

Adjuvante hypertherme intraperitoneale chemotherapie bij patiënten met een colon carcinoom en een hoog risico op peritonitis carcinomatosa; de multicenter gerandomiseerde COLOPEC studie

Gepubliceerd: 01-09-2014 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

Het doel van het onderzoek is om de effectiviteit te bepalen van adjuvante HIPEC met oxaliplatin in het voorkomen van peritonitis carcinomatosa in vergelijking met de standaard adjuvante chemotherapie in patiënten die een curatieve resectie hebben...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON47140

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

COLOPEC

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

buikvlies uitzaaiingen, peritonitis carcinomatosa

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: ZonMw (CVZ)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: adjuvante intraperitoneale chemotherapie, colon carcinoom, peritonitis carcinomatosa

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Peritoneaal recidief vrije overleving 18 maanden na de primaire resectie

Secundaire uitkomstmaten

Behandeling gerelateerde toxiciteit, incidentie van peritonitis carcinomatosa, sensitiviteit en specificiteit van de beeldvorming tijdens follow-up voor detectie van PC, ziekte vrije overleving, totale overleving, kwaliteit van leven en kosten.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Colorectaal carcinoom (CRC) is de tweede meest voorkomende kankersoort in Nederland met een incidentie van 12.319 in 2009. De buikholte is de tweede meest voorkomende plaats van recidief CRC. Peritonitis carcinomatosa (PC) wordt in ongeveer 5% synchroon vastgesteld tijdens de primaire resectie, en treedt metachroon op in 4-19%. PC is geassocieerd met een slechte prognose; onbehandeld is de mediane overleving slechts ongeveer 5 maanden, met een beperkte winst van palliatieve chemotherapie. Bij driekwart van de patiënten zijn er alleen palliatieve behandelopties. Bij de overige patiënten zonder metastasen op afstand en met beperkte tumoruitbreiding in de buikholte is cytoreductieve chirurgie in combinatie met hypertherme intraperitoneale chemotherapie (CR/HIPEC) een in opzet curatieve behandeloptie. CR/HIPEC is een kostbare

behandeling die gepaard gaat met 34% graad III-V morbiditeit met 3% mortaliteit, resulterend in een 5-jaars overleving van 31% op basis van Nederlandse data. Omdat PC moeilijk te ontdekken is door beperkte sensitiviteit van beeldvorming en de effectiviteit en mogelijkheden van behandeling samenhangen met de uitgebreidheid van PC, is er steeds meer aandacht voor preventie van PC bij hoog risico CRC patiënten. Twee belangrijke risicofactoren voor het ontwikkelen van PC zijn pT4 en geperforeerd CRC.

Doel van het onderzoek

Het doel van het onderzoek is om de effectiviteit te bepalen van adjuvante HIPEC met oxaliplatin in het voorkomen van peritonitis carcinomatosa in vergelijking met de standaard adjuvante chemotherapie in patiënten die een curatieve resectie hebben ondergaan van een pT4 of een intra-abdominaal geperforeerde colon carcinoom

Onderzoeksopzet

Patiënten met een curatieve resectie van een pT4 en/of geperforeerd colon carcinoom zullen worden gerandomiseerd tussen adjuvante HIPEC gevolgd door adjuvante systemische therapie en een controle arm met alleen adjuvante systemische therapie. Het primaire eindpunt is peritoneaal recidief na 18 maanden. Indien gedurende routine follow-up tot 18 maanden geen tekenen zijn van ziekteactiviteit, zal aansluitend in beide armen van de studie een 'second look' laparoscopie worden verricht. De studie zal worden uitgevoerd in de Nederlandse HIPEC centra. Er zullen in totaal 176 patiënten worden geïnccludeerd (88 per groep).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Te onderzoeken interventie De voorgestelde adjuvante intraperitoneale therapie ter preventie van PC is eenmalige HIPEC behandeling met oxaliplatin onder narcose, simultaan met of volgend op curatieve resectie van een pT4 en/of geperforeerd CRC, waarna standaard adjuvante systemische therapie wordt gegeven. HIPEC in aanvulling op aggresieve cytoreductieve chirurgie als gecombineerde procedure (CR/ HIPEC) is wereldwijd een erkende behandeloptie voor macroscopisch zichtbare PC van colorectale origine, en wordt in Nederland vergoed in het basispakket. Daarmee is HIPEC dus niet een nieuwe interventie, maar het toepassen van adjuvante HIPEC (dus zonder cytoreductie) als preventieve behandeling is een nieuwe indicatie waarover nog slechts beperkte data zijn ten aanzien van de oncologische effectiviteit. Adjuvant HIPEC procedure: (re-)laparoscopie of (re-)laparotomie onder algehele narcose, adhesiolyse indien noodzakelijk, complete stadiering van de buikholte, positionering van in- en uitflow catheters, perfusie met minimaal 2l isotone dialyse vloeistof met een stroomsnelheid van 1-2l/min en een inflow temperatuur van 42-43°C, toevoeging van Oxaliplatin (460 mg/m²) nadat tenminste 42 graden inflow temperatuur is bereikt, 30 minuten perfusie tijd. Voorafgaand aan de oxaliplatin toediening wordt

fluorouracil 400 mg/m² and leucovorin 20 mg/m² intraveneus toegediend om het effect van oxaliplatin te verhogen. Indien na 18 maanden met conventionele follow-up geen recidief is aangetoond zal in beide armen van de studie een diagnostische laparoscopie met eventueel conversie naar laparotomie worden verricht om vast te stellen of er sprake is van peritoneaal recidief. >second look> operatie bij deze hoog risicogroepen wordt steeds vaker ook buiten studieverband toegepast, Indien PC wordt vastgesteld bij deze reexploratie na 18 maanden heeft dit ook direct voordeel voor de patient doordat effectieve behandeling dan in een vroeger stadium kan worden gegeven (CR/HIPEC).

Inschatting van belasting en risico

De belasting betreft een verlenging van de primaire operatie of een tweede (kijk)operatie waarin de buik gedurende een half uur wordt gespoeld met verwarmde chemotherapie. In een Nederlandse pilot studie werd bij 10 patienten geen morbiditeit of mortaliteit gezien van adjuvante laparoscopische HIPEC met een postoperatieve ligduur van 1 tot 3 dagen. Adjuvante HIPEC gaat op basis van literatuurgegevens wel gepaard met een licht verhoogd risico op wondinfectie, chemische peritonitis, , darm perforatie, abdominale pijn, intraabdominaal abces, of ileus.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105AZ
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105AZ
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) Leeftijd tussen 18 en 75 jaar. (2) De klinische conditie van de patient is goed genoeg om een relaparotomie danwel relaparoscopie binnen 10 dagen of tussen 5-8 weken naar primaire resectie te ondergaan. (3) Ingevuld toestemmingsformulier. (4) Serologische witte bloedcel aantal van minimaal 3000/mm³ en een serologische bloedplaatjes aantal van minimaal 100.000/mm³. (5) geen hemorragische diathese dan wel coagulopathy. (6) serologische creatine waarde of een creatinine klaring van minimaal 50 ml/min

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

(1) postoperative complicaties die adjuvante HIPEC binnen 8 weken onmogelijk maken (b.v. persisterend intra-abdominaal abces, persisterende fasciedehiscentie, of darmfistel). (2) lever en/of long metastasen. (3) zwangeren of lacterende vrouwen. (4) instabiele of gedeompenseerde respiratoire of cardiale ziektes. (5) ernstige actieve infecties. (6) andere gelijktijdige chemotherapie. (7) overgevoeligheid voor fluorouracil voor folinezuur (calciumfolinaat) of voor één van de bestanddelen van leucovorin of oxaliplatine. (8) stomatitis, ulceraties in de mond en het maagdarmkanaal (9) ernstige diarree (10) sterk verminderde lever- en/of nierfunctie (11) bilirubineplasmaconcentratie hoger dan 85 *mol/l. (12) Pernicieuze anemie of andere anemieën als gevolg van een tekort aan vitamine B12. (13) een perifere sensore neuropathie met functieverlies.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek: 3

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

Doel: Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	25-03-2015
Aantal proefpersonen:	185
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Niet van toepassing (Oxaliplatine infusievloeistof, Folinezuur Injecties, Fluorouracil Injecties)
Generieke naam:	Oxaliplatin, Leucovorin, 5-fluorouracil
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-09-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-12-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-12-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	09-03-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-04-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-08-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-09-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-11-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-12-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-02-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-03-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-04-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	11-05-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-11-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-12-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-12-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-02-2019
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

EudraCT

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

EUCTR2014-002794-11-NL

NCT02231086

NL49960.018.14