

COLDFIRE-2 studie: Colorectale levermetastasen: effectiviteit van irreversibele electroporatie (IRE) - een fase II studie

Gepubliceerd: 16-06-2014 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

Het doel van de studie is om de primary en secondary technique effectiveness van IRE te onderzoeken voor centrale colorectale levermetastasen welke niet geschikt zijn voor resectie of thermische ablatie vanwege nabijheid van vitale structuren....

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON44806

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

COLDFIRE-2: effectiviteit van IRE voor colorectale levermetastasen

Aandoening

- Overige aandoening
- Lever- en galwegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
- Lever en galwegen therapeutische verrichtingen

Synoniemen aandoening

Colorectale levermetastasen, synoniem; uitzaaiingen in de lever van dikkedarmkanker

Aandoening

colorectale levermetastasen

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vrije Universiteit Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Colorectale levermetastasen, Irreversibele elektroporatie, NanoKnife, Tumorablatie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaat is effectiviteit van IRE uitgedrukt in primary technique effectiveness (met behulp van imaging na 3, 6, 9 en 12 maanden), ook wel uitgedrukt als local site recurrence (LSR) per laesie, en secondary technique effectiveness per laesie na re-ablatie voor lokale recidieven (LSR) indien geïndiceerd.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten zijn:

1. Veiligheid: aantal en ernst van complicaties volgens de CTCAE v4.0
2. Technical success: gedefinieerd als de mogelijkheid om alle pulsen succesvol toe te dienen alsmede volledige tumordekking van de ablatiezone direct post-IRE met behulp van beeldvorming (CT of US)
3. Feasibility van cross-sectionele beeldvormingmodaliteiten om lokale recidieven te detecteren na IRE en karakterisatie van de ablatiezone
4. Symptomatisch respons met behulp van kwaliteit van leven-vragenlijsten.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Coloncarcinoom is een van de meest voorkomende maligniteiten in de Westerse wereld. 40-60% van de patienten ontwikkelt levermetastasen in het verloop van de ziekte. Chirurgische resectie is de standaardbehandeling, maar 70% van de patienten komt hier niet voor in aanmerking. Geselecteerde patienten worden alternatieve behandelopties aangeboden zoals radiofrequente ablatie (RFA), microwave ablatie en stereotactische ablatieve radiotherapie (SABR). Een nadeel van deze behandelingen is dat ze niet geschikt zijn voor tumoren die vlakbij grote bloedvaten en/of galwegen liggen: de warmte kan de galwegen vernietigen wat kan leiden tot biliaire complicaties. Bovendien kan de nabijheid van grote vaten leiden tot onvoldoende verhitting door "heat-sink" (het fenomeen waarbij het stromende bloed het weefsel afkoelt, waardoor tumorcellen niet vernietigt worden). Hierdoor neemt de kans op lokaal recidief toe. De zoektocht naar nieuwe lokale behandelingen gaat daardoor onvermeerderd voort. Irreversibele elektroporatie (IRE) is een nieuwe ablatietechniek die gebruik maakt van de van de bestaande elektrische potentiaal die over de celmembraan heerst. De toediening van een elektrisch veld aan een cel verandert deze transmembraanpotentiaal. Wanneer het toegediende voltage hoog genoeg is, ontstaan er gaatjes in de celmembraan en wordt de celmembraan poreus waardoor de cel haar homeostatische eigenschappen verliest en doodgaat door apoptose. Dierstudies hebben aangetoond dat hierbij de extracellulaire matrixstructuren van het weefsel gespaard blijven waardoor vaten en galwegen intact blijven. Bovendien is er omdat de techniek niet op warmte maar op elektrische destructie is gericht, geen sprake van heat-sink. Dit suggereert een potentieel effectievere behandeling van tumoren die vlakbij grote vaten liggen zoals centrale levertumoren. Met deze eigenschappen het IRE de potentie om een succesvolle ablatieve techniek te worden voor solide tumoren die op kwetsbare plaatsen liggen nabij grote vaten en/of galwegen, zoals centrale colorectale levermetastasen.

Doel van het onderzoek

Het doel van de studie is om de primary en secondary technique effectiveness van IRE te onderzoeken voor centrale colorectale levermetastasen welke niet geschikt zijn voor resectie of thermische ablatie vanwege nabijheid van vitale structuren. Beeldvorming zal 2 weken voor IRE en na 1 dag, 2 weken, 6 weken en 3, 6, 9 en 12 maanden na IRE verricht worden. Secundaire parameters zijn veiligheid, technical success en karakterisatie van CT-, MRI-, PET-CT en PET-MRI bevindingen na IRE om de waarde van deze beeldvormende technieken te onderzoeken voor de beoordeling van de ablatiezone en vroege detectie van lokale recidieven.

Onderzoeksopzet

Multicenter fase II cohortstudie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patienten met CRLM die geschikt is voor IRE worden geïncludeerd na bespreking in multidisciplinair overleg. Beperkte extrahepatische ziekte is geen contra-indicatie zolang alle laesies in opzet curatief behandeld kunnen worden. Na inclusie ondergaan patienten percutane of open IRE. Percutane procedures worden verricht onder CT-geleiding en/of echogeleiding. Open procedures worden verricht met intra-operatieve echo. Na correcte positionering van de elektroden wordt IRE verricht met ECG-monitoring (90 pulsen; pulslengte 90µs, 1200-1500 V/cm, 20-50Ampere, afstand tussen de elektroden 1.5-2.5cm, actieve tiplengte 2,0cm) tussen alle elektrodenparen (NanoKnife, AngioDynamics, Latham, NY, USA). Na de procedure worden additionele laesies geresecteerd of thermisch geablateerd in dezelfde sessie. Follow-up vindt plaats met PET-CT (inclusief ceCT) (en PET-MRI inclusief ceMRI in het VUmc).

Inschatting van belasting en risico

Preklinische en klinische studies tonen een laag complicatieprofiel vergeleken met andere lokale behandelingen in de lever. Vanwege het hoge voltage dat wordt gebruikt met IRE is er een klein risico op hartritmestoornissen, alhoewel sinds het gebruik van cardiale synchronisatie geen klinisch significante ritmestoornissen zijn gemeld (nu meer dan 1400 patiënten, inclusief 30 patiënten behandeld in de VU voor heterogene indicaties en participatie in de COLDFIRE-1 studie voor resectabele colorectale levermetastasen). Vanwege het niet-thermische behandelingseffect is IRE waarschijnlijk een veiligere optie die minder schade veroorzaakt aan nabijgelegen kwetsbare structuren. De NanoKnife is CE gemarkeerd en FDA geaccepteerd voor ablatie van van weke delen in mensen. Patiënten die akkoord gaan met studiedeelnamen ondergaan IRE van laesies die niet op een andere manier curatief te behandelen zijn. Zij ondergaan follow-up middels PET-CT (inclusief ceCT) (en PET-MRI inclusief ceMRI in het VUmc verricht op dezelfde dag) na 3,6,9 en 12 maanden. Additionele PET-MRI wordt gebruikt om de waarde ervan in de follow-up voor de detectie van lokale recidieven op te sporen in vergelijking met PET-CT en ceCT. In het geval van lokaal recidief zullen patienten opnieuw behandeld worden indien mogelijk met de meest passende therapie (re-IRE behoort tot de mogelijkheden).

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 moet maximaal 4 weken voorafgaand aan studie-inclusie verricht zijn. Personen komen in aanmerking als zij aan de volgende criteria voldoen:

- Histologisch of cytologisch bewezen primair coloncarcinoom;
- Eerder ondergane inductie-chemotherapie vanwege irresectabiliteit; geen intra-of extrahepatische ziekteprogressie onder inductiechemotherapie; OF
- Eerdere chemotherapie voor andere CRLM die zich nu presenteren met nieuwe CRLM die ongeschikt is/zijn voor resectie of thermische ablatie;
- Levermetastasen F-18-FDG PET avide en zichtbaar op ceCT, met een grootte van $\leq 3,5$ cm, ongeschikt voor resectie of thermische ablatie vanwege lokalisatie nabij een bloedvat of galweg;
- Leeftijd ≥ 18 jaar;

- ASA classificatie 0 - 3;
- Adequate beenmerg-, lever- en nierfunctie beoordeeld aan de hand van laboratoriumonderzoek verricht binnen 7 dagen voor definitieve inclusie;
 - o Hemoglobine ≥ 5.6 mmol/L;
 - o Leukocyten (WBC) $\geq 1,500/\text{mm}^3$;
 - o Trombocyten $\geq 100 \times 10^9/\text{l}$;
 - o Totaal bilirubine ≤ 1.5 keer de normaalwaarde (ULN);
 - o ALAT en ASAT ≤ 2.5 x normaalwaarde;
 - o Serum creatinine ≤ 1.5 x ULN of een klaring van >50 ml/min;
 - o Prothrombintijd of INR < 1.5 x ULN;
 - o Geactiveerde partiële thromboplastinetijd < 1.25 x ULN (therapeutische antistolling is toegestaan indien deze behandeling tijdig gestopt mag worden door de behandelend arts)
- Ondertekend informed consent-formulier

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

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

- Laesie $> 3,5$ cm;
- Voorgeschiedenis met epilepsie;
- Extrahepatische metastasen waardoor lokale therapie niet zinvol wordt geacht;
- Voorgeschiedenis met hartaandoening, te weten:
 - o Decompensatio cordis $>$ NYHA klasse 2;
 - o Recent coronarialijden (gedefinieerd als doorgemaakt myocardinfarct in de 6 maanden voorafgaand aan de screening);
 - o Hartritmestoornissen welke anti-aritmica vereisen danwel een pacemaker/ICD (beta blokkers zijn toegestaan);
- Ongecontroleerde hypertensie. Bloedruk moet $\leq 160/95$ mmHg zijn ten tijde van screening onder een stabiele antihypertensieve behandeling;
- Gecompromitteerde leverfunctie (bv tekenen van portale hypertensie, INR $> 1,5$ zonder anticoagulantia, ascites);
- Zwangeren of borstvoeding gevende vrouwen;
- Immunotherapie ≤ 6 weken voorafgaand aan de procedure;
- Chemotherapie ≤ 6 weken voorafgaand aan de procedure;
- Gebruik van anticonvulsiva of antiaritmica voor anti-epileptische of anti-aritmische therapie (buiten betablokkers);
- Allergie voor contrast media welke niet adequaat voorkomen kan worden met de standaard contrastallergiepreventie;
- 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 gestopt
(Verwachte) startdatum:	23-06-2014
Aantal proefpersonen:	50
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam:	Irreversibele elektroporatie met het NanoKnife-systeem
Registratie:	Geregistreerd voor gebruik zoals toegepast in onderzoek

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-06-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-01-2017
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	NL47818.029.14