

De combinatie van salvage chirurgie en adjuvante fotodynamische therapie in de behandeling van recidief of residu neus- en bijholten tumoren.

Gepubliceerd: 13-01-2017 Laatste bijgewerkt: 30-01-2025

Het primaire doel van deze studie is om een specifieke PDT behandeling te ontwikkelen in combinatie met salvage chirurgie voor recidief en residu tumoren van de neus- en bijholten, welke ongeschikt zijn bevonden voor andere conventionele...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON43342

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Adjuvante PDT na chirurgie bij recidief of residu neus- bijholten tumoren.

Aandoening

- Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne
- Hoofd en nek therapeutische verrichtingen

Synoniemen aandoening

Maligniteiten van de paranasale sinussen / Neus- en bijholten kanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: fotodynamische therapie, irradicale chirurgie, neus- en bijholte tumoren, salvage chirurgie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat is om een homogene lichtdosis te garanderen van ongeveer 20 ± 5 joule/cm² op de doelregio door het ontwikkelen, valideren en klinisch evalueren van een accurate en specifieke behandelmethode waarbij gebruik wordt gemaakt van dosimetrie en spectroscopie metingen. Translationeel onderzoek met uitgebreide 3D endoscopische beeldvorming, haptische terugkoppeling en een mechatronisch hulpmiddel zal uitdrukkelijk ex vivo en in vivo worden getest op haalbaarheid, veiligheid en gebruik.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire uitkomstmaten zal zijn de veiligheid en verdraagbaarheid van PDT bij neus- en bijholtetumoren door de bijwerkingen te monitoren en beschrijven zoals langdurige systemische fotosensitiviteit, infecties etc. op basis van de gemeenschappelijke terminologie criteria voor bijwerkingen (common terminology criteria for adverse events v4.0 CTCEA). Geen zeer ernstige complicaties volgens CTCAE graad 5 en niet meer dan 20% graad 3-4 complicaties zijn te accepteren. In de preliminaire studie werd er geen graad 5 toxiciteit gedocumenteerd, derhalve verwachten we geen graad 5 toxiciteit in deze studie.

De effectiviteit zal worden beoordeeld door gebruik te maken van de

recurrence-free en progression-free survival analyse. Effectiviteit en lokale tumor controle zullen gemeten worden op 3 en 6 maanden na de PDT behandeling door MRI of CT beeldvorming. Veranderingen binnen de kwaliteit van leven van de patiënt zullen geobjectiveerd worden door gebruik te maken van de *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) vragenlijsten.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Kwaadaardige tumoren van de neus- en bijholten en voorste schedelbasis komen vaak terug na een operatie of bestraling. Behandeling van deze recidief tumoren is zeer uitdagend. De omliggende essentiële structuren beperken de behandelopties zoals radicale chirurgie of herbestraling. Er is een enorme behoefte aan een effectieve lokale en minimaal invasieve therapie. Fotodynamische therapie (PDT) kan mogelijk een goede optie zijn als adjuvante behandeling na een operatie in de behandeling van recidiverende sinonasale tumoren. Meta-tetrahydophenylchorine (m-THPC) gemedieerde PDT is bewezen effectief bij behandeling van hoofd- en halstumoren. Bij PDT wordt er een fotosensitizer intraveneus toegediend bij de patiënt. Vervolgens wordt de fotosensitizer geactiveerd door licht gegeven vanuit een fiber-optische bron. Dit leidt tot een fotochemische reactie wat uiteindelijk resulteert in tumor celdood. Een pilotstudie (n=15) uitgevoerd in het NKI/AVL waarbij PDT als adjuvante therapie werd gegeven na salvage chirurgie van de neus- en bijholten, toonde veelbelovende resultaten in de veiligheid en klinische respons. De huidige techniek bestaat uit het zo goed als mogelijk verwijderen van de tumor, waarna PDT wordt toegepast op de geopereerde holte met enkel visuele feedback (endoscopisch beeld) tijdens de belichting.

De pilotstudie toonde de volgende tekortkomingen tijdens de uitvoering van de PDT:

- a) Het ontbreken van een behandeling planning strategie.
- b) Niet-gestandaardiseerde benadering van de behandeling.
- c) Aanzienlijke variaties in de dosis gegeven licht als gevolg van bron positionering uit de hand door de chirurg.
- d) Het ontbreken van feedback over de werkelijke locatie van de lichtbron.

De tekortkomingen leiden tot het tekortschieten in levering van de effectieve lichtdosis op het doelgebied van 20 Joule/cm².

De kans om een homogene lichtdistributie van precies 20 joule/cm² te bereiken

in een complexe geometrie met gevarieerde optische eigenschappen (kleur) zoals de kaakholte is onwaarschijnlijk. De geobserveerde variaties binnen één patiënt variëren van 5 tot 40 joule/cm². Onze hypothese is dat een accurate PDT licht distributie planning strategie in combinatie met EM navigatie geleide bron positionering de homogeniteit zal verbeteren tot 20 ± 5 joule/cm². En zo regio's van onder- of overbelichting meer effectief te maken.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van deze studie is om een specifieke PDT behandeling te ontwikkelen in combinatie met salvage chirurgie voor recidief en residu tumoren van de neus- en bijholten, welke ongeschikt zijn bevonden voor andere conventionele behandelingen zoals radicale chirurgie of in opzet curatieve radiotherapie. Waarbij er een therapeutisch effectieve en homogene lichtdosis toegediend wordt aan de complexe en irregulaire geometrie van de paranasale sinussen.

Verbetering en standaardisering van de huidige behandeltechniek door:

- a) 3D-CT/ MR gefuseerde pre-planning van de behandeling om de optimale bron locaties (OSLs) te bepalen.
- b) Gestandaardiseerde lichtexpositie gebaseerd op de geplande OSLs, bron parameters en gecontroleerd door in vivo dosimetrie- en spectroscopiemetingen.
- c) Kwantitatieve en nauwkeurige navigatie van de lichtbron naar de OSLs.
- d) Stabiele vaste plaatsing van de bron op de OSL.

Secundaire doelen van het onderzoek zijn het evalueren van de veiligheid en effectiviteit van deze gestandaardiseerde behandeling.

Onderzoeksopzet

Het voorgestelde onderzoek betreft een longitudinale studie, die zal worden uitgevoerd bij patiënten bekend met een recidief of residu tumor van de neus- en bijholten zonder curatieve behandelopties. De patiënten zullen allereerst een open of endoscopische operatie ondergaan om macroscopisch zoveel mogelijk tumor te verwijderen. Een MRI/CT zal verricht worden na de operatie en zal gebruikt worden om een pre-PDT behandelplan te ontwikkelen. Dit plan bevat het aantal, de locaties en type lichtbronnen en de lichtdosis die gebruikt zal worden. 4 tot 6 weken na de salvage operatie zal de PDT behandeling verricht worden. Gedurende de PDT behandeling worden non-invasieve (fluorescentie) spectroscopie en licht dosimetrie metingen verricht om informatie te verkrijgen over de licht distributie, de optische eigenschappen van het weefsel en de farmacokinetiek van de fotosensitizer. Neuronavigatie zal gebruikt worden om de lichtbron te leiden naar de OSL. In de tweede fase zal translationeel onderzoek worden uitgevoerd bestaande uit:

- navigatie gecombineerd met augmented 3D endoscopische beeldvorming en

haptische terugkoppeling om de lichtbron te leiden naar de OSL.

- Fixatie van de lichtbron door een custom made mechatronisch hulpmiddel om lichtbron stabiliteit te ondersteunen.

Follow-up zal bestaan uit een MRI 3 en 6 maanden na de PDT behandeling. Deze behandeling zal uitgevoerd worden in twee Nederlandse hoofd-halsoncologie en chirurgie centra; Het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis (NKI-AVL) en het Erasmus Medisch Centrum (EMC). Het ontwikkelen van de technische innovaties zal plaatsvinden op de Universiteit van Twente (UT).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Salvage chirurgie van de neus- bijholtentumor waarna PDT behandeling.

Inschatting van belasting en risico

Het experimentele karakter van de behandeling zal in detail met de patiënt worden besproken. De belasting en het risico bij deze studie is hoog, dit omdat de patiënt een salvage operatie en PDT behandeling zal ondergaan, wat betekent dat ze tweemaal onder narcose moeten. De PDT behandeling is geassocieerd met een systemische lichtgevoeligheid voor een periode van tenminste twee tot drie weken. De patiënten zullen voorafgaand aan de behandeling zowel mondeling als schriftelijk informatie krijgen over de lichtvermijdingsinstructies. Er is al een huidig PDT protocol waar deze begeleiding routinematig wordt gegeven. Er zijn geen andere risico's verbonden aan deelname aan de studie in vergelijking met de reeds bestaande PDT behandeling van maligniteiten van de bijholten. De patiënten hoeven het ziekenhuis niet extra te bezoeken. De patiënten zullen een kwaliteit van leven vragenlijst op vier verschillende tijdstippen moeten invullen. De belasting is hoog; daartegenover staat dat er geen andere geschikte behandel opties zijn voor deze recidief maligniteiten.

Contactpersonen

Publiek

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Plesmanlaan 121
Amsterdam 1066CX
NL

Wetenschappelijk

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Plesmanlaan 121
Amsterdam 1066CX
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. Patiënt komt in aanmerking voor de behandeling, beoordeeld en goedgekeurd door een multidisciplinair team.
2. Leeftijd ≥ 18 jaar.
3. Histopathologisch of cytologische bevestigde diagnose van een recidiverende of resterende tumor van de neus- en bijholten of voorste schedelbasis. Ongeschikt bevonden voor radicale chirurgie of radiotherapie met curatieve opzet. Patiënten met een (loco)regionale of metastase op afstand kunnen in aanmerking komen als lokale palliatie geboden is.
4. Performance status $\leq$ schaal 3 volgens de Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG).
5. Patiënt kan algemene anesthesie veilig ondergaan.
6. Schriftelijk informed consent.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Een gelijktijdige andere therapie tegen kanker
2. Huidige of recente (binnen 30 dagen na de eerste studie behandeling) deelname aan een andere onderzoeksstudie.
3. Behandeling met een geneesmiddel met een bekende of potentiële geneesmiddelinteractie met m-THPC.
4. Conditie die verergeren bij blootstelling aan licht (met inbegrip van porfyrie).

5. Onvermogen om een CT of MRI te ondergaan.
6. Zwangerschap of borstvoeding (vrouwelijke patiënten in de vruchtbare leeftijd). Een serum zwangerschapstest moet worden uitgevoerd 7 dagen voorafgaand aanvang van de behandeling.
7. Een bekende overgevoeligheid of allergie voor fotosensitizers.
8. Ataxia Telangiectasia.
9. Aanwijzingen voor andere medische aandoeningen (zoals psychiatrische ziekten, infectieziekten, afwijkingen bij lichamelijk onderzoek of laboratoriumonderzoek) die kunnen interfereren met de geplande PDT behandeling, de patiënt inschikkelijkheid of het risico op een behandeling gerelateerde complicatie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 15-07-2017

Aantal proefpersonen: 0

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-01-2017

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC NedMec

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
CCMO	NL58084.031.16