

Verbetering van de klinische behandeling van colonkanker via CONNECTION II, een landelijk dikkedarmkankerregister en stratificatie-onderzoek.

Gepubliceerd: 13-03-2019 Laatste bijgewerkt: 10-04-2024

Primaire doel: Evaluatie van de pathologische respons van de tumor op neoadjuvante systemische chemotherapie per CMS subtype in patiënten met microsatelliet stabiel hoog-risico stadium II en stadium III colon carcinoom
Secundair: • Evaluatie van de...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON53082

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CONNECTION II

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

Colon carcinoom, dikke darm kanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: Alpe d'Huzes

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: CMS, colorectaal carcinoom, neoadjuvante therapy, respons

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is de pathologische respons volgens de tumor respons meting (TRG) beschreven door DWORAK.

In onze studie worden worden goede tot complete responders gedefinieerd als TRG2+TRG3+TRG4; slechte responders als TRG1+TRG0.

Secundaire uitkomstmaten

- Naast het primaire eindpunt, wordt de pathologische respons per TRG-categorie afzonderlijk geëvalueerd voor de verschillende CMS-subtypen en per Tumor Regression Score (TRS) volgens het Modified Ryan-schema (TRS 0, 1, 2, 3).
- Percentages van pathologisch compleet (R0), pathologisch microscopisch onvolledig (R1) en pathologisch macroscopisch onvolledig (R2) zullen worden geanalyseerd.
- Radiologische respons na neoadjuvante chemotherapie in relatie tot CMS-subtypen. De radiologische respons van de tumor wordt geëvalueerd door de som van de diameters van de primaire tumor te meten en gerapporteerd als een continue uitkomstmaat.
- RFS na twee en drie jaar, RFS wordt gedefinieerd als de tijd die is verstreken tussen de diagnose van de primaire tumor en ofwel de datum van recidief, het tijdstip van overlijden of de datum van het laatste follow up

moment waarbij een patiënt werd geacht geen recidief te hebben.

- Door therapie geïnduceerde CMS-verschillen. De CMS-classificatie wordt uitgevoerd op basis van RNA-expressieprofielen.
- Vergelijking pathologische respons evaluatie volgens DWORAK versus het meten van regressie van Ki-67 en toename van geactiveerde Caspase-3 en met HE kleuring voor cytostatica of cytotoxische effecten.
- Prognostische en voorspellende waarde van cytotoxische lymfocyten (CytoLym) en kanker-geassocieerde fibroblasten (CAF) infiltratiescores.
- Evaluatie van betrouwbaarheid van ctDNA metingen om respons op chemotherapie te meten en detectie van residu ziekte.
- Gegevens over chirurgische complicaties worden geregistreerd en verzameld.

Het complicatiepercentage in dit cohort zal worden vergeleken met het algemene complicatiepercentage van patiënten die geen preoperatieve chemotherapie hebben gekregen, en met de uiteindelijke resultaten van het FOXTROT-onderzoek.

explorerende studieparameters / eindpunten

Om de klinische stadiëring van patiënten met darmkanker te optimaliseren, zal een team van toegewijde radiologen een trainingsprogramma ontwikkelen voor klinische stadiëring van darmkanker op CT-scans. Sensitiviteit- en specificiteitsanalyses zullen worden uitgevoerd op een reeks CT-scans van patiënten binnen dit onderzoek en de resultaten zullen worden geanalyseerd voor en na het voltooien van dit trainingsprogramma. Alle CT-scans worden geanalyseerd door het panel van toegewijde radiologen.

Er wordt een indirecte vergelijking gemaakt voor RFS en OS tussen het voorgestelde schema en het standaard schema met 4 adjuvante cycli van CAPOX met behulp van een controle-cohort van het Nederlandse colorectale kankercohort PLCRC. CT-scans van dit cohort worden achteraf geëvalueerd door toegewijde radiologen, die blind zijn voor de uitkomst, met behulp van de CONNECTION-II-criteria. Patiënten met cT3-4N0-2M0 primaire darmkanker komen in aanmerking voor het controle-cohort. Patiënten met bevestigde microsatelliet stabiele kanker zullen worden geïncludeerd. Gegevens over 2 en 3 jaar RFS en OS worden verzameld uit de PLCRC-database.

Plasmabuizen worden op vier tijdstippen verzameld, gelijktijdig met ctDNA-verzameling (voor en na 2 kuren neoadjuvante chemotherapie, vóór de operatie en na het voltooien van adjuvante chemotherapie). Het plasma zal worden opgeslagen voor toekomstige onderzoeksdoeleinden om nieuwe plasma-afgeleide biomarkers te identificeren. Deze markers zijn gemakkelijk te verkrijgen en kunnen een prognostische en voorspellende waarde hebben.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Darmkanker is de tweede meest voorkomende kanker in Nederland met een incidentie rond 16.000 patiënten in 2016. Patiënten met hoog-risico stadium II darmkanker (gedefinieerd als T4N0) wordt na resectie adjuvante systemische chemotherapie aangeboden en patiënten met stadium III darmkanker krijgen standaard curatieve resectie gecombineerd met adjuvante chemotherapie. Ondanks deze intensieve behandeling, ontwikkeld 20% van de patiënten met stadium II en 30-35% van de patiënten met stadium III alsnog gemetastaseerde ziekte. Bovendien zal ongeveer 50% van de patiënten met hoog-risico stadium II en

stadium III darmkanker waarschijnlijk nooit metastasen ontwikkelen na de operatie en wordt daarom over behandeld met adjuvante chemotherapie. Geen van de risicofactoren die hoog-risico stadium II ziekte definiëren hebben een prognostische waarde. Nauwkeurige prognosticatie en selectie van patiënten voor adjuvante chemotherapie is dus nog steeds een behoefte.

De consensus moleculaire subtypen (CMS) in colorectale kanker, bestaande uit vier moleculaire subtypes, wordt momenteel beschouwd als de meest robuuste classificatie van colorectale kanker met duidelijke biologische kenmerken.

Eerdere studies laten zien dat de vier subtypes prognostische en/of voorspellende waarde kunnen hebben. Guinney et al. 2015 toonde een duidelijk voordeel in recidief vrije overleving en algehele overleving voor CMS1-3 vergeleken met CMS4 op basis van een cohort met patiënten met stadium I-IV colorectaal carcinomen met uiteenlopende therapie strategieën.

Hoewel de beschikbare studies niet duidelijk onderscheid maken tussen voorspellende en prognostische waarde van CMS, bieden de biologische kenmerken van de subtypen en de schaarse literatuur enig inzicht. CMS1 tumoren, die over het algemeen MSI zijn, tonen goede respons op immunotherapie. CMS4 tumoren, gekenmerkt door een mesenchymaal fenotype, lijken een slechtere prognose te hebben vergeleken met CMS1-3. Dit kan worden veroorzaakt door biologische verschillen, wat resulteert in hogere kans op metastasering en/of een slechte reactie op chemotherapie. Roepman et al. toonde een soortgelijke algemene overleving voor patiënten die behandeld werden met en zonder adjuvante chemotherapie voor patiënten met colorectaal carcinoom geclassificeerd als een mesenchymaal fenotype. CMS2 en CMS3 blijven subtypen waarvoor de respons op chemotherapie onbekend is. Uit recente gegevens blijkt echter dat het respons op de oxaliplatin alleen wordt waargenomen in een fractie van colon carcinoom patiënten, die alle deel uitmaken van het CMS2 subtype. Deze resultaten ondersteunen het idee dat subtypen bijdragend kunnen zijn om de respons op chemotherapie te voorspellen.

Neoadjuvante chemotherapie. In de mozaïek studie werden 2246 patiënten met stadium II of III coloncarcinomen gerandomiseerd tussen adjuvante behandeling met 5FU/LV en met 5-FU / LV + oxaliplatin (FOLFOX-4). De DFS op vijf en zes jaar postoperatief was significant beter in de oxaliplatin groep in vergelijking met de groep 5FU/LV ((DFS op 5-jr HR 0,80; 95% CI: 0,68-0,93; $p = 0,003$) (OS op 6-jr HR 0,84; 95% CI: 0,71-1,00; $p = 0,046$)). In andere gerandomiseerde studies naar adjuvante chemotherapie, werden vergelijkbare resultaten gevonden met 5FU/LV of capecitabine in combinatie met oxaliplatin voor Stadium II en III coloncarcinomen.

De IDEA-collaborative group (International Duration Evaluation of Adjuvant chemotherapy) is een prospectieve, vooraf geplande gepoolde analyse van 6 gerandomiseerde fase III studies om te beoordelen of 3 maanden (3m) adjuvante behandeling met FOLFOX/CAPOX niet-inferieur is aan 6 maanden (6m) voor ziekte vrije overleving (DFS). DFS werd hierbij gedefinieerd als de tijd tussen de inclusie tot recidief, nieuwe CRC of overlijden (alle oorzaken voor overlijden). Niet non-inferioriteit kon worden verklaard als de 2-zijdige 95%

betrouwbaarheidsinterval (CI) voor DFS-hazard ratio (HR 3m v 6m) onder 1.12 was. Er werden 12834 patiënten geïnccludeerd met stadium III colorectaal carcinoom uit 12 landen. Een totaal van 40% van de patiënten werden behandeld met CAPOX. De 3-jarige DFS was 74,6% (3m) en 75,5% (6m), met een geschatte hazard ratio (HR) van 1,07 (95% CI, 1,00-1.15). De 3-maanden versus 6-maanden DFS hazard ratio*s waren 1.16 (95% CI, 1.06-1.26) voor FOLFOX patiënten en 0.95 (95% CI, 0.85-1.06) voor CAPOX patiënten. De onderzoekers concludeerde dat er geen non-inferioriteit kon worden vastgesteld 3 maanden versus 6 maanden voor het algehele cohort met CAPOX en FOLFOX behandelde patiënten samen, maar wel voor patiënten die behandeld werden met CAPOX. Nog belangrijker is dat, graad 3 of hogere neurotoxiciteit significant minder vaak werd waargenomen in de 3-maanden behandelde patiënten versus 6-maanden in zowel de FOLFOX als CAPOX groep (3% versus 16% FOLFOX, 3% vs 9% CAPOX, $p < 0.0001$). In Nederland krijgen ongeveer 70% van de patiënten met een coloncarcinoom, die worden behandeld met adjuvante chemotherapie CAPOX.

Neoadjuvante therapie wordt reeds toegepast bij de behandeling van verschillende GI maligniteiten waaronder oesofageale, maag en rectale carcinomen. Neoadjuvante therapie wordt toegepast om de kans te verkleinen op chirurgische irradicaliteit, als behandeling van microscopische ziekte welke niet wordt verholpen door chirurgie, en om de verdraagbaarheid te vergroten van de chemotherapie omdat patiënten in fysiek betere conditie zijn vergeleken met postoperatief.

Bovendien biedt neoadjuvante chemotherapie de mogelijkheid om de respons van de tumor op de chemotherapie te evalueren.

Momenteel is er nog weinig bekend over neoadjuvante chemotherapie in resectabele colonkanker patiënten. Belangrijke argumenten voor het ontbreken van studies over neoadjuvante chemotherapie in resectabele coloncarcinoom patiënten zijn o.a. dat 1) resectabiliteit zelden een probleem is, 2) het effect van chemotherapie is onzeker in sommige patiënten 3) tumor progressie tijdens neoadjuvante chemotherapie colon obstructie kan veroorzaken. De FOxTROT Collaborative group (2012) was de eerste groep die begon met neoadjuvante chemotherapie bij patiënten met stadium III resectabele coloncarcinomen en concludeerde dat preoperatieve chemotherapie haalbaar is met aanvaardbare toxiciteit en perioperatieve morbiditeit. De resultaten van de pilotstudie laten zien dat het risico voor darmobstructie erg laag is waarbij slechts 1 patiënt (1%) colon obstructie ontwikkelde in de preoperatieve chemotherapie groep.

Neoadjuvante chemotherapie in patiënten met een resectabel coloncarcinoom is dus haalbaar en geschikt om de respons op chemotherapie te evalueren.

Na deze succesvolle pilotstudie heeft de FOxTROT studiegroep bij ruim 1000 patiënten met colon carcinoom het effect van neoadjuvante chemotherapie verder onderzocht (1). Deze resultaten zijn nog niet gepubliceerd maar wel gepresenteerd op de jaarlijkse ASCO meeting en wij hebben aanvullend uitvoerig contact gehad met de FOxTROT onderzoekers om meer inzicht te krijgen in de data. In deze studie werden patiënten met een cT3-4N0-2M0 tumor 2:1 gerandomiseerd voor 3 kuren neoadjuvant en 9 kuren adjuvant FOLFOX of 12 kuren adjuvant FOLFOX. Het geven van neoadjuvante chemotherapie bleek conform eerder

gepresenteerde resultaten veilig en bovendien was het risico op een recidief na 2 jaar kleiner in de experimentele groep (13.6% vs 17.2% HR 0.75 (0.55-1.04), $p=0.08$). Dit heeft geleid tot het voorstel om een studie te doen naar de rol van de moleculaire subtypen in therapierespons in een neoadjuvante setting om de werkzaamheid van chemotherapie te evalueren in individuele subtypen van coloncarcinomen.

Doel van het onderzoek

Primaire doel: Evaluatie van de pathologische respons van de tumor op neoadjuvante systemische chemotherapie per CMS subtype in patiënten met microsatelliet stabiel hoog-risico stadium II en stadium III colon carcinoom

Secundair:

- Evaluatie van de radiologische tumor respons op neoadjuvante systemische chemotherapie per CMS subtype.
- Beoordeling van de prognostische waarde van pathologische en radiologische respons op neoadjuvante systemische therapie voor recidiefvrije overleving (RFS) na twee en drie jaar en totale overleving (OS) na 5 en 10 jaar.
- Beoordeling van de verschillen in CMS classificatie vóór en na neoadjuvante systemische therapie
- Externe validatie van de ontwikkelde op proteïne-based 'CMS assay'
- Vergelijken van pathologische response meting volgens DWORAK en door middel van het meten van de regressie van Ki-67 en toename van geactiveerde Caspase-3 en door middel van HE-kleuring voor cytostatica of cytotoxische effecten
- Er zal een indirecte vergelijking worden gemaakt voor 2 en 3 jaar RFS en (5 en 10Y) OS tussen het voorgestelde schema en het standaard schema met 4 adjuvante cycli met CAPOX met behulp van een controlecohort met patiënten die retrospectief in aanmerking zouden kunnen komen voor deelname aan de CONNECTION-II studie.
- Evaluatie van de diagnostische nauwkeurigheid van ctDNA-metingen voor het monitoren van de respons van de behandeling op neoadjuvante behandeling en detectie van residuale ziekte.

Onderzoeksopzet

Prospectieve multicenter interventie studie

Onderzoeksproduct en/of interventie

2 kuren neo-adjuvant en 2 kuren adjuvant capecitabine en oxaliplatin (CAPOX)

Inschatting van belasting en risico

Door deel te nemen, zullen patiënten bijdragen aan het bewijs voor factoren die

samenhangen met de behandeluitkomsten en ziekte recidivering wat zal leiden tot een meer gepersonaliseerde behandeling. De verwachting is dat er geen verschil in overleving zal zijn tussen patiënten die deelnemen aan de studie en patiënten die de standaard behandeling krijgen omdat de behandeling in principe hetzelfde blijft waar alleen het moment van chemotherapie veranderd. Echter, als gevolg van foutieve stadiering op basis van CT-scans, is er mogelijk een deel van de patiënten die chemotherapie krijgt in de huidige studie, die anders niet in aanmerking zou komen voor adjuvante chemotherapie volgens de huidige standaard van zorg. Dit komt door de neoadjuvante setting van deze studie waarbij patiënten zullen worden gestadieerd op basis van aanvullend onderzoek (CT-thorax abdomen + colonoscopie) en aan de hand daarvan behandeld worden met chemotherapie. Deze stadiering middels CT-scans is niet optimaal waarbij het T-stadium goed te bepalen is maar met name de klierstatus lastig te beoordelen is. Hierdoor worden er ook patiënten geïncludeerd met een cT3N0M0 colon carcinoom en behandeld worden met chemotherapie die volgens de standaard richtlijn geen chemotherapie zouden krijgen. Bovendien zal de operatie minimaal 6 weken worden uitgesteld vanwege de neoadjuvante setting van deze studie. In deze periode is een kans dat eerder niet detecteerbare metastasen zichtbaar worden waardoor er geen operatie zal plaatsvinden maar er gelijk kan worden gestart met specifieke behandeling voor deze patiënten met eventueel andere medicatie. Om goed te monitoren of er eventuele progressie of metastasen optreedt in deze periode wordt er 1 extra CT-scan gemaakt voor de operatie. De meeste patiënten in deze studie zouden de chemotherapie dus krijgen als adjuvante behandeling in plaats van neoadjuvant en het regime dat gebruikt wordt is dus reeds bekend met de mogelijke bijwerkingen. De te verwachte bijwerkingen in de neoadjuvante setting worden geacht niet te verschillen van die in de adjuvante setting. Plus, patiënten zullen waarschijnlijk in een betere fysieke conditie zijn wanneer ze de neoadjuvante kuren chemotherapie ondergaan omdat ze nog geen chirurgie hebben ondergaan. Uit resultaten van de FOxTROT studie blijkt dat de risico's voor neoadjuvante chemotherapie relatief laag en beheersbaar zijn.

Wij vinden deze studieopzet daarom gerechtvaardigd omdat het inzicht zal geven in welke patiënten wel of niet zullen profiteren van chemotherapie.

Desalniettemin, zijn er verschillende risico's verbonden aan het deelnemen aan deze studie en patiënten moeten goed op de hoogte worden gebracht van deze mogelijke risico's.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100

Utrecht 3508 GA
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3508 GA
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 bewezen cT3-4, N0-2, M0 primair coloncarcinoom
- >18 jaar
- Patiënt is in wilsbekwaam om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven voor de studie
- Informed consent voor de PLCRC-onderdelen 'klinische gegevens verzamelen', 'weefsel verzamelen' en 'uitnodigen voor toekomstige studies'
- Microsateliet stabiel gebaseerd op het preoperatieve biopt
- Mentaal en fysiek fit genoeg om neoadjuvante chemotherapie en chirurgie te ondergaan beoordeeld door de behandelende arts
- Adequaat aantal witte en rode bloedcellen, adequate nier- en leverfunctie

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Elke andere maligne aandoeningen binnen de voorgaande 5 jaar behoudens

niet-melanomateuze huidkanker, carcinoma in situ en vroeg stadium ziekte met een risico op herhaling < 5%

- Colon obstructie die niet door een stoma kan worden opgeheven
- Patiënten die zich presenteren met een circulair groeiend, stenoserend proces welke niet te passeren is met de coloscoop.
- Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 11-02-2020

Aantal proefpersonen: 262

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-03-2019

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-11-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-01-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-02-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-05-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-05-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-07-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-10-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-12-2020
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-08-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-09-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-11-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-01-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-09-2022
Soort:	Amendement

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	NL62408.041.18