

Detectie van schildklierkanker en centrale lymfekliermetastasen met behulp van Bevacizumab-IRDye800CW Enhanced Molecular Fluorescence Guided Surgery

Gepubliceerd: 16-09-2021 Laatste bijgewerkt: 05-04-2024

Primaire doelen- Om de optimale dosis van de op VEGF-A gerichte NIRF-tracer bevacizumab-IRDye800CW te bepalen voor een adequate tumor-tot-achtergrondverhouding (TBR) bij PTC / FTC / HTC / PDTC-lymfekliermetastasen. Secundaire doelstellingen- De...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Schildkliaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON51075

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

TARGET-BEVA

Aandoening

- Schildkliaandoeningen
- Endocriene neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

schildklierkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: KWF grant

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: fluorescentie, kanker, schildklierkanker, VEGF

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair eindpunt

- Fluorescerende signaalniveaus gedefinieerd als Tumor-to-Background Ratio (TBR) afgeleid van PTC / FTC / HTC / PDTC nodale metastase en normaal weefsel om de optimale dosis Bevacizumab-800CW te bepalen bij patiënten met PTC / FTC / HTC.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten

- Correlatie van het fluorescentiesignaal in PTC / FTC / HTC, nodale metastase en normaal weefsel beoordeeld door MFGS met andere biologische en moleculaire parameters (IHC) en het fluorescentiesignaal beoordeeld in de ex vivo biopsiemonsters.
- Eigenschappen van wondbedbiopsiespecimen (aantal positieve en negatieve biopsieën.
- Distributie van bevacizumab-IRDye800CW in PTC / FTC / HTC, lymfeklieren en normaal weefsel zoals geïdentificeerd door SDS-PAGE en / of ELISA en / of fluorescentiemicroscopie.
- Kwantificering van sensitiviteit en specificiteit van Bevacizumab-800CW om

een **vermogensomvangberekening te maken voor een mogelijke daaropvolgende diagnostische nauwkeurighedsstudie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Bijna 50% van de patiënten met papillaire schildklierkanker (PTC) heeft centrale lymfekliermetastasen (CLNM), die geassocieerd zijn met een hoog risico op persisterende of terugkerende ziekte. Ongeveer 5-20% van de patiënten ontwikkelt uiteindelijk locoregionale recidiverende ziekte. De praktijk van het routinematig uitvoeren van een profylactische centrale lymfeklierdissectie (PCLND) blijft echter controversieel. De voorstanders stellen dat zonder een PCLND, PTC-patiënten met positieve lymfeklieren een verhoogd risico op lokaal recidief hebben, en dat uitgestelde lymfeklierdissectie leidt tot een 5-6 maal hoger risico op morbiditeit. Indien uitgevoerd, verhoogt PCLND bij klinische knooppunt-negatieve patiënten de stadiëring tot pN1 in meer dan 50% van de gevallen zonder de overleving te vergroten. Om één heroperatie te voorkomen, zijn 20 PCLND's nodig. Het complicatiepercentage (permanente hypoparathyreoïdie en terugkerende zenuwbeschadiging) bij PCLND is lager in vergelijking met een technisch uitdagende heronderzoek bij terugkerende ziekte, met gerapporteerde incidenten van respectievelijk 0,6% en 7,3-20%. Tegenstanders van routinematige PCLND wijzen op het gebrek aan gerandomiseerde klinische onderzoeken en hebben bezwaar tegen door de behandeling geïnduceerde hypoparathyreoïdie en terugkerende zenuwbeschadiging voor de N0-patiënten. Het nationale protocol in Nederland adviseert op basis van een zeer lage graad van bewijs om een **CLND uit te voeren bij mannen ouder dan 45 jaar, grote of multifocale tumoren of extra kapselgroei. Momenteel is er geen diagnostisch hulpmiddel beschikbaar dat deze patiëntcategorieën op betrouwbare wijze identificeert. Daarom is er een duidelijke behoefte aan nieuwe diagnostische beeldvormingsmodaliteiten die dit probleem oplossen. Molecular Fluorescence Guided Surgery (MFGS) is in potentie zo'n diagnostisch hulpmiddel. De toediening van NIR-fluorescerende tracers kan de detectienauwkeurigheid van kanker en nodaal metastatisch weefsel verhogen met behulp van macroscopische MFGS. Daarom hebben we ons gericht op het identificeren van een door GMP geproduceerde nabij-infrarood (NIR) tracer die mogelijk een hoge doel-tot-achtergrondverhouding heeft in PTC in vergelijking met normaal schildklierweefsel. VEGF-A wordt significant opgereguleerd op het eiwitniveau in PTC in vergelijking met normaal schildklierweefsel. Onderzoek toonde aan dat VEGF-a ook wordt opgereguleerd bij folliculair schildkliercarcinoom (FTC), bij Hürtle-celcarcinoom (HTC) en bij slecht gedifferentieerd schildkliercarcinoom (PDTC). Artsen ervaren hetzelfde probleem bij het detecteren van lymfekliermetastasen bij FTC / HTC / PDTC als bij PTC. We veronderstellen daarom dat de GMP-geproduceerde NIR-fluorescerende tracer

bevacizumab-IRDye800CW (gericht op VEGF-A, piekmissie bij 774 nm / 789 nm bereik) nuttig zou kunnen zijn voor intraoperatieve beeldvorming van PTC / FTC / HTC / PDTC en nodale metastasen. Ons doel is om te onderzoeken of de toediening van bevacizumab-IRDye800CW een haalbare benadering is om intraoperatieve selectie van PTC / FTC / HTC / PDTC-patiënten voor CLND mogelijk te maken. Uiteindelijk, secundair kunnen we mogelijk ook multifocaliteit, meer selectieve laterale halsdissecties visualiseren en restweefsel beoordelen na thyreoïdectomie. Uiteindelijk kunnen al deze strategieën overbehandeling, morbiditeit en kosten verminderen, terwijl dezelfde of betere effectiviteit behouden blijft met een lager recidiefpercentage en een verbeterde kwaliteit van leven.

Doel van het onderzoek

Primaire doelen

- Om de optimale dosis van de op VEGF-A gerichte NIRF-tracer bevacizumab-IRDye800CW te bepalen voor een adequate tumor-tot-achtergrondverhouding (TBR) bij PTC / FTC / HTC / PDTC-lymfekliermetastasen.

Secundaire doelstellingen

- De haalbaarheid van MFGS evalueren voor de beoordeling van PTC / FTC / HTC / PDTC en nodale metastasen.
- In vivo gedetecteerde fluorescentiesignalen correleren en valideren met ex vivo histopathologie en immunohistochemie.
- De distributie van bevacizumab-IRDye800CW op microscopisch niveau evalueren.
- Om de gevoeligheid en specificiteit van bevacizumab-IRDye800CW voor PTC / FTC / HTC / PDTC en nodale metastase te kwantificeren om een **vermogensomvangberekening te maken voor een mogelijke daaropvolgende diagnostische nauwkeurighedsstudie

Onderzoeksopzet

De TARGET-BEVA-studie is een niet-gerandomiseerde, niet-geblindeerde, prospectieve fase I-haalbaarheidsstudie in één centrum voor patiënten met TxNxM0 bevestigde PTC / FTC / HTC / PDTC, waarvoor we de doseringsgroep met de beste TBR in PTC zullen bepalen. / FTC / HTC / PDTC nodale metastase. We zullen de fase I-studie starten met een 2 x 3-schema: 10 mg (n = 3 met bevestigde lymfekliermetastasen) en 25 mg (n = 3 met bevestigde lymfekliermetastasen). We beginnen met een doseringsgroep van 10 mg, en verhogen naar een dosering van 25 mg. Doseringen zijn gebaseerd op gegevens uit eerdere onderzoeken die in ons centrum zijn uitgevoerd, waaruit blijkt dat de toediening van deze doses bij patiënten met solide tumoren veilig is en zorgt voor een goede TBR. Omdat het primaire doel het opsporen van lymfekliermetastasen is, zullen we een dosisopsporingsstudie uitvoeren en gaan we pas door naar de volgende doseringsgroep als we bij drie patiënten een TBR kunnen bepalen. De reden voor

deze benadering is de lage gevoeligheid van preoperatieve beeldvorming voor lymfekliermetastasen. Metastase kan alleen worden bevestigd na histopathologisch onderzoek. Na voltooiing van de doseringsgroepen zal een tussentijdse analyse worden uitgevoerd om de dosering te bepalen die de optimale TBR bij nodale metastasen zal opleveren. We analyseren de TBR voor elke doseringsgroep. De TBR wordt als volgt berekend: $TBR = (\text{tumorfluorescentie}) / (\text{omgevingsweefselfluorescentie})$. Als beide dosiscohorten dezelfde uitstekende TBR bieden, zullen we de-escaleren tot een dosering van 4,5 mg (n = 3 met bevestigde lymfekliermetastasen) om TBR te evalueren en mogelijke tracertoxiciteit te verminderen. Ten slotte zullen we voor het dosiscohort met de meest optimale TBR deze groep uitbreiden naar een totaal van tien patiënten om een **minimale significante dataset te hebben die zal dienen voor een volgende nauwkeurighedsstudie. Mocht het veiligheidsprofiel of de dosering in termen van optimale TBR niet voldoende zijn, laten we de geteste tracer achterwege.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Tracer toediening: Bevacizumab-800CW wordt 2 dagen voor de operatie toegediend via het infuus en patiënten worden gemonitord om eventuele bijwerkingen te kunnen waarnemen. In deze studie kunnen doseringen van 4.5/10/25mg worden gebruikt. Specimen gerelateerd studieprotocol: Het geëxideerde weefsel wordt histopathologisch onderzocht volgens de geldende protocollen voor klinisch oncologische zorg. Diagnose, omvang van de tumor, multifocaliteit, marges en histologische kenmerken voor klinische besluitvorming wordt door de patholoog verslagen. Daarnaast wordt zowel in vivo als ex vivo fluorescente beeldvorming verricht op het weefsel. Deze data wordt gerelateerd aan histopathologische data (H&E en aanvullende immunohistochemische kleuringen zoals VEGF-A) en de lokalisatie van de fluorescente laesies.

Inschatting van belasting en risico

Patiënt- en specimengerelateerde protocollen

Tracer-toediening: Bevacizumab-IRDye800CW zal twee dagen vóór de incisie worden toegediend door middel van infusie en / of bolusinjectie. Patiënten worden gedurende 15 minuten gecontroleerd op mogelijke bijwerkingen. Doseringen die tijdens het onderzoek worden toegediend, zijn ofwel 4,5 mg, 10 mg en 25 mg.

Perioperatieve beeldvorming: het doel is om de nauwkeurigheid van bevacizumab-IRDye800CW (TBR) te testen om primair PTC / FTC / HTC / PDTC nodale metastasen te identificeren. Een multispectraal nabij infrarood fluorescentie (NIRF) camerasysteem dat gevoelig is voor bevacizumab-IRDye800CW fluorescentie zal worden gebruikt voor intraoperatieve beeldvorming van de lymfeklierdissectie. Tijdens de procedure mag de chirurg maximaal tien extra biopsieën nemen uit de interessegebieden om informatie te verkrijgen over de nauwkeurigheid van de tracer (bijvoorbeeld fluorescerend positief weefsel dat macroscopisch niet wordt verdacht als kwaadaardig weefsel of fluorescerend negatief weefsel waarvan macroscopisch wordt vermoed dat het kwaadaardig

weefsel is). Ten slotte zullen de uitgesneden exemplaren ex vivo worden afgebeeld om aanvullende informatie te verkrijgen over de fluorescentieverdeling. De procedures van deze fase 1-studie hebben geen invloed op de besluitvorming over de chirurgie, noch op de omvang van de chirurgische ingreep. De algemene klinische praktijk heeft voorrang op de studieprocedures. Histopathologische kenmerken van al het weggesneden weefsel zullen worden beoordeeld door een patholoog.

Specimengerelateerd onderzoeksprotocol: De uitgesneden specimens zullen een histopathologische beoordeling ondergaan volgens de huidige standaard die wordt gebruikt in klinische kankerzorg. Diagnose, tumorgrootte, multifocaliteit, marges en geselecteerde histologische kenmerken die nodig zijn voor klinische besluitvorming zullen worden verstrekt door de patholoog. Daarnaast zal ex vivo beeldvorming worden uitgevoerd op het uitgesneden specimen en biopsieën. In vivo en ex vivo beelden zullen gerelateerd worden aan histopathologische data (H&E en bijkomende immunohistochemische kleuringen zoals VEGF-A) en de locatie van de fluorescerende laesies.

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)

- 1) Leeftijd ≥ 18 jaar, in aanmerking komend voor een operatie
- 2) Bethesda VI fijne naaldaspiratie (FNA) schildklier of FNA bewezen PTC / FTC / HTC / PDTC metastase (primaair of recidief).
- 3) Gepland voor het ondergaan van centrale en / of laterale lymfeklierdissectie met of zonder thyreoïdectomie zoals besproken in de multidisciplinaire schildklierraad.
- 4) WHO-prestatiescore van 0-2.
- 5) Schriftelijke geïnformeerde toestemming.
- 6) Mentaal bekwaam persoon die in staat en bereid is om studieprocedures na te leven.
- 7) Voor vrouwelijke proefpersonen die in de vruchtbare leeftijd zijn die premenopauzaal zijn met intacte voortplantingsorganen of die minder dan twee jaar postmenopauzaal zijn:
 - o Een negatieve serumzwangerschapstest voorafgaand aan het ontvangen van de tracer
 - o Bereid om ervoor te zorgen dat zij of haar partner effectieve anticonceptie gebruikt tijdens de proef en gedurende 3 maanden daarna.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- 1) Zwangerschap of borstvoeding
- 2) Schildklierkanker in een gevorderd stadium, niet geschikt voor chirurgische resectie
- 3) Medische of psychiatrische aandoeningen die het vermogen van de patiënt om geïnformeerde toestemming te geven, in gevaar brengen
- 4) Gelijktijdige antikankertherapie (chemotherapie, radiotherapie, vaccins, immunotherapie) toegediend in de laatste drie maanden voorafgaand aan de start van de behandeling
- 5) De proefpersoon is eerder in deze studie geïncludeerd of is in de afgelopen zes maanden geïnjecteerd met een ander geneesmiddel voor onderzoek
- 6) Geschiedenis van myocardinfarct (MI), TIA, CVA, longembolie, ongecontroleerd congestief hartfalen (CHF), significante leverziekte, onstabiele angina pectoris binnen 6 maanden voorafgaand aan inschrijving

7) Elke significante wijziging in hun reguliere of niet-voorgeschreven medicatie tussen 14 dagen en 1 dag voorafgaand aan IMP-toediening.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland

Status: Werving nog niet gestart

(Verwachte) startdatum: 01-08-2021

Aantal proefpersonen: 32

Type: Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-09-2021

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	EUCTR2021-001215-84-NL
CCMO	NL77079.042.21