

Fase I/II studie van oxaliplatin gecombineerd met melfalan bij geïsoleerde leverperfusie voor de behandeling van levermetastasen.

Gepubliceerd: 05-10-2006 Laatste bijgewerkt: 09-05-2024

Doel van het onderzoek is tweeledig, ten eerste; bepaling van de *maximum tolerated dose (MTD)* en *dose limiting toxicity (DLT)* en farmacokinetiek bij sequentiële toediening van oxaliplatin en melfalan bij IHP. Ten tweede; evalueren van toxiciteit...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Maagdarmsstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON30309

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Oxaliplatin gecombineerd met melfalan in IHP.

Aandoening

- Maagdarmsstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

lever metastasen, secundaire lever tumoren

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Geïsoleerde leverperfusie, Lever metastasen, Melfalan, Oxaliplatin

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Bepaling van de *maximum tolerated dose (MTD)* en *dose limiting toxicity (DLT)* en farmacokinetiek bij sequentiële toediening van oxaliplatin en melfalan bij IHP.
- Bepaling van fase II dosering van melfalan en oxaliplatin.

Secundaire uitkomstmaten

- Evalueren van toxiciteit (CTCAE versie 3.0), tumorrespons en survival na IHP met melfalan en oxaliplatin bij de hierboven bepaalde dosering. Uitgangspunten zijn dat de toxiciteit gelijk is aan de huidige IHP en de werkzaamheid groter.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Per jaar wordt in Nederland bij 8400 patiënten colorectale kanker gediagnosticeerd. Bij ongeveer 50% van deze patiënten zullen zich uiteindelijk levermetastasen ontwikkelen. Wanneer deze beperkt zijn tot de lever, kan bij ongeveer 25% van de patiënten een complete chirurgische resectie plaats vinden, resulterend in een mediane overleving van 32 tot 46 maanden. Bij 75% van de patiënten met metastasen beperkt tot de lever is echter geen resectie mogelijk, doordat er te veel metastasen zijn of doordat de grootte of de lokalisatie van de metastase(n) resectie onmogelijk maakt. Deze patiënten kunnen slechts nog behandeld worden met chemotherapie. Het nadeel van systemische toediening van chemotherapie bij de behandeling van levermetastasen is dat door systemische toxiciteit de maximaal verdraagbare dosis vaak eerder is bereikt dan de minimaal werkzame dosis. Om betere resultaten te bewerkstelligen bij patiënten met niet resectabele metastasen beperkt tot de lever is de geïsoleerde leverperfusie (isolated hepatic perfusion, IHP), ontwikkeld. De leverperfusie wordt al jaren verricht met het relatief oude middel melfalan. De systemische chemotherapie daarentegen heeft een uitgebreide ontwikkeling doorstaan met o.a.

de introductie van oxaliplatin. Oxaliplatin wordt snel opgenomen en omgezet tot zijn actieve vorm. Bij systemische toediening van oxaliplatin wordt zelden tot nooit levertoxiciteit als bijwerking genoemd. Uit in vitro proeven is gebleken dat sequentiële toediening van oxaliplatin en melfalan leidt tot een synergistische interactie. (zie ook pagina 5 t/m 8 van het protocol)

Doel van het onderzoek

Doel van het onderzoek is tweeledig, ten eerste; bepaling van de *maximum tolerated dose (MTD)* en *dose limiting toxicity (DLT)* en farmacokinetiek bij sequentiële toediening van oxaliplatin en melfalan bij IHP. Ten tweede; evalueren van toxiciteit, tumorrespons en survival na IHP met melfalan en oxaliplatin bij de hierboven bepaalde dosering (MTD).

Onderzoeksopzet

Dit is een singlecenter gecombineerd fase I en II onderzoek. Patienten die in aanmerkingen komen voor de studie zullen eenmalig met een escalarende dosis oxaliplatin gecombineerd met melfalan tijdens een IHP behandeld worden, todat de *maximum tolerated dose (MTD)* en *dose limiting toxicity (DLT)* bereikt zijn. Daarna zullen nog 40 patienten met de MTD behandeld worden. Met een interval van 3 maanden (na 1 jaar 6 maanden) wordt de behandeling geevalueerd middels CT scan tot het optreden van leverprogressie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Eenmalig geïsoleerde leverperfusie met escalarende dosis oxaliplatin (aanvangsdosis 50mg, toename 50mg per escalatie) gedurende 30 minuten, gevolgd door 30 minuten melfalan 100mg.

Inschatting van belasting en risico

Patienten ondergaan voor deelname aan het onderzoek een volledig medisch onderzoek. Er wordt bloed afgenomen voor laboratorium onderzoek en er worden CT-scan van buik en thorax gemaakt om omvang van de ziekte en operabiliteit te beoordelen.

De risico's van de perfusie kunnen onderscheiden worden in de complicaties geassocieerd met de operatie (o.a. dissectie a. hepatica, bloeding, infectie) (zie tabel pagina 22 protocol), deze zijn gelijk aan de risico's bij de standaardbehandeling. Daarnaast zijn er de risico's (levertoxiciteit en systemische toxiciteit) geassocieerd met toediening van melfalan en oxaliplatin (zie pagina 23 protocol).

Na de perfusie zal iedere 3 maanden bloed worden afgenomen en een CT-scan worden verricht.

Contactpersonen

Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
2300 RC Leiden
NL

Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
2300 RC Leiden
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)

- Levermetastasen van histologisch bevestigd colorectaal adenocarcinoom en voor fase I ook levermetastasen van overige solide tumoren.
- Resectie primaire tumor: > 1 maand voor IHP
- Niet resectabele metastasen beperkt tot de lever
- Metastasen meetbaar op CT-scan
- Informed consent
- Levensverwachting > 4 maanden

- Leukocyten $\geq 3.0 \times 10^9/L$
- Thrombocyten $\geq 100 \times 10^9/L$
- Creatinineklaring $\geq 40 \text{ ml/min}$
- Bilirubine $<17 \mu\text{mol/L}$
- APTT $< 32.5 \text{ sec}$
- PT $< 13.7 \text{ sec}$

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Biologische leeftijd onder de 18 en boven de 65 jaar
- WHO performance status ≥ 2 (appendix A)
- $< 40\%$ gezond leverweefsel
- Afwijkende vaatanatomie, die IHP onmogelijk maakt (bijv. aberrante rechter of linker a. hepatica, ernstige atherosclerose, vaatdissecties)
- Gelijktijdig ernstig medisch probleem (bijv. ernstige hart-/vaatziekte, diabetes met nefropathie, actieve infecties, ander leverziekte)
- Geestelijk gehandicapt
- Zwangerschap, inadequate anticonceptie

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving nog niet gestart

(Verwachte) startdatum: 01-01-2007

Aantal proefpersonen: 60

Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam:	Alkeran
Generieke naam:	Melfalan
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Eloxatin
Generieke naam:	Oxaliplatine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-10-2006
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

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
EudraCT	EUCTR2006-005088-25-NL
CCMO	NL14502.058.06