

Protokol klinične raziskave

Lokalno zdravljenje raka glave in vratu z elektrokemoterapijo.

Analiza učinkovitosti postopka na tumorsko kontrolo in preživetje.

Local treatment of HN cancer by ECT.

Analysis of the efficacy of the procedure in tumor control and survival.

EURECA (European Research on Electrochemotherapy in head and neck Cancer) PROJECT

Glavni raziskovalec: asis. Aleš Grošelj, dr. med.

Koordinator: prof. dr. Miha Žargi, dr. med., višji svetnik

Ustanova: Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo,
Univerzitetni klinični center Ljubljana

Sodelavci: **Onkološki inštitut Ljubljana**

prof.dr. Primož Strojan

prof.dr. Gregor Serša

prof. dr. Maja Čemažar

Tjaša Pečnik (raziskovalna sestra)

Telefonska številka: 01/5222153 (asis. Aleš Grošelj)

Elektronski naslov: ales.groselj@kclj.si

NASLOV	Lokalno zdravljenje raka glave in vratu z elektrokemoterapijo. Analiza učinkovitosti postopka na tumorsko kontrolo in preživetje.
KOORDINATOR	M. Benazzo, G. Bertino, A. Occhini Dept. Of Otolaryngology Head Neck Surgery IRCCS S. Matteo Foundation University of Pavia V.le Golgi 19 27100 Pavia Italy Tel. +39 0382526218 Fax +39 0382528184 Email: m.benazzo@smatteo.pv.it
BOLEZEN	Rekurentni rak glave in vratu (vsi histološki tipi). Bolnikom morajo biti predhodno predstavljene možnosti standardnega zdravljenja. Metastatski rak glave in vratu. Bolnikom morajo biti predhodno predstavljene možnosti standardnega zdravljenja. Primarni rak glave in vratu (vsi histološki tipi) neprimeren za kirurško zdravljenje ali obsevanje - zaradi bolnikovega kliničnega stanja - ali pričakovane prevelike morbiditete - ali bolnikove želje. Primarni rak glave in vratu pri bolnikih, ki odklanjajo vsa ostala zdravljenja
UTEMELJITEV	Kirurško zdravljenje rekurentnega ali napredovalega raka glave in vratu je zahtevno in hkrati obremenjujoče za bolnika, še posebej kadar so zajete pomembne anatomske strukture. Kirurško zdravljenje lahko povzroči iznakaženost in izgubo funkcije prizadetega organa. Prav tako tudi (kemo)radioterapija lahko vodi v anatomske in funkcionalne zaplete. Ravno zato je veliko zanimanja za načine zdravljenja kakršna je elektrokemoterapija (ECT), pri kateri je pričakovana morbiditeta manjša - ob hkratno učinkoviti lokalni kontroli tumorja. ECT je dokazano učinkovita v zdravljenju tumorjev kože, podkožja in sluznic. Glavne prednosti ECT so: - Visok odstotek lokalne kontrole tumorja (v 74 % popolna regresija, v 11 % delna regresija po enem zdravljenju) - Dobri estetski in funkcionalni rezultati. Kirurško in obsevalno zdravljenje ima lahko (celo pri manjših tumorjih) kot posledico ne le brazgotino, temveč izgubo volumna, retrakcijo zdravljenega organa in ostale deformacije. Pri ECT ne pride do stromalne in vaskularne destrukcije, zdravljeno tkivo se resorbira in progresivno

	celi, posledica so le manjše spremembe videza in omejena izguba funkcije zdravljenega organa. - Ugodno razmerje stroškov in koristi. Uporabljena tehnologija in zdravila ne zahtevajo velikih investicij. Prav tako zdravljenje poteka v lokalni ali splošni anesteziji, hospitalizacija ni potrebna. Običajno je potrebno le enkratno zdravljenje.
TIP RAZISKAVE	Faza II raziskave intravenskega injiciranja bleomicina v kombinaciji z elektroporacijo pri bolnikih z rekurentnim in/ali metastatskim rakom glave in vratu ali pri bolnikih z rakom glave in vratu, kjer je možno standardno zdravljenje vendar ob hkratno veliki morbiditeti
GLAVNI CILJ	Ocena tumorskega odgovora (samo ene tarčne lezije)
SEKUNDARNI CILJI	Ocena varnosti (toksičnosti) postopka Analiza celokupnega preživetja in preživetja brez napredovanja bolezni »Kakovost življenja« (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-H&N35, EQ_5D)
VKLJUČITVENI KRITERIJI	1. Histološko potrjen rak kateregakoli tipa 2. Progresivna in/ali metastatska bolezen 3. Primarna bolezen ni primerna za kirurško zdravljenje zaradi bolnikovega splošnega stanja ali potrebe po obsežnem kirurškem posegu 4. Bolnikom morajo biti predstavljene možnosti standardnega zdravljenja 5. Merljive lezije primerne za aplikacijo električnih pulzov 6. Starost >18 let 7. Performance status (Karnovsky ≥ 70; WHO ≤ 2) 8. Pričakovano preživetje > 3 mesece 9. Interval po predhodni kemoterapiji ali radioterapiji tarčne lezije najmanj 4 tedne. 10. Bolniki morajo biti sposobni razumeti posredovane informacije in podpisati informiran pristanek
IZKLJUČITVENI KRITERIJI	1. Ostale simptomatske tumorske lezije, ki niso kontrolirane 2. Lezije, ki niso primerne za ECT (kostna invazija, infiltracija velikih žil itd.) 3. Akutna pljučna infekcija 4. Simptomi slabe pljučne funkcije, ki zahtevajo določitev DLCO. Bolnikov ne smemo zdraviti, če je DLCO nenormalen 5. Hude motnje koagulacije, ki jih ni mogoče korigirati 6. Predhodne alergične reakcije na bleomicin 7. Predhodno presežena kumulativna doza bleomicina 240000 IU BLM/m² 8. Kronična ledvična odpoved (kreatinin > 150 $\mu\text{mol/L}$) 9. Nosečnost ali dojenje
PREISKAVE PRED ZDRAVLJENJEM	1. CT in/ali MR za določitev stadija tumorja in za določitev tarčne lezije

	2. PET-CT 3. Fotografska dokumentacija lezij 4. QOL vprašalnik
POSTOPEK	Intravensko injiciranje bleomicina v odmerku 15000 IU BLM/m2 v eni minuti. Po 8 minutah elektroporacija lezije z 1 cm varnostnim robom. Postopek mora biti končan v 30 minutah. Opis elektrod (podatki Cliniporatorja)
SLEDENJE PO ZDRAVLJENJU	Dnevnik bolečine z VAS med hospitalizacijo in ob vsaki kontroli Beleženje zdravil, potrebnih za kontrolo bolečine Beleženje dolžine hospitalizacije
OCENA UČINKA ZDRAVLJENJA	4 tedne po zdravljenju CT ali MR (ista slikovna metoda kot pred zdravljenjem) Ocena odgovora tumorja v skladu s RECIST kriteriji (verzija 1.1) Fotografska dokumentacija QOL vprašalniki (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-H&N35, EQ_5D) V primeru ostanka bolezni razmisliti o ponovni ECT (v primeru ostanka bolezni tudi po drugi ECT je nujno upoštevati tudi druge terapevtske možnosti) 8 tednov po zdravljenju CT ali MR in PET-CT Ocena odgovora tumorja v skladu s RECIST kriteriji (verzija 1.1) Fotografska dokumentacija QOL vprašalniki (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-H&N35, EQ_5D) Biopsija ob indikaciji V primeru ostanka bolezni razmisliti o ponovni ECT (v primeru ostanka bolezni tudi po drugi ECT je nujno upoštevati tudi druge terapevtske možnosti)
ČAS SLEDENJA	4,8,12 mesecev po zdravljenju
NAPREDOVANJE BOLEZNI	Ponovna ocena stadija lezije Razmisliti o možnosti nadaljnje ECT Druge možnosti zdravljenja
ŠTEVILO BOLNIKOV	29 bolnikov v vsakem centru
ŠTEVILO CENTROV	M. Benazzo (m.benazzo@smatteo.pv.it), G. Bertino (giulia.bertino@tin.it), A. Occhini (antonio.occhini@alice.it) Dept. of Otolaryngology Head Neck Surgery University of Pavia IRCCS S. Matteo Foundation, Pavia, Italy Renè Leemans (cr.leemans@vumc.nl), Remco De Bree(r.debree@vumc.nl) Dept. of Otolaryngology / Head and Neck Surgery, VU University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands

	Juan Grau (jjgrau@clinic.ub.es)Oncologic Service Hospital Clinic, Barcelona, Spain Julie Gehl (juge@heh.regionh.dk), Irene Wessel (wessel@ofir.dk)Dept. of Oncology, Dept. of Otolaryngology, Head Neck Surgery, Copenhagen University Hospital, Denmark Miha Žargi (miha.zargi@kclj.si), Aleš Grošelj (ales.groselj@kclj.si) Department of otorhinolaryngology and cervicofacial surgery University clinical centre Ljubljana, Slovenia
PREDVIDEN ČAS	36 mesecev