

Detectie van hypofyse adenoomweefsel tijdens transsfenoïdale chirurgie gebruikmakend van Bevacizumab-800CW: een monocenter haalbaarheids- en dosis vinding studie

Gepubliceerd: 07-01-2020 Laatste bijgewerkt: 10-04-2024

Het primaire doel van deze studie is de haalbaarheid vast te stellen van detectie van PitNET-weefsel middels intraoperatieve fluorescentie beeldvorming tijdens transsfenoïdale chirurgie met behulp van de VEGF-gerichte optische tracer bevacizumab-...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Hypothalamus- en hypofyse-aandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON49831

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

DEPARTURE

Aandoening

- Hypothalamus- en hypofyse-aandoeningen
- Endocriene neoplasmata benigne

Synoniemen aandoening

hypofyse adenoom, Neuroendocriene tumor van de hypofyse

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Bevacizumab-800CW, fluorescentie, hypofyseadenoom, transsfenoïdale chirurgie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- De gemeten fluorescentie-intensiteit die tumor van niet-tumorweefsel kan onderscheiden.
- Veiligheidsevaluatie van vitale parameters, bijwerkingen (AE), ernstige bijwerkingen (SAE) en het vermoeden van een onverwachte ernstige bijwerking (SUSAR).

Secundaire uitkomstmaten

- Macroscopische fluorescentiesignaalniveaus en tracerverdeling waargenomen door in vivo NIR-fluorescentiebeeldvorming met behulp van het fluorescentie endoscopiesysteem.
- Macroscopische fluorescentiesignaalniveaus en tracerverdeling waargenomen door ex vivo NIR-fluorescentiebeeldvorming van het vers uitgesneden weefsel direct na excisie.
- Intraoperatieve MDSFR / SFF-spectroscopiemetingen.
- Fluorescente signaalniveaus op fluorescentiebeelden verkregen tijdens ex vivo analyses in histologische slices (PEARL, Odyssey scanner)
- Standaard histopathologisch onderzoek (H&E kleuring) om fluorescentiesignaal te correleren met histologie.

- Histopathologische onderzoeken gerelateerd aan ex vivo VEGF-expressie en bevacizumab-800CW-distributie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Er is een noodzaak tot betere visualisatie van aanwezigheid en uitbreiding van neuroendocriene tumoren van de hypofyse (PitNET) tijdens transsfenoïdale chirurgie (TSS), met name in tumoren die de sinus cavernosus invaderen. Optisch moleculaire beeldvorming van PitNET geassocieerde biomarkers is een veelbelovende techniek om aan die noodzaak tegemoet te komen. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF-A) komt in hogere mate tot expressie in PitNETs dan in normaal hypofyse weefsel en heeft bewezen een valide target te zijn voor moleculaire beeldvorming. Bevacizumab is een antilichaam dat VEGF-A bindt. Door een fluorescente kleurstof te conjugeren aan dit antilichaam wordt de fluorescente tracer bevacizumab-800CW gecreëerd, dat bindt aan VEGF-A. We veronderstellen dat bevacizumab-800CW zich ophoopt in PitNET-weefsel, waardoor visualisatie met behulp van een moleculair fluorescentie endoscopiesysteem mogelijk wordt. In deze pilot interventiestudie zullen we de haalbaarheid bepalen van het gebruik van microdoses (4,5, 10 en 25 mg) bevacizumab-800CW om PitNET-weefsel intraoperatief te detecteren. Uiteindelijk kan deze techniek de diagnostische nauwkeurigheid verbeteren, de morbiditeit verminderen bij patiënten met voorheen niet-resectabele tumoren, waardoor zowel onnodige heroperaties als aanvullende behandelingen (radiotherapie en / of medicamenteuze behandeling) kunnen worden voorkomen. Dit zou een belangrijke verbetering betekenen in de behandeling van PitNETs.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van deze studie is de haalbaarheid vast te stellen van detectie van PitNET-weefsel middels intraoperatieve fluorescentie beeldvorming tijdens transsfenoïdale chirurgie met behulp van de VEGF-gerichte optische tracer bevacizumab-800CW in tumoren met een Knosp-graad van 3 of 4. Secundaire doelstellingen zijn het identificeren van de optimale tracerdosering voor beeldvorming van PitNET-weefsel tijdens transsfenoïdale chirurgie voor verdere ontwikkeling in een fase II trial, om de fluorescentie-intensiteit in vivo en ex vivo te kwantificeren met multi-diameter single-fiber reflectie, single-fiber fluorescentie (MDSFR-SFF) spectroscopie, om zowel de in vivo als ex vivo gemeten fluorescentiesignalen te correleren en te valideren met histopathologische analyse en immunohistochemische kleuring en om de (sub)cellulaire lokalisatie van bevacizumab-800CW te beoordelen middels ex vivo

fluorescentiemicroscopie.

Onderzoeksopzet

De studie is een niet-gerandomiseerde, niet-geblindeerde, prospectieve, single-center, pilot dosisvinding studie. Vijftien patiënten met een PitNET met een Knosp-graad van 3 of 4 zullen worden geïncludeerd. Na opname van de eerste drie patiënten in elke dosisgroep, zal een tussentijdse analyse worden uitgevoerd om tumor-to-background ratios (TBR) te bepalen door intraoperatieve fluorescentie in vivo metingen incl. MFDSFR / SFF spectroscopie gegevens en door ex vivo back-tafel fluorescentie beeldvorming. Na de tussentijdse analyse zijn drie scenario's mogelijk. Optimaal worden de twee meest veelbelovende groepen uitgebreid tot in totaal zes patiënten. Als slechts één dosisgroep differentiatie mogelijk maakt tussen het tumorgebied en het omringende normale weefsel, wordt alleen deze dosis uitgebreid. Als geen van de doses voldoende contrast tussen tumor en normaal weefsel laat zien, wordt de studie na de tussentijdse analyse beëindigd. In het eerste scenario, uitbreiding van twee cohorten, zal een laatste analyse worden uitgevoerd om de optimale dosis te bepalen, die een balans zal vertegenwoordigen tussen de laagste dosis en een klinisch bruikbare TBR, voldoende om onderscheid te maken tussen tumor- en niet-tumorweefsel.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten ontvangen twee tot vier dagen vóór de operatie een enkele intraveneuze bolusinjectie van bevacizumab-800CW (4,5, 10 of 25 mg). Tijdens de operatie zijn drie beeldvormingsmomenten gedefinieerd waarin het moleculaire fluorescentie endoscopiesysteem het fluorescentiesignaal detecteert.

Inschatting van belasting en risico

Tijdsinvestering

Patiënten met een vastgestelde diagnose van PitNET met een Knosp-graad van 3 of 4 die zijn gepland om TSS te ondergaan, worden gevraagd om aan deze studie deel te nemen. Nadat schriftelijke geïnformeerde toestemming is verkregen, heeft de patiënt één onderzoeksspecifiek bezoek voor toediening van de tracer. Naast de chirurgische ingreep zullen de aan het onderzoek gerelateerde procedures naar verwachting 15-20 minuten extra duren in vergelijking met de reguliere praktijk.

Risico's

De toedieningsrisico's van bevacizumab-800CW worden gerapporteerd in het IMPD (versie 5.0, november 2017, sectie 2.4, pagina 44). Er zijn geen bijwerkingen gemeld van eerdere toedieningen met bevacizumab-800CW bij 187 patiënten. De endoscopische transsfenoïdale procedure voor het verwijderen van een PitNET is een standaard chirurgische procedure met lage morbiditeit en mortaliteit. Mediane totale ziekenhuisopname is 4 tot 5 dagen. (Ernstige) bijwerkingen die

zich voordoen bij proefpersonen worden geregistreerd tot 14 dagen na toediening van de tracer.

Voordelen

Patiënten zullen niet direct baat hebben bij dit onderzoek. Chirurgie wordt zoals gebruikelijk gepland. Interferentie met standaard klinische zorg wordt niet verwacht, aangezien de neurochirurgen hun normale zorgstandaard moeten volgen tijdens TSS. Tijdens de operatie worden er geen extra bipten genomen voor het onderzoek en worden er geen beslissingen genomen op basis van de fluorescentiebeeldvorming.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9713 GZ
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9713 GZ
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)

- Leeftijd $\geq$ 18 jaar
- Patiënten met een vastgestelde diagnose van neuroendocriene tumor van de hypofyse cq. hypofyse adenoom met een Knosp graad van 3 of 4 die gepland worden om transsfenoïdale chirurgie te ondergaan
- WHO performance status 0-2
- geschreven informed consent

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Medische of psychiatrische condities die de mogelijkheid van de patiënt in de weg staan tot het geven van informed consent
- Zwangerschap of het geven van borstvoeding. Er moet een negatieve zwangerschapstest zijn voor vrouwen die zwanger kunnen raken (d.w.z. premenopauzale vrouwen met intacte reproductieve organen en vrouwen minder dan 2 jaar na de menopauze)
- Is bekend met overgevoeligheidsreacties voor bevacizumab of andere monoklonale antilichamen
- Inadequaat gecontroleerde hypertensie met of zonder huidige antihypertensieve medicatie
- Binnen 6 maanden voorafgaand aan inclusie: myocardinfarct, TIA, CVA, longembolie, ongecontroleerd chronisch leverfalen, instabiele angina pectoris

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 28-10-2020
Aantal proefpersonen: 15
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam: Een klinisch therapeutische endoscoop; een fiberbundel voor het uitvoeren van fluorescentie onderzoek
Registratie: Geregistreerd voor ander gebruik dan zoals toegepast in onderzoek

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 07-01-2020
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 27-07-2020
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 16-09-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 08-10-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 16-10-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 20-11-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-10-2021
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	EUCTR2019-004852-13-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04212793
CCMO	NL72459.042.19