

CROSSFIRE-trial: Een studie naar de werking van irreversibele elektroporatie in vergelijking met stereotactische bestraling bij patiënten met lokaal niet-operabel alvleesklierkanker

Gepubliceerd: 12-04-2016 Laatste bijgewerkt: 15-05-2024

Doel van het onderzoek: Het doel van dit onderzoek is om de effectiviteit van IRE ten opzichte van radiotherapie vast te stellen voor patiënten met niet-uitgezaaide, niet-chirurgisch-verwijderbare alvleesklierkanker. Op deze manier hoopt het...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON50215

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Behandeleffectiviteit van SABR vergeleken met IRE voor LAPC

Aandoening

- Exocriene pancreasaandoeningen
- Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

Lokaal niet-operabel alvleesklierkanker zonder uitzaaiingen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Radiologie & Nucleaire Geneeskunde

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Addressium, AngioDynamics

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Irreversibele elektroporatie (IRE), Lokaal uitgebreid pancreascarcinoom (LAPC), NanoKnife, Stereotactische ablatieve radiotherapie (SABR)

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt van de studie is effectiviteit in termen van overall survival.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomsten zijn progressie-vrije overleving, veiligheid / toxiciteit , kwaliteit van leven, immunomodulatie , tumormarker CA - 19.9 en (in) directe kosten voor beide behandeling-armen (kosten-batenanalyse).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Alvleesklierkanker is een verwoestende ziekte met een extreem slechte prognose die de afgelopen 40 jaar niet of nauwelijks verbeterd is.

Chirurgische verwijdering biedt de beste kans op langere overleving, maar slechts 15% van alle patiënten komt hiervoor in aanmerking en slechts bij een deel van die 15% is chirurgie succesvol. Voor patiënten met vergevorderde ziekte is op dit moment de enige behandeloptie chemo- en/of radiotherapie, maar helaas is de overlevingswinst teleurstellend. Voor patiënten met alvleesklierkanker waarbij de tumor niet chirurgisch verwijderbaar is door tumoringroei in grote vaten, is een veelbelovende behandeloptie *tumorablatie*. Vooral naar ablatietechnieken die gebruik maken van hitte is veel onderzoek gedaan. Jammer genoeg gaat thermische ablatie gepaard met een aanzienlijk risico op (ernstige) complicaties omdat niet alleen het tumorweefsel vernietigd wordt, maar ook het gezonde weefsel eromheen. Een tweede nadeel is de grotere kans op onvolledige vernietiging van tumoren vlakbij grote bloedvaten door het

zogenaamde heatsink-effect: het koelende effect van het stromende bloed op het omliggende weefsel, waardoor warmteverlies optreedt tijdens de ablatie en het tumorweefsel onvoldoende verhit wordt.

Een nieuwe ablatietechniek, die niet op hitte gebaseerd is, heet irreversibele elektroporatie (IRE). IRE is gebaseerd op het verstoren van het evenwicht in de cel door kort een zeer hoog voltage over de tumor aan te brengen. In theorie blijven hierdoor kwetsbare structuren zoals bloedvaten, galwegen en zenuwen gespaard. Daarnaast is er geen sprake van het heatsink-effect aangezien het werkingsmechanisme berust op elektrische energie. Verschillende studies onderschrijven de veiligheid en uitvoerbaarheid van IRE bij patiënten met lokale, niet-uitgezaaide, niet-chirurgisch-verwijderbare alvleesklierkanker. Een studie suggereert zelfs een verdubbeling van de overleving in vergelijking met de standaardbehandelingen. Tot op heden is er geen prospectieve, gerandomiseerde studie uitgevoerd naar de effectiviteit van IRE. Dit heeft geleid tot de ontwikkeling van een nieuwe, internationale studie: de CROSSFIRE-studie. Deze fase-II/III-studie is geïnitieerd om meer inzicht te verkrijgen in de effectiviteit van IRE in combinatie met chemotherapie, ten opzichte van radiotherapie met chemotherapie.

Daarnaast omvat de CROSSFIRE-studie ook een belangrijke nevenstudie, namelijk naar nieuwe mogelijkheden van ons immuunsysteem. Helaas worden alvleesklierkankercellen door het menselijk immuunsysteem niet herkend als *slecht* en worden dus niet opgeruimd door ons immuunsysteem. Dit is een van de redenen dat deze vorm van kanker zo agressief is en zo snel kan uitzaaien. Er zijn echter aanwijzingen dat het immuunsysteem door IRE de kwaadaardige cellen juist kan leren herkennen. Hierdoor zou er een immuunreactie op gang kunnen komen, gericht tegen de kankercellen.

Doel van het onderzoek

Doel van het onderzoek:

Het doel van dit onderzoek is om de effectiviteit van IRE ten opzichte van radiotherapie vast te stellen voor patiënten met niet-uitgezaaide, niet-chirurgisch-verwijderbare alvleesklierkanker. Op deze manier hoopt het onderzoeksteam bewijs te vinden voor een nieuwe behandeltechniek die een verbeterde overleving en kwaliteit van leven zou kunnen bieden aan een patiëntengroep met een zeer hoge morbiditeit en mortaliteit.

Onderzoeksopzet

De CROSSFIRE-studie is een multicenter, gerandomiseerde, prospectieve fase II/III effectiviteitsstudie. Deelnemende ziekenhuizen zijn Miami Miller School of Medicine (Miami, Florida, USA), Radboud Universitair Medisch Centrum (Nijmegen, Nederland), Amsterdam UMC, locaties AMC en VUmc (Amsterdam, Nederland). Patiënten met bewezen, niet operabele, alvleesklierkanker kunnen in aanmerking komen voor de studie als er geen sprake is van uitgezaaide ziekte en de tumor kleiner is dan 5cm. In totaal zullen 138 patiënten deelnemen aan de

studie, waarbij 69 patiënten behandeld zullen worden met IRE en 69 patiënten met radiotherapie. Alle patiënten worden zowel voor IRE als radiotherapie met 4 cycli chemotherapie (FOLFIRINOX) behandeld. Om de (mogelijke) immunorespons voor en na IRE / radiotherapie te kunnen vaststellen zullen er één dag voor de procedure, 14- en 80 dagen na de interventie bloed afgenomen worden. Op het moment dat de patiënt volledig hersteld is (minimaal 6 weken na de procedure) zal de chemotherapie voortgezet worden. Follow-up zal bestaan uit CT-scans en bloedtesten, om o.a. de tumormaker te vervolgen en om de (mogelijke) immunoreactie te onderzoeken. Daarnaast zal er ook gebruik worden gemaakt van vragenlijsten die speciaal ontwikkeld zijn om de kwaliteit van leven bij patiënten met alvleesklierkanker te meten. De tumor zal chirurgisch verwijderd worden als dit gedurende de follow-up mogelijk blijkt te zijn.

AMENDEMENT (14-05-2020):

De CROSSFIRE-studie is een single center, gerandomiseerde, prospectieve fase II/III effectiviteitsstudie. Deelnemend en uitvoerend ziekenhuis is Amsterdam UMC, locatie VUmc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Irreversibele elektroporatie (IRE) is een nieuwe, beeldgestuurde tumorablatietechniek waarvan het werkingsmechanisme primair gebaseerd is op een niet-thermische vorm van celdestructie. Het werkingsmechanisme berust op de toediening van meerdere hoog-voltage elektrische pulsen waardoor er gaatjes van 100-150 nanometer in de celmembranen ontstaan. Cellen verliezen hierdoor hun homeostatische eigenschappen en gaan in apoptose. Het > voornamelijk theoretische - voordeel ten opzichte van andere lokale ablatieve technieken is dat IRE selectief cellen vernietigt, waarbij de extracellulaire matrixstructuur intact blijft. Het anatomisch raamwerk, waar kwetsbare structuren zoals galwegen, bloedvaten, urinewegen en zenuwen hun vorm en stevigheid aan ontleen, blijft hierdoor gespaard waardoor tumoren die vlakbij deze structuren liggen veilig geableerd kunnen worden. Hoewel de langetermijnresultaten nog onbekend zijn, lijkt de toekomst van IRE veelbelovend.

Inschatting van belasting en risico

Wereldwijd zijn meer dan 5.000 mensen met verschillende vormen van kanker met IRE behandeld, waarvan naar schatting ongeveer 500 met niet-operabel alvleesklierkanker. Hoewel er bij eerdere onderzoeken relatief weinig complicaties zijn opgetreden, brengt de behandeling zeker risico's met zich mee. In sommige gevallen treedt tijdens de procedure een onregelmatige of vertraagde hartslag op. Dit wordt goed in de gaten gehouden door de anesthesist en zo nodig behandeld. Mogelijke complicaties die kunnen optreden bij het aanprikken van de tumor zijn een bloeding of een gaatje in een omliggend orgaan zoals de maag of de darm. Na de behandeling is er een kans op een ontsteking van de alvleesklier en op gallekkage.

In het VUmc hebben we eerst een studie gedaan waarin we de veiligheid van IRE

onderzochten bij 25 patiënten met alvleesklierkanker. Hieruit is gebleken dat de procedure relatief veilig is, maar bij een aantal patiënten zijn wel complicaties opgetreden. Deze complicaties hadden vooral betrekking op het maagdarmstelsel, zoals misselijkheid, overgeven, een vol gevoel, maagontledigingsstoornissen, diarree en buikpijn. Dit komt omdat de alvleesklier nauw verbonden is met de overgang van de maag naar de dunne darm, en door de behandeling is deze overgang tijdelijk meer geprikkeld. Ook speelt de alvleesklier een belangrijke rol bij de vertering, en omdat met de behandeling ook een deel gezond alvleesklierweefsel wordt vernietigd, kan dit (tijdelijk) leiden tot (verergering van) diarree. De complicaties konden in het algemeen goed verholpen worden.

Contactpersonen

Publiek

Selecteer

De Boelelaan 1118
Amsterdam 1081 HZ
NL

Wetenschappelijk

Selecteer

De Boelelaan 1118
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 2 weken voor aanvang van de studie verricht worden. Personen komen in aanmerking als zij aan de volgende criteria voldoen:

- Radiologische bevestiging van irresectabel pancreascarcinoom zonder metastasen op tenminste contrast-CT van thorax en abdomen, maximaal 2 weken voorafgaand aan de procedure;
- Maximale tumor diameter $\leq$ 5 cm;
- Histologische of cytologische bevestiging van pancreas adenocarcinoom;
- Minimum leeftijd: 18 jaar;
- WHO 0,1;
- Voldoende galdrainage in het geval van een galwegobstructie;
- Schriftelijk informed consent.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

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

- Resectabel pancreas adenocarcinoom zoals besproken in het multidisciplinaire hepatobiliair team;
- Stadium IV pancreascarcinoom;
- Trans-mucosale tumorinvasie in omliggend duodenum of maag;
- Epilepsie in de voorgeschiedenis;
- Cardiale voorgeschiedenis: decompensatie cordis $>$ NYHA klasse 2, recent coronairlijden (gedefinieerd als een myocardinfarct in de 6 maanden voorafgaand aan de screening), ventriculaire hartritmestoornissen welke anti-aritmica danwel een pacemaker vereisen;
- Ongecontroleerde hypertensie;
- Een verminderde leverfunctie (bv tekenen van portaal hypertensie, INR $>$ 1,5 zonder gebruik van antistollingsmiddelen, ascites);
- Ongecontroleerde infecties ($>$ graad 2 NCI-CTC versie 3.0);
- Zwangeren of vrouwen die borstvoeding geven;
- Immunotherapie voorafgaand aan de procedure;
- Radiotherapie voorafgaand aan studiedeelname;
- Elk geïmplanteerde stimulatie-apparaat;
- Elke conditie welke onstabiel is en welke de veiligheid van de deelnemer bedreigt of diens compliance in de studie;
- Contra-indicaties voor MRI

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Enkelblind
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	30-05-2016
Aantal proefpersonen:	75
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam:	Irreversibele elektroporatie (IRE); radiologische interventie
Registratie:	Geregistreerd voor gebruik zoals toegepast in onderzoek

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-04-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-01-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-07-2018

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-10-2020
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

ID: 22388

Bron: NTR

Titel:

In overige registers

Register	ID
ClinicalTrials.gov	NCT01939665
CCMO	NL55158.029.15
OMON	NL-OMON22388