

HOLmium radioembolizatie als adjuvante therapie bij Radiofrequentie Ablatie voor Early STage Hepatocellulair carcinoom (HORA EST HCC)

Gepubliceerd: 18-01-2018 Laatste bijgewerkt: 15-04-2024

Het doel is te bepalen welke dosis Ho-166 microsferen moeten worden toegediend om een bestralingsdosis van *120Gy te geven in het hyperemisch gebied rondom de geableerde tumor, i.e. target area. SPECT/CT en MRI worden gebruikt om de distributie van...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON50687

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

HORA EST HCC

Aandoening

- Lever- en galwegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
- Lever- en galwegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

hepatocellulair carcinoom, Lever kanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Subsidie verkregen van Health Holland en Maag Lever Darm Stichting via ZonMW PTO call, Covidien Medical, Quirem Medical

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Hepatocellulair carcinoom, Holmium, Radioembolisatie, Radiofrequentie Ablatie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Bepaling dosis Ho-166 microsferen welke moet worden toegediend om een bestralingsdosis van *120Gy te geven in het hyperemisch gebied rondom de geableerde tumor, i.e. target area

Secundaire uitkomstmaten

- * Toxiciteit van combinatie RFA met adjuvante segmentele radioembolisatie volgens CTCAE v4.0
- * Lokale tumor recurrence na 6 maanden geevalueerd middels multi-fase CT of dynamische MRI
- * Lokale tumor recurrence rate at 12 maanden geevalueerd middels multi-fase CT of dynamische MRI
- * Time-to-progression
- * Progressie vrije-overleving en totale overleving na 1 jaar
- * Kwaliteit van leven

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Leverkanker, ofwel hepatocellulair carcinoom (HCC), is de derde meest voorkomende oorzaak van kanker-gerelateerde sterfte in de wereld. De incidentie van HCC stijgt: in Europa zal de incidentie naar verwachting stijgen van 21.000

gevallen in 2008 naar 78.000 gevallen in 2020. De meeste patiënten met HCC hebben een onderliggende leverziekte (bijvoorbeeld virale hepatitis of alcohol-geïnduceerde hepatitis) en een slechte prognose. Volgens de Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) criteria wordt HCC verdeeld in 5 stadia op basis van de uitgebreidheid van de tumoren, de leverfunctie en de performance status van een patiënt. In de vroege stadia van de ziekte (BCLC very early en early stage) is curatieve behandeling mogelijk. Chirurgische resectie is de behandeling van eerste keurs bij BCLC early stage (solitaire tumor ≤ 2 cm of maximaal 3 tumoren van ≤ 3 cm elk).

Probleemstelling

Bij veel patiënten is resectie niet haalbaar als gevolg van contra-indicaties, zoals lever cirrose, gestoorde leverfunctie, co-morbiditeit of een ongunstige tumor locatie.

Radiofrequentie ablatie (RFA) is een minimaal invasief alternatief voor resectie. RFA veroorzaakt tumor necrose door lokale verhitting. Na plaatsing van een RFA naald in de tumor, wordt een snel alternerende wisselstroom aangebracht welke ionische cel agitatie en uiteindelijk verhitting veroorzaakt. De kans op complicaties is na RFA acht maal kleiner dan na chirurgische resectie en de duur van de ziekenhuisopname tweemaal korter. Bij een enkel HCC ≤ 2 cm is RFA even effectief als resectie. Bij grotere tumoren is de kans op een recidief na RFA echter groter. Volgens een systematische review, resulteert resectie in een tweemaal lagere kans op lokale progressie en een betere overleving.

Voorgestelde oplossing

Om de kans op een recidief na RFA te verlagen willen wij bestraling toevoegen als adjuvante therapie. Externe bestraling kan al bestralings-geïnduceerd leverfalen veroorzaken bij een dosis van 40 Gy, hetgeen doorgaans onvoldoende is voor inductie van tumor necrose. Radioembolizatie is een soort brachytherapy, waarbij via de leverslagader microsferen worden geïnjecteerd welke zijn geladen met een radionuclide. De microsferen nestelen zich in de tumor en veroorzaken zo intense lokale tumorbestraling met beperkte radiatie op het niet-tumoreuze leverweefsel. In onze studie wordt RFA gevolgd door radioembolizatie met ^{166}Ho (Ho-166). Er wordt maar een klein deel van de lever behandeld met inwendige bestraling. De lever kan worden opgedeeld in acht segmenten. Alleen het leversegment dat de geableerde tumor bevat wordt met radioembolisatie wordt behandeld, i.e. segmentele radioembolizatie. De meeste recidieven na RFA ontstaan aan de rand van de geableerde tumor. RFA veroorzaakt versterkte doorbloeding, hyperemie, rondom de ablatiezone. Wanneer radioembolizatie wordt verricht kort na RFA, kan deze hyperemie worden benut om microsferen preferentieel te laten stromen naar de zone rondom de ablatieholte. Ho-166 microsferen lenen zich bij uitstek voor deze studie naar RFA met aanvullende segmentele radioembolizatie, omdat deze zichtbaar zijn op zowel magnetic resonance imaging (MRI) als single-photon emission computed tomography with integrated computed tomography (SPECT/CT)

Met de combinatie van RFA met adjuvante segmentele radioembolizatie wordt beoogd een behandeling te ontwikkelen die even effectief is als chirurgie, maar geassocieerd is met een veel lager complicatierisico en kortere herstelperiode. Patiënten die niet in aanmerking komen voor resectie wordt zo een betere kans op genezing gegeven. Voor patiënten waarbij een operatie wel mogelijk is komt er een minimaal invasief alternatief beschikbaar waarbij de kwaliteit van leven veel minder in het geding is dan bij een operatie.

Doel van het onderzoek

Het doel is te bepalen welke dosis Ho-166 microsferen moeten worden toegediend om een bestralingsdosis van *120Gy te geven in het hyperemisch gebied rondom de geableerde tumor, i.e. target area. SPECT/CT en MRI worden gebruikt om de distributie van microsferen te analyseren in het behandelde segment, i.e. treatment area. De hypothese is dat microsferen preferentieel stromen naar de hyperemische zone rondom de ablatie en dat derhalve een target area dosis van *120Gy kan worden bereikt met een lagere treatment area dosis. Technisch succes is gedefinieerd als een radiatie dosis van *120Gy op de target area.

Onderzoeksopzet

Multi-center, dose-finding studie. De studie maakt gebruik van een dosisescalatie model, waarbij opeenvolgende cohorten van 3 patiënten worden behandeld met een bestralingsdosis op de treatment area van achtereenvolgens 60 Gy, 90 Gy en 120Gy. Als bij de 3 patiënten in een cohort een bestraling wordt bereikt op het target area van *120Gy, wordt het cohort uitgebreid tot totaal maximaal 10 patiënten. In totaal worden minimaal 10 en maximaal 30 patiënten geïncludeerd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Aan de standaard RFA behandeling wordt super-selectieve radio-embolisatie genoemd. Radioembolisatie bestaat uit twee delen: Deel 1. Transarteriele katheterisatie arterie hepatica via transfemorale route. Middels angiografie en cone-beam computed tomografie wordt de vascularisatie in beeld gebracht van het leversegment waarin de ablatieholte zich bevindt. Indien risico bestaat dat microsferen zouden kunnen weglekken naar de maag of darmen, kan embolisatie noodzakelijk zijn van arterie hepatica takken zoals de arterie gastroduodenale of gastrica dextra. Aangezien de toediening van microsferen super-selectief (i.e. segmenteel) zal gebeuren, is dit waarschijnlijk zelden nodig. Vervolgens wordt Tc99m-macroaggregated albumine geïnjecteerd. Tc99m-MAA partikels hebben een vergelijkbare grootte als Ho-166 microsferen. De depositie van Tc99m-MAA voorspelt derhalve de verdeling van microsferen. Aansluitend aan de angiografie wordt een SPECT-CT gemaakt om de verdeling van Tc99m-MAA te visualiseren. Deel 2. Deel 2 betreft de behandeling met Ho-166 microsferen. Op de dag voorafgaand aan de behandeling ondergaan patiënten een MRI van de lever. Voor de behandeling wordt wederom de arterie hepatica gekatheteriseerd via een transfemorale route. De katheter wordt gepositioneerd op dezelfde plaats als ten

tijde van de Tc99m-MAA injectie. Vervolgens worden de Ho-166 microsferen geïnjecteerd. Na de behandeling worden een SPECT/CT en MRI vervaardigd om de depositie van Ho-166 microsferen te visualiseren en dosimetrische berekeningen uit te voeren.

Inschatting van belasting en risico

De ziekenhuisopname vormt de belangrijkste belasting. Patiënten dienen een extra opname transarteriële angiografie, SPECT/CT en MRI te ondergaan. Transarteriële angiografie gaat gepaard met een (beperkt) risico op punctieplaatsbloedingen. De kans op ernstige bestralingsschade van de lever of andere organen wordt zeer klein geacht omdat Ho-166 microsferen super-selectief worden toegediend. De follow-up momenten komen overeen met reguliere follow-up na RFA.

Contactpersonen

Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2300 RC
NL

Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2300 RC
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)

- * Informed consent
- * Leeftijd > 18 jaar
- * Solitaire HCC lesie met diameter * 2-5cm of drie lesies van elk max. 3 cm (in 1 leverkwab)
- * HCC diagnose op basis van histologie of non-invasieve beeldvorming volgens EORTC-EASL richtlijnen
- * Child Pugh A of B * 7
- * ECOG performance status * 2
- * Bilirubine < 2mg/dL
- * ASAT < 5x bovenste limiet van normaal
- * ALAT < 5x bovenste limiet van normaal
- * Thrombocyten * $50 \times 10^9/L$

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Tumor locatie welke RFA onmogelijk maakt
- * Treatment area >50% van total liver volume, gebaseerd op CBCT beelden
- * Vasculaire tumor invasie of extrahepatische metastasen
- * Trombose hoofdstam vena porta
- * Hemihepatectomie
- * Ernstige comorbiditeit (i.e. cardiovasculair lijden, diabetes met nephropathie, actieve infecties)
- * Niet corrigeerbare stollingsstoornis
- * Grote arterio-portoveneuze shunt
- * Eerdere radiotherapie op de lever
- * Chirurgischel hepatico-enterostomie
- * Lever resectie met plaatsing chirurgische clips die artefact en kunnen veroorzaken op MRI
- * Mentale retardatie/ wilsonbekwaamheid
- * Zwangerschap, inadequate anticonceptie
- * Berekende long dosis >30Gy
- * Creatinine clearance < 30 ml/min

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 27-07-2018

Aantal proefpersonen: 30

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam: Quirem Spheres

Registratie: Geregistreerd voor ander gebruik dan zoals toegepast in onderzoek

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-01-2018

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-03-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 07-01-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 09-12-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 17-07-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 15-01-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

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

Ander register
CCMO

ID

ClinicalTrials.gov
NL61926.058.17

Resultaten

Einddatum onderzoek: 15-03-2021

Totaal aantal deelnemers: 20