

OPTImaL studie: Optimaliseren van de behandeling van vroeg stadium triple-negatieve borstkanker met een hoog aantal afweercellen in de tumor

Gepubliceerd: 03-10-2024 Laatste bijgewerkt: 28-04-2025

Om te beoordelen of adjuvante chemotherapie veilig achterwege kan worden gelaten bij patiënten met pathologisch stadium I (pT1a/b/cN0) TNBC en een hoge sTIL-score (gedefinieerd als $\geq 50\%$ voor patiënten ≥ 40 jaar op het moment van TNBC diagnose...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Borstneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd (incl. tepel)
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON57045

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

OPTImaL

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

borstkanker, stadium I

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Nederlands Kanker Instituut

Overige ondersteuning: KWF;Maarten van der Weijden Stichting en AVL Foundation

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: borstkanker, stadium I, sTIL $\geq 50\%$ ($\geq 75\%$ voor patiënten <40 jaar), triple negatief

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

DRFI, gedefinieerd volgens de STEEP-criteria (Standardized Definitions for Efficacy End Points) als de tijd tussen opname en recidief op afstand of overlijden door borstkanker in de per-protocol populatie van het optimalisatiecohort

Secundaire uitkomstmaten

- Invasieve ziektevrije overleving (IDFS), gedefinieerd volgens STEEP als de tijd tussen opname en het terugkeren van invasieve ipsilaterale borsttumoren, lokaal-regionaal invasief recidief, recidief op afstand, overlijden door welke oorzaak dan ook, invasieve contralaterale borstkanker of tweede primaire invasieve niet-borsttumor kanker in de per-protocol populatie van het optimalisatiecohort;
- DRFS, gedefinieerd volgens STEEP als de tijd tussen opname en het eerste recidief op afstand of overlijden door welke oorzaak dan ook in de per-protocol populatie van het optimalisatiecohort;
- Recidiefvrije overleving (RFS), gedefinieerd volgens STEEP als de tijd tussen opname en invasieve ipsilaterale borsttumorecidief, lokaal-regionaal invasief recidief, recidief op afstand of overlijden door welke oorzaak dan ook in de per-protocol populatie van het optimalisatiecohort;
- OS, gedefinieerd per STEEP als de tijd tussen opname en overlijden door welke

oorzaak dan ook in de per-protocol populatie van het optimalisatiecohort;

- DRFI, IDFS, DRFS, RFS en OS in de intention-to-treat populatie van het optimalisatiecohort;

- DRFI, IDFS, DRFS, RFS en OS in het controlecohort;

- GKvL, beoordeeld met de vragenlijsten Quality of Life Questionnaire-C30

(QLQ-C30) en EORTC QLQ-BR45 van de European Organization for Research and

Treatment of Cancer (EORTC), bij aanvang, 6 maanden, 1 jaar en 2 jaar na opname in de optimalisatie- en controlecohort;

- Angst voor herhaling en zorgen over de gezondheid, beoordeeld met de schalen

Health Distress (6 vragen) en Health Awareness (2 vragen) van de EORTC

QLQ-SURV100 bij baseline, 6 maanden, 1 jaar en 2 jaar na opname in de optimalisatie en controle cohort (29);

- Kosteneffectiviteit, gemeten als kosten per voor kwaliteit gecorrigeerde levensjaren (QALY's) en incrementele kosteneffectiviteitsratio (ICER) in het optimalisatie- en controlecohort.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Voor stadium I TNBC is het voordeel van chemotherapie niet goed onderzocht en ontbreken prospectieve, gerandomiseerde klinische onderzoeken. Retrospectieve studies over dit onderwerp hebben tegenstrijdige resultaten opgeleverd, maar suggereren een gebrek aan voordeel van chemotherapie voor pT1a en in mindere mate voor pT1b-TNBC, en een bescheiden voordeel van chemotherapie voor patiënten met pT1c-TNBC.

Ondanks dit op zijn best bescheiden voordeel van chemotherapie raden richtlijnen aan om adjuvante chemotherapie te geven voor T1cN0 en dit te overwegen voor T1a/bN0 TNBC.

Toenemend bewijs suggereert een sterke prognostische en voorspellende waarde

van stromale tumor-infiltrerende lymfocyten (sTIL's) bij patiënten met TNBC in een vroeg stadium.

Met het oog op een groeiend aantal behandelingsopties zijn biomarkers om de behandeling op maat te maken bij borstkanker hard nodig, vooral voor die patiënten met een uitstekend resultaat. Gezien het bewijsniveau voor sTILs als prognostische biomarker bij TNBC en de accumulerende gegevens dat patiënten met stadium I-ziekte en hoge sTILs een zeer gunstige overleving hebben, is er een grote behoefte om te werken aan de implementatie van sTILs als biomarker. Voordat sTILs in de dagelijkse praktijk worden geïmplementeerd, is echter prospectieve validatie van het klinische nut ervan in een klinische studie vereist om te bevestigen dat patiënten met TNBC en hoge sTILs geen chemotherapie nodig hebben.

Doel van het onderzoek

Om te beoordelen of adjuvante chemotherapie veilig achterwege kan worden gelaten bij patiënten met pathologisch stadium I (pT1a/b/cN0) TNBC en een hoge sTIL-score (gedefinieerd als $\geq 50\%$ voor patiënten ≥ 40 jaar op het moment van TNBC diagnose en $\geq 75\%$ voor patiënten < 40 jaar op het moment van TNBC diagnose) met betrekking tot de incidentie van recidief op afstand of overlijden door borstkanker (per-protocol populatie van het optimalisatie cohort).

Onderzoeksopzet

Deze studie is een open-label, pragmatisch onderzoek op basis van patiëntvoorkeur

Inschatting van belasting en risico

Voordelen voor patiënten die zijn opgenomen in het optimalisatiecohort:
Op basis van de beschikbare gegevens hebben patiënten met stadium I TNBC en een hoge sTIL-score een uitstekend resultaat, zelfs zonder (neo)adjuvante chemotherapie, en zouden deze toxische behandeling dus bespaard kunnen blijven. Als dit prospectieve onderzoek deze bevindingen bevestigt, zou dit een aanzienlijk aantal patiënten de acute en langetermijntoxiciteit van chemotherapie kunnen besparen en de kwaliteit van leven kunnen verbeteren.

Voordelen voor patiënten opgenomen in het controlecohort:
patiënten opgenomen in het controlecohort zullen volgens de huidige richtlijnen worden behandeld met standaard chemotherapie. Als zodanig zullen zij een maximalistische multimodale behandelaanpak krijgen volgens de huidige zorgstandaard.

Risico's voor patiënten opgenomen in het optimalisatiecohort:

Als dit prospectieve klinische onderzoek onze hypothese niet bevestigt dat chemotherapie veilig achterwege kan worden gelaten in deze patiëntenpopulatie, zouden patiënten die in de optimalisatie zijn opgenomen een hoger risico op terugval kunnen hebben. Merk op dat niet alle richtlijnen adjuvante chemotherapie voor pT1ab TNBC aanbevelen, dus patiënten in het optimalisatiecohort worden al behandeld volgens deze richtlijnen. Bovendien kan het achterwege laten van chemotherapie leiden tot een grotere angst voor herhaling.

Belangrijk is dat de drempel voor het aanbevelen van chemotherapie gewoonlijk 3-5% bedraagt **en dat chemotherapie in het algemeen het risico op herhaling met 1/3 vermindert.

Onze OPTImaL-studie voor patiënten met stadium I TNBC en hoge sTIL's zal het primaire eindpunt bereiken als de DRFI 97% of hoger zal zijn. Ervan uitgaande dat 3% van de patiënten een gebeurtenis zal meemaken, zal chemotherapie voor 1% nuttig zijn. De kans op fatale complicaties van chemotherapie (septische shock, hartfalen, leukemie) zal echter ook rond de 1% liggen. Deze balans tussen voordeel en risico van 50/50 is niet aanvaardbaar. Meestal reageert TNBC met hoge sTILs beter op chemotherapie, maar ervan uitgaande dat alle 3% van de patiënten baat zouden hebben gehad bij de chemotherapie, zou het scenario zijn dat bij de behandeling van 100 vrouwen er 3 patiënten baat zullen hebben, terwijl 1 zal overlijden als gevolg van de chemotherapie. De baten/risicoverhouding is nog steeds niet aanvaardbaar, vooral gezien de langetermijntoxiciteit van chemotherapie.

Risico's voor patiënten opgenomen in het controlecohort: patiënten opgenomen in het controlecohort zullen worden behandeld met chemotherapie en zullen dus worden blootgesteld aan hun acute en langdurige toxiciteiten. Dit kan ook van invloed zijn op de GKvL.

Conclusie risico-voordeel:

meerdere internationale onderzoeken hebben een sterke prognostische waarde van sTIL's in stadium I TNBC vastgesteld, zelfs bij patiënten die niet met chemotherapie zijn behandeld. Dit ondersteunt onze onderzoekshypothese dat het achterwege laten van chemotherapie veilig en haalbaar is in deze patiëntenpopulatie (optimalisatiecohort). Onze onderzoeksopzet biedt patiënten de mogelijkheid om adjuvante behandeling met chemotherapie te krijgen (binnen het controlecohort). Tussentijdse analyses zullen worden uitgevoerd en het aantal primaire eindpuntgebeurtenissen worden geëvalueerd. Als er zich in het optimalisatiecohort een vooraf bepaald aantal gebeurtenissen voordoet, wordt de proef voortijdig stopgezet.

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)

- Vrouwelijke of mannelijke patiënten;
- ≥ 18 jaar;
- Schriftelijke geïnformeerde toestemming;
- TNBC (gedefinieerd als: invasief carcinoom; ER/PR-expressie 0-9%; HER2-negatief [0, 1+ of 2+ op immunohistochemie, zonder HER2-amplificatie op in-situ hybridisatie]) op de diagnostische biopsie en/of de chirurgische ingreep exemplaar;
- Pathologisch stadium I TNBC (volgens de TNM-stadiëring 8e editie)
- Geen bewijs van kliermetastasen of metastasen op afstand (cN0M0) bij pre- en/of postoperatieve beeldvormingsonderzoeken
- sTIL-score van $\geq 50\%$ voor patiënten ≥ 40 jaar op het moment van TNBC diagnose

en $\geq 75\%$ voor patiënten < 40 jaar op het moment van TNBC diagnose op een H&E FFPE-weefselglaasje op het chirurgische specimen, volgens de richtlijnen van de International Immuno-Oncology Biomarker Working Group on Breast Cancer (voorheen International TILs Working Group), door lokale en centrale beoordeling

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Eerdere ziektegeschiedenis van invasieve en/of niet-invasieve borstkanker, of lopende behandeling voor invasieve en/of niet-invasieve borstkanker;
- Multifocale, multicentrische of bilaterale borstkanker op het moment van screening;
- Toediening van neoadjuvante systemische therapie;
- Aanwezigheid van lymfovasculaire invasie (LVI) op de diagnostische biopsie en/of het chirurgische preparaat;
- Andere invasieve maligniteiten binnen 5 jaar, met uitzondering van adequaat behandelde niet-melanome huidkanker, gelokaliseerde baarmoederhalskanker, gelokaliseerde en Gleason ≤ 6 prostaatkanker;
- Ongecontroleerde ernstige ziekte of medische aandoening;
- Elke psychologische, familiale, sociologische of geografische aandoening die de naleving van het onderzoeksprotocol en het follow-upschema zou kunnen belemmeren; deze omstandigheden moeten worden beoordeeld en besproken met de patiënt vóór deelname aan de studie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Organisatorisch/zorgonderzoek

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart

(Verwachte) startdatum: 02-09-2024
Aantal proefpersonen: 140
Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie: Geen registratie

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 03-10-2024
Soort: Eerste indiening
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
ClinicalTrials.gov	NCTnummervolgt
CCMO	NL86795.041.24