

COLLISION RELAPSE trial - Recidief colorectale levermetastasen: lokale behandeling +/- neoadjuvante systemische therapie - een fase III prospectieve gerandomiseerde studie

Gepubliceerd: 21-02-2023 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-515341-41-01 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Systemische therapie voorafgaand aan lokale behandeling leidt tot een betere overleving dan directe lokale behandeling bij...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON54123

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

COLLISION RELAPSE - Lokale behandeling +/- neoadjuvant systemische therapie

Aandoening

- Maagdarmsstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG
- Metastasen
- Lever en galwegen therapeutische verrichtingen

Synoniemen aandoening

Colorectale levermetastasen; Gemetastaseerd colorectaalcarcinoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vrije Universiteit Medisch Centrum

Overige ondersteuning: N.t.b.,N.t.b.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Colorectale lever metastasen, Neoadjuvante systemische therapie, Recidief, Repeterende lokale behandeling

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat is algehele overleving.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten zijn progressie vrije overleving op afstand (DPFS),

lokale progressie vrije overleving (LTPFS). Daarnaast wordt gekeken naar

toxiciteit van systemische therapie, morbiditeit en mortaliteit van de

ingrepen, lengte van ziekenhuisopname, kwaliteit van leven, kosteneffectiviteit

en quality-adjusted life years (QALY*s).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Colorectaal carcinoom (CRC) heeft een hoge incidentie en mortaliteit. De prognose voor patiënten met CRC is afhankelijk van de aanwezigheid van afstandsmetastasen. De helft van de patiënten met colorectaal carcinoom ontwikkelt in het verloop van de ziekte colorectale levermetastasen (CRLM). Na lokale behandeling ontwikkelt 64% - 85% van de patiënten opnieuw colorectale levermetastasen. De standaard behandeling van recidief colorectale levermetastasen is lokale behandeling middels thermale ablatie en/of chirurgische resectie. Met deze therapie wordt een vijfjaarsoverleving beschreven tot 51%. Omdat recidiverende colorectale levermetastasen geassocieerd zijn met een slechtere prognose, toegewezen aan een veronderstelde slechtere tumorbiologie en de mogelijke aanwezigheid van micrometastasen in de lever, zou neoadjuvante systemische behandeling een bijdrage kunnen leveren in

de behandeling van recidief colorectale levermetastasen.

Uit de resultaten van een van de grootste en meest recente dataregisters blijkt dat voor een zorgvuldig geselecteerde groep patiënten, neoadjuvante systemische behandeling voorafgaand aan lokale behandeling een verbetering geeft in de overleving: 61.5% vs. 43.7% (HR = 0.529; 95%CI 0.299-0.934). In een recent door onze onderzoeksgroep uitgevoerde systematische review en meta-analyse beschrijven we dat de geïnccludeerde retrospectieve vergelijkende series een trend richting een verbeterde overleving in de groep tonen waar neoadjuvante systemische therapie is toegevoegd aan de lokale behandeling.

Echter de negatieve resultaten voor het toevoegen van systemische therapie aan lokale behandeling bekend van de EORTC 40983 (peri-operatief) en JCOG 0603 trials (adjuvant) en het gebrek aan prospectieve randomized controlled trials specifiek gericht op recidief CRLM dragen bij aan de behoefte aan een gerandomiseerd onderzoek naar de bijdrage van neoadjuvante systemische therapie voorafgaand aan lokale therapie. Daarnaast moeten systemische toxiciteit, de invloed op risicofactoren voor leverchirurgie, de kwaliteit van leven en een kostenbatenanalyse afgewogen worden.

Ondanks dat regelmatig geschreven wordt over de mogelijke toegevoegde waarde van systemische therapie, onder andere in de internationale richtlijnen, voor de lokale behandeling van colorectale levermetastasen, blijft de exacte bijdrage van neoadjuvante systemische therapie onduidelijk.

Om de toegevoegde waarde van systemische therapie voorafgaand aan de lokale behandeling in recidief colorectale levermetastasen te onderzoeken is een fase III gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek opgezet. Hierbij wordt lokale therapie (controle groep) vergeleken met neoadjuvante systemische therapie gevolgd door lokale therapie (interventie-groep).

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-515341-41-01 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Systemische therapie voorafgaand aan lokale behandeling leidt tot een betere overleving dan directe lokale behandeling bij patiënten met lokaal behandelbare colorectale levermetastasen gerecidiveerd na eerdere lokaal behandelde levermetastasen.

Onderzoekopzet

De COLLISION RELAPSE-studie is een prospectief, multi centra, fase III gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek. De sample size is berekend met behulp van een Cox proportional hazards model. Uitgaande van de PASKWIL-criteria voor adjuvante therapie, opgesteld door de Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie, is verbetering in overleving klinisch relevant bij een stijging van minimaal 5% in drie jaar follow-up. Dit komt overeen met een hazard ratio van

0.7. De berekende sample size komt uit op 360 patiënten, waarbij in elke studie-arm 180 patiënten gerandomiseerd worden.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Geschikte patiënten worden gerandomiseerd in twee studiearmen. Patiënten in Arm A (controle groep) ondergaan een lokale behandeling middels partiële resectie en/of thermale ablatie. Arm B (interventiegroep) ondergaat 12 weken chemotherapie voorafgaand aan de lokale therapie conform de richtlijn. In arm B krijgen patiënten maximaal 4 kuren CAPOX of 6 kuren FOLFOX/FOLFIRI met/zonder bevacizumab ongeacht de RAS/BRAF mutatie en lokalisatie van de primaire tumor. Geschikte patiënten worden gestratificeerd in twee groepen afhankelijk van het interval tussen de initiële curatieve behandeling en de ontdekking van het recidief op beeldvorming: recidief in 6 maanden en recidief in 6-12 maanden. Verder zal gestratificeerd worden op basis van de risicoscore van Fong; hoog of laag, wildtype of mutatie BRAF en RAS, en eerdere chemotherapie behandeling.

Inschatting van belasting en risico

Bij het aanhouden van een maximum van 12 weken neoadjuvante systemische therapie werd geen negatief effect op de morbiditeit gevonden. Ondanks de mogelijke schade aan de lever, werd er geen verschil gevonden in levervolume en -functie na neoadjuvante systemische therapie voorafgaand aan repeterende lokale behandeling. Door deel te nemen aan de studie stemmen de patiënten ermee in om ofwel neoadjuvante systemische therapie gevolgd door repeterende lokale behandeling voor CRLM (interventie) te ondergaan, ofwel vooraf repeterende lokale behandeling te ondergaan (controle). Voor elke deelnemer zal de behandelingsmethode door randomisatie worden bepaald. De preoperatieve screening zal niet verschillen van de standaardbehandeling en zal geen extra belasting vormen. Indien deelnemers systemische therapie krijgen voor de repeterende lokale behandeling, verwachten we een hogere belasting door de gerelateerde systemische toxiciteit. De follow-up na de procedure zal identiek zijn aan de standaardbehandeling. Als onze hypothese onjuist zal blijken te zijn, lopen patiënten die systemische therapie hebben ondergaan vóór de repeterende lokale behandeling, het risico een vergelijkbare totale overleving, vergelijkbare ziektevrije overleving en vergelijkbaar lokaal recidiefpercentage te hebben, terwijl de systemische therapie zou kunnen leiden tot bijwerkingen die een tijdelijke of langdurige vermindering van de levenskwaliteit tot gevolg hebben. Als de toevoeging van systemische therapie aan repeterende lokale behandeling superieur blijkt te zijn voorafgaande aan de repeterende lokale behandeling, zal deze patiëntengroep een langere levensverwachting hebben ten koste van deze bijwerkingen.

Contactpersonen

Publiek

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081 HV
NL

Wetenschappelijk

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081 HV
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)

- Patiënten met dikke darm- of endeldarmkanker én recidief uitzaaiingen in de lever binnen 1 jaar na eerdere behandeling van leveruitzaaiingen;
- Patiënten zijn 18 jaar en ouder;
- Patiënten hebben voldoende algemene lichamelijke conditie;
- Patiënten zijn of worden tijdens het onderzoek niet zwanger;
- Er mag geen sprake zijn van uitzaaiingen buiten de lever ;
- Er mogen niet meer dan 5 recidief uitzaaiingen zijn ;
- Patiënten hebben of nog geen chemotherapie gehad als behandeling of in het verleden goede reactie gehad op de chemotherapie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Zwangerschap of borstvoeding.
- Immunotherapie $\leq$ 6 weken voorafgaand aan de procedure;
- Chemotherapie $\leq$ 6 weken voorafgaand aan de;
- Progressie onder oxaliplatin en irinotecan;
- Contrastallergie welke niet-controleerbaar is met medicijnen.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	24-04-2023
Aantal proefpersonen:	360
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Fluorouracil
Generieke naam:	5-fluoro-uracil
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Irinotecan

Generieke naam:	Irinotecan
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Levoleucovorine
Generieke naam:	Folinezuur
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Oxalisin/Oxaliplatine
Generieke naam:	Oxaliplatine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Xeloda/Capecitabine
Generieke naam:	Capecitabine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-02-2023
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-04-2023
Soort:	Eerste indiening
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	ID
CTIS	CTIS2024-515341-41-01
EudraCT	EUCTR2022-002214-17-NL
CCMO	NL78220.029.22