

Gerandomiseerd fase II/III onderzoek naar het effect van intensieve alkylerende chemotherapie met perifere bloedstamceltransplantatie als onderdeel van preoperatieve chemotherapie van borsttumoren die het vermogen tot homologe recombinitie missen.

Gepubliceerd: 14-12-2006 Laatste bijgewerkt: 09-05-2024

Dit onderzoek dient om te onderzoeken of borsttumoren met de karakteristieken van HRD uiterst gevoelig zijn voor intensieve behandeling met alkylerende middelen, zoals cyclofosfamide, thiotepa en carboplatin. Als dit het geval is, wordt verwacht dat...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON30244

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

N06IAA: Intensieve alkylerende behandeling bij borstkanker met HRD.

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

borstkanker, mammacarcinoom

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: alkylerende middelen, borstkanker, homologe recombinitie, preoperatieve chirurgie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt van de studie is het percentage van pathologisch complete remissies (pCR). Stratificatie vindt plaats naar subtype (basal like versus luminal tumoren).

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire eindpunten van de studie behelzen:

- het percentage patiëntes met een tumor die de kenmerken van HRD toont;
- het vermogen van intensieve alkylerende chemotherapie om een pathologisch complete remissie te bewerkstellingen bij patiëntes die niet gunstig reageren op behandeling met dose-dense AC;
- recidievrije en totale overleving.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Bijna alle patiëntes die overlijden aan borstkanker overlijden ten gevolge van metastasen op afstand. Adjuvante chemotherapie, toegediend vóór of na de chirurgie, heeft bewezen het risico op metastasering en overlijden te

verkleinen. Vier hoofdgroepen van chemotherapeutische middelen worden gebruikt bij de behandeling van borstkanker: alkylerende middelen, anthracyclines, antimetaboliëten en taxanen. Het is momenteel niet mogelijk om voor een individuele tumor te voorspellen welke van deze middelen of welke combinatie ervan de meest optimale behandeling biedt.

Recente studies hebben de sterke suggestie gewekt dat veel erfelijke borsttumoren en tot 30% van de sporadische tumoren mogelijk een defect hebben in het DNA-reparatiemechanisme, de zogenaamde *homologe recombinitie*. Dit DNA-reparatiemechanisme is noodzakelijk om DNA-adducten te herstellen, die zijn ontstaan door blootstelling aan alkylerende middelen. Ten gevolge hiervan zijn tumoren met het homologe recombinitie defect (HRD) hypergevoelig voor deze middelen en dit fenomeen zou heel goed de activiteit van deze middelen kunnen verklaren bij een deel van de borsttumoren. Als HRD wordt gevonden in een tumor, zou dit de achilleshiel van deze tumor kunnen betekenen.

Doel van het onderzoek

Dit onderzoek dient om te onderzoeken of borsttumoren met de karakteristieken van HRD uiterst gevoelig zijn voor intensieve behandeling met alkylerende middelen, zoals cyclofosfamide, thiotepa en carboplatin. Als dit het geval is, wordt verwacht dat er na afloop van deze combinatie chemotherapie bij de operatie veel vaker geen levende tumorcellen meer worden aangetroffen dan wanneer een standaardbehandeling met cyclofosfamide en doxorubicine wordt gegeven.

Het na de preoperatieve chemotherapie bereiken van een pathologisch complete respons bij de operatie is een goede voorspeller van langdurige overleving gebleken.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd fase II/III onderzoek. In aanmerking komende patiëntes worden geregistreerd en gestageerd. Een MRI van de borst maakt deel uit van het stagingonderzoek. Alle patiëntes zullen 3 kuren doxorubicine en cyclofosfamide ontvangen, die elke 2 weken worden toegediend met Filgrastim ondersteuning (dose-dense AC=ddAC). Na deze inductiechemotherapie wordt de MRI herhaald om te bepalen of er sprake is van een gunstige respons. Dit is gedefinieerd als een afname van ten minste 25% van de grootste diameter van de tumor, zoals bepaald door het gadolinium uitwasgebied. Bij patiëntes die een dergelijke gunstige respons hebben, vindt randomisatie plaats tussen óf behandeling met nog 3 kuren ddAC (de standaardarm), óf behandeling met 1 kuur ddAC gevolgd door perifere stamcelmobilisatie en -oogst. Aansluitend krijgen zij 2 kuren met intensieve alkylerende chemotherapie, waarbij elke kuur gevolgd wordt door perifere stamceltransplantatie ter stimulering van het beenmergherstel.

Na de chemotherapie zullen alle patiëntes lokale behandeling ondergaan (chirurgie, in de meeste gevallen gevolgd door bestraling) en hormonale

behandeling indien aangewezen.

In het fase II deel van de studie zal de voorlopige informatie worden verzameld, zoals het daadwerkelijke aantal patiënten dat een tumor met bewezen HRD heeft. Het fase III deel van de studie zal starten als het fase II deel uitvoerbaar is en een redelijk percentage van de tumoren bewezen HRD heeft. Indien dit percentage lager dan 30% is, zullen andere centra gevraagd worden in dit onderzoek te participeren (hetgeen een amendement op het protocol noodzakelijk maakt).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Alle patiënten zullen 3 kuren doxorubicine en cyclofosfamide ontvangen, die elke 2 weken worden toegediend met Filgrastim ondersteuning (dose-dense AC=ddAC). Na deze inductiechemotherapie wordt de MRI herhaald om te bepalen of er sprake is van een gunstige respons. Bij patiënten die een dergelijke gunstige respons hebben, vindt randomisatie plaats tussen óf behandeling met nog 3 kuren ddAC (de standaardarm), óf behandeling met 1 kuur ddAC gevolgd door perifere stamcelmobilisatie en -oogst. Aansluitend krijgen zij 2 kuren met intensieve alkylerende chemotherapie, waarbij elke kuur gevolgd wordt door perifere stamceltransplantatie ter stimulering van het beenmergherstel.

Inschatting van belasting en risico

Patiënten die de experimentele behandeling (met intensieve alkylerende chemotherapie) ondergaan, ontvangen 2 niet-standaard kuren chemotherapie, die duidelijk toxischer zijn dan de corresponderende 2 kuren chemotherapie in de standaard behandelingsarm. Elk van deze kuren met intensieve alkylerende chemotherapie neemt 3 weken herstel in beslag in plaats van 2 en maakt 2 nachten in het ziekenhuis noodzakelijk versus 0 bij de standaard behandelingsarm. Bijwerkingen zoals misselijkheid en braken, moeheid, beenmergdepressie en neutropene koorts komen vaker voor bij de experimentele arm. Er bestaat een kleine kans op overlijden, maar deze is waarschijnlijk aanzienlijk lager dan 1%.

Eerdere evaring met een soortgelijke combinatie met intensieve alkylerende middelen (hoge dosis chemotherapie met CTC) heeft in de adjuvante setting een significant overlevingsvoordeel voor patiënten met HER2-negatieve tumoren aangetoond. Een recente meta-analyse van de Early Breast Cancer Trialists* Collaborative Group heeft aangetoond dat hoge dosis chemotherapie in de adjuvante behandeling van borstkanker is geassocieerd met een aanzienlijke verkleining van het risico op recidief en overlijden. Het is daarom redelijk om aan te nemen dat, ook als de centrale hypothese van de studie incorrect blijkt te zijn, patiënten in de experimentele arm een verhoogde kans op overleving hebben.

Contactpersonen

Publiek

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Plesmanlaan 121
1066 CX AMSTERDAM
NL

Wetenschappelijk

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Plesmanlaan 121
1066 CX AMSTERDAM
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)

Pathologisch bewezen infiltrerend mammacarcinoom met ófwel een primaire tumor van > 3 cm in grootte ófwel cytologisch bewezen uitzaaiingen naar de axillaire lymfeklieren. Leeftijd tussen 18 en 59 jaar. WHO performance score 0 of 1. Adequate beenmerg-, lever- en nierfunctie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Eerdere radiotherapie of chemotherapie.
2. Andere maligniteiten, behoudens wanneer meer dan 5 jaar geleden met curatieve intentie behandeld.
3. HER2/neu positief.
4. Ejectiefractie lager dan 50%.
5. Borstvoeding gevende of mogelijk zwangere vrouwen.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-01-2007
Aantal proefpersonen:	237
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Carboplatine Mayne
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:	cyclofosfamide
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Ledertepa
Generieke naam:	thiotepa
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-12-2006
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-01-2007
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

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	EUCTR2006-004758-26-NL
CCMO	NL14452.031.06