

Behandeling van grotere tumoren of 2 of meer long tumoren tegelijkertijd met behulp van stereotactische radiotherapie in een gemiddelde longdosis escalatie studie.

Gepubliceerd: 12-09-2011 Laatste bijgewerkt: 10-08-2024

Primaire doel: het vaststellen van de maximale gemiddelde longdosis (MLD) die veilig gegeven kan worden bij de stereotactische bestralingsbehandeling van grote perifere tumoren of 2 long metastasen tegelijkertijd. Secundaire doelen: - evaluatie van...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON41422

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Bestraling van één grote long tumoren of twee of meer longtumoren

Aandoening

- Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
- Luchtwegneoplasmata

Synoniemen aandoening

longkanker, Niet kleincellig long carcinoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Overige ondersteuning: Elekta

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: gemiddelde long dosis, grote long tumoren, long metastasen, stereotactische radiotherapie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaat: het vaststellen van de maximale gemiddelde longdosis (MLD) die geassocieerd is met een kans van 20% op dosis beperkende toxiciteit.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten:

- lokale controle
- regionale controle
- overleving
- kwaliteit van leven

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De toepassing van stereotactische radiotherapie (SBRT) voor kleine perifere tumoren alsmede longmetastasen neemt toe ten gevolge van het lage aantal complicaties en de hoge lokale controle. Er is echter weinig bekend over de dosis effect relatie met betrekking tot de toxiciteit bij grotere tumoren. In het algemeen wordt SBRT toegepast bij een kleine selectieve groep patiënten met perifere tumoren tot een diameter van 5 cm. Tot op heden is er in het NKI-AVL en wereldwijd geen overmatige toxiciteit geconstateerd bij behandeling middels SBRT. Derhalve is de hypothese dat patiënten met grotere tumoren ook met SBRT behandeld kunnen worden en daardoor kunnen profiteren van een betere lokale controle. Echter, het behandelen van grotere tumoren zal leiden tot een hogere

gemiddelde longdosis (MLD), hetgeen geassocieerd is met een hogere kans op radiatiepneumonitis. Het effect van het bestralen van twee of meer long metastasen tegelijkertijd op MLD gerelateerde toxiciteit is onbekend. Het doel van deze studie is het vaststellen van de maximale MLD die veilig gegeven kan worden met SBRT bij patiënten met perifere long tumoren met een diameter > 5 cm, of twee of meer long tumoren tegelijkertijd met een diameter ≤ 5 cm. Met de uitkomsten van dit onderzoek komen mogelijk meer patiënten in aanmerking voor behandeling met SBRT.

Hypothese: het is mogelijk patiënten met perifere niet kleincellige longcarcinomen (NSCLC) met een diameter > 5 cm of patiënten met twee longtumoren tegelijkertijd, te behandelen met SBRT, terwijl de kans op dosis beperkende toxiciteit onder de 20% blijft.

Doel van het onderzoek

Primaire doel:

het vaststellen van de maximale gemiddelde longdosis (MLD) die veilig gegeven kan worden bij de stereotactische bestralingsbehandeling van grote perifere tumoren of 2 long metastasen tegelijkertijd.

Secundaire doelen:

- evaluatie van lokale controle
- evaluatie van regionale controle
- bepaling overleving
- bepaling van kwaliteit van leven

Onderzoeksopzet

Phase I-II studie met gebruik van de time-to-event continual reassessment method (TITE-CRM), waarbij continue patiënten geïnccludeerd kunnen worden en de kans op dosis beperkende toxiciteit iteratief berekend wordt. Dosis beperkende toxiciteit wordt gedefinieerd volgens de CTCAE v4; radiatie pneumonitis ≥ grade 3 en long bloeding ≥ grade 4. De niet-longtoxiciteit wordt via het klassieke 3+3 design berekend met een maximale incidentie van 16,7% (1/6) en minimaal 2 patiënten en niet long-toxiciteit hebben opgelopen om te voorkomen dat de studie vroegtijdig moet sluiten door te weinig inclusie van patiënten. Er zullen zes risicogroepen gedefinieerd worden, waarbij de gemiddelde longdosis in elke stap met 3 Gy zal toenemen. Met een gemiddelde longdosis van 13 Gy, is het verwachte risico op graad 2 radiatiepneumonitis 7%. Dit wordt als veilig beschouwd en derhalve zal de risicogroep met een gemiddelde longdosis van 12-15 Gy geëvalueerd worden en zullen hierin 2 patiënten geïnccludeerd worden. In de risicogroepen met een gemiddelde longdosis <9 Gy en 9-12 Gy kunnen patiënten geïnccludeerd worden. Indien 90 dagen na de behandeling van beide patiënten het risico op dosisbeperkende toxiciteit minder dan 20% is, zal de volgende risicogroep geopend worden om patiënten te evalueren, terwijl de andere

(lagere) risicogroepen continue gecontroleerd zullen worden op dosis beperkende toxiciteit. In het geval van dosis beperkende toxiciteit zal de maximale gemiddelde longdosis opnieuw berekend worden. Deze procedure zal herhaald worden totdat de maximale toelaatbare gemiddelde longdosis bepaald is.

Voorafgaand, tijdens en tot 2 jaar na de radiotherapeutische behandeling zal er intensieve follow up plaatsvinden met o.a. lichamelijk onderzoek, bijhouden van CTCAE-score, bepaling van kwaliteit van leven, beeldvorming met CT-thorax, CT-PET en SPECT-CT scan.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Het behandelingsplan zal gegenereerd worden met een voorgeschreven dosis van 3 x 18 Gy. De gemiddelde longdosis zal berekend worden in "normalized total dose" (NTD) met behulp van het Lineaire Quadratische (LQ)-model. Indien de berekende gemiddelde longdosis in een risicogroep valt die open is voor inclusie en de voorspelde toxiciteit is minder dan 20%, dan zal de patient de voorgeschreven dosis krijgen. Anders zal de gemiddelde longdosis stapsgewijs verlaagd worden door de fractie dosis te de-escaleren naar een minimum van 3 x 14 Gy, hetgeen een conservatieve inschatting is van dezelfde biologische equivalente dosis als 24 x 2.75 Gy berekend met het Lineaire Quadratische Lineaire (LQL)-model. Indien een fractionering van 3 x 14 Gy niet mogelijk is, dan zal de patient geëxcludeerd worden van de studie en de standaard behandeling krijgen.

Inschatting van belasting en risico

Naar verwachting zullen de patienten die geïncludeerd worden in deze studie profiteren van een toename in lokale controle in vergelijking met conventionele fractionering. Er is echter een onbekend risico op overmatige long toxiciteit. Patienten die geïncludeerd worden in deze studie hebben het voordeel van een korte curatieve bestraling in 3 fracties met een totale behandelduur van 7-10 dagen in vergelijking met conventionele radiotherapie (24 fracties in 32 dagen). Voor en na de bestraling zullen 3 extra SPECT-CT scans worden gemaakt; 1-2 weken voor aanvang van de SBRT behandeling en 4 en 18 maanden na de SBRT behandeling. De totale additionele stralingsdosis ligt onder de 1% van de totale behandelddosis en is daarmee verwaarloosbaar.

Contactpersonen

Publiek

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Plesmanlaan 121

AMSTERDAM 1066 CX

NL

Wetenschappelijk

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

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)

Inclusie criteria voor risico groep A en B:

- < 10% gewichtsverlies in the laatste drie maanden
- WHO-performance status ≤ 2 (zie appendix II)
- medisch inoperabele patienten of patienten die chirurgie weigeren
- chemotherapie is toegestaan zowel neo-adjuvant als adjuvant, met uitzondering van de periode 4 weken pre-SBRT en 6 weken post-SBRT.
- Voordat de patiënt geregistreerd wordt, moet er geschreven informed consent volgens locale en nationale regels, afgegeven zijn.
- extra check vóór inclusie door PI door de volgende documenten te sturen:
 - o screenshot van CT-thorax met tumor locatie
 - o samenvatting ziektegeschiedenis
 - o RT treatment planning

Risico groep A specificatie (grote long tumoren):

- Patienten met een cT2bN0M0 of cT3N0M0 (borstwand infiltratie is geen exclusie criterium zolang de diameter >5 cm is)
- In patienten zonder cytologische of histologische bevestiging van een niet kleincellig

longcarcinoom, wordt een groeiende FDG-PET positieve laesie (SUVmax > 5) geaccepteerd indien er contra indicaties zijn voor invasieve diagnostiek.

- of een solitaire perifere long metastase in inoperabele patienten met een diameter > 5 cm. In het geval van eerste presentatie van metastasen, is histologisch of cytologisch bewijs vereist.

Risico groep B specificatie (long metastasen)

- patiënten met 2 perifere NSCLC ≤ 5 cm met tumorstadium cT1-2aN0M0

(cytologisch/histologisch bewezen of groeiend en PET positief)

- patienten met twee perifere long tumoren zonder onacceptabele dosis overlap

- Of patienten met 2 perifere long uitzaaiingen ≤ 5 cm van welke oorsprong in elke lokatie in de long. In het geval dat men al gemetastaseerde ziekte heeft bij de eerste presentatie is cytologisch of histologisch bewijs verplicht. Dit is niet het geval als gemetastaseerde ziekte is bewezen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- patiënten met meerdere tumoren/metastasen waarbij de mogelijkheid bestaat dat er binnen 6 maanden herbestraald moet worden- Patienten met centrale tumoren

- Pancoast tumoren

- Eerdere radiotherapeutische behandeling op de homolaterale thorax.

- Patienten voorheen behandeld met adriamycine bevattende chemotherapie indien het hart in het bestralingsveld is betrokken.

- FEV1 en DLCO minder dan 40% van de voor leeftijd gecorrigeerde normaal waarde.

- patienten die systemische therapie krijgen

- zwangerschap

- patienten die binnen 3 maanden voorafgaand aan SBRT of binnen 1 maand na SBRT Bevacizumab hebben ontvangen.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek: 2

Type: Interventie onderzoek

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestart
(Verwachte) startdatum: 28-10-2011
Aantal proefpersonen: 35
Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 12-09-2011
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO
Datum: 06-05-2013
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO
Datum: 09-01-2014
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO
Datum: 24-07-2014
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO
Datum: 12-02-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO
Datum: 11-11-2015
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
CCMO	NL35442.031.11