

Orgaansparende behandeling bij patiënten met een goede klinische respons na neoadjuvante (chemo)radiatie bij rectum carcinoom: additionele contact brachytherapie versus een verlengde wachttijd al dan niet gevolgd door lokale excisie.

Gepubliceerd: 12-02-2021 Laatste bijgewerkt: 30-01-2025

Het doel van deze studie is om te onderzoeken in welke mate orgaanbehoud bereikt kan worden bij patiënten met een rectumcarcinoom met een goede klinische respons na neoadjuvante (chemo)radiatie en om de verschillende orgaansparende...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON52264

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

OPAXX

Aandoening

- Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
- Maagdarmsel therapeutische verrichtingen

Synoniemen aandoening

endeldarmkanker, rectum carcinoom

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Overige ondersteuning: ZonMw subsidie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: contact brachytherapie, orgaanbehoud, Orgaansparende behandeling, rectum carcinoom, TEM/TAMIS/lokale excisie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De belangrijkste onderzoeksparameter van de OPAXX randomisatie studie weerspiegelt de werkzaamheid van beide aanvullende behandelingen: het primaire eindpunt is de mate van succesvol orgaanbehoud (gedefinieerd als een in-situ rectum, geen stoma en afwezigheid van actief locoregionaal recidief) op één jaar na randomisatie.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten zijn gerelateerd aan toxiciteit en morbiditeit van de beide aanvullende behandelingsopties in de randomisatiestudie, evenals oncologische en functionele uitkomsten na één, twee en vijf jaar follow-up.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De mogelijkheden voor orgaansparende behandelingen bij endeldarmkanker worden in toenemende mate onderzocht met als doel de kwaliteit van leven te verbeteren en minder totale mesorectale excisies (TME-chirurgie) uit te voeren. Bij patiënten met een intermedie (IRC) of locally-advanced rectumcarcinoom (LARC) die respectievelijk neoadjuvante short-course radiotherapie of

long-course radiotherapie (chemoradiatie) hebben ondergaan is aansluitende TME-chirurgie nog steeds de standaardzorg. Bij patiënten met een goede klinische respons na neoadjuvante behandeling kan een orgaansparende behandeling worden overwogen, afhankelijk van responseevaluaties middels radiologische en endoscopische beoordeling. Sommige patiënten met een klinisch volledige respons kunnen nauwlettend vervolgd worden met een watch-and-wait strategie. In het geval van een goede, maar niet volledige respons, blijft het onduidelijk welke patiënten baat kunnen hebben bij het verlengen van het wachtinterval na neoadjuvante (chemo)radiatie om na verloop van tijd toch een volledige klinische respons te bereiken, of bij wie aanvullende lokale behandelopties (zoals contact brachytherapie of lokale excisie) gunstig zijn voor orgaanbehoud.

Doel van het onderzoek

Het doel van deze studie is om te onderzoeken in welke mate orgaanbehoud bereikt kan worden bij patiënten met een rectumcarcinoom met een goede klinische respons na neoadjuvante (chemo)radiatie en om de verschillende orgaansparende behandelingsstrategieën te optimaliseren. Patiënten met een goede, maar niet complete respons (kleine tumorrest) kunnen deelnemen aan een fase II feasibility studie, waarin twee mogelijk orgaansparende behandelstrategieën worden geëvalueerd: contact brachytherapie of verlenging van de wachttijd al dan niet gevolgd door lokale excisie.

Onderzoekopzet

Dit is een prospectieve studie met een gemengde opzet. Het betreft een fase II feasibility studie opgezet voor de subgroep patiënten met een goede maar niet volledige respons na neoadjuvante (chemo)radiatie (OPAXX-studie): twee parallelle single studie-armen evalueren twee experimentele orgaansparende behandelingsstrategieën. Om een betere vergelijking van secundaire parameters mogelijk te maken (toxiciteit en morbiditeit van de aanvullende lokale behandelingen), zullen geïnccludeerde patiënten gerandomiseerd worden tussen de twee experimentele armen. Daarnaast is er een observationele cohortstudie om alle patiënten die niet gerandomiseerd kunnen worden, maar wel een goede klinische respons na (chemo)radiatie hebben te registreren als ze in aanmerking komen voor een orgaansparende behandeling (OPAXX registratie studie).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Arm 1: Contact brachytherapie wordt binnen twee weken na randomisatie gegeven, op maximaal 14 weken na beëindigen van de CRT. Contact brachytherapie bestaat uit drie fracties van 30Gy die op de tumor wordt aangebracht, met een interval van 2 weken tussen elke fractie. Vervolgens volgt elke 3 maanden een responseevaluatie. Patiënten met een klinische volledige respons tijdens de follow-up, krijgen een watch-and-wait strategie aangeboden. Patiënten bij wie een onvolledige respons of ziekteprogressie wordt

waargenomen, wordt aangeraden om alsnog TME-chirurgie te ondergaan. Arm 2: Het wachtinterval wordt verlengd met nogmaals 6 weken na randomisatie, gevolgd door een tweede herbeoordeling (of een derde in geval van persisterende goede respons). Patiënten met een klinische volledige respons op het moment van de tweede (of derde) responsevaluatie krijgen een watch-and-wait strategie aangeboden zonder enige chirurgische behandeling. Patiënten met een resterende kleine laesie krijgen transanale lokale excisie aangeboden. Afhankelijk van de pathologische stadiëring na lokale excisie, worden patiënten gecategoriseerd als laag risico of hoog risico, en wordt een watch-and-wait strategie of TME-chirurgie, respectievelijk, geadviseerd.

Inschatting van belasting en risico

Standaardbehandeling van IRC en LARC bestaat uit neoadjuvante (chemo)radiatie gevolgd door TME-chirurgie. Wanneer een klinische volledige respons wordt gezien bij responsevaluatie, wordt volgens de nationale Nederlandse richtlijnen een watch-and-wait strategie beschouwd als een valide behandeling bij geselecteerde patiënten. In de lopende nationale Nederlandse prospectieve registratie krijgen patiënten met een bijna volledige respons momenteel een verlenging van de observatieperiode aangeboden in plaats van TME-chirurgie, en vervolgens een watch-and-wait strategie wanneer er in de loop van de tijd toch een klinische volledige respons wordt bereikt. Alle patiënten met een aanhoudende restlaesie krijgen in principe TME-chirurgie.

In deze studie worden twee experimentele behandelingen geïntroduceerd die de kans op orgaanbehoud kunnen verhogen bij patiënten met een goede, maar niet volledige respons bij de eerste responsevaluatie: aanvullende contact brachytherapie en lokale excisie van de tumorrest. Contact brachytherapie bij endeldarmkanker is een relatief nieuwe techniek die in twee centra in Nederland wordt toegepast. Patiënten die gerandomiseerd zijn in deze arm van het onderzoek, worden doorverwezen naar één van deze centra. Lokale excisie wordt uitgevoerd in verschillende chirurgische ziekenhuizen en wordt beschouwd als een goede optie voor resterende kleine laesies na neoadjuvante (chemo)radiatie bij vroege tot intermediaire tumoren. Lokale excisie is echter nog geen standaardzorg voor restlaesies van bij LARC, voornamelijk vanwege een gebrek aan gegevens over oncologische resultaten op de lange termijn.

Voorafgaand aan randomisatie worden geschikte patiënten goed geïnformeerd over de risico's van de twee experimentele behandelstrategieën (d.w.z. onduidelijke oncologische uitkomst op de lange termijn); bovendien zullen patiënten geïnformeerd worden over het risico op mogelijk meer morbiditeit na aanvullende behandeling met contact brachytherapie en lokale excisie indien TME-chirurgie alsnog uitgevoerd moet worden.

Ten slotte is in beide armen van deze fase II-studie een intensieve follow-up schema georganiseerd om falen van de lokale behandeling, tumorrecidief dan wel terugkeer van ziekte in een vroeg stadium op te sporen en indien mogelijk alsnog TME-chirurgie uit te voeren.

Contactpersonen

Publiek

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Plesmanlaan 121
Amsterdam 1066 CX
NL

Wetenschappelijk

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Plesmanlaan 121
Amsterdam 1066 CX
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- histologisch geverifieerd adenocarcinoom binnen 10 cm van de anale rand;
- neoadjuvant short-course radiotherapie voor 1) IRC volgens de nationale Nederlandse richtlijn of 2) LARC vanwege comorbiditeit of leeftijd; OF
- neoadjuvante chemoradiatie voor 1) LARC volgens in de nationale Nederlandse richtlijn of 2) vroeg rectumcarcinoom of IRC vanwege orgaansparende wens;
- goede klinisch respons na (chemo)radiatie: near-complete respons of kleine resttumor <3cm;
- technisch mogelijk om zowel contact brachytherapie als lokale excisie uit te voeren

voeren;

- leeftijd > 18 jaar;
- schriftelijke ondertekende informed consent.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- inductie chemotherapie voorafgaand aan (chemo)radiatie;
- radiotherapiedosis >50.4 Gy of boostdosis op de primaire tumor;
- suspecte lymfeklieren op eerste responseevaluatie (MRI);
- resterende tumor $\geq$ 3 cm of meer dan de helft van de omtrek van het rectale lumen;
- patiënten die geen contact brachytherapie of lokale excisie kunnen ondergaan;
- patiënten met comorbiditeiten waardoor TME-chirurgie niet mogelijk zal zijn.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	16-04-2021
Aantal proefpersonen:	168
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie:	Geen registratie
--------------	------------------

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-02-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-02-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-10-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-01-2025
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec

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

NL75896.031.20