

Hoge dosis alkylerende chemotherapie in oligo metastatisch borstkanker met homologe recombinatie deficiëntie

Gepubliceerd: 09-05-2012 Laatste bijgewerkt: 07-02-2025

Deze studie onderzoekt het effect van hoge dosis alkylerende chemotherapie vergeleken met standaard dosering chemotherapie als onderdeel van een multimodaliteitsbehandeling bij patiënten met oligometastatisch HRD positief mammacarcinoom .

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

Samenvatting

ID

NL-OMON50592

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

OLIGO studie

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

borstkanker, mammacarcinoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Nederlands Kanker Instituut

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: borstkanker, HRD positieve tumor en/of bekende BRCA1 of BRCA2 mutatie draagster, oligometastatische ziekte

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is het verschil in event-free survival.

De tijd van randomisatie tot lokaal recidief, tweede primaire tumor, metastasen op afstand of overlijden.

Secundaire uitkomstmaten

- verschil in mediane overleving (tijd van randomisatie tot overlijden)
- verschil in percentage patiënten met graad >2 hematologische toxiciteit (CTCAE v4.0)
- verschil in percentage patiënten met graad >2 niet-hematologische toxiciteit (CTCAE v4.0)
- verschil in kwaliteit van leven (EORTC QLQ-C30 v 3.0)
- het opzetten van een biobank van prospectief verzameld plasma en tumor weefsel van deze patientengroep om genetische afwijkingen te identificeren die resistentie tegen de behandeling veroorzaken
- de voorspellende waarde van biomarkers en verschillen in immuuncelpopulatie onderzoeken tijdens en na chemotherapie
- de verschillen in immuuncelpopulatie en cytokines onderzoeken voor en na de locale behandeling van de metastasen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Bij patiënten met afstandmetastasen van hun mammacarcinoom is de kans op langdurig ziektevrije overleving klein. De groep patiënten die dit wel realiseren heeft doorgaans een beperkte hoeveelheid aan metastasen, ook wel oligometastatische ziekte genoemd.

Deze term wordt gebruikt in situaties waarin sprake is van metastasen die door lokale behandeling in opzet curatief kan worden behandeld.

Patiënten met oligometastatische ziekte die een gecombineerde behandeling krijgen van lokale en systemische therapie blijken een beter kans op lange termijn progressie vrije overleving en zelf genezing te hebben. Er kan echter sprake zijn van een bias in deze bevindingen door selectie van een relatief gezonde groep patiënten.

Hoge dosis alkylerende chemotherapie is eerder gebruikt in de behandeling van oligometastatisch mammacarcinoom. De laatste jaren zijn veel nieuwe gegevens betreffende het werkingsmechanisme van deze alkylerende stoffen bekend geworden. Tumorcellen met een defect in het homologe recombinatie mechanisme, zoals in de tumorcellen van BRCA1/2 mutatie draagsters, zijn met name gevoelig voor alkylerende middelen. Recente ontdekkingen geven aanwijzingen dat een aCGH profiel, MLPA test en BRCA1 promotor methylering kunnen worden gebruikt om tumoren te identificeren die uiterst gevoelig zijn voor alkylerende chemotherapie.

Doel van het onderzoek

Deze studie onderzoekt het effect van hoge dosis alkylerende chemotherapie vergeleken met standaard dosering chemotherapie als onderdeel van een multimodaliteitsbehandeling bij patiënten met oligometastatisch HRD positief mammacarcinoom .

Onderzoeksopzet

Dit is een fase III onderzoek waarbij het effect wordt vergeleken van hoge dosis alkylerende chemotherapie vergeleken met standaard dosering chemotherapie als onderdeel van een multimodaliteitsbehandeling bij patiënten met oligometastatisch HRD positief mammacarcinoom .

Na screeningsonderzoek en het bepalen van de HRD op de al afgenomen van de tumorbiopsen worden patiënten eerst behandeld met drie kuren inductiechemotherapie.

Welk schema wordt gebruikt is afhankelijk van de eerdere voorbehandeling en staat omschreven in het protocol.

Na drie kuren volgt evaluatie en is de HRD bepaling bekend.

Patienten met minimaal stabiele ziekte van alle tumorlokalisaties of waarbij geen evalueerbare tumorlokalisaties aanwezig zijn, met een tumor de HRD positief is worden gerandomiseerd tussen nog eens drie kuren van hetzelfde schema en een kuur hoge dosis cyclofosfamide met G-CSF waarna stamceloogst, gevolgd door 2 kuren intensieve alkylerende chemotherapie met stamceltransplantatie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Na diagnose, informed consent voor het bepalen van de HRD status en onderzoeken voor start van de behandeling, krijgen alle patienten drie kuren inductie chemotherapie. Welke chemotherapie patienten krijgen is afhankelijk van de voorbehandeling. De volgende schema's kunnen worden gebruikt: - docetaxel-doxorubicine-cyclophosphamide - adriamycine-cyclophosphamide - carboplatin-paclitaxel - capecitabine-docetaxel - carboplatin-gemcitabine - capecitabine-docetaxel - carboplatin-gemcitabine - capecitabine-vinorelbine - capecitabine-carboplatin De hoofdonderzoeker mag het optimale chemotherapie schema aanpassen voor de individuele patient. Na drie kuren volgt een evaluatie: Bij minimaal stabiele ziekte van alle evalueerbare lesies of als er geen evalueerbare lesies aanwezig zijn, worden patienten wiens tumor HRD positief is gerandomiseerd nog drie kuren van dezelfde conventionele chemotherapie of vier kuren carboplatin met paclitaxel bij patienten die ddAC als inductie kuren hebben gehad. of: een vierde kuur chemotherapie met cyclofosfamide, G-CSF en stamceloogst gevolgd door twee kuren alkylerende behandeling (miniCTC, carboplatin 800 mg/m², thiotepa 240 mg/m², en cyclophosphamide 3000 mg/m²) met stamcelreinfusie. Patienten die bij evaluatie bij minimaal stabiele ziekte van alle evalueerbare lesies hebben of als er geen evalueerbare lesies aanwezig zijn, wiens tumor HRD negatief is, worden behandeld met nog drie dezelfde conventionele chemotherapie kuren Bij patienten met progressieve ziekte wordt de verdere behandeling bepaald door het multidisciplinaire team.

Inschatting van belasting en risico

Patienten die de intensieve chemotherapie arm loten krijgen 2 kuren chemotherapie (CTC) die duidelijk toxischer zijn dan de chemotherapie in de andere arm. Er bestaat een kleine kans op overlijden, maar deze is waarschijnlijk aanzienlijk lager dan 1%.

Patienten in de intensieve arm krijgen ook een liescatheter voor de stamceloogst en een CVC voor de toediening van de hoge dosis chemotherapie. Ook zullen zij voor de stamceloogst en de hoge dosis chemotherapie vaker in het ziekenhuis zijn dan patienten in de conventionele arm.

Alle patienten in de studie ondergaan voor start tumor bipten van de uitsaaiing als onderdeel van de standaard zorg. Op dit bipt wordt de HRD bepaling gedaan.

Recente ontdekkingen geven aanwijzingen dat een subgroep van patienten kan worden geïdentificeerd die gevoelig zijn voor alkylerende chemotherapie. Het is daarom redelijk om aan te nemen dat de patienten in de

CTC arm een verhoogde ziekte-vrije overleving hebben.

Contactpersonen

Publiek

Nederlands Kanker Instituut

Plesmanlaan 121
Amsterdam 1066CX
NL

Wetenschappelijk

Nederlands Kanker Instituut

Plesmanlaan 121
Amsterdam 1066CX
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)

- Histologisch of cytologisch bewezen infiltrerend mammacarcinoom
 - Oligometastatische ziekte, gedefinieerd als 1-3 metastasen op afstand.
- Patiënten kunnen daarnaast al dan niet een primaire tumor, lokaal recidief of locoregionale lymfkliermetastasen (inclusief oksel, parasternaal en ipsilateraal

periclaviculair) hebben.

- HER2-neu status moet negatief zijn
- De tumor is HRD deficient en/of de patient is een bewezen BRCA1 of BRCA2 mutatie draagster
- Leeftijd ≥ 18
- Performance Status: WHO 0-1
- Adequate beenmergfunctie ($ANC \geq 1.0 \times 10^9/l$, trombocyten $\geq 100 \times 10^9/l$)
- Adequate leverfunctie (ALAT, ASAT en bilirubine ≤ 2.5 UNL)
- Adequate nierfunctie (creatinine klaring ≥ 60 ml/min)
- Indien geïndiceerd LVEF $\geq 50\%$ gemeten met echocardiogram of MUGA
- Schriftelijk Informed Consent
- Willen en kunnen deelnemen aan alle onderzoeken volgens het protocol

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Eerdere chemotherapie voor gemetastaseerde ziekte. Maximaal 3 maanden palliatieve hormonale therapie is toegestaan)
- Andere maligniteiten dan mamma carcinoom tenzij de andere maligniteit meer dan 5 jaar geleden is behandeld met curatieve opzet en geassocieerd is met een lange termijn overleving van $>95\%$.
- Zwangere of zogende vrouwen. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten adequate contraceptie gebruiken
- Gelijktijdige anti kanker behandeling of experimentele medicijnen

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland
Status: Beëindigd
(Verwachte) startdatum: 03-07-2012
Aantal proefpersonen: 74
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Carboplatin Hospira
Generieke naam: Carboplatine
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Doxorubicine
Generieke naam: Doxorubicine
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Endoxan
Generieke naam: Cyclophosphamide
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Lederthepa
Generieke naam: Thiotepa
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Taxotere
Generieke naam: Docetaxel
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 09-05-2012
Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-06-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-02-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-03-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-02-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-02-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-02-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-02-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-09-2019
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-09-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-02-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec

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	EUCTR2012-000838-19-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01646034
CCMO	NL39700.031.12