

Directe resectie van lokaal-geavanceerd of caviterend NSCLC, gevolgd door chemoradiotherapie (en adjuvante systemische behandeling); fase 1 multicenter studie ter beoordeling van veiligheid en haalbaarheid van deze behandeling

Gepubliceerd: 20-12-2022 Laatste bijgewerkt: 30-01-2025

Het primaire doel van de UPLAN-I studie is om de haalbaarheid van directe resectie van groot-volume en/of caviterende longtumoren (inclusief een hilaire en/of mediastinale lymfeklier dissectie wanneer dat mogelijk geacht wordt door de behandelend...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Luchtwegneoplasmata
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON53501

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

NVALT32/UPLAN-I TRIAL

Aandoening

- Luchtwegneoplasmata

Synoniemen aandoening

Niet-kleincellige longkanker

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis
Overige ondersteuning: 0

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Directe resectie, Groot volume tumor, Haalbaarheid, Lokaal-geavanceerd NSCLC

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Haalbaarheid, aantoonbaar gemaakt met de totale hoeveelheid patiënten die het voorgeschreven behandelprotocol afronden (directe resectie + cCRT)

Secundaire uitkomstmaten

- Veiligheid (volgens CTCAE versie 5.0)
- Complicaties (volgens de gestandaardiseerde Clavie-Dindo classification of surgical complications) zullen worden geregistreerd

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Stadium III niet kleincellige longkanker (NSCLC) omvat een heterogene groep patiënten, resulterend in variabele prognoses per persoon afhankelijk van de locatie en omvang van de primaire tumor en de mate waarin de lymfeklieren betrokken zijn. Voor resectabel stadium III NSCLC is inductie chemotherapie, radiotherapie of chemoradiotherapie (CRT), gevolgd door een chirurgische resectie aantoonbaar effectief om de overlevingsduur in een selectie van patiënten te verlengen, wanneer deze behandeling vergeleken wordt met alleen een resectie. De recente introductie van immuuntherapie met checkpointremmers (ICIs) als inductietherapie, laat veelbelovende eerste resultaten zien en toont een acceptabel veiligheidsprofiel in patiënten met resectabel vroeg-stadium of lokaal geavanceerde NSCLC. Uitkomsten van totale overleving moeten echter nog gepubliceerd worden. Tot recent was de aanbeveling in de richtlijn wat betreft

irresectabel stadium III NSCLC (e.g. multilevel of bulky N2, of aanwezigheid van N3 lymfeklier metastasen) om te behandelen met concurrente (c)CRT. Recentelijk is daar met succes ICI (durvalumab) aan toegevoegd wegens aantoonbaar verbeterde progressievrije overleving (PFS) en totale overleving (OS), waardoor deze toevoeging inmiddels binnen de standaardbehandeling van deze tumoren valt. Resectabiliteit is derhalve van invloed op de aangewezen behandelstrategie, ondanks dat de definitie van resectabiliteit nog een punt van discussie is en varieert tussen chirurgen en multidisciplinaire teams. De rol van chirurgie binnen deze patiëntengroep blijft hierin dus onduidelijk. Vergeleken met kleine tumoren worden groot-volume (>700cc) en/of caverende longtumoren frequent niet effectief behandeld middels CRT, wat resulteert in een verhoogde kans op lokale terugkeer van de ziekte. Bijkomend kan de kwaliteit van leven significant reduceren na toediening van CRT wegens extensief en geprolongeerd hoesten. Cardiotoxiciteit kan problemen veroorzaken en longfunctie wordt mogelijk verminderd na CRT, met name in het geval van een centraal gelokaliseerde tumor. Daarnaast kan necrose en cavitatie van de tumor infectieuze complicaties en/of bloedingen veroorzaken, inclusief fatale pulmonale bloedingen. Het wordt gesuggereerd dat directe resectie van de groot-volume tumor, met postoperatieve CRT (gericht op de mediastinale lymfeklier metastasen), mogelijk een effectieve behandelstrategie vormt voor patiënten met een potentieel resectabele tumor, onder meer wegens het eventueel voorkomen van complicaties ten gevolge van cavities in de tumor. Verder is reeds aangetoond dat in een selecte groep patiënten met stadium IIIB NSCLC, chirurgische resectie als onderdeel van een multimodaal behandelplan mogelijk geassocieerd is met een verbeterde OS. Gezien het feit dat (chemo)immunotherapie, of targeted therapy in geval van een driver mutatie, de potentie heeft om systemische ziekte onder controle te krijgen, stijgt het belang van lokale controle over de primaire longtumor. Directe resectie van de groot-volume tumor is in overweging te nemen om deze lokale controle te verkrijgen. Daarbij is CRT op de primaire tumor in de long binnen deze behandelstrategie niet langer nodig, waarmee de potentieel levensbedreigende bijwerkingen van deze behandeling voorkomen kunnen worden.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van de UPLAN-I studie is om de haalbaarheid van directe resectie van groot-volume en/of caverende longtumoren (inclusief een hilaire en/of mediastinale lymfeklier dissectie wanneer dat mogelijk geacht wordt door de behandelend chirurg), gevolgd door concurrente CRT. Het behandelprotocol wordt als haalbaar gezien wanneer ten minste 15 van de 20 patiënten (75%) de cCRT zonder vertraging (van >10 weken na de MDO) kunnen doorlopen. Secundaire doelen zijn het vaststellen van de veiligheid en het registreren van het voorkomen van complicaties. Wanneer haalbaarheid en veiligheid in deze trial zijn vastgesteld zal de UPLAN-II trial opgezet worden. Hierin zal de rol van directe resectie bij het voorkomen van infectieuze problemen, verbeteren van de kwaliteit van leven, verminderen van lokale terugkeer van ziekte en verbeteren

van de totale overleving onderzocht worden.

Onderzoeksopzet

Multicenter, open label, interventie, haalbaarheid & veiligheid studie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Directe resectie van de longtumor

Inschatting van belasting en risico

Een risico behorend bij de directe of upfront resectie (studiegroep) betreft de kans op per- en postoperatieve complicaties. Deze mogelijke complicaties bestaan o.a. uit nabloedingen, wondinfecties, longinfecties, hartritmestoornissen of trombose. Daarnaast bestaat er een risico op uitstel van de cCRT (en eventueel aanvullende systeemtherapie), wegens noodzakelijk herstel van de operatie en eventuele bijkomende complicaties. Zie ook het eerder gegeven antwoord bij E12. Aangezien de resectie voorafgaat aan de start van cCRT en deze gepaard kan gaan met mogelijke complicaties, behoort noodzakelijk uitstel van cCRT tot de mogelijkheden. Het is de intentie binnen deze studie om binnen 4-6 weken na resectie met cCRT te starten. Het risico op vertraging van cCRT is potentieel acceptabel wanneer in ogenschouw genomen wordt dat een directe resectie mogelijk voordelig is voor patiënten met een groot volume en/of caviterende longtumor (NSCLC stadium IIIB/IIIC). Eén van de redenen voor deze strategie is het voorkomen van necrose en infectie van de volumineuze longtumor na behandeling middels chemoradiotherapie. Bovendien is het waarschijnlijk dat de noodzakelijke bestralingsdosis op de tumor en uitzaaingen naar de lymfeklieren, doordat de grote longtumor verwijderd is, kleiner zal zijn, hetgeen gunstig is.

Potentiële voordelen omvatten een verkleining van de kans op, doorgaans moeilijk te behandelen, infectieuze complicaties of bloedingen ontstaan door behandeling (middels chemoradiotherapie) van de grote en/of caviterende longtumor, een verbeterde lokale controle, en een verbeterde kwaliteit van leven, wegens een verkleining van het bestralingsvolume na resectie van de primaire longtumor.

Contactpersonen

Publiek

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Plesmanlaan 121
Amsterdam 1066CX
NL

Wetenschappelijk

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

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 bevestigde NSCLC
- cT3-4N2 tumoren met cavitatie van de primaire tumor en/of multilevel of bulky N2
- cT3-4N3 tumoren
- Mannen of vrouwen van 18 jaar of ouder
- De patiënt moet een Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)/WHO performance status van 0 of 1 hebben
- Voor de start van behandeling wordt een PET/CT scan (van de thorax) en een MRI (of CT scan) van de hersenen gezien als standaardbehandeling. Beide onderzoeken dienen dus te worden uitgevoerd
- Pathologisch bewezen NSCLC, gestageerd volgens de 8ste editie van de AJCC staging handleiding, met een klinische indicatie voor concurrente chemoradiotherapie (volgens de huidige richtlijnen)
- Patiënten moeten in staat zijn om concurrente of sequentiële chemoradiotherapie te ontvangen

- Patiënten moeten operabel zijn ter discretie van de behandelend longarts, chirurg en anesthesioloog, gebaseerd op longfunctie testen en performance scores
- EGFR/ALK mutaties en nooit-rokers mogen geïnccludeerd worden in het onderzoek aangezien de eindpunten worden bereikt na afronding van de chemoradiotherapie, en voor de start van adjuvante systeemtherapie
- Pathologisch bewezen N2 of N3 lymfeklier metastasering, of een hoog vermoeden van aanwezigheid van N2- of N3-lymfekliermetastasen, gebaseerd op diagnostisch onderzoek en het deskundigen oordeel geformuleerd in een multidisciplinair teamoverleg. Wanneer de patiënt in aanmerking komt voor inclusie zonder pathologisch bewezen N2- of N3-lymfekliermetastasen, moet tijdens het multidisciplinaire teamoverleg worden besloten dat CRT en adjuvante systemische behandeling het optimale behandelplan voor die patiënt is.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Pneumonectomie noodzakelijk geacht (door de behandelend chirurg) om een volledige resectie (R0) te realiseren
- Sulcus superior tumor met invasie van de thoracale wand
- cT3-4 gebaseerd op satelliet nodus/laesie in de ipsilaterale long
- Patiënten met een locoregionale terugkeer of een secundaire primaire kanker
- Patienten met Small cell lung cancer of een pulmonary carcinoid tumor
- Patiënten die zwanger zijn of borstvoeding geven
- Irresectabele primaire long tumor voor de start van behandeling. Wanneer resectabiliteit twijfelachtig is gebaseerd op de uitgevoerde diagnostische onderzoeken moet een van de andere participerende centra geconsulteerd worden betreffende de resectabiliteit van deze tumor voordat de patiënt geïnccludeerd kan worden. Als tijdens de operatie irresectabiliteit wordt vastgesteld, wordt de behandeling met betrekking tot de haalbaarheid als mislukt beschouwd.
- Patiënten die eerdere behandeling met een hoge dosis radiotherapeutische bestraling hebben gehad in een gebied dat significant overlapt met de huidige PTV.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	03-12-2023
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-12-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-07-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-04-2024
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

CCMO

ID

NL81135.041.22