

# De OCEANS II studie: Fluorescentie geleide chirurgie met indocyanine groen voor betere visualisatie van neuro-endocriene tumoren van de dunne darm: een haalbaarheid studie

Gepubliceerd: 12-02-2024 Laatste bijgewerkt: 07-04-2024

Het doel van het onderzoek is om te onderzoeken of neuro-endocriene tumoren (NET's) van de dunne darm gevisualiseerd kunnen worden met indocyanine groen (ICG) en neur-infrarood (NIR) fluorescence imaging (FLI).

|                             |                                               |
|-----------------------------|-----------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                               |
| <b>Status</b>               | Werving nog niet gestart                      |
| <b>Type aandoening</b>      | Neoplastische en ectopische endocrinopathieën |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek                         |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON56479

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

De OCEANS II studie

### Aandoening

- Neoplastische en ectopische endocrinopathieën
- Maagdarmsstelsel therapeutische verrichtingen

### Synoniemen aandoening

hormoon producerende tumoren, Neuro-endocriene tumoren

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

**Overige ondersteuning:** Ministerie van OC&W

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Dunne darm, Fluorescentie geleide chirurgie, Indocyanine groen, Neuropeptidomimetische tumoren

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomst is de Tumor-to-Background ratio (TBR). Deze wordt bepaald op de primaire tumor. Een  $TBR \geq 1.5$  is gedefinieerd als "feasible". Indien dit bij minstens 60% van de tumoren het geval is, is de methode gedefinieerd als een succes. De in vivo TBR van de primaire tumor wordt gebruikt.

### Secundaire uitkomstmaten

- De ex vivo TBR van de primaire tumor
- De TBR van (lymfeklier) metastasen bepalen
- Het aantal occult gevonden laesies en hun fluorescentie intensiteit bepalen
- De optimale dosis van ICG bepalen om de primaire tumor te visualiseren
- Het fluorescentie signaal op de pathologie coupes bepalen

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Neuro-endocriene tumoren van de dunne darm zijn zeldzame tumoren. Vaak presenteren de patiënten zich pas wanneer er al afstandsmetastasen in de buik aanwezig zijn. Er is dan voor deze patiënten geen curatieve operatie meer mogelijk. Het klinische probleem is dat het vaak lastig is om deze afstandsmetastasen te diagnosticeren. Om deze reden wordt in de richtlijnen geadviseerd om te opereren middels een laparotomie om vervolgens de hele

buikholte te visualiseren en te palperen. Het komt vaak voor dat een patiënt een laparotomie ondergaat, waarna blijkt dat er afstandsmetastasen aanwezig zijn. Hierbij wordt besloten de operatie niet door te zetten.

Fluorescentie beeldvorming (FLI) zou een uitkomst kunnen zijn in het detecteren van de primaire tumor(en) en (afstands)metastasen. Eerder onderzoek heeft aangetoond dat FLI middels methyleen blauw een effectieve methode is in het detecteren van (afstands)metastasen bij neuro-endocriene tumoren van de dunne darm. Echter, de primaire tumor(en) kon(den) hier niet adequaat mee gedetecteerd worden. Om die reden willen wij onderzoeken of het middels FLI en indocyanine groen wel mogelijk is de primaire tumor(en) en (afstands)metastasen van neuro-endocriene tumoren van de dunne darm te detecteren. Indien dit mogelijk is kan in de toekomst middels een laparoscopie met fluorescentie worden beoordeeld of er afstandsmetastasen aanwezig zijn in de buik. Op deze manier kan een groep patiënten dus een onnodige laparotomie onthouden worden. Daarnaast kunnen er, indien een resectie wel zinvol is, occulte metastasen gevonden worden om completer te opereren.

## **Doel van het onderzoek**

Het doel van het onderzoek is om te onderzoeken of neuro-endocriene tumoren (NET's) van de dunne darm gevisualiseerd kunnen worden met indocyanine groen (ICG) en neur-infrared (NIR) fluorescence imaging (FLI).

## **Onderzoeksofzet**

Dit is een open-label dosis escalatie studie om te onderzoeken of NET's van de dunne darm gevisualiseerd kunnen worden met ICG en NIR FLI. Er zullen (maximaal) 31 patiënten worden geïnccludeerd die in aanmerking komen voor een resectie van de NET in het Erasmus MC. Indocyanine groen zal tenminste 18 uur voor de operatie worden toegediend. Tijdens de operatie zullen er gestandaardiseerde foto's gemaakt worden van de primaire tumor. Op elk van deze foto's zal de Tumo-to-Background ratio (TBR) gemeten worden. Dit is een maat voor de intensiteit van het fluorescente signaal. Verder zullen er foto's gemaakt worden van de (lymfeklier) metastasen. Het chirurgisch beleid zal niet veranderen op basis van de fluorescentie beeldvorming. Wel zullen er (indien mogelijk) bipten worden genomen van de fluorescente laesies die niet klinisch verdacht zijn voor metastasen.

Het eerste deel van de studie is voor het bepalen van de optimale dosering. De eerste 3 patiënten krijgen de middelste dosering van 2.5 mg/kg. Vervolgens zullen gestandaardiseerde fluorescentie plaatjes gemaakt worden en aan de hand hiervan wordt de TBR bepaald. Indien de TBR 2.0 of hoger is, krijgen de volgende 3 patiënte de lage dosering van 1.0 mg/kg. Indien de TBR lager is dan 2.0, krijgen de volgende 3 patiënten de hoge dosering van 4.5 mg/kg. Vervolgens zal er een interim analyse gedaan worden om de optimale dosis te bepalen. In

het tweede deel van de studie zullen de laatste 20 patiënten deze optimale dosis ontvangen.

Bij alle patiënten uit deel 1 van de studie zal eerst laparoscopisch gekeken worden of de primaire tumor zichtbaar is middels fluorescentie, gevolgd door de reeds geplande laparotomie. In het geval van adequate laparoscopische detectie van de primaire tumor worden 5 laparoscopie patiënten onderzocht in het tweede deel van de studie.

### **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Patiënten zullen een dag voor de operatie opgenomen worden en ontvangen ten minste 18 uur voor de operatie een eenmalige intraveneuze bolus indocyanine groen in de dosering 1.0 mg/kg, 2.5 mg/kg of 4.5 mg/kg. Bij de eerste 6 patiënten zal eerst laparoscopisch gekeken worden of de primaire tumor zichtbaar is middels fluorescentie. Dit wordt gedaan via de laparotomiewond, dus er zal geen extra incisie gemaakt worden. Vervolgens wordt er een laparotomie verricht, waarbij er gestandaardiseerde foto's middels een infrarood camera gemaakt worden van zowel de primaire tumor(en) en (lymfeklier)metastasen.

### **Inschatting van belasting en risico**

Indocyanine groen is een fluorescent middel dat is goedgekeurd door de European Medicines Agency (EMA) in een dosering van maximaal 5.0 mg/kg. In deze studie gebruiken wij een dosering van maximaal 4.5 mg/kg, waardoor het risico op bijwerkingen minimaal is. Mogelijke bijwerkingen van ICG zijn overgevoeligheidsreacties. Om die reden excluderen wij patiënten die bekend zijn met een klinisch significante allergie voor ICG, jodium, contrastvloeistof en schaaldieren. Het risico op betreffende overgevoeligheidsreacties is hierdoor nihil. Desondanks worden er voorzorgmaatregelen getroffen, bestaande uit toediening door geschoold personeel en de beschikbaarheid van een geschikte behandeling in geval van een overgevoeligheidsreactie. Deze reacties zijn over het algemeen namelijk goed onder controle te krijgen. Het chirurgisch beleid zal niet aangepast worden op basis van de fluorescentie, waardoor het risico voor de patiënt minimaal is, maar dat de patiënt ook geen voordeel aan de studie ondervindt.

## **Contactpersonen**

### **Publiek**

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. Molewaterplein 40

Rotterdam 3015 GD

NL

## **Wetenschappelijk**

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. Molewaterplein 40

Rotterdam 3015 GD

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)**

- Patiënten met een afwijking op de 68Ga-DOTATATE-PET-CT scan die verdacht is voor een neuro-endocriene tumor van de dunne darm;

OF

- Patiënten met een biopsie bewezen SI-NET;

EN

- Met de primaire NET in situ;

-  $\geq 18$  jaar oud;

- Verkregen informed consent volgens de ICG/GCP, en nationale/lokale richtlijnen.

### **Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)**

- Patiënten bekend met een klinisch significante allergie voor jodium, intraveneus contrast of schaaldieren
- Patiënten met hyperthyreoïdie
- Zwangere patiënten of patiënten die borstvoeding geven
- Patiënten met een ASA van 4 of hoger
- Wilsonbekwame proefpersonen
- Elke aandoening/ziekte of afwijking die volgens de onderzoeker, chirurg of anesthesioloog het welzijn van de patiënt of onderzoeksdoelstellingen in gevaar kan brengen.

## Onderzoeksopzet

### Opzet

**Type:** Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

### Deelname

Nederland

Status: Werving nog niet gestart

(Verwachte) startdatum: 01-04-2024

Aantal proefpersonen: 31

Type: Verwachte startdatum

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-02-2024

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

## 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             |
|----------|----------------|
| CCMO     | NL84703.078.23 |