

FLUOPANC-trial - Intraoperatieve nabij-infrarood fluorescentiebeeldvorming bij pancreas- en extrahepatische galwegtumoren met behulp van cRGD-ZW800-1 en specifieke beeldvormingssystemen: Een fase II feasibility, dose-ranging en optimale dosis bepaling trial

Gepubliceerd: 28-07-2022 Laatst bijgewerkt: 21-12-2024

- Beoordelen van de haalbaarheid, veiligheid en verdraagbaarheid van cRGD-ZW800-1 voor de visualisatie van pancreascarcinomen, perihilaire of distale cholangiocarcinomen en indien aanwezig geassocieerde metastatische lymfeklieren en hun verre...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON54735

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

FLUOPANC-trial

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

alvleesklier en galweg kanker, pancreas/cholangio carcinoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Subsidie A.L. Vahrmeijer. (Vahrmeijer research lab)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Alvleesklierkanker, Beeldvorming, Fluorescentie, Galwegkanker

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Visualisatie van de primaire tumor met behulp van cRGD-ZW800-1 en een speciaal NIR-fluorescentiebeeldvormingssysteem. Visualisatie wordt gemeten met behulp van de tumor-to-background ratio (TBR) in in-vivo en ex-vivo setting. Een TBR van ten minste $\geq 1,5$ biedt voldoende contrast voor adequate visualisatie/delineatie en zal daarom als afkapwaarde worden gebruikt.

Secundaire uitkomstmaten

- Aantal en graad van behandelingsgerelateerde (ernstige) ongewenste voorvallen ((S)AE's).
- Overeenstemming tussen klinische beoordeling, histopathologisch onderzoek en NIR-fluorescentie beeldvorming van de geresecteerde tumor, lymfeklieren en/of metastatische laesies en hun histopathologisch resultaat.
- Bepaling van de optimale dosis en het dosisinterval van een enkele intraveneuze bolusinjectie van cRGD-ZW800-1. De optimale dosis en het ideale tijdsinterval tussen de toediening van het studiegeneesmiddel en de

intraoperatieve beeldvorming tijdens de operatie zullen worden beoordeeld nadat alle opeenvolgende patiënten zijn geïncubeerd; het eindpunt voor de combinatie van optimale dosis en dosis-interval is een tumor/achtergrondratio van ten minste $\geq 1,5$.

- Tumorpositieve marges gedetecteerd met NIR-fluorescentiebeeldvorming met cRGD-ZW800-1, gerefereerd aan definitieve histopathologie uitslagen.

- Aantal tumorpositieve lymfeklieren en metastasen die zijn opgespoord met NIR-fluorescentiebeeldvorming met gebruikmaking van cRGD-ZW800-1, in vergelijking met histopathologie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Alvleesklierkanker is een van de meest voorkomende doodsoorzaken in de Verenigde Staten. Met een mediane overleving van minder dan 6 maanden is de prognose erg slecht. Na diagnose, is de 1 en 5-jaars overleving rond de 25% en 10%, respectievelijk. Chirurgische resectie is de enige curatieve behandeling, maar resulteert ook in betrekkelijk lage overleving en aanwezige recidiefkans, afhankelijk van het stadium. In de zwelfde orde van grote is ook galweg kanker te vinden, deze kan worden ingedeeld op basis van ligging binnen of buiten de lever, extrahepatische galegtumoren houden veel anatomisch verband met alvleeskliertumoren, chirurgische behandeling is dan ook vaak hetzelfde: (partiele) alvleesklierresectie. Tijdens chirurgie, is het moeilijk om onderscheid te maken tussen maligne en benigne weefsel, met name als patiënten neoadjuvant behandeld zijn. Op dit moment is nabij-infrarood fluorescentie imaging een techniek met veel potentie om belangrijke structuren op te doen lichten tijdens de operatie. Fluorescerende stoffen kunnen intraveneus worden geïnjecteerd, die vervolgens specifiek hechten aan maligne cellen of tumor-geassocieerde structuren, zoals stroma of bloedvaten, en licht uitzenden in het nabij-infrarood spectrum (700-900 nm). Met speciaal uitgeruste camerasystemen, lichten tumoren dus letterlijk op en kan de chirurg tijdens de operatie real-time de tumoren compleet weghalen. cRGD-ZW800-1 is een nieuw ontwikkelde fluorescerende stof, die bindt aan integrines, welke geassocieerd zijn met de neo-angiogenese, en heeft de potentie om tumorcellen in de pancreas beter zichtbaar te maken tijdens chirurgie om zo meer complete chirurgische

(R0) resecties te bewerkstelligen.

Doel van het onderzoek

- Beoordelen van de haalbaarheid, veiligheid en verdraagbaarheid van cRGD-ZW800-1 voor de visualisatie van pancreascarcinomen, perihilaire of distale cholangiocarcinomen en indien aanwezig geassocieerde metastatische lymfeklieren en hun verre metastasen in real-time met behulp van specifieke NIR fluorescentie beeldvormingssystemen.

- Bepalen van de optimale dosis en dosisinterval van een eenmalige intraveneuze bolusinjectie van cRGD-ZW800-1 voor intraoperatieve NIR-beeldvorming

Onderzoeksopzet

De studie is opgezet als een open-label, fase II-clinical trial met een 2-factorial design: A phase II feasibility testing, dose-ranging and optimal dose-(interval) selection trial.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Interventie: Eenmalige bolusinjectie van cRGD-ZW800-1 2-24 uur voor de operatie. Intra-operatieve in-vivo beoordeling van NIR-fluorescentie van tumor, lymfeklieren, mogelijke verre metastasen en anatomisch gerelateerde structuren. Na resectie ex-vivo beoordeling van NIR-fluorescentie van al het geresecteerde weefsel, op grove-macroscopie, bread-loafs en microscopic slides. Onderzoeksgeneesmiddel: Intraveneuze enkelvoudige bolusinjectie van de getargete NIR-fluorofoor cRGD-ZW800-1. Deze 800nm zwitterionische fluorofoor, ontwikkeld door de interdivisionele GMP-faciliteit van het LUMC, bestaat uit de fluorofoor ZW800-1 geconjugerd aan het integrinen getargete cRGD peptide. Beeldvorming: Intraoperatieve beeldvorming zal worden uitgevoerd met ten minste één van de volgende CE-gemarkeerde nabij-infrarood (NIR) fluorescentiebeeldvormingssystemen: Quest Spectrum imaging platform (v2/3.0) voor open procedures, het Olympus of Karl-Storz systeem voor de diagnostische laparoscopie of de Intuitive Surgical Da Vinci Xi (Firefly-mode) voor minimaal invasieve robot-geassisteerde procedures. Met een NIR-beeldvormingssysteem kan een fluorescerend signaal van de tumor worden geëvalueerd. Bovendien zal het Quest Spectrum-platform ook worden gebruikt voor de evaluatie van ex-vivofluorescentie van geresecteerd weefsel op de back table (back table imaging) en de pathologieafdeling (ex-vivo imaging), die tijdens en na elke procedure zal worden uitgevoerd.

Inschatting van belasting en risico

Patiënten die aan deze studie deelnemen, zullen intraoperatieve NIR-fluorescentiebeeldvorming ondergaan na injectie van een enkele bolusoplossing met de cRGD-ZW800-1 NIR-fluorofoor. Dit studiegeneesmiddel (cRGD-ZW800-1) en de studieopzet zijn eerder gebruikt bij patiënten met colorectale kanker (fase II). De geplande chirurgische interventie: (partiele)

pancreasresectie, zal worden uitgevoerd volgens gestandaardiseerde peri-operatieve planning, naast witte-licht visuele inspectie (WLI) en palpatie, zal NIR-fluorescentie beeldvorming worden uitgevoerd voor en na de resectie om aanvullend de primaire tumor, de vitale structuren, en vier-abdominale kwadranten te screenen en te inspecteren. Het doel is het identificeren, visualiseren en demarqueren van de primaire tumor, gerelateerde vitale structuren in het operatiegebied en fluorescent positieve, wit-licht occulte verdachte tumor(rest) in het operatiebed/snijvlak; in lymfeklieren, de peritoneale bekleding, lever of abdominaal vet. NIR-fluorescentie beeldvorming is een aanvulling op de standaard praktijk van klinische beoordeling met wit-licht visuele inspectie en palpatie, veiligheid en de klinische beoordeling zal altijd leidend zijn in de beslissing van de verantwoordelijke chirurg(en) om af te wijken van het oorspronkelijke plan. Concreet, wanneer de aanvullende NIR-fluorescentie beeldvorming resulteert in identificatie van verdacht (rest-)tumorweefsel in het operatiebed (d.w.z. verdachte positieve chirurgische marges), of identificatie van verdachte lymfeklieren of lokale/afstand metastasen, zal de uiteindelijke beslissing van de chirurg om een aanvullende resectie uit te voeren, gebaseerd zijn op klinische (her)beoordeling met deze aanvullende informatie. Waarbij de afwijking van het initieel chirurgisch plan, bijvoorbeeld resectie van extra tumorverdacht (pancreas)weefsel in het resectiebed of rond aanverwante structuren (aders, arteriën, lymfekanalen) of verdachte lymfeklieren, altijd zorgvuldig wordt afgewogen en alleen wordt uitgevoerd indien dit veilig en chirurgisch haalbaar wordt geacht. Aanvullend kan ervoor worden gekozen om een vriesbiopsie(en) af te nemen om de aanwezigheid van kwaadaardig weefsel aan te tonen en de intra-operatieve besluitvorming te ondersteunen.

Deelname aan deze studie zou dus kunnen leiden tot een nauwkeuriger intra-operatieve beoordeling van de lokale tumorstatus, met inbegrip van de identificatie van vermoedelijk onvolledige resectiemarges in het operatiebed, of de identificatie van vermoedelijke lymfeklier of lokale/afstandsmetastasen. Dit zal gebeuren op basis van alle beschikbare informatie die wordt verkregen uit preoperatieve diagnostiek, klinische beoordeling en WLI, aangevuld met NIR-fluorescentiebeeldvorming en de optie voor vriesbiopsie(-s). Bovendien, indien bijkomend (verdacht) tumorweefsel zal worden weggesneden, betreft dit een minimale hoeveelheid. Concreet gaat het om één of enkele nano/millimeters weefsel van de chirurgische marges of bijkomende lymfeklieren rond de tumor. Gezien de omvang van de geplande operatie kan de waarschijnlijkheid van schade door mogelijke weefselresectie op basis van een vals-positief signaal als nihil worden ingeschaald. Daarom wordt de potentiële schade gerelateerd aan intra-operatieve NIR-fluorescentiebeeldvorming minimaal geacht in vergelijking met het potentiële voordeel van verbeterde beoordeling van de lokale tumorstatus alsmede de kans op een meer volledige (radicale) resectie van de tumor.

Contactpersonen

Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 3
Leiden 2333RC
NL

Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 3
Leiden 2333RC
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 > 18 jaar;
- Patiënten die gepland zijn en in aanmerking komen voor open/robotische resectie vanwege (histologisch bewezen) pancreascarcinoom met of zonder neoadjuvante behandeling. Evenals patiënten die gepland zijn en in aanmerking komen voor resectie vanwege (histologisch bewezen) distaal of perihilar cholangiocarcinoom met of zonder neoadjuvante behandeling.
- Alle vrouwen in de vruchtbare leeftijd en alle mannen moeten effectieve

anticonceptie toepassen tijdens de studie en bereid en in staat zijn om anticonceptie te blijven toepassen gedurende ten minste 30 dagen na de laatste dosis van de studiebehandeling.

- Patiënten moeten in staat en bereid zijn om geïnformeerde toestemming te geven voor studiespecifieke procedures;

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Voorgeschiedenis van een klinisch significante allergie of anafylactische reacties;
- Patiënten met nierinsufficiëntie (eGFR<60 ml/min/1,73 m²);
- Patiënten met een eerdere niertransplantatie in de medische voorgeschiedenis;
- Zwangere vrouwen, of vrouwen die borstvoeding geven;
- Patiënten die immuungecompromitteerd zijn en niet in staat zijn normaal te reageren op een infectie als gevolg van een verminderd of verzwakt immuunsysteem, veroorzaakt door hetzij een reeds bestaande ziekte of gelijktijdige medicatie (met uitzondering van geplande neoadjuvante behandeling);
- de aanwezigheid van een psychologische, familiale, sociologische of geografische aandoening die de naleving van het onderzoeksprotocol en het follow-up-schema kan belemmeren; deze aandoeningen moeten met de patiënt worden besproken voordat hij/zij bij de proef wordt ingeschreven;
- elke aandoening die volgens de onderzoeker het welzijn van de patiënt of de onderzoeksdoelstellingen in gevaar kan brengen.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd

(Verwachte) startdatum: 24-11-2022
Aantal proefpersonen: 20
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam: Intuitive da Vinci Xi - Firefly
Registratie: Geregistreerd voor ander gebruik dan zoals toegepast in onderzoek
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: cRGD-ZW800-1
Generieke naam: cRGD-ZW800-1

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 28-07-2022
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 07-11-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 09-11-2022
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 29-08-2023
Soort: Amendement

Toetsingscommissie:

METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

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	EUCTR2019-004217-14-NL
CCMO	NL71219.058.22