

# PROTECT: on-line adaptieve protonentherapie voor cervixcarcinoom om de impact op morbiditeit en het immuunsysteem te verminderen.

Gepubliceerd: 24-11-2021 Laatste bijgewerkt: 28-04-2025

Primair eindpunt: - gemiddelde dosis in de pelviene botten (whole pelvic contour) en het volume van V15Gy van de darmen (bowelbag conform de EMBRACE definitie) tussen fotonen en protonen radiotherapie in de klinische praktijk. Secundaire eindpunt...

<b>Ethische beoordeling</b>	Goedgekeurd WMO
<b>Status</b>	Werving gestart
<b>Type aandoening</b>	Voortplantingsorgaanneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd, vrouwelijk
<b>Onderzoekstype</b>	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

## Samenvatting

### ID

NL-OMON51896

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

PROTECT

### Aandoening

- Voortplantingsorgaanneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd, vrouwelijk

### Synoniemen aandoening

baarmoederhalskanker, cervixcarcinoom

### Betreft onderzoek met

Mensen

### Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Leids Universitair Medisch Centrum

**Overige ondersteuning:** VARIAN - HPTC

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** beenmergsparend, cervixcarcinoom, protonen therapie, toxiciteit

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

De gemiddelde dosis in de pelvience botten (met gebruik van de whole pelvic contour) en het gemiddelde volume V15Gy van de darmen (met gebruik van de bowelbag conform de EMBRACE definitie).

### Secundaire uitkomstmaten

Vergelijk (IMRT/VMAT) fotonen met protonentherapie mbt:

- dosimetrische parameters (doelvolumes en risico organen)
- klinische uitkomsten (respons na 3 maanden, totale overleving, bekken en afstandsrecidief vrije overleving)
- kwaliteit van leven (EORTC QLQC30 and EORTC QLQCX24/EN24)
- veiligheid en tolerantie, graad  $\geq 2$  volgens NCI-CTCAE versie 5.0

Het effect bepalen van IMPT en IMRT/VMAT op het immuunsysteem en mogelijke verschillen, gemeten bij het aantal en functie van de circulerende leukocyten (myeloïde cellen en lymfocyten)

Evalueren van de beenmerg activiteit met gebruik van de MRI dixon sequentie

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Rationale:

De huidige standaard behandeling voor lokaal gevorderd cervixcarcinoom is

uitwendige bestraling gecombineerd met gelijktijdige chemotherapie (cisplatin) gevolgd door MRI geleide intracavitair/interstitieel brachytherapie. Deze behandeling is zeer effectief voor locoregionale controle. Omdat de meeste patiënten een goede lange termijn overleving hebben zullen deze patiënten ook geconfronteerd worden met de behandeling gerelateerde, lange termijn toxiciteit. Deze heeft een substantiële impact op verschillende domeinen van het leven (fysiek, seksueel functioneren, emotioneel, sociaal en economisch). Omdat de piekincidentie rond de 35-45 jaar is heeft dit een grote maatschappelijke impact.

Ernstige late toxiciteit (graad 3-4) welke medisch ingrijpen vereist (graad 3) en/of levensbedreigend kan zijn (graad 4), komt voor in 8-11% van de patiënten en betreft met name de gastro-intestinale en urogenitale tractus en minder vaak insufficiëntie fracturen van de pelviene botten in het bestraalde gebied. Bovendien kan het aantal en de werking van de circulerende leukocyten (myeloïde cellen en lymfocyten) verminderd worden door bestraling van het bekken. Dit kan de effectiviteit en de mogelijkheid van aanvullende chemotherapie of immunotherapie verminderen.

Radiotherapie-gerelateerde morbiditeit komt door dosis in de risico-organen en is zowel afhankelijk van de hoogte van de dosis als het volume dat bestraald wordt. Met protonentherapie (PT) kan de dosis in de risico-organen verder verlaagd worden door zeer gelokaliseerde dosis afgifte. De grootste vermindering in dosis zijn geobserveerd in de gebieden die een lage dosis bestraling krijgen, zoals de darmen en het beenmerg. Voor behandelingen waarbij zowel de pelviene als para-aortale lymfeklier gebieden meegenomen worden zijn de dosimetrische voordelen van protonentherapie nog groter.

Deze klinische studie zal de eerste prospectieve, vergelijkende studie zijn die direct adaptieve fotonen therapie (IMRT/VMAT) vergelijkt met adaptieve protonentherapie (IMPT) op zowel dosimetrische parameters als klinische uitkomsten. Alle deelnemende patiënten krijgen de huidige state-of-the-art behandeling voor lokaal gevorderd cervixcarcinoom (primaire chemoradiatie met concurrent cisplatin gevolgd door beeldgeleide adaptieve brachytherapie). Met dit design van de studie creëren we een homogene populatie waarin alleen het type uitwendige bestraling (IMRT/VMAT of IMPT) verschillend zal zijn. Een dergelijke studie geeft een enorme hoeveelheid aan informatie voor wat betreft de verschillen in effecten op dosis-volume parameters en zowel de korte als de lange termijn toxiciteit. Verder geeft het een unieke kans om de effecten van beide typen uitwendige bestraling op de lokale en systemische immuunrespons te beoordelen.

#### Hypothese:

I. Dagelijks adaptieve IMPT voor lokaal gevorderd cervixcarcinoom is klinisch haalbaar en is in staat de risico-organen significant meer te sparen vergeleken met fotonen bestraling middels IMRT/VMAT, bij een gelijke dekking van het doelvolumen.

II. Er zijn subgroepen patiënten met lokaal gevorderd cervixcarcinoom die een klinisch relevante vermindering van acute en late darm toxiciteit zullen hebben wanneer zij IMPT krijgen in plaats van IMRT/VMAT.

III. Met IMPT zal de onderdrukking van het aantal circulerende leukocyten (myeloïde cellen en lymfocyten) lager zijn vergeleken met IMRT/VMAT.

## **Doel van het onderzoek**

Primair eindpunt:

- gemiddelde dosis in de pelviene botten (whole pelvic contour) en het volume van V15Gy van de darmen (bowelbag conform de EMBRACE definitie) tussen fotonen en protonen radiotherapie in de klinische praktijk.

Secundaire eindpunt:

- Het vergelijken van (IMRT/VMAT) fotonen met protonen therapie (IMPT) met betrekking tot:

o Dosimetrische parameters (doelvolumes en risico organen)

o Klinische uitkomsten (respons na 3 maanden, overall survival, pelviene en afstands recidief vrije overleving)

o Kwaliteit van leven (EORTC QLQC30 en EORTC QLQCX24/EN24)

o Veiligheid & verdraagbaarheid, graad  $\geq 2$  toxiciteit volgens de NCI-CTCAE versie 5.0

- Bepalen van het effect van IMPT en IMRT/VMAT op het immuunsysteem en mogelijke verschillen, gemeten door het aantal en werking van de circulerende leukocyten (myeloïde cellen en lymfocyten).

- Evaluatie van de beenmerg activiteit met gebruik van de MRI Dixon sequentie.

## **Onderzoeksopzet**

Multicenter, prospectieve, klinische, niet-gerandomiseerde fase 2 studie die fotonen en protonen radiotherapie vergelijkt voor patiënten met lokaal gevorderd cervixcarcinoom die in opzet curatief worden behandeld met uitwendige radiotherapie (inclusief de pelviene +/- para-aortale lymfekliergebieden) met gelijktijdig chemotherapie.

## **Inschatting van belasting en risico**

De belasting van de patiënte zal beperkt worden tot twee extra bloedafnames (61.5mL; 8 en 12 weken na behandeling) en een extra tumor biopt ten tijde van de eerste brachytherapie als patiënte reeds onder narcose is. Aanvullende bloedafnames (54mL) voor immunomonitoring zullen toegevoegd worden aan de standaard lab afnames (7.5mL) op baseline, week 4 van behandeling, 4 weken en 12 maanden na behandeling. Het totale volume van de bloedafname bedraagt dan  $7.5\text{mL} + 54\text{mL} = 61.5\text{mL}$ . Een extra bloedafname kan discomfort of een hematoom veroorzaken. Het extra biopt wordt gedaan als patiënte reeds onder narcose of spinale anaesthesie is en kan, alhoewel zeldzaam, complicaties zoals bloeding en infectie veroorzaken. Verder zal een extra MRI sequentie (Dixon) worden toegevoegd aan de MRI op baseline, ten tijde van brachytherapie en 12 weken en

12 maanden na behandeling. De MRI op deze tijdstippen is onderdeel van de standaardbehandeling en zal door het toevoegen van deze sequentie ongeveer 5 minuten langer duren. Op 12 maanden na behandeling wordt niet altijd standaard een MRI verricht, maar in de praktijk gebeurt dit vrijwel altijd. Conform het EMBRACE protocol (waar zowel LUMC als EMC aan mee doen) is een MRI op 12 maanden na behandeling standaard follow up. In de dagelijks praktijk krijgen vrijwel alle patiënten een MRI, CT en/of PET-CT 12 maanden na behandeling. Een optionele tweede MRI (met alleen een Dixon sequentie) op baseline voorafgaand aan de start van de behandeling wordt aanbevolen maar is niet verplicht.

Patiënten die behandeld zullen met protonen bestraling worden in de tweede fase van de studie (nu nog geen onderdeel van deze aanvraag), hebben mogelijk langere reistijd naar het HPTC en zullen aldaar een extra intake gesprek krijgen. Ondanks dat we pas zullen doorgaan naar de tweede fase van de studie nadat de technische aspecten van de protonentherapie geoptimaliseerd en geïmplementeerd zijn, en protonentherapie al voor andere doelgebieden gebruikt wordt, is de behandeling met IMPT voor cervixcarcinoom niet eerder in het Holland PTC uitgevoerd.

Het invullen van kwaliteit van leven vragenlijsten kost ongeveer 10-15 minuten en wordt gevraagd op baseline, week 4 van de behandeling, einde behandeling en 3-6-9-12 maanden na behandeling. Indien patiënten ook aan de EMBRACE studie deelnemen (met dezelfde vragenlijst op dezelfde tijdstippen) kunnen zij op het informed consent formulier aangeven dat ze de vragenlijsten voor beide studies willen gebruiken.

## Contactpersonen

### Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2  
Leiden 2333 ZA  
NL

### Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2  
Leiden 2333 ZA  
NL

# Locaties

## Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

## Deelname eisen

### Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

### Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- histologisch bevestigd cervixcarcinoom (plaveiselcelcarcinoom, adenocarcinoom of adenosquameus carcnioom, HPV positief of negatief), met een indicatie voor curatieve behandeling met primaire chemoradiatie met concurrent cisplatin gevolgd door 3D image guided adaptive brachytherapie.
- indicatie voor het includeren van de iliaca communis of de iliaca communis en para-aortale lymfekliergebieden in het electieve klinische doelvolumen van de uitwendige bestraling.
- Geen afstandsmetastasen
- 18 jaar of ouder
- WHO 0-1
- adequaat systemische orgaan functie
- patient beschikbaar voor behandeling en follow up
- getekend informed consent

### Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- kleincellig carcinoom, melanoom of andere uitzonderlijke histologische subtypes van de cervix
- andere maligniteit in de voorgeschiedenis (uitgezonderd maligniteit waarvoor behandeling met curatieve intentie >5 jaar geleden en geen bekende actieve ziekte, adequaat behandelde huidkanker (niet melanoom) of lentigo maligna zonder aanwijzingen van ziekte).
- Overig ernstig onderliggend lijden zoals myocardinfarct, klinische tekenen van hartfalen of klinisch significant arritmieën.
- eerdere bestraling van buik en/of bekken
- actieve primaire immunodeficientie in het verleden

- actieve of doorgemaakte auto-immuun of inflammatoire ziekten (o.a. inflammatoire darmziekten [colitis, crohn])
- gebruik van immunosuppressiva op baseline
- contra-indicaties voor cisplatin (of carboplatin)
- contra-indicaties voor het gebruik van MRI

## Onderzoeksopzet

### Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

### Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	20-05-2022
Aantal proefpersonen:	30
Type:	Werkelijke startdatum

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-11-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
	metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-08-2022

Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)  
metc-ldd@lumc.nl

## 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	NL77911.058.21