

De OLYMPOS studie: onderzoek naar bestraling van beperkte uitzaaiingen

Gepubliceerd: 06-03-2018 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Doel van dit onderzoek: De belangrijkste klinische uitdaging is om patiënten te selecteren die klinisch voordeel hebben van agressieve lokale behandeling met SBRT voor oligometastasen: voor welke patiënten kan systemische therapie worden uitgesteld?...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Metastasen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON48987

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

OLYMPOS cohort

Aandoening

- Metastasen

Synoniemen aandoening

uitzaaiingen, weke delen oligometastasen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, KWF subsidie (grant 2015-0848)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Cohort, Oligometastasen, SBRT, Weke delen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire (klinische) studie parameters die zullen worden verzameld:

Baseline demografische gegevens

- Geslacht
- Geboortedatum

Oncologische voorgeschiedenis

- Primaire tumor
- Datum van diagnose primaire tumor
- TNM-stadium ten tijde van primaire diagnose
- Eerdere oncologische behandelingen
- Datum van laatste oncologische behandeling
- Eerdere of huidige diagnose van andere metastasen dan weke delen doelgebieden
- Datum van diagnose van andere metastasen dan weke delen doelgebieden
- Type metastasen van andere metastasen dan weke delen doelgebieden (bot, brein, long)
- Eerdere of huidige behandeling van andere metastasen dan weke delen doelgebieden
- Datum van diagnose eerste weke delen doelgebied
- Beeldvormende modaliteiten gebruikt bij diagnose weke delen doelgebieden
- Locatie van alle huidige weke delen doelgebieden

- In geval van prostaatcarcinoom als primaire tumor: PSA waarden sinds diagnose primaire tumor

Symptomen op baseline

- Aanwezigheid van symptomen van de weke delen doelgebieden
- Numeric Rating Score (NRS) pijn score
- Karnofsky performance status

Behandelingsgegevens

- Startdatum of radiotherapie behandeling
- Dosis, fracties and techniek van radiotherapie behandeling, soort radiotherapie bestralingsapparaat, soort online positie verificatie beeldvorming, marges voor doelgebieden gebruikt, is er sprake van re-irradiatie

Primaire uitkomstmaten

Klinische registratie van toxiciteit:

Toxiciteit zal geregistreerd worden door de behandelend radiotherapeut volgens de Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE version 4).

Registratie zal geschieden op papieren formulieren, op de volgende momenten na de radiotherapie: 1 en 4 weken, 3 en 6 maanden.

De volgende bijwerkingen/toxiciteit symptomen zullen worden gescoord, afhankelijk van de klierlocatie (CTCAE criteria zijn uitsluitend in het Engels):

Voor bekken weke delen doelgebieden:

- Fatigue
- Fractures
- Lymphedema
- Neuralgia
- Pain
- Paresthesia
- Diarrhea
- Gastrointestinal fistula
- Hematuria
- Lower gastrointestinal hemorrhage
- Small intestinal stenosis
- Urinary tract obstruction

Voor weke delen doelgebieden in het abdomen:

- Fatigue
- Lymphedema
- Neuralgia
- Pain
- Anorexia
- Diarrhea
- Nausea
- Small intestinal stenosis
- Upper gastrointestinal hemorrhage

- Vomiting
- Gastrointestinal fistula

Voor weke delen doelgebieden in thorax regio:

- Fatigue
- Lymphedema
- Pain
- Anorexia
- Bronchopulmonary hemorrhage
- Cough
- Dysphagia
- Dyspnea
- Nausea
- Pneumonitis
- Upper gastrointestinal hemorrhage
- Vomiting
- Esophageal fistula

Voor weke delen doelgebieden in hoofd-hals regio:

- Fatigue
- Neuralgia
- Pain
- Paresthesia
- Aspiration

- Cough
- Dysphagia
- Hoarseness
- Laryngeal edema
- Laryngeal mucositis
- Pharyngeal hemorrhage

Verder zullen SAE's geregistreerd worden middels een korte, niet-gevalideerde vragenlijst over recente ziekenhuisbezoeken (Hospital_visits_Dutch).

Overleving, tijd tot progressie en tijd tot start systemische behandeling

Overleving van deelnemende patiënten zal geregistreerd worden conform de Gemeentelijke Basisadministratie (GBA) met toegang tot deze gegevens via een koppeling in het UMC Utrecht elektronisch patiëntendossier. Tijd tot progressie en tijd tot start systemische behandeling zullen worden onderzocht door periodiek follow up gegevens op te vragen van de verwijzer/behandelend arts, tot 5 jaar na de radiotherapie behandeling.

Kwaliteit van leven (patient reported outcomes)

Patienten zullen gevraagd worden kwaliteit van leven vragenlijsten in te vullen voor de start van de behandeling, en na 1 en 4 weken, 3 en 6 maanden na de radiotherapie, en vervolgens iedere 6 maanden tot 5 jaar na de radiotherapie behandeling of totdat een volgende oncologische behandeling gestart zal worden.

Patienten zullen gevraagd worden drie verschillende kwaliteit van leven

vragenlijsten in te vullen:

- Algemene kwaliteit van leven vragenlijst (EORTC_C30_Dutch_version3), deze omvat o.a. pijn, diarree, algemeen functioneren
- Algemene kwaliteit van leven vragenlijst (EQ5D_Dutch), om kosten-effectiviteit te onderzoeken
- Specifieke vragenlijst voor vermoeidheid (Fatigue_MVI_Dutch)

Secundaire uitkomstmaten

Niet van toepassing

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Populatie: patiënten met lymfeklier oligometastasen

Met technologische verbeteringen in de radiologie en de nucleaire geneeskunde, kunnen metastasen in een eerder stadium gediagnosticeerd worden. De verbeterde diagnostische tools hebben gezorgd voor een toename van de interesse in het paradigma van de oligometastasen: dat er een klinisch stadium bestaat tussen gelokaliseerde en wijd-verspreide gemetastaseerde ziekte. Als patiënten met (zeer) beperkte metastatische ziekte gediagnosticeerd worden, is het onduidelijk welke behandeling geïndiceerd is. De huidige trend is om patienten met oligometastasen zoveel mogelijk lokaal te behandelen, met als doel lokale controle en het uitstellen van potentieel toxische systemische therapie, zoals chemotherapie of androgeen deprivatie therapie (ADT). Door systemische therapie uit te stellen zou lokale behandeling kunnen bijdragen aan het optimaal houden van de kwaliteit van leven. Zonder behandeling zullen lymfeklier metastasen doorgroeien en uiteindelijk klachten kunnen veroorzaken, zoals pijn, lymf-oedeem, dyspnoe, schorre stem, plexopathie, ureter obstructie en galwegobstructie.

Lokale behandeling van lymfeklier oligometastasen

Chirurgie is lange tijd de behandeling van eerste keus geweest voor oligometastasen in lever, long en bijnier. Nieuwe, minimaal invasieve interventies zoals stereotactische bestraling (SBRT) vormen nu een alternatieve behandelingsoptie voor patiënten met lever en long oligometastasen, en worden vooral ingezet bij patiënten die niet in staat zijn een operatie te ondergaan. Meer recentelijk is SBRT ook geïntroduceerd voor patienten met lymfeklier

oligometastasen. Vooral voor kleine doelgebieden zoals lymfeklier oligometastasen is het minimaal-invasieve karakter van SBRT een belangrijk voordeel, vergeleken met chirurgische resectie.

Eerder onderzoek uit de literatuur

De meeste studies hebben SBRT beschreven voor lymfeklier oligometastasen na behandeling met curatieve intentie voor prostaatcarcinoom. Dit is een patient populatie met de beste diagnostische tools beschikbaar voor het vroeg stellen van de diagnose van oligometastasen. Met prostaat specifiek antigen (PSA) als sensitieve biomarker voor biochemisch recidief, en met prostate specific membrane antigen positron emission tomography (PSMA-PET) als sensitieve nucleaire beeldvormingsmodaliteit, is het nu mogelijk om (zeer) kleine pathologische lymfeklieren te identificeren.

Met lokale behandeling van deze lymfeklier oligometastasen is het doel om lokale controle te bereiken, om ADT uit te stellen en daarmee de kwaliteit van leven zo goed mogelijk te houden. Het is aangetoond dat voor patiënten met lymfeklier oligometastasen met prostaatcarcinoom als primaire tumor, met SBRT in veel gevallen lokale controle bereikt kan worden (84% - 100%), met progressie vrije overleving op 24 maanden tussen de 30% - 44%. De mediane tijd tot start van ADT was 17-24 maanden na SBRT. In de studie van Bouman-Wammes is gevonden dat de tijd tot castratie-resistentie verlengd is voor patiënten die behandeld waren met SBRT vergeleken met een controlegroep die gestart waren met ADT na een mediane periode van 4 maanden (tijd tot progressie onder ADT gemiddeld 66,6, 95% B.I. 53,5 - 79,8, v.s. 36,4, 95% B.I. 26,0 - 46,8 maanden, $p = 0,020$).

SBRT voor lymfeklier oligometastasen van andere primaire tumoren dan prostaatcarcinoom is ook onderzocht. De patiëntengroepen in deze retrospectieve onderzoeken zijn erg heterogeen, maar de potentie om veilig lokale controle te bereiken middels SBRT is ook hier aangetoond. Voor de meeste patiënten is SBRT een niet-invasief alternatief voor chirurgie, wederom met het doel om potentieel toxische systemische therapieën zoals palliatieve chemotherapie uit te stellen.

Drie gerandomiseerde trials zijn recentelijk opgezet om de waarde van SBRT voor de behandeling van oligometastasen te onderzoeken: de SABR-COMET, STOMP en de ORIOLE trials. Alle drie de onderzoeken includeren zowel lymfeklier als bot oligometastasen; de STOMP en de ORIOLE trials focussen uitsluitend op patiënten met prostaatcarcinoom als primaire tumor.

Zoals beschreven, is het onderzoek naar SBRT voor lymfeklier oligometastasen aan het opbouwen. Echter, de eerder gepubliceerde studies zijn gebaseerd op kleine groepen patiënten, zeker gezien de heterogene patiëntpopulatie en de heterogeniteit in behandelingsstrategieën, zoals SBRT fractioneringsschema's en het al dan niet toedienen van adjuvante systemische therapie na de SBRT.

Doel van het onderzoek

Doel van dit onderzoek:

De belangrijkste klinische uitdaging is om patiënten te selecteren die klinisch voordeel hebben van agressieve lokale behandeling met SBRT voor oligometastasen: voor welke patiënten kan systemische therapie worden uitgesteld? Patiënten bij wie volgende metastasen worden gevonden in minder dan 6 maanden na de radiotherapie behandeling, hadden in retrospectie de radiotherapie niet hoeven ondergaan: het bereiken van lokale controle heeft weinig klinische relevantie in de palliatieve setting die volgt. Patiënten die al klachten hebben van de metastasen, zoals pijn of neurologische symptomen, zouden misschien beter behandeld kunnen worden met een korte-termijn palliatieve insteek met bijpassende radiotherapie behandelingsschema's.

Door het hanteren van het cohort multiple Randomized Clinical Trial (cmRCT) design willen we toekomstige interventiestudies faciliteren binnen de OLYMPOS cohort studie. Zulke interventiestudies kunnen waarschijnlijk meer kennis opleveren over andere uitdagingen binnen SBRT voor lymfeklier oligometastasen. Een van deze lacunes in de huidige kennis is het optimale radiotherapie behandelingsschema voor SBRT. Op dit moment behandelen wij op de afdeling Radiotherapie van het UMC Utrecht patiënten met lymfeklier oligometastasen 5 fracties van 7 gray (Gy), maar er zijn veel verschillende behandelingsschema's gerapporteerd in de literatuur. De toediening van de bestralingsdosis op het doelvolumen is erg precies in SBRT, maar de dosis die ontvangen wordt door omliggende gezonde organen kan belangrijke verschillen laten zien tussen verschillende behandelsessies. Dit limiteert ons op dit moment in keuzes van het bestralingsschema; het is geopperd in de literatuur dat een hogere 'biological effective dose' (BED) nodig zou zijn om een optimale lange termijn lokale controle te bereiken. Met betere kennis van de bestralingsdosis die gezonde omliggende organen zullen krijgen, en verbeterde sparing van deze 'organs at risk' (OAR), kan het mogelijk zijn om veilig de bestralingsdosis per fractie te verhogen (dosis escalatie). Ook zou het mogelijk kunnen zijn om het aantal behandelingssessies te verminderen (hypofractionatie). Het onderzoeken van dosis escalatie en hypofractionatie voor lymfeklier SBRT zijn doelen voor toekomstige studies die we willen faciliteren in het OLYMPOS cohort. Het cmRCT design biedt hiervoor een efficiënte studieopzet om meerdere verschillende interventies (of bestralingsschema's) simultaan te kunnen onderzoeken.

Doelen

Het prospectieve OLYMPOS cohort zal de volgende doelen dienen:

1. Gedetailleerde informatie verkrijgen over behandelingsrespons, toxiciteit, complicaties, het uitstellen van systemische therapie, kwaliteit van leven en overleving.

2. Faciliteren van meerdere nieuwe interventiestudies die efficient (en mogelijk gedeeltelijk simultaan) verricht kunnen worden binnen het cohort multiple Randomized Controlled Trial (cmRCT) design.

Onderzoeksopzet

Het OLYMPOS cohort is een prospectieve studie, waarin systematisch medische gegevens worden verzameld van patiënten met weke delen oligometastasen. Het cohort is tevens opgezet om op een efficiënte en systematische wijze meerdere, mogelijk simultane, (radiotherapie) interventiestudies te faciliteren middels het cohort multiple Randomized Controlled Trial (cmRCT) design. Patiënten worden prospectief gevolgd en er wordt informatie verzameld over overleving, kwaliteit van leven (inclusief vermoeidheid), toxiciteit en uitstel van systemische therapie, in relatie tot de radiotherapie behandeling.

Inclusie

Alle patiënten die naar de afdeling Radiotherapie van het UMC Utrecht verwezen worden voor weke delen metastasen komen in aanmerking om deel te nemen aan het OLYMPOS cohort. Patiënten zullen waar mogelijk geïnccludeerd worden voor de start van de radiotherapie behandeling, maar dit mag ook tijdens of na afloop van de behandeling zijn. Als patiënten tijdens of na afloop van de behandeling geïnccludeerd worden, kan dit effect hebben op de mogelijkheid om deel te nemen (actief of als controle) aan toekomstige interventiestudies binnen het OLYMPOS cohort.

Informed consent

Patiënten kunnen toestemming geven om deel te nemen aan vier losse onderdelen van de studie:

1. Gebruik van routinematig verzamelde medische gegevens voor onderzoeksdoeleinden (waaronder follow up gegevens uit andere ziekenhuizen), en bereid om deel te nemen aan een korte vragenlijst over recente ziekenhuisbezoeken (twee keer per jaar), waarmee (serious) adverse events ((S)AEs) geregistreerd kunnen worden.
2. Prospectieve registratie van 'patient reported outcome measures' (kwaliteit van leven vragenlijsten).
3. Toestemming om benaderd te kunnen worden voor toekomstige (interventie)studies.
4. Toestemming voor het delen van gegevens met commerciële bedrijven

Enkel toestemming voor het eerste studieonderdeel (Gebruik van routinematig verzamelde medische gegevens voor onderzoeksdoeleinden, incl. SAE vragenlijst) is verplicht voor deelname aan het OLYMPOS cohort. Patiënten kunnen alleen benaderd worden voor deelname aan / kunnen alleen als controle dienen voor toekomstige interventiestudies als ze ook deelnemen aan studieonderdeel 2, de kwaliteit van leven vragenlijsten.

Naast de bovenbeschreven studieonderdelen van OLYMPOS, worden patiënten ook gevraagd om deel te nemen aan de MOMENTUM studie.

Zij hoeven hiervoor niet nog een apart toestemmingsformulier te ondertekenen, ze kunnen geincludeerd worden op basis van de gecombineerde informatiebrief/toestemmingsformulier.

Zij kunnen alleen meedoen/geincludeerd worden in de MOMENTUM studie als ze daadwerkelijk behandeld zullen worden op de MR-linac, anders blijven ze gewoon meedoen met alleen OLYMPOS.

Inschatting van belasting en risico

Risico's en belasting gerelateerd aan deelname

Patiënten worden niet blootgesteld aan enige interventie of alternatieve behandeling als onderdeel van de OLYMPOS cohort studie. Er worden gegevens verzameld die beschikbaar zijn uit de reguliere klinische zorg, aangevuld met kwaliteit van leven vragenlijsten specifiek voor de studie. Er zijn geen (aanvullende) risico's bekend van deelname aan deze cohort studie. Mogelijke risico's die verband houden met toekomstige interventiestudies binnen het OLYMPOS cohort zullen apart beschreven worden in de aanvraag procedures voor iedere interventiestudie.

De belasting voor de patiënten is de tijd die het kost om de kwaliteit van leven vragenlijsten in te vullen, ~10 minuten op ieder tijdstip, in totaal dus ~120 minuten. Het toezenden van de vragenlijsten stopt als patiënten een volgende oncologische behandeling ondergaan, dit beperkt de belasting voor patiënten.

Voordeel en risico beoordeling, groepsafhankelijkheid

Patienten zullen geen direct voordeel ondervinden van deelname aan de OLYMPOS cohort studie. Door deel te nemen dragen patienten bij aan de (klinische en wetenschappelijke) kennis omtrent deze behandeling, en de factoren die mogelijk gerelateerd zijn met klinische uitkomsten, waaronder lokale controle, kwaliteit van leven en overleving. Dit leidt in de toekomst hopelijk tot een meer gepersonaliseerde oncologische behandeling voor toekomstige patienten. Risico's die geassocieerd zijn met deelname aan de OLYMPOS cohort studie zijn verwaarloosbaar aangezien het observationeel is.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100

Utrecht 3584 CX
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584 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)

- Wordt verwezen voor, of zal worden behandeld middels, stereotactische radiotherapie van een weke delen metastase met een andere lokalisatie dan hersenen of longen.
- Geeft toestemming (informed consent) voor tenminste het gebruik en opvragen van routinematig verzamelde medische gegevens voor onderzoeksdoeleinden (inclusief follow up onderzoeken in andere ziekenhuizen).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Leeftijd <18 jaar
- Wilsonbekwame patiënten

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 22-07-2018

Aantal proefpersonen: 700

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-03-2018

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-04-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-09-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-09-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-07-2020
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
CCMO	NL62804.041.17