

PANFIRE - Pilot-studie: Niet-thermische ablatie met Irreversibele Electroporatie (IRE) voor de behandeling van lokaal uitgebreid pancreascarcinoom - een fase I klinische studie

Gepubliceerd: 29-08-2013 Laatste bijgewerkt: 24-04-2024

In deze pilot-studie onderzoeken we de veiligheid, feasibility en effectiviteit van IRE in lokaal irresectabel pancreascarcinoom. Wij verwachten dat IRE in de pancreas een veilige methode is waarbij weinig complicaties zullen optreden. Daarnaast...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Exocriene pancreasaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON41424

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Pilot-studie: Behandeling van LAPC met irreversibele electroporatie (IRE)

Aandoening

- Exocriene pancreasaandoeningen
- Eetlust- en algemene voedingsstoornissen
- Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

lokaal irresectabel pancreascarcinoom, synoniem: niet-operabel alvleesklierkanker zonder uitzaaiingen

Betreft onderzoek met

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vrije Universiteit Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Irreversibele electroporatie (IRE), Lokaal uitgebreid pancreascarcinoom (LAPC), NanoKnife, Tumorablatie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaat van het onderzoek is de veiligheid van IRE bij de behandeling van lokaal irresectabel pancreascarcinoom. Door registratie en analyse van adverse events en serious adverse events gedurende de eerste 90 dagen na de interventie, wordt de incidentie en ernst van complicaties onderzocht en worden morbiditeit en mortaliteit bepaald. Late complicaties welke mogelijk gerelateerd zijn aan de behandeling (in het onderzoeksprotocol opgesomd in paragraaf 12.2) zullen altijd worden geregistreerd en zonodig gerapporteerd.

Deze resultaten zullen worden vergeleken met patiënten die alleen radio- en/of chemotherapie ondergaan.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten zijn (zie paragraaf 2.1.2 van project protocol):

- Feasibility (uitvoerbaarheid): parameters zijn bereidheid van patiënten tot deelname aan de studie, aantal geschikte patiënten, totale tijd van de procedure, ablatietijd, aantal malen dat de elektroden gerepositioneerd moeten

worden (uitgedrukt in leercurve).

- Efficacy (werkzaamheid) uitgedrukt in:

1. Symptombestrijding: Kwaliteit van leven , pijnregistratie en pijnmedicatie

en algehele lichamelijke conditie

2. Tumorrespons: Vorm en grootte van de ablatiezone, ablatiesucces (met behulp

van CT en MRI) en local recurrence rate (met CT, MRI, CA 19-9)

- Immunologische respons: door het bepalen van de T-cel specifieke

immuunreactie vóór, 2 weken na en 3 maanden na IRE.

- Exocriene pancreasfunctie, darmabsorptiecapaciteit en lichaamsvetpercentage

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In 2006 werden in Nederland ongeveer 1750 nieuwe patiënten met een pancreascarcinoom gediagnosticeerd. De incidentie is leeftijdsafhankelijk en varieert van 0,5 - 3,6 per 100.000 voor personen jonger dan 50 jaar tot 55,9 - 89,2 per 100.000 voor personen ouder dan 75 jaar.

Zonder therapie is de mediane overleving na diagnose 4 tot 6 maanden. Indien er een in opzet curatieve resectie verricht kan worden, is de 5-jaars overleving 10 à 20%. Het percentage patiënten dat bij presentatie in aanmerking komt voor een resectie met curatieve intentie is met 20% echter laag. Ongeveer 40% van de patiënten presenteert zich reeds met metastasen op afstand en de overige 40% heeft lokaal irresectabel pancreascarcinoom (door ingroei in en rondom de grote vaten). Voor patiënten met metastasen of met lokaal irresectabele tumoren is op dit moment alleen palliatieve behandeling mogelijk in de vorm van radio en/of chemotherapie. De patiënten hebben vaak biliaire en gastro-intestinale obstructieklachten, maar ook pijnklachten. Andere palliatieve behandel mogelijkheden kunnen variëren van een bypass-operatie of endoscopische drainage tot pijnblokkade, medicamenteuze pijnbehandeling en voedingsadviezen.

Chemo- en radiotherapie leiden tot beperkte overlevingswinst en beperkte verbetering van kwaliteit van leven.

In de afgelopen jaren zijn verschillende niet-chirurgische, lokale behandelmethoden ontwikkeld voor de behandeling van irresectabele tumoren in verschillende organen zoals cryoablatie, en warmte-genererende methoden zoals radiofrequente ablatie (RFA), high intensity focused ultrasound (HIFU), laserablatie en microwave ablatie (MWA). In onder andere de lever en de nier zijn deze behandelingen zeer succesvol gebleken. In de pancreas zou lokale tumorreductie kunnen leiden tot betere palliatie en betere kwaliteit van leven en mogelijk verlenging van het leven. Echter, het gebruik van thermische ablatie in de pancreas wordt bemoeilijkt door de hoge risico's vanwege de kwetsbaarheid van het orgaan. Denaturatie van eiwitten door de warmte leidt tot disruptie van het stroma, wat kan leiden tot pancreatitis en beschadiging van de galwegen en de vaten. Om de vaten niet te beschadigen is het niet mogelijk om de tumor in zijn geheel te ableren. Daarnaast leidt het *heat-sink effect* tot een onvolledige ablatie, omdat tumorcellen rondom of vlakbij grote vaten onvoldoende worden verhit omdat het stromende bloed de hitte wegvoert.

Om het hoge percentage patiënten met irresectabel pancreascarcinoom zonder metastasen (stadium III) beter te kunnen behandelen, wordt verder gezocht naar lokale behandelmethoden.

Irreversibele electroporatie (IRE) is een ablatietechniek die gebruik maakt van de elektrische gradiënt van de celmembraan. Door de toediening van meerdere, zeer korte elektrische pulsen, ontstaat een destabiliserende membraanpotentiala. Hierdoor ontstaan 'nano-poriën' in de celmembraan en verliest de cel haar homeostatische eigenschappen, wat leidt tot geprogrammeerde celdood (apoptose). Tumorcellen worden zo vernietigd, terwijl het tussen- en omliggende (relatief celarme) bindweefsel intact blijft. Recente resultaten uit dierenonderzoek laten een scherpe demarcatielijn zien tussen behandeld en onbehandeld weefsel, met preservatie van het * celarme * bindweefsel, galwegen en de bloedvaten in het behandelde weefsel. Dit is in tegenstelling tot thermische behandelmethoden. Bovendien, omdat IRE berust op elektrische energie en niet op warmte-energie, wordt de effectiviteit niet belemmerd door het *heat-sink effect*. Dit zou behandeling van een tumor rondom grote vaten meer effectief maken. Daarnaast zijn er aanwijzingen dat IRE een cellulaire immuunreactie opwekt in de drainerende lymfklieren. Dit zou kunnen leiden tot de destructie van micro-metastasen in de aangedane lymfklieren en elders in het lichaam, waardoor overleving zou kunnen toenemen.

Met deze karakteristieke eigenschappen heeft IRE de potentie om een succesvolle beeldgestuurde ablatiemethode te worden voor solide tumoren, met name voor tumoren in of rondom grote bloedvaten en kwetsbare structuren, zoals de pancreas. Vroege resultaten van IRE bij pancreascarcinoom zijn veelbelovend, waarbij weinig complicaties, adequate symptoombestrijding en lokale controle en zelfs een toename in overleving worden gerapporteerd.

Doel van het onderzoek

In deze pilot-studie onderzoeken we de veiligheid, feasibility en effectiviteit van IRE in lokaal irresectabel pancreascarcinoom. Wij verwachten dat IRE in de pancreas een veilige methode is waarbij weinig complicaties zullen optreden. Daarnaast verwachten wij dat de behandeling tot goede lokale tumorcontrole en adequate symptoombestrijding zal leiden. Doel van de studie is om kwaliteit van leven te verbeteren ten opzichte van standaardbehandeling (radio- en/of chemotherapie). De immunologische respons die optreedt na IRE zal eveneens onderzocht worden. Daarnaast wordt onderzocht wat de invloed is van de behandeling op de exocriene pancreasfunctie en de dunne darmabsorptiefunctie, wat van belang is om goede voedingssupplementen en ander advies tav voeding te geven.

Onderzoeksopzet

Multicenter pilot-studie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Criteria voor lokale irresectabiliteit worden gebaseerd op de richtlijnen van het National Comprehensive Cancer Network. Voor elke patiënt worden deze criteria beoordeeld in consensus door een multidisciplinair team. Een contrast-CT van thorax en abdomen zal worden vervaardigd om metastasen uit te sluiten. Tevens wordt een MRI van de pancreas gemaakt. Baseline tumormarker CA 19-9 wordt gemeten en om de cellulaire immuunreactie te onderzoeken wordt van tevoren extra bloed afgenomen. Om kwaliteit van leven te onderzoeken wordt een vragenlijst afgenomen. De proefpersonen ondergaan percutane CT-geleide IRE. Na correcte plaatsing van de elektroden, vindt tumorablatie plaats met de NanoKnife volgens protocol met ECG-synchronisatie. Epileptiforme activiteit zal worden onderzocht met twee EEG-plakkers temporaal geplaatst. Een dag na de procedure worden pancreas- en leverenzymen bepaald en wordt een MRI vervaardigd om de beeldvorming na de ablatie te bestuderen. Na twee weken wordt opnieuw een MRI en een CT gemaakt en wordt bloed afgenomen om de immuunrespons te onderzoeken. De follow-up bestaat uit regelmatig lichamelijk onderzoek door de behandelend arts, beeldvorming middels CT en MRI, CA 19-9 en het invullen van vragenlijsten om het effect van de behandeling op de kwaliteit van leven te onderzoeken. Daarnaast wordt voor en na de behandeling de exocriene pancreasfunctie en darmabsorptiecapaciteit onderzocht d.m.v. faecesonderzoek en bloedonderzoek en wordt het rustmetabolisme en het lichaamsvetpercentage gemeten.

Inschatting van belasting en risico

Preklinische en klinische studies naar IRE tonen een laag risicoprofiel voor de lokale behandeling van tumoren in vergelijking tot andere lokale ablatiemethoden, in specifieke gevallen. IRE is mogelijk een geschikte techniek om tumoren nabij kwetsbare structuren te behandelen, hetgeen het geval is bij lokaal irresectabel pancreascarcinoom (LAPC). Echter, het aantal patiënten dat

tot op heden IRE hebben ondergaan (zowel in de pancreas als in andere organen). Daarom zijn er meer prospectieve studies nodig om de veiligheid, werkzaamheid, effectiviteit in mogelijke voordelen van deze techniek te onderzoeken.

Patiënten met lokaal irresectabel pancreascarcinoom hebben een slechte prognose, met een korte levensverwachting. Zij ontwikkelen vaak ernstige complicaties door lokale tumoringroei en door het ontstaan van metastasen.

Radio- en chemotherapie zorgen slechts voor een beperkte levenswinst.

Behandeling met de NanoKnife is mogelijk de enige potentiële succesvolle methode voor (lokale) symptoombestrijding door het bereiken van lokale tumorcontrole. De eerste studieresultaten waarin IRE is toegepast op patiënten met LAPC zijn veelbelovend. In een trial waar open IRE plaatsvond bij 54 patiënten (naast radiochemotherapie), werden de resultaten vergeleken met een controlegroep die standaard (radio)chemotherapie kreeg. De auteurs toonden aan dat ook in de controlegroep na 4 maanden inductiechemotherapie, sprake is van significante morbiditeit, in sommige gevallen zelfs in ernstiger mate dan bij de chirurgische patiënten. De onderzoekers stellen dat de rationale dat patiënten met LAPC chirurgische of interventieradiologische interventie wordt bespaard, onbewezen is en dat dit steeds opnieuw beoordeeld moet worden, ook na de initiële diagnose.

In deze studie bieden we patiënten met LAPC een experimentele behandeling die mogelijk het optreden van de verwachte complicaties zal voorkómen, vertragen of in ernst zal doen afnemen. Onze hypothese is dat door behandeling met de NanoKnife, morbiditeit zal afnemen door tumorload-reductie, zonder daarbij een uitgebreide chirurgische behandeling te moeten ondergaan. Doel van de studie is dat door tumorload-reductie pijn en obstructieve klachten zullen afnemen.

Concluderend ondergaan de deelnemers een nieuwe en experimentele behandeling die aanzienlijke risico's met zich meebrengt. Als onze hypothese bevestigd wordt, zullen deelnemers door de behandeling betere symptoombestrijding en kwaliteit van leven hebben, en mogelijk zelfs langere overall survival. Vanuit dit perspectief, is het risico van de procedure gerechtvaardigd ten opzichte van de verwachte winst in kwaliteit van leven, in het belang van de patiënt.

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 pancreascarcinoom;

- * Radiologische bevestiging van irresectabel pancreascarcinoom zonder metastasen op tenminste contrast-CT van thorax en abdomen, maximaal 2 weken voorafgaand aan de procedure;

- * Maximale diameter van de tumor * 5 cm;

- * Leeftijd * 18 jaar;

- * ASA-classificatie 0 * 3;

- * 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 $< 1.25 \times$ 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:

* Resectabel pancreascarcinoom zoals besproken in het multidisciplinaire hepatobiliaire team;

* Extrapancreatische metastasen;

* Succesvolle downstaging na (radio)chemotherapie van irresectabel/borderline naar resectabele tumor;

* Voorgeschiedenis met epilepsie;

* Cardiale voorgeschiedenis:

- Decompensatio cordis $>$ NYHA klasse 2;

- Recent coronarialijden (gedefinieerd als doorgemaakt myocardinfarct in de 6 maanden voorafgaand aan de screening);

- Ventriculaire cardiale aritmieën welke anti-aritmica vereisen danwel een pacemaker;

* Epilepsie in de voorgeschiedenis;

* Onvoldoende gereguleerde hypertensie (bloeddruk moet $\leq 160/95$ mmHg zijn ten tijde van screening, zonder medicatie of onder een stabiele hypertensie-behandeling);

* 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 (behoudens beta-blokker voor hypertensie);

* 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

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	06-01-2014
Aantal proefpersonen:	40
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam:	Percutane irreversibele electroporatie (radiologische interventie)
Registratie:	Geregistreerd voor gebruik zoals toegepast in onderzoek

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-08-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-09-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-01-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-08-2014

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-06-2015
Soort:	Amendement
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	NL42888.029.13