

Aanvullende chemotherapie voor patiënten met endeldarmkanker: REACT-studie

Gepubliceerd: 22-11-2022 Laatste bijgewerkt: 27-12-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-517700-12-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Het doel van dit onderzoek is het verbeteren van de ziektevrije overleving bij patiënten met een rectumcarcinoom door deze...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON56933

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

REACT

Aandoening

- Maagdarmsstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

rectumcarcinoom. endeldarmkanker.

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: Erasmus MC Foundation

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: adjuvante chemotherapie, circulerend tumor DNA, Rectumcarcinoom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair eindpunt

Het primaire eindpunt van het onderzoek is ziektevrije overleving in de intention-to-treat-populatie, berekend vanaf de datum van de operatie tot de datum van recidief of overlijden door welke oorzaak van de patiënt dan ook, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet. De belangrijkste analyse met betrekking tot het primaire eindpunt zal worden uitgevoerd na 118 voorvallen en is gepland twee jaar na de laatste geïnccludeerde patiënt.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomsten zijn ziektevrije overleving, uitgevoerd volgens protocolanalyse om het pure behandelingseffect te analyseren. Bovendien wordt de totale overleving berekend vanaf de datum van de operatie tot de datum van overlijden door welke oorzaak dan ook. De kwaliteit van leven zal in beide groepen worden beoordeeld door het verkrijgen van vragenlijsten die al zijn verstrekt door de PLCRC-cohortstudie om het effect van adjuvante chemotherapie op de kwaliteit van leven te vergelijken. De robuustheid van ctDNA als biomarker zal worden geanalyseerd door de ziektevrije overleving van patiënten met detecteerbaar ctDNA die niet worden behandeld met adjuvante chemotherapie (controlegroep) te vergelijken met patiënten met niet-detecteerbaar ctDNA.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Endeldarmkanker is een wereldwijde oorzaak van kankergerelateerde sterfte. De incidentie van endeldarmkanker in Nederland is ongeveer 3500 patiënten per jaar. De introductie van gecombineerde neoadjuvante (chemo)radiotherapie en totale mesorectale excisie (TME) heeft het lokale recidiefpercentage aanzienlijk verminderd, maar het percentage recidieven op afstand blijft rond de 30%. Recidieven zijn waarschijnlijk het gevolg van resterende lokale ziekte of subklinische gemetastaseerde ziekte (minimale resterende ziekte). Deze micrometastasen zijn met de huidige beeldvormende technieken niet aantoonbaar, maar na de operatie nog wel aanwezig.

Adjuvante chemotherapie kan gunstig zijn voor patiënten met een hoog risico op recidief ziekte. Er zijn echter slechts een paar gerandomiseerde onderzoeken naar adjuvante chemotherapie beschikbaar. Studies naar adjuvante chemotherapie bij endeldarmkanker leverden tegenstrijdige resultaten op. Als gevolg hiervan is behandeling met adjuvante chemotherapie bij patiënten met endeldarmkanker niet evidence-based en daarom geen standaardbehandeling in Nederland. Een recente studie suggereerde dat preoperatieve intensieve chemotherapie met radiotherapie, in vergelijking met standaard chemotherapie en radiotherapie, resulteerde in een verlengde ziektevrije overleving. Dit ging echter ten koste van een verhoogde toxiciteit en moet zich nog vertalen in een verbeterde algehele overleving. Daarom is er een dringende behoefte aan biomarkers om die patiënten met een hoog risico op recidief na standaardbehandeling te identificeren, om de patiënten te selecteren die het meest kunnen profiteren van perioperatieve chemotherapie. Circulerend tumor-DNA (ctDNA) in perifere bloedmonsters is een potentiële biomarker om patiënten te identificeren met een hoog risico op recidief ziekte. Studies hebben de sterke prognostische waarde van detecteerbaar ctDNA na chirurgie al aangetoond bij patiënten met lokaal gevorderde endeldarmkanker. De REACT-studie zal onderzoeken of adjuvante chemotherapie bij patiënten met hoog-risico endeldarmkanker met postoperatief detecteerbaar ctDNA (ongeveer 15% van de populatie) de ziektevrije overleving en overleving verbetert.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-517700-12-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Het doel van dit onderzoek is het verbeteren van de ziektevrije overleving bij patiënten met een rectumcarcinoom door deze patiënten te behandelen met adjuvante chemotherapie in geval van aantoonbaar ctDNA na de operatie.

Onze hypothese is dat adjuvante chemotherapie gunstig zal zijn voor patiënten

met een rectumcarcinoom en detecteerbaar ctDNA na een operatie. Patiënten in deze subgroep hebben een zeer slechte prognose, met een kans op recidief geschat op 70% binnen twee jaar na de operatie. We willen aantonen dat adjuvante chemotherapie bij deze patiënten zal leiden tot een absolute toename van 25% van de tweejaars ziektevrije overleving in vergelijking met follow-up in de controlegroep (55% vs 30%).

Onderzoeksopzet

De voorgestelde studie wordt uitgevoerd binnen het Prospectief Landelijk CRC cohort (PLCRC) cohort en voldoet aan het trial binnen cohort (TwICs) design, d.w.z. een gerandomiseerde gecontroleerde studie binnen een prospectief cohort.

Bloedmonsters van endarmkankerpatiënten die zijn verkregen in de PLCRC-studie, die voldoen aan de inclusiecriteria en in aanmerking komen voor adjuvante chemotherapie, zullen worden geanalyseerd op de aanwezigheid van detecteerbaar ctDNA. Patiënten met detecteerbaar ctDNA worden volgens het TwICs-design met een 1:1 ratio gerandomiseerd naar een experimentele en een controlegroep. Patiënten met niet-detecteerbaar ctDNA worden behandeld en opgevolgd volgens de huidige zorgstandaard en krijgen geen informatie over de resultaten van de ctDNA-analyse.

Experimentele groep: Patiënten met detecteerbaar ctDNA en gerandomiseerd in de experimentele arm zullen worden geïnformeerd over het testresultaat met bijbehorende slechtere prognose en over de studie met de mogelijkheid om adjuvante chemotherapie te krijgen. De verwachte voordelen en nadelen van adjuvante chemotherapie zullen worden besproken. Na grondige besprekingen beslissen patiënten of ze bereid zijn om adjuvante chemotherapie te krijgen bestaande uit capecitabine en oxaliplatine (CAPOX) of leucovorine, fluorouracil en oxaliplatine (FOLFOX). Degenen die chemotherapie willen ontvangen, worden om informed consent gevraagd.

Controlegroep: Patiënten met detecteerbaar ctDNA en gerandomiseerd in de controle-arm worden niet geïnformeerd over het testresultaat en krijgen routinematige follow-up. Zij hadden al informed consent gegeven voor de mogelijkheid van randomisatie in een mogelijke trial binnen PLCRC met de mogelijkheid om als controlepatiënt te dienen zonder als zodanig geïnformeerd te worden. Ook de behandelende artsen krijgen geen informatie over de toewijzing aan de controlearm en het resultaat van de ctDNA-analyse. Patiënten in de controle-arm krijgen geen experimentele adjuvante chemotherapie (geen gevolgen voor deze groep).

Registratiecohort: Alle patiënten met niet-detecteerbaar ctDNA worden binnen PLCRC gevolgd. Geen gevolgen voor deze groep.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten met detecteerbaar ctDNA na de operatie en gerandomiseerd naar de experimentele groep zullen adjuvante chemotherapie krijgen binnen 12 weken na de operatie. Adjuvante chemotherapie bestaat uit 6 cycli van 5FU/LV en oxaliplatine (FOLFOX) elke 2 weken of 3-wekelijkse cycli met capecitabine en oxaliplatine (CAPOX). De duur van de behandeling is 3 maanden (12 weken).

Inschatting van belasting en risico

In de huidige klinische praktijk is er geen indicatie voor adjuvante chemotherapie bij patiënten na een operatie voor primair rectumcarcinoom. Patiënten die gerandomiseerd zijn in de experimentele groep krijgen adjuvante chemotherapie aangeboden om recidief ziekte te verminderen. Na gedetailleerde informatie en counseling over adjuvante chemotherapie door hun behandelend arts, beslissen patiënten of ze bereid zijn om adjuvante chemotherapie te ontvangen. Indien besloten wordt om adjuvante chemotherapie te krijgen, zullen patiënten binnen 12 weken na de operatie starten.

Het combinatiechemotherapieschema van CAPOX en FOLFOX wordt in de huidige praktijk vaak in de adjuvante setting toegediend voor colorectale carcinoom, daarom zijn de risico's en toxiciteit van de gebruikte adjuvante chemotherapie bekend. De meeste bijwerkingen zijn beheersbaar en van voorbijgaande aard. De meest voorkomende bijwerkingen van adjuvante chemotherapie zijn vermoeidheid, myelosuppressie, hand-voetsyndroom, misselijkheid, diarree, sensorische neuropathie, dysesthesie en zeer zelden hartritmestoornissen en hartischemie.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr.Molewaterplein 40
Rotterdam 3000CA
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr.Molewaterplein 40
Rotterdam 3000CA
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)

- Leeftijd $\geq$ 18 jaar
- WHO score 0-1
- Geïnformeerde toestemming voor PLCRC met specifieke toestemming voor aanvullende bloedafnames en de uitnodiging voor toekomstig experimenteel onderzoek
- Histologisch bevestigde rectumkanker; ofwel behandeld met neoadjuvante (chemo)radiotherapie, en/of klinische T4 en/of N+ indien er geen neoadjuvante therapie werd gegeven.
- Komt in aanmerking voor behandeling met adjuvante combinatiechemotherapie (CAPOX/FOLFOX) op basis van discretie van de behandelend arts

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Een andere maligniteit in de afgelopen 5 jaar, met uitzondering van behandeld carcinoom in situ of huidkanker anders dan melanoom
- Onvolledige primaire tumorresectie (R1- of R2-resectie)
- Contra-indicatie voor fluoropyrimidinen of oxaliplatine
- Neoadjuvante systemische behandeling op basis van oxaliplatine, b.v. behandeld met het RAPIDO-regime bestaande uit korte radiotherapie gevolgd door 6 cycli CAPOX of 9 cycli FOLFOX voorafgaand aan de operatie
- Patienten met een klinisch complete respons welke geen operatie ondergaan.
- Zwangere en zogende vrouwen

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-09-2024
Aantal proefpersonen:	206
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	5-Fluorouracil
Generieke naam:	5-Fluorouracil
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Capecitabine Accord
Generieke naam:	Capecitabine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Leucovorine Sandoz
Generieke naam:	Leucovorin
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Oxaliplatin Accord
Generieke naam:	Oxaliplatin

Registratie:

Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-11-2022

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-08-2024

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	CTIS2024-517700-12-00
EudraCT	EUCTR2022-002580-30-NL
CCMO	NL82006.078.22