

# Beeldgeleide chirurgie voor het beoordelen van de randen van hoofd-hals kanker met cetuximab-IRDye800CW conjugate

Gepubliceerd: 28-11-2016 Laatste bijgewerkt: 15-04-2024

Het belangrijkste doel is om te testen of cetuximab-IRDye800CW een betrouwbare marker is voor achtergebleven tumorresten in resectie marges na chirurgische verwijdering van hoofd-hals kanker. Het doel is om de positief voorspellende waarde van...

<b>Ethische beoordeling</b>	Goedgekeurd WMO
<b>Status</b>	Werving gestopt
<b>Type aandoening</b>	Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.
<b>Onderzoekstype</b>	Interventie onderzoek

## Samenvatting

### ID

NL-OMON47640

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

ICON

### Aandoening

- Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.
- Huidneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

### Synoniemen aandoening

plaveiselcelcarcinoom; hoofd hals kanker

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Universitair Medisch Centrum Groningen

**Overige ondersteuning:** KWF Kankerbestrijding RUG-8084

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** EGFR, Fluorescentie, hoofd hals kanker, Nabij Infra Rood tracer

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Primaire doelstelling deel1 (bepalen dosering)

Om de optimale dosering van cetuximab-IRDye800CW voor intra operatieve beeldvorming met de SurgVision F2 open lucht NIRF imaging-systeem voor de gemakkelijk bereikbare anatomische gebieden in de hoofd hals regio te bepalen, of met een standaard nasofaryngeale endoscoop gekoppeld aan de SurgVision F2 NIRF imaging-systeem voor moeilijke toegankelijke anatomische gebieden in het hoofd hals regio.

De primaire uitkomst maat is de Tumor-to-Background ratios (TBR).

Primaire doelstelling deel 2 (hoofdstudie)

Het belangrijkste doel is om te beoordelen of het intraoperatieve gebruik van cetuximab-IRDye800CW een betrouwbare marker is voor residuale tumor in resectie marges na chirurgische verwijdering van hoofd Hals kanker. Het doel is om de positief voorspellende waarde van cetuximab-IRDye800CW fluorescentie te bepalen

(sensitiviteit/specificiteit)

## **Secundaire uitkomstmaten**

1) De drempelwaarde in vivo bepalen van cetuximab-IRDye800CW fluorescentie (Mol/m<sup>3</sup>) positief voor tumor in de intra-operatieve diepe marge, om een toereikende positief voorspellende waarde te verkrijgen.

2) Om de gevoeligheid en positief voorspellende waarde van cetuximab-IRDye800CW fluorescentie van HNSCC ex vivo met optische moleculaire beeldvorming en MDSFR / SFF versus fluorescentie microscopie en EGFR immunohistochemie kwantificeren.

3) Om informatie te verkrijgen over de veiligheidsaspecten van cetuximab-IRDye800CW toediening door bepalen van bloedspiegels, het niveau van intact conjugaat te bepalen, bijwerkingen (AE), ernstige bijwerkingen (SAE) en vermoedens van onverwachte ernstige bijwerkingen (SUSAR).

## **Toelichting onderzoek**

### **Achtergrond van het onderzoek**

Chirurgie blijft een belangrijke pijler in de behandeling van hoofd hals kanker. De status van de marge is de belangrijkste voorspellende factor van de lokale tumor controle in chirurgisch behandelde hoofd hals kanker en bepaald de postoperatieve behandeling. Een marge van \*1 mm normaal weefsel wordt als positief marge beschouwd en vereist een heroperatie of postoperatieve chemoradiatie met een combinatie van cisplatinum en 5FU, die in hoofdzaak de morbiditeit fors verhogen. Marges breder dan 1 mm vereisen re-operatie of, als dat niet mogelijk is, postoperatieve radiotherapie zonder het gelijktijdig gebruik van chemotherapie. Dit veroorzaakt minder bijwerkingen dan bestralen met chemotherapie.

Momenteel is er geen technologie beschikbaar in de operatiekamer, die de chirurg betrouwbaar ondersteunt tijdens de tumor excisie om de status marge te beoordelen. In feite, kunnen chirurgen alleen pre- operatieve beeldgegevens met tactiele en visuele informatie combineren tijdens de operatie voor de beoordeling van de tumor marges met een beperkte nauwkeurigheid.

Met de introductie van moleculaire beeldvormingstechnieken middels nabij-infrarood (NIR) fluorescerende optische contrastmiddelen gekoppeld aan monoklonale antilichamen zijn er nieuwe wegen opengesteld voor intra-operatieve beoordeling van tumorgrenzen. Deze tracers zijn gebaseerd op antilichamen gericht tegen epidermale groeifactorreceptor, d.w.z. cetuximab-IRDye800CW, bij patiënten met hoofdhal kanker. Eerste onderzoeken hebben aangetoond dat systemische toediening van deze verbindingen veilig is en tumorspecifiek. Deze bevindingen zijn aanleiding om een innovatieve toepassing te testen in een klinische studie voor de intra-operatieve beoordeling van de tumor marges tijdens de chirurgische behandeling van hoofdhal kanker met behulp van cetuximab-IRDye800CW. Het onderzoek wordt gesubsidieerd door KWF Kankerbestrijding

## **Doel van het onderzoek**

Het belangrijkste doel is om te testen of cetuximab-IRDye800CW een betrouwbare marker is voor achtergebleven tumorresten in resectie marges na chirurgische verwijdering van hoofdhal kanker. Het doel is om de positief voorspellende waarde van cetuximab-IRDye800CW fluorescentie te bepalen als een marker voor een tumor positieve resectie marge.

## **Onderzoeksopzet**

Het onderzoek is ontworpen als een fase 1-2, één prospectieve cross-sectional diagnostisch onderzoek bij patiënten met hoofdhal kanker dat chirurgische excisie vereist. Daartoe wordt een dosis escalatie studie uitgevoerd bij 9 patiënten die 10, 25 en 50 mg cetuximab-IRDye800CW (drie patiënten per dosagroep) en een tot drie cohorten waarbij patiënten een predosis ongelabeld cetuximab zullen krijgen. De dosis die gevonden werd in de enige uitgevoerde studie met behulp van cetuximab-IRDye800CW bij de visualisatie van hoofdhal kanker was 25 mg / m<sup>2</sup>. Wij denken dan ook dat een voldoende dosis zal worden gevonden binnen dit bereik.

De optimale dosis wordt gebruikt in het tweede deel van de studie die een cohort van 70 patiënten omvat. De keuze van cetuximab-IRDye800CW dosis zal een evenwicht tussen de laagste dosis versus een klinisch bruikbare tumor achtergrond ration (TBR) op de fluorescentie afbeeldingen.

Tijdens de tweede fase van de studie worden tumor marges bestudeerd in een cohort van 70 patiënten om een positieve voorspellende waarde van optische beeldvorming te bepalen om positieve snijvlakken te identificeren. Op basis van

historische gegevens uit onze databank HNSCC bij UMCG verwachten we in een cohort van 70 patiënten ten minste 14 (20%) van de patiënten margin-positieve en 90% EGFR overexpressie in tumoren. We verwachten een gevoeligheid van 90% van de cetuximab-IRDye800CW conjugaat op basis van de EGFR overexpressie die we kunnen meten met voldoende nauwkeurigheid (95% betrouwbaarheidsinterval 60-96%).

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Tracer toediening: patiënten bezoeken vier dagen voorafgaand aan de geplande operatie van hun hoofdhals tumor het ziekenhuis. De cetuximab-IRDye800CW zal worden geïnjecteerd door langzame infusie en patiënten zullen worden gecontroleerd op mogelijke bijwerkingen. De dosis zal ofwel 10, 25 of 50 mg cetuximab-IRDye800CW die niet hoger is dan 10% van de dosis cetuximab bij gebruik voor curatieve behandeling van hoofd- en hals kanker (doorgaans 400 mg / m<sup>2</sup> loading dosis en dosis 250 mg / m<sup>2</sup> onderhoud). In een tot drie aanvullende cohorten zullen patiënten een ongelabelde dosis cetuximab (75mg) 1 uur voorafgaand aan 25mg cetuximab-irdy800cw ontvangen. Voor toediening cetuximab zal 2mg clemastine worden toegediend. Uit deze doses zal op basis van de parameters een dosis gekozen worden. Het tweede deel van het onderzoek zal worden uitgevoerd met één dosis van cetuximab-IRDye800CW die ook weer vier dagen voorafgaande aan de operatie zal worden toegediend.

## **Inschatting van belasting en risico**

Belasting - Tijdsinvestering: Patiënten moeten een extra bezoek brengen aan het UMCG, vier dagen voor hun geplande operatie die ongeveer 2-3 uur duurt. Doorgaans worden patiënten opgenomen op een dag voor de geplande operatie.

Belasting-extra procedures: 1) Intraveneuze toediening van cetuximab-IRDye800CW en eventueel cetuximab. 2) De geschatte tijd voor het nemen van fluorescentie beelden en spectroscopie metingen is ongeveer 30min. Daarom is de tijd onder algehele anesthesie verlengd. De gebruikelijke tijd van chirurgische procedures voor het verwijderen van hoofd- en hals tumoren varieert van 2 uur tot 15 uur, afhankelijk van de complexiteit van de chirurgische procedure. 3) Indien fluorescentie wordt waargenomen in het wondbed of op het resectiepreparaat zal een re-resectie worden overwogen indien veilig geacht door chirurg.

Risico's: Allergische reacties op cetuximab zijn gemeld, maar dit wordt beschouwd als een laag risico. Geen preklinische of klinische studie gemeld hoger dan graad 2 bijwerkingen. Tijdens de eerste studie bij zes patiënten met cetuximab-IRDye800CW zijn geen ernstige bijwerkingen gemeld. In het eerste gedeelte van de huidige studie (9 patiënten) zijn geen studie gerelateerde bijwerkingen gemeld.

Voordeel: patiënten zullen geen rechtstreeks voordeel uit deze studie hebben. De operatie zal worden gepland zoals gewoonlijk. Indien fluorescentie wordt

waargenomen in het wondbed of op het resectiepreparaat zal een re-resectie worden overwogen indien veilig geacht door chirurg. De resultaten van dit soort onderzoek kunnen in de toekomst gunstig zijn voor andere patiënten met kanker. Klinische ervaring zal worden verkregen met fluorescerende gelabeld antilichaam om tijdens de operatie van hoofd hals kanker de marge te beoordelen.

## Contactpersonen

### Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1  
Groningen 9713GZ  
NL

### Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1  
Groningen 9713GZ  
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) Histologisch bewezen diagnose van primair of recidief plaveiselcelcarcinoom in het hoofdhalsg gebied en gepland voor chirurgie excisie op advies van het MDO hoofd hals tumoren van het UMCG
- 2) Leeftijd > 18 jaar
- 3) Schriftelijk informed consent
- 4) Mogelijkheid tot follow up
- 5) Acceptabele hematologische status, nierfunctie en leverfunctie zoals standaard chirurgie protocol vereist.

## **Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)**

- 1) Medische of psychiatrische condities dat de patient beïnvloeden in het tekenen van informed consent
- 2) Huidige ongecontroleerde medische condities
- 3) De afgelopen 30 dagen een onderzoeksmedicijn ontvangen voorafgaand aan cetuximab-IRDye800CW
- 4) Tumoren op locaties die de chirurgie beschouwd als niet in-vivo te 'imagen'
- 5) Heeft in de afgelopen 6 maanden voorafgaand aan enrollment gehad: Myocard Infarct, CVA, ongecontroleerd cardiaal falen, significant leverfalen, onstabiele angina
- 6) Inadequaat gereguleerde hypertensie met of zonder huidige antihypertensiva
- 7) In de voorgeschiedenis infusie reacties op cetuximab or andere monoklonale antilichamen
- 8) Zwangere of lacterende vragen. Vragen in de fertiele levensfase zijn premenopauzaal met intacte voortplantingsorganen en vrouwen minder dan twee jaar na de menopauze
- 9) Bewijs voor QT verlenging op het 'pre-treatment' ECG (groter dan 440ms in mannen of groter dan 450ms in vrouwen)
- 10) Labwaarden die in de ogen van chirurgie chirurgie excisie niet mogelijk maken
- 11) Patient die klasse 1A (quinidine, procainamide) or Klasse III (dofetilide, amiodarone, sotalol) antiarrhythmica gebruiken
- 12) Magnesium, kalium en calcium afwijkingen die mogelijk kunnen leiden tot hartritmestoornissen (graad 2 of hogere afwijkingen volgens de CTCAE).
- 13) Levensverwachting <12weken
- 14) Karnofsky score < 70%

## **Onderzoeksofzet**

## Opzet

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

## Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	01-12-2017
Aantal proefpersonen:	88
Type:	Werkelijke startdatum

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam:	intra operatieve fluorescentie camera/ spectroscop
Registratie:	Geen registratie

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-11-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-03-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-04-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-06-2017
Soort:	Amendement



Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-09-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-09-2020
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**

EudraCT

ClinicalTrials.gov

CCMO

**ID**

EUCTR2016-002726-37-NL

NCT03134846

NL58585.042.16