

HERBERT II: externe radiotherapie gevolgd door hoge-dosis endorectale brachytherapie (HDRBT) bij oudere patiënten met rectumcarcinoom die niet geopereerd worden: een gerandomiseerde multicenter fase III studie

Gepubliceerd: 25-05-2020 Laatste bijgewerkt: 15-05-2024

Het beoordelen van de toegevoegde waarde van een brachytherapie boost als aanvulling op uitwendige bestraling in de oudere en kwetsbare endeldarmkanker patiënt.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON55855

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

HERBERT II

Aandoening

- Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG
- Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

endeldarmkanker, rectumcarcinoom

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum
Overige ondersteuning: KWF/Alpe d'Huizes 2013-6311

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Brachytherapie, Endeldarmkanker, Ouderen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Complete klinische respons op 26 weken na uitwendige bestraling voor de controlegroep en op 26 weken na de laatste brachytherapie fractie voor de interventiegroep.

Secundaire uitkomstmaten

- Acute en late toxiciteit (CTCAE v5.0)
- Health-related quality of life (HRQoL) en functionele status op 1 en 2 jaar na behandeling
- Duurzaamheid van de respons op 2 jaar na behandeling
- Overall survival op 2 jaar na behandeling

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De incidentie van endeldarmkanker bij de oudere patiënt neemt toe door screening en een steeds ouder wordende populatie. Hoewel TME chirurgie met of zonder preoperatieve radio(chemo)therapie wordt gezien als de standaardbehandeling van endeldarmkanker, neemt het risico op chirurgische complicaties en postoperatieve mortaliteit toe met toenemende leeftijd en bijkomende comorbiditeit. Postoperatieve complicaties komen voor in ongeveer

50% van de patiënten ouder dan 75 jaar en de postoperatieve mortaliteit na 1 maand in patiënten met een leeftijd tussen 75-95 jaar en een American Society of Anaesthesiology (ASA) classificatie van II-IV ligt tussen de 5.4%-28.0%. Dit resulteert in een algehele mortaliteit op 6 maanden na de operatie van 13.4% in patiënten in de leeftijdscategorie 75-85 jaar, die toeneemt tot bijna 30% in patiënten tussen de 85-95 jaar. Omdat patiënten die niet in aanmerking komen voor chirurgie vaak ook niet in aanmerking komen voor chemotherapie, wordt er regelmatig palliatieve radiotherapie aangeboden om symptomen te verminderen. Er zijn echter indicaties dat patiënten baat kunnen hebben bij een meer radicale radiotherapeutische behandeling.

Om lokale controle te bereiken met radiotherapie alleen dienen hoge doses te worden toegediend. Met de standaard doses die worden gebruikt bij uitwendige (chemo)radiotherapie (EBRT; 45-50 Gy) kan in ongeveer 16% van de patiënten een complete pathologische respons (pCR) geobserveerd worden. Dosis respons analyses laten zien dat doses tot wel 92 Gy (EQD2) nodig zijn om een pCR te bereiken in 50% van de patiënten. Om de dosis verder te kunnen escaleren zonder hierbij de dosistolerantie van het omliggende gezonde weefsel te overschrijden, kunnen er lokale boosts op de tumor worden gegeven met verschillende technieken. Het potentiële voordeel van het toedienen van intracavitair bestraling, door middel van contactbestraling dan wel endoluminale brachytherapie, ligt in het vermogen om een gelokaliseerde hoge dosis met een snel dosisverval aan de tumor te kunnen geven, waarmee het omliggende normale weefsel zo veel mogelijk gespaard blijft. Het combineren van uitwendige en inwendige bestraling om de kans op lokale controle te vergroten zonder hierbij overmatige toxiciteit te veroorzaken, lijkt hierdoor een aantrekkelijke optie.

Het missen van een standaard radiotherapeutisch behandelingschema voor medisch inoperabele endeldarmkanker patiënten heeft er toe geleid dat er in het LUMC een dosis escalatie studie naar deze combinatie is opgestart, de HERBERT studie. Het behandelingschema bestond uit 13 fracties van 3 Gy EBRT gevolgd door hoge dosis endoluminale brachytherapie 6 weken later. Brachytherapie werd gegeven in 3 fracties, met een startdosering van 3x5 Gy, toegediend op tumordiepte. De maximaal getolereerde dosis werd bereikt op 3x7 Gy, met klinische graad 3 proctitis als de dosis-limiterende factor. Klinische respons kon worden beoordeeld in 33 patiënten. In 7 (21%) van de 33 patiënten werd na EBRT klinische respons vastgesteld, terwijl nog eens 13 patiënten na brachytherapie een complete respons lieten zien. Dit resulteerde in 60% responders in totaal. In 5 patiënten met stabiele ziekte behaalde echter geen van allen klinische respons. Analyses lieten een langere overleving zien voor patiënten die wel klinische respons bereikten. Patiënt-gerapporteerde darmklachten namen duidelijk toe aan het einde van EBRT en twee weken na de brachytherapie boost. Acute graad 2 en 3 proctitis kwam voor in respectievelijk 68.4% en 13.2% van de patiënten, terwijl late toxiciteit in de vorm van graad 2 en ≥ 3 proctitis voorkwam in respectievelijk 52% en 36%. Endoscopische evaluatie van het bestraalde gebied liet met name erytheem en teleangiëctasieën zien. In drie patiënten werden duidelijke bloedingen of ulceraties van het

darmslijmvlies waargenomen. De meest ernstige toxiciteit werd 12-18 maanden na behandeling gezien.

Op basis van deze studie werd geconcludeerd dat definitieve radiotherapie als behandeling voor de oudere patiënt met endeldarmkanker kan leiden tot een goede tumorrespons, echter met een substantieel risico op toxiciteit. De potentiële voor- en nadelen en bijkomende risico's van een hoog gedoseerde brachytherapie boost als aanvullende behandeling na EBRT versus EBRT alleen dienen daarom verder geëvalueerd te worden.

Doel van het onderzoek

Het beoordelen van de toegevoegde waarde van een brachytherapie boost als aanvulling op uitwendige bestraling in de oudere en kwetsbare endeldarmkanker patiënt.

Onderzoeksopzet

In totaal zullen er 110 patiënten worden geïncludeerd die uitwendige bestraling van het mesorectum in 13 fracties van 3 Gy zullen ontvangen. Tien weken na de uitwendige bestraling zal responseevaluatie plaatsvinden middels MRI en flexibele endoscopie. Patiënten die progressieve ziekte laten zien zullen ondersteunende zorg ontvangen en uit de studie gaan. Alle andere patiënten worden gerandomiseerd tussen geen verdere behandeling of een aanvullende brachytherapie boost, bestaande uit 3 fracties van 7 Gy, die eenmaal per week gegeven worden. De eerste fractie van de brachytherapie dient binnen een interval van 11-15 weken na de uitwendige bestraling plaats te vinden.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Controlegroep EBRT (13x3 Gy) alleen versus interventiegroep EBRT + HDR-BT (13x3 Gy gevolgd door 3x7 Gy).

Inschatting van belasting en risico

In studieverband zullen geïncludeerde patiënten een aantal extra onderzoeken ondergaan. Voorafgaand aan de uitwendige bestraling zal er bij alle patiënten een recto-sigmoïdoscopie plaatsvinden waarbij referentiemarkers worden geplaatst om de grenzen van de tumor te markeren. De verwachte complicatierisico's van de endoscopie en het plaatsen van de markers zijn zeer beperkt. In eerdere studies naar transrectale of rectale plaatsing van markers wordt een zeer lage frequentie van pijn, bloedingen of infectieuze complicaties gerapporteerd. Er zijn vergelijkbare resultaten gevonden in de recente REMARK studie in het LUMC waarbij gouden referentiemarkers werden gebruikt. Het uitvoeren van de endoscopie en het plaatsen van de markers neemt ongeveer 30 minuten in beslag.

In deze studie zullen patiënten 3 extra multiparametrische MRI*s ondergaan. De herhaalde MRI*s veroorzaken een verwaarloosbaar extra risico voor de patiënt.

Patiënten in de interventiegroep zullen endoluminale brachytherapie ondergaan. De brachytherapie wordt toegediend met een flexibele applicator (Intracavitary Mold Applicator, Elekta, Veenendaal, Nederland) met een diameter van 2 centimeter, bestaande uit een centraal kanaal en 8 perifere katheters. Patiënten in deze studie zullen in zowel de controle- als de interventiegroep vragenlijsten invullen om ervaringen met beide behandelingen te kunnen vergelijken en de bereidheid om inwendige bestraling te ondergaan te kunnen vastleggen. De verwachte complicaties van de endoluminale brachytherapie zijn beperkt. In de HERBERT studie werd er echter 35% late toxiciteit graad 3 gedemonstreerd na het afronden van de behandeling. We verwachten daarentegen een toegenomen tumor controle in patiënten die brachytherapie ondergaan.

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)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Adenocarcinoom van het rectum
- WHO performance status 0-3
- Kwetsbare patiënten die niet in aanmerking komen voor chirurgie of chirurgie weigeren
- Tumoren met een voldoende groot lumen om positionering van de flexibele applicator mogelijk te maken
- Getekend informed consent voorafgaand aan de start van protocol specifieke procedures

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Betrokkenheid van extramesorectale (e.g. iliacale, laterale) pelvische lymfeklieren
- Duidelijke N2 ziekte zichtbaar op MRI
- M1 status
- Extensie van de tumor in het anale kanaal
- Tumor beslaat >2/3 van de circumferentie van het lumen
- Eerdere bestraling van het bekken
- Eerdere behandeling met chemotherapie
- Eerdere chirurgische behandeling van het rectum, uitgezonderd lokale excisie meer dan 3 maanden voor de start van EBRT
- Contra-indicaties voor het endoscopisch plaatsen van gouden referentiemarkers zoals coagulopathie (protrombinetijd <50% van referentie; partiele tromboplastinetijd > 50 seconden) of gebruikt van anticoagulantia (marcoumar, sintrom of nieuwe orale anticoagulantia) die niet gestopt kunnen worden.

Onderzoekopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	24-07-2021
Aantal proefpersonen:	110
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-05-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden) metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-08-2021
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

ID: 26642

Bron: NTR

Titel:

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL69261.058.19
Ander register	NL7795
OMON	NL-OMON26642