoerd waarvoor slechts één extra bezoek aan het ziekenhuis nodig is, aangezien patiënten na I-131 ingestie in het ziekenhuis worden opgenomen gedurende 4-5 dagen.

Wij zijn van mening dat de voordelen aanzienlijk opwegen tegen de extra bezoeken aan het ziekenhuis om de scans (met bijbehorende stralingsbelasting), bloedafnames, retentiemetingen van het hele lichaam en de biopsie te ondergaan. Een aanzienlijk aantal patiënten zal waarschijnlijk baat hebben bij deze studie om ten minste de tumorprogressie aanzienlijk te vertragen. Het grootste risico voor patiënten in deze studie zit in de medicatie. Van lenvatinib is bekend dat het bijwerkingen heeft. Aangezien we streven naar een kortdurende behandeling van 6 of 12 weken, wordt verwacht dat de toxiciteitsbelasting voor patiënten zal afnemen in vergelijking met de standaardbehandeling met lenvatinib op lange termijn. Aangezien de meeste bijwerkingen omkeerbaar zijn, verwachten we geen ernstige bijwerkingen die symptomatisch of lokaal niet kunnen worden behandeld tijdens een kortdurende behandeling met lenvatinib. Er zijn geen cumulatieve toxiciteiten beschreven door de opeenvolgende combinatie van kortdurende toepassing van andere tyrosine kinase remmers en radioactief jodium.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2332 BA

NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2332 BA
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)

Om in aanmerking te komen voor deelname aan dit onderzoek, moet een proefpersoon aan de volgende criteria voldoen:

- Leeftijd ≥ 18 jaar op het moment van informed consent
- Histologisch of cytologisch bevestigde DTC (inclusief papillair, folliculair of Hürthle-celcarcinoom)
- Progressieve (biochemisch of anatomisch) ziekte waarvoor lenvatinib wordt gestart als standaardbehandeling, naar inzicht van de behandelende arts.
- Meetbare ziekte bij beeldvorming bij aanvang (op F-18 FDG PET) volgens de definitie van de Positron Emission Tomography Response Criteria in Solid Tumors (PERCIST) 1.0 met ten minste één laesie $\geq 1,0$ **cm in de langste diameter voor een niet-lymfeklier of $\geq 1,5$ cm in de korte as voor een lymfeklier.
- Jodium-refractaire ziekte op structurele beeldvorming, gedefinieerd als een van de volgende:
 - o Gemetastaseerde laesies die minimaal tot geen RAI uptake laten zien zijn op een diagnostische of intra-therapeutische RAI-scan uitgevoerd voorafgaand aan deelname in het huidige onderzoek
 - o RAI uptake in gemetastaseerde laesies die ondanks I-131 behandeling stabiel

in grootte bleven of progressief zijn volgens de RECIST 1.1-criteria. Geen respons is waargenomen gedurende 6-9 maanden na behandeling met hoge doses I-131.

- Geen recente behandeling voor schildklierkanker:

- o Geen eerdere I-131-therapie is toegestaan **<6 maanden voorafgaand aan de start van de therapie volgens dit protocol (een diagnostisch onderzoek met <400 MBq van I-131 wordt niet als 131I-therapie beschouwd)

- o Geen externe bestralingstherapie is toegestaan **<4 weken voorafgaand aan de start van de therapie volgens dit protocol. (Eerdere behandeling met straling voor elke indicatie is toegestaan **als de onderzoeker oordeelt dat de eerdere straling de patiëntveiligheid volgens dit protocol niet significant in gevaar brengt)

- Score Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≤2 (of Karnofsky ≥60%)

- Levensverwachting ≥3 maanden

- Mogelijkheid om oraal toegediende medicatie te slikken en binnen te houden en geen klinisch significante gastro-intestinale afwijkingen die de absorptie beïnvloeden

- Creatinine ≤1,5 **mg / dl (≤133 μmol / l) of geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) (met behulp van de Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) -formule) ≥50 ml / min / 1,73 m² of 24-uurs urine creatinineklaring ≥50 ml / min / 1,73 m²

- Adequate bloedstollingsfunctie met een internationale genormaliseerde ratio (INR) ≤1,5

- Adequate beenmergfunctie met:

- o Absoluut aantal neutrofielen ≥1.5 *10⁹ / l

- o Hemoglobine ≥ 9 g / dl (5,6 mmol / l)

- o Bloedplaatjes ≥100 * 10⁹ / l

- Voldoende leverfunctie met

- o Albumine ≥25 g / l

- o Totaal bilirubine <1,5x de normale institutionele bovengrens (ULN) met een uitzondering voor patiënten met het syndroom van Gilbert

- o aspartaataminotransferase en alanineaminotransferase ≤3x institutionele ULN (≤5x ULN als de patiënt levermetastasen heeft)

- Negatieve zwangerschapstest binnen 7 dagen voorafgaand aan de start van het onderzoek bij pre-menopauzale vrouwen. Vrouwen kunnen zonder zwangerschapstest worden geïncludeerd als ze ofwel chirurgisch gesteriliseerd zijn of als ze ≥ 1 jaar postmenopauzaal zijn.

- Seksueel actieve vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten ermee instemmen een effectieve anticonceptiemethode te gebruiken tijdens de studie en gedurende ten minste 6 maanden na de laatste toediening van de studiebehandeling.

Seksueel actieve mannelijke patiënten moeten akkoord gaan met het gebruik van condooms tijdens het onderzoek en gedurende ten minste 6 maanden na de laatste onderzoekshandeling. Het wordt ook aanbevolen dat hun vrouwen in de vruchtbare potentiële partner een effectieve anticonceptiemethode gebruiken. Effectieve anticonceptiemethoden worden gedefinieerd als methoden welke resulteren in een laag percentage zwangerschappen (d.w.z. minder dan 1% per jaar) bij consistent en correct gebruik (bijvoorbeeld anticonceptiestafje, -injecties,

gecombineerde orale anticonceptie of intra-uteriene hulpmiddelen). Andere aanvaardbare anticonceptiemethoden zijn totale onthouding in gevallen waarin de onderzoekers dit naleefbaar acht. (Periodieke onthouding [bijv. kalender, ovulatie, symptothermische, postovulatiemethoden] en voortijdige terugtrekking zijn geen aanvaardbare anticonceptiemethoden.)

- Vrijwillig bereid om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven en het vermogen om alle aspecten van het protocol na te leven

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Gelijktijdige of eerdere maligniteiten in de afgelopen 3 jaar. Patiënten komen in aanmerking voor deze studie als ze gedurende ten minste 3 jaar ziektevrij zijn geweest van de vorige maligniteit, een voorgeschiedenis hebben van volledig geresecteerde niet-melanome huidkanker en / of indolente secundaire maligniteiten hebben.
- Symptomatische of onbehandelde leptomeningeale of hersenmetastasen of compressie van het ruggenmerg
- Bewijs van cardiovasculair risico, inclusief:
 - o Klinisch relevante aritmieën
 - o Acute coronaire syndromen, ernstige / onstabiele angina pectoris
 - o Symptomatisch congestief hartfalen
- Gebruik van andere geneesmiddelen voor onderzoek binnen 28 dagen voorafgaand aan de eerste dosis van de behandeling in dit onderzoek of tijdens het onderzoek
- Een bekende onmiddellijke of vertraagde overgevoeligheidsreactie of idiosyncrasie voor geneesmiddelen die chemisch verwant zijn aan lenvatinib en / of aan thyrotropine alfa (humaan recombinant thyrotropine) of andere bekende inhoud van de twee medicijnen.
- Onvermogen om een **jodiumarm dieet te volgen of medicatie met een hoog jodidegehalte nodig te hebben (bijv. Amiodaron)
- Patiënten die jodiumhoudend intraveneus contrastmiddel kregen als onderdeel van een radiografische procedure binnen 6-8 weken na onderzoeksregistratie. Patiënten komen in aanmerking voor deze studie als uit urineonderzoek blijkt dat het teveel aan jodium voldoende is geklaard na de laatste intraveneuze contrasttoediening.
- Ongecontroleerde bijkomende ziekten, inclusief, maar niet beperkt tot, aanhoudende of actieve infectie of psychiatrische ziekte / sociale situaties die de naleving van de studievereisten zouden beperken.
- Zwangere vrouwen, vrouwen lacteren of borstvoeding geven
- Elke medische of andere aandoening die naar de mening van de onderzoeker(s) de deelname aan een klinische studie zou verhinderen
- Onwil of onvermogen om studie- en vervolgprocedures na te leven.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Beëindigd

(Verwachte) startdatum: 12-01-2022

Aantal proefpersonen: 12

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-02-2021

Soort: Eerste indiening

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

CCMO

ID

NL75169.058.20