

Moleculaire fluorescentie endoscopie bij patiënten met slokdarmkanker middels bevacizumab-800CW om de dosis respons te bepalen na neoadjuvante chemoradiotherapie: een gecentraliseerd haalbaarheidsonderzoek.

Gepubliceerd: 08-05-2018 Laatste bijgewerkt: 11-04-2024

Het primaire doel van deze studie is om de veiligheid en haalbaarheid te bepalen van moleculaire fluorescentie endoscopie waarbij de fluorescente tracer bevacizumab-800CW wordt gebruikt voor de identificatie van een pathologisch complete respons na...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON48982

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Fluorescentie endoscopie van slokdarmkanker.

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

slokdarmkanker

Betreft onderzoek met

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: SurgVision bv.,unrestricted research grant SurgVision

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: bevacizumab-800CW, Endoscopie, Fluorescentie, Slokdarmkanker

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- De gemeten fluorescentie intensiteit die het mogelijk maakt om tumor van normaal weefsel te onderscheiden
- Veiligheid bevacizumab-800CW door middel van evaluatie van vitale parameters en mogelijke (serious) adverse events.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten

- Correlatie van in vivo en ex vivo fluorescentie signalen met histopathologische analysis
- Kwantificatie van het fluorescentie signaal met behulp van MDSFR/SFF spectroscopy;
- Localisatie en distributie van bevacizumab-800CW fluorescentie signaal op cel niveau gemeten in vivo met CLE.
- Evaluatie van de (sub-) cellulaire distributie van bevacizumab-800CW met ex vivo fluorescentie microscopie.
- Variatie in fluorescentie intensiteit tussen moleculaire fluorescentie endoscopie voor en na neoadjuvante chemoradiotherapie.

- Correleren van in vivo en ex vivo optical frequency domain imaging (OFDI)

beelden met histopathologische analyses.

- Differentieren tussen positieve en negatieve lymfeklieren op basis van

SFR/SFF spectroscopie metingen.

- Correleren van in vivo metingen en cytology resultaten

- Evalueren van de veiligheid op basis van (serious) adverse events

- Bepalen van de optimale dosis bevacizumab-800CW voor moleculaire

fluorescentie endoscopie

Overige onderzoeksvariabelen

- Patient karakteristieken (leeftijd, geslacht, medische geschiedenis,

ethniciteit, voltooid nCRT, behandelingsuitkomsten, prognose, vitale parameters

rondom tracer injectie).

- Karakteristieken van chirurgisch preparaat (zoals vastgelegd in pathologisch

rapport).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De standaard behandeling bij patiënten met slokdarmkanker is neoadjuvante chemoradiotherapy (nCRT) voor 5 weken gevolgd door esophagectomie en indien nodig verwijdering van lymfeklieren. Het is beschreven dat het percentage van patiënten met een complete pathologische respons (pCR) varieert van 16% tot 43% met een mediaan van 26.5%. Volgens de huidige richtlijnen, ondergaan patiënten met een complete pathologische respons nog steeds de operatie ondanks dat zij hier misschien geen baat van hebben. Daarbij heeft ongeveer 50% van de slokdarmkanker patiënten post-operatieve complicaties zoals longontsteking, anastomose lekkage of stembandverlamming. Dit leidt tot een lagere kwaliteit van leven.

De gouden standaard om een pathologische respons vast te stellen is door middel van pathologisch onderzoek van het resectiepreparaat na de operatie. In theorie, als pCR na nCRT nauwkeurig kan worden voorspeld voor de operatie met behulp van geavanceerde beeldvormende technieken, dan zouden patiënten in een 'wait-and-see' protocol kunnen volgen. Dit protocol houdt in dat de patiënt niet geopereerd wordt bij een pCR, maar een regelmatige follow-up scapie krijgt en indien nodig alsnog voor OK gaat.

Moleculaire fluorescentie endoscopie (FME) met gebruik van nabij infrarode fluorescentie (NIRF) tracer bevacizumab-800CW gericht op vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF) gecombineerd met 'high-definition' wit licht (HD-WL) endoscopie wordt verwacht dat het een veelbelovende techniek is om pCR te monitoren en om het gat op te vullen.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van deze studie is om de veiligheid en haalbaarheid te bepalen van moleculaire fluorescentie endoscopie waarbij de fluorescente tracer bevacizumab-800CW wordt gebruikt voor de identificatie van een pathologisch complete respons na neoadjuvante chemoradiotherapie bij patiënten met slokdarmkanker.

De secundaire doelen van dit onderzoek zijn:

- Kwantificatie van de fluorescentie intensiteit zowel in vivo als ex vivo met multi-diameter single-fiber fluorescentie (MDSFR/SFF) spectroscopie.
- Correleren en valideren van de gemeten fluorescentie signalen zowel in vivo als ex vivo met behulp van histopathologische analyse en IHC kleuring;
- Validatie van (sub)-cellulaire locatie van het fluorescente signal gemeten met de moleculaire fluorescentie endoscopie (FME) met behulp van confocale laser endomicroscopie (CLE);
- Het evalueren van de (sub)-cellulaire locatie van bevacizumab-800CW met ex vivo fluorescentie microscopie.
- Vergelijken van de fluorescentie intensiteit en tumor-to-background ratio (TBR) van de fluorescente tracer bevacizumab-800CW voor en na nCRT.
- Correleren van in vivo en ex vivo optical frequency domain imaging (OFDI) beelden met histopathologische analyses.
- Validatie van single fiber reflection / single fiber fluorescence (SFR/SFF) spectroscopie om positieve en negatieve lymfeklieren van elkaar te kunnen onderscheiden.
- Correleren van SFR/SFF spectroscopie metingen met cytologische analysis
- De veiligheid van SFR/SFF spectroscopie tijdens echo-geleide FNA bipten door (serious) adverse events te monitoren.
- Bepalen van de optimale dosis van bevacizumab-800CW voor moleculaire fluorescentie endoscopie.

Onderzoeksopzet

Dit onderzoek betreft een niet-gerandomiseerd, niet-geblindeerd, prospectieve, gecentraliseerde haalbaarheidsstudie. Patiënten met slokdarmkanker die behandeld worden middels neoadjuvante chemoradiotherapie gevolgd door chirurgie worden geïnccludeerd.

Patiënten zullen twee endoscopieën ondergaan: (1) voor de start van de nCRT (deze is optioneel voor geïnccludeerde patiënten) en (2) na nCRT maar voor chirurgie. De tweede endoscopie zal plaatsvinden op de dag van opname voor het operatie van de patiënt.

Alle patiënten zullen 2-3 dagen voor de endoscopie de tracer toegediend krijgen. De dosis is afhankelijk van het dosis escalatie schema (4.5, 10 of 25 mg).

Tijdens de normale klinische endoscopie wordt er met een HD-WL endoscoop gekeken om de tumor te identificeren en localiseren en wordt er gebruik gemaakt van EUS voor de stadiëring.

Daarna volgt de fluorescentie endoscopie middels een fiberbundel die kan worden opgevoerd door het standaard werkkanaal van de klinische endoscoop. Vervolgens worden er metingen gedaan op zowel normaal weefsel als fluorescent weefsel met behulp van MDSFR/SFF spectroscopie. Ook deze fiber kan door het werkkanaal worden opgevoerd. Vervolgens wordt een katheter opgevoerd voor OFDI beeldvorming. Confocale laser endomicroscopie gebruikt om histologische informatie te verkrijgen van fluorescente afwijkingen. Als laatste kan er SFR/SFF spectroscopie van de lymfeklieren worden gedaan, indien er voor klinische doeleinden FNA bipten worden genomen. Daarnaast kunnen er bipten worden genomen van de primaire fluorescente leasie, normaal weefsel en additionele fluorescente leasies indien aanwezig.

Naast de endoscopische metingen, zullen er ook fluorescentie metingen worden verricht op het gerececeerde chirurgische preparaat.

Een interim analyse zal worden uitgevoerd na inclusie van de eerste vijf patiënten, om te evalueren of de slokdarmkanker gedetecteerd wordt met behulp van moleculaire fluorescentie endoscopie middels bevacizumab-800CW.

NB. Patiënten die geïnccludeerd worden in deze klinische studie kunnen tegelijkertijd ook geïnccludeerd zijn bij de PRIDE studie (NL62881.041.17). Dit is een multicenter observatie onderzoek vanuit het Universitair Medisch Centrum Utrecht. Het primaire doel van deze studie is het evalueren van de pathologische complete respons na nCRT bij patiënten met slokdarmkanker. Dit wordt gedaan met behulp van MRI in combinatie met 18F-FDG PET-CT) scans voor en na neoadjuvante chemoradiotherapie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Geïnccludeerde patiënten krijgen drie dagen voor endoscopie (voor en na nCRT) 4.5 mg, 10mg

of 25mg bevacizumab-800CW intraveneus toegediend via een kortloped infuus, waarna zij gedurende 1 uur worden geobserveerd. Vervolgens komen zij drie dagen daarna voor de (standaard) endoscopische procedure opnieuw naar het UMCG en vindt de fluorescentie, endoscopie, MDSFR/SFF spectroscopie metingen, SFR/SFF spectroscopie metingen en confocale laser endomicroscopie plaats door opvoeren van een fiberbundel dan wel probe via het werkkanaal van de standaard endoscoop. Er worden aanvullende bipten genomen met een standaard klinische bipteur via het werkkanaal van de endoscoop. De endoscopie voor de nCRT is optioneel voor de patiënten geïncludeerd in deze studie.

Inschatting van belasting en risico

In deze studie zullen veiligheidsaspecten van het intraveneuze gebruik van bevacizumab-800CW worden verzameld en geëvalueerd. Op basis van eerder uitgevoerde onderzoeken in het UMCG met meer dan 120 patiënten 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 allergisch reactie kunnen optreden als gevolg van tracerinjectie, waarvoor een crash car met tavegil/adrenaline/prednison aanwezig zal zijn.

Tijdens het onderzoek zullen tevens oppervlakkige bipten worden afgenomen. Deze verrichting heeft een kleine kans op bloedverlies, die doorgaans 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. Per tracerinjectie zal je injectie inclusief de observatieperiode ongeveer 1.5 uur duren. Als de patiënt akkoord gaat met zowel de fluorescentie scopie voor als na de nCRT zal dit dus uitkomen op een extra tijdsinvestering van ongeveer 3 uur. Indien de patiënt alleen akkoord gaat met fluorescentie endoscopie na nCRT zal de tijdsinvestering ongeveer 1.5 uur zijn. De totale duur van de endoscopische ingreep kan door alle metingen met 20-30 minuten verlengd worden.

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 meer gepersonaliseerde zorg en daardoor betere zorg per patiënt met slokdarmkanker. Daarnaast kan dit onderzoek een bijdrage leveren in het beoordelen van de chirurgische resectiemarges. 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.

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)

- Patiënten met slokdarmkanker (cT1b-4a N0-3 M0) waarbij tijdens een multidisciplinair overleg is vastgesteld dat ze neoadjuvante chemoradiotherapie ontvangen gevolgd door esophagectomie.
- Leeftijd $\geq$ 18 jaar;
- geschreven informed consent.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Patiënten met medische of psychische condities die de mogelijkheid in de weg staat tot het geven van een informed consent.
- Gelijktijdig ongecontroleerde medische condities
- Zwangerschap of geven van borstvoeding. Er moet een negatieve zwangerschapstest zijn voor vrouwen die zwanger kunnen raken (d.w.z. pre-menopauze vrouwen met intacte reproductieve organen and vrouwen minder dan 2 jaar na menopauze.)
- Irradicale endoscopische mucosale resectie (EMR) of endoscopisch submucosale dissectie (ESD) van de primaire tumor voor de start van neoadjuvante chemoradiotherapie.
- Heeft 30 dagen voor toediening van bevacizumab-800CW nog andere onderzoeksmedicatie gehad.
- Is bekend met overgevoeligheidsreactie voor bevacizumab of andere monoklonale antilichamen.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 07-11-2018

Aantal proefpersonen: 41

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

Registratie: Geregistreerd voor ander gebruik dan zoals toegepast in

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-05-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-08-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-12-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-09-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Afgewezen
Datum: 10-04-2020
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	ID
EudraCT	EUCTR2018-001580-23-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03558724
CCMO	NL65856.042.18

Resultaten

Einddatum onderzoek: 17-10-2022
Totaal aantal deelnemers: 25