

Behandeling met hepatic arterial infusion pump (HAIP) chemotherapie in combinatie met systemische therapie (HAIP-SYST) als inductiebehandeling bij initieel niet-resectable colorectale levermetastasen (CRLM) versus systemische therapie: een gerandomiseerde multicenter studie

Gepubliceerd: 06-08-2024 Laatste bijgewerkt: 27-12-2024

Het primaire doel van deze studie is om onderzoeken of HAIP met gelijktijdige systemische therapie als inductiebehandeling de overleving verbetert bij chemo-naïeve patiënten met initieel niet-resectabele synchrone colorectale levermetastasen in...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON56934

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PUMP-IT RCT

Aandoening

- Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG
- Lever- en galwegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
- Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

'Colorectale levermetastasen' 'Darmkanker met leveruitzaaiingen'

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Overige ondersteuning: Ceron Therapeutics (in kind bijdrage), KWF, Tricumed Medizintechnik GmbH (in kind bijdrage)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Chemotherapie, Colorectale neoplasma's, Intra-arteriele chemopomp, Levermetastasen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

mediane overleving

Secundaire uitkomstmaten

progressievrije overleving, conversie, R0/R1 resectie, progressievrije

overleving specifiek voor de lever, radiologische en pathologische respons,

chirurgische complicaties, chemotoxiciteit, kwaliteit van leven en

kosteneffectiviteit.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Bij patiënten met hepatogeen gemetastaseerd colorectaal carcinoom biedt resectie van de primaire tumor en de levermetastasen een kans tot genezing of langdurige overleving. De meerderheid van deze patiënten heeft echter niet-resectabele colorectale levermetastasen (CRLM). Aangezien resectie een belangrijke factor is voor de prognose van deze patiëntengroep, is de inductiebehandeling gericht op conversie van niet-resectabele CRLM naar resectabele CRLM.

De huidige inductiebehandeling bestaat uit systemische therapie waarvan conversiepercentages variëren van 22 tot 57%. Deze variatie is deels te verklaren door de heterogeniteit van de patiëntenpopulatie en een gebrek aan uniforme criteria voor resectabiliteit. De recent gepubliceerde Nederlandse CAIRO5-studie onderzocht de optimale systemische inductiebehandeling bij chemotherapie-naïeve patiënten met initieel niet-resectabele CRLM met vooraf gedefinieerde criteria voor resectabiliteit. Patiënten met rechtszijdige en/of RAS/BRAFV600E gemuteerde primaire tumoren werden gerandomiseerd voor FOLFOX of FOLFIRI + bevacizumab (Bev) (arm A) en voor FOLFOXIRI + Bev (arm B). Patiënten met linkszijdige en RAS/BRAFV600E wild-type tumoren werden gerandomiseerd voor FOLFOX/FOLFIRI plus bevacizumab (arm C) of panitumumab (arm D). Behalve een hoger conversiepercentage na triplettherapie (arm B), werd er geen verschil gevonden in progressievrije overleving en mediane overleving. Een mogelijke verklaring hiervoor zijn de hoge recidiefpercentages na conversiechirurgie. Vroeg recidief, gedefinieerd als ziekte progressie of overlijden binnen 6 maanden na de conversie operatie, werd gezien bij 43% van de 240 patiënten. De meerderheid hiervan (62%) had een recidief beperkt tot de lever.

Hepatic arterial infusion pump (HAIP) chemotherapie is een veelbelovende behandeling om inductiebehandeling te optimaliseren. De HAIP wordt chirurgisch geplaatst en de chemotherapie wordt continu en rechtstreeks toegediend aan de lever. Floxuridine (FUDR) is het cytostaticum dat wordt toegediend met de HAIP. FUDR heeft een first-pass effect van de lever van 95%, waardoor de systemische bijwerkingen beperkt zijn en 400-voudig hogere dosis gegeven kan worden in vergelijking tot met systemische toediening. Bij patiënten met niet-resectabele CRLM wordt de combinatie van HAIP-therapie en systemische therapie (HAIP-SYST) gegeven als inductiebehandeling om de conversiepercentages te verbeteren en om daarbij de occulte extra-hepatische ziekte te controleren. De literatuur beschrijft conversiepercentages na HAIP-SYST van 18-52%. In lijn met andere studies over inductiebehandeling voor niet-resectabele CRLM, kan deze variatie worden verklaard door zowel de heterogene criteria voor resectabiliteit als de patiëntenpopulatie.

In deze diverse patiëntenpopulatie lijken chemotherapie-naïeve patiënten het meeste baat te hebben bij HAIP-SYST. Zij hebben een betere overleving dan voorbehandelde patiënten. Dit geldt met name voor de patiënten die conversiechirurgie zijn ondergaan. We hebben 58 chemo-naïeve patiënten met niet-resectabele CRLM geanalyseerd die zijn behandeld met HAIP-SYST in het Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC). Tweeëndertig patiënten (55%) converteerden naar resectabele CRLM en nog eens twee patiënten hadden een langdurige radiologische complete respons. Na een mediane follow-up van 116 maanden voor het hele cohort was de mediane progressievrije overleving 16.7 maanden en de mediane overleving 53.0 maanden. Bij geconverteerde patiënten of patiënten met een radiologische complete respons versus de niet-geconverteerde patiënten, was de 3-jaars overleving 88% versus 27%, en de 5-jaars overleving 72% versus 0% ($P < 0.001$). Daarbij werd bij 59% van de geconverteerde patiënten, een complete of major pathologische respons gezien. Dit zijn veelbelovende

resultaten maar tot op heden retrospectief van aard en afkomstig vanuit een enkel centrum in de Verenigde Staten.

De eerste stap om deze inductiebehandeling in Europa te introduceren, was in 2022 de start van een fase-II studie in het Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis (AvL) en het ErasmusMC om de veiligheid en haalbaarheid van HAIP-SYST als inductiebehandeling te onderzoeken. Het primaire eindpunt was haalbaarheid, gedefinieerd als het percentage patiënten dat 2 cycli van gecombineerde HAIP-SYST behandeling voltooide. Deze behandeling was haalbaar in 28 van 31 patiënten (90%). Bij 22 van de 30 patiënten werd resectie van de primaire tumor gecombineerd met de pompplaatsing. Er was geen sprake van naadlekkages en mortaliteit gerelateerd aan de operatie of de behandeling. Vijf van de 31 patiënten (16%) hadden Clavien-Dindo graad ≥ 3 complicaties na de pompplaatsing ($\pm$ resectie van de primaire tumor). De mediane tijd van operatie tot de eerste cyclus FUDR was 21 dagen (IQR 15-28). CTCAE toxiciteit graad 3 of hoger werd gezien bij 10 van 29 (23%) patiënten tijdens de eerste twee kuren HAIP-SYST.

Nu de inductiebehandeling bewezen haalbaar en veilig is, is deze gerandomiseerde multicenterstudie de vervolgstap om de lange termijn effecten te onderzoeken van HAIP-SYST bij chemo-naïeve patiënten met niet-resectabele CRLM.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van deze studie is om onderzoeken of HAIP met gelijktijdige systemische therapie als inductiebehandeling de overleving verbetert bij chemo-naïeve patiënten met initieel niet-resectabele synchrone colorectale levermetastasen in vergelijking met enkel systemische therapie.

Onderzoeksopzet

Gerandomiseerde multicenter fase-III studie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten in de interventiegroep ondergaan een operatie voor de plaatsing van de HAIP en resectie van de primaire tumor. Vervolgens wordt deze groep behandeld met de gecombineerde inductietherapie HAIP-SYST met floxuridine via de pomp. De gelijktijdige systemische therapie is volgens de standaard richtlijnen (FOLFOX of FOLFIRI). De controlegroep krijgt alleen systemische therapie volgens de standaard richtlijnen (FOLFOX/FOLFIRI/CAPOX/FOLFOXIRI (+bevacizumab)). De CT-abdomen van alle patiënten wordt bij baseline en op verschillende momenten tijdens de inductiebehandeling beoordeeld door een Centraal Lever Panel. Dan wordt het effect van de behandeling en de mogelijkheid tot resectie geëvalueerd. De duur van de inductiebehandeling is afhankelijk van toxiciteit, ziekte progressie en respons op de behandeling. Bij patiënten die een conversiechirurgie ondergaan is de totale behandelduur 6 maanden met HAIP-SYST of alleen systemische

therapie. Patiënten in de interventiegroep krijgen aanvullend een preoperatieve CT-angiografie om de hepatisch arteriële anatomie in kaart te brengen voor de pompplaatsing. Daarnaast krijgt de interventiegroep een postoperatieve 99mTc-MAA-scintigrafie om extra-hepatische perfusie uit te sluiten. Alle patiënten worden gevraagd om vragenlijsten over de kwaliteit van leven in te vullen bij start deelname aan de studie en 3, 6, 9, 12 en 24 maanden na de start van de systemische therapie of na plaatsing van de pomp.

Inschatting van belasting en risico

Het verwachte voordeel van HAIP-SYST als inductiebehandeling is een betere overleving, een hoger responspercentage en een betere kwaliteit van leven in vergelijking met de standaardbehandeling met systemische therapie. In een retrospectief cohort van het MSKCC kon na behandeling met HAIP-SYST uiteindelijk 59% van de chemo-naïeve patiënten een complete lokale behandeling ondergaan of was er sprake van een langdurige radiologische respons. De mediane overleving van het hele cohort was 53 maanden met een 5-jaars overleving van 4%. In het geval van conversie of volledige radiologische respons was de mediane overleving 141.7 maanden en de 5-jaars overleving 72%. Deze resultaten zijn veelbelovend maar retrospectief van aard en gebaseerd op data vanuit slechts een centrum. Daarnaast verwachten we een hoger conversiepercentage wat leidt tot een langere periode zonder chemotherapie en daarmee tot een betere ervaren kwaliteit van leven. Tot slot verwachten we dat de kans op genezing hoger is in de interventie arm.

Patiënten in de interventie-arm krijgen een CT-scan arteriële fase, indien deze nog niet beschikbaar is. Dit is om de arteriële anatomie van de lever in kaart te brengen voor de pompplaatsing. De chemopomp wordt chirurgisch geïmplantéerd en resectie van de primaire tumor wordt tijdens dezelfde procedure uitgevoerd. Chirurgische complicaties gerelateerd aan de implantatie van de chemopomp zijn zeldzaam (<10%) zoals een arteriële bloeding, dissectie of trombose, infectie van de HAIP pocket en extra-hepatische perfusie. Er kunnen ook complicaties optreden die gerelateerd zijn aan chirurgie in het algemeen en colorectale chirurgie in het bijzonder. Deze complicaties zijn onder andere bloedingen, infectie of naadlekkage. Door de chirurgische procedure en de herstelperiode is er een korte vertraging voor de start van de chemotherapie. Chirurgische complicaties kunnen leiden tot invasieve ingrepen en mortaliteit. Ernstige complicaties kunnen de systemische behandeling aanzienlijk uitstellen of de patiënt zelfs van behandeling afhouden. Voorafgaand aan de eerste toediening van HAIP-chemotherapie wordt een technetium-99m-gelabelde macro-geaggregeerde albumine nucleaire geneeskunde scan (99mTc-MAA scintigrafie) uitgevoerd om bilobaire perfusie via de pomp te bevestigen en om extra-hepatische perfusie uit te sluiten. De effectieve stralingsdosis van de 99mTc-MAA-scintigrafie is 3-4 mSv.

Bijwerkingen van floxuridine betreffen onder andere maagulcus of biliaire sclerose. Deze bijwerkingen kunnen worden voorkomen door een scintigrafie voor start van de behandeling, controle van leverfunctie tijdens de behandeling met

eventuele dosisaanpassingen of stopzetting van de floxuridine. Daarnaast wordt gelijktijdig dexamethason gegeven via de pomp. Systemische bijwerkingen van floxuridine zijn zeldzaam (<1%). Dit maakt deze behandeling geschikt voor gecombineerde inductiebehandeling. De systemische therapie in deze studie zijn vergelijkbaar met de standaardzorg en zijn bekende behandelingschema's voor niet-resectabele CRLM.(15) Veel voorkomende bijwerkingen zijn vermoeidheid, misselijkheid, diarree, neutropenie, palmar-plantaire erythrodysesthesie (alleen voor 5-FU), neuropathie (alleen voor oxaliplatin) en alopecia (alleen voor irinotecan). In combinatie met floxuridine wordt de systemische chemotherapie-dosis iets verlaagd ten opzichte van de standaardschema's. mFOLFOX6 wordt gewijzigd in een dosis van 2000 mg/m² fluorouracil zonder bolus fluorouracil versus 2400 mg/m² fluorouracil. FOLFIRI wordt gewijzigd door de irinotecan-dosis te verlagen van 180 mg/m² naar 150 mg/m² om het risico op biliaire toxiciteit te verminderen.

De frequentie van bezoeken aan de dagbehandeling zijn vergelijkbaar voor zowel patiënten in de controle arm als in de interventie arm. Patiënten in beide armen komen om de twee tot drie weken voor poliklinische controle waarna vervolgens de systemische therapie wordt toegediend. Patiënten in de interventie arm krijgen tijdens hetzelfde bezoek naast de systemische therapie ook floxuridine of een NaCl-oplossing toegediend in de pomp.

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)

- Niet resectable CRLM (beoordeeld door een Centraal Lever Panel)
- Resectabele primaire tumor zonder indicatie voor neoadjuvante behandeling
- Geen extra-hepatische ziekte
- Geen eerdere systemische therapie voor colorectaal carcinoom
- Geschikte arteriële anatomie voor het plaatsen van de chemopomp
- Getekend informed consent

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- DPD-deficiëntie
- MMR-deficiëntie

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestart
(Verwachte) startdatum: 22-11-2024
Aantal proefpersonen: 306
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam: Tricumed IP2000V infusie pomp
Registratie: Geen registratie

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 06-08-2024
Soort: Eerste indiening
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
Ander register	CTIS: 2023-506194-35-00
CCMO	NL86326.041.24