

EORTC gerandomiseerde fase II-studie naar pleurectomie/decorticatie (P/D) voorafgegaan of gevolgd door chemotherapie bij patiënten met longvlieskanker in een vroeg stadium.

Gepubliceerd: 18-05-2017 Laatste bijgewerkt: 15-04-2024

Het onderzoeken van de haalbaarheid van onmiddellijke P/D gevolgd door een cisplatine/pemetrexed chemotherapie (of carboplatin/pemetrexed indien contra indicatie of ongeschikt om cisplatin te ontvangen) of uitgestelde P/D na een cisplatine/...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Mesotheliomen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON53100

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Pleurectomie/decorticatie bij mesotheliom

Aandoening

- Mesotheliomen
- Pleura-aandoeningen
- Luchtwegen therapeutische verrichtingen

Synoniemen aandoening

'Mesotheliom' en 'longvlieskanker'

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: European Organisation for Research in Treatment of Cancer (EORTC)

Overige ondersteuning: European Organisation for Research and Treatment of Cancer

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Chemotherapie, Decorticatie, Mesotheliom, Pleurectomie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair eindpunt

Succespercentage om de volledige behandeling (P/D + chemotherapie of chemotherapie + P/D) te voltooien binnen 20 weken ($\pm$ 2 weken) na het begin van de behandeling.

Het begin van de behandeling wordt gedefinieerd als dag 1 van de eerste chemotherapiecycle in de groep met uitgestelde chirurgie en de dag van de operatie in de groep met onmiddellijke chirurgie.

Een patiënt wordt als *succes van behandeling* beschouwd als hij/zij aan alle van de volgende criteria voldoet:

1. De patiënt heeft de volledige behandeling volgens het protocol ontvangen, gedefinieerd als 3 cycli pemetrexed en platinum (rekening houdend met de aanpassing van de dosis beschreven in rubriek 5.3), voorafgegaan/gevolgd door pleurectomie/decorticatie (P/D).
2. De patiënt leeft en heeft geen bewijs van progressie/recidief in week 20 ($\pm$ 2 weken) na de eerste dag van het begin van de behandeling volgens het protocol (hetzij chemotherapie gevolgd door P/D of P/D gevolgd door chemotherapie).

3. De patiënt heeft geen aanhoudende behandelingsgerelateerde graad 3-4 bijwerkingen (CTCAE V 4.0) in week 20 ($\pm$ 2 weken) na de eerste dag van het begin van de behandeling volgens het protocol (hetzij chemotherapie gevolgd door P/D of P/D gevolgd door chemotherapie)

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten

- * Procesindicatoren van de kwaliteit en uniformiteit van P/D en resultaten: De volgende maatregelen werden verondersteld om de kwaliteit van de operatie te verzekeren:
- * Loco-regionale falingsvrije overleving
- * Progressievrije en totale overleving.
- * Bijwerkingen van de behandeling en perioperatieve mortaliteit en morbiditeit bij 30 en 90 dagen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De rol van chirurgie in de behandeling van maligne, pleuraal mesotheliom is controversieel. Er is met betrekking tot dit onderwerp op dit moment nog te weinig bewijs in de vorm van randomized controlled clinical trials. Er zijn twee chirurgische mogelijkheden in de behandeling van mesotheliom: pleurectomie/decorticatie (P/D) versus extra-pleurale pneumectomie (EPP). In het verleden ondergingen patiënten altijd een uitgebreide operatie de EPP. De uitkomsten van de (minder invasieve) P/D, lijken beter te zijn dan de uitkomsten van EPP. Daarbij is het wel bekend dat de uitkomsten van EPP wat betreft overleving beter zijn wanneer deze gecombineerd wordt met chemotherapie. Van een P/D is dit niet bekend, echter voortbouwend op de kennis opgedaan bij EPP zou een combinatie van P/D met chemotherapie tot betere uitkomsten kunnen leiden op het gebied van overleving én minder peri-operatieve mortaliteit en morbiditeit.

In deze studie wordt de haalbaarheid getoetst van deze behandelcombinatie. Er wordt getoetst of chemotherapie in een neo-adjuvante setting beter haalbaar is dan chemotherapie post-operatief. Het primaire eindpunt hierbij is allereerst de ratio van het succesvol volbrengen van de volledige behandeling, zowel chirurgisch als chemotherapeutisch; onafhankelijk van de volgorde, binnen 20 weken na het starten van de behandeling. Daarnaast moeten de betreffende patiënten bij 20 weken nog in leven zijn, zonder tekenen te vertonen van progressie, recidieven of 'related adverse events' van groter of gelijk aan graad 3 volgens de 'Common Terminology Criteria for Adverse Events' (CTCAE). In de toekomst kan er vervolgens op basis van deze studie een vergelijkend onderzoek opgezet worden naar P/D in combinatie met chemotherapie versus EPP of zelfs geen chirurgie als controlearm.

Doel van het onderzoek

Het onderzoeken van de haalbaarheid van onmiddellijke P/D gevolgd door een cisplatine/pemetrexed chemotherapie (of carboplatin/pemetrexed indien contra indicatie of ongeschikt om cisplatin te ontvangen) of uitgestelde P/D na een cisplatine/pemetrexed chemotherapie (of carboplatin pemetrexed chemotherapie), bij patiënten met maligne pleuraal mesotheliom in een vroeg stadium.

Onderzoeksopzet

Dit is een multicentrische, gerandomiseerde, 1:1, niet-vergelijkende fase II-studie. Patiënten met maligne pleuraal mesotheliom (MPM) in een vroeg stadium, zullen worden gerandomiseerd naar:

Groep A: onmiddellijke P/D gevolgd door drie cycli chemotherapie (pemetrexed 500 mg/m² en cisplatine 75 mg/m² (of carboplatin/pemetrexed indien contra indicatie of ongeschikt om cisplatin te ontvangen, dosering volgens Calvert's formula, AUC 5 IV infusion), waarbij beide geneesmiddelen vanaf dag 1 om de drie weken worden toegediend) voor progressie-vrije patiënten.

Groep B: drie cycli chemotherapie (dezelfde dosis) gevolgd door P/D, voor progressie-vrije patiënten.

Vier weken (+/- 2 weken) zullen worden toegestaan tussen de tumorbeoordeling bij de basislijn en het begin van de behandeling (chirurgie of chemotherapie). De randomisatie moet zo snel mogelijk gebeuren na de beoordeling van de tumor bij de basislijn.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Chirurgie De minimale >standaardprocedure> waaraan alle thoracale en oncologische chirurgen die deelnemen aan deze studie moeten voldoen, is >pariëtale en viscerale pleurectomie voor het macroscopisch verwijderen van alle tumoren>. Chemotherapie Op dag 1 van elke cyclus moet pemetrexed 500 mg/m² als intraveneuze infusie gedurende 10

minuten worden toegediend, 30 minuten later gevolgd door cisplatine 75 mg/m² (of carboplatin AUC 5 als IV) gedurende ongeveer 2 uur. De drie cycli chemotherapie moeten beginnen vier weken ($\pm$ 2 weken) na de CT-scan bij de basislijn in de groep met uitgestelde chirurgie en vier weken (min. 3 - max. 6 weken) na de operatie in de groep met onmiddellijke chirurgie. Chemotherapie cycli worden gedefinieerd als een periode van 3 weken.

Inschatting van belasting en risico

Patiënten die deelnemen aan deze studie hebben geen extra risico. De belasting tijdens deelname is laag en bestaat voornamelijk uit standaard verrichtingen en zorg. Er zullen zes reguliere polikliniekbezoeken plaatsvinden. De afname van het extra bloed voor onderzoek gebeurt tijdens reguliere bloedafnames en brengt dus geen extra risico met zich mee.

Contactpersonen

Publiek

European Organisation for Research in Treatment of Cancer (EORTC)

Avenue E. Mounier 83/11
Brussels 1200
BE

Wetenschappelijk

European Organisation for Research in Treatment of Cancer (EORTC)

Avenue E. Mounier 83/11
Brussels 1200
BE

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. Patiënten van 18 jaar of ouder met een pathologisch bewezen maligne pleuraal mesotheliom. Alle histologische subtypes worden aanvaard.
2. Stadium cT1-T3, N0-2, M0 volgens de UICC TNM classificatie. FDG-PET-CT-scan moet afwezigheid aantonen van M1, N3, supraclaviculaire en coeliacale lymfklier betrokkenheid. Klinische invasie van mediastinale structuren (hart, aorta, wervelkolom, slokdarm, enz.) en wijdverspreide invasie van de borstwand (T4) zijn niet aanvaardbaar. Focale laesies van de borstwand zijn aanvaardbaar.
3. Geen enkele voorafgaande behandeling, van welke aard dan ook, voor mesotheliom is toegestaan, vooral profylactische spoorbestraling na diagnostische procedures.
4. WHO-performancestatus 0-1.
5. Geschikt om chemotherapie te ontvangen en om een pleurectomie/decorticatie te ondergaan met optionele verwijdering van een hemdiaphragma en hartzakje. De verantwoordelijke chirurg en longarts moeten de vereiste conditie voorafgaand aan de inschrijving beoordelen, rekening houdend met de resultaten van alle relevante (d.w.z. long, hart) onderzoeken.
6. Geen voorgeschiedenis van andere maligniteiten in de laatste drie jaar, met uitzondering van carcinoma in situ van de baarmoederhals of basaalcel of spinocellulair carcinoom van de huid.
7. Geen vooraf bestaande perifere zintuiglijke of motorische neuropathie > graad I volgens CTCAE v4.0.
8. Geen klinisch significante pleurale effusie die niet kan worden beheerd met thoracocentese of pleurodesis (volgens de institutionele praktijken). Als pleurodesis wordt overwogen, moet dit voor randomisatie gebeuren.
9. Geen significante cardiovasculaire morbiditeit (bepaald door een cardioloog) die chirurgie uitsluit.
10. Adequate orgaanfunctie die blijkt uit de volgende laboratoriumresultaten binnen twee weken (+/- 5% voor hematologie en +/- 10% voor biochemie [met uitzondering van glomerulaire filtratiesnelheid] zijn aanvaardbaar):
 - * Absoluut aantal neutrofielen >1500/l;
 - * Aantal bloedplaatjes > 100.000/l;
 - * Hemoglobine > 11,0 g/dl of 7 mmol/l;
 - * Totaal serum bilirubine ≤ 1,5 keer de bovengrens van de normaalwaarde (ULN);
 - * SGOT (AST), SGPT (ALT) en alkalische fosfatase ≤ 2,5×ULN;
 - * Glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) ≥ 50 ml/min volgens de Cockcroft en Gault formule.
11. Geen huidige, ernstige, ongecontroleerde systemische ziekten (bijv. klinisch significante cardiovasculaire, pulmonale of metabolische ziekten;

- wondgenezingstoornissen, zweren of botbreuken, bekende hiv-infectie, actieve hepatitis B en/of hepatitis C-virus infectie).
12. Geen grote chirurgische ingreep of belangrijke traumatische verwonding binnen 28 dagen voorafgaand aan randomisatie of voorziene noodzaak van een grote operatie (uitgezonderd P/D) tijdens de studiebehandeling.
13. Geen voorgeschiedenis van toediening van eender welke onderzoeksbehandeling binnen 28 dagen vóór randomisatie.
14. Geen bekende overgevoeligheid voor pemetrexed of cisplatin of carboplatin of hun componenten.
15. Vrouwen die zwanger kunnen worden (WOCBP), moeten een negatieve zwangerschapstest op serum (of urine) hebben binnen 3 dagen vóór de aanvang van de chemotherapie/chirurgie. Patiënten in de vruchtbare/reproductieve leeftijd moeten gedurende de periode van de studiebehandeling en gedurende ten minste drie maanden na de laatste studiebehandeling adequate anticonceptiemaatregelen gebruiken, zoals gedefinieerd door de onderzoeker. Een zeer effectieve anticonceptiemethode wordt gedefinieerd als een methode met een lage falingsgraad (d.w.z. minder dan 1% per jaar) indien zij consistent en correct wordt gebruikt. Vrouwelijke proefpersonen die borstvoeding geven moeten stoppen met borstvoeding te geven vóór de aanvang van de chemotherapie/chirurgie en tot drie maanden na de laatste studiebehandeling.
16. Afwezigheid van psychologische, familiale, sociologische of geografische omstandigheden die de naleving van het studieprotocol en van het follow-upschema kunnen verstoren; deze omstandigheden moeten met de patiënt worden besproken vóór inschrijving in de studie. Afwezigheid van eender welk ander onvermogen of onwil om te voldoen aan de vereisten van het protocol, zoals beoordeeld door de onderzoeker.
17. Voordat een patiënt wordt ingeschreven, moet geïnformeerde toestemming verkregen zijn overeenkomstig de internationale conferentie voor harmonisatie/goede klinische praktijk (ICH/GCP) en de nationale/lokale regelgeving.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Zie boven (inclusicriteria).

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	29-01-2018
Aantal proefpersonen:	18
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-05-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-09-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	NCT02436733
CCMO	NL59830.078.17