

Fase II, open-label studie ter evaluatie van de veiligheid en de effectiviteit van oplopende doseringen van Bevacizumab-IRDye800CW als middel voor optische beeldvorming voor het bepalen van tumorgrenzen tijdens borstkanker chirurgie

Gepubliceerd: 17-09-2015 Laatste bijgewerkt: 14-04-2024

Het doel van deze studie is het definiëren van de optimale dosering van fluorescente tracer bevacizumab-IRDye800CW voor intra-operatieve detectie van borstkanker tijdens een borstkanker operatie.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Borstneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd (incl. tepel)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON42239

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Fluorescentie-geleide chirurgie bij borstkanker

Aandoening

- Borstneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd (incl. tepel)
- Borst therapeutische verrichtingen

Synoniemen aandoening

borstkanker / mammacarcinoom

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen
Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, SurgVision BV

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: antilichaam gebaseerd, beeldgeleide-chirurgie, borstkanker, fluorescentie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Tumor-to-background ratio's (TBR) berekend van intra-operatief en ex-vivo verkregen beeldmateriaal zullen worden gebruikt als parameters.

Secundaire uitkomstmaten

- Veiligheid van de tracer
- correlatie van histopathologische resectiemarge met de marge bepaald met behulp van de fluorescentietechniek
- correlatie van fluorescente signalen met histologische analyse
- vergelijken van de intensiteit van de fluorescente tracer in tumor weefsel en omliggend weefsel.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Borstsparende behandeling is de standaard behandeling voor patiënten met vroeg stadium borstkanker. Tijdens borstsparende chirurgie wordt de tumor verwijderd, terwijl gezond borstweefsel wordt gespaard. Deze behandelingsvorm heeft de voorkeur boven een mastectomie, omdat het bijdraagt aan beter herstel van de operatie en het heeft uiteindelijk een mooier cosmetisch resultaat. Het verkrijgen van een vrije resectiemarge is belangrijk bij het voorkomen van een

lokaal recidief, echter is de prevalentie van positieve resectie marges 20-40% in de literatuur. In het geval van een positieve resectiemarge moet vaak opnieuw geopereerd worden. Hierdoor is er een groot risico op co-morbiditeit, grotere psychologische belasting voor de patient en minder mooi cosmetisch resultaat. De aanwezigheid van positieve resectiemarges kan pas achteraf door de patholoog worden vastgesteld. Deze studie onderzoekt of borstkanker tijdens de operatie beter zichtbaar kan worden gemaakt, zodat beter onderscheid kan worden gemaakt tussen kwaadaardig weefsel en gezond weefsel. We maken hierbij gebruik van een tumor specifieke fluorescente stof: bevacizumab-IRDye800CW. Deze stof wordt drie dagen voor de operatie intraveneus toegediend en kan tijdens de operatie worden afgebeeld met een speciale fluorescente multispectraal camerasysteem. In een eerder uitgevoerd fase 1 onderzoek is middels uitvoerige ex vivo analyses gebleken dat deze stof goed in het kwaadaardige weefsel terecht kwam, echter was het fluorescente signaal intra-operatief lastig te detecteren. Uit dierstudies is bekend dat een hogere tracerdosis leidt tot een hoger fluorescent signaal. In deze studie onderzoeken we de optimale dosis van de tracer om tijdens de operatie tumorweefsel te kunnen zien. Naast verhoging van de tracerdosis is het camera systeem geoptimaliseerd. Hiervan wordt verwacht dat dit eveneens een belangrijke bijdrage zal leveren in het intra-operatief detecteren van borstkanker. Deze resultaten worden gebruikt om na deze studie een grote multicenter fase 3 studie te kunnen opzetten.

Doel van het onderzoek

Het doel van deze studie is het definiëren van de optimale dosering van fluorescente tracer bevacizumab-IRDye800CW voor intra-operatieve detectie van borstkanker tijdens een borstkanker operatie.

Onderzoeksopzet

Het betreft een twee centrum, interventie, open label, dose escalatie studie. De studie omvat 2 delen; in deel 1 wordt in vier groepen van drie patiënten per groep vier oplopende doseringen getest, namelijk respectievelijk 4,5mg, 10mg, 25mg en 50mg. Voordat verder wordt gegaan naar een volgende doseringsgroep zullen tumor-to-background waarden worden berekend en zal de DSMB een uitspraak doen over de veiligheid van de tracer.

Drie patiënten per groep is niet genoeg om voldoende data punten te creëren om een beslissing te kunnen nemen over welke dosering geselecteerd moet worden voor de opvolgende fase 3 studie. In deel 2 zullen de twee best presterende doseringen uit deel 1 worden geselecteerd. Deze patiëntengroepen worden aangevuld tot 10 patiënten per groep.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Drie dagen voor de operatie zal eenmalige een intraveneuze bolus van bevacizumab-

IRDye800CW worden toegediend (dosering afhankelijk van de dosisgroep). Tijdens de operatie zal een multispectrale fluorescente camera worden gebruikt om het fluorescente signaal te detecteren. Deelnemers zullen tot twee weken na de toediening van de tracer worden gevolgd.

Inschatting van belasting en risico

De risico's verbonden aan systemische blootstelling aan de tracer worden minimaal geacht. De tracer wordt eenmalig toegediend in een dosering die meer dan 100 keer lager is dan de therapeutische dosering van Bevacizumab. Verder zijn er geen adverse events gerapporteerd in eerder klinisch onderzoek met de tracer. Deelnemers hebben 1 extra ziekenhuisbezoek voor de toediening van de tracer. Tijdens dit bezoek kan een bloedafname gedaan worden voor het controleren van de Calcium, Natrium en Kalium waarden. Er wordt 2 keer een ECG afgenomen, een keer voor de toediening van de tracer en een keer erna. De patiënt blijft dan nog 1 uur na toediening van de tracer in het ziekenhuis voor observatie. De geplande chirurgie zal tot maximaal 30 minuten langer duren vanwege beeldopnames met de camera. Wanneer er na de routine resectie van de tumor nog fluorescerend signaal in het wondbed is te zien wordt de chirurg gevraagd om hiervan enkele bipten te nemen. Er is geen direct voordeel voor 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)

1. vrouw ≥ 18 jaar
2. histologische bevestigde diagnose borstkanker en in aanmerking komende voor chirurgische resectie
3. tumor ≥ 5 mm (0,5 cm) diameter vastgesteld obv anatomische beeldvorming
4. WHO performance score 0-2
5. levensverwachting > 12 weken
6. Toestemmingsverklaring ingevuld, getekend en verkregen
7. Naar de mening van de onderzoeker kan patiënt voldoen en deelnemen aan de studie eisen; Voor vrouwelijke proefpersonen die potentieel zwanger kunnen worden, vrouwen die premenopausaal zijn en intacte voortplantingsorganen hebben en voor vrouwen die korter dan 2 jaar postmenopausaal zijn geldt de volgende restrictie; 8. negatieve zwangerschapstest vooraf aan de injectie met de 2e generatie tracer
9. bereidheid dat de patienten of haar partner effectieve anticonceptie gebruikt gedurende de studie en tot 3 maanden erna.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. medische of psychiatrische aandoeningen die verhinderen dat de patient informed consent kan geven.
2. borstprothese in de aangedane borst
3. voorgeschiedenis van allergische reactie op bevacizumab of andere monoclonale antilichamen
4. actieve antikanker behandeling (chemotherapie, radiotherapie, vaccins, immunotherapie) toegediend binnen 6 wkn vooraf aan de injectie met de 2e generatie tracer
5. Persisterende chronische niet-hematologische toxiciteit $>$ dan NCI-CTC graad 2
6. Deelname aan een klinische studie met een onderzoeksmedicament of instrument binnen 30 dagen voorafgaand aan de behandeling die onderdeel uitmaakt van de onderhavige studie

7. Significante nier- of leverfunctie stoornissen
8. Reeds geplande electieve chirurgie anders dan de borstkanker gerelateerde chirurgie of andere geplande procedures die algehele anesthesie noodzakelijk maken gedurende de studie.
9. Niet adequaat gereguleerde hypertensie met of zonder antihypertensiva
10. Voorgeschiedenis met myocardiinfarct, TIAs, CVA, longembolie, ongecontroleerd chronisch hartfalen, significant leverziekte, instabiele angina pectoris binnen 6 maanden voorafgaand aan deelname aan de studie
11. Patienten op anticoagulante therapy met vitamine K antagonisten
12. Patienten met klasse Ia of klasse III antiarrythmica
13. aanwijzingen voor verlenging van QT tijd op ECG vooraf aan de injectie van de tracer (mannen >440 ms; vrouwen >450 ms)
14. magnesium, kalium, en calcium spiegels lager dan de normaalwaarde
15. Preoperatief niet detecteerbare lymfeklieren met de 99m-TC SPECT-scan waardoor intraoperatief Patent Blauw zal moeten worden gebruikt.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	12-10-2015
Aantal proefpersonen:	26
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam:	Multispectrale camera F2 voor intra-operatief gebruik
Registratie:	Geen registratie
Soort:	Geneesmiddel

Merknaam: bevacizumab-IRDye800CW
Generieke naam: bevacizumab-IRDye800CW

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-09-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-12-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-12-2015
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	EUCTR2015-000535-33-NL
Ander register	ingediend: nummer volgt
CCMO	NL52447.042.15

Resultaten

Einddatum onderzoek: 03-02-2017

Totaal aantal deelnemers: 26