

Uniforme FDG-PET gestuurde graduele dosis prescriptie ter vermindering van late toxiciteit (UPGRADE-RT): een gerandomiseerde studie met dosis reductie voor electieve bestraling van de hals bij hoofd-halstumoren.

Gepubliceerd: 08-02-2016 Laatste bijgewerkt: 14-03-2025

De UPGRADE-RT studie evalueert of het verlagen van de electieve dosis en het toevoegen van een tussenliggend dosisniveau bij radiotherapie voor hoofd-halstumoren resulteert in minder toxiciteit en een betere kwaliteit van leven na de behandeling (...)

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON44880

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

UPGRADE-RT

Aandoening

- Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.

Synoniemen aandoening

hoofd-halskanker, keelkanker, plaveiselcelcarcinoom

Betreft onderzoek met

Ondersteuning

Primaire sponsor: Radboud Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: KWF Kankerbestrijding (KUN 2015-7714)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: dosisreductie, electieve hals, FDG-PET, hoofd-halstumoren

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Morbiditeit: dysfagie uitgedrukt in 'normalcy of diet' score van de Performance

Status Scale for Head & Neck Cancer Patients (PSS-HN) na 1 jaar.

Secundaire uitkomstmaten

Secundair eindpunt: Safety: actuariële kans op recidief in electief behandelde

lymfeklieren binnen 2 jaar.

Overige eindpunten: acute toxiciteit, late toxiciteit met focus op slikfunctie, schildklier- en speekselklierfunctie, kwaliteit van leven met focus op dysfagie en xerostomie, locoregionale controle en overleving.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Doorgaans wordt bij radiotherapie voor hoofd-halstumoren gebruik gemaakt van 2 dosisniveaus. Een hoge *boost dosis* om macroscopische tumor te behandelen en een lagere *electieve dosis* om occulte metastase in cervicale lymfeklieren te behandelen.

De huidige electieve dosis is gebaseerd op literatuur uit de jaren *50. In die tijd bestond diagnostisch onderzoek naar cervicale lymfekliermetastasen enkel uit palpatie van de hals. Tegenwoordig kunnen steeds kleinere metastasen gediagnosticeerd worden dankzij de hoge resolutie van moderne diagnostische beeldvorming. Dit heeft als gevolg dat de occulte tumorload in radiologisch

negatieve lymfeklieren tegenwoordig kleiner is dan in de jaren *50.

Omdat de dosis die nodig is om occulte ziekte te controleren afhankelijk is van de occulte tumorload, is de electieve dosis tegenwoordig zeer waarschijnlijk hoger dan nodig is. Om deze zelfde reden, zou het veel logischer zijn om de huidige binaire dosis prescriptie te vervangen door een meer graduele dosis prescriptie die evenredig is aan occulte tumorload.

De FDG-PET-scan kan een dergelijke graduele dosis prescriptie sturen omdat FDG-uptake als surrogaat parameter voor tumorcel dichtheid beschouwd kan worden. De waarde van de FDG-PET-scan ligt in deze context in de *risk-assessment* van cervicale lymfeklieren. Het is aannemelijk dat middelgrote lymfeklieren met een matige FDG-uptake niet de hoogste boost dosis nodig hebben omdat de tumorload zeer waarschijnlijk beperkt is. Een lager tussenliggend dosisniveau kan voldoende zijn voor dergelijke lymfeklieren.

Bilaterale (electieve) radiotherapie van cervicale lymfeklieren draagt op een dosis afhankelijke manier bij aan dysfagie, xerostomie en hypothyreoïdie. Deze vaak irreversibele bijwerkingen zijn berucht om het negatieve effect op de kwaliteit van leven na behandeling.

Doel van het onderzoek

De UPGRADE-RT studie evalueert of het verlagen van de electieve dosis en het toevoegen van een tussenliggend dosisniveau bij radiotherapie voor hoofd-halstumoren resulteert in minder toxiciteit en een betere kwaliteit van leven na de behandeling (morbiditeit) terwijl het aantal recidieven in de electief behandelde hals niet mag toenemen (veiligheid).

Onderzoeksopzet

UPGRADE-RT is een multicenter, fase III, enkel blinde, gerandomiseerde en gecontroleerde studie.

In totaal worden 300 patiënten met een hoofd-halstumor gerandomiseerd in de verhouding 2:1 naar de volgende behandel-armen:

- FDG-PET gestuurde graduele dosis prescriptie (interventie arm) (n=200)
- Standaard dosis prescriptie (controle arm) (n=100)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Alle patiënten worden behandeld met geaccelereerde radiotherapie (34 fracties in 5.5 weken) middels een IMRT/VMAT met SIB techniek, onafhankelijk van de randomisatie. Bij randomisatie naar de interventie arm wordt de electieve dosis verlaagd. Middelgrote lymfeklieren die geïdentificeerd worden met behulp van de FDG-PET-scan worden behandeld met een tussenliggend dosis niveau. Interpretatie van de FDG-PET scan geschiedt door middel van gestandaardiseerde methoden. Bij randomisatie naar de controle arm wordt behandeld met de standaard electieve dosis. Er is geen tussenliggend dosis niveau voor middelgrote

lymfe klieren. Interpretatie van de FDG-PET-scan geschiedt door middel van visuele interpretatie.

Inschatting van belasting en risico

Een mogelijk risico van deze studie is dat als gevolg van het verlagen van de electieve dosis meer recidieven optreden in electief behandelde lymfeklieren. Met de huidige standaard behandeling is deze kans ongeveer 5% na 2 jaar na behandeling.

Dosis response berekeningen laten een vergelijkbare kans op recidief zien bij een electieve dosis van 34 Gy (in fracties van 2 Gy) wanneer de detectiegrens 5mm in diameter bedraagt voor cervicale lymfekliermetastasen. Om deze reden wordt de kans zeer gering geacht dat het recidiefpercentage zal toenemen ondanks een reductie van de electieve dosis.

Mocht er toch een regionaal recidief optreden, dan kan dit alsnog middels een halsklierdissectie behandeld worden waarna genezing nog steeds mogelijk blijft.

Het verlagen van de electieve bestralingsdosis heeft tegelijkertijd veel voordelen.

Permanente bijwerkingen zoals xerostomie, dysfagie en hypothyreoïdie kunnen minder ernstig van aard zijn of zelfs voorkomen worden. Dit zijn belangrijke factoren die bijdragen aan een verslechtering van de kwaliteit van leven.

Derhalve wordt verwacht dat de kwaliteit van leven beter zal zijn bij behandeling met een lagere electieve dosis in vergelijking met de reguliere behandeling.

Gedurende de studie zal de toxiciteit van de behandeling kwantitatief en kwalitatief geëvalueerd worden. Patiënten worden gevraagd om kwaliteit van leven vragenlijsten in te vullen en om niet-invasieve onderzoeken te ondergaan om de slikfunctie en speekselklierfunctie te bepalen.*

Contactpersonen

Publiek

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein-Zuid 10
Nijmegen 6525 GA
NL

Wetenschappelijk

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein-Zuid 10
Nijmegen 6525 GA
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) Nieuw gediagnostiseerde tumoren van strottenhoofd en/of keelholte met stadium T2-4 N0-2
- 2) Histologisch bewezen plaveiselcelcarcinoom
- 3) Curatieve radiotherapie, besloten door multidisciplinaire werkgroep
- 4) Radiotherapie start binnen 6 weken vanaf eerste beeldvormende diagnostiek
- 5) Geen metastasen op afstand (stadium M0)
- 6) WHO performans score 0-2
- 7) patiënt is ouder dan 18 jaar
- 8) patiënt wil deelnemen (informed consent)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- 1) Gelijktijdige chemotherapie of EGFR inhibitors
- 2) Eerdere behandeling voor deze tumor (radiotherapie van het hoofd-hals gebied, chirurgie, chemotherapie) (uitgezonderd glottische laser micro chirurgie)
- 3) Deelname aan een andere interventionele studie
- 4) Onbehandelde diabetes mellitus
- 5) Bekende HIV infectie
- 6) Maligniteit in de laatste 3 jaar (uitgezonderd chirurgisch behandeld CIS van de cervix, T1ab prostaat carcinoom, basaalcel/plaveiselcelcarcinoom van de huid)

7) Elke conditie waardoor de patient vragenlijsten niet kan begrijpen of invullen

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Enkelblind

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	28-07-2016
Aantal proefpersonen:	300
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-02-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-03-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-03-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	12-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-08-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-01-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	NCT02442375
CCMO	NL46354.091.15