

DRAGON 2 - een internationaal multicenter gerandomiseerde studie waarin gecombineerde vena Porta en Vena Hepatica embolisatie wordt vergeleken met enkel Vena Porta Embolisatie (PVE) in patiënten met Colorectale levermetastasen (CRLM) een een kleine restlever (FLR)

Gepubliceerd: 06-09-2022 Laatste bijgewerkt: 22-02-2025

We kiezen er in dit onderzoek voor om te kijken naar twee primaire uitkomsten. Op de korte termijn willen we percentage patiënten dat uiteindelijk een operatie kan ondergaan vergelijken tussen de twee groepen. Op de lange termijn willen we kijken of...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON51713

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

De gerandomiseerde DRAGON 2 trial

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

(endel)darmkanker lever uitzaaiingen, Colorectale Levermetastasen (CRLM)

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

Overige ondersteuning: Abbott, Guerbet, KWF; daarnaast zijn wij in overleg met Abbott laboratories; Guerbet en de NIHR.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Colorectale levermetastasen (CRLM), Gecombineerde Vena Porta en Vena Hepatica Embolisatie (PVE/HVE), Hypertrofie, Toekomstige restlever (FLR)

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair eindpunt (opgesplitst):

- 5-jaars algehele overleving
- Toekomstig restlever gereed voor resectie binnen 3 weken (op basis van levervolume)

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

- Kinetische groei en volume van de toekomstige restlever
- Toename van de toekomstige restlever-functie (LiMax, ICG-klaring, hepatobiliaire scintigrafie, MRI-functie)
- VAS pijnscore (na embolisatie en resectie)
- Tijd tot voldoende toekomstige restlever-volume
- Succespercentage van embolisatie
- Tijd tussen interventie en resectie

- Complicaties na embolisatie (voorafgaand aan chirurgie)
- Duur van de operatie
- Postoperatieve complicaties binnen 90 dagen
- Sterfte binnen 90 dagen na embolisatie en resectie
- 1-jaar overleving en kankervrije overleving
- Aantal oncologische interventies (bijvoorbeeld: resecties, ablaties, SIRT, systemische therapie, enzovoort).
- Kwaliteit van leven
- Economische evaluatie
- enzovoort

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Uitgebreide lever resecties zijn nodig om primair niet-reseceerbare colorectale levermetastasen (CRLM) te kunnen reseceren. Deze uitgebreide lever resecties worden alleen uitgevoerd wanneer het volume van de toekomstig lever restant (FLR) tenminste 30% van het totale lever volume omvat (zonder het tumorvolume). Wanneer de FLR-volume kleiner is dan 30% is inductie van leverhypertrofie noodzakelijk om post hepatectomie leverfalen (PHLF) te voorkomen. Op dit moment is Portaal Vene Embolisatie (PVE) de gouden standaard om deze inductie van leverhypertrofie in de FLR te bewerkstelligen. Desalniettemin kan 30% van de bovengenoemde patiënten na PVE geen resectie ondergaan wegens onvoldoende leverhypertrofie of tumorprogressie.

De trage en vaak onvoldoende groei van de FLR na PVE is te verklaren door de formatie van portale collateralen. Door deze collateralen vindt het portale bloed binnen een week een weg van de toekomstige restlever naar de geëmboliseerde kant van de lever. Dit belemmert de groei van de toekomstige restlever. Associated liver partition and portal vein ligation (ALPPS) is uitgevonden met als doel deze collateraal vorming tegen te gaan en zodoende de FLR-hypertrofie te versterken. Tijdens de eerste ALPPS-procedure vindt ligatie van de V. Porta en transectie van het lever parenchym plaats. De transectie van het lever parenchym maakt collateraal vorming onmogelijk. ALPPS zorgde

inderdaad voor snellere FLR-hypertrofie en een hogere operatiekans in deze patiëntenpopulatie. Helaas ging ALPPS, doordat er twee grote chirurgische procedures snel na elkaar plaatsvonden, ook gepaard met een hogere mortaliteit en morbiditeit. Om deze reden is de zoektocht naar een ideale procedure zonder extra risico's doorgegaan.

Recent gepubliceerde studies, zoals de retrospectieve DRAGON 0 analyse, lieten zien dat gecombineerde Vena Porta en Vena Hepatica Embolizatie (PVE/HVE) meer en snellere groei van de restlever induceert. Naast het emboliseren van de hoofdtak van de vena Portae (aanvoer van bloed) worden er in PVE/HVE ook één of twee takken van vena Hepatica (afvoer van bloed) geëmboliseerd. Door de aanvullende Vena Hepatica embolisatie neemt de druk in de geëmboliseerde zijde toe waardoor er geen/minder portale collateralen worden gevormd zoals na PVE wordt gezien.

Doel van het onderzoek

We kiezen er in dit onderzoek voor om te kijken naar twee primaire uitkomsten. Op de korte termijn willen we percentage patiënten dat uiteindelijk een operatie kan ondergaan vergelijken tussen de twee groepen. Op de lange termijn willen we kijken of er een verschil te vinden is in overleving.

Naast de primaire vraagstukken hebben we ook nog tientallen secundaire vraagstukken. Hier volgen een aantal van deze vragen: Is er een verschil in kwaliteit van leven tussen de groepen, is er een verschil in tijd tussen de interventie en de resectie tussen de groepen, is er een verschil in de uiteindelijke operatie (wat betreft duur, bloedverlies, e.d.) en ook willen we een economische vergelijking aan de trial koppelen.

Onderzoeksopzet

Een internationale multicenter gerandomiseerde studie (ongeveer 40 centra) waarin patiënten zullen worden gerandomiseerd (1:1) in centrum-gestratificeerde blokken over twee armen; namelijk gecombineerde PVE/HVE (interventiegroep) en enkel PVE (controlegroep). In totaal zullen 348 patiënten worden geïnccludeerd (n=174 patiënten per arm)

Onderzoeksproduct en/of interventie

De studie interventie is gecombineerde poort en leverader embolisatie (combined Portal and Hepatic Vein Embolization (PVE/HVE)). Tijdens deze procedure wordt, in tegenstelling tot de gouden standaard poortader embolisatie, ook de vena hepatica (afvoerend vat) dichtgemaakt middels een of meerdere plugs. Hiermee wordt gepoogd extra groei van de toekomstige restlever te induceren.

Inschatting van belasting en risico

Gebaseerd op de huidige beschikbare literatuur is de uitvoering van PVE/HVE volkomen veilig waarbij er niet vaker complicaties optraden t.o.v. de gouden standaard PVE. Theoretisch is er door de HVE in PVE/HVE een kans op locale (bij de aanprikplaats in de hals of lies) bloeding, ontsteking of plugmigratie in de leverader, echter is dit nog niet in de literatuur beschreven en ook wij hebben dit nog nooit gezien.

De procedure PVE/HVE duurt dubbel zo lang als de PVE procedure. Tijdens de procedures wordt doorlichting met röntgenstraling gebruikt. t.o.v. PVE is de stralingsbelasting voor de patiënt dan ook ongeveer dubbel zo hoog (32mSv t.o.v. 16 mSv). Dit is echter goedgekeurd door de commissie stralingsbescherming van het MUMC+.

M.b.t. de belasting:

de reguliere zorg wordt gevolgd in deze trial, echter wordt de patiënt in het eerste jaar gevraagd om 5x een kwaliteit van leven formulier in te vullen.

Contactpersonen

Publiek

Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

P. Debyelaan 25
Maastricht 6229 HX
NL

Wetenschappelijk

Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

P. Debyelaan 25
Maastricht 6229 HX
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)

- Patiënten met primair niet te receseren CRLM en een toekomstige restlever van <30% (of <40% in door chemotherapie beschadigde levers)
- Patiënten waarin de primaire (endel)darmtumor nog niet is verwijderd mogen geïnc
- Patiënten met te behandelen long- en/of brein metastasen mogen geïnc
- worden mits een brief over de behandelbaarheid van het locale MDO als bewijs kan fungeren.
- >18 jaar
- Alle geslachten
- Patiënt moet de trial en het informed consent formulier begrijpen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Zwangere of borstvoeding gevende vrouwen
- Pre menopauzale vrouwen zonder anti conceptiva.
- Patiënten met andere typen leverkanker
- Patiënten met levercirrose, met of zonder portale hypertensie.
- Progressie van ziekte volgens de RECIST criteria na cytoreductieve chemotherapie
- Complete respons na neo adjuvante chemotherapie
- Stadiëring CT en (indien nodig) CT/MRI brein laten niet receseerbare metastasen buiten de lever

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel: Parallel

Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	19-04-2023
Aantal proefpersonen:	75
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-09-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

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	NL80303.068.22