

Badanie skuteczności chirurgii opartej na optyce w zarządzaniu inscenizacją raka jamy ustnej na jego wczesnym etapie

Niniejsze badanie poszukuje uczestników.

Zweryfikowano w lutym 2011 r. przez University of British Columbia

Pierwszą wersję otrzymano 22 grudnia 2009 r. Ostateczną wersję doręczono 23 lutego 2011 r. [Historia zmian](#)

Sponsor:	University of British Columbia
Współpracownicy:	Terry Fox Research Institute British Columbia Cancer Agency
Informacje pochodzą od:	University of British Columbia
Identyfikator gov dla prób klinicznych:	NCT01039296

Cel badań:

Rak ustny płaskonabłonkowy (SCC) to powszechna choroba odpowiedzialna za ok. 300 000 nowych przypadków raka każdego roku. Częste mogą być miejscowe wznowy choroby (ok. 30% przypadków) i ukształtowanie się drugiego podstawowego nowotworu. Znaczące są również 2, 3 koncesje kosmetyczne i/lub funkcjonalne, mające związek z leczeniem stadium choroby. Statystyki podkreślają pilną potrzebę opracowania lepszego podejścia do tej śmiertelnej choroby, aby przejąć nad nią kontrolę.

To staje się bardziej oczywiste, że nowotwory jamy ustnej rozwijają się w szerokim zakresie chorych tkanek, które są nacechowane genetycznie zmiennymi komórkami powszechnie występującymi w całej jamie ustnej. Owe zmiany chorobowe są obecne w klinicznie i histologicznie zdrowej śluzówce jamy ustnej. Całkowite usunięcie tych zmian jest trudne, ponieważ ich wysokie ryzyko często wykracza poza klinicznie widoczne guzy. W związku z tym, „najlepszą obecną praktyką” jest usunięcie SCC ze znaczną szerokością (zwykle 10 mm), która otacza zdrowo wyglądające błony śluzowe jamy ustnej. Jednak ponieważ nieznana choroba zależy od istotności podejścia do leczenia – nierzadko prowadzi do nadmiernego wycięcia (powodując ciężką zachorowalność kosmetyczną i funkcjonalną) albo podczas operacji usunięcia schorowanej tkanki, o czym świadczą często pozytywne marginesy chirurgiczne i wysokie ulokowanie, a także miejscowe nawroty, które kończą się niepowodzeniem „najlepszej praktyki”.

Istnieje mnóstwo dokumentów, które popierają korzystanie z autofluorescencji tkanek w wizualizacji i diagnozie stanów przedrakowych płuc, szyjki macicy, skóry i jamy ustnej. Takie podejście jest już klinicznie stosowane przy nowotworze płuc. Mechanizm działania

autofluorescencji tkanek został dobrze opisany w przypadku szyjki macicy. Wyniki fluorescencji odzwierciedlają złożone wzajemne oddziaływania zmian w danej tkance oraz strukturalnych zmian morfologicznych tkanek, które każde mają związek z rozwojem choroby.

Jako jeden z wiodących na świecie zespołów stosujących technologię fluorescencji tkanek pokazaliśmy, że narzędzia do bezpośredniej wizualizacji fluorescencji (FV) mogą rozpoznać klinicznie lub okulistycznie zmiany przedrakowe i rakowe, które są związane z ryzykownymi uszkodzeniami, zaawansowaną histologią i wysokim ryzykiem zmian molekularnych. Niedawno przedstawiliśmy wyniki niedużego retrospektywnego badania, gdzie FV pomogło chirurgom w sali operacyjnej ustalić zakres wysokiego ryzyka pola FV, które otacza nowotwór i spowodowało znacząco niższe stawki dwuletniego cyklu (0% dla badania FV vs. 25% dla badania bez FV). Istnieje potrzeba opatentowania tej metody w większej skali. Konieczne byłoby podjęcie się prób losowania badań kontrolnych (faza III), aby uzyskać wystarczający dowód na skuteczność podejścia tego narzędzia pomocniczego w chirurgii.

Istnieją trzy cele ustalenia dowodów popierających zmiany w praktyce klinicznej opartej na chirurgii z użyciem FV.

2.1. Cel 1 (dowody kliniczne): ocen wpływ chirurgii z użyciem FV na przeżycia bez nawrotów choroby udowodnionej histologicznie, w kontekście do losowych kontrolnych badań (na skuteczność). Hipoteza: chirurgia oparta na FV zwiększy szanse przeżycia.

2.2. Cel 2 (dowód jakości życia): podczas tego podejścia ustal wszelkie koszty każdego cyklu i ocen jakość problemów życiowych. Hipoteza: chirurgia oparta na FV może być zapewniona w efektywny finansowo sposób i poprawi jakość życia pacjentów.

2.3 Cel 3 (dowody naukowe/molekularne): ocen obecność wcześniej zatwierdzonych markerów molekularnych (analiza mikrosatelitarna, LOH) i zmian histologicznych (patologia ilościowa) w marginesach chirurgicznych, zagnieżdżonych podczas badań kliniczno-kontrolnych guzów, które w ramach projektu były wygenerowane. Hipoteza: chirurgia oparta na FV oszczędzi zdrowe tkanki i w międzyczasie przechwyci tkanki wysokiego ryzyka.

Stan	Interwencja	Faza
Rak jamy ustnej Zaawansowany stan przedrakowy	Procedura: Urządzenie do wizualizacji fluorescencji	Faza III

Rodzaj badania: interwencyjny

Procedura badania: Przydział: losowy

Punkt końcowy: badanie na bezpieczeństwo/skuteczność

Model interwencji: równoległy przydział

Maskowanie: podwójna zasłona (obiekt, badacz)

Podstawowy cel: leczenie

Oficjalny tytuł: Badanie skuteczności chirurgii opartej na optyce w zarządzaniu inscenizacją raka jamy ustnej na jego wczesnym etapie

Linki źródłowe doręczone przez NLM:

[MedlinePlus](#) Powiązane tematy: [Rak jamy ustnej](#)

[U.S.FDA Resources](#)

Dalsze szczegóły badań doręczone przez University of British Columbia:

Pomiar pierwotnych wyników:

- przeżycie bez nawrotów [czas trwania: 5 lat] [Oznaczony jako kwestia bezpieczeństwa: tak]

Pomiar wtórnych wyników:

- histologiczno-molekularny dowód na pozytywne marginesy i jakość życia [Czas trwania: 5 lat] [Oznaczony jako kwestia bezpieczeństwa: nie]

Szacowana rejestracja: 200 osób

Data rozpoczęcia badania: styczeń 2013 r.

Szacowana data zakończenia badania: czerwiec 2015 r.

Szacowana data podstawowego terminu realizacji: grudzień 2014 r. (data na dane końcowe za podstawowy pomiar wyniku)

<u>Interwencje</u>	<u>Przypisane interwencje</u>
Produkt referencyjny: A Wszyscy pacjenci tego badania otrzymają usługę chirurgiczną na wyleczenie swoich zmian jamy ustnej. Granice tkanki mają zostać usunięte podczas operacji i będą określone przez 2 różne procedury w sali operacyjnej.	Procedura: Urządzenie do wizualizacji fluorescencji Badanie wylosuje 200 pacjentów – 100 w FV (korzystanie z chirurgii opartej na FV)

Zawieszenie. Chirurgiczne granice zostaną zdefiniowane pod białym światłem.	
Interwencja: Procedura: Urządzenie do wizualizacji fluorescencji	
Eksperymentalny: B Wszyscy pacjenci tego projektu otrzymają dostęp do badań na wyleczenie swoich zmian jamy ustnej. Granice tkanki mają zostać usunięte podczas operacji i będą określone przez 2 różne procedury w sali operacyjnej. Przyrząd FV (urządzenie ekspermentalne). Chirurgiczne granice zostaną zdefiniowane pod FV. Interwencja: Procedura: Urządzenie do wizualizacji fluorescencji	Procedura: Urządzenie do wizualizacji fluorescencji Badanie wylosuje 200 pacjentów – 100 na zawieszeniu (korzystanie z badań pod białym światłem).

Szczegółowy opis

1.0. CELE I PRÓBY:

1.1. Cel 1 (dowody kliniczne): ocenić wpływ chirurgii z użyciem FV na przeżycie bez nawrotów choroby udowodnionej histologicznie, w kontekście do losowych kontrolnych badań (na skuteczność). Hipoteza: chirurgia oparta na FV zwiększy szanse przeżycia bez nawrotów.

Hipotezy: ten cel wymaga ustanowienia losowania 200 pacjentów na potrzeby porównania wyników pacjentów poddanych dwóm typom badań: konwencjonalnej chirurgii z wytyczonymi marginesami pod białym światłem oraz FV do nakreślenia marginesu. Proszę spojrzeć na załącznik 1, na przewodnik protokołu. Obejmuje interdyscyplinarny zespół chirurgów, patologów, koordynatorów projektów i specjalistów FV. Oprócz oceny żrenic wszyscy pacjenci otrzymają trzymiesięczne badania wtórne na okres pierwszych dwóch lat i sześciu miesięcy do końca okresu badania. Biopsja będzie miała miejsce, kiedy zostanie klinicznie uzasadniona, lub odbędzie się 2 lata po operacji.

1.2. Cel 2 (dowód jakości życia): podczas tego podejścia ustalić wszelkie koszty każdego cyklu i ocenić jakość problemów życiowych.

Hipoteza: chirurgia oparta na FV może być zapewniona w efektywny finansowo sposób i poprawi jakość życia pacjentów.

Próby: ten cel wymaga zbioru danych cech ekonomicznych i jakości życia do ustalenia kosztu

cyklu nawrotu choroby, która uniemożliwiła chirurgii opartej na FV. Oprócz tego, to badanie ma ocenić wpływ nowej metody diagnostycznej na jakość życia po usunięciu zmiany. Aby ocenić możliwe psychologiczne konsekwencje chirurgii opartej na FV, sporządzimy dane jakości życia na całym świecie. Użyjemy zatwierdzonych EQ-5D I modułów FACT-H&N do określenia jakości życia wszystkich pacjentów na każdych badaniach. Ankiety zostaną użyte przed wstępną operacją oraz ponownymi badaniami pooperacyjnymi w ciągu sześciu tygodni, trzech miesięcy czy 24 miesięcy.

1.3 Cel 3 (dowód naukowy/molekularny): oceń obecność wcześniej potwierdzonych markerów molekularnych (analiza mikrosatelitarna, LOH) oraz zmian histologicznych (ilościowa patologia) na marginesach chirurgicznych usytuowanych blisko badań kontroli klinicznej z udziałem guza wygenerowanego w ramach projektu.

Hipoteza: Operacja z asystą FV może oszczędzić zdrowe tkanki i w tym samym czasie przechwycić tkanki z wysokim ryzykiem.

Próby: ten cel wymaga pobierania i cięcia materiałów archiwalnych badań kontrolnych. Szacuje się, że na otrzymanie wyniku potrzeba 30 przypadków (5% z grupy FV, łącznie 100 osób + 25% z grupy kontrolnej, tyle samo osób). Ponadto 60 dopasowanych kontroli zostanie wybranych (ze względu na płeć, wiek, palenie i anatomiczne miejsca). Cel ten jest przełomowy w tej dziedzinie, ponieważ zachowuje zdrowe tkanki, podczas gdy lekarz odkrywa niewidoczne zmiany tkankowe z wysokim ryzykiem. Próbkę dla zagnieżdżonych analiz molekularnych będą przeprowadzone w laboratorium Rosina (na potrzeby analizy mikrosatelitarnej) i Cancer Imaging w BC Cancer Agency (dr. MacAulay dla jakościowej patologii). Protokoły wykorzystane do próbek analiz zostaną opublikowane.

2.0. Narzędzie badań VELSCOPE®.

Niedawno stworzyliśmy proste, ręczne urządzenie na pole widzenia dla bezpośredniej wizualizacji fluorescencji tkanek w jamie ustnej. To urządzenie jest obecnie dostępne na rynku jako VELscope® (LED Med Inc., White Rock, BC). Rozpoczęliśmy podłużne badanie do badania wpływu FV w określaniu marginesu chirurgicznego na wynik badania jamy ustnej. W latach 2004-2008 60 pacjentów przybyło na badania z rakiem jamy ustnej o średnicy ≤ 4 cm. Każdy przypadek został usunięty chirurgicznie, pacjenci przychodzili na badania kontrolne co najmniej 12 miesięcy. 38 pacjentów było na badaniach pod FV wraz z marginesem chirurgicznym umieszczonym 10 mm poza obwodem utraty autofluorescencji. Pozostali pacjenci (grupa kontrolna) mieli margines chirurgiczny 10 mm poza krawędzią guza, wykryty pod tradycyjnym białym światłem. Wśród nich 7 na 60 przypadków (12%) miało zaawansowany nawrót ciężkiej dysplazji, raka *in situ* lub raka kolczystokomórkowego skóry w tym miejscu. Wszyscy pochodzili z grupy kontrolnej (25% versus 0%, $P = 0.002$). Dane te wskazują potencjalne narzędzie autofluorescencji zmian w tych klinicznych warunkach. Istnieje konieczność zaprojektowania większych skal losowych badań kontrolno-klinicznych na potrzeby potwierdzenia skuteczności operacji z asystą FV.

Używano również FV do monitorowania potencjalnych ponownych obecności regionów utraty autofluorescencji w leczonych miejscach w przypadku badań podłużnych. Zbliżają się one ku końcowi okresowej oceny tych wyników monitorowania. Utrata autofluorescencji nadal występuje w niektórych przypadkach, powiększa się i jest intensywniejsza, powodując powstanie zmian klinicznych zawierających dysplazję i raka.

3.0 Podstawowe elementy procesu i zarządzanie projektami

Mamy dobrze zorganizowaną grupę z długoterminową i silną relacją pracy, w tym lekarzy (drs. Anderson (Co-PI) i Durham), patologów (drs. Berean (Co-PI) i Zhang), i członków Oral Medicine (drs. Poh (PI) i Williams). Owa grupa jest na pozycji światowego lidera w użyciu wizualizacji fluorescencji w salach operacyjnych i obserwacjach. Dr. J. Lee, współpracownik z M.D. Anderson Cancer Centre, posiada ogromne doświadczenie w badaniach klinicznych w losowych badaniach kontrolnych. Będzie uczestniczył w tym projekcie, projektował program do losowania pacjentów, nadzorował protokół badań i pracował z miejscowym statystykiem (prof. Chen) na potrzeby zbierania danych. Professor Jiahua Chen, Departament Statystyki University of British Columbia, będzie służył jako biostatystyk do procesu oraz będzie odpowiedzialny za analizę danych i przedłożenia okresowych analiz Radzie Monitorowania Bezpieczeństwa Danych.

4.0 Podstawowy projekt próby. Badanie będzie podwójnie zakryte, losowo kontrolowane. Badanie fazy III oceni wpływ operacji z asystą FV na pacjentów ze zdiagnozowaną ciężką dysplazją, rakiem w miejscu i inwazyjnym rakiem płaskonabłonkowym; a operacja pomoże wyleczyć zmianę chorobową. Badanie wylosuje 200 pacjentów – 100 pod FV (korzystając z marginesu chirurgicznego opartego na FV) i 100 pod zawieszeniem (korzystając z badań pod białym światłem). Okres próbny to 5 lat – 2 lata do ukończenia naliczania, a 3 na dalsze obserwacje.

Wybieralność

Odpowiedni wiek do badania:	19+ (dorośli, seniorzy)
Przyjęcie wolontariuszy:	wszyscy
Przyjęcie wolontariuszy:	nie

Kryterium

Kryteria włączenia:

- Pacjenci ze zdiagnozowaną ciężką dysplazją, rakiem w miejscu, inwazyjnym rakiem płaskonabłonkowym (T1 lub T2) jamy ustnej (ICO-D kody witryn: C02.0-C06.9), którzy poddają się resekcji (choroba pierwotna).

Kryteria wyłączenia:

- Pacjenci nieposiadający zdiagnozowanej zmiany chorobowej (nie wliczając nowotworu skóry i chłoniaka spoza regionu głowy i szyi) w ciągu ostatnich 3 lat.
- Pacjenci z oznakami rozległych przerzutów (określone przez CAT i RTG) w czasie rekrutacji.

Wybór uczestników badań stanowi ważną osobistą decyzję. Porozmawiaj z lekarzem i członkami rodziny lub przyjaciółmi, aby pomogli ci podjąć decyzję o wzięciu udziału w tym badaniu. Aby się więcej dowiedzieć o tym badaniu, ty i twój lekarz możecie skontaktować się z pracownikami naukowymi badań, korzystając z kontaktów wypisanych poniżej. Aby uzyskać

podstawowe informacje nt. badań, [dowiedz się więcej o badaniach klinicznych](#).

Kontakty i lokalizacje: Proszę odnieść się do tego badania przez kod identyfikacyjny ClinicalTrials.gov: NCT01039298.