

CRITICS-II: een multicentrum gerandomiseerde fase 2-studie naar de optimale preoperatieve behandeling met chemotherapie en/of chemoradiotherapie van het resectabel maagcarcinoom

CRITICS-II: a multicenter randomized phase 2 trial to determine the optimal preoperative treatment by chemotherapy and/or chemoradiotherapy in resectable gastric cancer

drs. R.M. van Amelsfoort¹, dr. N.C.T. van Grieken², dr. E.P.M. Jansen¹, prof. dr. H.W.M. van Laarhoven³, P. Muller-Timmermans¹, dr. J.W. van Sandick⁴, dr. H. van Tinteren⁵ en prof. dr. M. Verheij¹, namens de CRITICS-II-werkgroep⁶

SAMENVATTING

De CRITICS-II-studie is een gerandomiseerde multicentrum fase 2-studie waarin drie neoadjuvante behandelingen bij het resectabel maagcarcinoom met elkaar worden vergeleken. Deze drie neoadjuvante behandelgroepen bestaan uit (1) chemotherapie, (2) chemotherapie gevolgd door chemoradiotherapie of (3) chemoradiotherapie. Alle neoadjuvante behandelingen zullen worden gevolgd door een maagresectie met D2-lymfeklierdissectie. Het doel van de CRITICS-II-studie is om de optimale preoperatieve behandeling van het resectabel maagcarcinoom te identificeren. De CRITICS-II-studie wordt ondersteund door KWF Kankerbestrijding.

(NED TIJDSCHR ONCOL 2017;14:237-40)

SUMMARY

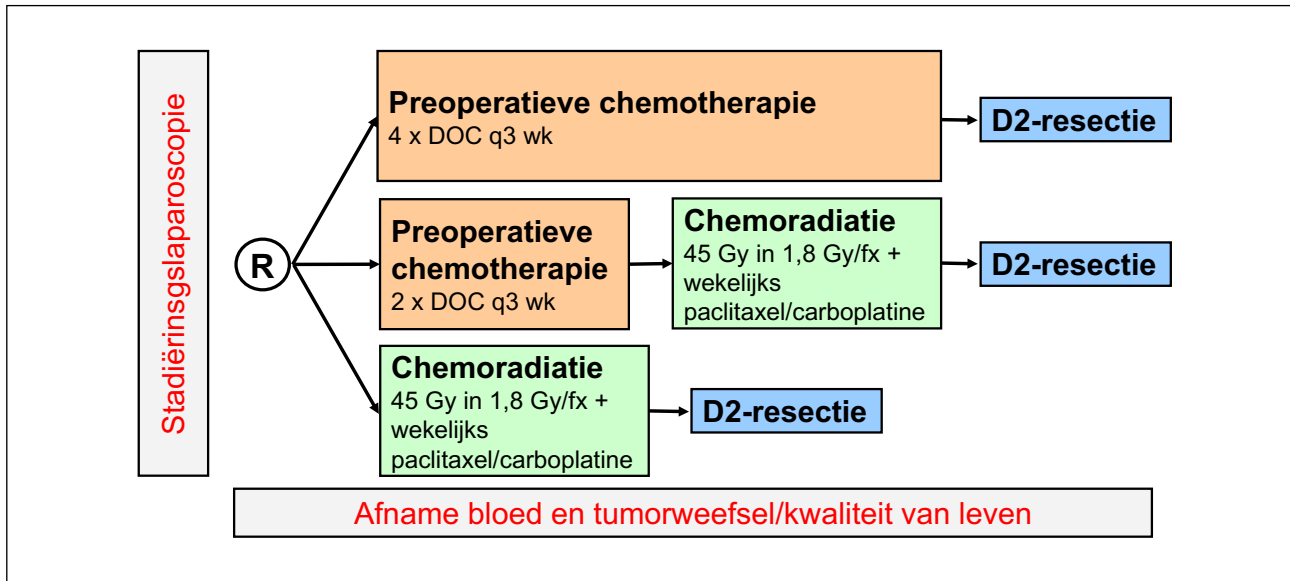
The CRITICS-II study is a multicenter randomized phase II trial comparing three neo-adjuvant treatment arms in resectable gastric cancer: (1) chemotherapy, (2) chemotherapy and subsequent chemoradiotherapy, (3) chemoradiotherapy. All treatment arms will be followed by a gastric cancer resection with D2 lymphadenectomy. The aim of the CRITICS-II study is to identify the optimal preoperative regimen in resectable gastric cancer. The CRITICS-II study is supported by the Dutch Cancer Society.

¹afdeling Radiotherapie, Antoni van Leeuwenhoek, ²afdeling Pathologie, VU medisch centrum, ³afdeling Medische Oncologie, Academisch Medisch Centrum, ⁴afdeling Heelkundige Oncologie, Antoni van Leeuwenhoek, ⁵Wetenschappelijke Administratie, Antoni van Leeuwenhoek, ⁶dr. L.V. Beerepoot, prof. dr. M.I. van Berge Henegouwen, dr. H. Boot, dr. A. Cats, dr. B. van Etten, prof. dr. H.I. Grabsch, dr. H.H. Hartgrink, prof. dr. R. van Hillegersberg, prof. dr. G.A.P. Hospers, dr. M.C.C.M. Hulshof, dr. M. Los, dr. G.A. Nieuwenhuijzen, prof. dr. D.L. van der Peet, drs. F.P.J. Peters. Correspondentie graag richten aan mw. drs. R.M. van Amelsfoort, studiecoördinator CRITICS-II, afdeling Radiotherapie, Antoni van Leeuwenhoek, Plesmanlaan 121, 1066 CX Amsterdam, tel.: 020 512 21 25, e-mailadres: r.v.amelsfoort@nki.nl

Belangenconflict en financiële ondersteuning: de CRITICS-II studie wordt mede gefinancierd door KWF Kankerbestrijding en ondersteund door de Dutch Upper GI Cancer Group (DUCG).

Trefwoorden: chemoradiotherapie, chemotherapie, fase 2, maagchirurgie, maagkanker, neoadjuvante behandeling

Keywords: chemoradiotherapy, chemotherapy, gastric cancer, gastric surgery, neo-adjuvant therapy, phase 2



FIGUUR 1. Studieopzet CRITICS-II.
DOC=docetaxel/oxaliplatine/capecitabine.

INLEIDING

Adequate radicale chirurgie is de basis van de curatieve behandeling van maagkanker. Patiënten in de westerse wereld presenteren zich echter vaak met tumoren in een gevorderd stadium, waarbij de overleving met alleen chirurgische behandeling ongeveer 20-30% is.^{1,2} Om de prognose van maagkanker te verbeteren zijn er in de afgelopen decennia verschillende aanvullende strategieën onderzocht. Wij beperken ons in dit artikel tot die studies die in de westerse wereld tot een verandering van beleid in de (neo)adjuvante behandeling bij het resectabel maagcarcinoom hebben geleid.

UITGEBREIDERE LYMFEKLIERDISSECTIE (D2)

Allereerst zijn er studies die hebben onderzocht wat de waarde is van een uitgebreidere lymfeklierdissectie (D2) in vergelijking met een D1-lymfeklierdissectie waarbij alleen de lymfeklieren rondom de maag worden verwijderd. In de Nederlandse D1/D2-studie werden 711 patiënten, die werden geopereerd met curatieve intentie, gerandomiseerd tussen een D1- of D2-lymfeklierdissectie. Na een mediane follow-up van 15 jaar was er in de D2-groep een lager locoregionaal recidiefpercentage en minder maagkanker-gerelateerde sterfte ($p=0,01$). Een D2-lymfeklierdissectie was echter wel geassocieerd met hogere postoperatieve mortaliteit en morbiditeit, waarbij een relatie werd gezien met milt- en pancreasstaartresecties.³

Op grond van deze resultaten bestaat het huidige chirurgische beleid bij het resectabel maagcarcinoom uit een D2-lymfeklierdissectie zonder medenemen van milt en pancreasstaart, waarbij ten minste 15 lymfeklieren worden verwijderd.

POSTOPERATIEVE CHEMORADIOTHERAPIE

In de Amerikaanse SWOG/Intergroup 0116-studie werden 556 patiënten gerandomiseerd tussen chirurgie alleen en chirurgie gevolgd door postoperatieve chemoradiotherapie (45 Gy in 25 fracties in combinatie met 5-FU en leucovorine). Er was een significante verbetering in overleving in de chemoradiotherapiegroep (mediane overleving 36 maanden vs. 27 maanden). Ook de recidiefvrije overleving was beter in de chemoradiotherapiegroep (30 maanden vs. 19 maanden).⁴ Er was echter wel kritiek op deze studie vanwege de suboptimale chirurgie; 54% van de patiënten onderging een D0-lymfeklierdissectie en slechts 10% de aanbevolen D2. Op basis van deze studie adviseert de Amerikaanse richtlijn postoperatieve chemoradiotherapie voor patiënten die geen preoperatieve behandeling hebben gehad, indien er sprake is van een pT3-4-tumor, positieve klieren (pN+) en bij patiënten met een pT2N0-tumor met hoogrisico kenmerken. Postoperatieve chemoradiotherapie wordt ook geadviseerd indien er sprake is van een irradicale resectie.⁵

PERIOPERATIEVE CHEMOTHERAPIE

In de Britse MAGIC-studie werden 503 patiënten gerandomiseerd tussen chirurgie alleen en perioperatieve chemotherapie. Perioperatieve chemotherapie bestond uit drie cycli ECF (epirubine, cisplatine en 5-FU) voor en drie cycli ECF na de maagresectie. Ondanks het feit dat slechts 42% van alle patiënten alle zes cycli had afgemaakt, was er een significante verbetering in vijfjaarsoverleving in de perioperatieve groep (36% vs. 23%) en een betere progressievrije overleving.⁶ Op basis van deze studie wordt in Europa standaard

perioperatieve chemotherapie gegeven bij het resectabel maagcarcinoom.

CRITICS-STUDIE

In de recente CRITICS-studie werden 788 patiënten gerandomiseerd tussen perioperatieve chemotherapie of preoperatieve chemotherapie gevolgd door postoperatieve chemoradiotherapie. Perioperatieve chemotherapie bestond uit drie cycli ECC/EOC (epirubicine, cisplatine/oxaliplatine en capecitabine) voor en drie cycli ECC/EOC na de maagsectie. In de experimentele groep werden preoperatief eveneens drie cycli ECC/EOC gegeven en bestond postoperatieve chemoradiotherapie uit 45 Gy in 25 fracties in combinatie met cisplatine en capecitabine. Chirurgie was ten minste een D1+-resectie. De resultaten toonden geen significant verschil in vijfjaarsoverleving tussen de twee behandelgroepen (41% bij chemoradiotherapie en 43% bij perioperatieve chemotherapie).⁷ Na preoperatieve chemotherapie en adequate chirurgie zijn er derhalve twee postoperatieve behandel mogelijkheden. Een belangrijke waarneming was dat ook in deze studie slechts 50% van de patiënten in staat was het gehele behandeltraject af te ronden, vooral door uitval in de postoperatieve fase (niet significant verschillend tussen beide groepen). De therapietrouw is dus net zoals in de meeste andere adjuvante studies slecht (zie Tabel 1).^{4,6-11}

Naar analogie van het rectum- en oesofaguscarcinoom, is er bij het maagcarcinoom toenemende interesse in een verschuiving van postoperatieve naar preoperatieve behandeling.^{11,12} Een van de voordelen van een preoperatieve behandeling is betere therapietrouw. Daarnaast werd in de MAGIC-studie gevonden dat preoperatieve chemotherapie zorgde voor tumorverkleining en ‘downstaging’. Dit vergroot de kans op een radicale resectie.⁶ Een R1-resectie is namelijk geassocieerd met een slechtere prognose.^{13,14} Ten slotte zijn in de preoperatieve situatie de maag en lymfeklieren nog in situ, wat het mogelijk maakt het bestralingsgebied en de marges nauwkeuriger te definiëren. Kleinere bestralingsvolumes in combinatie met adequate ‘treatment planning’ en bestralingstechnieken maken het mogelijk de bijwerkingen van chemoradiotherapie te beperken.¹⁵

THERAPIETROUW, TUMORVERKLEINING/ ‘DOWNSTAGING’, VERBETERDE CHIRURGISCHE RADICALITEIT EN OPTIMALE DEFINITIE VAN HET BESTRALINGSVOLUME ONDERSTEUNEN ONDERZOEK NAAR OPTIMALISATIE VAN DE PREOPERATIEVE BEHANDELING VAN HET RESECTABEL MAAGCARCINOOM

In de CRITICS-II-studie is om deze redenen gekozen voor een volledig preoperatieve benadering van de multimodali-

Studie [referentie]	Behandelgroep	Behandeling afgerond (%)
SWOG [4]	S → CRT	64%
MAGIC [6]	CT → S → CT	42%
MAGIC-B [8]	CT → S → CT CT+B → S → CT+B	40% 37%
ARTIST [9]	S → CT S → CRT	75% 82%
CLASSIC [10]	S → CT	67%
TOPGEAR part 1 [11]	CT → S → CT CT → CRT → S → CT	60% 46%
CRITICS [7]	CT → S → CT CT → S → CRT	47% 52%

TABEL 1. Therapietrouw van patiënten in diverse (neo)adjuvante maagstudies.

S=surgery, CT=chemotherapie, B=bevacizumab, CRT=chemoradiotherapie.

teitsbehandeling bij het resectabel maagcarcinoom. Daarnaast is er op basis van verschillende studies gekozen voor een effectief, minder toxisch en meer patiëntvriendelijk chemo(radio)therapieschema.¹⁶⁻¹⁸

DOEL EN OPZET VAN DE CRITICS-II-STUDIE

Het doel van de CRITICS-II-studie is om de preoperatieve behandeling van het resectabel maagcarcinoom verder te optimaliseren. Hierbij worden drie neoadjuvante behandelingen met elkaar vergeleken, namelijk chemotherapie, chemotherapie gevolgd door chemoradiotherapie en chemoradiotherapie. In alle gevallen wordt dit gevolgd door een maagsectie met D2-lymfeklierdissectie.

De CRITICS-II-studie is een gerandomiseerde multicentrum fase 2-studie. Er zal worden gestratificeerd voor centrum en histologisch subtype volgens de Lauren-classificatie (diffuus type, intestinaal type of gemengd type adenocarcinoom), omdat deze subtypen verschillen in biologie en klinisch beloop.¹⁹

Patiënten in een goede conditie (WHO<2) met een stadium-IB-IIIC (TNM 7^{de} editie) resectabel, histologische bewezen, adenocarcinoom van de maag of slokdarmmaag-overgang (mits de tumorbulk in de maag is gelegen) kunnen worden geïnccludeerd. Bij alle patiënten dient een diagnostische laparoscopie te hebben plaatsgevonden. In geval van histologisch bewezen peritoneale metastasen en/of tumorpositieve cytologie van vrij buikvocht komt de patiënt niet in aanmerking voor inclusie in de CRITICS-II-studie.

Het primaire eindpunt betreft ‘event-free survival’ één jaar na randomisatie (‘events’: progressie, locoregionaal recidief, af-

standsmetastasen of overlijden). De secundaire eindpunten zijn onder andere toxiciteit, chirurgische morbiditeit, percentage R0-resecties, pathologische complete remissie en overleving. Daarnaast zal worden gekeken naar kwaliteit van leven. Translationeel onderzoek naar prognostische en voorspellende biomarkers zal worden uitgevoerd op tumorweefsel. Tevens zal bloed worden verzameld voor onderzoek naar de mogelijkheden van circulerend tumor-DNA (ctDNA) in de diagnostiek en follow-up van patiënten met maagcarcinoom. Het primaire eindpunt zal op basis van 'intention to treat' worden geanalyseerd. Er zal een interim-analyse volgen nadat 42 patiënten in iedere groep zijn geïncludeerd met behulp van 'Lin's standard normal test statistics' ($H_0: EFS(1) = 60\%$).²⁰ In de tweede fase van de studie zullen, indien wordt gecontinueerd met een of meer groepen, 27 patiënten extra worden geïncludeerd tot een totaal van 69 patiënten per groep.

Momenteel worden de Nederlandse centra benaderd voor deelname. De verwachting is dat de eerste patiënt binnenkort zal worden geïncludeerd. Met een geschatte inclusie van 30 patiënten per groep per jaar is de verwachting dat de studie binnen 3,5 jaar zal zijn afgerond.

REFERENTIES

- Sant M, et al. EURO-CARE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999. Results and commentary. *Eur J Cancer* 2009;45(6):931-91.
- Hundahl SA, et al. The National Cancer Data Base Report on poor survival of U.S. gastric carcinoma patients treated with gastrectomy: Fifth Edition American Joint Committee on Cancer staging, proximal disease, and the 'different disease' hypothesis. *Cancer* 2000;88(4):921-32.
- Songun I, et al. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol* 2010;11(5):439-49.
- Macdonald JS, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001;345(10):725-30.
- NCCN Guidelines version 1.2017, Gastric cancer.
- Cunningham D, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;355(1):11-20.
- Verheij M, et al. A multicenter randomized phase III trial of neo-adjuvant chemotherapy followed by surgery and chemotherapy or by surgery and chemoradiotherapy in resectable gastric cancer. First results from the CRITICS study. *ASCO Annual Meeting* 2016.
- Cunningham D, et al. Peri-operative chemotherapy with or without bevacizumab in operable oesophagogastric adenocarcinoma (UK Medical Research Council ST03): primary analysis results of a multicentre, open-label, randomised phase 2-3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(3):357-70.
- Lee J, et al. Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: the ARTIST trial. *J Clin Oncol* 2012;30(3):268-73.
- Bang YJ, et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2012;379(9813):315-21.
- Leong T, et al. TOPGEAR: a randomized, phase III trial of perioperative ECF chemotherapy with or without preoperative chemoradiation for resectable gastric cancer: interim results from an international, intergroup trial of the AGITG, TROG, EORTC and CCTG. *Ann Surg Oncol* 2017;24(8):2252-8.
- Trip AK, et al. Preoperative chemoradiotherapy in locally advanced gastric cancer, a phase I/II feasibility and efficacy study. *Radiother Oncol* 2014;112(2):284-8.
- Hartgrink HH, et al. Gastric cancer. *Lancet* 2009;374(9688):477-90.
- Bickenbach KA, et al. Association of positive transection margins with gastric cancer survival and local recurrence. *Ann Surg Oncol* 2013;20(8):2663-8.
- Trip AK, et al. IMRT limits nephrotoxicity after chemoradiotherapy for gastric cancer. *Radiother Oncol* 2014;112(2):289-94.
- Deenen MJ, et al. Phase 1a/1b and pharmacogenetic study of docetaxel, oxaliplatin and capecitabine in patients with advanced cancer of the stomach or the gastroesophageal junction. *Cancer Chemother Pharmacol* 2015;76(6):1285-95.
- Van Cutsem E, et al. Docetaxel plus oxaliplatin with or without fluorouracil or capecitabine in metastatic or locally recurrent gastric cancer: a randomized phase II study. *Ann Oncol* 2015;26(1):149-56.
- Van Hagen P, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012;366(22):2074-84.
- Stiekema J, et al. Surgical treatment results of intestinal and diffuse type gastric cancer. Implications for a differentiated therapeutic approach? *Eur J Surg Oncol* 2013;39(7):686-93.
- Lin DY, et al. Group sequential designs for monitoring survival probabilities. *Biometrics* 1996;52(3):1033-41.

ONTVANGEN 12 JUNI 2017, GEACCEPTTEERD 22 JUNI 2017.

ALLE GEPUBLICEEERDE ARTIKELLEN KUNT U VINDEN OP ONZE WEBSITE:

WWW.ARIEZ.NL

Tevens kunt u daar zoeken naar artikelen die in onze andere tijdschriften zijn gepubliceerd.