

Simultaan geïntegreerde boost radiatie therapie in combinatie met capecitabine en mitomycine-C bij lokaal gevorderd anuscarcinoom

Gepubliceerd: 22-11-2007 Laatste bijgewerkt: 10-05-2024

- Primaire doel van de studie is bepaling van de dosis-limiterende toxiciteit (DLT) en maximale tolereerbare dosis (MTD) van SIBRT in combinatie met capecitabine en mitomycine-C bij lokaal gevorderd anuscarcinoom. - Secundaire doelen zijn:a)...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Anorectale aandoeningen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON31876

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

SIBRT, capecitabine en mitomycine-C voor lokaal gevorderd anuscarcinoom

Aandoening

- Anorectale aandoeningen NEG
- Maagdarmsstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

anuscarcinoom, anuskanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Overige ondersteuning: afdelingsbudget

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: anus kanker, capecitabine, radiotherapie, SIBRT

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Bepaling van de MTD en DLT van SIBRT in combinatie met capecitabine en mitomycine-C bij patienten met lokaal gevorderd anuscarcinoom.

Secundaire uitkomstmaten

Bepaling van de:

- voorlopige klinische activiteit
- farmacokinetiek
- farmacogenetica
- HPV status

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Tot drie decennia terug bestond de behandeling van het anuscarcinoom uit een abdominoperineale resectie met als consequentie voor de patiënt een permanent colostoma. Deze ingrijpende behandeling is tegenwoordig vervangen door een combinatiebehandeling van radio- en chemotherapie. Het meest gebruikte schema bestaat uit 45 - 50.4 Gy verspreid over 4 - 5 weken (\pm boost), met continue infusie van 5-FU 1000 mg/m² voor 4 dagen, of 750 mg/m² voor 5 dagen in de eerste en laatste week van de behandeling, en mitomycine-C 10 - 15 mg/m² op dag 1 van de eerste (\pm tweede) kuur. Hiermee wordt bij ongeveer 80% van de patiënten complete remissie bereikt en is de ziektevrije overleving na 4 jaar ongeveer 50%.

Capecitabine is een orale variant van 5-FU en is geregistreerd voor verschillende vormen van kanker, zoals borst-, colorectal- en maagkanker. Door de patiëntvriendelijkere toedieningsvorm heeft het al vele 5-FU gebaseerde behandelingen vervangen en bij het rectum carcinoom blijkt capecitabine een

goed alternatief voor intraveneus 5-FU in combinatie met radiotherapie. Op basis hiervan lijkt capecitabine ook bij de behandeling van anuskanker een aantrekkelijk en patiëntvriendelijk alternatief, waarbij continue toediening gedurende de gehele behandelingsperiode met radiotherapie mogelijk is. De bestralingsdosis en het bestralingsschema zijn zeer belangrijk voor de behandelingsuitkomst bij het anuscarcinoom. Om dosis-limiterende toxiciteit zoals huid-toxiciteit en beenmergdepressie te vermijden zijn er split-dose bestralingsschema's opgesteld. Deze hebben echter een negatieve invloed op de uitkomst. Een veelbelovende aanpak is het gebruik van nieuwere bestralingstechnieken zoals Simultaan Geïntegreerde Boost Radiotherapie (SIBRT). SIBRT maakt gebruik van Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT), waarbij de bestralingsperiode niet onderbroken hoeft te worden.

Doel van het onderzoek

- Primaire doel van de studie is bepaling van de dosis-limiterende toxiciteit (DLT) en maximale tolereerbare dosis (MTD) van SIBRT in combinatie met capecitabine en mitomycine-C bij lokaal gevorderd anuscarcinoom.
- Secundaire doelen zijn:
 - a) Bepaling van de voorlopige klinische activiteit (response rate, time to progression)
 - b) Bepaling van de farmacokinetiek van capecitabine en mitomycine-C
 - c) Vaststellen van het effect van genetische polymorphismen in DPD en thymidilaat synthase op de farmacokinetiek en -dynamiek van capecitabine en mitomycine-C met SIBRT
 - d) Bepaling van de prevalentie van HPV in deze patiënten populatie
 - e) Bepaling van het type HPV in HPV-positieve patiënten.

Onderzoeksopzet

Niet-gerandomiseerde, multicenter, dosis-escalatie, fase I studie, voor de bepaling van de veiligheid, en de maximaal tolereerbare dosis van SIBRT met capecitabine en mitomycine-C combinatietherapie in patiënten met lokaal gevorderd anuscarcinoom. Er zijn 3 dose levels gedefinieerd. Hierbij worden tevens farmacokinetische en farmacogenetische onderzoeken verricht en wordt tumormateriaal onderzocht op de aanwezigheid van HPV DNA, waarbij bij positiviteit het virus ook zal worden getypeerd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De behandeling duurt 6 > week met 33 dagen behandeling (\pm 3 dagen boost) bestaande uit:
- SIBRT 5 dagen per week (ma - vrij) gedurende 6 > weken, i.e. $33 \times 1.8/1.5$ Gy (\pm 3×1.8 Gy boost) - Capecitabine b.i.d. 5 dagen per week (ma - vrij) gedurende 6 > weken - Mitomycine-C 10 mg/m² (max 15 mg) als intraveneuze bolus injectie op dag 1 De bestraling zal 2 ± 1 uur na de ochtendinnam van capecitabine plaatsvinden. Er zijn 3 dose levels gedefinieerd, dose levels 1 t/m 3, waarbij alleen capecitabine per dose level wordt geëscaleerd, te weten 500,

650 en 825 (mg/m² BID) voor respectievelijk dose level 1, 2 en 3. De hoeveelheid mitomycine is in alle dose levels 10 mg/m² (max 15 mg) en de hoeveelheid bestraling is 33 x 1.8/1.5 Gy (\pm 3 x 1.8 Gy boost) De eerste 3 patiënten starten in dose level 1. Indien er zich geen DLT voordoet tot 2 weken na het einde van de 6 > weken behandeling op dit dose level zullen de volgende 3 patiënten starten in dose level 2. Hetzelfde geldt voor overgang naar het volgende dose level. Er vinden geen intra-patiënt dosis escalaties plaats. Indien op een willekeurig dose level, één van de 3 patiënten een DLT ontwikkelt, zullen er 3 extra patiënten op dit dose level behandeld worden. Indien 2 of meer van de 6 patiënten DLT ontwikkelen, zal de MTD de dosis van het vorige dose level zijn. Uiteindelijk zullen er 8 patiënten behandeld worden op dit MTD.

Inschatting van belasting en risico

Bloedafnames zijn gepland op dag 1 met een minimale risico en een relatief lage belasting voor de patient.

Contactpersonen

Publiek

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Plesmanlaan 121
1066 CX Amsterdam
NL

Wetenschappelijk

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Plesmanlaan 121
1066 CX Amsterdam
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)

1. Patiënten met histologisch of cytologisch bevestigd lokaal gevorderd anus carcinoma met tumor (T), lymfeklier (N) en metastasen (M) stadia:
 - T2 (> 4 cm) - T3 - T4 / N0 - 1 / M0
 - T1 - 4 / N2 - 3 / M0
2. Voorgaande (neo)adjuvante therapie > 12 maanden geleden is toegestaan
3. Meetbare, of evalueerbare niet-meetbare ziekte
4. Leeftijd 18 jaar of ouder
5. In staat tot het slikken en inhouden van orale medicatie
6. In staat en bereidheid tot bloedafname voor farmacogenetisch en farmacokinetisch onderzoek
7. Levensverwachting van minimaal 3 maanden
8. Algemene laboratorium-waarden gedefinieerd als:
 - a) ANC > $1.5 \times 10^9/l$
 - b) trombocyten > $100 \times 10^9/l$
 - c) hemoglobine ≥ 6.0 mmol/l
 - d) bilirubine $\leq 1.5 \times$ ULN, ASAT, ALAT en alkalische fosfatase $< 2.5 \times$ ULN
 - e) kreatinine $< 1.5 \times$ ULN of kreatinine klaring > 50 ml/min
9. In staat zijnde en bereidheid tot tekenen van informed consent
10. WHO performance status 0 - 2

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Bekende metastasen in het centrale zenuwstelsel of leptomeninges
2. Andere primaire maligne tumor minder dan 5 jaar geleden
3. Ongecontroleerde infectieuze ziekte of bekende hepatitis B of hepatitis C
4. HIV-positieve patiënten die behandeld worden met HAART therapie
5. Eerdere radiotherapie op het bekken en/of tot de liezen behorende regio
6. Ongecontroleerde cardiovasculaire ziekte
7. Eerdere ernstige fluoropyrimidine-geassocieerde toxiciteit
8. DPYD*2A mutatie aanwezig
9. Bekend met alcohol- of drugsmisbruik of geestelijke conditie die therapietrouw zou kunnen beïnvloeden
10. Zwangere of zogende vrouwen

11. Geen gebruik van adequate conceptie (indien van toepassing)
12. Overige medische condities die interfereren met studieprocedures en/of die de veiligheid van de protocolaire behandeling beïnvloeden.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-12-2007
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Mitostil
Generieke naam:	mitomycine-C
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Xeloda
Generieke naam:	Capecitabine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-11-2007

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	EUCTR2007-005897-30-NL
CCMO	NL20249.031.07