

Chemoradiatie gevolgd door chirurgie bij patiënten met een cT4 slokdarmcarcinoom

Gepubliceerd: 14-11-2011 Laatste bijgewerkt: 27-04-2024

Het doel van deze fase-2 studie is het evalueren van de haalbaarheid van chirurgische resectie na chemoradiatie bij patiënten met een cT4 oesofaguscarcinoom met betrekking tot morbiditeit, mortaliteit en de mogelijkheid tot het verrichten van een R0...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON38001

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

TOR-studie (T4 Oesophagus Resectie)

Aandoening

- Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG
- Maagdarmsel therapeutische verrichtingen

Synoniemen aandoening

oesofaguscarcinoom, slokdarmkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: chemoradiatie, neoadjuvant, Oesophaguscarcinoom, resectie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De mogelijkheid tot het uitvoeren van een R0-resectie

Secundaire uitkomstmaten

- Toxiciteit
- Nauwkeurigheid van PET-CT en EUS in (re-)stadiering T4 oesophagus carcinoom
- Peri-operatieve morbiditeit en mortaliteit
- Percentage compleet pathologische responders
- Ziektevrije overleving na 6 maanden

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De huidige behandeling van een cT4 (lokaal irresectabel) slokdarmcarcinoom is onderwerp van discussie, maar bestaat meestal uit chemoradiatietherapie. Deze chemoradiatietherapie geeft echter matige resultaten met een 3-jaars overleving van slechts 20% en een lokaal recidiefpercentage van 60%, waarbij er geen curatieve opties zijn en de prognose infaust is. Daarnaast zijn er bij een lokaal recidief ernstige symptomen, veroorzaakt door perforatie of obstructie door de tumor met een grote invloed op de kwaliteit van leven.

De goede resultaten van neoadjuvante chemoradiatie, gevolgd door chirurgie, geven aanleiding om te denken dat een aanvullende resectie na chemoradiatie ook bij deze cT4 tumoren een verbetering van lokale controle en overleving kan geven. Over dit onderwerp bestaan op dit moment slechts kleine series, waarin de haalbaarheid van een resectie en verbeterde lokale controle worden gesuggereerd. Eerdere studies naar chirurgie na chemoradiatie voor cT3 en cT4 tumoren laten een hoge peri-operatieve morbiditeit (post-operative complications in up to 70% of patients) en mortaliteit (tot 12,8%) zien. , maar desalniettemin een trend naar betere ziekte-vrije overleving (64,3% vs. 40,7% progressie vrije overleving) en verbeterde lokale controle (66,4 % vs.

57%) bij geopereerde patienten.

De hoge morbiditeit en mortaliteit van chirurgie na neoadjuvante behandeling is wellicht toe te schrijven aan de schema's die werden gebruikt. Deze bestonden uit chemotherapy met cisplatinum en 5-fluorouracil in combinatie met radiotherapie. More recently, studies with taxanes as concurrently administered cytotoxic drugs show promising results, with acceptable toxicity. A randomized phase III study was conducted in the Netherlands, comparing neoadjuvant chemoradiation followed by surgery versus surgery alone for patients with adenocarcinomas or squamous cell carcinomas of the esophagus. Weekly neoadjuvant carboplatin and paclitaxel with concurrent radiotherapy was demonstrated to be a very tolerable regimen and can be given in an outpatient setting. An interim analysis, after inclusion of 250 patients, revealed a surgical mortality of less than 3%, which was not different between the two study arms (referentie CROSS). Also, in this study a high response rate of neo-adjuvant treatment was observed (pCR rate (32%) in de CROSS studie. , which leads to the hypothesis that resection might be possible, even in advanced tumors.

In een recente trial worden goede lokale reactie gezien op chemoradiatie en lijkt de toxiciteit van het gebruikte schema (carboplatin en paclitaxel) laag.

Om deze reden willen wij evalueren of een slokdarmresectie mogelijk is, na neoadjuvante chemotherapie, bij cT4 oesophaguscarcinomen.

Doel van het onderzoek

Het doel van deze fase-2 studie is het evalueren van de haalbaarheid van chirurgische resectie na chemoradiatie bij patienten met een cT4 oesophaguscarcinoom met betrekking tot morbiditeit, mortaliteit en de mogelijkheid tot het verrichten van een R0 resectie.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase II, niet gerandomiseerd onderzoek. Geschikt bevonden deelnemers zullen worden behandeld via het huidige standaard behandel schema voor definitieve chemoradiatie (wekelijks carboplatine en paclitaxel met 50,4Gy radiatie in fracties van 1,8Gy gedurende 5,5 weken) gevolgd door chirurgische resectie van de oesofagus.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Chemotherapie schema: paclitaxel 50mg/m² en carboplatin AUC = 2 (intraveneus dag 1, 8, 15, 22 en 29). Dit is het standaard schema in ons centrum en dosis aanpassingen in geval van toxiciteit zullen volgens de reguliere protocollen worden verricht. Radiotherapie: Een totale dosis van 50,4Gy wordt gegeven in 28 fractie van 1.8Gy, 5 fracties per week, beginnend op de eerste dag van de eerste cyclus van chemotherapie. Alle patienten zullen

bestraald worden via externe bestraling, met behulp van 3-D conformale radiatie. Dit is de standaard behandeling voor patienten met een cT4 oesofaguscarcinoom in ons centrum. Chirurgie: chirurgische resectie bestaat uit een transthoracale oesofagusresectie (open, rechter thoracotomie) met en-bloc tweeveld lymfadenectomie. Indien vereist wordt een resectie van omliggende structuren (pleura, long, pericard, diafragma) verricht. Peroperatieve noodzaak tot tracheobronchiale, aortale, cardiale of vertebrale resectie wordt beschouwd als contra-indicatie voor resectie. In die gevallen wordt er geen resectie uitgevoerd en hebben patienten de standaard behandeling voor cT4 oesofaguscarcinoom ontvangen. Een wijde locale excisie wordt verricht, inclusief een standaard excisie van paraoesophageale, subcarinale en coeliacale lymfeklieren. De continuïteit van de tractus digestivus wordt hersteld via een buismaagreconstructie of een coloninterponaat met een anastomose in de hals.

Inschatting van belasting en risico

Risico's die mogelijk gepaard gaan met deelname aan de studie zijn de risico's gerelateerd aan behandeling met chemoradiatie welke alle patienten met een cT4 oesofaguscarcinoom volgens het huidige protocol ondergaan - dit geldt voor alle patienten met een cT4 tumor en niet alleen voor de studie-patiënten.

Indien bij restadiëring er sprake blijkt te zijn van een resectabele tumor komen patienten in aanmerking voor een oesofagusresectie welke gepaard kan gaan met postoperatieve complicaties zoals naadlekkage, chyluslekkage en pulmonale complicaties.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Postbus 22700
1100DE Amsterdam
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Postbus 22700
1100DE Amsterdam
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 palveiselcel carcinoom, adenocarcinoom ongedifferentieerd carcinoom van de intrathoracale slokdarm of gastro-oesophageale overgang.

Chirugisch irresectabel (T4a and T4b), bij Endoscopic Ultra Sound (EUS), CT scan van hals, thorax en abdomen of Positon Emission Tomography (PET)-scan, zonder afstandmetastasen (T4a: ingroei in pleura, pericardium, diaphragma, of peritoneum, T4b ingroei in andere aanliggende structuren zoals aorta, wervelkolom, trachea)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

cT4b oesophagus carcinoma met tracheobronchiale betrokkenheid, zoals aangetoond bij bronchoscopie na neoadjuvante behandeling

Voorgeschiedenis van of huidige maligniteit, anders dan de onderzoeksdiagnose, behalve niet-melanomateuze huidtumor of behandeld in situ cervixcarcinoom, of maligniteit meer dan 5 jaar eerder dan inclusiedatum

Zwangerschap of lactatie

Klinisch significante cardiovasculaire ziekte (zoals myocard infarct, onstabiele angina, symptomatisch congestief hart falen, ongecontroleerde arrhythmie) $\leq$ 1 jaar voor inclusie

Actieve infectie of andere onderliggende medische conditie die de geplande behandeling inde weg staat

Dementie of veranderde mentale status, die het begrijpen of geven van informed consent in de weg staat

Inadequate calorie of vochtinname- and/or fluid intake

Gewichtsverlies $> 15\%$.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 06-07-2011

Aantal proefpersonen: 30

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-06-2012

Soort: Amendement

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

CCMO

ID

NL35439.018.11