

Antivirale therapie (cidofovir, een acyclisch nucleoside fosfaat) in combinatie met radiotherapie in HPV-positieve tumoren van de orofarynx: een fase 1 studie.

Gepubliceerd: 28-01-2009 Laatste bijgewerkt: 15-05-2024

1. Primair objectief: Bepalen van maximum tolerated dose van cidofovir bij radiotherapie. 2. Secundair objectief: Observeren van tumorrespons door middel van biopsieanalyse op aanwezigheid van HPV, p16 en p53 voor en tijdens behandeling en door middel...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Wekedellenneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON33865

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Antrhox

Aandoening

- Wekedellenneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

hoofd- en halscarcinoom - HPV-positief oropharynxcarcinoom (mondkeelholte carcinoom) in het expansiecohort

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Ziekenhuis Maastricht

Overige ondersteuning: Grant-aanvraag; industrie; stichting wetenschappelijk onderzoek KNO, Pfizer

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: cidofovir, HPV, orofarynx carcinoma, radiotherapie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

· Incidentie van locale en ernstige complicaties

Graad IV or V: dermatologie/huid

Graad IV or V: musculoskeletaal/zacht weefsel

Graad III: renaal/genitourinair

Incidentie van andere acute toxiciteit, vastgesteld volgens de CTC

versie 3.0

Secundaire uitkomstmaten

1. observatie van de verandering van p53-gerelateerde activiteit voor en na

cidofovir administratie

2. observatie van gross volume op PET/CT hoofd/hals voor en na volledige

behandeling.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Hoofd-hals carcinomen vertegenwoordigen 6,5% van alle nieuwe gevallen van kanker. Ondanks nieuwe diagnostische middelen en therapiën blijven overlevingsratios laag. Alcohol en nicotine abususes zijn wel-gevestigde risicofactoren voor de ontwikkeling van hoofd-halscarcinomen. Een aanzienlijk

percentage hoofd-halstumoren wordt veroorzaakt door HPV, met name tonsilcarinomen (40%). Deze zijn voornamelijk HPV-16 en -18 geassocieerd. Deze varianten worden tevens geassocieerd met cervixcarinomen. Infiltratie van HPV-16 en -18 zorgt voor uitscheiding van oncoproteïnen E6 en E7, welke op hun beurt p53 en pRb downreguleren, waardoor celgemedieerde apoptose verdwijnt. Er wordt daarom geloofd dat antivirale therapeutische behandeling in combinatie met radiotherapie een verhoogde tumorrespons geeft en een betere outcome op behandeling van HPV-positieve hoofd-halscarinomen.

Acyclische nucleoside fosfotaten

Cidofovir is topicaal een bekend middel bij larynxpapillomatose en geeft goede resultaten bij de topicale behandeling van cervixcarinomen. Systemisch is het geregistreerd bij CMV-geïnduceerde retinitis bij HIV-patiënten. Recent werd aangetoond dat locale therapie met cidofovir gel 1% bij cervixcarinomen resulteert in partiële of complete regressie van cervicale dysplasie. In vitro studies met cidofovir bewijzen een verhoogde activiteit van p53 door antivirale werking. Bovendien verhoogt cidofovir de radiosensitiviteit van HPV-positieve tumoren. Dit effect is ook bij "nude"muizen in vivo aangetoond. Door deze veelbelovende resultaten van preklinische studies, zijn acyclische nucleoside fosfotaten aantrekkelijke kandidaten om te testen als "radiosensitizers" in mensen met hoofd-halscarinomen. Dat zal de hoofd doelstelling uitmaken van onze studie.

Doel van het onderzoek

1. Primair objectief: Bepalen van maximum tolerated dose van cidofovir bij radiotherapie.
2. Secundair objectief: Observeren van tumorrespons door middel van biopsanalyse op aanwezigheid van HPV, p16 en p53 voor en tijdens behandeling en door middel van PET/CT scan op tumoraal gross volume 3 weken voor en 3 maanden na behandeling.

Onderzoeksopzet

Met behulp van een 3+3 design zal volgens een dosis escalierend schema, waarbij gebruik gemaakt wordt van dosis gelimiteerde toxiciteit, de maximum getolereerde dosis van cidofovir bij radiotherapie worden bepaald. De aanbevolen fase 2 dosering is de maximum getolereerde dosis min 1 dosislevel. Voorafgaand aan de diagnostische panendoscopie waar een eerste biops genomen wordt, wordt een PET/CTscan vervaardigd. Patiënten die aanmerking komen voor primaire radiotherapie zullen een week voor aanvang van de radiotherapie starten met cidofovir. Na 96h (+/-24 uur) wordt in overleg met de patient een tweede biops genomen. De cidofovir toediening verloopt wekelijks gedurende de radiotherapie. Drie maanden na behandeling wordt een tweede PET/scan vervaardigd.

Inschatting van belasting en risico

Een week voorafgaand aan en tijdens de vijfweken durende radiotherapeutische behandeling zal wekelijks cidofovir intraveneus worden toegediend: in totaal 6 maal. Tijdens behandeling zal patient 1maal per week 2 uur worden geobserveerd door klinische opname ivm hydratatie met 1l NaCl/h voor toediening, toediening van cidofovir en hydratatie na toediening van cidofovir met 1l NaCl.

96 uur (+/-24uur) na de eerste gift cidofovir wordt onder lokale anesthesie een tweede biopt genomen.

Verdere behandeling verloopt conform standaardbehandeling.

De risico's met betrekking tot behandeling met cidofovir zijn conform de risico's zoals geregistreerd.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Ziekenhuis Maastricht

P. Debyelaan 25
6202 AZ Maastricht
Nederland

Wetenschappelijk

Academisch Ziekenhuis Maastricht

P. Debyelaan 25
6202 AZ Maastricht
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)

- UICC TNM I-IV, waarvoor curabele (hoge dosis) radiotherapie wordt geadviseerd.
 - Histologisch bewezen HPV-positieve oropharynx carcinoom in het dose escalation schema.
 - WHO performance status 0-4
 - Minder dan 10% gewichtsverlies in de laatste zes maanden.
 - Normaal serum bilirubine
 - Normale witte bloed cellen, neutrophielen, plaatjes, hemoglobine
 - Geen voorafgaande geschiedenis van radiotherapie in het hoofd- halsgebied
 - Geen ongecontroleerde infectieuze aandoening
 - Willen en in staat zijn om de studievoorschriften te volgen
 - Afwezigheid van enige psychologische, familiale, sociologische of geografische toestand die potentieel verhinderend kan zijn om therapietrouw te zijn aan het onderzoek en de follow-up.
- Deze voorwaarden worden besproken met de patiënt vooraleer registratie in de trial.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Patiënten die geneesmiddelen gebruiken of krijgen met nefrotoxische potentie. Zulke geneesmiddelen moeten minstens zeven dagen voor de aanvang van de cidofovir-behandeling worden gestopt.
- Hypersensitiviteit voor cidofovir
- Geschiedenis van klinische ernstige hypersensitiviteit voor probenecid of andere sulfa-houdende geneesmiddelen.
- Geschiedenis van nierfunctiestoornissen.
- Serum creatinine concentratie $>132,6$ micromol/L, een berekende creatinineklaring van a calculated creatinine clearance $\neq 100$ mg/dL (equivalent to $\geq 2+$ proteinuria).
- Recente (< 3 months) ernstige cardiale aandoening (arrhythmie, congestief hartfalen, infarct)
- Zwangere vrouwen.
- Leeftijd onder de 18 jaar.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 01-07-2008

Aantal proefpersonen: 12

Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Vistide

Generieke naam: Cidofovir

Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-01-2009

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

ID: 27994

Bron: Nationaal Trial Register

Titel:

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2007-004873-25-NL
CCMO	NL19517.068.07
OMON	NL-OMON27994