

Pilot interventie studie ter evaluatie van het gebruik van VEGF-gerichte fluorescente nabij-infrarood (NIR) endoscopie in (pre)maligne afwijkingen van de slokdarm.

Gepubliceerd: 13-02-2014 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

Het primaire doel van deze pilot interventie studie is het bepalen van de sensitiviteit van de fluorescente tracer Bevacizumab-IRDye800CW voor het identificeren van (pre)maligne afwijkingen in de slokdarm gedurende NIR-endoscopie. Het in vivo...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON41226

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

VICE

Aandoening

- Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG
- Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

Adenocarcinoom van de slokdarm; slokdarmkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Fluorescentie, Nabij-infrarood (NIR) endoscopie, Slokdarmkanker, VEGF

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Studie uitkomsten:

- Macroscopisch fluorescentie signaal levels and tracer distributie waargenomen middels flexibele NIR fluorescentie endoscopie.
- Microscopische distributie en objectiveren van fluorescentie intensiteit van bevacizumab-IRDye800CW in vivo met confocal laser endomicroscopy (CLE)
- Microscopische distributie en (semi)quantificatie van fluorescentie intensiteit in het gereseceerde EMR weefsel en biopsie-materiaal gemeten met de fluorescentie microscoop, gecorreleerd aan VEGF distributie and mate van expressie.

Secundaire uitkomstmaten

- Objectiveren van in vivo NIR fluorescentie signaal met behulp van het CLE cellvizio probe-based imaging systeem.
- De correlatie tussen de fluorescentie-intensiteit in vivo en VEGF expressie ex vivo in (pre) maligne laesies van de slokdarm.
- Bijwerkingen (AE), ernstige ongewenste voorvallen (SAE), en vermoedelijk onverwachte ernstige bijwerkingen (SUSAR's).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Slokdarmkanker is met zo'n 500.000 nieuwe patiënten per jaar één van de meest gediagnosticeerde vormen van kanker wereldwijd. Daarnaast is deze vorm van kanker geassocieerd met een hoge mortaliteit; geschat zo'n 400.000 sterfgevallen per jaar. De incidentie van adenocarcinoom, een bepaald type slokdarmcarcinoom, heeft over de laatste drie decennia een stijgende trend laten zien en is daarmee één van de snelst toenemende vormen van kanker. Dit type kanker ontstaat in de meerderheid van de gevallen vanuit een premaligne voorstadium; de Barrett-slokdarm. Dit is een metaplastische verandering van het normale distale slokdarmepitheel, veroorzaakt door reflux van gal en maagsappen. Middels standaard endoscopie kan een Barrett-slokdarm onderscheiden worden van normaal slokdarm epitheel. Echter kan er niet macroscopisch worden gedifferentieerd tussen benigne en maligne segmenten. Om die reden is intensieve controle onderzoek met het afnemen van willekeurige bipten vereist, wat belastend is voor patiënt en erg fout gevoelig blijkt te zijn.

Om detectie van (pre)maligne slokdarmafwijkingen te verbeteren is er behoefte aan een nieuwe endoscopische techniek. 'Molecular imaging' is een manier om tumor specifieke eigenschappen te visualiseren. Door gebruik te maken van gerichte fluorescentie endoscopie kunnen specifieke eigenschappen, zoals de mate van expressie van bepaalde eiwitten specifiek voor kankercellen, zichtbaar worden gemaakt en (pre)maligne afwijkingen macroscopisch worden geïdentificeerd.

In het Universitair Medisch centrum Groningen (UMCG) is een tracer ontwikkeld die molecular imaging mogelijk maakt. Bevacizumab is gelabeld aan een fluorescente stof (IRDye800CW): Bevacizumab-IRDye800CW. De tracer bindt specifiek aan Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), een eiwit dat naast borstkanker ook vaak verhoogd tot expressie komt in gastro-intestinale carcinomen. Om de tracer in de slokdarm en darm te visualiseren is een endoscopische NIR fluorescentie opstelling ontwikkeld. Een preklinische studie laat zien dat de fluorescentie endoscoop in combinatie met Bevacizumab-IRDye800CW erg sensitief is voor het detecteren en karakteriseren van humane colorectale tumoren.

Deze tracer is reeds succesvol in gebruik in onderzoeksverband bij patiënten met borstkanker (NL37479.042.11), waar het borstkanker fluorescent laat oplichten. Zeer recent is reeds gestart met dezelfde tracer in combinatie met fluorescent endoscopisch onderzoek in patiënten met endeldarmkanker (NL43407.042.13) en patiënten met een verhoogde kans op het ontwikkelen van dikke darm kanker (NL45148.042.13).

Met deze pilot studie zal worden beoordeeld of fluorescentie endoscopie in combinatie met de tracer bevacizumab-IRDye800CW in staat is om de mate van VEGF expressie in (pre)maligne afwijkingen in de slokdarm te visualiseren en mogelijk te kwantificeren. De gedachte is dat op deze manier de detectie van (pre)maligne afwijkingen in de slokdarm kan worden verbeterd.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van deze pilot interventie studie is het bepalen van de sensitiviteit van de fluorescente tracer Bevacizumab-IRDye800CW voor het identificeren van (pre)maligne afwijkingen in de slokdarm gedurende NIR-endoscopie. Het in vivo fluorescente signaal van (pre)maligne afwijkingen (hooggradige dysplasie - HGD en oppervlakkig adenocarcinoom - EAC), gemeten met behulp van de fluorescente NIR-endoscoop, zal worden geanalyseerd. De accumulatie van Bevacizumab-IRDye800CW en VEGF expressie levels zullen ook nadien 'ex vivo' worden bepaald, in het geresceerde weefsel. Vervolgens zullen deze resultaten met elkaar worden vergeleken en (semi)gekwantificeerd.

De gedachte is dat dit haalbaarheidsonderzoek toekomstige studies, gericht op het VEGF-gerichte fluorescente NIR-endoscopie van de slokdarm, zal ondersteunen.

Secundaire doelen zijn:

- Verzamelen van data omtrent de veiligheid van het toepassen van Bevacizumab-IRDye800CW
- Bepalen van de correlatie tussen fluorescente intensiteit en de mate van VEGF expressie in (pre)maligne afwijkingen in de slokdarm.
- Evaluatie of er een correlatie bestaat tussen in vivo fluorescentie intensiteit en mate van ex vivo VEGF expressie
- Evaluatie van de in vivo fluorescentie intensiteit en ex vivo VEGF expressie voor de twee verschillende stadia van de oesofageale dysplasie-carcinoom sequentie (HGD en EAC)

Onderzoeksopzet

Dit onderzoek is een niet-gerandomiseerde, niet-geblindeerde, prospectieve, gecentraliseerde pilot interventie studie. In totaal zullen 12 tot 15 (max) patiënten worden geïncludeerd. Dit zullen patiënten betreffen met een (pre)maligne afwijking in de slokdarm (HGD of oppervlakkige EAC), welke histologisch is vastgesteld aan de hand van eerder endoscopisch verkregen materiaal en om die reden geschikte kandidaat voor endoscopische mucosale resectie therapie (EMR).

Indien patiënten besluiten te participeren in het onderzoek zullen zij de standaard endoscopische behandeling (de EMR) ondergaan in het kader van de studie. Dit betekent dat zij naast de standaard behandeling ook een

studie-gerelateerde fluorescentie endoscopie zullen ondergaan (in 1 sessie). Hiervoor zullen zij de VEGF-targeting fluorescerende tracer ontvangen; deze zal topicaal worden aangebracht aan de binnenzijde van de slokdarm, middels een spray-kathetertje.

Het aanbrengen van de tracer vindt plaats op het endoscopiecentrum, direct na start van de procedure en onder zicht van de standaard WL-endoscoop (kathetertje wordt via werkkanaal opgevoerd). Na 5-10 minuten inwerktijd zal de overtollige tracer worden weggespoeld. Hierna vindt fluorescentie imaging met de NIR-fiber bundel en CLE probe plaats, die beide aansluitend worden opgevoerd door het werkkanaal van de klinische endoscoop. Hierop volgend zal de therapeutische behandeling plaats vinden (geen wisseling van scoop nodig!). Gezien de procedure onder propofol sedatie zal worden uitgevoerd, worden de patiënten (vitale functies) gedurende de gehele procedure nauwlettend in de gaten gehouden door de sedationist van de anesthesie afdeling.

In het kader van de studie zullen er daarnaast bipten van normaal slokdarm en maag epitheelweefsel en, indien aanwezig, het BE segment wordt genomen. Deze bipten fungeren alleen voor studiedoeleinden en zullen, samen met het resterende EMR weefsel, ex vivo worden geanalyseerd middels immunohistochemie, RNA/DNA en eiwitbepalingen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten geïnccludeerd in deze studie zullen een endoscopische procedure ondergaan, waarbij naast de standaard endoscopische therapie (EMR) tevens VEGF-gerichte imaging zal plaats vinden. Dit gebeurt middels een therapeutische wit-licht endoscoop waarmee ook de EMR procedure zal worden uitgevoerd. Vooraf aan de EMR procedure zal naar fluorescentie worden gekeken, door een NIR fiber-bundel en CLE-probe opeenvolgend door het werkkanaal op te voeren. Om dit mogelijk te maken wordt er aan het begin van de procedure een fluorescente tracer (bevacizumab-800CW) op de slokdarm mucosa aangebracht middels een spray-kathetertje. Tevens zullen er enkele bipten worden verricht (maximaal 16) voor ex vivo analyse voor wetenschappelijke doeleinden.

Inschatting van belasting en risico

Belasting en risico's:

In deze studie zullen veiligheidsaspecten van het intraveneuze en topicale gebruik van Bevacizumab-IRDye800CW worden verzameld en geëvalueerd. In therapeutische dosering (intraveneus) zijn de risico's t.a.v. tracer een hoge bloeddruk, vertraagde wondgenezing en theoretisch een overgevoeligheidsreactie. Op basis van preklinische experimenten, toxiciteit studies, klinische ervaring met de intraveneuze toediening van dit tracerproduct (NL37479.042.11; NL43407.042.13; NL45148.042.13) en het feit dat er een subtherapeutische dosering wordt toegediend, worden er geen nadelige effecten verwacht van de tracer. Gezien de tracer nu topicaal wordt aangebracht (waarvan verwacht wordt

dat maar een zeer kleine hoeveelheid daadwerkelijk wordt opgenomen) is de kans op dergelijke bijwerkingen zeer klein. Behoudens mogelijke (maar niet veel voorkomende) bijwerkingen van de tracer is er geen risico verbonden aan deelname.

In dit protocol ondergaan patiënten fluorescentie endoscopie voorafgaand aan de standaard EMR-procedure. De gehele procedure (met voor-en na zorg) zal los van een beperkte verlening (30min) daarom niet wezenlijk verschillen van de standaard zorg. Tijdens het onderzoek zullen tevens oppervlakkige biopsien worden afgenomen. Deze verrichting geeft een kleine kans op bloedverlies, die doorgaans spontaan hemostase bereiken. Mocht dit in een zeldzaam geval niet gebeuren, dan kan de scopiereende MDL-arts endoscopisch hemostase bereiken.

De tijdsinvestering van de patiënten wordt als laag ingeschat: de totale duur van de endoscopische ingreep (studie imaging met fluorscentie en therapeutische behandeling) zal naar schatting maar beperkt verlengen ten opzicht van een standaard EMR-procedure (ong. 30 min). Gezien de procedure onder propofol sedatie plaats vindt en de patient nadien wordt opgenomen zal de patient van deze beperkte verlenging zelf geen hinder ondervinden.

Deze studie zal geen persoonlijk voordeel hebben voor de deelnemende patiënten. Voor patiënten in de toekomst kan dit onderzoek wel hele nuttige gegevens opleveren. Zo kunnen uitkomsten van dit onderzoek bijdragen aan de verbetering van de detectie van slokdarmkanker. Dit is in het bijzonder van belang voor patiënten met een verhoogd risico op slokdarmkanker, zoals patiënten met een Barrett-slokdarm. Daarnaast kan de dit onderzoek een bijdrage leveren in het evalueren van de huidige toegepaste endoscopische therapie. Gezien de beperkte extra tijdsinvestering, de minimaal geachte risico's en de medische behoefte aan betere diagnostische mogelijkheden lijkt het ons dan ook gerechtvaardigd om patiënten te vragen deel te nemen aan dit onderzoek.

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)

- Vastgestelde hooggradige dysplasie (HGD) of oppervlakkig adenocarcinoom van de slokdarm (EAC; T1), en daarmee geschikte kandidaat voor endoscopische therapie middels EMR.
- Wilsbekwaam persoon met leeftijd van 18 jaar of ouder
- Geschreven geïnformeerde toestemming (informed consent)
- Follow-up is mogelijk

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Medische of psychische toestand die een geïnformeerde toestemming (informed consent) niet mogelijk maakt.
- Submucosale of invasieve vorm van adenocarcinoom; EAC met TNM classificatie > T1
- Comorbiditeit die het ondergaan van een EMR procedure onmogelijk maakt
- Voorgaand uitgevoerde therapeutische endoscopische procedures
- Zwangerschap of borstvoeding

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 29-04-2014

Aantal proefpersonen: 15

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam: Therapeutische endoscoop (Olympus;CE voor klinische toepassing);NIR fluorescentie fiber-bundel (Scho

Registratie: Geregistreerd voor ander gebruik dan zoals toegepast in onderzoek

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-02-2014

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-04-2014

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-03-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-05-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-06-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-11-2015
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	EUCTR2013-003003-19-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02129933
CCMO	NL45554.042.14

Resultaten