

Behandeling van leveruitzaaiingen van darmkanker met chemotherapie via het infuus en chemotherapie direct in de lever met een chemopomp.

Gepubliceerd: 10-07-2020 Laatste bijgewerkt: 30-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-515525-28-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Het doel van deze studie is om de haalbaarheid van HAIP-chemotherapie (floxuridine) vast te stellen in combinatie met standaard...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON55263

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PUMP-IT

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

colorectaal adenocarcinoom, darmkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Overige ondersteuning: Medische hulpmiddelen industrie.,Tricumed Medizintechnik GmbH

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Floxuridine, FOLFIRI, FOLFOX, hepatische arteriële infusie pomp

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire doel van de studie is de haalbaarheid van de HAIP-chemotherapie en de gelijktijdige systemische chemotherapie. We definiëren deze combinatie haalbaar als ten minste 70% van de geïnccludeerde patiënten die voor een operatie zijn gepland, kunnen worden behandeld met ten minste 2 cycli HAIP-chemotherapie gecombineerd met systemische chemotherapie.

Secundaire uitkomstmaten

- Veiligheid (chirurgische complicaties en chemotherapie-toxiciteit).
- Responspercentages.
- Progressievrije overleving (PFS).
- Totale overleving (OS).
- Conversieratio's.
- Kwaliteit van leven (QOL).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De huidige behandeling van inoperabele colorectale levermetastasen (CRLM) omvat opeenvolgende lijnen van systemische (chemo) therapie gericht op het omzetten van de CRLM van een inoperabele in een resecteerbare of lokaal behandelbare toestand om de overleving te verlengen. Conversiepercentages van moderne eerstelijns systemische chemotherapeutische behandelingen, zoals beschreven in meerdere retrospectieve studies met zeer geselecteerde patiënten, worden

waargenomen bij 10-76% van de patiënten, wat resulteert in een 5-jaarsoverleving van 33-43% na conversie. Patiënten met progressieve ziekte bij eerstelijnsbehandeling krijgen tweedelijns systemische therapie aangeboden. Conversie tijdens tweedelijns systemische therapie is zeldzaam en wordt beschreven bij slechts 7-13,5% van de patiënten. Deze patiënten hebben een slechte prognose met een mediane OS van ongeveer 10-15 maanden. De totale overleving (OS) van patiënten die lokale conversie ondergaan na conversie bij tweedelijns systemische therapie is echter vergelijkbaar met wat wordt waargenomen na conversie bij eerstelijns systemische therapie.

Hepatische arteriële infusiepomp (HAIP) kan de CRLM een hoge dosis regionale chemotherapie toedienen met behulp van hun unieke arteriële bloedtoevoer. Floxuridine (FUDR) wordt gebruikt voor HAIP-chemotherapie vanwege de voordelen van een halfwaardetijd van tien minuten, een first-pass-effect van 95% en een hoge intrahepatische dosering, wat resulteert in een verhoogde leverblootstelling met een factor 400, met minimale systemische blootstelling (bijv. Complicaties). Deze specifieke eigenschappen van HAIP-chemotherapie maken het mogelijk om een hoge dosis lokale HAIP-therapie te combineren met systemische standaardtherapie.

Verschillende enkelvoudige centrumstudies van het Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) (New York, VS) hebben hoge responspercentages aangetoond met HAIP-chemotherapie in combinatie met systemische therapie voor inoperabele CRLM. Conversie naar resectie van de aanvankelijk inoperabele CRLM is waargenomen bij tot 57% van de chemo-naïeve patiënten en bij 20% -38% van de patiënten met eerdere systemische therapie behandeld met de combinatie van HAIP en systemische therapie. Ongeacht de conversie resulteerde de gecombineerde therapie in een mediane OS van 50,8-76,6 maanden en een 5-jaars OS van 51,9% voor chemienaïeve patiënten. De mediane en 5-jaars OS waren respectievelijk 27,7-35 maanden en 27,9% voor patiënten die eerder met systemische therapie waren behandeld.

Hoewel deze resultaten indrukwekkend zijn, komen ze uit één centrum en zijn ze nog niet elders bevestigd. De belangrijkste redenen waren het ontbreken van een vergunning voor het in de handel brengen van FUDR in Europa, is de technisch uitdagende chirurgische procedure van HAIP-implantatie en de noodzaak van strikte monitoring en specifiek beheer van HAIP-chemotherapie, waarvoor een zeer bekwaam multidisciplinair behandelteam nodig was.

Een studie naar gecombineerde behandeling is nodig om de haalbaarheid in een multicenter setting buiten MSKCC te bewijzen voordat een multicenter gerandomiseerde fase III studie in Nederland kan worden gestart.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-515525-28-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Het doel van deze studie is om de haalbaarheid van HAIP-chemotherapie (floxuridine) vast te stellen in combinatie met standaard systemische chemotherapie bestaande uit FOLFOX of FOLFIRI.

Onderzoeksopzet

Multicenter, open label, interventie, haalbaarheidsstudie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Chirurgische implantatie van HAIP gevolgd door toediening van intra-arteriële floxuridine (chemotherapie van HAIP) aan de lever met gelijktijdige standaard systemische FOLFOX (5-FU, leucovorine en oxaliplatine) of FOLFIRI (5-FU, leucovorine en irinotecan).

Inschatting van belasting en risico

HAIP (chemotherapie) wordt toegevoegd aan de standaardbehandeling voor systemische behandeling. Voorafgaand aan HAIP-implantatie zal een CT-angiografie worden uitgevoerd om een toereikende vasculaire anatomie van de lever te bepalen wanneer dit niet kan worden geconcludeerd uit eerdere beeldvorming. De HAIP wordt chirurgisch geïmplanteed en de galblaas wordt tijdens deze procedure verwijderd. Chirurgische complicaties die verband houden met HAIP-implantatie zijn zeldzaam (<10%) en omvatten hepatische arteriële trombose, HAIP-pocketinfectie en arteriële bloeding op de plaats van het inbrengen van de arteriële katheter. Voorafgaand aan de eerste toediening van HAIP-chemotherapie, zal een technetium-99m-gelabelde macro-geaggregeerde albumine-nucleaire geneeskunde-scan (99mTc-MAA-scintigrafie) met of zonder CT-angiografie worden uitgevoerd om bilobaire leverperfusie te bevestigen en om extrahepatische perfusie uit te sluiten. De effectieve dosis van de 99mTc-MAA-scintigrafie en de CT-angiografie zijn respectievelijk 3-4 mSv en 15 mSv. Een diagnostische CT van de buik is ongeveer 15 mSv.

Patiënten zullen doorgaan met HAIP-chemotherapie in combinatie met standaard systemische chemotherapie. Toediening van HAIP-chemotherapie wordt op dezelfde dag gepland als systemische toediening van chemotherapie.

HAIP-chemotherapie-toxiciteiten omvatten zweerziekte en gal sclerose, die beide grotendeels kunnen worden vermeden door beeldvorming voorafgaand aan de behandeling, bewaking van levertesten en vroege FUDR-dosisaanpassingen. Systemische bijwerkingen van HAIP-chemotherapie zijn zeldzaam (<1%) en daarom geschikt voor combinatie met systemische behandeling.

Systemische chemotherapie kan worden voortgezet na stopzetting van de HAIP-chemotherapie. Na stopzetting van de chemotherapie met HAIP kan de pomp, indien gewenst door de patiënt, operatief worden verwijderd met een eenvoudige procedure, maar de bevestigde katheter in de leverslagader zal ter plaatse blijven. Follow-up na chemotherapie met HAIP is vergelijkbaar met de

standaardbehandeling. Na de conversie naar resectie zal het standaard follow-up protocol voor postoperatieve patiënten na leverchirurgie gevolgd worden. Deze follow-up is onafhankelijk van het aantal cycli FUDR.

Contactpersonen

Publiek

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Plesmanlaan 121
Amsterdam 1066 CX
NL

Wetenschappelijk

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Plesmanlaan 121
Amsterdam 1066 CX
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)

- Leeftijd ≥ 18 jaar.
- ECOG-performance status 0 of 1.

- Levensverwachting van minimaal 12 weken.
- Histologisch bevestigde colorectaal adenocarcinoom.
- Indicatie voor eerste- of tweedelijns systemische therapie, bevestigd in een multidisciplinaire bijeenkomst.
- Mogelijk resectabele levermetastasen (d.w.z. inoperabel en vooraf resectabele levermetastasen met indicatie voor neoadjuvante systemische therapie), bevestigd in een multidisciplinaire bijeenkomst en radiologisch op (PET) CT-thorax / buik en / of MRI verkregen ≤ 4 weken voorafgaand aan registratie.
- Plaatsing van een katheter voor HAIP-chemotherapie is technisch mogelijk bevestigd in de multidisciplinaire leverbijeenkomst op basis van beeldvorming met adequate arteriële fase. De standaardplaats voor het inbrengen van de katheter is de gastroduodenale slagader (GDA). Afwijkende leverslagaders zijn geen contra-indicatie voor implantatie van de katheter. De GDA moet ten minste één tak naar de lever hebben, afwijkende leverslagaders moeten worden geligeerd om kruisperfusie naar de gehele lever mogelijk te maken via intrahepatische shunts.
- Indicatie en geschiktheid voor buikchirurgie bevestigd tijdens een multidisciplinaire bijeenkomst, bijv. primaire tumorresectie, stoma-revisie / -omkering en diagnostische chirurgie.
- In geval van primaire tumor in situ: tumor moet (potentieel) resecteerbaar zijn, bevestigd in een multidisciplinaire bijeenkomst.
- Adequate beenmerg-, lever- en nierfunctie zoals beoordeeld door laboratoriumvereisten die moeten worden uitgevoerd binnen 15 dagen voorafgaand aan opname.
 - Hb ≥ 5.5 mmol/L
 - Absoluut aantal neutrofielen (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9 / L$
 - Trombocyten $\geq 100 \times 10^9/L$
 - totale bilirubine < 1.5 mg/dL
 - ASAT $\leq 5 \times$ maal de bovengrens van de normaalwaarden (ULN)
 - ALAT $\leq 5 \times$ ULN
 - Alkalische fosfatase $\leq 5 \times$ ULN
 - (geschatte) glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) > 45 ml / min.
- Vóór patiëntregistratie moet schriftelijke geïnformeerde toestemming (written informed consent) worden gegeven en ondertekend in overeenstemming met ICH-GCP en nationale / lokale voorschriften.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Extrahepatische metastasen. Bevestigd op CT thorax / buik verkregen ≤ 4 weken voorafgaand aan registratie. Patiënten met kleine (≤ 1 cm) extrahepatische laesies die niet duidelijk verdacht zijn van metastasen komen in aanmerking.
- Bestraling, resectie (anders dan biopsie) of ablatie van de lever.
- Tweede primaire maligniteit behalve in situ carcinoom van de baarmoederhals of de blaas, adequaat behandelde niet-melanoom huidkanker of blaascarcinomen,

prostaatkanker Gleason Score $\leq 3 + 3 = 6$ of andere maligniteit die minstens 5 jaar eerder is behandeld zonder bewijs van recidief.

- DPD-deficiëntie.

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:	10-09-2020
Aantal proefpersonen:	31
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam:	Implanteerbare (hepatische) arteriële infusie pomp
Registratie:	Geregistreerd voor ander gebruik dan zoals toegepast in onderzoek
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	5-fluoro-uracil
Generieke naam:	5-fluoro-uracil
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	FUDR
Generieke naam:	Floxuridine
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Irinotecan

Generieke naam:	Irinotecan
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Leucovorin
Generieke naam:	Folinezuur
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Oxaliplatin
Generieke naam:	Oxaliplatin
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-07-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-09-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-09-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-10-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-10-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-05-2021

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec

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
CTIS	CTIS2024-515525-28-00
EudraCT	EUCTR2019-003260-44-NL
CCMO	NL70112.031.19