

Een gerandomiseerd fase III-onderzoek naar neoadjuvante chemotherapie gevolgd door operatie versus operatie alleen voor patiënten met een hoogrisico retroperitoneaal sarcoom

Gepubliceerd: 23-09-2020 Laatste bijgewerkt: 07-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-505261-84-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Het primaire doel van dit onderzoek is om te beoordelen of preoperatieve chemotherapie, als aanvulling op curatieve chirurgische...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON52562

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

STRASS 2

Aandoening

- Wekedellenneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
- Weke delen therapeutische verrichtingen

Synoniemen aandoening

retroperitoneaal sarcoom, sarcoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: European Organisation for Research in Treatment of Cancer (EORTC)

Overige ondersteuning: EORTC; Anticancer Fund

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Hoogrisico retroperitoneaal sarcoom, Operatie, Preoperatieve chemotherapie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Ziektevrije overleving (die als voorvallen omvat: progressie op afstand van neoadjuvante behandeling, lokale progressie indien niet gevolgd door R0/R1-chirurgie, niet-operabele tumoren, lokaal recidief en/of metastasen op afstand, R2 chirurgie en overlijden)

Secundaire uitkomstmaten

- Totale overleving
- Recidiefvrije overleving
- Overleving zonder metastasen op afstand
- Cumulatieve incidentie van lokale recidieven
- Cumulatieve incidentie van metastasen op afstand
- Radiologische respons op neoadjuvante chemotherapie volgens RECIST
- Radiologische respons op neoadjuvante chemotherapie volgens Choi
- Pathologische respons
- Veiligheid en toxiciteit van neoadjuvante chemotherapie
- Perioperatieve complicaties
- Late complicaties
- Gegevens over de gezondheidgerelateerde kwaliteit van leven (EORTC QLQ-C30 +

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Hoogrisico gededifferentieerd liposarcoom (LPS) en leiomyosarcoom (LMS) afkomstig van het retroperitoneum hebben een sombere prognose, met een risico op overlijden van meer dan 70% na 5 jaar. Hoewel WDLPS en G1-G2 DDLPS, de 2 meest voorkomende histologische subtypen die op deze locatie ontstaan, overwegend lokaal falen, is het de afgelopen jaren duidelijk geworden dat hoogrisico DDLPS en LMS worden gekenmerkt door een hoog metastatisch risico, wat de belangrijkste oorzaak is van overlijden. Systemische chemotherapie heeft het potentieel om het metastatische risico aan te pakken en de recidievrije overleving en de algehele overleving te verbeteren. De neoadjuvante setting verdient de voorkeur voor een onderzoek bij deze ziekte, omdat de medicijnactiviteit en de werkzaamheid ervan, de tumorbiologie en de respons op therapie bestudeerd kan worden en onmiddellijk het systemische risico dat de doodsoorzaak van deze patiënten is, aanpakt. Bovendien zullen patiënten een grote buikoperatie moeten ondergaan met een grote kans om één nier en bloc met de tumor te verliezen. Het is daarom gemakkelijker om chemotherapie uit te voeren in de preoperatieve fase, wanneer patiënten de bovenstaande procedure nog niet hebben ondergaan. Een poging om het mogelijke voordeel van chemotherapie bij deze histologische subtypen met een hoog risico formeel te onderzoeken, is niet eerder uitgevoerd.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-505261-84-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Het primaire doel van dit onderzoek is om te beoordelen of preoperatieve chemotherapie, als aanvulling op curatieve chirurgische resectie met curatieve intentie, de prognose verbetert van patiënten met een slecht gedifferentieerd liposarcoom (DDLPS) of leiomyosarcoom (LMS) zoals gemeten door ziektevrije overleving.

Secundaire doelstellingen:

- Om te beoordelen of er een verschil is in algehele overleving, recidievrije overleving, overleving zonder metastasen op afstand, cumulatieve incidentie van lokale recidieven en cumulatieve incidentie van metastasen op afstand tussen patiënten die alleen chirurgische resectie ondergaan en degenen die preoperatieve chemotherapie ondergaan, gevolgd door chirurgische resectie.
- Om tumorrespons te beoordelen bij patiënten die preoperatieve chemotherapie

ondergaan

- Voor het beoordelen van het toxiciteitsprofiel van preoperatieve chemotherapie gegeven als *neoadjuvante* behandeling voor chirurgie met curatieve intentie bij patiënten met een hoog risico retroperitoneaal sarcoom (RPS) en van chirurgie alleen
- Om te beoordelen of er een verschil in kwaliteit van leven is tussen patiënten die alleen chirurgie met curatieve intentie ondergaan en patiënten die preoperatieve chemotherapie ondergaan gevolgd door chirurgie met curatieve intentie

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, multicenter, open-label fase III-onderzoek naar neoadjuvante chemotherapie gevolgd door chirurgie versus chirurgie alleen bij patiënten met een hoog risico RPS. De randomisatie wordt gestratificeerd naar instelling en histologische diagnose: liposarcoom (LPS) of leiomyosarcoom (LMS).

Patiënten worden gerandomiseerd naar standaardgroep: grote en-bloc chirurgie met curatieve intentie; of experimentele groep: 3 cycli van neoadjuvante chemotherapie gevolgd door chirurgie met curatieve intentie

Het primaire eindpunt van het onderzoek is ziektevrije overleving die als voorvallen omvat: progressie op afstand van neoadjuvante behandeling, lokale progressie indien niet gevolgd door R0/R1-chirurgie, niet-operabele tumoren, lokaal recidief en/of metastasen op afstand, R2 resectie en overlijden.

Onderzoeksproduct en/of interventie

In het kader van het onderzoek moet de helft van de patiënten voorbehandeld worden met chemotherapie, wat bestaat uit drie giften welke klinisch worden gegeven. Dit betekent dus 3 maal opname in het ziekenhuis gedurende 3-5 dagen eens per 3 weken, en totaal dus een tijdsbeslag van ruim 2 maanden. De andere helft van de patiënten wordt alleen geopereerd. Let wel, de huidige standaard of care is vaak ook deze chemotherapie, maar dat laten we nu afhangen van bepaalde patient facturen. In deze studie wordt gerandomiseerd tussen wel of geen chemotherapie, dus uiteindelijk is de belasting voor de hele groep vergelijkbaar met de belasting in de standard of care in de huidige praktijk.

Inschatting van belasting en risico

De psychologische belasting gepaard gaande met deelname aan een klinische studie en tevens de mogelijke toename van toxiciteit ivm chemotherapie.

Contactpersonen

Publiek

European Organisation for Research in Treatment of Cancer (EORTC)

Avenue E. Mounier 83/11
Brussel 1200
BE

Wetenschappelijk

European Organisation for Research in Treatment of Cancer (EORTC)

Avenue E. Mounier 83/11
Brussel 1200
BE

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 bewezen primair hoogrisico leiomyosarcoom (LMS) of liposarcoom (LPS) van de retroperitoneale ruimte of de infraperitoneale ruimten van de pelvis.
 - LMS: elke graad aan grote > 5 cm
 - LPS (diagnose gebaseerd op MDM2- en CDK4-expressie op IHC; aanvullend bewijs van MDM2-amplificatie wordt ten zeerste aanbevolen maar is niet verplicht):
 - * Graad 3 DDLPS
- OF

5 - Een gerandomiseerd fase III-onderzoek naar neoadjuvante chemotherapie gevolgd do ... 15-05-2025

* Bevestigde graad 2 DDLPS op biopsie indien:

FNCLCC graderings score = 5 EN en duidelijke necrose op de CT scan al dan niet aanwezig in biopsie OF

Hoogrisico genprofiel zoals bepaald door de Complexity INDEX in SARCOMAS (CINSARC-high)

- Unifocale tumor
- Resecteerbare tumor: resecteerbaarheid is gebaseerd op preoperatieve beeldvorming die binnen 28 dagen vóór randomisatie is uitgevoerd (CT-abdomen, mogelijk ook met MRI) en moet worden bepaald door het lokale behandelend sarcoomteam. Een patiënt wordt niet resecteerbaar geacht wanneer de verwachting is dat alleen een R2-resectie haalbaar is.

Criteria voor niet-resecteerbaarheid zijn:

- Betrokkenheid van de arteria mesenterica superior, de aorta, de truncus coeliacus en/of de vena porta
- Betrokkenheid van bot
- Groei in het wervelkanaal
- Voortgang van retrohepatisch leiomyosaroom van de vena cava inferior naar het rechteratrium
- Infiltratie van meerdere belangrijke organen zoals lever, alvleesklier en/of grote bloedvaten
- De patiënt moet radiologisch meetbare ziekte hebben (RECIST 1.1), zoals bevestigd door beeldvorming binnen de 28 dagen voorafgaand aan randomisatie. CT thorax-abdomen-pelvis met intraveneus contrastmiddel is de beste beeldvormingsmodaliteit. In geval van contra-indicaties voor contrast (medische of conform regelgeving), is het toegestaan om een CT thorax + MRI abdomen en pelvis zonder contrast uit te voeren.
- Verzamelen van tumorweefsel en bloedmonsters voor centrale pathologie review en translationeel onderzoek zijn verplicht. Als tumorweefsel niet beschikbaar is en/of patiënt geeft geen toestemming dan komt de patiënt niet in aanmerking om deel te nemen aan deze studie.
- ≥ 18 jaar oud (geen bovenste leeftijdsgrens)
- WHO performance status ≤ 2
- Adequate hematologische en orgaan functies die zijn beoordeeld binnen 21 dagen voorafgaand aan randomisatie
- American Society of Anesthesiologists (ASA) score < 3
- Vrouwen die zwanger kunnen worden (WOCBP) moeten binnen 3 dagen voorafgaand aan randomisatie een negatieve zwangerschapstest op serum hebben.
- WOCBP in beide groepen moet zeer effectieve anticonceptie gebruiken, tijdens de onderzoeksbehandelingsperiode en gedurende ten minste 6 maanden na de laatste dosis chemotherapie of de datum van de operatie (behalve voor vrouwen die chemotherapie krijgen met ifosfamide die de anticonceptie moeten voortzetten tot 1 jaar na de laatste dag van de behandeling). Een zeer effectieve anticonceptiemethode wordt gedefinieerd als een methode met een lage falingsgraad (d.w.z. minder dan 1% per jaar) indien zij consequent en correct wordt gebruikt.
- Voor mannen in de experimentele groep: akkoord om zich te onthouden (af te zien van heteroseksuele geslachtsgemeenschap) of anticonceptie te gebruiken, en

akkoord om af te zien van het doneren van sperma

- Vrouwelijke proefpersonen die borstvoeding geven, moeten vóór de eerste dag van de onderzoeksbehandeling en tot 6 maanden na de laatste onderzoeksbehandeling stoppen met borstvoeding.
- Schriftelijke geïnformeerde toestemming in overeenstemming met ICH/GCP en nationale/lokale regelgeving moet voorafgaand aan de randomisatie van de patiënt

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Sarcoom afkomstig van botstructuur, intra-abdominale organen of gynaecologische organen
- Uitbreiding via de heupholte of boven het middenrif
- Gemetastaseerde ziekte
- Elke eerdere operatie (exclusief diagnostische biopt), radiotherapie of systemische behandeling voor de huidige tumor
- Overgevoeligheid voor doxorubicine, ifosfamide, dacarbazine of voor een van hun metabolieten of voor één van de hulpstoffen daarvan
- Congestief hartfalen
- Angina pectoris
- Myocardinfarct binnen 1 jaar vóór de randomisatie
- Ongecontroleerde arteriële hypertensie, gedefinieerd als een bloeddruk $\geq$ 150/100 mm Hg ondanks optimale medische behandeling
- Ongecontroleerde hartritmestoornis
- Eerdere behandeling met maximale cumulatieve doses (450 mg/m² doxorubicine of equivalent 900 mg/m² epirubicine) doxorubicine, daunorubicine, epirubicine, idarubicine en/of andere anthracyclinen en anthracenedionen
- Actieve en ongecontroleerde infecties
- Vaccinatie met een levend vaccin binnen 30 dagen vóór het begin van het onderzoek
- Ontsteking van de blaas (interstitiële cystitis) en/of obstructies van de urinestroom.
- Andere invasieve maligniteit binnen 5 jaar, met uitzondering van adequaat behandelde niet-melanoom huidkanker, gelokaliseerde baarmoederhalskanker, gelokaliseerde en Gleason $\leq$ 6 prostaatkanker.
- Ongecontroleerde ernstige ziekte, infectie, medische aandoening (inclusief ongecontroleerde diabetes), anders dan de primaire LPS of LMS van het retroperitoneum.
- Vrouwelijke patiënten die zwanger zijn of borstvoeding geven of vrouwelijke en mannelijke patiënten in de vruchtbare leeftijd die niet bereid zijn om een effectieve anticonceptiemethode te gebruiken.
- Psychologische, familiale, sociologische of geografische omstandigheden die de naleving van het onderzoeksprotocol en het vervolgschema kunnen belemmeren; dergelijke omstandigheden moeten met de patiënt worden besproken vóór

randomisatie in het onderzoek.

- Bekende contra-indicatie voor beeldvormingstracer en voor MRI

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	10-02-2022
Aantal proefpersonen:	22
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Dacarbazine
Generieke naam:	Dacarbazine
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:	Epirubicine
Generieke naam:	Epirubicine

Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Holoxan
Generieke naam:	Ifosfamide
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-09-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-07-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-01-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-02-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-11-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-12-2022
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
CTIS	CTIS2023-505261-84-00
EudraCT	EUCTR2019-003543-30-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04031677
CCMO	NL73078.031.20