

Fase III-studie ter beoordeling van de ***best beschikbare*** radiotherapie in vergelijking met de ***best beschikbare*** chirurgie (transorale chirurgie [trans-oral surgery, TOS]) bij patiënten met T1-T2, N0-N1 supraglottisch of orofaryngeaal celcarcinoom (oropharyngeal cell carcinoma) en T1, N0 hypofaryngeaal carcinoom.

Gepubliceerd: 24-04-2023 Laatste bijgewerkt: 24-08-2024

Het hoofddoel van de studie is het beoordelen en vergelijken van het door de patiënt gemelde slikvermogen in het eerste jaar na randomisatie naar ofwel intensiteitsgemoduleerde bestralingstherapie (Intensity-Modulated Radiation Therapy, IMRT) of...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON54095

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

EORTC-1420 "Best of Radiotherapie vs Best of chirurgie"

Aandoening

- Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne
- Hoofd en nek therapeutische verrichtingen

Synoniemen aandoening

hypopharynxcarcinoom, keelkanker, oropharynxcarcinoom, supraglottis carcinoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: European Organisation for Research in Treatment of Cancer (EORTC)

Overige ondersteuning: EORTC

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Oropharynxcarcinoom, Radiotherapie, supraglottis carcinoom en hypopharynxcarcinoom, Trans-orale chirurgie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primair eindpunt voor deze studie is de MDADI-score 12 maanden na randomisatie gemeld wordt door de patiënt.

- De MDADI-schaal bestaat uit 19 vragen verdeeld over drie thema*s op gebied van emoties (6 vragen), functionaliteit (5 vragen) en fysiek welbevinden (8 vragen). De totale score loopt van 20 (uiterst lage functionaliteit) tot 100 (hoge functionaliteit).
- De studie heeft een onderscheidingsvermogen om het behandelingsverschil te toetsen op het evaluatiemoment van 12 maanden.

Secundaire uitkomstmaten

Belangrijke secundaire eindpunten:

- Door de patiënt gerapporteerde MDADI na 4.5, 6 en 9 maanden

- Respons na studiebehandeling (gemeten 6 maanden na randomisatie)
- Hervalvrije overleving na complete respons (CR) zonder dat er sprake is geweest van recidief
- Lokale, regionale, locoregionale en tumorcontrole op afstand na CR
- Algemene, ziektespecifieke en event vrije overleving
- Tweede primaire tumor
- Functionele metingen en meting van HRQOL (PSS-HN, 100 ml sliktest, gebruik voedingssonde, EORTC QLQ-C30 en H&N43)

Andere secundaire eindpunten omvatten tot 5 jaar dezelfde evaluaties.

Klinische evaluatie, panendoscopie met biopsie indien geïndiceerd, beeldvormingsscan's 6 maanden na randomisatie en evaluatie van de MDT, worden in algemene zin uitgevoerd tijdens de behandelings- en opvolgingsperiodes om terugval of progressie te evalueren. In de studie naar de best beschikbare behandeling worden de methodes en het opvolgingsschema gebaseerd op de NCCN-richtlijnen van 2016.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Oropharyngeaal plaveiselcelcarcinoom (OPSCC) ontstaat in het zachte gehemelte, de amandelen, de tongbasis, de keelholte en de vallecula. De oropharynx is de achterste voortzetting van de mondholte die zich uitstrekt van het gehemelte superieur tot het niveau van het tongbeen inferieur. Het is onderverdeeld in:

- zijwand: palatine tonsil, tonsillaire fossae en pilaren
- voorwand: basis van tong en vallecula
- bovenwand: zacht gehemelte en huig
- achterste farynxwand

Het is een relatief zeldzame maligniteit met ongeveer 123.000 gevallen die elk jaar wereldwijd worden gediagnosticeerd en ongeveer 79.000 sterfgevallen. De

incidentie van OPSCC neemt snel toe, geassocieerd met stijgende incidentie van orale infectie met het humaan papillomavirus (HPV). Ongeacht de HPV-status heeft OPSCC in een vroeg stadium een 5-jaarsgemiddeld overlevingspercentage van meer dan 80%. De meeste patiënten met OPSCC in een vroeg stadium genezen meestal. Behandeling van OPSCC in een vroeg stadium kan met succes worden bereikt met primaire chirurgie, inclusief nekdissectie, zoals aangegeven, of met definitieve radiotherapie.

Verschillende retrospectieve studies hebben onafhankelijk van elkaar vergelijkbare oncologische resultaten van TOS laten zien in vergelijking met externe stralingsstraling. Deze onderzoeken zijn echter gebaseerd op historische gegevens die zijn beïnvloed door selectiebias, zelfs in gematchte cohortanalyse. Desalniettemin lijkt de ziektespecifieke overleving (DSS) steevast vergelijkbaar te zijn tussen de 2 behandelingsmodaliteiten. De meest recente meta-analyse van OPSCC in een vroeg stadium rapporteerde een 5-jarige DSS van 90,4% (95% betrouwbaarheidsinterval (BI): 85,6 - 95,2%) in de radiotherapiegroep en 89,6% (95% BI: 81,8 - 97,3%) in de groep voor trans-orale chirurgie (TOS) (Evidence Level Class IV). De kwaliteit van de onderzoeken was in beide groepen vergelijkbaar. Equivalente prognostische cijfers werden gerapporteerd in andere onderzoeken.

Bovendien is onlangs een literatuuroverzicht gepubliceerd waarin trans-orale robotchirurgie (TORS) wordt vergeleken met bestralingstherapie voor T1 en T2 OPSCC. De analyse die in deze studie werd uitgevoerd, suggereert dat TOS even effectief was als radiotherapie voor de behandeling van vroege OPSCC in termen van oncologische uitkomst (2-jaars totale overleving varieerde van 84% tot 96% voor Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT) en van 82 % tot 94% voor TORS).

Supra-glottische plaveiselcelkanker (SGSCC) is een tweede relatief zeldzame maligniteit. In tegenstelling tot OPSCC is het percentage HPV-positieve ziekte op deze locatie verwaarloosbaar. Volgens de huidige richtlijnen bestaat de behandeling voor een vroeg stadium (stadium I en III) uit ofwel alleen bestralingstherapie of chirurgie voor orgaanconservering met een vergelijkbaar oncologisch resultaat, variërend van 68% - 81% DSS na 5 jaar.

Ten slotte is ook hypofarynxkanker een zeer zeldzame ziekte. De huidige behandelrichtlijnen bevelen ofwel chirurgie ofwel bestraling aan voor T1- en T2 N0-kankers.

De huidige standaardbehandeling voor OPSCC en SGSCC in een vroeg stadium is daarom gebaseerd op chirurgie of radiotherapie, beide geassocieerd met vergelijkbare, hoge tumorbeheersingspercentages, maar met verschillende bijwerkingenprofielen en technische beperkingen. Radiotherapie en chirurgie worden momenteel dus als gelijkwaardig beschouwd op basis van vergelijkbare percentages kankerbestrijding, zodat de keuze van de behandeling centrumafhankelijk is.

Met de vorderingen op het gebied van hoofd-hals kanker zijn nieuwe strategieën ontwikkeld die een meer gerichte benadering mogelijk maken voor de genezing van OPSCC en SGSCC in een vroeg stadium. Deze technieken die parallel zijn ontwikkeld op het gebied van RT en chirurgie hebben geleid tot een significante vermindering van behandelingsgerelateerde morbiditeit, terwijl een uitstekende

oncologische controle behouden blijft. De keuze tussen deze twee behandelingsopties is over het algemeen gebaseerd op de ervaring die in elke instelling is opgedaan, maar niet op level 1 bewijs.

Doel van het onderzoek

Het hoofddoel van de studie is het beoordelen en vergelijken van het door de patiënt gemelde slikvermogen in het eerste jaar na randomisatie naar ofwel intensiteitsgemoduleerde bestralingstherapie (Intensity-Modulated Radiation Therapy, IMRT) of naar TOS bij patiënten met orofaryngeale (OPSCC) -, supraglottische plaveiselcelcarcinoom (SGSCC), en hypofaryngeale plaveiselcelcarcinoom (HPSCC) in een vroeg stadium.

Onderzoeksopzet

Dit is een open-label, door de onderzoeker ondernomen gerandomiseerde fase III-studie in meerdere centra ter beoordeling en vergelijking van het slikvermogen na chirurgie tegenover radiotherapie bij patiënten met plaveiselcelcarcinoom van de orofarynx, supraglottis en hypofarynx in vroeg stadium. Het multidisciplinaire team heeft een cruciale rol bij het op een uitgebalanceerde en systematische manier beoordelen van de geschiktheid van patiënten om geregistreerd te worden en om functionele en oncologische resultaten te evalueren in deze studie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten die in aanmerking komen zullen in een verhouding van 1: op 1 gerandomiseerd worden naar transorale chirurgie (TOS, groep 1) of naar intensiteitsgemoduleerde bestralingstherapie (IMRT, groep 2) .

Inschatting van belasting en risico

De huidige studie vergelijkt twee standaard behandelingen, waarbij met name door middel van vragenlijsten, een paar keer wat uitgebreider poliklinisch onderzoek de slikfunctie van patiënten wordt gemeten.

De controle frequentie ten opzichte van de reguleren oncologisch follow-up is niet tot nauwelijks hoger, dan de controles zoals die voorgesteld worden in de nationale richtlijn. Wel worden deelnemers gevraagd om vragenlijsten in te vullen, de absolute belasting hiervan is echter laag.

Hoewel de belasting voor de patiënten te overzien is, is de winst voor patiënten ook relatief beperkt. Er wordt geen verschil in overleving verwacht bijvoorbeeld. De vragenlijsten en de aanvullende onderzoeken concentreren zich op de slikfunctie. Waarbij bekend is dat slikken een grote invloed heeft op de kwaliteit van leven. Nauwkeurigere opvolging kan mogelijk leiden tot het eerder

vast stellen van een eventueel slik probleem. Wat het dan ook mogelijk maakt om daar mogelijk wat aan te doen.

Contactpersonen

Publiek

European Organisation for Research in Treatment of Cancer (EORTC)

Avenue E. Mounier 83, BTE 11
Brussels 1200
BE

Wetenschappelijk

European Organisation for Research in Treatment of Cancer (EORTC)

Avenue E. Mounier 83, BTE 11
Brussels 1200
BE

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)

- OPSCC in een van de volgende subzones:tongbasis, laterale farynxwand, tonsil, glosso-tonsillaire sulcus, vallecule of SGSCC in een of meer van de volgende subzones: epiglottis, ary-epiglottische plooï, valse stemband of HPSCC in een

of meer van de volgende subzones: laterale en mediale wand van de sinus piriformis (subzones worden gedefinieerd als lateraal (laterale farynxwand, tonsil, glosso-tonsillaire sulcus, laterale sinus piriformis) vs. centrale laesies (tongbasis, vallecula, alle supraglottische delen, de mediale wand van de sinus piriformis))

- TNM fase I-III (7e AJCC classificatie): T1 of T2, N0 of T1 of T2, N1 met één enkele lymfeknoop in de nek ≤ 3 cm , zonder radiografische tekenen van extracapsulaire verlenging (ECE), M0;
- TNM fase I voor HPSCC: T1, N0, M0.
- Beoordeling van patiënten binnen de 2 weken voorafgaand aan randomisatie door een multidisciplinair team (MDT), samengesteld uit minstens een KNO-/hoofd-halschirurg, oncoloog, radioloog, radiotherapeut en patholoog, die behandelingsnaïef zijn en geschikt voor ofwel TOS of IMRT op basis van:
 - o CT met contrastmiddel en/of MRI, uitgevoerd binnen 4 weken voorafgaand aan randomisatie
- Opmerking: Herhaal contrast-verbeterde CT en/of MRI of echografie (US) 1 week of minder voorafgaand aan randomisatie in geval van verdachte klieren <1 cm bij de initiële scan indien dit volgens de lokale praktijk vereist is
- o Panendoscopie met beoordeling van mogelijkheid tot transorale resectie.
- Peri-nodale infiltratie via CT-scan of MRI.; Leeftijd van 18 tot 70 voor SGSCC
- ECOG performancestatus ≤ 2 ;
- Beschikbaarheid van biologisch materiaal voor HPV/p16-testen voor OPSCC*s
- Studie-informatie en de informed consent werden besproken door de chirurg en radiotherapeut-oncoloog en ondertekend door de patiënt.
- Binnen 2 weken vóór de randomisatie:
- Basislijn MDADI-score beschikbaar;

- o Voldoende beenmergfunctie zoals aangetoond door een neutrofieltelling $> 1,5 \cdot 10^9/l$, bloedplaatjestelling $> 75 \cdot 10^9/l$, witte bloedcellen $\geq 3,0 \cdot 10^9/l$;
- o Protrombinetijd (PT) met een internationale genormaliseerde ratio (international normalized ratio, INR) $\leq 1,2$;
- o Gedeeltelijke tromboplastinetijd (PTT) $\leq 1,2$ maal de bovengrens van de normaalwaarde (Upper Limit of Normal, ULN).
- Vrouwen in de vruchtbare leeftijd (women of child bearing potential, WOCBP) moeten een negatieve zwangerschapstest op serum of urine hebben binnen 72 uur voorafgaand aan randomisatie.
- Patiënten in de vruchtbare leeftijd moeten gedurende 6 maanden veilige anticonceptie gebruiken, in het bijzonder wanneer zij tijdens de studie een bestralingsbehandeling zullen ondergaan. Een veilige anticonceptiemethode wordt gedefinieerd als een methode met een lage falingsgraad (d.w.z. minder dan 1% per jaar) indien deze consequent en correct wordt gebruikt.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen

(Exclusiecriteria)

Bij een behandeling voor plaveiselcelcarcinoom van hoofd en hals (chemotherapie of bestralingsbehandeling of moleculair gerichte therapie);

- Bij een maligniteit (met uitzondering van non-melanoma huidkanker, gelokaliseerde baarmoederhalskanker of gelokaliseerde en verondersteld genezen prostaatkanker) in de afgelopen 5 jaar
- In geval van kanker in relatie met de interne en/of externe halsslagader
- Bij uitbreiding van OPSCC over de middenlijn van de tongbasis
- Bij betrokkenheid van de arytenoïden in geval van SGSCC-infiltratie van de apex voor sinus piriformis in geval van HPSCC
- In geval van een reconstructie met een vrije of regionale lap (d.w.z. betrokkenheid van >50% van het palatum molle). Kanker vanuit het palatum molle of de posterieure farynxwand.

Vooraf bestaande dysfagie die geen verband houdt met de orofaryngeale kanker of diagnostische bipten

- Als gevolg van psychologische, cognitieve, familiale, sociologische of geografische omstandigheden die mogelijk de naleving van het studieprotocol, het invullen van door de patiënt gemelde metingen en het opvolgingsschema verstoren; deze omstandigheden moeten met de patiënt worden besproken vóór registratie in de studie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	14-06-2023
Aantal proefpersonen:	4
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-04-2023

Soort: Eerste indiening

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	ID
ClinicalTrials.gov	NCT02984410
CCMO	NL77741.029.21