

Verbeteren van het percentage radicale resecties voor patiënten met borstkanker door middel van intra-operatieve beeldvorming met bevazicumab-IRDye800CW - de MARGIN-2 studie.

Gepubliceerd: 25-10-2022 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Primair doel: Onderzoeken of real-time tumor visualisatie kan worden bereikt door middel van 'targeted' fluorescente beeldvorming tijdens borstsparende therapie bij borstkanker patiënten en of dit resulteert in adequate beoordeling van de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Borstneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd (incl. tepel)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON53445

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Fluorescentie-geleide chirurgie bij borstkanker.

Aandoening

- Borstneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd (incl. tepel)
- Borst therapeutische verrichtingen

Synoniemen aandoening

Borstkanker, mammacarcinoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: KRF grant UMCG

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Bevacizumab-IRDye800CW, Borstsparende therapie, Fluorescentie-geleide chirurgie, Intra-operatieve beeldvorming

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het tumorpositief snijvlak detectie percentage van real-time, intra-operatieve, ex-vivo en in-vivo fluorescente beeldvorming met bevacizumab-IRDye800CW in patiënten die een borstsparende therapie ondergaan vanwege borstkanker.

Secundaire uitkomstmaten

Aanwezigheid van tumorpositieve snijvlakken zoals beoordeeld met ex-vivo fluorescente beeldvorming in het resectiepreparaat.

Aanwezigheid van tumor residu zoals beoordeeld met in-vivo fluorescente beeldvorming in de chirurgische holte.

Beoordeling van het snijvlak met de huidige histopathologische beoordeling en correlatie met bovenstaande.

Histopathologische analyse van bipten die genomen zijn van plekken met fluorescente spots ter controle van fluorescentie technieken.

Aantal en percentage patiënten die aanvankelijk niet radicaal geopereerd zouden zijn, maar na het nemen van een biopt op basis van fluorescentie-geleide chirurgie toch radicaal geopereerd zijn.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Borstsparende therapie gevolgd door radiotherapie is de standaard behandeling geworden voor vrouwen met borstkanker en kleine tumorgrootte. De borstsparende therapie bestaat uit het verwijderen van de tumor tezamen met een kleine rand omliggend gezond weefsel. Differentiatie tussen gezond weefsel en tumor weefsel is intra-operatief lastig, waardoor de kans op positieve snijvlakken groot is. In de literatuur worden percentages tumorpositieve snijvlakken van 10-20% genoemd. Een tumor positief snijvlak vergroot de kans op een lokaal recidief en is geassocieerd met minder lange overleving. Door de huidige pathologie workflow, waarin het snijvlak pas 5-7 dagen postoperatief beoordeeld wordt door de patholoog, kan niet al tijdens de initiële operatie het besluit gemaakt worden om meer weefsel weg te nemen en zo tot een radicale resectie te komen in het geval van een tumorpositief snijvlak. Directe beoordeling van het snijvlak en directe interventie indien nodig, zou het aantal tumorpositieve snijvlakken en ook het aantal additionele therapieën vanwege een tumorpositief snijvlak enorm moeten kunnen reduceren. Eerder heeft ons multidisciplinair onderzoeksteam 'Optical Molecular Imaging Groningen' al laten zien dat tumorpositieve snijvlakken in borstkanker patiënten met behulp van fluorescentie beeldvorming aangetoond kunnen worden. Echter, was dit een proof-of-concept studie, waarin de fluorescentie afbeeldingen pas enkele maanden postoperatief beoordeeld en aan pathologie gecorreleerd werden. Toch vond de studie dat in 30% van alle operaties een tumorpositief snijvlak aanwezig was en deze naar alle waarschijnlijkheid door middel van fluorescentie aangetoond hadden kunnen worden tijdens de initiële operatie. Deze studie heeft als doel om directe feedback over het resectie snijvlak te verkrijgen door tumorweefsel zichtbaar te maken met intra-operatieve fluorescentie beeldvorming.

Doel van het onderzoek

Primair doel:

Onderzoeken of real-time tumor visualisatie kan worden bereikt door middel van 'targeted' fluorescente beeldvorming tijdens borstsparende therapie bij borstkanker patiënten en of dit resulteert in adequate beoordeling van de tumor snijvlakken.

Secundaire doelen:

Onderzoeken of ex-vivo fluorescente beeldvorming tumorpositieve snijvlakken adequaat kan aantonen in het resectiepreparaat.

Onderzoeken of in-vivo fluorescente beeldvorming tumorpositieve snijvlakken adequaat kan aantonen in de chirurgische holte.

Onderzoeken of een van de bovenstaande technieken superieur is ten opzichte van de ander of dat ze gezamenlijk zullen moeten worden gebruikt bij snijvlak

beoordeling.

Onderzoeken of de fluorescentie afbeeldingen overeenkomen met de pathologie en de aanwezigheid van tumorpositieve snijvlakken kunnen aantonen.

Onderzoeken of er een rol is weggelegd voor nieuwe 3D (microscopie) beeldvorming technieken voor 3D diepte analyse van fluorescentie en tracer distributie in uit het reeds uitgenomen weefsel afgenomen bipten, indien klinisch haalbaar.

Onderzoeken of patiënten die normaal gesproken niet radicaal geopereerd zouden zijn, nu wel radicaal geopereerd zijn na fluorescentie-geleide chirurgie met verdenking op een tumorpositief snijvlak en het nemen van een biopt (percentages en absolute aantallen).

Onderzoeksopzet

Deze studie is een niet-gerandomiseerde, niet-geblindeerde, prospectieve, multi-center, interventionele studie. Het interventionele karakter van de studie bestaat uit een biopt dat genomen wordt indien een tumorpositief snijvlak vermoed wordt. Het totaal aantal geïnccludeerde patiënten zal 60 zijn, indien in deze groep ten minste 9 patiënten en tumorpositief snijvlak hebben. Zo niet, dan zullen 10 extra patiënten geïnccludeerd worden en wordt de studie uitgebreid tot 70 patiënten. Nadat informed consent verkregen is, zal de patiënt twee tot drie dagen voor de operatie een extra bezoek aan het ziekenhuis moeten brengen voor intraveneuze toediening van de tracer bevacizumab-IRDye800CW (10 mg) (duur: 1-1,5 uur). Op de dag van operatie zal gewerkt worden volgens standaard procedure, waarbij het resectiepreparaat verwijderd wordt. Na verwijdering van dit weefsel zullen er zowel ex-vivo (het resectiepreparaat) als in-vivo (de chirurgische holte) fluorescentie afbeeldingen gemaakt worden. De afbeeldingen zullen direct zichtbaar zijn en worden geanalyseerd. Als er geen tumorpositief snijvlak vermoed wordt, zal de procedure beëindigd worden. Als er wel een positief snijvlak vermoed wordt, zullen bipten genomen worden van de regio overeenkomend met de fluorescente spots op zowel het resectiepreparaat als in de chirurgische holte, waarna de procedure beëindigd wordt. Met de patholoog of pathasser zullen uit het reeds uitgenomen weefsel, indien klinisch mogelijk, bipten genomen worden van fluorescente laesies voor analyse van tracer distributie met nieuwe 3D (microscopie) beeldvorming technieken. De fluorescentie afbeeldingen zullen na de operatie gecorreleerd worden met bevindingen van de pathologie beoordeling (H&E kleuring), waarmee de fluorescentie techniek gecontroleerd wordt. Het verrichten van de beeldvorming in combinatie met het nemen van bipten zal ongeveer 10-15 minuten duren.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Conform standaard procedure, zullen patiënten met borstkanker van beperkte grootte, die in aanmerking komend voor borstsparende therapie zoals geadviseerd in het MDO, geïnformeerd worden over de ingreep. Tijdens dit poliklinisch bezoek zullen de patiënten

die op basis van de in- en exclusiecriteria in aanmerking komen voor dit onderzoek zowel mondeling als op papier geïnformeerd worden over het onderzoek. Nadat informed consent verkregen is, zal de patiënt twee tot drie dagen voor de operatie de tracer intraveneus toegediend krijgen. Op de dag van operatie zal de borstsparende therapie als gebruikelijk uitgevoerd worden. Na uitnemen van het resectiepreparaat zullen zowel ex-vivo als in-vivo fluorescentie afbeeldingen gemaakt worden. Als een tumorpositief snijvlak vermoed wordt, zullen bipten van de regio met fluorescente spot genomen worden (zowel van het resectiepreparaat als de chirurgische operatieholte). De fluorescentie afbeeldingen zullen postoperatief gecorreleerd worden aan de uitkomsten van de pathologie beoordeling (H&E kleuring). We verwachten dat tumorpositieve snijvlakken real-time kunnen worden aangetoond met fluorescentie beeldvorming en dat uitkomsten van dit onderzoek derhalve de weg zullen plaveien voor toekomstige implementatie van fluorescentie in de oncologische chirurgie, waardoor het percentage radicale operaties nog hoger zal worden en additionele therapieën voorkomen worden.

Inschatting van belasting en risico

Belasting: Tijdinvestering: Patiënten zullen twee tot drie dagen voor de ingreep de tracer intraveneus toegediend krijgen. Zij zullen hiervoor een extra bezoek aan het ziekenhuis moeten brengen, waar zij ongeveer 45-60 minuten (30 minuten observatietijd) verblijven. De duur van de operatie zal met hooguit 15 minuten verlengd worden. **Additionele procedures:** 1) Intraveneuze tracer toediening, 2) Fluorescentie beeldvorming in-vivo/ex-vivo, 3) Biopt van regio met fluorescente spot indien een tumorpositief snijvlak vermoed wordt.

Risico: In eerdere onderzoeken bij meer dan 200 patiënten, waarbij gebruik is gemaakt van de tracer bevacizumab-IRDye800CW in het UMCG en het Martini Ziekenhuis, zijn geen allergische reacties op of andere bijwerkingen van de tracer gezien. Het fluorescentie systeem dat gebruikt zal worden voor in-vivo imaging is CE-goedgekeurd. Derhalve wordt het risico voor de patiënt als verwaarloosbaar ingeschat.

Voordelen: Dit onderzoek is voornamelijk gericht op het bewijzen van nut van real-time tumor visualisatie met behulp van fluorescentie bij het aantonen van tumorpositieve snijvlakken. Patiënten van het huidige onderzoek zullen hierbij geen duidelijk voordeel hebben. Echter, kan het voorkomen dat een aantal patiënten dat normaal niet radicaal geopereerd zou zijn, nu toch radicaal geopereerd wordt na nemen van het biopt. Dit is niet het huidige doel van deze studie, maar zal het onderwerp zijn voor toekomstige studies.

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)

Om te kunnen deelnemen aan de studie, moeten patiënten voldoen aan alle onderstaande criteria:

- Patiënt is een vrouw en heeft pathologie bewezen mammacarcinoom
- Het mammacarcinoom is lokale ziekte van beperkte omvang, maar $\geq 0.5\text{cm}$ en in het MDO wordt borstsparende therapie geadviseerd.
- Leeftijd ≥ 18 jaar.
- Vruchtbare vrouwen (premenopauzaal met intacte voortplantingsorganen en vrouwen minder dan twee jaar na menopauze) moeten anticonceptie gebruiken (ten minste 3 maanden voor toediening van de tracer gestart) en moeten bevestigen dat zij of haar partner anticonceptie blijft gebruiken ten minste tot 3 maanden na het onderzoek. Indien een vruchtbare vrouw geen anticonceptie gebruikt, is een negatieve zwangerschapstest vereist en zal zij of haar partner tot 3 maanden na afloop van de studie anticonceptie moeten gebruiken.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patiënten worden geëxcludeerd indien zij:

- Medische of psychische condities hebben die het vermogen om informed consent te geven beïnvloeden.
- Binnen 30 dagen voor tracer toediening een ander onderzoeksmedicijn gebruikt of toegediend gekregen heeft.
- Neo-adjuvante therapie heeft ondergaan met (vrijwel) complete respons.
- Een geschiedenis heeft van myocardinfarct, CVA, ernstig hartfalen of instabiele angina binnen 6 maanden voor de inclusie.
- Significante nier- of leverfunctiestoornissen (graad 2 of hoger CTCAE) heeft.
- Een geschiedenis van allergie of infusie gerelateerde reacties op bevacizumab of andere monoklonale antilichamen heeft.
- Zwanger is of borstvoeding geeft.
- Class IA (quinidine, procainamide) or Class III (dofetilide, amiodarone, sotalol) antiaritmica neemt.
- Een levensverwachting van minder dan 12 weken heeft.
- Preoperatief niet detecteerbare lymfeklieren heeft met SPECT, waardoor patent blauw gebruikt zal worden.

Onderzoekopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	18-03-2024
Aantal proefpersonen:	70
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Bevacizumab-IRDye800CW
Generieke naam:	Bevacizumab-IRDye800CW

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-10-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-06-2023
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-01-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-12-2024
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

EudraCT

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

EUCTR2022-002804-19-NL

NCT05939310

NL82299.042.22