

Een gerandomiseerd onderzoek met 3 weken pre-operatieve hormonale behandeling bij hormoonreceptor positieve borstkanker: Anastrozol , Fulvestrant of Tamoxifen Expositie -- Respons in moleculair profiel (AFTER).

Gepubliceerd: 17-03-2008 Laatste bijgewerkt: 11-05-2024

Wij zullen de voorspellende waarde van het *TAMRO-profiel* testen in de pre-operatieve setting testen en tevens of verhoogde expressie van PKA, Serine305 fosforylering en slechte prognose gevalideerd kan worden in een prospectieve studie. Deze...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON41277

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

AFTER studie; pre-operatieve hormonale behandeling

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

borstkanker, mammacarcinoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Nederlands Kanker Instituut

Overige ondersteuning: Astra Zeneca, AstraZeneca

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: borstkanker, endocriene behandeling, pre-operatieve behandeling, therapie resistentie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Verandering in tumorcel proliferatie. We zullen pogen parameters te correleren aan het *TAMRO-profiel*, PKA-expressie en Serine305 fosforylering.

Secundaire uitkomstmaten

- Vergelijking van de veranderingen in genexpressie tussen de verschillende behandelarmen, gecorreleerd aan de proliferatie-index.
- Verzamelen van bloedmonsters voor onderzoek naar SNP's in CYP450 sequenties in normaal en tumor DNA.
- Verzamelen van tumormateriaal voor onderzoek naar verlaging van expressie van ER en PgR.
- Verzamelen van bloedmonsters om veranderingen van serumconcentraties van oestrogeen te correleren aan overleving.
- Het bestuderen van de relatie tussen concentraties tamoxifenmetabolieten in serum en tumormateriaal en SNP's in CYP450 expressie in de tumor.
- Het bestuderen van verschillende gen-profielen met bewezen voorspellende waarde voor endocriene resistentie
- Het bestuderen van response voorspellende veranderingen in de estrogeen receptor bindingsplaatsen door middel van ChIP-sequencing

- Verzamelen van bloedmonsters voor onderzoek naar het effect van endocriene therapie op het immuunsysteem

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Er is een predictief gen expressie profiel gevalideerd voor tamoxifen resistentie in gemetastaseerd borstkanker (*TAMRO-profiel*). De waarde van dit profiel in pre-operatieve of adjuvante setting is vooralsnog onduidelijk.

Daarnaast bestaat de hypothese dat het moleculaire profiel van een tumor verandert na kortdurende blootstelling aan endocriene behandeling en deze verandering voorspellend kan zijn voor endocriene resistentie.

In vitro PKA-gemedieerde fosforylering van Serine305 veroorzaakt tamoxifen-resistentie. Wij hebben een correlatie gevonden tussen verhoogde expressie van PKA in combinatie met fosforylering van Serine305 en slechte prognose in gemetastaseerde ziekte.

Tevens single nucleotide polymorfismen (SNPs) in CYP450 en tamoxifenmetaboliet-concentraties zijn gecorreleerd met uiteindelijke overleving.

Doel van het onderzoek

Wij zullen de voorspellende waarde van het *TAMRO-profiel* testen in de pre-operatieve setting testen en tevens of verhoogde expressie van PKA, Serine305 fosforylering en slechte prognose gevalideerd kan worden in een prospectieve studie. Deze resultaten worden gecorreleerd met veranderingen in proliferatie-index (verandering in Ki67-expressie en Cycline A) en apoptose (TUNEL-assay). We verwachten dat dit ons in staat zal stellen een *endocrien-resistentie-profiel* voor borstkanker te identificeren.

Aanvullend zullen we veranderingen in gen-expressie voor en na behandeling vergelijken; bloedafnames doen voor onderzoek naar SNPs in CYP450; onderzoek doen naar tamoxifenmetaboliet-concentraties in serum en tumormateriaal en CYP2B6 expressie in de tumor; onderzoek doen naar veranderingen van de oestrogeen-bindingsplaatsen op het DNA door therapie; onderzoek doen naar de effecten van IGF-1R en concentraties van IGF's in serum gedurende endocriene blootstelling; onderzoek verrichten naar de effecten en veranderingen van DC-SCRIPT (een recent beschreven nucleaire receptor). Verder zal er analyse van het effect van de behandeling op het immuunsysteem (CD4+ en CD8+ T-cellen) plaatsvinden.

Onderzoekopzet

Een gerandomiseerde, open-label, multi-center studie, die drie verschillende endocriene behandelingen zal vergelijken (anastrozol, Fulvestrant of Tamoxifen) gedurende 3 (+/-1 week) weken voorafgaand aan de operatie van borstkanker patiënten. Wij zullen veranderingen in proliferatie-index vergelijken tussen pre- en post-behandeling tumorbipten.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Endocriene behandeling gedurende 3 (+/- 1 week) weken voorafgaand aan de operatie .

Inschatting van belasting en risico

Na het eerste informed consent zal een histologisch biopt worden afgenomen van de primaire tumor. Dit biopt is een extra belasting voor de deelnemende patient. De betrouwbaarheid van de schildwachtprocedure na pre-operatieve endocriene behandeling is niet zeker. Echter een vals-negatieve uitslag na volledige dosis cytotoxische chemotherapie is 10%. Dit percentage is vergelijkbaar met de situatie zonder neo-adjuvante behandeling. Daar de therapie en de duur minder intensief zijn in het voorgestelde protocol, verwachten wij geen toegenomen risico's.

Een ander mogelijk risico is degradatie van de oestrogeen-receptor na fulvestrant. Om eventuele resistentie tegen adjuvant tamoxifen te voorkomen, zal aan deze patiënten-groep een aromatase remmer worden voorgeschreven, indien adjuvante behandeling geïndiceerd is.

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)

- Patienten met bewezen invasief adenocarcinoom van de borst
 - Tumor met een afmeting van ≥ 1 cm (GEEN mastitis carcinomatosa)
- Patienten met een tumor diameter van > 0.5 en < 1.0 cm zijn eligible indien een biopsie genomen kan worden, voor deze kleine tumoren moet echter het achterlaten van een radiologische marker worden besproken
- WHO-performance score 0 or 1
 - Schriftelijk informed consent

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Aanwijzingen voor gemetastaseerde ziekte bij klinisch onderzoek volgens de meest recente NABON richtlijnen
- Multicentrische borstkanker
- Mastitis carcinomatosa
- Hormoon substitutie gedurende de laatste 12 maanden
- Andere systemische therapie gedurende de wachttijd
- Al gepland voor chirurgie binnen 2 weken
- Een psychologische, familiäre, sociologische of geografische conditie die mogelijk kan hinderen bij het geven van adequate informed consent of het volgen van het studie protocol
- Weigering van de patient om de core biopsie procedure van de primaire tumor te ondergaan voor start van de behandeling

NB: een concomitante maligniteit in de afgelopen 5 jaar is geen exclusie criterium, omdat overleving geen primair eindpunt is. Ook een eerder invasieve mammacarcinoom of DCIS in de afgelopen 15 jaar is geen exclusie criterium.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-06-2008
Aantal proefpersonen:	250
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Arimidex
Generieke naam:	Anastrozol
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Faslodex
Generieke naam:	Fulvestrant
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Tamoxifen
Generieke naam:	Tamoxifen
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-03-2008
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-11-2008
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-07-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-02-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-01-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-08-2015
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	ID
EudraCT	EUCTR2008-000644-13-NL
CCMO	NL21855.031.08