

Gerandomiseerd fase II/III onderzoek naar neoadjuvante chemotherapie bij patiënten met borsttumoren met negatieve hormoonreceptoren en geen aanwezigheid van HER2 eiwit (*triple negative*)

Gepubliceerd: 14-10-2009 Laatste bijgewerkt: 04-05-2024

Deze gerandomiseerde fase II/III multicenter studie onderzoekt de vraag of geïndividualiseerde neoadjuvante chemotherapie de objectieve response rate van *triple negative* mammacarcinoom kan verbeteren. Met name zal de vraag worden beantwoord of...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON50609

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

neoadjuvante chemotherapie bij triple negative borsttumoren

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

borstkanker, mammacarcinoom

Betreft onderzoek met

Ondersteuning

Primaire sponsor: Nederlands Kanker Instituut

Overige ondersteuning: De studie is goedgekeurd door de CKTO voor de financiering van datamanagement

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: neoadjuvant, primaire tumor >2cm en/of positieve okselklieren, triple negative

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

HRD tumoren, fase III deel

Primair: Bepalen van Neoadjuvant Response Index (NRI). Vergelijken van NRI na

CTC chemotherapie met NRI na * standaard* neo adjuvante chemotherapie

Non-HRD tumoren, fase II deel

Primair: Bepalen van Neoadjuvant response Index (NRI). Vergelijken van NRI van

* standaard* neo adjuvante chemotherapie met * switching regimen*. Deze data zullen gebruikt worden om een grote vervolgstudie op te zetten.

Secundaire uitkomstmaten

HRD tumoren, fase III deel

Secundair: ziektevrije overleving (PFS) en overleving (OS)

Non-HRD tumoren, fase II deel

Secundair: ziektevrije overleving (PFS) en overleving (OS)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Homologe recombinitie (HR) is een DNA-reparatiemechanisme dat in staat is om dubbelstrengs DNA-breuken te repareren. Het is het enige betrouwbare reparatie-mechanisme voor de DNA-beschadigingen die worden veroorzaakt door bifunctionele alkylerende middelen zoals cyclofosfamide, thiotepa of carboplatin. Er bestaan andere DNA-reparatiemechanismen voor dubbelstrengsbreuken, maar deze induceren DNA-mutaties en -deleties en leiden daardoor tot een hoge graad aan genetische instabiliteit. Homologe recombinitie deficiëntie (HRD) kan een gevolg zijn van inactivering van het BRCA1- of BRCA2-gen (zoals bij erfelijke vormen van borstkanker), maar het kan ook worden veroorzaakt door defecten in de Fanconi anemia pathway of door amplificatie van het EMSY-gen. HRD is dus aanwezig in de borstkankercellen, maar niet in de gezonde cellen van BRCA1- of BRCA2-mutatiedraagsters. Het komt ook voor bij ongeveer de helft van de sporadische triple negative mammacarcinomen

Doel van het onderzoek

Deze gerandomiseerde fase II/III multicenter studie onderzoekt de vraag of geïndividualiseerde neoadjuvante chemotherapie de objectieve response rate van *triple negative* mammacarcinoom kan verbeteren. Met name zal de vraag worden beantwoord of geïntensieerde alkylerende chemotherapie (carboplatin, thiotepa en cyclofosfamide met autologe stamceltransplantatie) de response rate verhoogt van tumoren waarin het DNA-reparatiemechanisme homologe recombinitie defect is.

Onderzoeksopzet

Patienten met onbehandelde triple negative borsttumoren van 2 cm of groter en/of met cytologisch bewezen okselkliermetastasen zullen worden gevraagd deel te nemen aan dit onderzoek. Voorafgaand aan de behandeling zullen bipten van de primaire tumor genomen worden waarop de HRD bepaling zal worden gedaan en zal er een MRI scan worden gemaakt van de tumor. Alle patienten krijgen vervolgens 3 dose dense AC kuren.

Daarna zal MRI evaluatie van de tumor plaatsvinden. Op basis van de MRI evaluatie en de HRD bepaling bestaat de vervolgbehandeling uit 3 kuren dose dense AC, 3 kuren Carboplatin-Paclitaxel (CP) of 1 kuur dose dense AC gevolgd door 2 kuren intensieve alkylerende chemotherapie (CTC). (zie studieschema in het protocol).

Tumoren waarbij de HRD bepaling niet kan worden bepaald door technische of andere reden, worden beschouwd als 'non HRD tumoren' in de studie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Alle patiënten krijgen 3 dose dense AC (doxorubicine- cyclofosfamide) kuren, die iedere 2 weken gegeven worden met PEG-filgrastim ondersteuning. Na deze inductie chemotherapie zal de MRI evaluatie van de tumor worden herhaald en de uitslag van het HRD onderzoek bekend zijn. Op basis van de MRI evaluatie en de HRD bepaling bestaat de vervolgbehandeling uit 3 kuren dose dense AC, 3 kuren CP of 1 kuur dose dense AC gevolgd door perifere stamcelmobilisatie en - oogst. Aansluitend krijgen ze 2 kuren met intensieve alkylerende chemotherapie (CTC) waarbij elke kuur gevolgd wordt door perifere stamceltransplantatie ter stimulering van het beenmergherstel. (zie studieschema in het protocol). Patiënten die de randomisatie weigeren omdat ze niet in de intensieve chemotherapie willen ondergaan kunnen deelnemen aan het ' non-HRD' deel van de studie. Deze patiënten zijn dan eligible voor de non-HRD randomisatie.

Inschatting van belasting en risico

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

Eerdere ervaringen met een soortgelijke combinatie (hoge dosis chemotherapie met CTC) heeft in adjuvante setting een significant (alhoewel klein) overlevingsvoordeel voor patiënten met HER2- negatieve tumoren aangetoond. Een meta analyse van de Early Breast Cancer Trialists* Group heeft aangetoond dat hoge dosis chemotherapie in de adjuante 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 patiënten in de CTC arm een verhoogde ziekte-vrije overleving hebben.

Contactpersonen

Publiek

Nederlands Kanker Instituut

Plesmanlaan 121
Amsterdam 1066 CX
NL

Wetenschappelijk

Nederlands Kanker Instituut

Plesmanlaan 121
Amsterdam 1066 CX
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)

- Bewezen infiltrerend mammacarcinoom met een primaire tumor van > 2cm (op MRI of echo) en/of cytologisch bewezen okselkliermetastasen
- Patienten met lokaal voortgeschreden ziekte zijn eligible, inclusief patienten met ipsilaterale supraclaviculaire lymfkliermetastasen
- 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). Tumoren die ER negatief en PR positief zijn zijn eligible indien deze uitslag kan worden geverifieerd in het NKI-AVL pathologie laboratorium
- Leeftijd 18-59 jaar. Patienten ouder dan 59 kunnen worden geïncludeerd als de arts ze * biologisch 59 jaar of jonger* beoordeeld
- Performance Status: WHO 0-1
- Adequate beenmergfunctie (leucocyten > 3.0 10⁹/l, trombocyten > 100 10⁹/l)
- Adequate leverfunctie (ALAT, ASAT en bilirubine < 2 UNL; Bij kleine afwijkingen kan de studievoordrager deze beoordelen en akkoord geven voor inclusie)
- Adequate nierfunctie (creatinine klaring ≥60 ml/min)
- Schriftelijk Informed Consent*

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Eerdere chemotherapie of radiotherapie
- Andere maligniteiten met uitzondering van carcinoma in situ, 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
- Aanwijzing voor metastasen op afstand. Stadierings onderzoek moet in ieder geval een X-thorax, echo lever en botscan bevatten. Verhoogde activiteit op botscan is toegestaan mits MRI botmetastasen heeft uitgesloten

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	16-02-2010
Aantal proefpersonen:	270
Type:	Werkelijke 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:	Xeloda
Generieke naam:	capecitabine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-10-2009
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-10-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-11-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-02-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec

Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-06-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-06-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-11-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-04-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-08-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-12-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-05-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-06-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-08-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	

Datum:	23-09-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-01-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-01-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-02-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-02-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-04-2020
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	EUCTR2009-015238-31-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01057069,ClinicalTrials.gov
CCMO	NL29425.031.09