

RESURGE - Gerandomiseerde, gecontroleerde, comparatieve Fase II-studie naar chirurgie voor recidief glioblastoom

Gepubliceerd: 10-10-2019 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Algemene doelstelling Het doel van de studie is om het effect van craniotomie met tumorresectie gevolgd door adjuvante tweedelijs therapie te vergelijken met geen operatie, gevolgd door tweedelijs-therapie op totale overleving, neurologische status...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Zenuwstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON50585

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

RESURGE

Aandoening

- Zenuwstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG
- Zenuwstelsel, schedel en wervelkolom therapeutische verrichtingen

Synoniemen aandoening

primaire hersentumor; glioom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitätsklinik für Neurochirurgie, Inselspital

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Bernische Krebsliga

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: glioblastoom, neurochirurgie, recidief

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat is totale overleving (OS) bij alle patiënten en in subgroepen gestratificeerd naar mate van resectie.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomsten zijn:

Aanwervingspercentage voor alle gescreende patiënten. De analyse van de wervingspercentages zal worden gebruikt om het aantal deelnemende centra aan te passen.

Algehele overlevings (OS) schattingen zijn behandelingsgevaarratio (OS HR), mediane totale overleving (mOS), totale overlevingswaarschijnlijkheid na 6 maanden (OS6) en totale overlevingskans na 12 maanden (OS12).

Progressievrije overleving (PFS) schattingen zijn behandelingsgevaarratio (PFS HR), mediane progressievrije overleving (mPFS) en progressievrije overlevingswaarschijnlijkheid na 6 maanden (PFS6).

Cross-over tarief

Morbiditeit van het aantal operaties Neurologische achteruitgang

De EORTC Quality of Life C30- en BN20-vragenlijsten (QLQ), Mini Mental Status Examination (MMSE) en Karnofsky Performance Score (KPS) zullen worden gebruikt om de kwaliteit van leven te beoordelen.

Het totale aantal dagen thuis doorgebracht wordt beoordeeld na het overlijden

van de patiënt en wordt gebruikt als vervangende parameter voor dagen met een goede kwaliteit van leven.

Totaal aantal dagen buitenshuis doorgebracht in een ziekenhuis, revalidatiecentrum of verpleeghuis.

De bovengenoemde uitkomsten werden geselecteerd om de vergelijkbaarheid met andere proeven te garanderen en om de veiligheid van de procedure bepalen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Achtergrond

Glioblastoma is een kwaadaardige, lokaal invasieve hersentumor, waarvan de prognose ongunstig blijft ondanks verschillende intensieve behandelingsmodaliteiten (Tait et al., 2007). In het verleden werd radicale chirurgie terughoudend toegepast vanwege het agressieve infiltratieve karakter van de tumor. Een toenemend aantal retrospectieve studies in het afgelopen decennium suggereren echter een overlevingsvoordeel van heroperatie (Lacroix et al., 2001; Sanai et al., 2011). Een recente post-hoc analyse van een gerandomiseerde gecontroleerde studie naar het gebruik van de chirurgische toevoeging 5-ALA rapporteerde een langdurige algehele overleving van 11,9 tot 16,7 maanden (bewijsniveau 2a; Stummer et al., 2006; Stummer et al., 2008) na uitgebreidere resectie. Maximale veilige resectie is dus een peiler geworden voor de behandeling van nieuw gediagnosticeerd glioblastoma (Mason et al., 2007), gevolgd door adjuvante radiochemotherapie (Stupp et al., 2005; Weller, 2011).

Glioblastoma komt vrijwel altijd terug na een mediaan van 6,9 maanden (Stupp et al., 2005), maar er zijn maar beperkt opties voor verdere behandeling (Stupp et al., 2009). Recidief glioblastoma na chirurgie en chemoradiatie is therapieresistent en kan worden behandeld met tweedelijns farmacotherapie. Bovendien kan een tweede operatie ook worden overwogen bij geselecteerde patiënten (Mason et al., 2007).

Motivatie

De reden voor chirurgie - maximale veilige resectie - is om de overleving te verlengen door vermindering van de tumorbelasting, en misschien vanwege synergisme met adjuvante behandeling (Stummer et al., 2011). Chirurgie brengt

echter risico's van complicaties met zich mee, die kunnen resulteren in een verminderd functioneel en overlevingsresultaat (Hoover et al., 2013). De cruciale vraag is daarom of, in welke mate, en tegen welke kosten in termen van neurologische risico's een tweede resectie de overleving verlengt. Het doel van de studie is om het effect van heroperatie gevolgd door adjuvante tweedelijs therapie te vergelijken met geen operatie, gevolgd door tweedelijs-therapie op totale overleving, neurologische status en kwaliteit van leven. Analyse van de totale overleving zal worden gebruikt om de schatting van de steekproefomvang van een volgende fase III-studie voor craniotomie en resectie van de tumor van glioblastoma-recidief in samenwerking met de EORTC te verbeteren.

Doel van het onderzoek

Algemene doelstelling

Het doel van de studie is om het effect van craniotomie met tumorresectie gevolgd door adjuvante tweedelijs therapie te vergelijken met geen operatie, gevolgd door tweedelijs-therapie op totale overleving, neurologische status en kwaliteit van leven. Analyse van de totale overleving zal worden gebruikt om de schatting van de steekproefomvang van een volgende fase III-studie voor craniotomie en resectie van de tumor van glioblastoma-recidief in samenwerking met de EORTC te verbeteren.

Hoofddoel

Het primaire doel van deze gerandomiseerde studie is om de overleving van de patiënt na de operatie te vergelijken, gevolgd door adjuvante tweedelijs therapie tot geen operatie, gevolgd door tweedelijsbehandeling in recidiverend glioblastoom. Een aanvullend doel voor het primaire doel is om de overleving van geopereerde patiënten te vergelijken met controle in de subgroepen, gestratificeerd naar mate van resectie.

Secundaire doelstellingen

Secundaire doelstellingen zijn:

Beoordeling van werving voor alle gescreende patiënten, vergelijking van progressievrije overleving tussen behandelingsarmen, evaluatie van cross-over en vergelijking van de kwaliteit van leven van de patiënt tussen behandelingsarmen.

Veiligheidsdoelen

Veiligheidsdoelen zijn het beoordelen van neurologische defecten, lokale infecties en morbiditeit gerelateerd aan operaties en verblijf in het ziekenhuis na de operatie en tijdens de follow-up. De totale tijd die thuis wordt doorgebracht en de totale tijd die buitenshuis wordt doorgebracht in het ziekenhuis, revalidatiecentrum of verpleeghuis worden beoordeeld en vergeleken tussen beide studiearmen.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerde (2: 1), parallelle, gecontroleerde, niet-geblindeerde, vergelijkende fase II-studie bij patiënten met recidiverend glioblastoom. Het doel van de studie is om het effect van craniotomie en tumorresectie gevolgd door adjuvante tweedelige therapie versus tweedelijs therapie alleen op algehele overleving, progressievrije overleving, neurologische status en kwaliteit van leven te beoordelen. Deze resultaten kunnen dienen als basis voor een daaropvolgende gerandomiseerde gecontroleerde fase III-studie voor craniotomie en resectie van de tumor van glioblastoomherhaling in samenwerking met de EORTC.

Alle patiënten die aanwezig zijn in de deelnemende centra met een radiologisch vermoeden van eerste glioblastoma-recidief zullen worden gescreend volgens de inclusiecriteria. Na voltooide lokale screening en voorafgaand aan de recrutering van de patiënt zal de gecodeerde pre-operatieve MRI per e-mail worden verzonden naar de commissie voor selectie van de studie die bestaat uit twee leden van de stuurgroep (prof. Andreas Raabe, Bern en prof. Luca Regli, Zürich). Ze zullen de resectabiliteit van de recidief beoordelen op basis van de pre-operatieve MRI binnen 24 uur en ze kunnen de lokale onderzoeker overrulen. Studieparticipatie zal door een van de onderzoekers aan de patiënt worden voorgesteld. Redenen voor niet-deelname voor randomisatie zullen worden vermeld voor wervingsanalyse. Patiënten die deelnemen aan de klinische proef worden gerandomiseerd voor chirurgie gevolgd door adjuvante tweedelijs-therapie (interventionele groep) of tweedelijsstherapie alleen (controlegroep) in een 2: 1-verhouding. Een ontwerp met een verhouding van 2: 1 werd gekozen omdat patiënten van de interventiegroep waarschijnlijk verschillen in termen van de chirurgische resultaten: op basis van onze eigen gegevens en de literatuur (Quick et al., 2014) gaan we uit van een 50% volledige resectie van het verhogen van de tumor (CRET) -snelheid, waarbij de andere 50% een onvolledige resectie achterlaat. Volgens de literatuur is de mate van resectie een belangrijke voorspellende factor voor de totale overleving (voor het initiële glioblastoom: Stummer et al., 2008; voor recidiverende glioblastoma: Quick et al., 2014). Het proefontwerp met de 2: 1-verhouding houdt rekening met het chirurgische resultaat en maakt een vergelijking mogelijk tussen cohorten van volledige en onvolledige resectie van de interventionele groep en de controlegroep. Behandelingstoewijzing wordt in evenwicht gebracht voor MGMT-promoterstatus en onderzoekslocatie bij initiële diagnose (stratificatie). In aanmerking komende patiënten die niet bereid zijn om te worden gerandomiseerd of deel te nemen aan de gerandomiseerde studie zullen worden gevraagd om hun toestemming te geven voor de deelname aan een extra observatie-arm. In deze arm zullen details van behandeling, progressievrije overleving, totale overleving, neurologische uitkomsten en aantal dagen thuis / buiten huis worden beoordeeld, onafhankelijk van de behandeling. Patiënten die zijn toegewezen aan de interventiegroep dienen te worden geopereerd binnen 14 dagen na opname en binnen 21 dagen na de MRI waarop de herhaling is gediagnosticeerd en verwezen naar de behandelend neurooncoloog na

ontslag voor adjuvante tweedelijsbehandeling zodra de toestand van de patiënt na chirurgische vergunningen. Patiënten die zijn toegewezen aan de controlegroep moeten door de behandelende neurooncoloog worden gezien na studie-inclusie en de tweedelijsbehandeling moet worden gestart binnen 14 dagen na opname van de studie. Type (adjuvante) tweedelijs therapie wordt bepaald door de behandelende neuronoloog volgens lokale en algemene richtlijnen en wordt niet gespecificeerd door het onderzoeksprotocol. Vervolgbezoeken bestaan **uit een cerebrale MRI-scan, medische geschiedenis en lichamelijk onderzoek. Vervolgbezoeken worden om de drie maanden gepland na opname van het onderzoek gedurende maximaal 24 maanden (minimale follow-up is 12 maanden voor de laatste patiënt) of overlijden.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Chirurgie moet plaatsvinden tussen dag 1 en 14 na inclusie in het onderzoek en binnen 21 dagen na de MRI waarop het recidief werd gediagnosticeerd. De modaliteiten van de operatie en de keuze van pre- en intra-operatieve technische hulpstoffen is ter discretie van de behandelende neurochirurgie en vastgelegd in de elektronische casusrapportformulieren (eCRF's). Echter, een of andere vorm van intra-operatieve resectiecontrole (iMRI of intra-operatieve fluorescentie) en functiecontrole (elektrofysiologie) moet beschikbaar zijn voor de chirurg en worden gebruikt wanneer dit gerechtvaardigd is. Patiënten zullen na een operatie door de behandelende neuronoloog worden gezien om de modaliteiten van adjuvante tweedelijsbehandeling te bespreken. Type adjuvante tweedelige therapie wordt niet bepaald door het onderzoeksprotocol. Modaliteiten van farmacotherapie, toegediende doses, duur van de behandeling, bijwerkingen en verdere therapieën worden gerapporteerd op de eCRF's door de neurooncoloog.

Inschatting van belasting en risico

Voordelen van een operatie voor recidiverende glioblastoma
Het doel van chirurgie bij het terugkeren van glioblastoma is om de overleving te verlengen door vermindering van de tumorbelasting. Retrospectieve single center studies suggereren relatief lange overlevingstijden na heroperatie. Een recent rapport observeerde een gemiddelde overleving na heroperatie van 13,5 maanden (Quick et al., 2014). Van belang was dat patiënten die bij recidief een volledige resectie van de versterkende tumor (CRET) kregen, een langere overleving hadden dan degenen die een onvolledige resectie ontvingen (15,3 maanden versus 8,6 maanden, respectievelijk). Het nog grootste retrospectieve rapport stratificeerde alle glioblastoma-patiënten die tumorresectie ondergingen volgens het aantal ontvangen resecties en vonden gemiddelde totale overlevingstijden van respectievelijk 6,8, 15,5 en 22,4 maanden voor 1, 2 en 3 resecties ($p < 0,05$, 578 patiënten, Chaichana et al., 2013). Een multicenter, retrospectief onderzoek bij > 500 patiënten meldt een gemiddelde totale overleving van > 25 maanden bij patiënten met herhaalde chirurgie (Ringel et al., Ongepubliceerde resultaten). Deze relatief lange overlevingstijden lijken gunstig in vergelijking met patiënten die bij een recidief niet werden

geopereerd (Stupp et al., 2005). Deze gegevens zijn echter niet-gecontroleerd. Een meta-analyse van 300 patiënten in acht EORTC gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken op tweedelijns farmacotherapie toonde identieke overlevingspercentages voor patiënten met en zonder operatie bij recidief (mediane overleving 7,1 maanden na herhaling voor beide subgroepen, Figuur 1). Slechts een minderheid van de patiënten (n = 20) onderging resectie en de mate van resectie is onbekend (Gorlia et al., 2012).

Risico's van een operatie voor recidiverende glioblastoma

Wondgenezing, cerebrospinale vloeistoflekkage, hydrocephalus die ventriculo-peritoneale shuntimplantatie vereist, infecties, oedeem en neurologische gebreken zijn allemaal beschreven als morbiditeit bij initiële en herhaalde chirurgie (Samis Zella et al., 2014). Chirurgisch verworven ernstige permanente neurologische afwijkingen zijn een onwaarschijnlijke gebeurtenis geworden bij de eerste resectie (3,8%, Schucht et al., 2012). Of een operatie voor recidiverend glioblastoom een **hoger risico op permanent neurologisch tekort vertegenwoordigt, is onduidelijk. Een recent rapport vond identieke percentages van 13% voor nieuwe motorische en spraakgebreken na primaire en herhaalde chirurgie (Chaichana et al., 2013). Gempt et al. (2013) waargenomen een hogere mate van neurologische gebreken van 16% (2/25) na recidiverende chirurgie in vergelijking met 7% (6/84) na de eerste operatie, waarschijnlijk als gevolg van een hogere mate van postoperatieve ischemische veranderingen (80% versus 31% voor terugkerende versus initiële chirurgie, $p < 0,01$). Evenzo, Hoover et al. (2013) vond een hogere incidentie van neurologische afwijkingen bij patiënten na herhaalde chirurgie (12,1% versus 4,8% bij de eerste operatie) en een hoger risico op algemene complicaties (inclusief neurologische gebreken, wondproblemen en systemische complicaties) van 27,0% na herhaalde chirurgie vergeleken met 12,8% na de eerste operatie ($p = 0,0068$). Dutzmann et al. (2012) vergeleek ook de complicaties van initiële en herhaalde operaties en vond het risico dat nieuwe neurologische afwijkingen vergelijkbaar zouden zijn (respectievelijk 10,0% en 10,6% voor initiële en herhaalde operaties). Dezelfde groep publiceerde onlangs een retrospectieve analyse van 40 patiënten met recidiverende glioblastoma die in aanmerking kwamen voor een totale resectie (Quick et al., 2014). 12,5% vertoonde een nieuwe of verslechtering van een reeds bestaand neurologisch deficit, 5% leed aan postoperatieve hersenvocht fistels leidend tot wondrevisie en 2,4% had een wondinfectie. Chang et al. (2003) constateerde een hogere graad van 18% verslechterde neurologische status na herhaalde operatie vergeleken met 8% na initiële operatie bij (respectievelijk 91 en 408 patiënten, $p = 0,007$). Systemische infecties (4,4%) kwamen ook vaker voor na herhaalde dan na de eerste operatie (0%, $P < 0,0001$).

Risico's van een operatie kunnen een negatief effect hebben op het overleven

Operatief verworven neurologische afwijkingen leiden tot een lagere levensverwachting naast het duidelijke verlies aan kwaliteit van leven (McGirt et al., 2009). Een enkel centrum rapporteerde retrospectief gestratificeerde patiënten volgens de behandeling bij recidief en vond de gemiddelde overlevingsduur na een recidief van 5, 6, 9 en 14 maanden voor palliatieve behandeling, alleen chirurgie, alleen chemotherapie en chirurgie plus chemotherapie (De Bonis et al., 2013). Chirurgie alleen leverde geen

overlevingsvoordeel op, wat op zijn minst gedeeltelijk te wijten kan zijn aan een hoog percentage patiënten dat geen adjuvante tweedelijsbehandeling kreeg na de operatie als gevolg van ernstige chirurgische morbiditeit (48%).

Contactpersonen

Publiek

Universitätsklinik für Neurochirurgie, Inselspital

Freiburgstrasse 1
Bern 3010
CH

Wetenschappelijk

Universitätsklinik für Neurochirurgie, Inselspital

Freiburgstrasse 1
Bern 3010
CH

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)

- leeftijd tenminste 18 jaar
- goede klinische conditie

- het recidief glioblastoom werd eenmaal eerder geopereerd en bestraald

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- de laatste radiotherapie werd tenminste drie maanden voor inclusie voltooid

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	21-11-2019
Aantal proefpersonen:	30
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-10-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-02-2020
Soort:	Amendement

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
ClinicalTrials.gov	NCT02394626
CCMO	NL65118.029.18