

Fase II onderzoek naar intensieve behandeling met chemotherapie bij patiënten met borsttumoren met één tot drie uitzaaiingen op afstand, negatieve hormoonreceptoren en geen aanwezigheid van HER2 eiwit.

Gepubliceerd: 10-05-2011 Laatste bijgewerkt: 29-04-2024

Deze studie onderzoekt of oligometastatisch 'triple negative' of BRCA1/2 gerelateerd mammacarcinoom effectief kan worden behandeld met een multimodaliteits behandeling inclusief chemotherapie. Ook wordt onderzocht of een hoge dosis...

Ethische beoordeling	Afgewezen
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Borstneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd (incl. tepel)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON36155

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

de OLIGO studie

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

borstkanker, mammacarcinoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Nederlands Kanker Instituut

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: borstkanker, oligometastatische ziekte, TN of bekende BRCA1 of BRCA2 mutatie draagster

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is de drie-jaars progressievrije overleving na start van de behandeling.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten zijn;

- verschil in drie-jaars progressie vrije overleving tussen hoge dosis alkylerende chemotherapie en standaard dosering chemotherapie in patienten met tumoren die HRD positief zijn
- verschil in percentage patienten met complete remissie na hoge dosis alkylerende chemotherapie vergeleken met standaard dosering chemotherapie in patienten met tumoren die HRD positief zijn
- verschil in mediane progressie-vrije overleving tussen de twee behandelingsarmen
- verschil in mediane overleving (tijd van start behandeling tot overlijden)
- verschil in drie-jaars progressie-vrije overleving tussen patienten met en zonder HRD
- verschil in percentage patienten met graad >2 hematologische toxiciteit (CTCAE v4.0)

- verschil in percentage patiënten met graad >2 niet-hematologische toxiciteit

(CTCAE v4.0)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Bij patiënten met afstandmetastasen van hun mammacarcinoom is de kans op langdurig ziektevrije overleving klein. De groep patiënten die dit wel realiseren heeft doorgaans een beperkte hoeveelheid aan metastasen, ook wel oligometastatische ziekte genoemd.

Deze term wordt gebruikt in situaties waarin sprake is van metastasen die door lokale behandeling in opzet curatief kan worden behandeld. Patiënten met oligometastatische ziekte die een gecombineerde behandeling krijgen van lokale en systemische therapie blijken een beter kans op lange termijn progressie vrije overleving en zelf genezing te hebben. Er kan echter sprake zijn van een bias in deze bevindingen door selectie van een relatief gezonde groep patiënten. Hoge dosis alkylerende chemotherapie is eerder gebruikt in de behandeling van oligometastatisch mammacarcinoom. De laatste jaren zijn veel nieuwe gegevens betreffende het werkingsmechanisme van deze alkylerende stoffen bekend geworden. Tumorcellen met een defect in het homologe recombinatie mechanisme, zoals in de tumorcellen van BRCA1/2 mutatiedraagsters, zijn met name gevoelig voor alkylerende middelen. Recente ontdekkingen geven aanwijzingen dat een aCGH profiel kan worden gebruikt om tumoren te identificeren die uiterst gevoelig zijn voor alkylerende chemotherapie.

Doel van het onderzoek

Deze studie onderzoekt of oligometastatisch 'triple negative' of BRCA1/2 gerelateerd mammacarcinoom effectief kan worden behandeld met een multimodaliteits behandeling inclusief chemotherapie. Ook wordt onderzocht of een hoge dosis alkylerende chemotherapie bij patiënten die HRD in hun tumoren hebben, de overleving kan verbeteren ten opzichte van conventionele alkylerende chemotherapie.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase II onderzoek waarbij het effect wordt bepaald van een multimodaliteit behandeling inclusief chemotherapie bij patiënten met oligometastatisch 'triple negative' of BRCA1/2 gerelateerd mammacarcinoom. Na screeningsonderzoek en het afnemen van de tumorbipten worden patiënten eerst behandeld met drie kuren inductiechemotherapie. Welk schema wordt gebruikt is afhankelijk van de eerdere voorbehandeling en staat omschreven in

het protocol.

Na drie kuren volgt evaluatie en is de HRD bepaling bekend. Afhankelijk van de tumorresponse en de HRD bepaling bestaat de vervolgbehandeling uit lokale behandeling (bij progressie), nog eens drie kuren van hetzelfde schema (bij niet-progressie en HRD negatieve tumor) of een randomisatie tussen dezelfde conventionele chemotherapie en 2 kuren intensieve chemotherapie met stamceltransplantatie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Na diagnose, informed consent, en onderzoeken voor start van de behandeling, krijgen alle patiënten drie kuren inductie chemotherapie. Welke chemotherapie patiënten krijgen is afhankelijk van de voorbehandeling: Patiënten die: > geen eerdere chemotherapie hebben gehad krijgen drie kuren docetaxel, doxorubicine, en cyclofosfamide > eerder anthracyclines zonder taxanes gehad hebben krijgen drie kuren carboplatin en paclitaxel > eerder anthracyclines met taxanes gehad hebben krijgen drie kuren carboplatin en gemcitabine De hoofdonderzoeker mag het optimale chemotherapie schema aanpassen voor de individuele patiënt. Na drie kuren volgt een evaluatie: - bij progressieve ziekte volgt lokale behandeling tenzij de patiënt niet meer voldoet aan de criteria hiervoor. - bij minimaal stabiele ziekte van alle evalueerbare lesies of als er geen evalueerbare lesies aanwezig zijn, worden patiënten behandeld , met nog drie dezelfde conventionele chemotherapie kuren - patiënten zonder evalueerbare lesies of met minimaal stabiele ziekte van alle evalueerbare lesies, wiens tumor HRD positief is kunnen deelnemen aan de optionele randomisatie. Hiervoor wordt apart informed gevraagd. Zij loten tussen of: nog drie kuren van dezelfde conventionele chemotherapie of: een vierde kuur chemotherapie met cyclofosfamide, G-CSF en stamcelloogst gevolgd door twee kuren alkyliserende behandeling (miniCTC, carboplatin 800 mg/m², thiotepa 240 mg/m², en cyclophosphamide 3000 mg/m²) met stamcelreinfusie.

Inschatting van belasting en risico

Patiënten die de intensieve chemotherapie arm loten krijgen 2 kuren chemotherapie (CTC) die duidelijk toxischer zijn dan de chemotherapie in de andere armen. Er bestaat een kleine kans op overlijden, maar deze is waarschijnlijk aanzienlijk lager dan 1%.

Patiënten in de intensieve arm krijgen ook een liescatheter voor de stamcelloogst en zullen voor de stamcelloogst vaker in het ziekenhuis zijn dan patiënten in de conventionele arm.

Alle patiënten in de studie ondergaan voor start tumor bipten voor de HRD bepaling. Bij deze bipten bestaat een klein risico op complicaties, zoals gebruikelijk bij het nemen van bipten.

Recente ontdekkingen geven aanwijzingen dat een subgroep van patiënten kan worden geïdentificeerd die gevoelig zijn voor alkyliserende chemotherapie. Het is daarom redelijk om aan te nemen dat de patiënten in de CTC arm een verhoogde ziekte-vrije overleving hebben.

Contactpersonen

Publiek

Nederlands Kanker Instituut

Plesmanlaan 121
1066 CX Amsterdam
Nederland

Wetenschappelijk

Nederlands Kanker Instituut

Plesmanlaan 121
1066 CX Amsterdam
Nederland

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 of cytologisch bewezen infiltrerend mammacarcinoom
- Oligometastatisch ziekte, gedefinieerd als 1-3 metastasen op afstand. Patiënten kunnen al dan niet de primaire tumor, lokaal recidief, locoregionale lymfkliermetastasen (inclusief oksel, parasternaal en ipsilateraal periclaviculair). Bij alle lesies moet chirurgie of radiotherapie mogelijk zijn met curatieve opzet. ; - HER2-neu status moet negatief zijn (score 0 of 1 bij immunohistochemie of negatieve in situ hybridisatie [CISH of FISH] bij score van 2 of 3 bij immunohistochemie)

- Negatieve oestrogeen receptor (< 10% positieve kernen bij immunohistochemie) en negatieve progesteronreceptor (< 10% positieve kernen bij immunohistochemie) tenzij bekend is dat patiënt een BRCA 1 of BRCA 2 mutatie draagster is. Tumoren die ER negatief en PR positief zijn zijn eligible indien deze uitslag kan worden geverifieerd in het NKI-AVL pathologie laboratorium
- Leeftijd *18
- Performance Status: WHO 0-1
- Adequate beenmergfunctie (ANC* 1.0 10⁹/l, trombocyten * 100 10⁹/l)
- Adequate leverfunctie (ALAT, ASAT en bilirubine * 2.5 UNL)
- Adequate nierfunctie (creatinine klaring *60 ml/min)
- LVEF *50% gemeten met echocardiogram of MUGA
- Geen psychologische, familiale, sociologische or geografische beperking die mogelijk de deelname aan de studie kunnen hinderen
- Schriftelijk Informed Consent
- Willen en kunnen deelnemen aan alle onderzoeken volgens het protocol

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Andere maligniteiten dan mammacarcinoom tenzij de andere maligniteit meer dan 5 jaar geleden is behandeld met curatieve opzet zonder gebruik van chemotherapie of radiotherapie.
- Zwangere of zogende vrouwen. Patiënten moeten adequate contraceptie gebruiken
- Gelijktijdige anti kanker behandeling of experimentele medicijnen

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland
Status: Zal niet starten
Aantal proefpersonen: 100
Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Carboplatin Hospira
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: Cyclophosphamide
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

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

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Taxotere
Generieke naam: docetaxel
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 10-05-2011
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van

	Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Afgewezen	
Datum:	25-05-2011
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	EUCTR2011-001237-16-NL
CCMO	NL36451.031.11