

Een prospectieve follow-up interventie studie: Detectie van (pre)maligne oesophagus laesies middels Fluorescentie endoscopie met Bevacizumab-800CW

Gepubliceerd: 31-01-2019 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Het primaire doel van dit onderzoek is het bepalen van de of Fluorescentie moleculaire endoscopie met topicale toediening (spray) van Bevacizumab-800CW een accurate diagnostische tool is om (pre)maligne laesies bij patiënten met een Barrett slokdarm...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON55871

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Detectie van maligne oesophagus laesies middels fluorescentie endoscopie

Aandoening

- Maagdarmsstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG
- Endocriene neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

Barrett Slokdarm

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: Europese Unie en KWF

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Barret's oesophagus, Bevacizumab-IRDye800CW, Endoscopie, VEGF-A

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Macrosocopisch fluorescentie intensiteit en distributie van de tracer.
- Kwantificatie van fluorescentie intensiteit gemeten met een MDSFR/SFF spectroscopie probe.
- Microscopische distributie en semi-kwantitatieve fluorescentie intensiteit van bevacizumab-IRDye800CW in biopten.
- Uitkomsten van bindingsexperimenten voor nieuwe potentiële tracers zoals GREM1, -SULF1 and -PRKCi in biopten.

Secundaire uitkomstmaten

- De correlatie tussen gemeten fluorescentie en de mate van VEGF expressie in immunohistochemie in (pre)maligne lesies van de oesophagus. .
- Bijwerkingen en ernstige bijwerkingen zowel verwacht als onverwachte bijwerkingen door het gebruik van Bevacizumab-800CW.
- Bijwerkingen en ernstige bijwerkingen zowel verwacht als onverwachte bijwerkingen door het gebruik van ICG.
- Bijwerkingen en ernstige bijwerkingen zowel verwacht als onverwachte bijwerkingen door het gebruik van Cetuximab-800CW.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Slokdarmkanker is met ongeveer 500.000 nieuwe patiënten wereldwijd een van de meest voorkomende vormen van kanker. Deze vorm van kanker is geassocieerd met hoge mortaliteit. Barret's oesophagus (BE) is een premaligne conditie. BE wordt gekarakteriseerd door een verandering van het epitheel van de distale oesophagus van normala tot metaplastisch resulterend in een 30-60 keer hogere kans op het ontwikkelen van oesophaguscarcinoom.

De huidige endoscopische surveillance berust op het nemen van bipten van het gele BE segment. Ondanks dat dit momenteel de huidige klinische standaard is, heeft deze methode een hoge kans op sampling-errors. Er is namelijk een hoge miss-rate van neoplastische laesies in patiënten met BE, met name van platte laesies die met de huidige technieken moeilijk zichtbaar zijn. De mogelijkheid om mucosale veranderingen geassocieerd met dysplasie te kunnen visualiseren zou daarom de kosten effectiviteit verhogen en gerichte bipten mogelijk maken.

Door moleculaire fluorescentie endoscopie kunnen (pre) maligne laesies mogelijk beter gevisualiseerd worden op basis van overexpressie van bepaalde eiwitten in dysplastische en maligne cellen. De uitkomsten van de phase 1 studie met topicale toediening van Bevacizumab-IRDye800CW laten 33% meer laesies zien dan met de standaard technieken.

De resultaten van deze studie kunnen een belangrijke bijdrage leveren aan de diagnostiek van (pre) maligne laesies in patiënten met BE. Daarnaast kan moleculaire fluorescentie endoscopie mogelijk in de toekomst van toegevoegde waarde zijn bij het beoordelen van resectiemarges na endoscopische behandeling van dysplastische/T1 adenocarcinomen van de oesophagus.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van dit onderzoek is het bepalen van de of Fluorescentie moleculaire endoscopie met topicale toediening (spray) van Bevacizumab-800CW een accurate diagnostische tool is om (pre)maligne laesies bij patiënten met een Barrett slokdarm eerder te detecteren en beter te visualiseren.

Secundaire doelen:

- Data over veiligheid van de tracer Bevacizumab-IRDye800CW als spray verzamelen.
- Kwantificeren van fluorescente signaal met de spectroscopie in verschillende histologische gebieden.
- De fluorescentie intensiteit in vivo vergelijken met ex vivo met daarbij de expressie van VEGF in verschillende stadia van slokdarm dysplasie.

- Onderzoek doen naar nieuwe potentiële targets om detectie verder te verbeteren.
- Onderzoeken of fluorescentie endoscopie kan leiden tot minder biopsie afname.
- Data verzamelen over tijd management, effectiviteit en snelheid van fluorescentie endoscopie.
- De bindingspecificiteit van bevacizumab-800CW onderzoeken door een subgroep met zowel Indocyanine Groen als Cetuximab-800CW te onderzoeken.

Onderzoeksopzet

Dit onderzoek is een niet-gerandomiseerd, niet-geblindeerd, gecentraliseerde follow up interventie studie. Er worden patiënten geïncludeerd met een Barrett Slokdarm, waarbij de patient verdacht wordt of endoscopisch bewezen is voor laaggradig of hooggradige dysplasie waarvoor ze gepland worden voor een diagnostische of therapeutische gastroscopie. Na geschreven informed consent zal de patient volgens de richtlijnen van de klinische zorg geseedeerd worden. Daarna wordt de tracer, Bevacizumab-IRDye800CW gesprayed op de mucosa van de slokdarm. Om de laesies te kunnen vergelijken worden alle laesies gelokaliseerd en genoteerd. Indien fluorescente laesies worden gezien, wordt de fluorescentie gekwantificeerd met behulp van een spectroscopie (MDSFR/SFF). Vervolgens wordt confocale laser endomicroscopie gebruikt om histologische informatie te verkrijgen van de afwijkingen. Verdachte laesies in het Barrett segment worden gebiopteerd volgens standaard klinische zorg. Er kunnen aanvullende biopsies worden genomen van normaal slokdarmweefsel (max 4), het Barrett segment (max 4) en aanvullende fluorescente laesies (max 4) om meer inzicht te krijgen in de distributie van Bevacizumab-IRDye800CW en fluorescentie te valideren middels ex vivo histopathologie. Een interim analyse zal worden uitgevoerd na inclusie van de eerste 15 patiënten om te evalueren of (pre)maligne laesies in het Barrett segment gedetecteerd kunnen worden met moleculaire fluorescentie endoscopie middels de tracer Bevacizumab-IRDye800CW. Indien nodig zal de dosering worden aangepast zoals beschreven in de METC aanvraag. Tevens zullen eventuele bijwerkingen geëvalueerd worden met de onafhankelijk betrokken arts in dit proces. Bij een subgroep van deze studiepopulatie (10 van de 60 patiënten) zal tijdens een diagnostische gastroscopie ICG topicaal worden toegediend. ICG is een klein molecuul en wordt gebruikt als tracer voor de beoordeling van perfusie van verschillende organen. Indien bij topicale toediening van ICG geen fluorescentie signalen worden waargenomen zal ICG intraveneus worden toegediend. Indien bij de eerste 3 patiënten de hele slokdarm fluorescent licht geeft zal ook gekozen worden voor IV toediening bij de overige patiënten. Bij een tweede subgroep van deze studiepopulatie (ook 10 van de 60 patiënten) zal tijdens een diagnostische gastroscopie cetuximab-800CW topicaal worden toegediend. Cetuximab-800CW is een tracer bestaande uit een antilichaam welke specifiek bindt aan EGFR. EGFR komt verhoogd tot expressie in ongeveer 60% van de slokdarm laesies. Deze diagnostische gastroscopie zal plaatsvinden voorafgaand aan de therapeutische gastroscopie plaatsvinden. Tijdens deze therapeutische procedure zal de patiënt zoals hierboven beschreven de tracer Bevacizumab-800CW toegediend krijgen.

De resultaten van ICG en Cetuximab-800CW zullen vergeleken worden met Bevacizumab-800CW. Hierdoor kan de bindingspecificiteit van deze tracers voor dysplastische slokdarmlaesies onderzocht en onderling vergeleken worden. Deze resultaten zijn noodzakelijk voor de bewijsvoering dat bevacizumab-800CW specifiek bindt aan VEGF-A alvorens een fase 3 studie kan worden opgezet.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patienten krijgen endoscopische de tracer Bevacizumab-IRDye800CW gesprayed op de mucosa. Daarna vindt fluorescentie endoscopie, MDSFR/SFF spectroscopie en confocale laser endomicroscopie plaats. Ook worden er extra bipten genomen voor onderzoek doeleinden. De procedure vindt plaats onder sedatie volgens de standaard richtlijnen van het UMCG.

Inschatting van belasting en risico

In de fase 1 studie met 9 patienten die topicaal gesprayed zijn met deze tracer werden geen bijwerkingen gezien. Daarnaast zijn in de afgelopen jaren vele studies door onze onderzoeksgroep verricht met deze tracer die voornamelijk IV gegeven werd, ook hier zijn alleen minimale bijwerkingen gezien. Dus de kans op te verwachte bijwerkingen evenals de ernst van de bijwerkingen zijn erg minimaal. Wij verwachten dus dat het risico voor de patient verwaarloosbaar klein zal zijn.

Het extra risico wat de patient loopt door het nemen van extra bipten is ook minimaal. Er is een kleine kans op bloeding maar uit ervaring stopt dit van zelf. Mocht deze complicatie zich voordoen dan heeft de MDL-arts diverse tools om dit adequaat op te lossen. Dit is ook een weinig voorkomende complicatie en kan daarom als verwaarloosbaar risico worden beschouwd.

De risico's voor patienten in dit onderzoek zijn verwaarloosbaar laag. Daarnaast vragen wij weinig extra tijd, de gemiddelde scopie zal ongeveer 10 minuten extra in beslag nemen. De medische behoefte aan vroege detectie en betere endoscopische visualisatie van premaligne laesies in patienten met Barretts oesophagus zijn groot en daarmee is een deelname aan dit onderzoek dan ook gerechtvaardigd.

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)

- Patienten verdacht of gediagnosticeerd met laag en hoog gradige dysplasie, oppervlakkige slokdarm maligniteiten en daarom gepland voor een diagnostische of therapeutische endoscopie.
- Mentaal gezien competenten personen, minimaal 18 jaar oud.
- Geschreven informed consent.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Patienten jonger dan 18 jaar.
- Submucosale en invasieve slokdarmcarcinomen met TNM classificatie hoger dan T1.
- Eerder radiotherapie voor slokdarm kanker.
- Allergie voor immunoglobuline
- Chemotherapie, immunotherapie of chirurgie < 28 dagen voor het onderzoek.

- Eerdere behandeling met Bevacizumab of Cetuximab
- Patienten die anti epileptica slikken (dit geldt alleen voor patienten in de ICG groep).
- Ongecontroleerde hypertensie
- Medische of psychiatrische conditie waardoor patient niet in staat is om informed consent af te geven.
- Zwangerschap of patiënte die borstvoeding geeft.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
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:	60
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam:	Een klinisch therapeutische endoscoop;een fiberbundel voor het uitvoeren van fluorescentie endoscopi
Registratie:	Geregistreerd voor ander gebruik dan zoals toegepast in onderzoek
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Bevacizumab-800CW
Generieke naam:	Bevacizumab-800CW
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Cetuximab-800CW
Generieke naam:	Cetuximab-800CW

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Indocyanine Groen
Generieke naam:	Indocyanine Groen
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-01-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-03-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-10-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Afgewezen	
Datum:	20-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-09-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Afgewezen	

Datum: 24-10-2022
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	EUCTR2018-004745-17-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03877601
CCMO	NL68582.042.18

Resultaten

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