

Stereotactische radiotherapie na chemotherapie bij niet resectabel perihilair cholangiocarcinoom: een multicenter fase II studie (de STRONG 2 studie)

Gepubliceerd: 05-06-2024 Laatste bijgewerkt: 27-12-2024

Het evalueren van het effect van SBRT als aanvullende behandeling na standaardzorg chemotherapie t.o.v. lokale controle, toxiciteit, progressievrije overleving, "overall" overleving, en kwaliteit van leven. Daarnaast het exploreren van de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Galwegaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON56809

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

De STRONG II studie

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

Cholangiocarcinoom of galwegkanker, perihilair

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: KWF (Alpe d'HuZes/KWF-fonds)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Immunodynamics, Perihilair cholangiocarcinoom, Stereotactische bestraling, Werkzaamheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primair eindpunt mbt de radiotherapie is lokale tumor controle. Wat betreft het translationele deel het onderzoeken van de voorspellende factor van immunodynamics wbt progressievrije overleving.

Secundaire uitkomstmaten

Toxiciteit, biliare stent-gerelateerde voorvallen (*), progressievrije overleving, "overall" overleving, kwaliteit van leven.

(*) De definitie van een dergelijk voorval is gebaseerd op de definitie zoals beschreven in de studie van Lamarca et al. [1], en houdt het volgende in:

"Een stent-gerelateerd voorval wordt gedefinieerd als een of meer van de volgende: (1) een episode van geelzucht die als significant genoeg wordt beschouwd voor nieuwe stenting of medische behandeling en door radiologische beeldvorming wordt bevestigd in verband te staan met galwegverwijding; (2) een episode van infectie die klinisch in overeenstemming is met cholangitis (galwegontsteking) en antibiotische therapie vereist; (3) bacteriëmie met isolatie in bloedkweken van bacteriën die vermoedelijk afkomstig zijn uit de

galwegen; en (4) een episode van cholecystitis of galblaasperforatie.

De volgende voorvallen zullen niet worden beschouwd als stent-gerelateerde voorvallen: (1) geelzucht gerelateerd aan leverziekte met een hoge tumorlast zonder significante verandering in galwegverwijding vergeleken met eerdere beeldvorming; (2) een episode van neutropene of niet-neutropene koorts zonder geïdentificeerde galwegfocus; en (3) patiënten met niet-klinisch significante galwegobstructie of galwegverwijding (dat wil zeggen alleen radiologisch bewijs zonder geelzucht, toenemende bilirubine, toenemende leverfunctietests, koorts of bewijs van infectie) die geen actie vereisen (geen nieuwe stenting of geen nieuwe antibioticatherapie). "

Referentie:

[1]: <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i26.6065>

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het perihilair cholangiocarcinoom, een type galwegkanker, is vaak niet te opereren. Behandeling met chemotherapie geeft een gemiddelde overleving van ruim een jaar, wat mogelijk meer kan worden door hierna ook hoge precisie bestraling te geven. De fase 1 STRONG studie heeft aangetoond dat deze behandeling veilig is en goed wordt verdragen. In deze fase 2 studie willen we de werkzaamheid van SBRT na chemotherapie verder onderzoeken.

Naast de bestralingsbehandeling bestaat deze studie uit een translationeel deel: Dit deel betreft een exploratieve analyse om de rol van circulatory afweersysteem gerelateerde eiwitten (NF-kB and IFN/ISG) als prognostische factor voor de overleving van patiënten. Hiermee hopen we in de toekomst te kunnen voorspellen welke patiënten meer baat zullen hebben van een aanvullende bestralingsbehandeling ná het krijgen van chemotherapie, en welke minder.

Doel van het onderzoek

Het evalueren van het effect van SBRT als aanvullende behandeling na standaardzorg chemotherapie tav lokale controle, toxiciteit, progressievrije overleving, "overall" overleving, en kwaliteit van leven. Hiernaast het exploreren van de waarde van immunodynamics in het bloed voor het voorspellen van progressievrije overleving in patienten die chemotherapie krijgen.

Onderzoeksopzet

Multicenter, fase II onderzoek. Er zullen 30 patienten geincludeerd worden voor het onderzoek.

Onderzoeksproduct en/of interventie

SBRT zal in 15 fracties van 4-4.5 Gy na 8 kuren van chemotherapie gegeven worden. Afhankelijk van het betreffende ziekenhuis is hiervoor een voorbereidende afspraak mbt een marker implantatie door een interventie radioloog nodig. Afhankelijk van het betreffende ziekenhuis zal er online-adaptief (dagelijkse CT/MRs benodigd op bestralingsdagen) of niet adaptief behandeld worden. Wbt het translationele deel van de studie zal er tweemaal een 10 ml bloedbuisje worden afgenomen: pre-chemotherapie en post-chemotherapie. Idealiter vallen deze bloedafnames samen met reeds geplande bloedafnames voor de standaardzorg chemotherapie.

Inschatting van belasting en risico

De resultaten van de eerder uitgevoerde fase 1 STRONG studie naar de haalbaarheid en veiligheid van SBRT behandeling in 15 fracties op het perihilair cholangiocarcinoom suggereren dat SBRT een relatief veilige behandeling is met acceptabele risico's.

Het risico van SBRT op gastrointestinale toxiciteit graad ≥ 3 is naar verwachting klein ($<5\%$). Het risico op hepatobiliaire toxiciteit graad ≥ 4 is eveneens naar verwachting klein ($<5\%$). Biliaire toxiciteit graad 3 (cholangitis) is echter wel geobserveerd in 5 van de 6 patienten in de STRONG1 studie (83%). Dit is toen behandeld met het verbeteren van de gal drainage.

Patienten worden gevraagd naar 1-3 voorbereidende afspraken te komen voor de radiotherapie, 15 afspraken voor de bestralingsbehandeling zelf, en 8 keer het invullen van 3 vragenlijsten per keer (ca. 20 minuten per keer).

De twee bloedafnames voor het translationele deel van de studie zullen in de meeste gevallen tegelijkertijd ingepland kunnen worden met reeds geplande bloedafnames tav de standaard zorg chemotherapie.

Wat betreft de radiotherapie wordt er een standaard follow-up protocol gevolgd,

met in het 1e jaar na SBRT om de 3 maanden een follow-up afspraak en vanaf het 2e jaar minimaal 2 follow-up momenten per jaar.

Er wordt geen DSMB geïnstalleerd voor deze studie. Er is geen interim analyse gepland.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. Molewaterplein 40
Rotterdam 3015 GD
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. Molewaterplein 40
Rotterdam 3015 GD
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)

Het initiele translationele deel van de studie zal uitgevoerd worden bij patiënten met irresectabel pCCA die in aanmerking komen voor gemcitabine-gebaseerde chemotherapie (*). Na chemotherapie zullen de patiënten doorgaan naar SBRT als zij nog steeds in aanmerking komen (zie criteria hier beneden). Het kan dat patiënten geen toestemming geven voor het translationele deel van de studie maar wel deel willen nemen aan het SBRT deel van de studie en vice versa.

Inclusie criteria translationeel deel van de studie:

Om in aanmerking te komen voor het translationele deel van de studie moet een patient besproken zijn in een lever MDO, en in aanmerking komen voor gemcitabine-gebaseerde chemotherapie (en immunotherapie indien van toepassing), en moet voldoen aan alle volgende genoemde criteria pre-chemotherapie:

- perihilair galwegkanker volgens de criteria van de Mayo Clinic:
- Positieve of sterk verdachte intraluminale brush cytologie of biopsie of,
- Radiologisch voor maligniteit verdachte vernauwing plus of
- CA 19-9 >100 U/ml in de afwezigheid van acute bacteriële cholangitis, of
- polysomy op FISH, of
- een goed gedefinieerde massa op axiale beeldvorming
- Een tumormassa
- Irresectabele tumor of patiënt ongeschikt bevonden voor een operatie
- T1-T4 "(AJCC stagiering, 8e editie) N0-N2-M0 (AJCC stagiering 8e editie) radiologisch of pathologisch verdacht
- N1 wordt gedefinieerd als één tot drie aangetaste lymfeklieren, meestal betrokken bij de hilus, ductus cysticus, ductus choledochus, arteria hepatica, posterieure pancreatoduodenale en poortader lymfeklieren. N2 wordt gedefinieerd als vier of meer aangetaste lymfeklieren van de locaties beschreven voor N1.

Endoscopische echografie (EUS) is leidend in het identificeren van pathologische lymfeklieren vergeleken met CT.

- Indien er levercirrose is, moet worden gecompenseerd middels Child-Pugh graad A
- Leeftijd ≥ 18 jaar
- ECOG performance status 0-1
- Geschreven geïnformeerde schriftelijke toestemming voor translationeel deel van de studie

Aanvullende inclusie criteria pre-SBRT:

- Meetbare target laesie volgens de RECIST 1.1 criteria op CT/MRI
- Behandeld met gemcitabine-gebaseerde chemotherapie, bij voorkeur 8 kuren. Indien minder dan 8 kuren gegeven worden, patiënten kunnen nog in aanmerking komen voor de studie.
- Bilirubine ≤ 3.0 maal de bovenste normaalwaarde (ULN) (**), ASAT/ALAT ≤ 5 maal ULN,

- Bloedplaatjes $\geq 50 \times 10^9/L$, leucocyten $> 1.5 \times 10^9/L$, Hb $> 6 \text{ mmol/L}$,
- Bereidheid en haalbaarheid te voldoen aan het follow-up schema
- Haalbaarheid om SBRT te starten binnen 12 weken na afronding van de chemotherapie en immunotherapie (indien van toepassing)
- Geschreven geïnformeerde schriftelijke toestemming voor SBRT deel van de studie

(*) Gemcitabine-gebaseerde chemotherapie zal in de meeste gevallen een combinatie van gemcitabine en cisplatin inhouden voor deze patientenpopulatie. Echter, wanneer het geschikt geacht wordt door een internist-oncoloog, kan er gekozen worden voor een variatie op deze chemotherapie betreffende de cisplatin. Deze variaties zullen geaccepteerd worden in de studie.

Gemcitabine-gebaseerde chemotherapie zal worden toegepast volgens het protocol van het betreffende centrum.

(**) Dit komt overeen met de drempelwaarde waarboven gemcitabine-gebaseerde chemotherapie niet meer gegeven wordt aan patienten binnen het Erasmus MC. Tevens ligt het ook in de buurt van de drempelwaarde waarboven gemcitabine en cisplatin gecombineerd met immunotherapie (durvalumab) niet meer gegeven wordt aan patienten in een studie door Oh et al. (bilirubine ≤ 2.5 maal de bovenste normaalwaarde (ULN)) [1].

[1]: <https://doi.org/10.1056/EVIDoa2200015>

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Exclusie criteria translationeel deel van de studie

- Eerdere chirurgie of transplantatie van de lever
- Tumor uitbreiding in de maag, colon, duodenum, pancreas of buikwand
- Ascites
- Eerder gegeven radiotherapie op de lever
- Huidige zwangerschap
- Aangetaste lymfeklieren buiten de regio's beschreven in de inclusiecriteria (D4)

Aanvullende exclusie criteria SBRT deel van de studie:

- Progressie van ziekte (lokaal of op afstand) tijdens of na de chemotherapie

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	05-06-2024
Aantal proefpersonen:	23
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam:	Abdominaal korset
Registratie:	Geregistreerd voor ander gebruik dan zoals toegepast in onderzoek

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-06-2024
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-10-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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
ClinicalTrials.gov	NCT06493734
CCMO	NL86210.078.24