

Onderzoek naar adjuvante chemotherapie bij vrouwen met borstkanker op oudere leeftijd (CASA-studie); Fase III studie ter evaluatie van de rol van adjuvant gepegyleerd liposomaal doxorubicine (Caelyx®, Doxil®, PLD) voor vrouwen (van 66 jaar en ouder) met hormonaal ongevoelige borstkanker, die NIET in aanmerking komen voor "standaard chemotherapiebehandeling".

Gepubliceerd: 07-06-2007 Laatste bijgewerkt: 08-05-2024

Het primaire doel van de CASA studie is de rol van PLD als adjuvante chemotherapie te onderzoeken voor de behandeling van oudere postmenopausale vrouwen voor wie chemotherapie geïndiceerd is, maar waarvoor standaard regimes afkomstig uit trials met...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Borstneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd (incl. tepel)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON31071

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CASA

Aandoening

- Borstneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd (incl. tepel)
- Leeftijdsgebonden factoren

Synoniemen aandoening

borstkanker, mammacarcinoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: International Breast Cancer Study Group (IBCSG)

Overige ondersteuning: IBCSG; Zwitserse onderzoeksgroep

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: borstkanker, gepegyleerd liposomaal doxorubicine, ouderen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Borstkanker-vrije overleving (events zijn het recidiveren van of opnieuw optreden van invasief mammacarcinoom inclusief contralateraal mammacarcinoom).

Secundaire uitkomstmaten

Tolerantie (completeren behandeling); Schadelijke incidenten; Kwaliteit van

leven; Ziektevrije overleving (inclusief tweede maligniteiten en sterfte);

Localsatie van recidief; Tweede (niet-mammacarcinoom gerelateerde) maligniteit;

Overleving; Andere doodsoorzaken

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Adequaat gebruik van adjuvante chemotherapie voor de behandeling van oudere

vrouwen met mammacarcinoom blijft controversieel. Enerzijds ontbreken gepubliceerde gerandomiseerde studies met voldoende patiënten, wat resulteert in het ontbreken van duidelijke richtlijnen voor patiënten in deze leeftijdsgroep. Verscheidene studies beschrijven een afnemend gebruik van chemotherapie met het toenemen van de leeftijd, met geen leeftijdsgerelateerde verschillen in enerzijds het aanbevolen drug regimen en anderzijds de patient acceptatie voor adjuvante therapie. In de Overview Analysis die in 1998 uitgevoerd is door de Early Breast Cancer Trialists* Collaborative Group (EBCTCG), zijn weinig vrouwen boven de 70 jaar bestudeerd. Er zijn geen specifieke klinische trials uitgevoerd onder oudere vrouwen met hormoon-ongevoelig primair mammacarcinoom met als doel de beste adjuvante behandeling voor deze subpopulatie vast te stellen.

Er bestaat dus een therapeutisch dilemma wanneer een vrouw met hogere leeftijd zich presenteert met een hormoon-ongevoelig primair mammacarcinoom. Het terugkeren van het mammacarcinoom kan eerder optreden bij patiënten met hormoon-ongevoelige ziekte vergeleken met degenen die hormoon receptor-positieve tumoren hebben, zelfs wanneer axillaire lymfeklieren negatief zijn bij presentatie van de ziekte. Dit voorziet in een rationale voor het reduceren van het risico op een recidief zelfs wanneer de levensverwachting minder is dan decennia. Zo'n dilemma bestaat niet wanneer de patient biologisch (en fysiek) jong is, en een *standaard* chemotherapie regimen zonder bedenkingen aangeboden kan worden.

De behandelend arts kan besluiten een relatief fragiele patient geen adjuvante behandeling aan te bieden, uit angst voor mogelijk zware toxische bijwerkingen van de chemotherapie.

Momenteel worden deze patiënten op zeer heterogene wijze behandeld door het arbitrair reduceren van de totale dosis of het modificeren van schema's voor adjuvante chemotherapie die bestudeerd zijn voor de behandeling van jongere vrouwen .

Deze studie is belangrijk omdat deze is ontworpen om te bekijken of er met een redelijk te tolereren toxiciteit voor de patient een subpopulatie patiënten uniform behandeld kan worden binnen een gerandomiseerde trial.

De keuze van de populatie (hormoonongevoelige patiënten) is van voordeel omdat het verwachte chemotherapie effect voor dit postmenopausale cohort groot is, vergelijkbaar met het effect geobserveerd bij premenopausale patiënten met vergelijkbare biologische tumor eigenschappen. Verdunning van de populatie met patiënten die hormoonongevoelige tumoren hebben (zelfs degenen met een groot aantal positieve axillaire lymfeklieren) moet voorkomen worden om de kans op een behandelingsvoordeel in zo kort mogelijke tijd te observeren met een zo laag mogelijk aantal patiënten.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van de CASA studie is de rol van PLD als adjuvante chemotherapie te onderzoeken voor de behandeling van oudere postmenopausale vrouwen voor wie chemotherapie geïndiceerd is, maar waarvoor standaard regimes

afkomstig uit trials met jongere vrouwen, naar verwachting te toxisch te of ongerieflijk zijn.

De gestratificeerde analyse waarin de resultaten van beide randomisatie opties gecombineerd worden, zal de primaire vraag beantwoorden betreffende de effectiviteit van PLD. In deze analyse zal PLD versus niet-PLD-behandelde controle groepen (zowel nil als CM) worden bekeken. In aanvulling daarop zullen apart voor elk van de twee randomisatie opties analyses uitgevoerd worden om paarsgewijs de individuele bijdragen van de afzonderlijke opties aan het overall resultaat vast te stellen.

Onderzoeksopzet

Sommige onderzoekers geven er de voorkeur aan om geen adjuvante chemotherapie te kiezen als standaard voor kwetsbare patienten van gevorderde leeftijd, terwijl anderen het prefereren om alle hormoonongevoelige patienten enige adjuvante behandeling aan te bieden.

Om beide standpunten voor hetzelfde probleem te kunnen onderzoeken, heeft de International Breast Cancer Study Group (IBCSG) een gerandomiseerde trial ontwikkeld, de CASA trial, met twee individuele complementaire opties, om de rol van adjuvante cytotoxische chemotherapie voor oudere postmenopausale vrouwen met hormoonongevoelige primair mammacarcinoom te onderzoeken. Caelyx® (Doxil®), een gepegyleerd liposomaal doxorubicine (PLD), is gekozen als de experimentele behandeling omdat reeds is aangetoond dat het werkzaam is in gevorderd mammacarcinoom en omdat het goed getolereerd wordt door de patienten. De twee complementaire randomisatie opties zijn op maat gemaakt ten behoeve van de beslissing van de onderzoeker en/of de voorkeur van de patiente betreffende wat als geschikte controle behandeling wordt gezien voor de individuele patient, op deze manier de behandelend arts in de gelegenheid stellend zijn/haar eigen visie te volgen betreffende adjuvante behandeling in deze subpopulatie. Vanwege deze twee verschillende designs, zal op het moment van randomiseren aan de onderzoeker gevraagd worden om een van deze twee randomisatie opties te selecteren.

Er is een aanzienlijk aantal patienten vanuit een nogal kleine subpopulatie mammacarcinoom patienten nodig voor deze trial. Hoewel de incidentie van mammacarcinoom onder oudere vrouwen behoorlijk hoog is, wordt er geschat dat slechts 15% receptor negatief zijn (geen expressie van estrogeen receptor [ER] en progesteron receptor [PgR]). Daarom kan voldoende accrual alleen behaald worden door internationale samenwerking en participatie vanuit de gehele wereld.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Gepegyleerd Liposomaal Doxorubicine versus nil, is ontworpen voor patienten die, volgens de behandelend arts kandidaat zijn om als standaard geen chemotherapie te krijgen.

Gepegyleerd Liposomaal Doxorubicine versus lage dosis, metronomisch cyclofosfamide en methotrexaat (CM), is ontworpen voor patienten die, volgens de behandelend arts en/of de

voorkeur van de patiënte, behandeling met enige vorm van adjuvante chemotherapie moet krijgen.

Inschatting van belasting en risico

minimaal in vergelijking met standaardbehandeling

Contactpersonen

Publiek

International Breast Cancer Study Group (IBCSG)

Effingerstrasse 40
CH-3008 Bern
Zwitserland

Wetenschappelijk

International Breast Cancer Study Group (IBCSG)

Effingerstrasse 40
CH-3008 Bern
Zwitserland

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)

- Vrouwen > 66 jaar met histologisch bewezen, operatief verwijderd mammacarcinoom
- Patienten mogen niet in aanmerking komen voor hormonale therapie of standaard chemotherapie
- Performance status (ECOG) 0-2.
- Patienten moeten hormoonongevoelige tumoren hebben (Gedefinieerd als: ER minder dan 10% van de cellen positief aangekleurd d.m.v. immunohistochemie. Wanneer bepaald: PgR < 10% van de cellen positief aangegekleurd d.m.v. immunohistochemie
- De tumor is beperkt tot de borst en axillaire lymfeklieren zonder gedetecteerde metastasen op afstand.
- Patienten met synchroon (histologisch gediagnosticeerd binnen 2 maanden) bilateraal invasief mammacarcinoom kunnen in deze studie geïncludeerd worden mits alle tumoren hormoon-ongevoelig zijn.
- Patienten moeten chirurgie hebben ondergaan voor primair mammacarcinoom (met of zonder okselkliertoilet) zonder klinisch aantoonbaar residuale loco-regionale ziekte.
- Marges moeten negatief zijn voor invasief mammacarcinoom en DCIS.
- Patienten moeten gerandomiseerd worden en de behandeling zo spoedig mogelijk na definitieve chirurgie starten; binnen 6 weken wordt aanbevolen en niet langer dan 16 weken (vanaf de laatste chirurgie in geval van bilateraal mammacarcinoom).
- Adequate beenmerg, nier-, en leverfunctie
- Adequate cardiovasculaire functie

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Patiënten met lokaal uitgebreid inoperabel mammacarcinoom inclusief inflammatoir mammacarcinoom, positieve supraclaviculaire klieren, of vergrote intramammaire lymfeklieren (tenzij pathologisch negatief).
- Patiënten met een historisch ipsilateraal of contralateraal invasief mammacarcinoom
- Patiënten met een eerdere maligniteit gediagnosticeerd in de afgelopen 5 jaar.
- Patiënten met adequaat behandeld basaal of plaveiselcelcarcinoom van de huid, in situ carcinoom van de cervix of blaas, contra- of ipsilateraal in situ mammacarcinoom kunnen in deze studie geïncludeerd worden ongeacht de diagnosedatum.
- Patiënten met andere niet maligne ongecontroleerde systemische ziekte die geëxcludeerd zouden moeten worden in de opinie van de onderzoeker. Specifiek patiënten met oncontroleerbare actieve infecties, chronische infecties zoals actief HBV of HCV.
- Patienten met myocard infarct, pulmonaire embolien of diepe veneuze trombose binnen 6 maanden voorafgaand aan randomisatie
- Patienten met significant malabsorptie syndroom of een ziekte die de gastrointestinale functie beïnvloedt.
- Patienten met tenminste 1 van de zogenaamde *geriatrische syndromen*: dementie, delirium, depressie (gediagnosticeerd door een psychiater), recente valpartijen, spontane beenbreuken, verwaarlozing en misbruik.

- Hormonale replacement therapie (HRT) is niet toegestaan.
- Geen voorafgaande neoadjuvante of adjuvante behandeling voor mammacarcinoom. NB: Radiotherapie is toegestaan voorafgaand aan de randomisatie.
- Raloxifen, tamoxifen, of andere SERM moeten minimal 4 weken gestopt zijn voor randomisatie.
- Hormonal therapie is niet toegestaan, met uitzondering van steroïden voor bijnierfalen hormonen voor niet-mammacarcinoom gerelateerde zaken (bijv. insuline voor diabetes), of dexamethason als anti-emeticum.
- Behandeling met bisfosfonaten is niet toegestaan, tenzij ter behandeling van osteoporose

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
(Verwachte) startdatum:	01-06-2007
Aantal proefpersonen:	35
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Caelyx
Generieke naam:	gepegyleerd liposomaal doxorubicine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Endoxan

Generieke naam:	cyclofosfamide
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	MTX
Generieke naam:	methotrexaat
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-06-2007
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Noord-Holland (Alkmaar)

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	EUCTR2005-003434-18-NL
ClinicalTrials.gov	NCT00296010
CCMO	NL17683.094.07