

T&T studie: Toevoegen van testosteron aan tamoxifen in mannelijke borst kanker patienten

Gepubliceerd: 04-04-2022 Laatste bijgewerkt: 16-11-2024

Primaire doelstelling: beoordelen van het veiligheidsprofiel (AE's, SAE's) bij gecombineerde behandeling met tamoxifen en testosteron. Secundaire doelstellingen: • AR tot ER-verhouding op baseline FES- en FDHT-PET-beeldvorming (beoordeeld...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON51371

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

T&T studie

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

mannelijke borst kanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: mannelijke borst kanker, tamoxifen, testosteron

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Veiligheidsprofiel, gedefinieerd als het aantal AE's en SAE's dat optreedt tijdens behandeling met tamoxifen en testosteron.

Secundaire uitkomstmaten

- AR tot ER-verhouding op baseline FES- en FDHT-PET-beeldvorming (beoordeeld per laesie en per patiënt door kwantitatieve analyse met behulp van gestandaardiseerde opnamewaarden (SUV)) en/of tumorweefsel (beoordeeld op percentage van ER- en AR-expressie).
- Behandelingsrespons op 8 weken FDG-PET/CT (beoordeeld per laesie en per patiënt door kwantitatieve analyse met behulp van gestandaardiseerde opnamewaarden (SUV)).
- Relatie tussen beeldvorming bij aanvang en tumorkenmerken met de respons op de behandeling.
- Verschil in bijwerkingen tussen de twee testosterondoseringen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Borstkanker bij mannen (BC) is zeldzaam en vertoont meestal gunstige eigenschappen met expressie van de oestrogeen-, progesteron- en androgeenreceptor (ER, PR en AR), maar niet de humane epidermale groeifactor-2-receptor (HER2). In ER+ BC lijkt de AR, in tegenstelling tot triple-negative BC, te functioneren als tumorsuppressor. Onlangs werd in preklinische ER+ BC-modellen groeiremming aangetoond wanneer een

androgeenagonist werd gecombineerd met standaard ER-modulator tamoxifen. Daarom zou dit mogelijk ook een rationele behandelingsoptie kunnen zijn voor patiënten met ER+ BC. Eerdere studies bij vrouwelijke BC-patiënten vertoonden echter aanzienlijke bijwerkingen als gevolg van virilisatie, en de behandeling met androgeenagonisten werd vervolgens gestaakt. Er zijn geen gegevens over mannelijke BC-patiënten, maar het is zeer goed denkbaar dat virilisatie niet zo zorgwekkend is bij mannelijke BC-patiënten en mogelijk zelfs als gunstig kan worden beschouwd. Recente gegevens suggereren dat de verhouding van AR tot ER in de tumor relevant is voor de respons op AR- en ER-targetingbehandelingen. Beoordeling in tumorweefsel kan echter slechts een deel van één tumorlaesie weerspiegelen. ER- en AR-expressie van het hele lichaam kunnen worden gevisualiseerd met behulp van 16α -[^{18}F]fluor- 17β oestradiol (FES) positronemissietomografie (PET) en [^{18}F]fluor-dihydrotestosteron (FDHT) PET. Deze scans maken het mogelijk de gecombineerde behandeling met een androgeenagonist en tamoxifen te verfijnen. Uiteindelijk zou dit kunnen leiden tot een nieuwe, aanvullende gecombineerde endocriene benadering bij de behandeling van mannelijke BC-patiënten. Met name gezien de verwachte gunstige (bij)effecten van deze combinatie bij mannen, zou dit kunnen bijdragen aan een betere kwaliteit van leven bij mannelijke BC-patiënten.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling: beoordelen van het veiligheidsprofiel (AE's, SAE's) bij gecombineerde behandeling met tamoxifen en testosteron.

Secundaire doelstellingen:

- AR tot ER-verhouding op baseline FES- en FDHT-PET-beeldvorming (beoordeeld per laesie en per patiënt door kwantitatieve analyse met behulp van gestandaardiseerde opnamewaarden (SUV) en/of tumorweefsel (beoordeeld op percentage van ER- en AR-expressie).
- Behandelingsrespons op 8 weken FDG-PET/CT.
- Relatie tussen beeldvorming bij aanvang en tumorkenmerken met de respons op de behandeling.
- Verschil in bijwerkingen tussen de twee testosterondoseringen.
- Verhoging van de vrije testosteronspiegels, gerelateerd aan de respons op de behandeling en toxiciteit.
- Monitoring van hematocriet in het bloed, gerelateerd aan de behandeling met testosteron.
- CtDNA voor ER-mutatieanalyse en CTC's (voor ER- en AR-expressie) bij baseline, voorafgaand aan cyclus 2 en 3, gerelateerd aan respons en FES- en FDHT PET-beeldvorming.

Onderzoekopzet

Dit is een beknopte haalbaarheidsstudie met één arm, die zal worden uitgevoerd in het Universitair Medisch Centrum Groningen, Nederland. Mannelijke patiënten met uitgezaaide BC (n=6) komen in aanmerking voor deze studie na ten minste 1

lijn conventionele endocriene therapie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Nadat de baseline-beeldvorming met FES- en FDHT-PET is voltooid, wordt gestart met tamoxifen 20 mg 1dd1 (standaarddosering) plus testosteron (Androgel®). De eerste 3 patiënten krijgen eenmaal daags 25 mg testosteron (de helft van de standaard startdosering voor mannelijk hypogonadisme). Als dit na 3 weken goed wordt verdragen, wordt de dosering verhoogd naar eenmaal daags 50 mg. Uit voorzorg zal het veiligheidsprofiel van de 50 mg-dosering bij de eerste 3 patiënten worden geëvalueerd nadat alle 3 patiënten gedurende 8 weken 50 mg testosteron hebben gekregen, voordat wordt overgegaan tot de volgende 3 patiënten. Patiënten zullen worden behandeld met tamoxifen en testosteron tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit.

Inschatting van belasting en risico

Bij baseline zijn twee extra bezoeken voor FES- en FDHT PET-beeldvorming vereist. FES- en FDHT PET-beeldvorming, met een standaard injectiedosis van 3 Mbq/kg, leiden tot een extra stralingsblootstelling van respectievelijk 4,6 en 3,6 mSv. Dit is vergelijkbaar met een standaard FDG PET voor elke scan. Verdere deelname wordt ingebed in de reguliere zorg, wat betekent dat er geen extra bloedafname, locatiebezoeken of lichamelijk onderzoek nodig zijn naast de reguliere zorg. Tamoxifen maakt deel uit van de standaardbehandelingsstrategie bij mannelijke BC en het is bekend dat het toxiciteit veroorzaakt, zoals opvliegers en verlies van libido. Van testosteron is bekend dat het virilisatie induceert. Gebaseerd op het bekende veiligheidsprofiel van tamoxifen en testosteron afzonderlijk bij mannen, en de eerdere gegevens van gecombineerde tamoxifen en AR-agonisten bij vrouwelijke BC-patiënten, die geen andere toxiciteit laten zien dan verwacht op basis van de afzonderlijke verbindingen, geen onverwachte toxiciteit van de combinatie wordt verwacht bij mannelijke BC-patiënten. Verder is het denkbaar dat de gecombineerde behandeling beter wordt verdragen (en mogelijk effectiever) dan standaard tamoxifen alleen bij mannen met BC.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9713 GZ
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9713 GZ
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)

1. Man
2. Een geschiedenis van bewezen ER+ (>10% van de cellen), AR+ (>10% van de cellen) en HER2-metastatische BC
3. Tumorprogressie na ten minste één lijn conventionele endocriene therapie (tamoxifen, AI, fulvestrant, CDK4/6, ±LHRH analoog).
4. Leeftijd $\geq$ 18 jaar
5. Adequate hematologische, nier- en leverfunctie als volgt:
 - Absoluut aantal neutrofielen $> 1,5 \times 10^9/L$
 - Aantal bloedplaatjes $> 100 \times 10^9/L$
 - Aantal witte bloedcellen $> 3 \times 10^9/L$
 - ASAT en ALT $< 2,5$ of $< 5,0$ in geval van levermetastasen x bovengrens van normaal (ULN)
 - Creatinineklaring > 50 ml/min
 - Protrombinetijd, partiële tromboplastinetijd en INR $< 1,5 \times$ ULN
6. Schriftelijke geïnformeerde toestemming

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Geschiedenis van prostaat-, teelbal- of leverkanker
2. Patiënten die al testosteronsupplementen gebruiken
3. Patiënten die medicijnen gebruiken met anti-androgene effecten (bijv. spironolacton)
4. Verhoogde PSA ($>4\mu\text{g/L}$) of ernstige urinewegproblemen (zoals gedefinieerd met een prostaatsymptoomscore >19). Patiënten met bekende BRCA-mutatie en PSA $\geq 3\text{ g/L}$ worden doorverwezen naar de uroloog voor screening op prostaatkanker en kunnen deelnemen als ze geen tekenen van prostaatkanker hebben.
5. Hematocriet $>50\%$
6. Patiënten met ongecontroleerde hypertensie, diabetes mellitus of andere aanzienlijke cardiovasculaire morbiditeit.
7. Patiënten met een recente voorgeschiedenis van coronaire hartziekte of trombo-embolische gebeurtenissen binnen 6 maanden voorafgaand aan screening
8. Ernstige gelijktijdige ziekte, infectie, comorbiditeit die in de oordeel van de onderzoeker zou de patiënt ongeschikt maken voor inschrijving
9. Viscerale crisis en/of snelle progressie die chemotherapie vereist
10. Eerdere allergische reactie op androgeenagonisten
11. Contra-indicatie voor PET-beeldvorming
12. Tamoxifen of fulvestrant behandeling <5 weken voorafgaand aan FES-PET.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Beëindigd

(Verwachte) startdatum: 10-11-2022

Aantal proefpersonen: 6

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Testosteron/Androgel
Generieke naam: Testosteron/Androgel
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 04-04-2022
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 20-10-2022
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 26-02-2024
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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

EudraCT

CCMO

Ander register

ID

EUCTR2021-002170-72-NL

NL79433.042.22

volgt