

University of Groningen

ICON-studie

Voskuil, Floris; van Dam, Go; Witjes, Max; Jonker, Pascal; Robinson, D; Nagengast, Wouter

Published in:
 Nederlands Tijdschrift voor Oncologie

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version
 Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:
 2017

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Voskuil, F., van Dam, G., Witjes, M., Jonker, P., Robinson, D., & Nagengast, W. (2017). ICON-studie: niet-gerandomiseerde, niet-geblindeerde, fase 1-2 diagnostische studie van cetuximab-IRDye800CW ter beoordeling van snijvlakken bij fluorescentie-beeldgeleide chirurgie van plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-halsgebied. *Nederlands Tijdschrift voor Oncologie*, 14, 193-196. https://www.aries.nl/aries_article/icon-studie-niet-gerandomiseerde-niet-geblindeerde-fase-1-2-diagnostische-studie-van-cetuximab-irdye800cw-ter-beoordeling-van-snijvlakken-bij-fluorescentie-beeldgeleide-chirurgie-van-plaveiselcelca/

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

ICON-studie: niet-gerandomiseerde, niet-geblindeerde, fase 1-2 diagnostische studie van cetuximab-IRDye800CW ter beoordeling van snijvlakken bij fluorescentie-beeldgeleide chirurgie van plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-halsgebied

ICON-study: a non-randomized, non-blinded, phase 1-2 diagnostic study of cetuximab-IRDye800CW for margin assessment in image guided surgery of head and neck squamous cell carcinoma

drs. F.J. Voskuil¹, drs. P.K.C. Jonker¹, dr. D.J. Robinson², prof. dr. G.M. van Dam³ en dr. M.J.H. Witjes⁴

SAMENVATTING

Een vrij snijvlak is een belangrijke prognostische factor voor locoregionale controle bij chirurgisch behandeld plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied (HNSCC). Ongeveer 20% van de chirurgisch behandelde patiënten met HNSCC heeft een positief snijvlak postoperatief. De locatie van een chirurgisch positief snijvlak bevindt zich voor 87% in de diepte ofwel het basale deel van het resectievlak. Een patiënt met een positief snijvlak wordt behandeld met re-resectie of adjuvante (chemo)radiatie. Beide behandelingen gaan gepaard met een toename van de morbiditeit. Op dit moment is er geen betrouwbare diagnostische procedure voor de intra-operatieve beoordeling van de status van het diepe snijvlak. Nieuwe moleculaire beeld-

vormende technieken in het nabije infraroodspectrum waarbij gebruik wordt gemaakt van tumorgerichte optische 'tracers' zijn mogelijk een oplossing zijn voor dit klinische probleem. Op basis van een 'epidermal growth factor receptor' (EGFR)-overexpressie van 90% bij HNSCC zou cetuximab-IRDye800CW een geschikte 'tracer' kunnen zijn voor intra-operatieve moleculaire beeldvorming. Recente klinische studies hebben aangetoond dat het gebruik van cetuximab-IRDye800CW veilig en tumorspecifiek is. De fase 1-2 ICON-studie heeft als doel om cetuximab-IRDye800CW te valideren als betrouwbare marker voor de intra-operatieve beoordeling van snijvlakken na de operatieve verwijdering van HNSCC.

(NED TIJDSCHR ONCOL 2017;14:193-6)

¹arts-onderzoeker, afdeling Mondziekten, Kaak- & Aangezichts chirurgie, Universitair Medisch Centrum Groningen, ²assistent professor, Centrum voor optische diagnostiek en therapie, Erasmus MC, ³chirurg-oncoloog, afdeling Chirurgie, Universitair Medisch Centrum Groningen, ⁴MKA-chirurg-oncoloog, afdeling Mondziekten, Kaak- & Aangezichts chirurgie, Universitair Medisch Centrum Groningen. Correspondentie graag richten aan dhr. dr. M.J.H. Witjes, afdeling Mondziekten, Kaak- & Aangezichts chirurgie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Hanzeplein 1, 9713 GZ Groningen, tel.: 050 361 38 41, e-mailadres: m.j.h.witjes@umcg.nl, website: www.omig.nl.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: KWF Kankerbestrijding (Fonds RUG 2015-8084).

Trefwoorden: cetuximab-IRDye800CW, fluorescentie-geleide chirurgie, hoofd-halstumoren, plaveiselcelcarcinoom

Keywords: cetuximab-IRDye800CW, fluorescence guided surgery, head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC)

SUMMARY

Margin status is the main prognostic factor of local tumor control in surgically treated head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). Approximately 20% of surgical treated HNSCC patients have positive margins. 87% of the positive margins are located in the deep planes. A patient diagnosed with a positive margin requires either re-resection or adjuvant chemoradiotherapy. Both come with major morbidity. Currently, there is no diagnostic tool available for intraoperative assessment of deep margin status. Novel molecular imaging techniques using near infrared

(NIR) fluorescent optical contrast agents coupled to targeted compounds may bring a solution for this clinical problem. Based on an epidermal growth factor receptor (EGFR) overexpression of 90% in HNSCC, cetuximab-IRDye800CW might be a suitable tracer for intraoperative molecular imaging. Recent trials indicated that the administration of cetuximab-IRDye800CW is safe and tumor specific. The phase 1-2 ICON-study aims to validate cetuximab-IRDye800CW as reliable marker for residual tumor in resection margins after surgical removal of HNSCC.

INLEIDING

Chirurgische resectie, mogelijk opgevolgd door (chemo)radiatie, is de standaard bij de meeste tumoren in het hoofd-halsgebied, met name bij plaveiselcelcarcinoom in de mondholte (HNSCC).¹ Het primaire doel van chirurgische resectie is het radicaal verwijderen van de tumor, met aandacht voor de vitale structuren. Ondanks veel experimentele technieken, bepalen chirurgen het snijvlak tot op heden veelal op visuele inspectie, palpatie en ervaring. Het blijft hierdoor, zelfs voor ervaren chirurgen, lastig radicaliteit te waarborgen.² Waar peroperatieve vriescoupe-analyse een betrouwbare methode voor margebepaling van de mucosale snijvlakken blijkt, met vergelijkbare overlevingskansen na een directe re-resectie, is er tot op heden geen betrouwbare methode voor peroperatieve margebepaling van de diepe snijvlakken bij chirurgische verwijdering van HNSCC.^{3,4} De relevantie hiervan wordt onder andere benadrukt door Woolgar et al. Zij hebben aangetoond dat 87% van de positieve marges gelokaliseerd waren in het diepe resectievlak.⁵ De margestatus blijkt de belangrijkste prognostische factor voor lokale recidivering.⁶⁻⁸ Voor een vrije marge dient minimaal 5 mm onaangedaan weefsel tot aan de tumor te worden meegenomen. Wanneer er tumorcellen aanwezig zijn 1-5 mm van het snijvlak, wordt dit gezien als een krappe marge, tumorcellen binnen 1 mm van het snijvlak betekent een positieve marge. Dit leidt tot een slechtere prognose dan wanneer er sprake is van een negatieve marge, ook na postoperatieve chemoradiatie.^{5,6,9} Wanneer bij positieve marge een re-resectie geen mogelijkheid is, is het postoperatieve beleid bij patiënten jonger dan 70 jaar concomitante chemoradiatie met een cisplatinum-5FU-schema. Dit leidt tot een aan-

zienlijke toename van morbiditeit, onder andere door de gevolgen op de slikfunctie en fibrosering van het omliggende weefsel.^{6,10}

ACHTERGROND VAN DE ICON-STUDIE

In het afgelopen decennium is een groeiende interesse ontstaan in nieuwe intra-operatieve beeldvorming. Een van de technieken die hiervoor kan worden gebruikt is 'optische moleculaire beeldvorming'.^{11,12} Een techniek waarbij gebruik wordt gemaakt van tumorgerichte optische 'tracers', die 'real-time' feedback kunnen geven tijdens chirurgie. Een van de eerste studies die de waarde van deze techniek aantoonde, is uitgevoerd in het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG), waar een folate-FITC ('fluoresceïne isthioocynaat')-conjugaat is gebruikt voor detectie van intra-abdominale metastasen bij ovariumcarcinoom.¹² Ondanks het feit dat dit conjugaat gericht bond aan tumorweefsel, bleek het absorptiespectrum van folate-FITC (495 nm) nadelen te bevatten zoals een hoge autofluorescentie van omliggende weefsels.¹³ Mede hierdoor is er de laatste jaren een groeiende interesse ontstaan in fluorescente 'tracers' die hun absorptie en emissie in het nabije infrarood (NIR)-spectrum hebben.¹⁴⁻¹⁸ Op het moment van schrijven zijn er reeds meerdere studies, onder andere in het UMCG, uitgevoerd met IR-Dye800CW, een fluorescentie-'tracer' die kan worden gekoppeld aan een monoklonaal antilichaam (MoAB) (o.a. NCT02113202, NCT01972373, NCT02583568, NCT02743975, NCT0297521).¹⁴⁻¹⁸ Cetuximab, een MoAB gericht tegen EGFR, is geregistreerd voor de behandeling van HNSCC. Uit eerder onderzoek blijkt dat 90% van de gevallen van HNSCC een significante overexpressie van EGFR heeft.¹⁹ De eerste onderzoeken

naar optische moleculaire beeldvorming met cetuximab-IRDye800CW bij HNSCC tonen veelbelovende resultaten.^{15,16,20} Een studie van Rosenthal et al. toont aan dat cetuximab-IRDye800CW-fluorescentie zichtbaar is in HNSCC, met een goede 'tumor-to-background'-ratio (TBR) en een lage toxiciteit.¹⁵ In de ICON-studie wordt geëvalueerd of cetuximab-IRDye800CW kan worden gebruikt als betrouwbare marker voor intra-operatieve margebepaling bij HNSCC.

DOEL VAN DE ICON-STUDIE

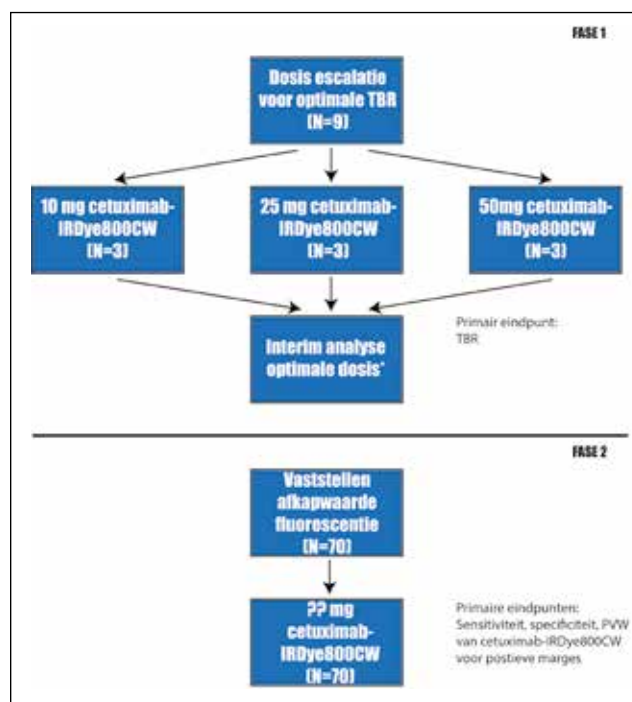
Het primaire doel van de ICON-studie is het vaststellen van een afkapwaarde van cetuximab-IRDye800CW-fluorescentie, gemeten met een fluorescentiecamera en gekwantificeerd door middel van spectroscopie, die kan discrimineren tussen EGFR-distributie in gezond weefsel en een marge met een EGFR-positieve tumor. Het primaire eindpunt van de 'dose-finding'-studie is het bepalen van de optimale dosis cetuximab-IRDye800CW waarmee een adequate TBR wordt bereikt. Primaire eindpunten van de vervolgstudie (met gevalideerde dosis cetuximab-IRDye800CW) zijn sensitiviteit, specificiteit en positief-voorspellende waarde van cetuximab-IRDye800CW-fluorescentie voor positieve snijvlakken. Secundaire eindpunten van de ICON-studie zijn veiligheid, lokalisatie van de 'tracer' in tumor-versus normaal weefsel en tot slot analyse van het vrije snijvlak op basis van fluorescentie en histologie.

BELANGRIJKSTE IN- EN EXCLUSIE-CRITERIA ICON-STUDIE

Patiënten met een primair of recidief plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-halsgebied die een chirurgische resectie hiervoor zullen ondergaan. Patiënten moeten een acceptabele hematologische, hepatologische en nefrologische status hebben en er mag geen sprake zijn van QTc-verlenging of eerdere infusiereacties op monoklonale antilichamen. De 'Karnofsky-performance status' moet $\geq 70\%$ bedragen.

OPZET VAN DE STUDIE

De ICON-studie (NCT03134846) is een niet-gerandomiseerde, niet-geblindeerde, fase 1-2 diagnostische studie. De studie zal uit twee fases bestaan, waaraan in totaal 79 patiënten met HNSCC zullen deelnemen. In de eerste fase (9 patiënten) zal een 'dosisescalatie' worden uitgevoerd om te kunnen bepalen welke dosis cetuximab-IRDye800CW de beste TBR geeft (zie Figuur 1). De 'dosisescalatie' zal bestaan uit 3 x 3 patiënten, die respectievelijk 10 mg, 25 mg of 50 mg cetuxi-



FIGUUR 1. Schematisch overzicht van de ICON-studie.

TBR='tumor to background'-ratio, PVW=positief-voorspellende waarde.

*Indien geen significant verschil wordt gezien tussen groepen in fase 1, kunnen patiëntgroepen worden uitgebreid naar 6 patiënten per groep.

mab-IRDye800CW toegediend krijgen. In fase 2 (70 patiënten) zal worden gewerkt met de in fase 1 vastgestelde optimale geneesmiddelconcentratie. De cetuximab-IRDye800CW-toediening zal in beide fases vier dagen voor de geplande operatie intraveneus worden toegediend. Zowel preoperatief (alleen fase 1) als peroperatief zal de tumor met een eerder ontwikkelde fluorescentiecamera worden bekeken.²¹ Tevens zal spectroscopie worden verricht om het fluorescentiesignaal te kwantificeren.²² Na tumorexcisie zal het wondbed worden bekeken. Wanneer er nog fluorescentie zichtbaar is, zal van het fluorescerende weefsel een biopsie worden genomen. Postoperatief zal met een fluorescentiecamera het uitgenomen weefsel worden beoordeeld. De pathologische beoordeling van het weefsel zal worden gecorreleerd aan de fluorescentieopnamen. Op diverse tijdstippen zal extra bloed worden afgenomen voor cetuximab-IRDye800CW-concentratiebepaling. Vooralnog is de studie alleen open in het UMCG.

REFERENTIES

1. Dutch Head & Neck Society guidelines. Te raadplegen via https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/hoofd-halstumoren/behandeling_mondholtecarcinoom.html.

2. Iqbal H, Pan Q. Image guided surgery in the management of head and neck cancer. *Oral Oncol* 2016;57:32-9.
3. Patel RS, Goldstein DP, Guillemaud J, et al. Impact of positive frozen section microscopic tumor cut-through revised to negative on oral carcinoma control and survival rates. *Head Neck* 2010;32(11):1444-51.
4. Shaw RJ, Hall GL, Woolgar JA, et al. Quantitative methylation analysis of resection margins and lymph nodes in oral squamous cell carcinoma. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2007;45(8):617-22.
5. Woolgar JA, Triantafyllou A. A histopathological appraisal of surgical margins in oral and oropharyngeal cancer resection specimens. *Oral Oncol* 2005;41(10):1034-43.
6. Denaro N, Russi EG, Adamo V, et al. State-of-the-art and emerging treatment options in the management of head and neck cancer: news from 2013. *Oncology* 2014;86(4):212-29.
7. Jonkman A, Kaanders JH, Terhaard CH, et al. Multicenter validation of recursive partitioning analysis classification for patients with squamous cell head and neck carcinoma treated with surgery and postoperative radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68(1):119-25.
8. Langendijk JA, Ferlito A, Takes RP, et al. Postoperative strategies after primary surgery for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Oral Oncol* 2010;46(8):577-85.
9. Sutton DN, Brown JS, Rogers SN, et al. The prognostic implications of the surgical margin in oral squamous cell carcinoma. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2003;32(1):30-4.
10. Frowen J, Drosowsky A, Perry A, et al. Long-term swallowing after chemoradiotherapy: Prospective study of functional and patient-reported changes over time. *Head Neck* 2015;38(Suppl 1):E307-15.
11. Crane LM, Van Oosten M, Pleijhuis RG, et al. Intraoperative imaging in ovarian cancer: fact or fiction? *Mol Imaging* 2011;10(4):248-57.
12. Van Dam GM, Themelis G, Crane LM, et al. Intraoperative tumor-specific fluorescence imaging in ovarian cancer by folate receptor-alpha targeting: first in-human results. *Nat Med* 2011;17(10):1315-9.
13. De Boer E, Harlaar NJ, Taruttis A, et al. Optical innovations in surgery. *Br J Surg* 2015;102(2):e56-72.
14. Lamberts LE, Koch M, De Jong JS, et al. Tumor-specific uptake of fluorescent bevacizumab-IRDye800CW microdosing in patients with primary breast cancer: a phase I feasibility study. *Clin Cancer Res* 2017;23(11):2730-41.
15. Rosenthal EL, Warram JM, De Boer E, et al. Safety and tumor specificity of cetuximab-IRDye800 for surgical navigation in head and neck cancer. *Clin Cancer Res* 2015;21(16):3658-66.
16. De Boer E, Warram JM, Tucker MD, et al. In vivo fluorescence immunohistochemistry: localization of fluorescently labeled cetuximab in squamous cell carcinomas. *Sci Rep* 2015;5(1):14.
17. Moore LS, Rosenthal EL, De Boer E, et al. Effects of an unlabeled loading dose on tumor-specific uptake of a fluorescently labeled antibody for optical surgical navigation. *Mol Imaging Biol* 2016 Nov 9 [Epub ahead of print].
18. Tjalma JJ, Garcia-Allende PB, Hartmans E, et al. Molecular fluorescence endoscopy targeting vascular endothelial growth factor A for improved colorectal polyp detection. *J Nucl Med* 2016;57(3):480-5.
19. Ferrara N, Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocr Rev* 1997;18(1):4-25.
20. Rosenthal E, Moore L, Tipirneni K, et al. Sensitivity and specificity of cetuximab-IRDye800CW to identify regional metastatic disease in head and neck cancer. *Clin Cancer Res* 2017;2968:2016-22.
21. Themelis G, Yoo JS, Soh K-S, et al. Real-time intraoperative fluorescence imaging system using light-absorption correction. *J Biomed Opt* 2009;14(6):064012.
22. Van Leeuwen-van Zaane F, Gamm UA, Van Driel PB, et al. Intrinsic photosensitizer fluorescence measured using multi-diameter single-fiber spectroscopy in vivo. *J Biomed Opt* 2014;19(1):015010.

ONTVANGEN 15 MEI 2017, GEACCEPTEERD 20 MEI 2017.

ALLE GEPUBLICEEERDE ARTIKELLEN KUNT U VINDEN OP ONZE WEBSITE:

WWW.ARIEZ.NL

Tevens kunt u daar zoeken naar artikelen die in onze andere tijdschriften zijn gepubliceerd.