

Een gerandomiseerde fase 3 studie naar stereotactische ablatieve radiotherapie voor de uitgebreide behandeling van 4-10 oligogemetastaseerde tumoren (SABR-COMET 10)

Gepubliceerd: 15-04-2022 Laatste bijgewerkt: 10-04-2024

Het is onduidelijk of patiënten met > 3 metastasen voordeel hebben van SABR in termen van OS, PFS en kwaliteit van leven. Het doel van deze gerandomiseerde studie is om het effect van SABR te evalueren, vergeleken met standaard zorg, op de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Metastasen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON52850

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

SABR-COMET 10

Aandoening

- Metastasen

Synoniemen aandoening

oligometastasen, uitzaaiingen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: London Health Sciences Center- Lawson Health Research Institute

Overige ondersteuning: persoonlijke gift aan hoofdonderzoeker dr Palma te Canada

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: oligometastasen, radiotherapie, SABR, SBRT

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire eindpunt

- Overall Survival

o gedefinieerd als tijd van randomisatie tot overlijden aan iedere oorzaak

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten:

- Progressie-vrije overleving

o tijd van randomisatie tot ziekteprogressie op iedere locatie of overlijden

- tijd tot de ontwikkeling van nieuwe metastasen

- kwaliteit van leven

o verkregen met de Functional Assessment of Cancer Therapy: General (FACT-G) en

de EQ-5D-5L vragenlijsten

- bijwerkingen

o verkregen via de National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC)

versie 4 voor elke orgaan dat behandeld is

translationele eindpunten

- evaluatie van immunologische predictoren van respons en langdurige overleving

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Oligometastasen zijn een beschrijving van ziekte waarbij de kanker buiten de primaire tumor verspreid is, maar nog niet uitgebreid gemetastaseerd is. In patiënten met oligogemetastaseerde ziekte, groeit het bewijs dat behandeling van alle zichtbare ziekte met een ablatieve behandeling (zoals chirurgie of stereotactische radiotherapie) de oncologische uitkomst kan verbeteren (inclusief OS en PFS).

In het verleden bestond de bewijslast om het oligometastase paradigma te ondersteunen uit single-arm, niet gerandomiseerde studies zonder controle groep. Een klassieke studie rapporteerde over > 5000 patiënten met longmetastasen van diverse type tumoren. In patiënten die een complete resectie ondergingen van de longmetastasen was de OS 36%, beter dan kon worden verwacht van een cohort patiënten met gemetastaseerde ziekte. Eveneens, na radiotherapie, een recent gepoolde analyse van 361 patiënten met oligometastasen die behandeld waren met bestraling, toonden een 3 jaars OS van 56%.

Het wordt gesuggereerd dat de lange termijn overlevens in patiënten met oligogemetastaseerde ziekte na ablatieve therapie met name veroorzaakt wordt door selectie van zeer fitte patiënten met langzaam groeiende tumoren, aangezien gerandomiseerde onderzoeken om het oligometastase paradigma te ondersteunen, ontbreken. Echter, recentelijk hebben 4 gerandomiseerde fase II studies bewijslast verzameld ter ondersteuning van de oligogemetastaseerde status. In twee van de vier gerandomiseerde onderzoeken werd onderzoek gedaan naar oligometastasen van NSCLC. In beide studies hadden patiënten een primaire long tumor en een gelimiteerd aantal metastasen (1-3 in de ene studie, 1-5 in de andere studie). Na initiële systemische behandeling werden patiënten gerandomiseerd tussen standaard palliatieve behandeling vs consolidatieve ablatieve behandeling voor alle locaties van ziekte. Beide studies werden vroegtijdig gestaakt gezien het bewijs van voordeel in de behandelgroep, de ablatieve behandeling gaf een 3-voudige verbetering van de PFS. Op basis van deze resultaten is de fase III NRG LU-002 geïnitieerd, welke de impact van consolidatieve ablatieve behandeling op OS gaat onderzoeken.

Een derde studie (EORTC 40004) onderzocht de impact van een ablatieve behandeling (RFA) in patiënten met levermetastasen van coloncarcinoom. In deze studie werden patiënten geïnccludeerd met een gecontroleerde primaire tumor en minder dan 10 levermetastasen, welke niet geresecteerd konden worden en zonder metastasen buiten de lever. De patiënten werden gerandomiseerd tussen systemische behandeling met of zonder RFA voor alle metastasen. Initieel leek er geen significant verschil te bestaan tussen OS in de twee armen, echter na

langdurige follow up (mediaan 9.7 jaar) bleek er een significante overleving op te treden, met een 8 jr OS van 36% in de RFA arm en 9% in de arm met systemische therapie.

De vierde studie (SABR-COMET) includeerde 99 patiënten met een gecontroleerde primaire tumor en tot vijf metastasen. Patiënten werden gerandomiseerd in een 1:2 ratio tussen standaard zorg en standaard zorg met SABR op alle metastasen. Het primaire eindpunt was OS en de studie maakte gebruik van een fase II screening design met een alfa van 0.20 om een initiële vergelijking tussen de armen te maken. Meer dan 90% van de geïnccludeerde patiënten had 1-3 metastasen. OS was 28 maanden voor de controle arm versus 41 maanden voor de behandelarm 2 ($p=0.09$), waarmee het primaire eindpunt van de studie gehaald werd. De PFS verdubbelde, van 6 maanden in de controle arm tot 12 maanden in de SABR groep ($p=0.001$). SABR werd goed verdragen, 29% van de patiënten had bijwerkingen graad 2 of hoger. In de groep behandelde patiënten ontstond in 4.5% behandelings-geïnduceerde graad 5 toxiciteit.

Een onbeantwoorde vraag is wat de precieze definitie is van oligometastasen, namelijk hoe veel metastasen kunnen ablatieve behandeling krijgen met voordeel voor de patiënt? Veel studies hebben oligometastasen gedefinieerd als 1-3 of 1-5 metastasen, echter sommigen houden bredere definities aan (EORTC 40004), waarbij tot 9 metastasen worden geaccepteerd. Bijvoorbeeld: een single arm fase II studie in NSCLC patiënten includeerden 24 patiënten met maximaal 6 metastasen (extracranieel) en behandelden de patiënten met SABR op alle laesies tegelijkertijd met erlotinib. De behandeling werd goed verdragen, met enkel 2 patiënten met graad 3 toxiciteit. Mediane OS was 20.4 maanden en de mediane PFS was 14.7 maanden. Een tweede studie includeerde NSCLC patiënten met maximaal 8 laesies, zo lang de laesies maar behandeld konden worden binnen de geaccepteerde dosis constraints.

Bij hersenmetastasen heeft recent niet gerandomiseerd onderzoek gesuggereerd dat patiënten baat kunnen hebben van SABR bij 4-10 metastasen. De prospectieve JLGK0901 studie behandelde 1194 patiënten met 1-10 metastasen, met een totaal volume van ≤ 15 mL, allen met SABR. Het betrof een non-inferioriteit studie met OS als primair eindpunt en het vergeleek patiënten met 5-10 laesies versus 2-4 metastasen. De mediane OS was in beiden groepen 10.8 mnd en derhalve niet-inferieur ($p<0.0001$). Behandeling werd goed verdragen, er bestond enkel 9% bijwerkingen in beide groepen. Een separate retrospectieve studie onderzocht SABR in patiënten met >10 hersenmetastasen (64% had eerder hersenbestraling gehad). De studie concludeerde dat radiotherapie veilig kon worden gegeven, zonder symptomatische necrose en 13% radiografische necrose.

De toxiciteit van SABR hangt mogelijk niet af van het aantal laesies maar meer van de doses op de gezonde omliggende organen. Voor seriële organen (ruggenmerg, bronchi, grote vaten) zal de vermindering van de maximum dosis ook de kans op bijwerkingen verminderen. Voor parallele organen (long, lever, nier) zal het risico op toxiciteit afhangen van het feit dat een kritisch volume van

het orgaan gespaard wordt van hoge dosis. Het typische kritische volume dat gespaard moet worden is ongeveer 1/3e van het orgaan. De COMET -10 studie heeft dosis constraints voor de seriële structuren (minimaliseren hoge dosis volumes), voor parallele structuren (garanderen van kritisch volume sparen) en de plannen zullen zeer conformeel gepland worden.

De toepassing van ablatieve behandelingen voor patienten met 4-10 metastasen lijkt veelvelovend op basis van de resultaten van de gerandomiseerde studies met 1-3 laesies en de single-arm studies waarin ablatie voor patienten met een hogere ziekte load wordt geëvalueerd. Het is waarschijnlijk dat als het aantal metastasen toeneemt de kans op verdere ontwikkeling van metastasen zal toenemen en het risico op bijwerkingen van SABR ook zal toenemen. Derhalve is het belangrijk om de SABR dosis te verlagen om de kans op bijwerkingen te verminderen, om pre-planning te doen alvorens patiënten te includeren en als SABR direct voorafgaande aan systemische therapie wordt gegeven om de kans op occulte micrometastasen aan te pakken.

Doel van het onderzoek

Het is onduidelijk of patiënten met > 3 metastasen voordeel hebben van SABR in termen van OS, PFS en kwaliteit van leven. Het doel van deze gerandomiseerde studie is om het effect van SABR te evalueren, vergeleken met standaard zorg, op de overall survival, oncologische uitkomsten en kwaliteit van leven in patienten met 4-10 metastasen en een gecontroleerde primaire tumor.

Onderzoeksopzet

Het betreft een fase III multicentra gerandomiseerde studie. Patienten worden gerandomiseerd in een 1:2 ratio tussen huidige standaard zorg (arm 1) versus standaard zorg + SABR op de zichtbare laesies (arm 2).

Patienten worden gestratificeerd op de 2 meest prognostische factoren: histologie (groep 1 prostaat, borst, nier; groep 2: alle anderen) en type van pre-gespecificeerd systemische therapie (groep 1: immuuntherapie/targeted therapy/hormonen; groep 2: chemotherapie; groep 3: observatie).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Standaard Arm (Arm 1) radiotherapie voor patienten in de standaard arm volgt de principes van palliatieve radiotherapie, met als doel de symptomen te verlichten of het voorkomen van complicaties. Geadviseerde doses zijn: 1 x 8 Gy, 5 x 4 Gy of 10 x 3 Gy. Patienten zouden geen SABR moeten krijgen in deze studiearm, tenzij er een duidelijk klinisch voordeel is om dit wel te doen (e.g. SABR voor een nieuwe hersenmeta als alle ziekte gecontroleerd is door systeem therapie). Systeemtherapie zal pre-gespecificeerd worden (chemotherapie, targeted therapie, hormoontherapie, immuuntherapie). Experimentele arm (Arm 2) SABR in arm 2 zal 3 principes volgen: • Minimaliseren van toxiciteit: de SABR doses in deze studie zijn lager dan de doses die gebruikt worden bij radicale behandeling. Normale weefsle tolerantie zullen niet

overschreden worden. Concurrent chemotherapie of targeted therapie op het moment van bestraling is niet toegestaan. • Minimaliseren van behandelduur: om vertraging in de voortgang tot systemische therapie te voorkomen, zal alle SABR worden gegeven gedurende 2 weken. • Pre-planning wordt verricht voorafgaande aan de inclusie. Om veiligheid te garanderen, krijgen alle patienten en pre-plan van de SABR behandeling voorafgaande aan inclusie. Als een patient pre-planning ondergaat, maar niet gerandomiseerd kan worden doordat er geen acceptabel plan gegenereerd kan worden, zal het instituut een kleine compensatie krijgen om de pre-planningskosten te dekken. De uitgangsinformatie van deze patienten worden opgeslagen.(i.e. the Eligibility Checklist and Baseline Form), maar ze worden niet gevolgd qua uitkomsten.

Inschatting van belasting en risico

Teneinde de veiligheid van de patient en de effectiviteit van de afgifte van de bestraling te garanderen, is een robuuste kwaliteits controle opgenomen. De volgende eisen worden gesteld bij iedere patient:

- Voorafgaande aan de behandeling moet het plan voor iedere patient met een groep worden beoordeeld (peer-reviewed) , ofwel door discussie bij een quality assurance (QA) ronde of door een andere radiotherapeut.
- alle bestralingsplannen moeten voldoen aan de geplande dosis levels voor gezonde organen (Appendix 1). Voorafgaande aan plan approval moet de dosis op ieder orgaan geverifieerd worden door de fysicus of de behandelend radiotherapeut.
- alle dosis afgifte voor IMRT plannen (inclusief arc-based behandelingen) moeten gecheckt worden voor behandeling door de fysicus staf.

Contactpersonen

Publiek

London Health Sciences Center- Lawson Health Research Institute

750 Base Line Road Suite 300
London, Ontario N6C 2R5
CA

Wetenschappelijk

London Health Sciences Center- Lawson Health Research Institute

750 Base Line Road Suite 300

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- 18 jr of ouder
- Bereid tot het tekenen van een informed consent
- Karnofsky performance score >60
- Levensverwachting >6 maanden
- Histologisch bevestigde maligniteit met metastasen op beeldvorming. Biopten van de metastasen is gewenst, maar niet verplicht.
- Restagering binnen 12 weken voorafgaande aan de randomisatie:
 - o Brein: CT of MRI voor tumoren met een verhoogde kans op hersenmetastasen. Alle patiënten met hersenmetastasen (bij inclusie of eerder behandeld) moeten een MRI ondergaan.
 - o Body: 18-FDG PET/CT imaging is aanbevolen, behoudens voor tumoren waarbij FDG opname niet te verwachten is (e.g. prostaat, RCC). PSMA-PET of choline-PET is aanbevolen voor prostaatcarcinoom. Indien PETCT niet beschikbaar is, of indien tumoren geen opname tonen voor een radiotracer, is CT nek/thorax/abdomen/bekken met een botscan vereist.
 - o Spine: MRI is vereist voor patiënten met vertebrale of spinale metastasen. De MRI moet het doelgebied in kaart brengen en minimaal een wervel erboven en eronder, maar hoeft niet verplicht een gehele wervelkolom in kaart te brengen, tenzij dit klinisch geïndiceerd is.
- Gecontroleerde primaire tumor
 - o gedefinieerd als: minimaal 3 maanden sinds de primaire tumor definitieve behandeling heeft gekregen, zonder tekenen van progressie van het primaire proces.

- Aantal metastasen 4-10
- Alle locaties van ziekte kunnen veilig behandeld worden op basis van het pre-plan

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Ernstige medische comorbiditeit welke radiotherapie uitsluit als behandeling. Bijvoorbeeld: interstitiele longziekten bij patiënten die thoracale radiotherapie behoeven, ziekte van Crohn bij patiënten met bestraling op het maag-darmkanaal, ulceratieve colitis waarbij de darmen radiotherapie zullen krijgen en connective tissue disease zoals lupus of sclerodermie.
- Bij patiënten met levermetastasen: matig/ernstig leverfalen (Child Pugh B of C)
- Substantieel overlap met eerder bestraald gebied. Eerdere radiotherapie in het algemeen is toegestaan, zo lang het samengestelde plan voldoet aan de dosis constraints. Voor patiënten die eerder bestraald zijn geweest, moet de biologische equivalente dosis berekend worden om de eerder gegeven dosis te vergelijken met de tolerantie dosis beschreven in Appendix 1. Al deze casuïstiek moet worden besproken met een van de studie PI's.
- Maligne pleurale effusie
- Onmogelijkheid om alle locaties van ziekte te behandelen
- Elke metastase > 5 cm in grootte. Bot metastasen groter dan 5 cm mogen worden geïnccludeerd als, naar de mening van een van de studie PIs, het veilig kan worden behandeld.
- Elke hersenmetastase > 3 cm in grootte of een totaal volume van hersenmetastasen van > 30 cc.
- Metastasen in de hersenstam
- Klinische of radiologische aanwijzingen voor myelumcompressie
- Dominante hersenmetastase welke chirurgische decompressie vereist
- Gemetastaseerde ziekte die een van de volgende locaties infiltreert: maag-darmkanaal (inclusief oesofagus, maag, dikke- of dunne darm), mesenteriale lymfeklieren, of huid
- Zwangere of lacterende vrouwen

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek: 3

Type: Interventie onderzoek

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	22-03-2023
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-04-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

NCT03721341

NL70693.029.19