

Beeldgeleide chirurgie voor het beoordelen van de marges van het cutaan plaveiselcelcarcinoom: een fase 1 "proof of concept" studie

Gepubliceerd: 01-04-2019 Laatste bijgewerkt: 09-04-2024

Het hoofddoel van deze pilotstudie is om de haalbaarheid van fluorescentie beeldvorming met cetuximab-IRDye800CW voor intraoperatieve margebeoordeling te onderzoeken tijdens chirurgie bij patiënten met cutaan plaveiselcelcarcinoom.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON49316

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Beeldgeleide chirurgie van huidkanker

Aandoening

- Huidneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

huidkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: KWF

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Cutaan plaveiselcelcarcinoom, EGFR, Nabij-infrarood fluorescentie, Optoakoestische beeldvorming

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Tumor tot achtergrond ratio en tracer distributie
- Kwantificeren van fluorescentie middels MDSFR / SFF spectroscopie;
- Histopathologie (H/E staining) om resultaten van fluorescentie te correleren aan histologie

Secundaire uitkomstmaten

- Patiënt karakteristieken
- Histopathologisch onderzoeken gerelateerd aan EGFR-expressie en cetuximab-IRDyeCW800-verdeling (immunohistochemie)
- Kwantificeren van het optoakoestisch signaal van cetuximab-800CW waargenomen door multispectrale optoakoestische beeldvorming in vivo

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De gouden standaard voor behandeling van niet-melanoom huidkanker is chirurgische resectie. Hierbij is het moeilijk om onderscheid te maken tussen tumor en normaal weefsel, waarbij onkdanks het toepassen van de peri-operatieve vriescoupe een significant risico is op een tumor-positieve marge. Zogenaamde micrografische chirurgie technieken worden toegepast om de volledige verwijdering van tumorweefsel te waarborgen, terwijl resectie van gezond weefsel wordt geminimaliseerd. Mohs-chirurgie wordt aanbevolen voor hoog risico en recidief basaalcelcarcinoom, cutaan plaveiselcelcarcinoom en andere weinig voorkomende huidtumoren. Hoewel Mohs chirurgie een nauwkeurige beoordeling van de marge garandeert, is het erg tijdrovend en arbeidsintensief. De voorbereiding duurt gewoonlijk 20 tot 60 minuten per uitsnijding, gedurende

welke de patiënt wacht, en de gehele cyclus wordt herhaald totdat een tumorvrije marge is bereikt. Bovendien beperkt de grootte van de tumor de indicatie voor Mohs chirurgie. Er is behoefte aan een instrument dat op een betrouwbare manier tumorresectie met 100% marge controle op een 'real-time' manier ondersteunt (om tijd te besparen), ongeacht de grootte en oorsprong van de tumor.

Moleculaire beeldvorming met behulp van gericht nabij-infrarood optisch contrastmiddel is een veelbelovende techniek om aan deze behoefte tegemoet te voldoen. "Epidermal Growth Factor Receptor" (EGFR) komt verhoogd tot expressie in cSCC en is met succes gebruikt als doelwit voor moleculaire beeldvorming, in het bijzonder voor beoordeling van tumormarges in hoofd-hals plaveiselcelcarcinoom (NCT03134846, de ICON-studie, UMCG).

Doel van het onderzoek

Het hoofddoel van deze pilotstudie is om de haalbaarheid van fluorescentie beeldvorming met cetuximab-IRDye800CW voor intraoperatieve margebeoordeling te onderzoeken tijdens chirurgie bij patiënten met cutaan plaveiselcelcarcinoom.

Onderzoeksopzet

De huidige studie is een single center, prospectieve, cross-sectionele, fase I studie. Tien patiënten met cutaan plaveiselcelcarcinoom zullen worden geïnccludeerd. Twee tot vier dagen voorafgaand aan chirurgie krijgen patiënten een predose van 75 mg 'koud' cetuximab en 15 mg van de fluorescente tracer cetuximab-IRDye800CW intraveneus toegediend. Na inclusie van vijf patiënten, wordt een tussentijdse analyse uitgevoerd om te bepalen of een tumor-tot-achtergrond ratio van >2 wordt verkregen door ofwel intra-operatieve in vivo fluorescentie beeldvorming of ex vivo fluorescentie beeldvorming. Als een TBR van > 2 wordt gevonden, wordt de inclusie gecontinueerd tot 10 patiënten. Als dat niet het geval is, wordt de dosis aangepast naar een dosis van 75 mg cetuximab en 25 mg van de fluorescente tracer cetuximab-IRDye800CW en worden er 10 extra patiënten geïnccludeerd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten zullen - na schriftelijke geïnformeerde toestemming - een intraveneuze injectie van de predose "koud" cetuximab ontvangen (met voorafgaand clemastine) en een uur later de fluorescente tracer cetuximab-800CW. Twee tot vier dagen later wordt de fluorescentie beeldvorming uitgevoerd tijdens de operatie en direct na de operatie op de afdeling pathologie. Verder zal fluorescentie gekwantificeerd worden middels MDSFR/SFF spectroscopie. Als de tumorlocatie eenvoudige beeldvorming mogelijk maakt voor optoakoestische beeldvorming, wordt ook optoakoestische beeldvorming voorafgaand aan de tumorresectie uitgevoerd.

Inschatting van belasting en risico

Belasting:

De belasting die gepaard gaat met deelname bestaat uit één extra bezoek aan het ziekenhuis voor tracer toediening, wat in totaal ongeveer 2 uur in beslag zal nemen. De chirurgische ingreep zal worden verlengd met maximaal 15 minuten voor het nemen van fluorescentiebeelden en spectroscopiemetingen. Indien de anatomische locatie optoakoestische beeldvorming toestaat, zal er voorafgaand aan de operatie ook optoakoestische beeldvorming worden verricht, wat maximaal 5 minuten duurt.

Risico's:

Risico's voor studiedeelnemers houden voornamelijk verband met de reeds aanwezige risico's van de chirurgische ingreep en met de toediening van de tracer. Preklinisch en klinisch onderzoek meldden geen hogere dan graad 2 bijwerkingen, bovendien gebruikten deze studies significant hogere doses van het onderzoeksproduct. Eerdere studies met cetuximab-IRDye800CW rapporteerden geen ernstige tracer-gerelateerde gebeurtenissen. Momenteel wordt een fase 1-2 onderzoek uitgevoerd in het UMCG met cetuximab-IRDye800CW (NCT03134846). Tot nu toe zijn geen ernstige tracer-gerelateerde nadelen gemeld.

Voordeel:

Patiënten zullen niet direct baat hebben bij deze studie. De operatie zal zoals gewoonlijk worden gepland. Tijdens de operatie zullen geen beslissingen worden genomen op basis van de fluorescentie beeldvorming.

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 cutaan plaveiselcelcarcinoom en gepland voor chirurgie
- 2) Leeftijd > 18 jaar
- 3) Schriftelijk informed consent
- 4) Mogelijkheid tot follow up , Voor vrouwelijke proefpersonen van vruchtbare leeftijd, die premenopauzaal zijn met intacte voortplantingsorganen of minder dan twee jaar postmenopauzaal zijn:
- 5) Een negatieve serum of urine zwangerschapstest voorafgaand aan tracer toediening.
- 6) Bereid om ervoor te zorgen dat zij of haar partner effectieve contraceptie gebruikt tijdens de klinische trial en tot 6 maanden hierna

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- 1) Medische of psychiatrische condities die geïnformeerde toestemming verhinderen
- 2) Gelijktijdige ongecontroleerde medische toestand
- 3) Korter dan een maand geleden een experimenteel medicijn gekregen
- 4) Tumoren op locaties die de chirurgie beschouwd als niet in-vivo te 'imagen'
- 5) Geschiedenis een myocard infarct/CVA binnen 6 maanden voorafgaand aan inclusie
- 6) Inadequaat gereguleerde hypertensie met of zonder huidige antihypertensiva
- 7) In de voorgeschiedenis infusie reacties op cetuximab or andere

monoklonale antilichamen

8) Bewijs voor QT verlenging op het 'pre-treatment' ECG (groter dan 440ms in mannen ogroter dan 450ms in vrouwen)

9) Patiënt die klasse 1A (quinidine, procainamide) or Klasse III (dofetilide, amiodarone, sotalol) antiarrhythmica gebruiken

10) Magnesium, kalium en calcium afwijkingen die mogelijk kunnen leiden tot hartritmestoornissen (graad 2 of hogere afwijkingen volgens de CTCAE).

11) Levensverwachting < 26 weken

12) Karnofsky score < 70%

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 25-07-2019

Aantal proefpersonen: 15

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam: MSOT

Registratie: Geen registratie

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: cetuximab

Generieke naam: cetuximab

Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: cetuximab-800CW

Generieke naam: cetuximab-800CW

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-04-2019

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-05-2019

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-07-2020

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	EUCTR2017-002249-31-NL
CCMO	NL69222.042.19