

Intra-operatieve snijvlak bepaling in hoofd-hals kanker - het verbeteren van de specificiteit door het combineren van vriescoupe bepaling met fluorescentie beeldvorming

Gepubliceerd: 13-10-2022 Laatste bijgewerkt: 06-04-2024

Het belangrijkste doel is om te testen of cetuximab-IRDye800CW een betrouwbare marker is voor achtergebleven tumorresten in resectie marges na chirurgische verwijdering van hoofd-hals kanker. Om de specificiteit van cetuximab-800CW te verhogen, kan er...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Wekedellenneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON51847

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

de LIGHTNING studie

Aandoening

- Wekedellenneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

hoofd-hals kanker, plaveiselcelcarcinoom van de mondholte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Fluorescentie beeldvorming, hoofd-hals kanker chirurgie, Snijvlak bepaling

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Macroscopische fluorescentie signalen op het uitgenomen tumor weefsel preparaat and cetuximab-800CW distributie.
- Detectie percentages van tumor-positieve resectie marges en 'close' marges op basis van fluorescentie beeldvorming en aanvullende vriescoupe bepaling.
- Aantal additionele reresecties op basis van de vergaarde fluorescentie beeldvorming en aanvullende vriescoupe bepaling.

Secundaire uitkomstmaten

- Patient karakteristieken (leeftijd, geslacht, BMI, medische voorgeschiedenis en morbiditeit, locatie van primaire tumor en klierstatus, vitale parameters en aanwezigheid van klachten voor en na toediening tracer).
- Haalbaarheid van directe, op locatie, intra-operatieve weefsel analyse door gezamenlijk de chirurg en patholoog
- Haalbaar van 3D imaging methodes van de afgenomen biopsien en correlatie met standard histopathologie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Chirurgie blijft een van de belangrijkste pijlers in de behandeling van hoofd hals kanker. De status van de marge is de belangrijkste voorspellende factor van de lokale tumor controle in chirurgisch behandelde hoofdhal kanker en bepaald de postoperatieve behandeling. Een marge van ≤ 1 mm normaal weefsel wordt als positief marge beschouwd en vereist een heroperatie of postoperatieve chemoradiatie met een combinatie van cisplatinum en 5FU, die in hoofdzaak de morbiditeit fors verhogen. Marges breder dan 1 mm vereisen re-operatie of, als dat niet mogelijk is, postoperatieve radiotherapie zonder het gelijktijdig gebruik van chemotherapie. Dit veroorzaakt minder bijwerkingen dan bestralen met chemotherapie. Momenteel is er geen technologie beschikbaar in de operatiekamer, die de chirurg betrouwbaar ondersteunt tijdens de tumor excisie om de status marge te beoordelen. In feite, kunnen chirurgen alleen pre-operatieve beeldgegevens met tactiele en visuele informatie combineren tijdens de operatie voor de beoordeling van de tumor marges met een beperkte nauwkeurigheid. Met de introductie van moleculaire beeldvormingstechnieken middels nabij-infrarood (NIR) fluorescerende optische contrastmiddelen gekoppeld aan monoklonale antilichamen zijn er nieuwe wegen opengesteld voor intra-operatieve beoordeling van tumorgrenzen. Deze tracers zijn gebaseerd op antilichamen gericht tegen epidermale groeifactorreceptor, d.w.z. cetuximabIRDye800CW, bij patiënten met hoofdhal kanker. Eerste onderzoeken hebben aangetoond dat systemische toediening van deze verbindingen veilig is en tumorspecifiek. Fase I onderzoeken, onder andere uitgevoerd in het UMCG, tonen veelbelovende resultaten met betrekking tot intra-operatieve marge bepaling. Deze bevindingen zijn aanleiding om deze innovatieve toepassing verder te onderzoeken, waarbij de focus ligt op het verbeteren van de specificiteit en het direct klinisch toepasbaar maken. Met andere woorden, direct te kunnen handelen op basis van de vergaarde resultaten. Het onderzoek wordt gesubsidieerd door het UMCG, in het kader van een Mandema-Stipendium wat wordt toegekend aan jonge onderzoekers (dr. F.J. Voskuil).

Doel van het onderzoek

Het belangrijkste doel is om te testen of cetuximab-IRDye800CW een betrouwbare marker is voor achtergebleven tumorresten in resectie marges na chirurgische verwijdering van hoofdhal kanker. Om de specificiteit van cetuximab-800CW te verhogen, kan er preoperatief, op basis van de fluorescentie, gericht een vriescoupe worden genomen, in overleg tussen chirurg en patholoog.

Het doel is om de positief voorspellende waarde van cetuximabIRDye800CW fluorescentie te verbeteren als een marker voor een tumor positieve resectie marge.

Onderzoeksopzet

Het onderzoek is ontworpen als een vervolg fase 2 studie, een prospectieve

cross-sectional diagnostisch onderzoek bij patiënten met hoofdhals kanker dat chirurgische excisie vereist.

Dit onderzoek is een vervolg onderzoek op een reeds uitgevoerde studie waarin patiënt met hoofd-hals kanker (n=65) de fluorescente stof cetuximab-800CW kregen toegediend, en de optimale dosis van deze stof is bepaald (75mg cetuximab gevolgd door 15mg cetuximab-800CW). Uit deze studie is gebleken dat cetuximab-800CW een uitstekende sensitiviteit voor kanker detectie in de marge heeft, echter de specificiteit nog verbeterd kan worden. In de huidige studie wordt gepoogd deze te verbeteren door gericht, op basis van de fluorescentie beeldvorming, een vriescoupe te nemen van de marge op het uitgenomen weefselpreparaat. Op basis van deze bevinding kan eventueel, indien zinvol en veilig geacht door de chirurg, direct een aanvullende resectie worden verricht. Deze vervolg studie zal dienen als opmaat naar een multicenter fase III studie. In de huidige studie zullen 20 patiënten worden geïncludeerd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Tracer toediening: patiënten bezoeken 2 dagen voorafgaand aan de geplande operatie van hun hoofdhals tumor het ziekenhuis. De cetuximab-IRDye800CW zal worden geïnjecteerd door langzame infusie en patiënten zullen worden gecontroleerd op mogelijke bijwerkingen. Patiënten krijgen ongelabelde dosis cetuximab (75mg) 1 uur voorafgaand aan 15mg cetuximab-irdy800cw ontvangen. Voor toediening cetuximab zal 2mg clemastine worden toegediend, volgens standaard protocol van het UMCG aangaande cetuximab toediening. Indien op basis van fluorescentie beeldvorming en of vriescoupe bepaling het zinvol en veilig wordt geacht een directe reresectie te verrichten om een ruime marge te behalen kan dit peroperatief worden verricht.

Inschatting van belasting en risico

Belasting - Tijdsinvestering: Patiënten moeten een extra bezoek brengen aan het UMCG, twee dagen voor hun geplande operatie die ongeveer 2-3 uur duurt. Doorgaans worden patiënten opgenomen op een dag voor de geplande operatie. Belasting-extra procedures: 1) Intraveneuze toediening van cetuximab-IRDye800CW en cetuximab. 2) De geschatte tijd voor het nemen van fluorescentie beelden is ongeveer 10-15min. Echter, de operatie hoeft hier vaak niet op te wachten, daar er andere handelingen tijdens het verrichten van opnames van het uitgenomen weefsel kunnen worden verricht. Daarom is de tijd onder algehele anesthesie mogelijk 10-15 minuten verlengd De gebruikelijke tijd van chirurgische procedures voor het verwijderen van hoofdhals tumoren varieert van 2 uur tot 15 uur, afhankelijk van de complexiteit van de chirurgische procedure. 3) Indien fluorescentie wordt waargenomen in het resectiepreparaat zal een re-resectie worden overwogen indien veilig geacht door chirurg. Risico's: Allergische reacties op cetuximab zijn gemeld, maar dit wordt beschouwd als een laag risico Voordeel: patiënten kunnen mogelijk rechtstreeks voordeel uit deze studie hebben. De operatie zal worden gepland zoals gewoonlijk. Indien fluorescentie wordt waargenomen in het resectiepreparaat zal een re-resectie worden overwogen

indien veilig geacht door chirurg. De resultaten van dit soort onderzoek kunnen in de toekomst gunstig zijn voor andere patiënten met kanker. Klinische ervaring zal worden verkregen met fluorescerende gelabeld antilichaam om tijdens de operatie van hoofd hals kanker de marge te beoordelen.

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)

- Cytologie/histologie bevestigde diagnose van plaveiselcelcarcinoom van de

mondholte en gepland voor chirurgische verwijdering van de tumor, zoals besloten in de multidisciplinaire hoofd-hals tumor werkgroep van het UMCG

- Leeftijd ≥ 18 jaar
- Schriftelijk informed consent.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Medische of psychiatrische aandoening dat de patients vermogen om informed consent te tekenen beïnvloed
- Huidige ongecontroleerde medische aandoeningen
- Heeft meegedaan aan een klinische studie waarbij een onderzoeksmedicijn werd toegediend binnen 30 dagen voorafgaand aan cetuximab-800CW toediening
- In de recente medische voorgeschiedenis (<6 maanden) een myocard infarct, CVA, ongecontroleerd hartfalen, significant lever falen (ALAT >3 x bovenlimiet van normaal waarde of verhoogd totaal bilirubine) of onstabiele angina pectoris
- Inadequaat gecontroleerd hypertensie met of zonder huidige antihypertensiva
- In de medische voorgeschiedenis aanwezige allergie of infusie reactie op cetuximab of andere monoklonale antilichaam therapieën
- Zwanger of borstvoeding gevende vrouwen. Een negatieve zwangerschapstest moet aanwezig zijn voor fertiele vrouwen. Daarnaast moet de patient verklaren dat zij of haar partner effectieve anticonceptie gebruikt gedurende het onderzoek en 6 maanden daarna. Fertiele vrouwen zijn premenopauzale vrouwen met intacte reproductie organen en vrouwen minder dan twee jaar in de menopauze.
- Aanwezigheid van QT verlenging op het inclusie ECG (>440 ms bij mannen, >450 bij vrouwen)
- Patienten die Klasse 1A (Quinidine, procainamide), Klasse 3 (dofetilide, amiodarone, sotalol) anti-arrhythmica gebruiken
- Levensverwachting < 12 weken.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-01-2023
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Cetuximab
Generieke naam:	Cetuximab
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Cetuximab-IRDye800CW
Generieke naam:	Cetuximab-IRDye800CW

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-10-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-02-2023
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	EUCTR2022-002779-12-NL
ClinicalTrials.gov	NCT05499065
CCMO	NL81321.042.22