

Geleid door licht: Tumor-gerichte fluorescente stoffen helpen bij het volledig wegsnijden van een kankergezwel in de mondholte

Gepubliceerd: 16-11-2020 Laatste bijgewerkt: 17-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-512824-13-01 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Dit project heeft als doel om het succespercentage voor chirurgische verwijdering van mondholtetumoren aanzienlijk te verhogen....

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

Samenvatting

ID

NL-OMON49733

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Geleid door licht

Aandoening

- Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne

Synoniemen aandoening

kanker, plaveiselcelcarcinoom in de mond

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: KWF Kankerbestrijding

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: beeldgeleide chirurgie, cRGD-ZW800-1, fluorescentie, hoofd-hals kanker

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De gemiddelde intraoperatieve signaal-ruisverhouding (tumor-achtergrond verhouding).

Aandeel adequate (d.w.z. > 5 mm vrije) tumor resectiemarges.

Secundaire uitkomstmaten

- Sensitiviteit, specificiteit, positieve en negatieve voorspelwaardes
- Co-localisatie van FLI met immunohistochemie op pathologie slides
- Percentage extra weefsel resecties gebaseerd op FLI-gestuurde vriescoupes
- Operatietijd
- FLI van lymfeklier metastases na nekdissectie

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In Nederland behoort hoofd-hals kanker met zo'n 3000 nieuwe gevallen per jaar tot de tien meest voorkomende soorten kanker. Hoofd-hals kanker is een ernstige ziekte. Na 5 jaar is slechts de helft van de patiënten nog in leven. Tumoren in de mondholte vormen ongeveer een derde van alle hoofd-hals tumoren. Bij tumoren in de mondholte is wegsnijden van het kankergezwel de meest succesvolle behandeling. Onlangs toonden wij echter aan dat een aanzienlijk deel (85%) van deze tumoren niet volledig of met onvoldoende tumorvrije marge wordt verwijderd. Hoe is dat nu mogelijk?

In de eerste plaats groeien deze tumoren onvoorspelbaar, met vaak uitlopertjes die onzichtbaar zijn voor het blote oog. De exacte grens van de tumor is hierdoor tijdens de operatie vaak moeilijk te bepalen. Achtergebleven tumorspruitjes kunnen uitgroeien tot een nieuwe tumor. In de tweede plaats heeft verwijdering van een deel van de tong, wang, kaak of mondbodem grote

gevolgen voor het eten, kauwen, slikken, spreken, cosmetiek, en soms zelfs het goed kunnen ademen. Dat betekent dat de chirurg weliswaar de tumor in zijn geheel moet verwijderen, maar ook niet te ruim moet snijden om de kwaliteit van leven zo weinig mogelijk te verslechteren.

Het is dus erg belangrijk om de chirurg beter in staat te stellen om de exacte grenzen van de tumor in de operatiekamer te kunnen zien. Fluorescentie-geleide chirurgie is een nieuwe techniek die hierbij een belangrijke rol kan spelen. Voorafgaand aan de operatie spuiten we een fluorescent (=lichtgevend) stofje in bij de patiënt. Dit stofje bindt zich alleen aan de tumor vast, niet aan het omliggende gezonde weefsel. Een speciale camera laat het fluorescente licht live op een beeldscherm zien. Zo kan de chirurg precies zien welk weefsel weggehaald moet worden. Bovendien wordt door het snijvlak exacter te bepalen gezond weefsel ook niet onnodig verwijderd, het mes snijdt immers aan twee kanten. Zo kan de functie van bijvoorbeeld de tong zo goed mogelijk worden behouden.

Voor deze studie wordt een fluorescente stof (cRGD-ZW800-1) gebruikt, die zich bindt aan zogenaamde integrines, een stofje dat veel meer voorkomt voor in mondtumoren dan in het omliggende gezonde weefsel. Ik heb bij diermodellen laten zien dat deze stof goed werkt om tumor op het snijvlak te laten zien en deze stof is ook ook getest bij gezonde proefpersonen en patiënten met darmkanker.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-512824-13-01 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Dit project heeft als doel om het succespercentage voor chirurgische verwijdering van mondholtetumoren aanzienlijk te verhogen. De onderzoeksvragen hierbij zijn: Wat is de aanbevolen dosering van de fluorescente stof (cRGD-ZW800-1) die het beste onderscheidend vermogen geeft bij patiënten met mondkanker? Wat is de nauwkeurigheid van deze techniek?

Onderzoekopzet

Het onderzoek bestaat uit twee delen. Eerst onderzoeken we 14 patiënten (in 2 groepen van 7 patiënten) die een verschillende dosis fluorescente stof toegediend krijgen (eerste groep ontvangt 0.05 mg/kg, 16-20 uur voor de operatie, de dosering in de tweede groep wordt nader bepaald). Op basis van de beste signaal-ruis verhouding wordt de aanbevolen dosering vastgesteld. Daarna voegen we een groep van 14 patiënten toe aan de groep die de dosering met de beste signaal-ruis-verhouding had gekregen. Hierdoor ontstaat een groep van 21 patiënten zodat we kunnen vaststellen of de fluorescentie inderdaad bijdraagt aan succesvolle chirurgie.

Amendement (oktober 2023): Na de eerste 7 inclusies in dosisgroep A (0.05 mg/kg) werd (n.a.v. het zeer sterke signaal) besloten te de-escaleren naar 0.01 mg/kg. Na 3 patiënten met deze dosis te hebben geïnccludeerd, werd tijdens een interim analyse geconcludeerd dat 0.01 mg/kg onvoldoende fluorescent signaal liet zien, en dat het niet zinvol was nog 4 patiënten deze dosis te geven. Er werd besloten verder te gaan met een tussenliggende dosis, namelijk 0.025 mg/kg. De volgende 7 patiënten (dosisgroep B) kregen deze dosis, welke na afloop van WP-1 de ideale dosis werd bevonden. Het extensiecohort in WP-2 (n=14) kreeg/krijgt dus 0.025 mg/kg.

We meten het lichtsignaal tijdens de operatie. Hierna voert de chirurg de gebruikelijke operatie uit, zonder gebruik te maken van de fluorescentie. Nadat de tumor is verwijderd meten we of er nog fluorescentie op het snijvlak zichtbaar is. Als er nog lichtsignaal zichtbaar is, neemt de chirurg een klein stukje extra weefsel uit (vriescoupe) dat direct wordt onderzocht tijdens de ingreep. Als hier inderdaad kanker in wordt gevonden snijdt de chirurg nog tijdens de operatie extra weefsel weg.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De operatie verloopt bijna hetzelfde voor deelnemers als voor niet-deelnemers. Tijdens de standaard opname 1 dag voor de operatie krijgt de deelnemer de fluorescente stof ingespoten in de bloedbaan middels de toegangslijn die nodig is voor de operatie. Omdat er een minimaal risico op een allergische reactie op de fluorescente stof bestaat worden bloeddruk, polsslag, hartfilmpje en bloedwaarden iets vaker gecontroleerd. Tijdens de operatie worden enkele extra handelingen verricht waardoor de operatie ongeveer 15 min langer duurt.

Inschatting van belasting en risico

- Patiënten worden gevraagd deel te nemen aan wetenschappelijk onderzoek tijdens een emotioneel zware periode van diagnose en behandeling van kanker
- Toediening van een enkele dosis van een fluorescente tracer
- Aanvullende controles: bloeddruk en pols, ECG en bloedonderzoek na toediening van tracer
- Minimaal risico op allergische reactie op de fluorescente tracer
- Verwachte verlenging operatieduur van 10-15 minuten

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. Molewaterplein 40
Rotterdam 3015 GD
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. Molewaterplein 40
Rotterdam 3015 GD
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) Patienten met biopt-bevestigd plaveiselcarcinoom in de mond, in aanmerking komend voor chirurgische resectie van de primaire tumor;
- 2) Patient $\geq$ 18 jaar oud;
- 3) Voordat de patiënt wordt geregistreerd, moet er schriftelijke toestemming worden gegeven volgens ICH / GCP en nationale / lokale voorschriften.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- 1) Vorige chirurgie, chemotherapie of radiotherapie in de mondholte;
- 2) Geschiedenis van een klinisch significante allergie of anafylactische reacties op een van de componenten van het middel.
- 3) Patiënten die zwanger zijn of borstvoeding geven, gebrek aan effectieve

anticonceptie bij mannelijke of vrouwelijke patiënten met reproductief potentieel;

4) Patiënten met nierinsufficiëntie (eGFR <60);

5) Patiënten met een eerdere niertransplantatie in hun medische geschiedenis;

6) Patiënten die medicatie gebruiken die nierfunctie kunnen belemmeren (bijv. NSAIDs, i.h.b. COX-2 remmers);

7) Immuno-gecompromitteerde patiënten die niet in staat zijn om naar behoren op een infectie te reageren als gevolg van een verminderd of verzwakt immuunsysteem, veroorzaakt door reeds bestaande ziekte of gelijktijdige medicatie;

8) Elke aandoening die volgens de onderzoeker, anesthesist of hoofd-hals chirurg het welzijn van de patiënt of de onderzoeksdoelstellingen in gevaar kan brengen.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	12-07-2022
Aantal proefpersonen:	31
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie:	Geen registratie
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	cRGD-ZW800-1
Generieke naam:	n.a.

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-11-2020

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-12-2020

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-11-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-12-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-12-2024

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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
CTIS	CTIS2024-512824-13-01
EudraCT	EUCTR2019-003416-30-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04191460
CCMO	NL71347.078.20