

Het detecteren van galwegkanker met behulp van fluorescentie tijdens de operatie

Gepubliceerd: 30-04-2018 Laatste bijgewerkt: 11-04-2024

Primair Vaststellen of bevacizumab-800CW geschikt is voor intraoperatief fluorescentie imaging van Perihilaire cholangiocarcinoom (PHCC) en welke dosis de beste visualisatie van tumor weefsel geeft door het bepalen van de tumor-to-background ratio (TBR...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Lever- en galwegneoplasmata benigne
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON46827

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

COUGAR

Aandoening

- Lever- en galwegneoplasmata benigne

Synoniemen aandoening

galwegkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: Surgvision BV, unrestricted grant van Surgvision

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Cholangiocarcinoom, Fluorescentie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Standaard histopathologisch onderzoek ter bevestiging dat de fluorescente signalen daadwerkelijk uit het tumorweefsel afkomstig zijn ten opzichte van het normale weefsel.
- Berekenen van de tumor/achtergrond ratio van fluorescente beelden die verkregen zijn tijdens en na de operatie en fluorescente beelden verkregen tijdens de ex vivo analyses in bread loaf slices and in histopathologische slices (Blackbox, Odyssey scanner, fluorescente microscopie)
- Tracer distributie bepalen op microscopisch niveau door middel van confocal laser endomicroscopy.
- Meten van fluorescent signaal met spectroscopie om voor scattering te corrigeren

Secundaire uitkomstmaten

- Intraoperatieve beoordeling van de snijvlakken met behulp van fluorescente beelden.
- Off table beeldvorming van het weefsel direct na excisie om de snijvlakken ex vivo te beoordelen met behulp van fluorescente beelden.
- Backtable imagen van het chirurgisch preparaat na resectie om tumor weefsel

te detecteren met endoscopie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Er is behoefte aan een techniek om het tumorweefsel, lymfeklieren en snijvlakken tijdens operaties van het perihilar cholangiocarcinoom (PHCC) beter te visualiseren. Optische moleculaire beeldvorming van biomarkers geassocieerd met PHCC zouden in deze behoefte kunnen voorzien. De biomarkers Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF-A), Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) en c-MET hebben een verhoogde expressie in PHCC vergeleken met normaal weefsel en een bewezen optie voor moleculaire beeldvorming. Wij veronderstellen dat de tracer ophoopt bij tumoren met verhoogde VEGF, EGFR of c-MET expressie, waardoor het mogelijk wordt om PHCC te visualiseren met een NIR intraoperatief camerasysteem. In eerdere studies hebben we veel ervaring opgedaan met de tracer bevacizumab-800CW voor de biomarker VEGF-A. Om deze reden willen beginnen met deze tracer. Met deze pilot interventie studie willen we bepalen wat de optimale dosering is van bevacizumab-800CW (10, 25 of 50mg) om PHCC te detecteren tijdens de operatie. Post-operatief willen we bepalen of het mogelijk is met endoscopie de tumor te detecteren door de galweg (met behulp van het uitgenomen preparaat). De meest optimale dosering wordt geselecteerd voor een toekomstige fase II trial.

Doel van het onderzoek

Primair

Vaststellen of bevacizumab-800CW geschikt is voor intraoperatief fluorescentie imaging van

Perihilair cholangiocarcinoom (PHCC) en welke dosis de beste visualisatie van tumor weefsel geeft door het bepalen van de tumor-to-background ratio (TBR) ex vivo

Secundair

Deel 1

1. Vaststellen of de accumulatie van de fluorescente tracer bevacizumab-800CW gedetecteerd kan worden om weefsel van PHCC te identificeren tijdens de operatie.

2. Vaststellen of de accumulatie van de fluorescente tracer bevacizumab-800CW gedetecteerd kan worden om weefsel van PHCC te identificeren tijdens ex-vivo endoscopie.

Deel 2

Definiëren of de gevonden optimale dosis van bevacizumab-800CW een adequate TBR

geeft voor het gebruik in een toekomstige fase II trial. Indien bevacizumab-800CW geen adequate TBR geeft, zal er een nieuwe pilot studie uitgevoerd worden met cetuximab-800CW of c-MET.

Onderzoeksopzet

Dit is een zogenaamde 'interventional exploratory dose escalation trial'. Met deze studie bestuderen we het fluorescente signaal na toediening van bevacizumab-800CW bij patiënten die geopereerd worden voor een klinische verdenking op PHCC. Het hoofddoel van deze studie is om vast te stellen of bevacizumab-800CW geschikt is voor intra-operatief fluorescentie imaging van PHCC en welke dosis de beste visualisatie van tumor weefsel geeft door het bepalen van de TBR ex-vivo.

Het secundaire doel is om vast te stellen of accumulatie van de fluorescente tracer bevacizumab-IRDye 800CW in PHCC succesvol gemeten kan worden tijdens de operatie en voor de detectie van PHCC bij NIR endoscopie

Om dit te verwezenlijken bestaat de studie uit twee onderdelen. In deel 1 krijgen kleine cohorten van elk drie patiënten een toenemende hoeveelheid tracer toegediend: 10mg, 25mg en 50mg respectievelijk. Afhankelijk van de resultaten zal er een deescalatie of escalatie naar respectievelijk 4.5mg of 50mg plaats vinden. Na elk voltooid cohort wordt de effectiviteit beoordeeld door het beoordelen van fluorescentie en berekening van de TBR. The groep met de hoogste TBR zal worden uitgebreid naar 6 patiënten. Indien er 2 dosering gelijkwaardige presteren zullen er 2 groepen worden uitgebreid naar 6 patiënten. In deel 2 zal gedefinieerd worden of de optimale dosering van bevacizumab-IRDye 800CW een adequate TBR geeft voor gebruik in een toekomstige phase II trial. Indien TBR te laag is in alle drie de dosering groepen zal de studie niet uitgebreid worden en gestopt worden. Er zal dan een nieuwe pilot studie verricht worden met de veel belovende tracers cetuximab-800CW of c-Met.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Tijdens deel 1 ontvangt een maximum van 9 patiënten een injectie van bevacizumab-800CW drie dagen voor de operatie. Er zijn drie momenten vastgesteld tijdens de operatie waarop het camerasysteem wordt ingezet om het fluorescente signaal te meten. Als de resectie voltooid is, wordt bepaald of het ook mogelijk is fluorescent signaal te meten door middel van ex vivo endoscopie van de galwegen. Met behulp van de fluorescente signalen worden de twee meest optimale doseringen vastgesteld. Tijdens deel 2 worden deze twee doseringsgroepen uitgebreid naar 6 patiënten per cohort om te onderzoeken wat de optimale dosering is voor een fase 2 studie.

Inschatting van belasting en risico

Tijdsinvestering voor proefpersonen

Patiënten die worden geopereerd vanwege een PHCC met curatieve intentie in het UMCG worden gevraagd deel

te nemen aan deze studie. Zodra het informed consent verkregen is, zal er een moment ingepland worden om de tracer toe te dienen. Het valt te verwachten dat de chirurgische procedure 15 minuten langer duurt dan standaard met het toevoegen van de imaging momenten tijdens de operatie.

Risk for study participants

De risico's voor de deelnemers zijn gerelateerd aan, de al aanwezige, operatierisico's en aan de het toedienen van de tracer zelf. Er zal geen gebruik worden gemaakt van een data safety monitoring board (DSMB) aangezien al meer dan 110 patiënten zonder '(serious) adverse events' bevacizumab-800CW hebben ontvangen. Voor patiënten die een combinatietherapie met Bevacizumab gebruiken voor de behandeling van kanker is het bekend dat binnen zes weken na het stoppen van deze therapie chirurgie veilig is. Op dit moment werking van het medicijn voldoende afgenomen dat men kan veronderstellen dat er niet meer een verhoogd risico op bloedingen is. De onderzoeksgroep van Starlinger vond dat ook na het stopzetten na 6 weken Bevacizumab nog steeds actief is, echter er werd geen toegenomen morbiditeit gezien. De dosering van Bevacizumab-800CW ligt vele malen lager dan de therapeutische dosering and zal daardoor geen extra risico geven, zoals gezien bij de inmiddels meer dan 110 patiënten die bevacizumab-800CW hebben ontvangen.

Voordelen voor proefpersonen

Het toevoegen van de tracer en het camerasysteem aan de operatie voor PHCC heeft geen directe voordelen voor de proefpersonen. Interferentie met de klinische zorg wordt niet verwacht doordat de chirurgen niet anders zullen opereren dan normaal gesproken het geval is. Als er fluorescente signalen worden gezien buiten het deel wat verwijderd wordt, is het toegestaan om maximaal 3 biopsies te nemen per fluorescerend gebied om ex vivo te laten bevestigen dat het wel of niet om tumorweefsel gaat.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9700RB
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9700RB
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)

- 18 jaar of ouder
- patiënten met de verdenking op een perihilair cholangiocarcinoom die gepland staan voor chirurgische resectie met curatieve intentie.
- WHO performance score 0-2

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Medische of psychiatrische toestand die het beoordelingsvermogen voor het geven van een informed consent belemmert
- Overige invasieve maligniteiten
- actieve zwangerschap of het geven van borstvoeding
- doorgemaakte infusie reacties op bevacizumab
- onvoldoende gecontroleerde hypertensie met of zonder huidige antihypertensieve medicatie
- Doorgemaakt myocard infarct, TIA, CVA, Longembolieën, ongecontroleerde chronisch leverfalen, instabiele angina pectoris in de zes maanden voorafgaande van inclusie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 01-05-2018

Aantal proefpersonen: 15

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam: intra-operatieve MFRI camera

Registratie: Geen registratie

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 30-04-2018

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-07-2018

Soort: Eerste indiening

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	EUCTR2018-000794-67-NL
ClinicalTrials.gov	NCTnognietbekend
CCMO	NL65378.042.18