

Pilot-study: onderzoek naar de veiligheid van irreversibele electroporatie (IRE) als behandeling voor colorectale levermetastasen - een fase I clinical study

Gepubliceerd: 18-09-2012 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

Het primaire doel van de studie is het evalueren van de veiligheid in de vorm van soort en aantal complicaties bij IRE in de behandeling van colorectale levermetastase(n) < 3,5 cm in patiënten die een chirurgische resectie (metastatectomie,...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Lever- en galwegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON37255

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Pilot study: Veiligheid van irreversibele electroporatie (IRE) in CRLM

Aandoening

- Lever- en galwegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
- Metastasen
- Lever en galwegen therapeutische verrichtingen

Synoniemen aandoening

Colorectale levermetastasen, synoniem: uitzaaiingen in de lever afkomstig van dikkedarmkanker

Betreft onderzoek met

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vrije Universiteit Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Colorectale levermetastasen, Irreversibele electroporatie, NanoKnife, Tumor ablatie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaat van het onderzoek is de veiligheid van IRE met behulp van de NanoKnife.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten zijn feasibility (inclusief tijd van de procedure), grootte en vorm van de ablatiezone en de mate van celschade en apoptose.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het colorectaal carcinoom is een van de meest voorkomende maligniteiten in de Westerse wereld. 40 tot 60% van de patiënten ontwikkelt uiteindelijk levermetastasen. Chirurgische resectie is op dit moment nog de behandeling van eerste keuze. Helaas komt 70% van de patiënten hier echter niet voor in aanmerking. Een selecte groep patiënten komt in aanmerking voor warmte-ablatie zoals RFA en microwave ablatie. Recent is ook stereotactische body radiotherapie (SBRT) als een veelbelovende methode verschenen. Echter, al deze behandelingsmodaliteiten hebben hun individuele tekortkomingen en de zoektocht naar nieuwe methoden duurt voort.

Irreversibele electroporatie (IRE) is een ablatietechniek waarbij gebruik wordt gemaakt van de elektrische potentiaal die heerst over een celmembraan. Door een elektrische gradiënt te creëren wordt de transmembraanpotentiaal veranderd. Wanneer een bepaald voltage wordt bereikt, wordt de lipidenlaag in de membraan permanent verstoord wat uiteindelijk tot apoptose van de cel leidt. Recent

proefdier-onderzoek waarbij IRE werd verricht op gezond weefsel, toonde een scherpe demarcatie tussen behandeld en onbehandeld weefsel, met bovendien behoud van de - acellulaire - bindweefselstructuur en grote vaten in het ablatiegebied. Dit is in tegenstelling tot warmte-ablatie, waarbij denaturatie van eiwitten leidt tot verstoring van het bindweefsel en dus de anatomie. Bovendien, omdat het een niet-thermische methode betreft, is er waarschijnlijk geen sprake van het 'heat-sink' effect (waarbij de tumorcellen vlakbij grote vaten onvoldoende kunnen verhitten doordat de warmte door de bloedstroom wordt weggevoerd), een aanzienlijk nadelig effect bij RFA, HIFU en microwave. Tenslotte biedt IRE de mogelijkheid tot real-time monitoring met ultrasound (US).

Met deze specifieke eigenschappen heeft IRE de potentie om een succesvolle alternatieve ablatiemethode te worden voor solide tumoren, met name in weefsel in of rondom grote bloedvaten en kwetsbare structuren, zoals galwegen, ureteren en zenuwen.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van de studie is het evalueren van de veiligheid in de vorm van soort en aantal complicaties bij IRE in de behandeling van colorectale levermetastase(n) < 3,5 cm in patiënten die een chirurgische resectie (metastatectomie, segmentele leverresectie of (extended) hemi-hepatectomie) zullen ondergaan.

Onderzoeksopzet

Single center pilot study

Onderzoeksproduct en/of interventie

Mogelijkheid tot resectabiliteit van colorectale levermetastase(n) wordt volgens de richtlijnen beoordeeld door een multidisciplinair levertteam. Na inclusie ondergaan alle patiënten een laparotomie naar inzicht van de chirurg. Na blootlegging van de lever zal de interventieradioloog de probes plaatsen onder echogeleiding en zal ablatie met de NanoKnife protocolair geschieden onder continue ECG-monitoring. Na de ablatie zal de chirurg overgaan tot resectie van de metastase(n). Standaard histologisch onderzoek van het preparaat, met additionele caspase-3-analyse zal worden verricht.

Inschatting van belasting en risico

Deelname aan de studie zal geen significante extra belasting vormen voor de patiënt.

Deelname aan de studie zal waarschijnlijk geen additionele risico's opleveren voor de patiënt. Echter, doel van deze studie is juist om de veiligheid van IRE te bewijzen.

Preklinische en klinische studies laten een gunstig risicoprofiel zien in vergelijking met andere lokale behandelmogelijkheden in de lever, vanwege het niet-thermische effect. IRE draagt een klein risico op bloeding, fistelvorming en infectie dat vergelijkbaar is met andere procedures waarbij naalden worden ingebracht, met name wanneer meerdere naalden tegelijkertijd worden gebruikt. Additionele risico's welke gelden voor de behandeling met IRE zijn gerelateerd aan hoog-voltage elektriciteit: spiercontracties, bradycardie/hypotensie en hartritmestoornissen. Echter, sinds het gebruik van de Accusync ECG gating device, waarbij gesynchroniseerde impulsen gegeven worden, zijn er geen ritmestoornissen geregistreerd (momenteel > 1000 patiënten behandeld). Spiercontracties worden voorkomen/behandeld door het geven van extra spierrelaxantia gedurende de procedure. Zeldzame complicaties van IRE additioneel op leverchirurgie zijn elektrische shock, myocardinfarct, CVA en vagale stimulatie.

Deelname aan de studie zal niet leiden tot een individueel voordeel voor de patiënt, maar deelname draagt potentiëel bij aan de ontwikkeling van betere behandelmogelijkheden van solide tumoren in de toekomst.

Contactpersonen

Publiek

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081 HZ
NL

Wetenschappelijk

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081 HZ
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)

Screening zal niet eerder dan 4 weken voor aanvang van de studie verricht worden. Personen komen in aanmerking als zij aan de volgende criteria voldoen:

- * Histologisch of cytologisch bewezen primair coloncarcinoom
- * Levermetastase(n) zichtbaar op FDG PET-CT of contrast-enhanced CT, grootte * 3,5 cm
- * Resectabiliteit (her)bevestigd door intraoperatieve US
- * Leeftijd 18 jaar of ouder
- * WHO performance status 0 * 2
- * Levensverwachting minstens 12 weken
- * Goede functie van beenmerg, lever en nieren beoordeeld aan de hand van laboratoriumonderzoek verricht binnen 7 dagen voor definitieve inclusie:
Hemoglobine * 5.6 mmol/L; Leukocyten (WBC) * 1,500/mm³; Trombocyten * 100*10⁹/l;
Totaal bilirubine * 1.5 x normaalwaarde; ALAT and ASAT * 2.5 x normaalwaarde; Serum
kreatinine * 1.5 x normaalwaarde of berekende klaring > 50 ml/min; Prothrombine tijd or INR
< 1.5 x normaalwaarde; Geactiveerde partiële thromboplastine tijd < 1.25 x normaalwaarde
(therapeutische antistolling is toegestaan indien deze behandeling tijdig gestopt mag worden
door de behandelend arts)
- * Ondertekend informed consent

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Personen die aan (een van) de volgende criteria voldoet/voldoen worden geëxcludeerd:

- * Laesie > 3,5 cm
- * Cardiale voorgeschiedenis:
 - Decompensatio cordis > NYHA klasse 2
 - Recent coronarialijden (gedefinieerd als doorgemaakt myocardinfarct in de 6 maanden voorafgaand aan de screening)
 - Cardiale aritmieën welke anti-aritmica vereisen danwel een pacemaker
- * Voorgeschiedenis van epilepsie

- * Onvoldoende gecontroleerde hypertensie (bloeddruk moet * 160/95 mmHg zijn, ten tijde van screening, zonder medicatie of onder een stabiele antihypertensivabehandeling).
- * Ongecontroleerde infecties (> graad 2 NCI-CTC versie 3.0)
- * Zwangeren of vrouwen die borstvoeding geven. Vrouwen die mogelijk zwanger kunnen zijn moeten een negatieve zwangerschapstest hebben binnen 7 dagen voor aanvang van de behandeling
- * Immunotherapie * 6 weken voor aanvang van de behandeling
- * Chemotherapie * 12 weken voor aanvang van de behandeling
- * Radiotherapie, RFA of microwavetherapie van de target-lesions voorafgaand aan de resectie
- * Gelijktijdig gebruik van dexamethason, anti-convulsiva en anti-aritmica
- * Bekende ernstige allergie voor contrastmiddelen niet voldoende gecontroleerd met premedicatie
- * Elke conditie welke onstabiel is en welke de veiligheid van de deelnemer bedreigt of diens compliance in de studie

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 02-11-2012

Aantal proefpersonen: 10

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam: Peroperatieve irreversibele electroporatie (radiologische interventie)

Registratie: Geregistreerd voor gebruik zoals toegepast in onderzoek

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-09-2012

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

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	NL41089.029.12