

Detectie van tumor weefsel in peritoneale metastasen van colorectale oorsprong met behulp van een VEGF gerichte optische fluorescente imaging tracer tijdens diagnostische laparoscopie: een monocenter fase 1 studie

Gepubliceerd: 03-02-2022 Laatste bijgewerkt: 07-02-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-517718-13-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primaire doel: • Bepalen van de optimale dosis van de VEGF-targeting-optische tracer Bevacizumab-IRDye800CW voor een adequate...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Metastasen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON51885

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

SELECT

Aandoening

- Metastasen

Synoniemen aandoening

Colorectale peritoneaal metastasen, uitzaaiingen buikvlies

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Bevacizumab-800CW, Colorectale carcinomen, Peritoneale metastasen, VEGF-A

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Mate van fluorescerende signaalniveaus (gedefinieerd als TBR) per doseringsgroep, bestaande uit het verschil in signaalnivea utussen colorectale PM en normaal benigne omliggend weefsel

Secundaire uitkomstmaten

Correlatie van het ex-vivo fluorescentiesignaal in PM en normaal weefsel met histopathologie en immunohistochemie•

Macroscopische en real-time kwantificatie van het fluorescentiesignaal van pathologisch bevestigde colorectale PM

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Zorgvuldig geselecteerde patiënten met colorectale peritoneale metastasen (PM) kunnen curatief behandeld worden metcytoreductieve chirurgie (CRS) en hyperthermische intraperitoneale chemotherapie (HIPEC). Eén van de grootste uitdagingen isom adequaat patiënten te selecteren die het meest van deze behandeling profiteren, met aanvaardbare behandelings-gerelateerde morbiditeit en mortaliteit. De mate van ziekte beschreven door de peritoneale kanker index (PCI) is

de belangrijkste prognostische factor voor overleving en wordt gebruikt in het selectieproces. Op dit moment blijft de diagnostische laparoscopie (WL-DLS) in onze kliniek de gouden standaard om de uitgebreidheid van colorectale PM te beoordelen. Helaas kunnen chirurgen momenteel alleen op hun visuele inspectie vertrouwen en worden alleen klinische verdachte laesies gebiopteerd. Kleine peritoneale tumorlaesies kunnen gemakkelijk worden overgeslagen en klinisch verdachte laesies kunnen benigne blijken te zijn, wat leidt tot onderschatting of overschatting van de mate van colorectale PM. Daarom is er een duidelijke behoefte aan een diagnostische beeldvormende modaliteit die de oncologische chirurg intra-operatief kan helpen met het differentiëren tussen benigne en maligne weefsel om een betere inschatting van de uitgebreidheid van de colorectale PM te kunnen maken. Moleculaire fluorescentiegeleide chirurgie (MFGS), een veelbelovende beeldvormende techniek voor realtime intra-operatieve tumordetectie met behulp van een tumor-gerichte fluorescentietracer, zou kunnen dienen als een 'rode vlag' techniek om te helpen bij een optimale tumoridentificatie. De tracering Bevacizumab-IRDye800CW, met specifieke affiniteit voor VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), is ontwikkeld om tumoren met upregulatie van VEGF-A te identificeren in operatieve of endoscopische setting. VEGF komt tot overexpressie in 93% van de colorectale PM. Recent werd bij zeven patiënten met colorectale PM na het intraveneus inspuiten van Bevacizumab-IRDye800CW veelbelovende fluorescentiesignalen geobserveerd tijdens een exploratieve laparotomie. Fluorescentiesignalen werden bij alle patiënten waargenomen. Histopathologie bevestigde dat alle niet-fluorescerende gebieden inderdaad benigne van aard waren. In 27 van de 57 fluorescerende gebieden werd tumorweefsel geïdentificeerd. Ondertussen is door SurgVision BV een nieuwe fluorescerende camera ontwikkeld die gebruikt kan worden tijdens een diagnostische laparoscopie (DLS). Indien het gebruik van Bevacizumab-IRDye800CW tijdens een diagnostische laparoscopie accurate fluorescentie signalen van colorectale PM kan geven, kan dit een nauwkeuriger onderzoek van de uitgebreidheid van de peritoneale ziekte opleveren. Uiteindelijk kunnen al deze strategieën de overbehandeling, morbiditeiten kosten verminderen, terwijl dezelfde of betere effectiviteit wordt gehandhaafd met een lager kans op recidief ziekte of afname van kwaliteit van leven.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-517718-13-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Primaire doel: • Bepalen van de optimale dosis van de VEGF-targeting-optische tracer Bevacizumab-IRDye800CW voor een adequate tumor-achtergrond-verhouding (TBR) tijdens wit-licht (WL) / fluorescentiegeleide (FG) diagnostische laparoscopie (WL / FG-DLS) in colorectale PM.

Secundaire doelen:

Ex-vivo fluorescentiesignalen correleren en valideren met histopathologie en immunohistochemie

Kwantificering van de gevoeligheid en specificiteit van bevacizumab-800CW voor colorectale PM om een sample size berekening te kunnen maken voor een opvolgende diagnostische nauwkeurighedsstudie

Onderzoeksopzet

De SELECT-studie is een, niet-gerandomiseerde, niet-geblindeerde, prospectieve, mono center fase I haalbaarheidsstudie bij patiënten met colorectale PM, waarbij gekeken wordt naar het veiligheidsprofiel en zichtbaarheid van de VEGF-gerichte tracer Bevacizumab-IRDye800CW bij verschillende doseringen tijdens WL / FG-DLS. Het doel is om de doseringsgroep te vinden met de beste tumor-achtergrond-verhouding (TBR) in colorectale PM. Patiënten krijgen twee dagen voor de WL / FG-DLS eenmalig Bevacizumab-IRDye800CW intraveneus toegediend op de verpleegafdeling. Om veiligheid van de tracer te bestuderen zal hemodynamiek tot 15 minuten na toedienen van de tracer gemonitord worden. In deze fase-I studie wordt gekozen voor een klassiek 2x3 schema (2 doseringen met in iedere doseringsgroep 3 patiënten). De eenmalige doseringen van Bevacizumab-IRDye800CW bestaan uit: 4.5 mg (n=3) en 10 mg (n=3). De eerste driepatiënten krijgen een eenmalige dosering van 4.5 mg, de volgende drie patiënten een dosering van 10 mg. Na voltooiing van de eerste zes patiënten zal de eerste interim analyse plaatsvinden om de veiligheid van de tracer te beoordelen en de TBR van iedere doseringsgroep te bepalen. De TBR wordt berekend middels de volgende formule: $TBR = \frac{\text{tumorfluorescentie}}{\text{omliggende weefselfluorescentie}}$. Uiteindelijk zal de doseringsgroep met de meest optimale TBR uitgebreid worden naar totaal tien patiënten.

Inschatting van belasting en risico

Belasting:

Intraveneus toedienen van Bevacizumab-IRDye800CW twee dagen voor WL / FG-DLS (+/- 30 minuten)

Geschatte extra operatijd van 30 minuten tijdens WL / FG-DLS

Risico's:

Eerdere klinische studies laten zien dat de risico's verbonden aan het gebruik van Bevacizumab-IRDye800CW minimaal zijn.

Voordelen deelname studie:

Patiënten hebben geen direct voordeel door deel te nemen aan deze studie •

Onderzoek met Bevacizumab-IRDye800CW kan

mogelijk voor toekomstige patiënten met colorectale PM tumordetectieverbeteren

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)

- 1) Leeftijd $\geq$ 18 jaar
- 2) Patient met colorectale peritoneaal metastasen
- 3) Ingepland voor CRS + HIPEC
- 4) WHO performance score van 0-2;
- 5) Mentaal competente persoon die akkoord kan geven en geeft voor studiehandelingen;
- 6) Getekend informed consent formulier
- 7) Voor vrouwelijke deelnemers in de vruchtbare levensfase (of premenopauzaal met de laatste menstruatie minder dan 2 jaar geleden):
 - A negatieve serum zwangerschapstest voor tracertoediening
 - Tot 3 maanden na toediening tracer bereid om anticonceptie te gebruiken

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- 1) Klinische uitgebreide stadiering van colorectale PM welke niet in aanmerking komen voor CRS + HIPEC
- 2) Injectie van een ander Investigational Medicinal Product (IMP) in de laatste maand
- 3) Overige maligniteiten in situ, behoudens adequaat behandelde basocellulair carcinoom van de huid of in situ carcinoom van de baarmoederhals. Patiënten met maligniteiten in de voorgeschiedenis moeten minstens 5 jaar ziektevrij zijn.
- 4) Klinisch significant (actief) hartziekten (hartfalen, symptomatisch coronair vaatlijden and ritmestoornissen) of myocardinfarct 12 maanden voor inclusie
- 5) Significant nier (creatinine $>110\mu\text{mol/L}$) insufficiëntie
- 6) Voorheen allergische reactie op bevacizumab;
- 7) Medische of psychiatrische conditie die de mogelijkheid tot het geven van consent verstoren;
- 8) Zwangerschap of het geven van borstvoeding
- 9) Enige significante verandering in reguliere voorgeschreven of niet-voorgeschreven medicatie 14 dagen voor de tracertoediening.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle:	Geen controle groep
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	22-08-2022
Aantal proefpersonen:	13
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Bevacizumab-800CW
Generieke naam:	Bevacizumab-800CW

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-02-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-04-2024
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
CTIS	CTIS2024-517718-13-00
CTIS	CTIS2024-517718-13-01
EudraCT	EUCTR2019-0001747-4-NL
CCMO	NL77451.042.21