

De invloed van micrometastasen op prognose en overleving van patienten met stadium I-II colon carcinoom: de EnRoute+ studie

Gepubliceerd: 26-07-2010 Laatste bijgewerkt: 02-05-2024

Doel van de EnRoute+ studie is om het upstaging percentage te bepalen bij pN0 patienten door middel van micrometastasen detectie (pN0micro+) en de waarde van adjuvante chemotherapie bij pN0micro+ patienten op ziektevrije overleving te onderzoeken.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON36641

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

EnRoute+ studie

Aandoening

- Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG
- Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

colon kanker, dikke darmkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Jeroen Bosch Ziekenhuis

Overige ondersteuning: KWF en NWO aanvragen pending

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: adjuvante chemotherapie, colon carcinoom, micrometastasen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

3-jaar ziektevrije overleving

Secundaire uitkomstmaten

upstaging percentage

3-jaars overleving

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Bij het coloncarcinoom zijn lymfkliermetastasen een belangrijke risicofactor voor systemisch of lokaal tumorrecidief na operatie. De aanwezigheid van lymfkliermetastasen bij pathologisch onderzoek van het resectiepreparaat is daarom een reden voor behandeling met postoperatieve chemotherapie. Bij ongeveer 30% van de patiënten met een radicaal verwijderd coloncarcinoom zonder lymfklier macrometastasen (stadium I-II) in het resectiepreparaat ontstaat binnen vijf jaar toch tumorrecidief. In Nederland gaat het hierbij om meer dan 1000 patiënten per jaar. De aanwezigheid van occulte lymfklier micrometastasen in het resectiepreparaat blijken een hoog risicofactor voor de latere tumorrecidiven. Conventioneel pathologisch onderzoek is hierbij niet in staat om micrometastasen te detecteren. Middels een sentinel lymph node mapping procedure (SLNM) worden de lymfklieren geselecteerd at-risk voor (micro)metastasering. Pathologisch onderzoek door serial sectioning en immunohistochemie op deze klieren is een efficiënte en doelmatige manier om micrometastasen te detecteren. Deze pN0micro+ hoog risico coloncarcinoom patiënten zouden baat kunnen hebben bij postoperatieve chemotherapie.

Doel van het onderzoek

Doel van de EnRoute+ studie is om het upstaging percentage te bepalen bij pN0 patiënten door middel van micrometastasen detectie (pN0micro+) en de waarde van adjuvante chemotherapie bij pN0micro+ patiënten op ziektevrije overleving te

onderzoeken.

Onderzoeksopzet

EnRoute+ is een open label, multicenter, gerandomiseerd gecontroleerde klinische studie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Detectie van micrometastasen in pN0 colon carcinoom patienten door middel van een ex vivo schildwachtklieprocedure en geavanceerd pathologisch onderzoek met serial sectioning en immunohistochemie, waarna randomisatie van pN0micro+ patienten voor adjuvante chemotherapie of geen adjuvante behandeling. Adjuvante chemotherapie middels het CAPOX schema (capecitabine/oxaliplatin) of capecitabine monotherapie.

Inschatting van belasting en risico

De ex vivo schildwachtklieprocedure en het geavanceerde pathologisch onderzoek leveren geen belasting of risico op voor de patient, aangezien deze in het geheel buiten het lichaam van de patient uitgevoerd worden.

De adjuvante chemotherapie levert de belasting en het risico op dat gebruikelijk is bij chemotherapie. De adjuvante chemotherapie wordt gegeven zoals aanbevolen door de richtlijn "colon carcinoom". De risico's voor proefpersonen zijn gerelateerd aan de chemotherapie. Capecitabine: zeer vaak (> 10%): anorexie, diarree, braken, misselijkheid, stomatitis, buikpijn, palmoplantaire erythrodysesthesie-syndroom, vermoeidheid, asthenie. Vaak (1-10%): virale herpes infecties, nasofaryngitis, lage luchtweginfecties, neutropenie, anemie, dehydratie, gewichtsafname, slapeloosheid, depressie, hoofdpijn, lethargie, duizeligheid, paresthesie, dysgeusie, toename traanvocht, conjunctivitis, oogirritatie, tromboflebitis, dyspneu, epistaxis, hoest, rinorroe, gastro-intestinale bloedingen, obstipatie, pijn in de bovenbuik, dyspepsie, flatulentie, droge mond, hyperbilirubinemie, afwijkingen van leverfunctietesten, huiduitslag, alopecia, erytheem, droge huid, pruritus, hyperpigmentatie van de huid, maculeuze 'rash', schilfering van de huid dermatitis, pigmentatiestoornis, nagelaandoening, pijn in de ledematen, rugpijn, artralgie, pyrexie, lethargie, perifeer oedeem, malaise, pijn op de borst.

Oxaliplatin: meest voorkomend: gastro-intestinale , hematologische en neurologische (acute en dosis cumulatieve perifere sensorische neuropathie) bijwerkingen. Beenmergdepressie: neutropenie (71%, waarvan 28% graad 3 en 14% graad 4), anemie (82%, waarvan < 1% graad 4), trombocytopenie (72%, waarvan < 1% graad 4). Misselijkheid (69%, waarvan 8% graad 3 en <= 1% graad 4). Braken (49%, waarvan 6% graad 3 en 1% graad 4). Diarree (61%, waarvan 9% graad 3). Mucositis/stomatitis (40%, waarvan <= 1% graad 4). Zeer vaak (> 10%): koorts (zowel geïsoleerd door een immunologisch mechanisme als in het kader van een infectie met of zonder neutropenie), vermoeidheid, haaruitval, infecties,

anorexie, dysgeusie, leukopenie, lymfopenie, allergische en anafylactische reacties (zoals urticaria, conjunctivitis, rinitis, bronchospasme, angio-oedeem, hypotensie en anafylactische shock), pijn, hoofdpijn, buikpijn, rugpijn, obstipatie, hoesten, asthenie, dyspneu, epistaxis, glykemische afwijkingen, elektrolytstoornissen (Na, K), leverfunctiestoornissen, hyperbilirubinemie, verhoogd lactaatdehydrogenase en alkalisch fosfatase, gewichtsverandering, reacties op de plaats van injectie (extravasatie kan lokale pijn en ontsteking veroorzaken, die ernstig kan zijn en kan leiden tot complicaties). Vaak (1-10%): huiduitslag, hand-voet-syndroom, hyperhidrosis, nagelaandoening, stoornissen van het gezichtsvermogen, dehydratie, depressie, slapeloosheid, duizeligheid, motorische neuritis, meningisme, hikken, dyspepsie, gastro-oesophageale reflux, bot- en gewrichtspijn, mictiestoornissen, hematurie, hemorragie, rectumbloeding, tromboflebitis, longembolie, verhoging serumcreatinine.

Contactpersonen

Publiek

Jeroen Bosch Ziekenhuis

Nieuwstraat 34
5211 NL 's-Hertogenbosch
NL

Wetenschappelijk

Jeroen Bosch Ziekenhuis

Nieuwstraat 34
5211 NL 's-Hertogenbosch
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)

- histologisch bewezen colon carcinoom, resectabel zonder uitgebreide intraperitoneale uitbreiding
- radiologisch bewezen colon carcinoom, resectabel zonder uitgebreide intraperitoneale uitbreiding
- geen aanwijzingen voor gedissemineerde ziekte
- schriftelijk informed consent

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- eerdere behandeling met chemotherapie
- high risk pN0 patient volgens richtlijn VIKC "colon carcinoom"
- stadium III/IV (Dukes C/D) colon carcinoom
- hematologie (7 dagen voorafgaand aan chemotherapie): Hb $\leq$ 6,2 mmol/l, leucocyten $\leq$ $3,0 \times 10^9/L$, trombocyten $\leq$ $100 \times 10^9/L$
- nierfunctie (7 dagen voorafgaand aan chemotherapie): creatinine $< 1,25$ UL or < 125 $\mu\text{mol/l}$; creat.klaring < 60 ml/min.(Cockcroft-Gault formula)
- leverenzymen (7 dagen voorafgaand aan chemotherapie): bilirubine $\geq 1,5$ UL, ASAT $\geq 2,5$ UL, ALAT $\geq 2,5$ UL, gamma-GT $\geq 2,5$ UL, ALP ≥ 5 UL,
- serieuze co-morbiditeit: hartfalen (NYHA class III-IV) , significante neurologische en/of psychiatrische ziekten, ongecontroleerde infecties, actieve DIC, overige serieuze morbiditeit die behandeling met chemotherapie onmogelijk maken
- bekende overgevoeligheid voor oxaliplatin/capecitabine
- contraindicaties voor het gebruik van corticosteroiden
- gebruik van immunosuppressiva of antivirale medicatie
- gebruik van experimentele medicatie 4 weken voorafgaand aan operatie, voorafgaand aan adjuvante chemotherapie en gedurende de studieperiode
- zwangerschap of borstvoeding

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
(Verwachte) startdatum:	01-07-2010
Aantal proefpersonen:	1000
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	eloxatin
Generieke naam:	oxaliplatin
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Xeloda
Generieke naam:	capecitabine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-07-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-09-2010
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-10-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-12-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-01-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-03-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-04-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-04-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-04-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-05-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-07-2011
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-08-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-12-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-11-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)

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	EUCTR2010-018612-32-NL
CCMO	NL31438.028.10