

# Een fase I onderzoek naar veiligheid, toxiciteit en biomarkers van peri-operatieve behandeling met sorafenib bij patiënten die behandeld worden met Radiofrequente ablatie voor colorectale levermetastasen

Gepubliceerd: 27-05-2008 Laatste bijgewerkt: 10-08-2024

Primair:-Onderzoeken naar de veiligheid en toxiciteit van peri-operatieve Sorafenib bij patiënten die behandeld worden met Radiofrequente ablatie voor hun colorectale levermetastasen.-Het effect van peri-operatieve behandeling met Sorafenib op de...

|                             |                                                            |
|-----------------------------|------------------------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                                            |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt                                            |
| <b>Type aandoening</b>      | Lever- en galwegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek                                      |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON31730

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

Peri-operatieve Sorafenib in patiënten met CRLM

### Aandoening

- Lever- en galwegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
- Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne
- Lever en galwegen therapeutische verrichtingen

### Synoniemen aandoening

Lever tumor, Lever uitzaaiingen van dikke darm kanker

**Betreft onderzoek met**  
Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Universitair Medisch Centrum Utrecht

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

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Antiangiogenese, Dikke darm kanker, Lever tumoren, Radiofrequente ablatie

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Veiligheid:

Het aantal complicaties of de combinatie van sorafenib en RFA mag niet het aantal complicaties overschreiden van RFA. Toxiciteits analyse vindt plaats op basis van 'dose limiting toxicities (DLT's).

Pharmacodynamiek:

Bepaling van het aantal EPC's en cytokines betrokken bij angiogenese voor, tijdens en na RFA.

### Secundaire uitkomstmaten

Overleving:

Bepalen ziektevrije overleving van patienten die behandeling ondergaan met peri-ablatieve sorafenib.

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Colorectaal carcinoom is in de westerse wereld de 2e kanker-gerelateerde doodsoorzaak met een nog altijd rijzende incidentie. De slechte prognose van deze patiënten met colorectaal carcinoom wordt met name bepaald door metastase vorming. Vijftig procent van de patiënten ontwikkelen metastasen in de lever. Resectie is de gouden standaard voor de behandeling van levermetastasen van colorectaal carcinoom met een 5 jaars overleving van 20-50%. Helaas komen maar 20% van patiënten in aanmerking voor curatieve resectie. Radiofrequente ablatie (RFA) biedt patiënten met irresectabele tumoren kans op een langere overleving. Door middel van een hitte worden tumoren lokaal vernietigd. Radiofrequente ablatie is een veilige en effectieve behandeling met een mortaliteit van 0.2 tot 0.5% en een 3-jaars overleving van 45%. Helaas komt lokaal recidief veelvuldig voor wat de ziektevrije overleving van deze patientgroep in gevaar brengt.

Lokaal recidief kan worden veroorzaakt door incomplete ablatie van tumoren, vorming van nieuwe metastasen of de uitgroei van achtergebleven micrometastasen. Experimentele data in een muis-model laten zien dat RFA een stimulerend effect heeft op de groei van achtergebleven tumorcellen door optredende hypoxie. Een hypoxisch omgeving veroorzaakt door de RFA lijkt een ideale omgeving voor tumorcellen om uit te groeien. In ischemisch weefsel wordt HIF 1-alfa gestabiliseerd, wat neovascularisatie door opregulatie van VEGF terweeg brengt. Angiogenese is een voorwaarde metastase vorming. Het relatief hoge percentage lokaal recidief kan wellicht worden verklaard door de uitgroei van micrometastasen in de rand van het ablatie gebied, waarbij allerlei groeifactoren vrij komen onder invloed van lokale hypoxie, die angiogenese stimuleren. Hypoxie geïnduceerde angiogenese is mogelijk een aangrijppunt voor therapie om recidief na RFA te voorkomen.

Neovascularisatie kan optreden door proliferatie van endotheel cellen of door mobilisatie van endotheel progenitor cellen uit het beenmerg. Uit onze eigen database blijkt dat patiënten die worden behandeld met RFA een stijging van EPC's hebben in het perifere bloed 2 uur na RFA behandeling

## **Doel van het onderzoek**

Primair:

- Onderzoeken naar de veiligheid en toxiciteit van peri-operatieve Sorafenib bij patiënten die behandeld worden met Radiofrequente ablatie voor hun colorectale levermetastasen.

- Het effect van peri-operatieve behandeling met Sorafenib op de door Radiofrequente ablatie geïnduceerde mobilisatie van endotheel progenitor cellen en cytokinen die betrokken zijn bij angiogenese.

Secundair:

- Bepalen van de DFS na behandeling middels peri-ablatieve sorafenib.

## **Onderzoeksopzet**

Multicentrum fase I onderzoek naar de veiligheid, toxiciteit, effectiviteit en biomarkers van peri-operatieve Sorafenib in patiënten die behandeld worden met Radiofrequente ablatie voor hun colorectale levermetastaen.

#### Cohort 1

sorafenib: dosis 200 mg 2 maal daags. Patiënten starten 7 dagen voor de behandeling met RFA, tot aan de ochtend van de operatie en starten weer 1 dag na de RFA, tot aan ziekte progressie of 6 maanden van post operatoire sorafenib behandeling. Patiënten in cohort 1 zullen in deze studie geïncludeerd worden in intervallen. Patient 1 zal 4 weken gevolgd worden na RFA voordat de 2e en 3e patient zullen worden geïncludeerd. Patient 4,5 en 6 zullen de pas geïncludeerd worden 4 weken na de RFA behandeling van patiënten 2 en 3. Indien er toxiciteit optreedt die niet kan worden verklaard door RFA en/of sorafenib zal de studie worden gestopt.

#### Cohort 2:

sorafenib: dosis 400 mg 2x daags. Patiënten starten 7 dagen voor de behandeling met RFA tot aan de ochtend van de operatie en starten weer 1 dag na de RFA tot aan ziekte progressie of 6 maanden van post operatoire sorafenib behandeling. Patiënten in cohort 2 zullen worden geïncludeerd als de laatste patient van cohort 1, vier weken behandeling met sorafenib heeft ondergaan. Patiënten in cohort 1 2 zullen in deze studie geïncludeerd worden in intervallen zoals beschreven voor cohort 1. Indien er toxiciteit optreedt die niet kan worden verklaard door RFA en/of sorafenib zal de studie worden gestopt.

Cohort 1 en 2 kunnen worden uitgebreid tot 12 patiënten. De principal investigators dienen dit te overleggen met de METC Utrecht

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

Radiofrequente ablatie

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

Leverregeneratie en wondgenezing:

Zowel VEGF receptor 1 als VEGF receptor 2 zijn betrokken bij veel functies van endotheel cellen en andere cellen die een rol spelen bij wondgenezing en lever regeneratie. Er zijn geen klinische studies die het effect van Sorafenib op de wondgenezing en lever regeneratie beschrijven. In een preklinische studie waarbij een PTK/ZK, een VEGF receptor remmer, werd gegeven aan muizen voor en na RFA werden er geen problemen geconstateerd met wondgenezing en lever regeneratie.

Tetrogeniciteit.

Sorafenib is een antiangiogenese remmer die in dierenstudies dodelijk is voor

de vrucht. Daarom worden alleen patiënten geïncludeerd die een effectief voorbehoedmiddel gebruiken.

Bijwerkingen:

Meest veel voorkomende bijwerkingen van sorafenib zijn: rode of pijnlijke handpalmen of voetzolen (hand-voetsyndroom), uitlag (meestal graag 1 of 2) en hoge bloeddruk.

Gastrointestinale perforatie kwam voor in minder dan 1% van de patiënten.

Bloeding: een verhoogde bloedingsneiging is gerapporteerd in patiënten die behandeld worden met Sorafenib (2% vs 0 in placebo)

## Contactpersonen

### Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100  
3584 CX Utrecht  
NL

### Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100  
3584 CX Utrecht  
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)

1. Patiënten die informed consent getekend hebben.
2. Patiënten die percutane of laparoscopische radiofrequente ablatie ondergaan, i.e. patiënten met irresectable levermetastasen
3. Patiënten met levermetastasen, waarvan de grootste metastase niet groter is dan 4 cm.
4. Patiënten met metastasen die niet tegen of in een van de grote vaten of galwegen liggen
5. Patiënten met 3 metastasen of minder
6. Patienten met metastasen die >1 cm van de lever hilus gelegen zijn.
7. Leeftijd ouder dan 18 jaar
8. Een performance status-ECOG van 0 tm 2
9. Levensverwachting van ten minste 12 weken.
10. Patiënten met minstens 1 uni-dimensionale (voor RECIST) of bi-dimensionale (voor WHO) meetbare leasie. Leasies moeten worden gemeten met CT-scan of MRI
11. Adequate beenmerg, liver en nierfuncties, bepaald 7 dagen voor screening
12. Geen andere chemotherapy of andere anti-tumor therapieën

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

1. Extrahepatische ziekte
2. ECOG performance status > 2
3. Patienten die een open RFA procedure ondergaan.
4. Patienten mogen niet meer dan 3 metastasen hebben
5. De grootste laesie mag niet groter zijn dan 4 cm
6. Patienten mogen geen tumor hebben die tegen of in een van de grote levervaten of galwegen liggen
7. Patienten mogen geen tumor hebben die dichterbij de leverhilus is gelegen.

## Onderzoeksopzet

### Opzet

**Type:** Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

## Deelname

Nederland  
Status: Werving gestopt  
(Verwachte) startdatum: 06-04-2009  
Aantal proefpersonen: 12  
Type: Werkelijke startdatum

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel  
Merknaam: Sorafenib  
Generieke naam: Nexavar  
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO  
Datum: 27-05-2008  
Soort: Eerste indiening  
Toetsingscommissie: METC NedMec  
Goedgekeurd WMO  
Datum: 21-11-2008  
Soort: Eerste indiening  
Toetsingscommissie: METC NedMec  
Goedgekeurd WMO  
Datum: 14-08-2009  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC NedMec

## 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  | EUCTR2007-007001-73-NL |
| CCMO     | NL21093.041.07         |