

DIRECT-2: Kortdurend vastendieet programma om chemotherapie effectiviteit te verbeteren bij hormoon receptor positieve, HER2 negatieve borstkanker

Gepubliceerd: 05-01-2023 Laatste bijgewerkt: 18-07-2024

Het verbeteren van de pathologische respons (volgens Miller en Payne) Het verbeteren van kwaliteit van leven en cognitie Het effect van FMD op lokale antitumor immuniteit onderzoeken

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

Samenvatting

ID

NL-OMON51480

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

DIRECT-2

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

borstkanker, mammacarcinoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: KWF (Koningin Wilhelmina Fonds) WCRF (World Cancer Research Fund), L-Nutra

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Borstkanker, Dieet dat kortdurend vasten nabootst, Kortdurend vasten, Neoadjuvante chemotherapie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Het percentage van de pathologische respons (toename van 90-100% verlies van tumorcellen) en/of pathologische complete respons (pCR) in het resectie materiaal van de operatie.
- Het percentage van de objectieve respons (objective response rate; ORR) gemeten met MRI en beoordeeld volgens Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST1.1) na 4 cycli ddAC en voor de operatie.

Secundaire uitkomstmaten

- De effectiviteit op de 3- en 5-jaars overleving (overall survival) en ziekte vrije overleving (event free survival).
- Het percentage van patiënten met graad ≥ 3 Adverse Events volgens het NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0 gedurende ddAC, T en totale duur van neoadjuvante chemotherapie.
- Kwaliteit van leven middels gevalideerde online vragenlijsten (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23 de lastthermometer en ziektepercepties (IPQ-K)) geëvalueerd op T0, T1, T2 en T3.
- Cognitie gemeten door de Amsterdam Cognition Scan (ACS), een gevalideerde

online test batterij op de tijdstippen T0, T2 and T3.

- Inzicht verkrijgen in het werkingsmechanisme van vasten op de lokale immuunmodulatie en tumor immuniteit door het immuuninfiltraat en het genetische expressieprofiel exploratief te onderzoeken middels o.a. multispectral imaging (Vectra) en RNA Nanostring analyses op het diagnostische biopt, het studiebiopt (na 4 cycli ddAC) en het resectie materiaal.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Preklinisch onderzoek laat zien dat kortdurend vasten tumor-dragende muizen beschermt tegen de bijwerkingen van chemotherapie, terwijl het de therapeutische werking van chemotherapie verbetert en infiltratie van door chemotherapie geïnduceerde effectieve CD8+T-cellen stimuleert. Een kortdurend vasten-nabootsend dieet, ook wel * Fasting mimicking diet* (FMD) leidde bij muizenonderzoek tot grote effectiviteitstoename van de kankerbehandeling vergelijkbaar met kortdurend vasten. Wat betreft mensgebonden onderzoek, heeft de door ons gepubliceerde fase-2 DIRECT-1 studie laten zien dat patiënten met HER2-negatieve borstkanker behandeld met neoadjuvante chemotherapie en FMD een betere radiologische respons en pathologische respons (90-100% versus <90% tumor cel reductie) lieten zien vergeleken met patiënten die alleen met chemotherapie waren behandeld. Daarom is het doel om het effect van FMD gedurende neoadjuvant chemotherapie te valideren in een fase 3 studie. De hypothese is stellen wij dat FMD tijdens neoadjuvante chemotherapie voor patiënten met hormoonreceptor positieve en HER2-negatieve borstkanker pathologische respons, kwaliteit van leven inclusief cognitie verbeterd, mogelijk door verbeterde lokale antitumor immuniteit.

Doel van het onderzoek

Het verbeteren van de pathologische respons (volgens Miller en Payne)
Het verbeteren van kwaliteit van leven en cognitie
Het effect van FMD op lokale antitumor immuniteit onderzoeken

Onderzoeksopzet

De DIRECT-2 studie zal een gerandomiseerde multicenter, open label, fase 3 studie zijn, gecoördineerd door de Nederlandse Borstkanker Onderzoeksgroep

(BOOG) voor patiënten met hormoonreceptor positieve en HER2-negatieve borstkanker die in aanmerking komen voor neoadjuvante chemotherapie, bestaande uit tweewekelijkse dose dense adriamycine-cyclofosfamide (ddAC) voor 4 cycli, gevolgd door 12 keer wekelijks paclitaxel. Deelnemers worden gerandomiseerd om 5x 4-wekelijks 3 dagen vóór en op de dag van ddAC chemotherapie en de daaropvolgende wekelijkse paclitaxel. De histopathologische respons zal worden beoordeeld op het operatie preparaat. Daarnaast zal een extra biopsie plaatsvinden na 4ddAC cycli, om het mechanisme van de FMD te bestuderen op tumor (immuun)cellen. Respons evaluatie zal plaatsvinden middels MRI na 4 cycli ddAC en aan het einde van de chemotherapie. Tevens zal de kwaliteit van leven vragenlijst worden afgenomen bij de start van studiedeelname, 1-2 weken na de laatste ddAC, 2-3 weken na het einde van de chemotherapie en 6 maanden na de operatie. De cognitie worden gemeten bij de start van studiedeelname, 2-3 weken na het einde van de chemotherapie en 6 maanden na de operatie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Kortdurend vasten-nabootsend dieet (FMD) geproduceerd door L-Nutra van 4 dagen, laagcalorisch, laageiwit, vegetarisch dieet 3 dagen voor en de dag van chemotherapie toediening. Het dieet wordt elke 4 weken gevolgd en dus in totaal 5 keer (2x tijdens ddAC, 3x tijdens Paclitaxel) tijdens de neoadjuvante chemoterapy. De controlegroep volgt geen specifiek dieet.

Inschatting van belasting en risico

Deelnemende patiënten moeten bereid zijn om het 4 dagen FMD dieet te volgen elke 4 weken tijdens de chemotherapie (5x in totaal) en extra bloed laten afnemen tijdens routine bloedonderzoek. Een relatief risico voor participerende patiënten met het oog op het vastendieet (FMD) zijn milde klachten zoals: hongergevoel, hoofdpijn, misselijkheid, vermoeidheid. Na 4 ddAC cycli wordt een extra tumor biopsie verricht. De online vragenlijsten voor het meten van kwaliteit van leven vormen extra belasting, evenals de online cognitie test batterij. De ervaring met een nog veel uitgebreidere test batterij voor cognitie heeft in verscheidene patiënten populaties uitgewezen dat een dergelijke procedure haalbaar is. Het neuropsychologische onderzoek voor cognitie(online test batterij) vormt geen risico voor patiënten, ook al kost het ongeveer 50 minuten.

Contactpersonen

Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
LEIDEN 2333 ZA
NL

Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
LEIDEN 2333 ZA
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)

- Borstkanker stadium 2-3, hormoonreceptor positief, HER2 negatieve borstkanker
- Detecteerbare en meetbare ziekte (borst en/of lymfeklieren)
- Leeftijd ≥ 18 jaar
- WHO performance status 0-2
- Taalvaardigheid om Nederlands te kunnen lezen en begrijpen, toegang tot computer met internet connectie en onafhankelijk deze computer kunnen gebruiken.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Patient met een voorgeschiedenis van invasieve borstkanker of ipsilaterale non-invasieve borstkanker.

- Actieve maligniteit in de afgelopen 5 jaar, met uitzondering van basaalcelcarcinoom of pre-invasieve cervicale neoplasie/dysplasie.
- Body mass index (BMI) < 18.5 kg/m²
- Zwangerschap of borstvoeding gevend
- Voedselallergie voor ingrediënten van het kortdurend vastendieet (noten, soja, honing)
- Een metabole aandoening die gluconeogenesis beïnvloedt of het aanpassingsvermogen voor het vastendieet. (diabetes mellitus bijvoorbeeld)

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	14-04-2023
Aantal proefpersonen:	240
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-01-2023
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
	metc-ldd@lumc.nl

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
CCMO	NL80749.058.22