

Perivasculaire en peribiliaire colorectale levermetastasen (0-5cm): irreversibele electroporatie versus stereotactische bestraling.

Gepubliceerd: 20-08-2024 Laatste bijgewerkt: 27-12-2024

Het primaire doel van deze studie is om de effectiviteit van IRE te vergelijken met de effectiviteit van SBRT met betrekking tot het primaire eindpunt (lokale controle na 2 jaar) bij patiënten met perivasculaire en peribiliaire CRLM (0-5 cm). De...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON56964

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

COLDFIRE-III

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

Colorectale levermetastasen. Uitzaaiingen in de lever vanuit darm- of rectumkanker.

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Amsterdam UMC

Overige ondersteuning: Angiodynamics, Gedeeltelijke funding vanuit Angiodynamics;Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Colorectale levermetastasen, Irreversibele electroporatie, Stereotactische bestraling

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is de lokale controle na 2 jaar vanaf randomisatie (per patiëntanalyse).

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten zijn de vrije overleving van lokale tumorprogressie, algemene overleving, vrije overleving van afstandprogressie, tijd tot progressie, procedurele morbiditeit/toxiciteit en mortaliteit, beoordeling van pijn en kwaliteit van leven (QoL), en de kosteneffectiviteitsratio (ICER).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Colorectaal carcinoom is een van de meest voorkomende maligniteiten in de westerse wereld, waarbij 40-60% van de patiënten levermetastasen ontwikkelt gedurende het verloop van de ziekte. Chirurgische resectie is nog steeds de standaard behandeling, maar helaas komt tot 70% van de patiënten niet in aanmerking voor resectie. Geselecteerde patiënten worden andere lokale behandelingsmodaliteiten aangeboden, zoals radiofrequente ablatie (RFA) en microgolfablatie (MWA). De geschiktheid van deze methoden kan beperkt zijn voor perivasculaire en peribiliaire levermetastasen van colorectaal carcinoom (CRLM), wanneer ze in de nabijheid van deze buisvormige structuren worden gebruikt. De hitte kan de galwegen en vaten beschadigen, wat leidt tot galweg- en vaatcomplicaties. Ook kan het gebruik in de nabijheid van grote vaten leiden tot onvoldoende eradicaatie van tumoren door een 'heat-sink'-effect (waarbij de

bloedstroom in aangrenzende grote vaten de warmte afvoert, waardoor een onvoldoende temperatuurstijging ontstaat en vitale tumorcellen in situ achterblijven), wat resulteert in een hoger percentage lokale recidieven. Op dezelfde manier is thermische ablatie gecontra-indiceerd voor niet-reseceerbare CRLM in de nabijheid van andere thermisch gevoelige structuren zoals de darm (bijv. door verklevingen). Daarom wordt voortdurend gezocht naar nieuwe lokale behandeltherapieën.

Irreversibele elektroporatie (IRE) is een ablatietechniek die gebruik maakt van het elektrische potentiaalverschil dat bestaat over celmembranen. De toepassing van een pulserend elektrisch veld over de cellen verandert het transmembraanpotentiaal. Hierdoor wordt de fosfolipide-dubbellaagstructuur van de celmembranen permanent doorlaatbaar, wat de intracellulaire homeostase verstoort en apoptose induceert. Recente bevindingen uit dierstudies met IRE op gezond (lever)weefsel tonen een scherp begrensd behandelingsgebied, met behoud van de - acellulaire - bindweefselarchitectuur en belangrijke bloedvaten in het geableerde gebied. Dit in tegenstelling tot thermische ablatietechnieken, waar denaturatie van eiwitten leidt tot verstoring van het bindweefsel, waardoor het anatomische raamwerk wordt vernietigd. Elektroporatie laat het ondersteunende weefsel grotendeels onaangetast, zodat de structurele integriteit van de wanden van grote bloedvaten en galwegen en de darmwand behouden blijft. IRE maakt gebruik van elektrische energie, niet van thermische energie, voor het veroorzaken van celdood en lijkt niet beïnvloed te worden door het 'heat-sink'-effect. Dit suggereert een potentieel effectievere behandeling van een gebied met tumorcellen nabij grote vaten, zoals centraal gelegen leverlaesies.

Met deze kenmerkende eigenschappen heeft IRE het potentieel om een succesvolle ablatiemethode te worden voor solide tumoren in gebieden rond grote bloedvaten en galwegen, zoals centraal gelegen levermetastasen van colorectaal carcinoom (CRLM), andere secundaire levertumoren of vroeg stadium hepatocellulair carcinoom (HCC) die niet geschikt zijn voor chirurgische resectie of thermische ablatie vanwege de anatomische locatie. Klinische onderzoeken naar de veiligheid van IRE in verschillende organen hebben een veilig gebruik van deze methode aangetoond, waaronder de prospectieve VUmc pilotstudie van IRE in de lever (COLDFIRE-I) en fase II-onderzoek (COLDFIRE-II).

Stereotactische bestraling (SBRT) wint belangstelling als een andere potentiële ablatieve techniek voor de behandeling van CRLM. Vooral voor solitaire of een beperkt aantal CRLM is het mogelijk om langdurige lokale controle te bereiken met acceptabele toxiciteit middels SBRT. Belangrijke complicaties die schade aan bloedvaten en galwegen met zich meebrengen, lijken slechts zelden voor te komen. Bovendien wordt de effectiviteit van SBRT, in tegenstelling tot RFA of MWA, niet belemmerd door de bloedstroom in de vaten of de gal die zich ophoopt in de galblaas. Het is echter onrechtvaardig om een eenvoudig herhaalbare techniek (IRE) met een eenmalige behandelmethode (SBRT) te vergelijken. Aangezien de gouden standaard voor perivasculaire en peribiliaire CRLM (0-5 cm)

momenteel onbekend is, hebben we een tweearmige fase-IIb/III-gerandomiseerde studie ontworpen om IRE te vergelijken met SBRT voor perivasculaire en peribiliaire CRLM (0-5 cm).

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van deze studie is om de effectiviteit van IRE te vergelijken met de effectiviteit van SBRT met betrekking tot het primaire eindpunt (lokale controle na 2 jaar) bij patiënten met perivasculaire en peribiliaire CRLM (0-5 cm). De CRLM komen niet in aanmerking voor chirurgie en thermische ablatie vanwege comorbiditeiten, een voorgeschiedenis van uitgebreide buikchirurgie, een slechte algemene gezondheidstoestand of vanwege een ongunstige perivasculaire of peribiliaire locatie van de tumor.

Onderzoeksopzet

COLDFIRE III is een prospectieve single-center fase-IIb/III-gerandomiseerde studie. Het primaire uitvoerende centrum zal het Amsterdam UMC, locatie VUmc, zijn.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten zullen worden gerandomiseerd in een van de twee groepen, groep A (IRE) en groep B (SBRT). Het expertpanel, bestaande uit ten minste twee interventieradiologen, twee radiotherapeuten en twee hepatobiliaire chirurgen, zal laesies aanwijzen als target laesies die niet in aanmerking komen voor chirurgie of thermische ablatie, maar wel geschikt zijn voor zowel IRE als SBRT.

Inschatting van belasting en risico

In de afgelopen decennia hebben technologische ontwikkelingen in SBRT een nauwkeurigere toediening van hoge stralingsdoses per behandelingsfractie aan de tumor mogelijk gemaakt. Bovendien is het in sommige ziekenhuizen mogelijk om de tumor tijdens de bestraling te visualiseren om gated behandeling toe te passen (straal alleen aan wanneer de tumor zich in de vooraf bepaalde positie bevindt) met kleine onzekerheidsmarges, waardoor de dosis die aan het omliggende gezonde weefsel wordt toegediend, wordt beperkt en waarschijnlijk de toxiciteit wordt verminderd. Nadelen zijn onder andere de noodzaak om tijdens de bestraling in een MRI-buis gepositioneerd te zijn en een langere behandeltime per fractie. De lokale tumorcontrole van SBRT voor levermaligniteiten varieert tussen 50-95% na één jaar. Een recente systematische review toonde een lokale controle van 67% na één jaar en een lokale controle van 59,3% na twee jaar; echter, deze systematische review omvatte ook oudere studies en de laatste jaren zijn SBRT-technieken aanzienlijk verbeterd. Graad I-II toxiciteit trad op bij 23-78% van de patiënten die SBRT ontvingen, graad III toxiciteit of hoger trad slechts op bij 0-10% van de patiënten.

IRE is een niet-thermische ablatiemodaliteit gebaseerd op het leveren van gepulseerde elektrische velden, gecreëerd tussen naaldelektroden geplaatst in en rond de tumor, die de bestaande celmembraanpotentialen veranderen en uiteindelijk leiden tot celdood. IRE heeft het potentieel om een succesvolle alternatieve ablatiemethode te worden voor solide tumoren, vooral in gebieden rond grote bloedvaten en kwetsbare structuren, zoals centraal gelegen CRLM. Prospectieve onderzoeken met IRE voor maligniteiten in de lever tonen een lokale tumorcontrole van 74% na één jaar en een lokale recidievrije overleving van 59,5% na één jaar. Zowel preklinische als klinische studies tonen een laag complicatieprofiel in vergelijking met andere lokale behandelingsmodaliteiten op deze specifieke locaties in de lever, met een algeheel complicatiepercentage van 40%. Vanwege de elektrische pulsen die worden gebruikt bij IRE, brengt de procedure een klein risico met zich mee op het induceren van hartritmestoornissen. Echter met het Accusync ECG gating-apparaat, dat gesynchroniseerd pulseren mogelijk maakt, worden geen klinisch significante hartritmestoornissen meer waargenomen. Vanwege het voornamelijk niet-thermische behandelingseffect veroorzaakt IRE weinig schade aan aangrenzende vitale structuren. Het NanoKnife IRE-systeem heeft een CE-markering en is FDA-goedgekeurd voor beeldgestuurde ablatie bij mensen. Door deel te nemen aan het onderzoek stemmen patiënten ermee in om ofwel IRE of SBRT te ondergaan. Voor elke deelnemer wordt de behandelingsmethode bepaald door randomisatie. De pre-behandeling screening zal niet verschillen van de standaardscreening voor deze technieken en zal geen extra last met zich meebrengen. Zowel IRE als SBRT worden beschouwd als veilige en gevestigde behandelingsmogelijkheden voor de doelgroep.

Contactpersonen

Publiek

Amsterdam UMC

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081 HV
NL

Wetenschappelijk

Amsterdam UMC

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081 HV
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)

- 1-3 CRLM F-18-FDG PET-avide en zichtbaar op ceCT met een grootte kleiner dan 5cm en niet geschikt voor resectie of thermale ablatie vanwege ligging dicht bij een bloedvat of galweg.
- Geen of gelimiteerde extrahepatische ziekte (1 extrahepatische laesie wordt geaccepteerd, mits er geen exclusie criterium speelt (Zie 'Exclusie criteria')

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Radicale behandeling wordt als niet uitvoerbaar of veilig geacht (bijvoorbeeld door onvoldoende restlever)
- Meer dan 10 CRLM.
- Positieve para-aortale lymfeklieren, lymfeklieren rondom de truncus coeliacus. Bijniermetastasen, pleurale carcinomatose of peritoneale carcinomatose.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek: 2

Type: Interventie onderzoek

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-01-2024
Aantal proefpersonen:	96
Type:	Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-08-2024
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	NL83557.018.23