

Gecombineerd gebruik van cheMotherapie En MR-GEleide radiotherapie voor behandeling van patiënten met esophageal adenocarcinoom (MERGE): een dosisescalatie onderzoek

Gepubliceerd: 20-01-2025 Laatste bijgewerkt: 31-01-2025

Het hoofddoel van deze studie is om de maximaal getolereerde dosis (MTD) van 5 fracties MRgRT voor patiënten met AC na FLOT-therapie te bepalen. De secundaire doelstellingen zijn haalbaarheid, niet-dosisbeperkende toxiciteit, oncologische uitkomsten...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON57251

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MERGE

Aandoening

- Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG
- Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

oesophagus adenocarcinoma, Slokdarmkanker

Betreft onderzoek met

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: KWF subsidie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: - Adenocarcinoom slokdarmkanker, - Dose escalatie, - Gehypofractioneerd, - MR-geleide radiotherapie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is de incidentie van dosisbeperkende toxiciteit (DLT).

Vroege DLT wordt gedefinieerd als stralingsgeïnduceerde

slokdarmfistel/perforatie/hemorragie/necrose of luchtpijp-, bronchus- of

bronchopleurale fistel/luchtpijp- of bronchopulmonale hemorragie van graad ≥ 3

of elke niet-hematologische graad ≥ 4 toxiciteit, klinisch significant

beoordeeld en gerelateerd aan de radiotherapie, volgens de Common Toxicity

Criteria for Adverse Events (CTCAE) versie 5.0 die zich voordoet binnen 16

weken na het begin van de radiotherapie en vóór de operatie of het uitstellen

van de operatie > 16 weken na het einde van de radiotherapie vanwege elke graad

van met de behandeling gerelateerde toxiciteit. Subacute DLT wordt gedefinieerd

als peri- en/of postoperatieve complicaties die optreden binnen 30 dagen na de

operatie, gedefinieerd als postoperatieve anastomotische lekkage of pneumonitis

$\geq 3b$ volgens Clavien-Dindo.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten zijn niet-DLT-toxiciteit, de technische haalbaarheid van

dosistoediening, perioperatieve complicaties, en oncologische uitkomsten,

waaronder R0 resectiesnelheid, histopathologische tumorrespons, lokaal en regionaal recidief en overlijden door welke oorzaak dan ook.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Slokdarmkanker is wereldwijd de zevende meest voorkomende kankersoort en de zesde belangrijkste oorzaak van kanker gerelateerde sterfte. De meeste patiënten presenteren zich in een gevorderd stadium met een slechte prognose. Een ontoereikende ziekte-uitkomst na alleen chirurgie, met een 5-jaars overleving tussen 25-40%, heeft veel onderzoekers aangespoord om neoadjuvante chemoradiotherapie (nCRT) of neoadjuvante of perioperatieve chemotherapie (nCT/pCT) te onderzoeken.

In Nederland is neoadjuvante chemoradiatie sinds de publicatie van de CROSS-studie, die een voordeel van nCRT ten opzichte van alleen chirurgie aantoonde voor zowel adenocarcinoom (AC) als plaveiselcelcarcinoom (SCC) (van Hagen et al., 2012), de standaardbehandeling geworden voor slokdarmkanker. Het voordeel van nCRT was echter minder uitgesproken bij AC, wat ook werd weerspiegeld in de percentages van pathologisch complete respons (pCR): 23% bij AC tegenover 49% bij SCC. Bovendien verschillen SCC en AC in patronen van recidief na nCRT of chemotherapie. AC heeft meer kans op het ontwikkelen van afstandsmetastasen, terwijl SCC een predispositie heeft voor locoregionale recidieven. Dit verschil in respons op nCRT en in recidiefpatroon geeft aan dat op histologie gebaseerde behandelstrategieën moeten worden onderzocht. In de moderne multidisciplinaire discussie over de optimale benadering van lokaal gevorderd adenocarcinoom van de slokdarm en de overgang, zijn zowel een trimodaliteitsbenadering als perioperatieve chemotherapie acceptabel en evidence-based. Beide zijn daarom levensvatbare opties binnen de huidige richtlijnen.

Zoals eerder vermeld, zijn patiënten met AC van de slokdarm vooral vatbaar voor het ontwikkelen van afstandsmetastasen. Bovendien is de respons op nCRT slechts matig bij AC. Daarom hypothetiseren we dat de ideale neoadjuvante behandeling zou moeten bestaan uit het toevoegen van MR-geleide radiotherapie (MRgRT) aan standaard pCT om maximale systemische controle en maximale lokale controle te bereiken.

Doel van het onderzoek

Het hoofddoel van deze studie is om de maximaal getolereerde dosis (MTD) van 5 fracties MRgRT voor patiënten met AC na FLOT-therapie te bepalen. De secundaire doelstellingen zijn haalbaarheid, niet-dosisbeperkende toxiciteit, oncologische

uitkomsten en het verkennen van variabelen voor vroege responsbeoordeling.

Onderzoeksopzet

6+3 dosisescalatiedesign met 4 dosisniveaus voor radiotherapie

Onderzoeksproduct en/of interventie

5 opeenvolgende, homogene fracties van 4-8 Gy binnen 2 weken op het tumorgebied (GTV) na preoperatieve FLOT (als onderdeel van standaard perioperatieve chemotherapie) met behulp van MR-geleide online adaptieve radiotherapie op de MR-linac. Begin op dosisniveau 0, van 5 x 5Gy per patiënt, en indien veilig wordt dit stapsgewijs verhoogd naar een maximale dosis niveau van 5 x 8Gy per patiënt.

Inschatting van belasting en risico

De voordelen voor de patiënten kunnen een hogere kans op volledige primaire tumor- en lymfekliermetastaserespons zijn die aanvankelijk leiden tot een verhoogde overleving en uiteindelijk kunnen resulteren in orgaansparende behandelprogramma's. Mogelijke risico's zijn voornamelijk slokdarmfistel/perforatie en broncho-oesofageale fistel of hemorragie.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584 CX
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584 CX
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 adenocarcinoom van de slokdarm of de gastro-oesofageale overgang (Siewert I of II), potentieel te verwijderen tumor, komen in aanmerking voor perioperatieve FLOT-chemotherapie, leeftijd ≥ 18 jaar, WHO-prestatiescore 0-2.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Plaveiselcel kanker, niet-reseceerbaar, niet-operabel of gemetastaseerd adenocarcinoom van de slokdarm of gastro-oesofageale overgang, eerdere radiotherapie naar het mediastinum, zwangere of borst voedende patiënten.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving nog niet gestart

(Verwachte) startdatum: 01-01-2025

Aantal proefpersonen: 39
Type: Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 20-01-2025
Soort: Eerste indiening
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	ID
CCMO	NL87824.041.24