

Moleculaire fluorescentie endoscopie om (pre)maligne laesies in Barrett's oesophagus te detecteren middels een fluorescente tracer EMI-137 gericht op c-Met: een gecentraliseerd haalbaarheids- en veiligheidsonderzoek.

Gepubliceerd: 22-11-2016 Laatste bijgewerkt: 11-04-2024

Het primaire doel van dit onderzoek is het bepalen van de haalbaarheid en veiligheid van moleculaire fluorescentie endoscopie middels de fluorescente tracer EMI-137 om dysplasie en/of maligne laesies te kunnen detecteren in patiënten met Barrett...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON42946

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Fluorescentie endoscopie van (pre)maligne laesies in de oesophagus.

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

Barrett Slokdarm

Betreft onderzoek met

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Barrett's oesophagus, c-Met, Endoscopie, Fluorescentie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Studie uitkomsten:

1. De veiligheid van moleculaire fluorescentie endoscopie met de fluorescente tracer EMI-137 (meten van vitale parameters na injectie, evaluatie van bijwerkingen en mogelijke (serious) adverse events.
2. De haalbaarheid van moleculaire fluorescentie endoscopie met de fluorescente tracer EMI-137 om (pre)maligne laesies te identificeren in patiënten met

Barrett's slokdarm:

- macroscopisch fluorescentie signaal levels en tracer distributie waargenomen middels de flexibele fluorescentie endoscoop
- microscopische distributie van fluorescentie en fluorescentie intensiteit in het gereseceerde weefsel en de bipten middels uitgebreide ex vivo analyses en fluorescentie microscopie.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten om de primaire uitkomstmaten bij te staan zijn:

- uitgebreide ex vivo analyses: de correlatie van in vivo gemeten fluorescentie met ex vivo histopathologie (haematoxyline en eosine kleuring) en

immunohistochemie (o.a. c-Met kleuring).

- de detectie van fluorescentie op microscopisch niveau middels fluorescentie microscopie.

- de in vivo kwantificatie van fluorescentie gemeten in de (pre)maligne laesies middels MDSFR/SFF spectroscopie en ex vivo metingen van fluorescentie ter valuatie.

- de detectie en correlatie van histologische afwijkingen met confocale laser endomicroscopie in vivo in fluorescente laesies

- de tumor-to-background ratio (TBR) van de fluorescente laesies met het omliggende BE-segment en normaal slokdarmweefsel.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Slokdarmkanker is met o'n 500.000 nieuwe patiënten per jaar een van de meest gediagnosticeerde vormen van kanker wereldwijd. Daarnaast is deze vorm van kanker geassocieerd met een hoge mortaliteit, geschat o'n 400.000 sterfgevallen per jaar. Barrett's oesophagus (BE) is een premaligne conditie, van waaruit slokdarm kanker in veruit de meeste gevallen ontstaat. BE wordt gekarakteriseerd door een verandering van het epitheel van de distale oesophagus van normaal tot metaplastisch, resulterend in een 30 tot 60 maal hogere kans op het ontwikkelen van een oesophaguscarcinoom. Het jaarlijkse (!) risico op progressie van BE tot adenocarcinoom is 0.12-0.55%. De huidige endoscopische surveillance techniek berust op het nemen van 4-quadranten bipten elke 1-2 centimeters in het gehele BE-segment. Hoewel dit standaard klinisch beleid is, wordt deze methode vaak als als insufficiënt beschouwd en brengt het een hoge kans op sampling-error met zich mee. Ondanks endoscopische surveillance is er namelijk een hoge miss-rate van neoplastische laesies in patiënten met BE, met name van platte laesies die moeilijk zichtbaar zijn. De mogelijkheid om mucosale veranderingen geassocieerd met dysplasie te kunnen visualiseren zou daarom de kosten-effectiviteit verhogen en gerichte bipten mogelijk maken.

Door gebruik te maken van moleculaire fluorescentie geleide endoscopie, kunnen

(pre)maligne laesies mogelijk beter gevisualiseerd worden op basis van overexpressie van bepaalde eiwitten in dysplastische/maligne cellen. Recent is er in het UMCG een haalbaarheidsonderzoek uitgevoerd om de potentiële toegevoegde waarde van moleculaire fluorescentie endoscopie te onderzoeken in patiënten met een Barrett's oesophagus. Hiervoor werd de fluorescente tracer bevacizumab-IRDye800CW gebruikt, gericht op vascular endothelial growth factor-A (VEGF-A). Ondanks de veelbelovende resultaten, heeft het gebruik van deze tracer enkele nadelen. De tracer dient 2 tot 3 dagen voorafgaand aan de endoscopische procedure toegediend te worden en heeft een relatief lage specificiteit, aangezien het ook tot expressie komt in normaal slokdarmweefsel.

Edinburgh Molecular Imaging heeft onlangs een nieuwe fluorescente tracer ontwikkeld: EMI-137. Dit is een membraangebonden klein peptide met gunstige farmacokinetiek, waardoor het 2.5 uur voor de start van de endoscopische procedure kan worden toegediend. EMI-137 is gericht op de membraanreceptor c-Met, dat tot overexpressie komt naarmate de ernst van dysplasie toeneemt.

In het huidige onderzoek wordt gekeken of moleculaire fluorescentie endoscopie met de fluorescente tracer EMI-137 haalbaar is voor de detectie en kwantificatie van (pre)maligne laesies in patiënten met Barrett's oesophagus. De uitkomsten van dit onderzoek kunnen dan ook een belangrijke bijdrage leveren aan de diagnostiek van (pre)maligne laesies in patiënten met BE. Daarnaast kan moleculaire fluorescentie endoscopie mogelijk van toegevoegde waarde zijn bij het beoordelen van resectiemarges na endoscopische behandeling van dysplastische/T1 adenocarcinomen van de oesophagus.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van dit onderzoek is het bepalen van de haalbaarheid en veiligheid van moleculaire fluorescentie endoscopie middels de fluorescente tracer EMI-137 om dysplasie en/of maligne laesies te kunnen detecteren in patiënten met Barrett's oesophagus.

De secundaire doelen van dit onderzoek zijn:

- het bepalen van de correlatie en valideren van in vivo gedetecteerde fluorescente signalen middels ex vivo histopathologie en immunohistochemie;
- het evalueren van de distributie in slokdarmweefsel van EMI-137 op microscopisch niveau;
- het bepalen of het mogelijk is om met moleculaire fluorescentie endoscopie resectiemarges te beoordelen na endoscopische behandeling;
- het bepalen van de haalbaarheid van het gebruik van confocale laser endmicroscopie om in vivo histologische informatie te verkrijgen en daarmee de specificiteit van de fluorescente tracer EMI-137 te bepalen;
- het bepalen van de haalbaarheid van in vivo en ex vivo spectroscopie om fluorescentie te kwantificeren;
- een schatting maken van de sensitiviteit en specificiteit van moleculaire fluorescentie endoscopie middels de fluorescente tracer EMI-137 om een

berekening van steekproefgrootte te kunnen doen voor een volgende effectiviteitsstudie.

Onderzoeksopzet

Dit onderzoek betreft een niet-gerandomiseerd, niet-geblindeerd, protectieve, gecentraliseerde haalbaarheidsstudie. Er worden patiënten geïnccludeerd met een Barrett's slokdarm, met de verdenking op ten minste laaggradige dysplasie, die gepland staan voor een tweede diagnostische danwel therapeutische endoscopy. Na geschreven informed consent zal 0.13 mg/kg van de fluorescente tracer intraveneus worden toegediend via een kortlopend infuus, ongeveer 2.5 uur voorafgaand aan de start van de endoscopie. Patiënten worden tot een uur na injectie geobserveerd. De klinische endoscopie en onderzoeksprocedures zijn geclusterd in één endoscopie-sessie: eerst routine inspectie van het Barrett segment, gevolgd door fluorescentie endoscopie middels een fiberbundel die kan worden opgevoerd door het standaard werkkanaal van de klinische endoscoop. Om laesies te kunnen vergelijken, worden alle laesies gelokaliseerd en genoteerd. Indien fluorescente laesies worden gezien, wordt de fluorescentie vervolgens gekwantificeerd met behulp van spectroscopie (MDSFR/SFF). Vervolgens wordt confocale laser endomicroscopie gebruikt om histologische informatie te verkrijgen van fluorescente afwijkingen. Verdachte laesies in het Barrett segment worden gebiopteerd volgens standaard klinisch beleid. Er kunnen aanvullende bipten worden genomen van normaal slokdarmweefsel (max. 4), het Barrett segment (max. 4) en aanvullende fluorescente laesies (max. 4), om meer inzicht te krijgen in de distributie van EMI-137 en fluorescentie te valideren middels ex vivo histopathologie.

Een interim analyse zal worden uitgevoerd na inclusie van de eerste vijf patiënten, om te evalueren of (pre)maligne laesies in het Barrett segment gedetecteerd kunnen worden met moleculaire fluorescentie endoscopie middels de fluorescente tracer EMI-137. Indien nodig, zal de dosering van de tracer aangepast worden, zoals is omschreven in sectie 3.2 "Dosage of EMI-137" van de METc aanvraag.

NB: Deze sectie wordt alleen toegepast indien MFE na de IV-toediening van EMI-137 niet haalbaar blijkt.

Indien met een aangepaste dosering de toepassing van MFE met de fluorescente tracer EMI-137 niet haalbaarheid op basis van de vooraf opgestelde punten van de interim analyse (zie METc protocol sectie 10.4 "Interim analyse"), zal de intraveneuze toediening van EMI-137 worden gestopt. Er wordt dan onderzocht op de topicale applicatie van EMI-137 haalbaar is, dmv een spray-katheter dat via het werkkanaal van de klinische endoscoop kan worden opgevoerd. Er zal per cm Barrett segment een dosering van 100 ug/ml EMI-137 worden gebruikt. De totale dosering zal dus aanzienlijk lager zijn dan bij de intraveneuze toepassing. Na elke patient zal het resultaat worden geëvalueerd volgens de flow-diagram uit sectie 3.4 "Potential topical application of EMI-137" uit het METc protocol, met een interim analyse na de eerste vijf patiënten.

De interim analyses zijn in meer detail beschreven in sectie 10.4 van het studieprotocol.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten geïncludeerd in deze studie krijgen EMI-137 intraveneus toegediend via een kortlopend infuus in een dosering van 0.13 mg/kg, waarna zij gedurende 1 uur worden geobserveerd. Ongeveer 1.5 uur na deze observatieperiode ondergaan zij de endoscopische procedure, waarbij de klinische beoordeling voorop staat en als eerst gebeurt. Vervolgens vinden de fluorescentie endoscopie, MDSFR/SFF spectroscopie metingen en confocale laser endomicroscopie allen plaats door opvoeren van een fiberbundel danwel probe via het werkkanaal van de standaard endoscoop. Er worden aanvullende bipten genomen met een standaard klinische biosteur via het werkkanaal van de endoscoop. De procedure vindt plaats onder sedatie volgens standaard klinisch beleid middels midazolam/fentanyl of propofol voor comfort van de patiënt.

Inschatting van belasting en risico

In deze studie zullen veiligheidsaspecten van het intraveneuze gebruik van EMI-137 worden verzameld en geëvalueerd. Op basis van preklinische experimenten, toxiciteit studies en klinische ervaring met tot op heden 35 patinieren (Burggraaf et al, Nature Medicine, 2015) worden er geen direct nadelige effecten verwacht van de tracer. Om mogelijke (maar niet veel voorkomende bijwerkingen) van de tracer te evalueren, worden patiënten 1 uur na tracerinjectie geobserveerd. Theoretisch zou een allergische reactie kunnen optreden als gevolg van de tracerinjectie, waarvoor altijd een crash car met tavegil/adrenaline/prednison aanwezig zal zijn.

Tijdens het onderzoek zullen tevens oppervlakkige bipten worden afgenomen. Deze verrichting geeft een kleine kans op bloedverlies, die doorgans spontaan homeostase bereikt. Mocht dit in een zeldzaam geval niet gebeuren, dan kan de MDL-arts die de scopie uitvoert alsnog endoscopisch homeostase bereiken.

De tijdsinvestering die gepaard gaat met deelname aan dit onderzoek wordt als acceptabel ingeschat. De tracerinjectie en observatieperiode zullen in totaal 1.5 uur in beslag nemen en zal 2.5 uur voor de start van de procedure gebeuren. Ongeveer anderhalf uur na tracerinjectie zal de endoscopische procedure starten. Patiënten dienen dus eerder op de polikliniek te komen op de dag dat hun diagnostische/therapeutische endoscopie gepland staat. De totale duur van een endoscopische ingreep met studieprocedures zal naar schatting vergelijkbaar zijn met de duur van een standaard endoscopie procedure en mogelijk tot maximaal 15 minuten langer duren.

Deze studie zal geen persoonlijk voordeel hebben voor de deelnemende patiënten. Voor patiënten in de toekomst kan dit onderzoek wel zeer nuttige gegevens opleveren. Zo kunnen de 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 bij uitstek patiënten met een Barrett slokdarm. Daarnaast kan dit onderzoek een bijdrage leveren in het evalueren van de huidig toegepaste endoscopische resecties, bij het beoordelen van de resectiemarges op basis van fluorescentie. Gezien de beperkte extra tijdsinvestering, de minimale risico's en de medische behoefte aan beter diagnostische mogelijkheden in deze patiëntencategorie, lijkt het ons dan ook gerechtvaardigd om patiënten te vragen deel te nemen aan dit onderzoek.

NB: Indien wordt besloten te stoppen met de intraveneuze toediening van EMI-137 en besloten wordt te sprayen/sproeien, wordt ingeschat dat er geen aanvullende risico's aan de studie verbonden zijn dan eerder omschreven. De spray-dosering is vele malen lager is dan de IV-dosering en patiënten hoeven niet eerder dan de regulieren start van de procedure aanwezig te zijn.

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)

- Leeftijd * 18 jaar, mogelijkheid tot het ondergaan van een diagnostische en/of therapeutische endoscopie.
- Op zijn minst de verdenking tot laaggradige dysplasie (LGD) gebaseerd op een eerdere endoscopie.
- WHO performance score van 0-2
- Geschreven informed consent
- Mentaal gezien competent persoon die in staat is en bereid is om de studieprocedures te ondergaan.
- Voor vrouwelijke proefpersonen die mogelijk zwanger zouden kunnen zijn: er moet een negatieve serum zwangerschapstest zijn voor toediening van de tracer, en contraceptiva gebruikt worden de eerste drie maanden na tracerinjectie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Zwangerschap of borstvoeding
- Uitgebreide staging van slokdarmcarcinoom niet geschikt voor endoscopische resectie.
- Medische of psychische condities die de patients' mogelijkheid in de weg staat tot het geven van informed consent.
- Gelijktijdige medische anit-kanker behandeling (chemotherapie, radiotherapie, vaccinaties, immunotherapie) gegeven binnen 3 maanden voor start van de behandeling.
- Een eerdere inclusie in een studie of injectie met een ander IMP in de afgelopen 6 maanden
- Geschiedenis van hartinfarct, TIA, CVA, longembolie, ongecontroleerde hartaandoening of hartdalen, significante leverziekten, instabiele angina pectoris in de afgelopen 6 maanden voor inclusie.
- Significante wijziging in voorgeschreven medicatie binnen 14 dagen voor tracerinjectie, met uitzondering van NSAID/paracetamol en/of hormonale contraceptiva.

Onderzoekopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 16-10-2017

Aantal proefpersonen: 25

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam: Een klinische therapeutische endoscoop; een fiberbindel voor het uitvoeren van fluorescentie endoscopie

Registratie: Geregistreerd voor ander gebruik dan zoals toegepast in onderzoek

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-11-2016

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-01-2017

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-09-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-09-2017

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO Datum:	04-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO Datum:	20-08-2018
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	EUCTR2016-004240-11-NL
ClinicalTrials.gov	NCTnummervolgt.
CCMO	NL59628.042.16