

Systemische therapie met of zonder up front chirurgie bij primair gemetastaseerde borstkanker (SUBMIT, BOOG 2010-05)

Gepubliceerd: 01-06-2011 Laatste bijgewerkt: 27-04-2024

Het doel van het onderzoek is het testen van de volgende hypothesen: I Up front chirurgie bij patiënten met primair gemetastaseerd mammacarcinoom (M1), resulteert in een verbetering van de twee jaarsoverleving in vergelijking met de overleving die...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON39378

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

SUBMIT

Aandoening

- Borstneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd (incl. tepel)
- Borstaandoeningen
- Borst therapeutische verrichtingen

Synoniemen aandoening

borstkanker, mammacarcinoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Jeroen Bosch Ziekenhuis

Overige ondersteuning: KWF (datamanagement voor klinische studies);sanofi-aventis (financiering 'opstartkosten' onderzoek),Sanofi-aventis

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Borst kanker, Chirurgie, Overleving, Stage IV

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaat:

Overleving

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten:

Kwaliteit van leven

Tweejaars overleving

Aantal ongeplande lokale behandelingen; chirurgie of radiotherapie

Aantal lymfeklierdissecties of radiotherapie van de axilla

Pathologisch onderzoek van de snijvlakken (margin status) in patiënten die behandeld zijn met up front chirurgie

Type chemotherapie, immunotherapie and hormonale therapie en het aantal kuren
systemische therapie gedurende de eerste twee jaar

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Patiënten met borstkanker worden in principe operatief behandeld als zij geen afstandsmetastasen hebben. Echter bij 5% van alle patiënten met borstkanker is er sprake van primair gemetastaseerde ziekte (de patiënt presenteert zich met afstandsmetastasen ten tijde van de initiële diagnose). Omdat gemetastaseerd mammacarcinoom wordt beschouwd als een ongeneeslijke ziekte, worden patiënten palliatief behandeld. Hiervoor wordt gebruik gemaakt van systemische therapie. Chirurgie van de mammatumor wordt alleen uitgevoerd als er sprake is van een symptomatische tumor. Er is tot op heden altijd gedacht dat zo gauw er metastasen zijn ontstaan, lokale therapie geen overlevingsvoordeel geeft. Echter, patiënten met primair gemetastaseerd mammacarcinoom hebben mogelijk wel baat bij een operatieve verwijdering van de mammatumor, in de vorm van een langere overleving.

Recent retrospectief onderzoek bij patiënten met primair gemetastaseerd mammacarcinoom laat zien dat een (radicale) resectie van de mammatumor de overleving van deze patiënten verbetert. De hazard ratio's voor overleving variëren van 0,47 tot 0,71 in het voordeel voor patiënten die chirurgische zijn behandeld. In studies waar ook onderzoek is gedaan naar chirurgische resectievlakken, bleek dat het overlevingsvoordeel alleen zichtbaar of groter was als er sprake was van een radicale resectie.

In deze retrospectieve studies kunnen verschillende potentiële confounders worden geïdentificeerd, zoals leeftijd, de locatie van de metastasen en radicale resectie. De meeste studies corrigeren voor leeftijd, hormonale receptorstatus en de lokatie van de metastasen, echter bijna geen enkele studie corrigeert voor factoren zoals comorbiditeit en de selectie criteria voor een chirurgische behandeling.

Drie recente studies laten zien dat verschillende vormen van bias mogelijk zorgen voor het geobserveerde verschil in overleving tussen patiënten die wel en niet behandeld worden met een mammaoperatie. Het gaat onder andere om stage migration bias, case selection bias en coderingsfouten gebaseerd op het retrospectieve karakter van de studies.

Gezien het resultaat van de literatuur tot nu toe is het niet mogelijk een antwoord te geven op de vraag of chirurgie van de mammatumor bij patiënten met

primair gemetastaseerd mammacarcinoom effect heeft op de overleving. Om deze vraag te beantwoorden is het gewenst om een gerandomiseerd onderzoek (randomized controlled trial, RCT) uit te voeren.

In zo een onderzoek zal effectieve lokale therapie, dat wil zeggen een radicale resectie van de mammatumor, uitgevoerd moeten worden (in de groep patiënten die randomiseert voor een up front chirurgische behandeling) waarbij het studieprotocol flexibiliteit met betrekking tot de verschillende systemische therapieën moet toestaan.

Doel van het onderzoek

Het doel van het onderzoek is het testen van de volgende hypotheses:

I Up front chirurgie bij patiënten met primair gemetastaseerd mammacarcinoom (M1), resulteert in een verbetering van de twee jaarsoverleving in vergelijking met de overleving die wordt behaald met palliatieve systemische therapie gevolgd door uitgestelde lokale behandeling of systemische therapie alleen.

II De lokale controle van de tumor is bij patiënten die behandeld worden met up front chirurgie van de mammatumor beter in vergelijking met de patiënten die worden behandeld met palliatieve systemische therapie gevolgd door uitgestelde lokale behandeling of systemische therapie alleen.

III Betere lokale controle, door up front chirurgie, resulteert in een betere kwaliteit van leven in deze patiëntengroep, in vergelijking met patiënten die worden behandeld met palliatieve systemische therapie gevolgd door uitgestelde lokale behandeling of systemische therapie alleen.

Met een nevenstudie wordt onderzocht of de ER and HER2 status van circulerende tumor cellen een voorspellende waarde hebben voor de werking van chemo- of hormoon therapie.

Onderzoeksopzet

Deze studie betreft een multicenter, open-label, gerandomiseerd onderzoek, waarvoor 516 patiënten nodig zijn.

Patiënten met primair gemetastaseerd mammacarcinoom, waarbij de diagnose is gesteld door middel van een biopsie, kunnen worden geïnccludeerd in de studie. Oestrogeen- en progesteronreceptor status en HER2Neu status moeten bekend zijn.

Screening naar metastasen moet plaatsvinden bij de volgende patiënten: patiënten met een T2 tumor > 3 cm, patiënten met een T3 of T4 tumor en/of patiënten met klinisch pathologische klieren in de axilla.

Patiënten met een T1-T3 en een resectabele T4 tumor worden gerandomiseerd voor wel of geen chirurgie van de primaire tumor.

Patiënten randomiseren voor up front chirurgie van de mammatumor (up front surgery; UFS), gevolgd door behandeling met systemische therapie of zij randomiseren voor systemische therapie (ST) eventueel gevolgd door uitgestelde lokale behandeling.

1. Up front chirurgie (UFS) gevolgd door systemische therapie (groep A)
2. Systemische therapie (ST) eventueel gevolgd door lokale behandeling van de mammatumor (groep B)

Patiënten die randomiseren voor chirurgie worden behandeld met een in opzet radicale resectie van de mammatumor. Daarnaast worden alle patiënten *according to local practice* behandeld met systemische therapie.

In het geval van lokale progressie kunnen alle patiënten behandeld worden met lokale therapie (chirurgie/radiotherapie) om locale controle te verkrijgen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Het doel van dit onderzoek is het bepalen van het effect van up front chirurgie van de mammatumor op de overleving bij patiënten met primair gemetastaseerd mammacarcinoom. Afhankelijk van randomisatie zal de helft van de proefpersonen chirurgie van de primaire tumor ondergaan. Randomisatie: A. Up front chirurgie (UFS) gevolgd door systemische therapie B. Systemische therapie (ST) eventueel gevolgd door uitgestelde lokale behandeling van de mammatumor Up front chirurgie: Aan de hand van patiënt- en tumorkenmerken zal een lumpectomie of een mastectomie worden uitgevoerd. Beide typen zijn geoorloofd, zolang er gestreefd wordt naar een radicale resectie. In deze studie is de definitie van een radicale resectie dat er vrije resectie randen zijn met betrekking tot de invasieve component van de tumor. In het geval van een niet-radical resectie zijn er vier opties; het uitvoeren van een re-excisie of een mastectomie (dit heeft de voorkeur in de UFS groep), behandeling met radiotherapie of accepteren dat er een niet-radical resectie heeft plaatsgevonden. Deze beslissing kan gemaakt worden door de behandelend arts, hij of zij is niet gebonden aan regels in het protocol. Zo nodig kan de radiotherapie worden uitgesteld tot na de eerste volledige behandeling met chemotherapie. Tegelijkertijd behandelen met zowel radiotherapie en chemotherapie is niet toegestaan in verband met te verwachten ernstige toxiciteit. De beslissing om een eventuele lymfeklierdissectie uit te voeren wordt overgelaten aan de behandelend arts, maar dit wordt streng aanbevolen als er sprake is van palpabele (en tumor positieve) lymfeklieren in de axilla. In het geval van lokale progressie is lokale behandeling op een ander moment dan gepland (waarbij gepland = up front of na 5-6 maanden na systemische therapie) om lokale controle te verkrijgen toegestaan. Lokale progressie is gedefinieerd als progressie van de primaire tumor gedurende systemische therapie, waardoor de tumor wondproblemen of ulceraties kan veroorzaken. Om dit te voorkomen, moet lokale behandeling worden overwogen. In het geval van oligometastasen kan chirurgische behandeling of (stereotactische) radiotherapie worden overwogen na systemische therapie (na 5-6 maanden). Als laatste moet genoemd worden dat chirurgie van de mammatumor in zekere zin een nieuwe behandeling is voor patiënten met primair

gemetastaseerd mammacarcinoom, maar dat mammachirurgie de gangbare behandeling is voor patiënten zonder afstandsmetastasen. Medisch gezien is het een relatief kleine ingreep met weinig kans op complicaties en een zeer kleine kans op ernstige complicaties.

Inschatting van belasting en risico

De extra belasting die de proefpersonen zullen ervaren in poliklinische controles en het invullen van vragenlijsten wordt als volgt ingeschat:

Polibezoek: vragen over onderzoek,
inclusie, baseline criteria, randomisatie 30 min.

1/2e van de patiënten: preoperatief, operatie,
controle na operatie, PA uitslag 60 min. + opname (72 uur)

8 x Kwaliteit van leven formulier invullen 80 min.

Totaal: 170 min. + mgl opname voor operatie

De rest van de behandeling en poliklinische controles zijn standaard bij patiënten met primair gemetastaseerd mammacarcinomen, en zouden de proefpersonen ook ondergaan als zij niet aan het onderzoek zouden deelnemen.

Indien de patient toestemming geeft voor het nevenonderzoek wordt tijdens een routine vena punctie 20 ml extra bloed afgenomen.

Het risico wat de patiënten zullen lopen is reeds beschreven bij vraag E9 (Geef aan welke risico's er voor proefpersonen zijn verbonden aan deelname aan het onderzoek.) De proefpersonen die randomiseren voor chirurgie van de mammatumor zullen dezelfde risico's lopen als patiënten die chirurgisch behandeld worden in verband met een mammacarcinoom zonder afstandsmetastasen. Het betreft hierbij de kans op een nabloeding en/of een wondinfectie en het ontstaan van een hematoom of seroom postoperatief. Daarnaast is er sprake van de algemene risico's die gepaard gaan met het geven van anesthesie gedurende de operatie. Een borstoperatie is medisch gezien een relatief kleine ingreep met weinig kans op complicaties en zeker een zeer kleine kans op ernstige complicaties.

Contactpersonen

Publiek

Jeroen Bosch Ziekenhuis

Tolbrugstraat 11
's-Hertogenbosch 5211 RW
NL

Wetenschappelijk

Jeroen Bosch Ziekenhuis

Tolbrugstraat 11
's-Hertogenbosch 5211 RW
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)

Nieuw gediagnosticeerd, primair gemetastaseerd mammacarcinoom (M1)
Geschatte levensduur van ten minste 6 maanden
Histologisch bewezen mammacarcinoom, met bekende hormonale receptor- en HER2Neu-status
T1-T3 en resectabele T4 status, N0-N3
Patient is fit genoeg voor het ondergaan van chirurgie/systemische behandeling
Leeftijd is 18 jaar of ouder
Informed consent

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Borstkanker in medische voorgeschiedenis

Andere maligniteiten, behalve huidkanker (met uitzondering van melanomen) en adequaat behandeld in situ carcinoom van de cervix uteri
Chirurgische behandeling/radiotherapie van de mammatumor voor randomisatie
Irresectabele T4 tumor
Gelijktijdig bilaterale borstkanker

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	07-02-2012
Aantal proefpersonen:	516
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-06-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-12-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-01-2012

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-01-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-02-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-04-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-04-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-05-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-06-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-07-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-08-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)

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	NCT01392586
CCMO	NL30331.028.11