

Sunitinib voorafgaand aan nefrectomie bij patiënten met gemetastaseerd niercelcarcinoom en de niertumor in situ

Gepubliceerd: 19-01-2007 Laatste bijgewerkt: 14-05-2024

Een phase II studie met als hoofddoel de responskansen van de primaire tumor na een voorafgaande behandeling met sunitinib.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON30820

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Sunitinib bij het primair gemetastaseerde niercelcarcinoom

Aandoening

- Nier- en urinewegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
- Nieren en urinewegen therapeutische verrichtingen

Synoniemen aandoening

nierkanker, nier-neoplasma

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: gemetastaseerd, nefrectomie, niercelcarcinoom, Sunitinib

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire eindpunt van deze studie is een objectieve remissie van de primaire tumor volgens RECIST criteria.

Secundaire uitkomstmaten

Kanker-specifieke overleving en morbiditeit, het algemene aanslaan van de metastasen en de duur van het aanspreken van de metastasen worden bepaald.

(Duur van de algemene overleving; duur van de opname; percentage van niet uitgevoerde nefrectomieën als gevolg van sunitinib-gerelateerde reductie van de algehele conditie; progressie van de primaire tumor tijdens de initiële behandeling met als gevolg irresectabiliteit).

Immuun-monitoring in het perifere bloed tijdens verschillende momenten en in de primaire tumor na nefrectomie.

Beeldvorming met CT en dynamisch MRI voorafgaand aan de behandeling met sunitinib en voorafgaand aan de nefrectomie om mogelijke criteria van reageren anders dan de RECIST criteria in associatie met de histopathologie te identificeren.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In alle hedendaagse studies met sunitinib werden patiënten met een primair gemetastaseerd niercelcarcinoom geïnccludeerd na nefrectomie. Deze opzet werd

gekozen, omdat de voorkeursbehandeling van patiënten met primair gemetastaseerd niercelcarcinoom bestond uit nefrectomie eerst, gevolgd door therapie met interferon alfa om de resterende metastasen te behandelen. Dit heeft als gevolg, dat geen gegevens bestaan over het reageren van de primaire tumor op sunitinib. Dit is echter van belang, omdat de rol van cytoreductieve nefrectomie anders kan zijn bij medicamenteuze behandeling met tyrosine-kinase remmers dan bij interferon alfa.

Daarentegen is het bekend, dat een indrukwekkende aantal patiënten partiele remissies van hun metastasen hadden na sunitinib, gemeten met RECIST criteria. In een recente phase III studie was dit 31 % voor sunitinib tegenover 6 % voor interferon alfa. Het zou daarom kunnen zijn, dat - mogelijkwijs - de primaire tumoren een vergelijkbaar hoge remissiepercentage zouden hebben gehad als deze niet voorafgaand aan de behandeling waren verwijderd.

Doel van het onderzoek

Een phase II studie met als hoofddoel de responskans van de primaire tumor na een voorafgaande behandeling met sunitinib.

Onderzoeksopzet

De studie is opgezet als een phase II studie van initieel sunitinib gevolgd door nefrectomie bij het primair gemetastaseerde niercelcarcinoom met de primaire tumor in situ.

De studie is opgezet, om 25 % objectieve remissies in de primaire tumor volgens RECIST criteria te detecteren met een alfa van 0.05 en een power van 80 % dmv een two-stage minimax design volgens Simon.

Eerst worden 22 patiënten behandeld, en als slechts 1 aanslaan van de primaire tumor wordt gezien wordt de studie ivm ontoereikende activiteit op de primaire tumor afgebroken. In geval van op zijn minst 2 remissies worden 18 additionele patiënten geincludeerd tot een aantal van 40 patiënten. Als op zijn minst 8 primaire tumoren van deze patiënten reageren, wordt de behandeling beschouwd voldoende activiteit te hebben tegen de primaire niertumor (alfa=0.05 en 80 % power als het aanslaan 25 % of meer is). Anders wordt de behandeling beschouwd als onvoldoende.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Nadat patiënten te kennen hebben gegeven aan de studie deel te willen nemen, maar nog voor de registratie, ondergaan patiënten zonder een histopathologische diagnose van een heldercellig niercelcarcinoom 3 transcutane tru-cut biopten van de primaire tumor of alternatief van een metastase na locale verdoving met 1 % lidocaine. Patiënten, die in aanmerking komen, starten met sunitinib 50 mg/daags gedurende 2 cycli van elk 4 weken met 2 weken tussentijdse therapiepauze. Patiënten die gedurende de behandeling verslechteren of ivm bijwerkingen sunitinib staken worden van de studie uitgesloten en krijgen een tweedelijns behandeling naar keuze van de onderzoeker aangeboden na herstel

met controleonderzoek om de 3 maanden. Aan het einde van de 2de cyclus van 4 weken wordt tumoruitbreidings-diagnostiek uitgevoerd en de patiënt voor nefrectomie maximaal 1 week later opgenomen. Alle patiënten ondergaan een transabdominale nefrectomie met resectie van alle abdominaal toegankelijke metastasen; ook patiënten met progressieve metastasering, tenzij een snelle progressie een verslechtering van de algehele conditie van WHO 2 of slechter als gevolg heeft. Na een rustperiode van 3 weken wordt postoperatieve uitbreidingsdiagnostiek uitgevoerd en de medicatie herstart als 4/2 schema tot diagnose van progressieve ziekte.

Inschatting van belasting en risico

De geaccepteerde behandeling van het primair gemetastaseerd niercelcarcinoom is een multimodale benadering met chirurgie en medicamenteuze therapie. In Europa is sunitinib geregistreerd voor eerstelijns behandeling. Het beste tijdstip voor nefrectomie, chirurgie of voorafgaand aan een medicamenteuze behandeling of na een medicamenteuze behandeling, is niet bekend.

Daarom wijkt de voorgestelde behandeling in deze studie niet af van het geaccepteerde concept van een combinatie van medicamenteuze en chirurgische behandeling. De enige additionele belasting bestaat uit het nemen van bloedmonsters voor de immunologische onderzoeken en twee dynamische MRI scans.

Contactpersonen

Publiek

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Plesmanlaan 121
1066 CX Amsterdam
Nederland

Wetenschappelijk

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Plesmanlaan 121
1066 CX Amsterdam
Nederland

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)

1. Histologisch bevestigd gemetastaseerd niercelcarcinoom van het helder-cellige subtype en een verwijderbare asymptomatische primaire tumor in situ. Alle patiënten ondergaan een tru-cut biopsie van de primaire tumor, tenzij het helder-cellige subtype door histologisch onderzoek van een verwijderde metastase bekend is.
2. Uitgebreide metastasering gedefinieerd als 3 of meer niet verwijderbare metastasen in het geval het een plaats betreft, gemeten met RECIST criteria, of 2 of meer plaatsen van metastasering.
3. leeftijd 18 t/m 65 jaar
4. levensverwachting > 3 maanden.
5. WHO 0 of 1
6. Ondertekende toestemmingsverklaring na voorlichting over de doelstelling van het onderzoek en de studiemedicatie
7. Leukocyten > $3.0 \times 10^9/l$, trombocyten > $100 \times 10^9/l$, hemoglobine > 6.0 mmol/l.
8. Serum bilirubine, ASAT, ALAT en kreatinine binnen 1.5 keer de bovengrens van de referentiewaarde.
9. Geen eerdere systemische behandeling met immuun therapie, tyrosine kinase remmers, monoclonale antilichamen of chemotherapie. Patiënten met radiotherapie in verband met skeletmetastasen kunnen deelnemen.
10. een intermediair MSKCC risico profiel.
11. bij vrouwen in de vruchtbare levensfase is anticonceptie noodzakelijk.
12. Patiënten moeten in staat zijn om dagelijks 2 a 3 liter te kunnen drinken.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Symptomatische primaire tumor die voor nefrectomie in aanmerking komt.
2. Niet-verwijderbare primaire tumor.
3. Patiënten bij wie een complete chirurgische remissie kan worden bereikt door metastasectomie ten tijde van/ of na de nefrectomie

4. Voorafgaande nefrectomie
5. 2 of minder metastasen op een plaats
6. Uitsluitend skeletmetastasering
7. Gelijktijdige cardiovasculaire ziekte, hematogene, pulmonaire of renale dysfunctie of WHO > 1
8. Eerdere systemische behandeling met immuun therapie, tyrosine kinase remmers, monoclonale antilichamen of chemotherapie.
9. Autoimmuun ziekte, HIV of hepatitis.
10. Corticosteroïde en/of een andere immuun suppressieve behandeling.
11. Eerdere maligne ziekte, tenzij > 5 jaar in remissie.
12. CNS metastasering.
13. niet-heldercellige subtype.
14. Slechte of goede prognose volgens het MSKCC risico profiel.
15. Zwangerschap, borstvoeding of geen anticonceptie bij vrouwen in de vruchtbare levensfase.
16. Onvermogen om dagelijks minder dan 2 liter te kunnen drinken.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-02-2007
Aantal proefpersonen:	40
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	sutent
Generieke naam:	sunitinib

Registratie:

Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-01-2007

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

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
EudraCT	EUCTR2006-006491-38-NL
CCMO	NL15556.031.06