

MR-HIFU voor de lokale behandeling van borstkanker met uitzaaiingen (de i-GO studie): Temperatuurgevoelige chemotherapie(doxorubicine liposomen) gecombineerd met MRI-geleide opwarming (High Intensity Focused Ultrasound). Behandeling van borstkanker door middel van temperatuurgevoelige nanodeeltjes met chemotherapie in combinatie met lokale verwarming van de tumor

Gepubliceerd: 11-12-2018 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Het primaire doel is het bepalen van de veiligheid, verdraagbaarheid en haalbaarheid van MR-HIFU hyperthermie + ThermoDox voor de lokale behandeling van de primaire tumor bij gemetastaseerde borstkanker. Als secundair doel kijken we naar de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Borstneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd (incl. tepel)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON55517

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

i-GO studie

Aandoening

- Borstneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd (incl. tepel)

Synoniemen aandoening

stadium IV borstkanker, uitgezaaide borstkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: KWF;project VoltaValo (CTMM);project HIFU-chem (CTMM);Vrienden van het UMC

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: doxorubicine, gefocuseerd ultrageluid, hyperthermie, temperatuurgevoelige nanodeeltjes

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Veiligheid, verdraagbaarheid en haalbaarheid van de behandeling met MR-HIFU

hyperthermie + ThermoDox (+ cyclofosfamide) behandeling voor de lokale

behandeling van de primaire tumor bij gemetastaseerde borstkanker.

Primaire eindpunten:

Veiligheid en verdraagbaarheid:

- incidentie en ernst van bijwerkingen (AE's en SAE's)
- incidentie van dosis-beperkende toxiciteit (DLT), systemisch en locoregionaal
- Noodzaak tot dosisaanpassing, uitstel en voortijdig staken van behandeling
- Ernst van post-procedurele pijn
- Patient-gerapporteerde verdraagbaarheid (vragenlijsten)

- cardiotoxiciteit (linker ventrikel ejectiefractie bepaling en ECG afwijkingen)

Haalbaarheid:

- Het aantal cycli dat voldoende hyperthermie is bereikt, namelijk meer dan 30 minuten op 40-42 graden Celsius
- het aantal voltooide cycli van de combinatie MR-HIFU hyperthermie en ThermoDox.
- evaluatie van MR thermometrie data en gebruikte vermogens tijdens de MR-HIFU behandeling
- totale duur van de studieprocedures

Secundaire uitkomstmaten

Effectiviteit:

- radiologische objectieve respons van de afstandsmetastasen en de primaire borsttumor

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Verbetering van de systemische behandeling heeft geleid tot verbeterde totale overleving bij patiënten met uitgezaaide borstkanker (1). Resultaten van diverse wetenschappelijke studies suggereren dat door optimale loco-regionale controle te verkrijgen (met optimale behandeling van de primaire borsttumor), de totale overleving bij patiënten met gemetastaseerde ziekte verder verbeterd kan worden (2,3). Pre-operatieve chemotherapie kan bij uitgezaaide borstkanker gebruikt worden om radicale verwijdering van de tumor mogelijk te maken, terwijl tegelijkertijd controle over reeds aanwezige metastasen wordt bereikt. Het doxorubicine en cyclofosfamide (AC-) regime is bekend in zowel de (neo-) adjuvante setting als bij gemetastaseerde borstkanker. In de palliatieve setting wordt tegenwoordig vaker gekozen voor sequentiële monotherapie, waaronder doxorubicine monotherapie. Momenteel wordt optimale lokale

behandeling van de tumor middels hoog gedoseerde doxorubicine gehinderd door ongewenste systemische effecten. Ons doel is daarom om de doxorubicine depositie in de primaire tumor te verhogen, zonder de systemische effectiviteit of toxiciteit te beïnvloeden, door lyso-thermosensitive liposomal doxorubicine (LTLD, ThermoDox) te combineren met milde lokale hyperthermie, geïnduceerd door Magnetische Resonantie geleide Hoge Intensiteits geFocuseerd Ultrageluid (MRHIFU). Wanneer ThermoDox wordt verwarmd tot 40-43°C komt er ter plaatse binnen enkele seconden een hoge concentratie doxorubicine vrij(4-6). In de afwezigheid van hyperthermie leidt ThermoDox tot een biodistributie en antitumor effectiviteit vergelijkbaar aan die van conventionele doxorubicine. MR-HIFU maakt gecontroleerd opwarmen van diep-liggende tumoren mogelijk. Onze hypothese is dat ThermoDox gecombineerd met MR-HIFU geïnduceerde hyperthermie veilig doxorubicine kan vervangen in het AC-regime of bij doxorubicine monotherapie voor gemetastaseerde borstkanker.

Referenties:

1. Sundquist, 2017, the Breast; 2. Khan 2016, Sem Rad Onc; 3. Headon, 2016, Mol Clin Oncology; 4. Kong, 2000, Cancer Res; 5. Ranjan, 2012, JCR; 6 .Staruch, 2012, Int J Hyperthermia

Doel van het onderzoek

Het primaire doel is het bepalen van de veiligheid, verdraagbaarheid en haalbaarheid van MR-HIFU hyperthermie + ThermoDox voor de lokale behandeling van de primaire tumor bij gemetastaseerde borstkanker.

Als secundair doel kijken we naar de effectiviteit van de behandeling, op basis van radiologisch objectieve respons van de afstandsmetastasen en de primaire borsttumor

Onderzoeksopzet

Een enkel-armige, niet-gerandomiseerde, fase I haalbaarheidsstudie in 6 of 12 patiënten

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten met gemetastaseerde borstkanker krijgen eerst de baseline-onderzoeken om hun geschiktheid voor het onderzoek te bepalen. Vervolgens ontvangen ze een maximum van zes cycli van het volgende schema met intervallen van drie weken: * 50mg/m² ThermoDox gedurende 30 minuten via intraveneuze infusie tijdens 60 minuten MR-HIFU hyperthermie behandeling tot 40-42°C in de primaire tumor, onder procedurele sedatie en analgesie (PSA) Wanneer de streeftemperatuur van 40-42°C in de tumor bereikt is, zal de ThermoDox infusie 1 minuut later beginnen. Indien MR-HIFU deze streeftemperatuur niet kan bereiken, zal conventionele doxorubicine gebruikt worden in plaats van ThermoDox. In het geval van combinatie met cyclofosfamide (AC-regime): * 600mg/m² Cyclofosfamide conform de

standaard behandeling in het AC-regime.

Inschatting van belasting en risico

Mogelijke voordeel van deelname aan de studiebehandeling betreft een verhoogde kans om de primaire tumor in de borst volledig te behandelen bij patiënten met bij presentatie reeds uitzaaiingen van borstkanker. Door de lokale controle van de primaire borsttumor te verbeteren verwachten we een verbetering van progressie-vrije en totale overleving. Het grootste risico is dat het vervangen van vrije doxorubicine door lyso-thermosensitieve liposomale doxorubicine (LTLD, ThermoDox) en milde locale hyperthermie de controle van afstandsmetastasen zou kunnen verminderen. In eerdere studies toonde 7 van de 29 (24%) sterk-voorbehandelde patiënten die alleen LTLD en milde locale hyperthermie kregen progressie buiten het verhitte behandelveld.

Onze hypothese is dat dit risico beperkt wordt door de volgende punten: a. Bij deze studie wordt er geen gebruik gemaakt van oppervlakkige hyperthermie maar van hyperthermie geïnduceerd door de MR-HIFU waarbij we tijdens de behandeling feedback krijgen over het bereiken van de juiste temperatuur b. Deze studie zal patiënten behandelen die ofwel niet eerder behandeld zijn geweest met anthracyclines ofwel patiënten die wel behandeld zijn met anthracyclines maar waarbij er geen aanwijzingen zijn voor anthracycline-resistentie c. LTLD en vrije doxorubicine hebben in dierstudies een gelijkwaardige biodistributie en effectiviteit getoond wanneer geen verwarming werd toegepast d. de farmacokinetiek van biologisch beschikbare doxorubicine is gelijkwaardig voor ThermoDox en conventionele doxorubicine en e. cyclofosfamide is op zichzelf een actief middel tegen gemetastaseerde borstkanker. Indien de behandelde oncoloog oordeelt dat een patiënt in aanmerking komt voor combinatietherapie kan de ThermoDox gecombineerd worden met cyclofosfamide. Een ander risico is dat van overgevoeligheid op liposomen. Dit risico zal beperkt worden door een premedicatie regime van steroïden en antihistaminica. Net als bij de meerderheid van de chemotherapy regimes zijn toxiciteiten zoals beenmergtoxiciteit, misselijkheid, vermoeidheid, stomatitis, alopecia, constipatie en musculoskeletale pijn op de borst te verwachten.

Naast de visites en procedures in de standaardbehandeling, zal deelname aan deze studie de volgende extra belasting betreffen: 12 keer telefonisch contact met de onderzoeker, twee of drie extra MRI scans met MRI contrast, drie extra MUGA (multiple gated acquisition) -scans of echo's van het hart voor bepaling van linker ventrikel ejectie fractie (LVEF), 13 keer bloedafname in plaats van zes keer, acht extra urine-onderzoeken, zes extra bezoeken aan de arts-onderzoeker, maximaal zes MR-HIFU behandelingen, maximaal zes keer LTLD (ThermoDox) toediening (inclusief premedicatie) in plaats van conventionele doxorubicine, maximaal zes keer procedurele sedatie en analgesie (PSA) met propofol en remifentanyl een perifeer ingebrachte centrale catheter (PICC-lijn), tweemaal een uitgebreidere vragenlijst invullen dan normaal en een extra vragenlijst invullen in het geval van pijn aan de behandelde borst. Indien de patiënt toestemming geeft voor het Biobank onderzoek zullen extra

bloedsamples worden afgenomen via de PICC-lijn op 7 momenten dat de patient reeds in het ziekenhuis aanwezig is.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584 CX
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584 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)

Patiënten moeten voldoen aan alle hieronder genoemde inclusie criteria:

1. Histologisch bevestigd adenocarcinoom van de borst met een indicatie voor palliatieve chemotherapie met doxorubicine en cyclophosphamide.

2. Biopsie-bewezen stadium T1-4c ElkeNM1 bij diagnose van borstkanker.
3. Niet-zwanger, geen borstvoeding gevende vrouw met de leeftijd van tenminste 18 jaar. Als patiënte op vruchtbare leeftijd is, moet zij een negatieve serum zwangerschapstest hebben voorafgaand aan inclusie en moet zij instemmen met een acceptabele vorm van anticonceptie tijdens de studie.
4. De tumor ligt binnen het bereik van de HIFU straal (op basis van de bevindingen op pre-behandelings DCE-MRI).
5. De te behandelen borst zal naar verwachting in de cup van het speciale borststelsel passen (op basis van de bevindingen op pre-behandelings DCE-MRI)
6. De patiënt weegt niet meer dan 90 kg (ivm de draagkracht van de HIFU tafel)
7. Geef schriftelijke geïnformeerde toestemming en bereidheid om te voldoen aan protocolvereisten

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patiënten worden geëxcludeerd als een van de volgende condities waargenomen worden:

1. HER2-positieve ziekte of klassiek invasief lobulair carcinoom (ILC).
2. Een behandelplan met curatieve opzet is beschikbaar.
3. Progressie bij eerdere behandeling met anthracyclines of andere indicaties dat er anthracycline resistentie is opgetreden
4. Eerdere behandeling met anthracyclines waarbij de maximale dosis van 240 mg/m² is overschreden
5. Geen meetbare ziekte (volgens RECIST 1.1 of PERCIST 1.0) bij het begin van de studie
6. Elke gelijktijdige maligniteit
7. Voorafgaande overgevoeligheid (waaronder uitslag, dyspneu, piepen, urticaria of andere symptomen) toegewezen aan een liposomaal-verpakt medicament.
8. Baseline laboratoriumwaarden:
 ANC*****. < 1.5 x 10⁹/L
 Trombocyten*****... < 75 x 10⁹/L
 Hemoglobine *****. < 5.6 mmol/L (9 g/dl)
 Totaal Bilirubine*****. > 1.5X de bovenste grens van normaal (in ons ziekenhuis >32 µmol/L)
 ALAT en ASAT *****. > 2.5X de bovenste grens van normaal (in ons ziekenhuis respectievelijk >88U/L en >75U/L)
 > 5X de bovenste grens van normaal in het geval van levermetastasen.
 eGFR < 30 ml/min/1.73m²
9. World Health Organization Performance Status (WHO-PS) >2.
10. Left Ventricular Ejectie Fractie <50% (gevalideerd door baseline scan).
11. Voorgeschiedenis van:
 - a. Acuut coronair syndroom gedurende het afgelopen jaar
 - b. Cerebro-vasculair accident gedurende het afgelopen jaar
 - c. Abnormale cardiale stress test in de afgelopen 6 maanden

- d. Symptomatisch coronairlijden
 - e. Ongecontroleerde hypertensie of cardiomyopathie
 - f. Hartklepchirurgie of open hart chirurgie gedurende het afgelopen jaar
 - g. Bekende structurele hartziekte
12. Elke conditie die zou kunnen interfereren met het hyperthermie gedeelte van de studie, zoals: een functionerende cardiale pacemaker; metalen platen, staven of prothesen van de borstwand, borstprothese in de te behandelen borst, een ernstig doof gevoel en/of tintelingen in de borstwand of borst, huidtransplantaten en/of huidlap op de borst of borstwand, littekenweefsel of chirurgische clips in het traject van de HIFU straal.
13. Actieve infectie
14. Lichaamstemperatuur > 38.0 graden Celsius op de dag van MR-HIFU behandeling
15. Gelijktijdig gebruik van een van de volgende verboden medicamenten binnen een redelijke wash-out tijd: protease inhibitors, cyclosporine, carbamazepine, fenytoïne, valproïnezuur, paclitaxel, trastuzumab en andere liposomale medicamenten (AbelectTM, Ambisome, NyotranTM etc.) of lipiden-complex medicamenten.
16. Voorzichtigheid zal in acht worden genomen bij alle medicamenten genoemd in appendix C van het studieprotocol, aangezien interacties theoretisch mogelijk zijn.
17. Contra-indicaties voor MR-beeldvorming (bijvoorbeeld pacemaker in situ, ernstige claustrofobie, metalen implantaten die incompatibel zijn met de MRI-scan, lichaamsomvang incompatibel met de MR-tunnel).
18. Contra-indicaties voor contrastmiddel op gadolinium basis en de tumor is niet goed zichtbaar op MRI zonder contrast (waaronder voorgaande allergische reactie op contrastmiddel op gadolinium basis en/of nierfalen).
19. Contra-indicaties voor sedatie en analgesie met propofol en remifentanyl, waaronder voorgeschiedenis van Chronisch Obstructieve Longziekte (COPD) die resulteert in de onmogelijkheid om een fysieke activiteit te verrichten die correspondeert met een Metabole Equivalent (MET) van 4; afhankelijkheid van kunstmatige thuisbeademing; slaapapneu of een American Society of Anesthesiologist (ASA) classificatie van ≥ 4 .
20. Het is voor de patiënt niet mogelijk om op de buik te liggen.
21. Een medische of psychiatrische aandoening of andere omstandigheden die de kans significant zouden verminderen op het begrijpen van het informed consent proces, het verkrijgen van betrouwbare data, het behalen van studiedoelen of het afronden van de studiebehandeling en/of onderzoeken.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blindering:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-03-2019
Aantal proefpersonen:	12
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam:	Milde locale hyperthermie behandeling van de borsttumor; op het MRI-geleide hoge intensiteits gefocus
Registratie:	Geen registratie
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	ThermoDox
Generieke naam:	lyso-thermosensitief liposomaal doxorubicine

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-12-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-05-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-10-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-10-2020

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-08-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-08-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-08-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-10-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-10-2022
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
EudraCT	EUCTR2015-005582-23-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03749850
CCMO	NL67422.041.18