

Visualisatie van een VEGF-gerichte fluorescente tracer in endeldarmkanker tijdens flexibele near-infrarood fluorescentie endoscopie; Een gecentraliseerd haalbaarheidsonderzoek

Gepubliceerd: 04-03-2013 Laatste bijgewerkt: 24-04-2024

Het primaire doel van het onderzoek is het bepalen van de sensitiviteit van de tracer Bevacizumab-IRDye800CW, voor de identificatie van VEGF-expressie en heterogeniteit in endeldarmkanker, gemeten door een nieuw ontwikkelde near-infrared...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON41418

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

VEGF-gerichte fluorescentie endoscopie in endeldarmkanker

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

endeldarmkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: KWF

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Endeldarmkanker, Endoscopie, Fluorescentie, VEGF

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Studie uitkomsten:

- Target expressie en heterogeniteit voor start en tijdens chemoradiotherapie,
- Lokalisatie en (semi-)kwantificatie van fluorescent signaal van de tumor, tumor marges en omliggend weefsel tijdens fluorescentie endoscopie, MDSFR/SFF spectroscopie en optioneel optoakoestische endoscopie.
- Verzamelen van safety data van bevcizumab-IRDye800CW.
- Correlatie tussen bevacizumab-IRDye800CW opname in de tumor, gemeten met de fluorescentie endoscoop en MDSFR/SFF spectroscopie, en complete pathologische respons.
- In vivo fluorescentie endoscopie kwantificatie vs. ex vivo VEGF levels in de biopsieën en aanvullende ex vivo analyses (immunohistochemie, DNA, RNA en eiwit analyses)

Secundaire uitkomstmaten

n.v.t.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Per jaar worden meer dan 3500 mensen in Nederland gediagnostiseerd met endeldarmkanker. Bij een deel van de patiënten met een gevorderde vorm van endeldarmkanker is de kans groot dat de tumor terug komt of dat er uitzaaiingen ontstaan. Om de behandeling van endeldarmkanker te verbeteren, is persoonlijke tumor-gerichte therapie veelbelovend. Om een specifiek tumor-gericht medicijn uit te kiezen is het echter nodig om te weten welke eigenschappen een tumor tot expressie brengt. Molecular imaging is een manier om tumor specifieke eigenschappen te visualiseren.

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. Deze tracer wordt reeds succesvol gebruikt in onderzoeksverband bij patiënten met borstkanker (NL37479.042.11), waar het borstkanker fluorescent laat oplichten. De tracer bindt specifiek aan Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), een eiwit dat naast borstkanker ook vaak verhoogd tot expressie komt in darmkanker. Om de tracer in endeldarmkanker te visualiseren is onlangs een fluorescentie- en optoakoestische endoscoop ontwikkeld. Een preklinische studie laat zien dat de fluorescentie endoscoop erg sensitief is voor het detecteren en karakteriseren van humane colorectale tumoren in combinatie met Bevacizumab-IRDye800CW. De endoscoop geeft fluorescentie videobeelden van zeer hoge resolutie. De optoakoestische endoscoop is ontwikkeld om de tracer in diepere lagen van de tumor en mogelijk lymfeklieren te detecteren.

In dit onderzoek wordt bekeken of fluorescentie- en optoakoestische endoscopie in combinatie met de tracer Bevacizumab-IRDye800CW in staat is om de mate (en eventuele heterogeniteit) van VEGF expressie in endeldarmkanker te visualiseren en mogelijk te kwantificeren. In de toekomst kan deze techniek mogelijk inzicht geven welk patiënt baat kan hebben bij een anti-VEGF (tumor specifieke) therapie. Bovendien kan molecular imaging mogelijk bijdragen aan de respons evaluatie tijdens en na chemotherapie. Daarnaast wordt vlak vóór de operatie (na neoadjuvant chemoradiotherapie) gekeken of er nog tumorweefsel aanwezig is en of dit fluorescent licht geeft.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van het onderzoek is het bepalen van de sensitiviteit van de tracer Bevacizumab-IRDye800CW, voor de identificatie van VEGF-expressie en heterogeniteit in endeldarmkanker, gemeten door een nieuw ontwikkelde near-infrared fluorescentie endoscoop. Dit wordt gemeten voor aanvang en in een vroeg tijdstip tijdens de behandeling met neoadjuvante chemoradiotherapie, om zo patiënten te kunnen identificeren die in toekomstige studies mogelijk een voordeel kunnen hebben van het toevoegen van VEGF-gerichte medicijnen.

De secundaire doelen zijn:

- het bepalen van de correlatie tussen bevacizumab-IRDye800CW opname en VEGF expressie

- het bepalen van de correlatie tussen VEGF expressie, bepaald door bevacizumab-IRDye800CW opname, en pathologisch complete respons (data verzameld in de RAPIDO studie)
- het bepalen van de mogelijkheden van optoakoestische endoscopie om bevacizumab-IRDye800CW in diepere gebieden (tot 2 cm) in de tumor te meten.

Onderzoeksopzet

Dit onderzoek is een niet-gerandomiseerd, niet-geblindeerd, prospectieve, gecentraliseerde haalbaarheidsstudie, waarin patiënten worden geïncludeerd met lokaal uitgebreid endeldarmkanker die neoadjuvant behandeld gaan worden met chemoradiotherapie. Patiënten mogen geïncludeerd zijn in de RAPIDO studie waar zij gerandomiseerd worden tussen controle arm A (standaardbehandeling: radiotherapie (25-28 keer 1.8-2 Gy) plus capecitabine (dag 1-38 1650 mg/m²)) en experimentele arm B (experimentele behandeling: radiotherapie (5 x 5 Gy) en 6 kuren neoadjuvante chemotherapie met oxaliplatin (q 3w 130 mg/m²) en capecitabine (dag 1-14 elke kuur 2000 mg/m²)).

In deze studie ondergaan patiënten 2 keer fluorescentie endoscopie: voor de start en van hun chemoradiotherapie en vlak voor de operatie. De nieuw ontwikkelde tracer Bevacizumab-IRDye800CW wordt intraveneus geïnjecteerd (4,5mg opgelost in 5ml). Vervolgens worden de patiënten een uur lang geobserveerd, waarna zij weer naar huis gaan. Twee dagen na de tracerinjectie komen zij terug voor fluorescentie endoscopie waarbij zij een half uur voor de procedure een fosfaatklysma krijgen. Tijdens de procedure wordt de fluorescentie endoscoop geïntroduceerd in het rectum, waarbij de tumor en eventuele fluorescentie gevisualiseerd wordt. De mate van fluorescentie wordt gemeten met MDSFR/SFF spectroscopie. Distaal van de tumor, op 6 uur, wordt een standaard klinische tattooage geplaatst zodat een identieke visualisatie tijdens de tweede endoscopie procedure mogelijk is. Wanneer er een homogene traceropname wordt gezien, zullen er 4 bipten van de tumor worden genomen. Bij een heterogene traceropname zullen 4 bipten per gebied worden genomen, tot een maximum van 4 gebieden. Daarnaast wordt bij iedere patiënt 4 bipten van gezond rectum epitheel proximaal van de tumor genomen (indien de tumor niet te passeren is, zullen de bipten distaal worden genomen). De bipten dienen voor ex vivo analyses, zoals immunohistochemie, RNA, DNA en eiwitbepalingen. Optioneel ondergaan patiënten aansluitend aan de fluorescentie endoscopie optoakoestische endoscopie om de traceropname in dieper gelegen gebieden van de tumor te visualiseren.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten geïncludeerd in deze studie krijgen bevacizumab-IRDye800CW in tracer dosering (4,5 mg in 5 ml) intraveneus toegediend en worden gedurende 1 uur geobserveerd. Twee dagen later ondergaan zij fluorescentie sigmoidoscopie met MDSFR/SFF spectroscopie met bipten en optioneel optoakoestische endoscopie. De tracerinjectie en endoscopieprocedure

ondergaan zij 2 keer.

Inschatting van belasting en risico

Belasting en risico:

In deze studie zullen veiligheidsaspecten van het intraveneous gebruik van bevacizumab-IRDye800CW worden verzameld en geevalueerd. Op basis van preklinische experimenten, toxiciteit studies, klinische ervaring met de eerste 5 borstkanker patiënten (NL37479.042.11) en het feit dat er 2x een lage, niet-therapeutische dosering wordt gegeven, worden er geen nadelige effecten verwacht van de tracer. Een mogelijke bijwerking na tracertoediening is een verhoogde bloeddruk. De afspraak voor tracer toediening duurt in totaal één uur; patiënten worden na injectie een uur geobserveerd.

In dit protocol ondergaan patiënten fluorescentie endoscopie, waarbij gekeken wordt of de tumor licht geeft. Deze procedure is vergelijkbaar met een standaard klinische sigmoidoscopie met vooraf een fosfaatklysma. De risico's verbonden aan deze procedure zijn vergelijkbaar met de minimale risico's verbonden aan een sigmoïdoscopie. Kleine, oppervlakkige biopsieën zullen worden genomen. Deze biopsieën geven een klein risico op bloedverlies, wat doorgaans spontaan ophoudt met bloeden. Mocht dit in een zeldzaam geval niet gebeuren, dan kan de scopiërende MDL-arts coaguleren of een clip plaatsen. De fluorescentie endoscopie procedure zal ongeveer 20 minuten duren. MDSFR/SFF spectroscopie, waarbij een fiber probe tegen het weefsel wordt gezet om de mate van fluorescentie te meten, brengt geen grote risico's met zich mee. Optioneel ondergaan patiënten optoakoestische endoscopie direct aansluitend aan de fluorescentie endoscopie, waarbij bevacizumab-IRDye800CW in diepere gebieden van de tumor wordt afgebeeld. Deze procedure zal 10 minuten duren.

De tijdsinvestering van de patiënten wordt als acceptabel ingeschat. Twee keer tracerinjectie van elk 1 uur, 2 keer endoscopie waarvan het totale bezoek ongeveer 2 uur duurt.

Voordelen:

De patiënten worden behandeld volgens de standaard klinische richtlijnen of volgens het RAPIDO studie protocol. Deze studie met fluorescentie endoscopie heeft geen persoonlijk voordeel voor de deelnemende patiënten.

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)

- Histologisch bewezen, recent vastgesteld primair rectum adenocarcinoom, in MDO besproken en besloten tot lang schema neoadjuvant chemoradiotherapie of neoadjuvante behandeling binnen RAPIDO studie.
- Leeftijd 18 jaar en ouder
- Geschreven informed consent

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Medische of psychiatrische toestand die de patiënt's mogelijkheid tot het geven van informed consent in de weg staan.
- Gelijktijdige medische ziekte die niet onder controle is.
- 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: 17-10-2013

Aantal proefpersonen: 30

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam: Een fiberbundel voor near infrarood fluorescentie endoscopie; een MDSFR/SFF spectroscopie probe (opti

Registratie: Geregistreerd voor ander gebruik dan zoals toegepast in onderzoek

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-03-2013

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-06-2013

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 31-10-2013

Soort: Amendement

Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-12-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-06-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Afgewezen	
Datum:	12-01-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-05-2016
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	EUCTR2013-000333-12-NL
CCMO	NL43407.042.13