

Thermoradiotherapie voor lokaal gevorderde hoofd-hals kanker patiënten - een fase I dosis zoekende studie (TANCA-I)

Gepubliceerd: 12-03-2025 Laatste bijgewerkt: 04-04-2025

Hoofddoel: Om de aanbevolen phase II dosis (recommended phase II dose = RP2D) van thermoradiotherapie bij LA-HNSCC-patiënten te bepalen. Secundaire doelstelling(en): • Evalueren van de lokale controle, de ziektevrije overleving en de algehele...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON57336

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Thermoradiotherapie in hoofd hals kanker

Aandoening

- Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.

Synoniemen aandoening

Keelkanker, Strottenhoofd-kanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: financiering door Erasmus MC;Sensius BV en PPS toeslag (via KWF) ,Sensius BV

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: fase I trial, hoofd hals kanker, radiotherapie, thermotherapie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire doel van dit onderzoek is het identificeren van de aanbevolen fase II dosis (recommended phase II dose = RP2D) van thermoradiotherapie in het hoofd hals gebied.

De dosisbeperkende toxiciteit (DLT) van trismus zal objectief worden gescoord door de mondopening te meten met behulp van een schuifmaat volgens een gestandaardiseerd protocol. Kortom, patiënten wordt gevraagd hun mond zo ver mogelijk te openen en de afstand tussen de incisale randen van de 11 en 41 (of van de tandprothese) wordt gemeten. Wanneer patiënten edentate zijn en geen tandprothese dragen, wordt gebruik gemaakt van de alveolaire rand van de onderkaak en/of de bovenkaak (regio 11 en 41).

De mondopening zal worden gemeten bij aanvang, bij elke thermotherapiefractie en bij regelmatige follow-upmomenten (einde van de radiotherapie, 6, 12, 24 weken na de radiotherapie). Bovendien zullen de ernstige DLT's, zoals hierboven vermeld, op dezelfde tijdstippen nauwlettend in de gaten worden gehouden. Daarom moet de gegevensverzameling in het e-CRF te allen tijde actueel worden gehouden. Veiligheidsrapporten zullen tijdens het onderzoek elke twee maanden

worden geëvalueerd door de sponsor en PI.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire onderzoeksparameters/eindpunten

- Objectief responspercentage 3 maanden na thermoradiotherapie, gedefinieerd als radiologische respons op CT-scans of MRI met of zonder histopathologische bevestiging van resterende ziekte
- Werkzaamheid van TANCA-I in termen van in-field en nodale electieve veldtumorcontrole bij reguliere follow-up tot 2 jaar
- Bereikte doeltemperaturen bij geselecteerde patiënten
- Evaluatie van het functioneren en veiligheid van de HyperCollar3D

Andere studieparameters:

Voor het primaire eindpunt van deze studie zullen alle patiënten worden gevolgd tot 6 maanden nadat de laatste patiënt TANCA-I heeft voltooid. Dit zal resulteren in een gemiddelde follow-up van ongeveer 1 jaar. Deze follow-upperiode zal ook voldoende zijn voor de analyse van secundaire uitkomsten. Patiënten zullen vervolgens buiten de reikwijdte van dit onderzoek follow-up krijgen volgens de standaardzorg tot 5 jaar na de behandeling. De volgende parameters worden allemaal prospectief verzameld tijdens de routinematige follow-up van de klinische zorg en zullen retrospectief worden geëvalueerd:

- Door artsen gerapporteerde toxiciteit graad 3-5 volgens CTCAE v5.0.
- Progressievrije overleving (PFS), 3 jaar na het einde van de behandeling.
- Totale overleving (OS), 3 jaar na het einde van de behandeling

- Fouten, incidenten of prestatieproblemen van de HyperCollar3D tijdens behandelingen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De prognose van patiënten met stadium III en IV, het zogenaamde lokaal gevorderde (locally advanced =LA) hoofd-hals plaveiselcelcarcinoom (HNSCC) is over het algemeen slecht, met een totale vijfjaarsoverleving van slechts 50% [1, 2]. In Nederland bedraagt de totale incidentie van hoofd-halskanker ongeveer 3200 per jaar (Nederlandse Kankerregistratie). Stadium I en II HNSCC's worden behandeld met één enkele modaliteit bestaande uit chirurgie of radiotherapie (RT), terwijl stadium III en IV (LA-)HNSCC's bij voorkeur worden behandeld met een gecombineerde modaliteit (chirurgie, RT en/of chemotherapie). Dit komt door de bovengenoemde lage overlevingskansen die voor een groot deel afhankelijk zijn van het vermogen om lokale controle te bereiken over de primaire tumor en regionale lymfeklieren, dus de gebieden met macroscopische tumor [3, 4]. Thermotherapie heeft het potentieel om zich rechtstreeks te richten op de gebieden die risico lopen op lokaal falen, vanwege de gerichte behandeling van alle macroscopische tumorplaatsen.

Bij LA-HNSCC wordt RT over het algemeen toegepast met behulp van de simultane geïntegreerde boost-techniek (SIB), waarbij een RT-dosis van 54,25 Gy wordt toegediend aan gebieden met een hoog risico op microscopische tumorcellen en een dosis van 70 Gy aan de gebieden met een macroscopische tumor. Om de effectiviteit van de radiotherapiebehandeling te vergroten, vooral in de macroscopische tumorgebieden, worden cisplatine-chemotherapie of de epidermale groeifactorreceptor (EGFR)-remmer Cetuximab doorgaans toegevoegd aan de RT in LA-HNSCC [5, 6]. Bij patiënten ouder dan 70 jaar is de toevoeging van systemische therapie aan radiotherapie echter discutabel vanwege een gebrek aan werkzaamheid en verhoogde toxiciteit. Het aanvullende effect van cisplatine op de overleving wordt niet waargenomen bij patiënten ouder dan 70 jaar en er is een toename van 6% naar 15% in de afhankelijkheid van sondevoeding na 6 maanden door chemotherapie met cisplatine [5-7]. Door het ontbreken van een effectieve sensibilisator is de kankerspecifieke overleving bij oudere patiënten slechter vergeleken met jongere patiënten met een Hazard ratio van 1,53 (95% BI 1,04-2,25) [8]. Omdat RT alleen al leidt tot aanzienlijke toxiciteit bij oudere patiënten, is voor deze patiënten een nieuwe sensibilisator met een laag toxiciteitsprofiel nodig.

Thermotherapie, ook wel milde hyperthermie genoemd, is het verhogen van de weefseltemperatuur tot koortsachtige niveaus, tussen 40 en 44 graden Celsius.

Het is bewezen dat thermotherapie effectief is als radio-sensitisator en wordt vergoed als onderdeel van de routinematige klinische zorg voor patiënten met baarmoederhalskanker [9, 10]. Preklinisch bewijs suggereert dat thermotherapie direct cellen doodt die relatief resistent zijn tegen radio- of chemotherapie. Het remt het herstel van DNA-schade veroorzaakt door radio- of chemotherapie en verbetert de oxygenatie in het tumorgebied, waardoor het effect van RT wordt versterkt[11].

In een overzicht van 6 onderzoeken waarin thermotherapie als adjuvans bij RT bij HNSCC-patiënten werd gebruikt, verbeterde het complete responspercentage van 39,6% naar 62,5%, vergeleken met RT alleen [12]. Deze resultaten, hoewel veelbelovend, werden echter verkregen met behulp van zogenaamde oppervlakkige thermotherapietechnieken, waarbij verwarming slechts tot beperkte diepten mogelijk was [12]. Wij zijn van mening dat deze oppervlakkige technieken minder geschikt zijn voor HNSCC, omdat tumoren en lymfeklieren zich meestal dieper in de weefsels bevinden.

Daarom is op de afdeling radiotherapie van het Erasmus MC de HyperCollar3D ontwikkeld. Dit is een medisch apparaat dat voor het eerst deze zogenaamde diepe thermotherapie in het hoofd- en nekgebied mogelijk maakt, terwijl gevoelige structuren worden vermeden [13, 14]. Het apparaat is uitgerust met geavanceerde behandelplanningssoftware waarmee de arts het tumorgebied kan markeren en de energieverdeling kan voorspellen [15].

We hebben gerapporteerd over twee retrospectieve cohorten met behulp van de HyperCollar (27 patiënten) en het apparaat van de volgende generatie, de HyperCollar3D (22 patiënten). We gebruikten de apparaten om thermotherapie toe te passen in een compassievolle gebruiksindicatie; patiënten met een recidiverend of tweede primair HNSCC na eerdere RT in het hoofd-hals gebied [16, 17]. In dit laatste cohort hebben we met behulp van de Hypercollar3D een onverwachte incidentie van acute trismus (beperkte mondopening) maximale graad II waargenomen bij 4 van de 22 patiënten[17]. Met name na de eerste drie gevallen van trismus bij de eerste vijf patiënten werd de dosis voor het tumorgebied verlaagd, waarna bij slechts 1/17 patiënten een trismus werd waargenomen, wat duidt op een dosis-effectrelatie. Of het optreden van trismus of andere toxiciteit verband hield met de thermotherapie is niet bekend. Omdat de dosering van thermotherapie in het verleden empirisch was en de analyse post-hoc werd uitgevoerd, konden de dosis-effectrelaties niet op betrouwbare wijze worden bepaald. Bovendien is het ook onduidelijk of de toegepaste dosis bij deze recidiverende HNSCC-patiënten de optimale dosis zou zijn bij eerder onbehandelde, primaire HNSCC-patiënten.

We stappen nu af van een *laatste redmiddel/compassionate use*-behandeling in de setting van herbestraling naar de eerstelijnsbehandeling van primaire HNSCC-patiënten en daarom stellen we voor om een fase I-studie voor dosisbepaling uit te voeren. De redenen voor een dosisbepalingsonderzoek zijn 1.) om meer bewijs te verkrijgen van de veiligheid van thermoradiotherapie in het HN-gebied en 2.) om de hoogste dosis te vinden die aanvaardbaar is en niet leidt tot onaantoonbare acute en/of late bijwerkingen. Dit laatste is van

groot belang gezien de temperatuur-effectrelatie van thermotherapie, zoals duidelijk waargenomen op andere tumorplaatsen [10, 18].

Tot op heden was het niet mogelijk om de temperaturen in het verwarmde gebied te voorspellen vanwege onbekende tumor- en normale weefselbloedperfusie, die varieert tussen patiënten en tumoren. Invasieve meting van de temperatuur bij hoofd- en nektumoren is bijzonder moeilijk, vanwege het onvermogen om de primaire tumor in de keelholte of het strottenhoofd te bereiken en de risico's van complicaties zoals bloedingen en infecties. Daarom zal de dosering van thermotherapie in dit onderzoek niet gebaseerd zijn op gemeten of gemodelleerde temperaturen, maar in plaats daarvan op de geleverde energie, met een fysieke eenheid uitgedrukt in Joule/kilogram.

De dosisniveaus in ons onderzoek zijn geselecteerd op basis van eerdere gegevens van ons centrum en anderen. We houden hierbij rekening met de dosis om een **therapeutische temperatuurstijging in het doel te bereiken, evenals met de dosis waarbij toxiciteit werd waargenomen in de normale weefsels ([19, 20] en niet-gepubliceerde gegevens Erasmus MC). Omdat het primaire eindpunt van deze studie de aanbevolen phase II dosis (recommended phase II dose = RP2D) is, bestaande uit haalbaarheid en DLT, hebben we besloten onze dosisescalatie te baseren op de maximale dosis voor de normale weefsels. Omdat we eerder hebben waargenomen dat de maximale dosis voor de normale weefsels lineair gecorreleerd is met de dosis voor het doelwit (niet-gepubliceerde gegevens van het Erasmus MC), escaleren we op deze manier ook de dosis naar het doelwit op een lineaire manier.

Bij thermotherapie wordt een streef temperatuur van minimaal 40 graden Celsius als therapeutisch beschouwd. Hoewel de dosisescalatie gebaseerd is op de energie die in dit onderzoek wordt toegepast, streven we er wel naar om waar mogelijk de doeltemperatuur te bepalen. Met behulp van echografie is het veilig om een temperatuursonde in de nek in te brengen dichtbij een pathologisch vergrote lymfeklier (=doel). Om te bepalen of therapeutische temperaturen worden berei

Doel van het onderzoek

Hoofddoel:

Om de aanbevolen phase II dosis (recommended phase II dose = RP2D) van thermoradiotherapie bij LA-HNSCC-patiënten te bepalen.

Secundaire doelstelling(en):

- Evalueren van de lokale controle, de ziektevrije overleving en de algehele overleving van thermoradiotherapie.
- Doelmatige responsrate drie maanden na thermoradiotherapie, gedefinieerd als radiologische respons op CT-scans of MRI met of zonder histopathologische

bevestiging van residuele ziekte.

- Evalueren van de door de arts en de patiënt gerapporteerde uitkomstmaten over acute en late toxiciteit na thermoradiotherapie.
- Meten van de bereikte doeltemperaturen (bij geselecteerde patiënten)
- Het evalueren van de veiligheid en prestaties van de HyperCollar3D

Onderzoeksopzet

De veiligheid van de toevoeging van thermotherapie aan radiotherapie zal worden geëvalueerd in een fase I dosisbepalingsonderzoek. Per groep patiënten zal de dosis thermotherapie worden verhoogd en zullen de verdraagbaarheid en toxiciteit nauwlettend worden gevolgd. De dosisniveaus voor thermotherapie worden hieronder beschreven. Het primaire eindpunt van deze studie is de aanbevolen phase II dosis (recommended phase II dose = RP2D) van thermotherapie toegevoegd aan radiotherapie.

De RP2D wordt gedefinieerd als het dosisniveau onder het dosisniveau waarbij een van deze gebeurtenissen optreedt:

1. de incidentie van dosisbeperkende toxiciteit (DLT) trismus is niet hoger dan de uitgangswaarde bij radiotherapie monotherapie
2. elk optreden van ernstige DLT
3. de onhaalbaarheid om het dosisniveau toe te passen bedraagt **meer dan 33% (regels voor haalbaarheid/verdraagbaarheid worden beschreven in rubriek 4).

Grondgedachte van de DLT-definitie

In eerdere cohorten hebben we geen verhoogde late toxiciteit waargenomen anders dan trismus (beperkte mondopening) maximale graad II na thermoradiotherapie bij 4/22 patiënten. Daarom is trismus een potentiële toxiciteit die dosisbeperkend kan zijn. Uit een recent onderzoek van de groep van prof. Dijkstra (UMCG) rapporteerde over de incidentie van trismus zes maanden na de behandeling bij HNSSC-patiënten die werden behandeld met radiotherapie [19]. Trismus werd gedefinieerd als een mondopening van ≤ 35 mm, die potentieel alle CTCAE-gradaties omvatte, maar vooral graad I trismus (persoonlijke communicatie dr. Dijkstra). De incidentie van nieuwe trismus bij patiënten die vóór de behandeling geen trismus hadden, was 28% tot 6 maanden na de behandeling [20].

Daarom wordt de RP2D beschouwd als de dosis waarbij de incidentie van de DLT-trismus (gedefinieerd door een mondopening van ≤ 35 mm) tot 6 maanden maximaal 28% bedraagt. DLT's worden bewaakt met behulp van het hieronder beschreven TITE-BOIN-ontwerp.

Dosis-escalatieontwerp en DLT-trismus:

Een TITE-BOIN-ontwerp zal worden gebruikt om dosisesescalaties te begeleiden met

betrekking tot de DLT *trismus* zoals gedefinieerd door een mondopening van ≤ 35 mm tot 6 maanden. Er werd gebruik gemaakt van een Uniforme, niet-informatieve Prior voor het optreden van DLT (d.w.z. a priori is het even waarschijnlijk dat de huidige dosis onder, gelijk aan of boven de RP2D ligt). De doeltoxiciteitswaarschijnlijkheid, d.w.z. de toxiciteitswaarschijnlijkheid van de RP2D was gespecificeerd op 28%. Er werd een grenswaarschijnlijkheid van 0,95 gespecificeerd om een te giftige dosis voor de veiligheid te elimineren. Dit betekent dat een dosis wordt geëlimineerd als de posterieure waarschijnlijkheid dat de huidige dosis boven de RP2D ligt meer dan 95% is (deze waarde is de algemene aanbeveling in BOIN-ontwerpen). Er zijn 5 dosisniveaus gedefinieerd (zie paragraaf 4). Eerst zullen cohorten van drie patiënten worden behandeld op dosisniveau 1 en 2, omdat deze zeer veilig zijn gekozen, en daarna zullen cohorten van zes patiënten worden gebruikt.

Het eerste cohort van drie patiënten zal worden behandeld op dosisniveau 2 en daarna zullen cohorten van zes patiënten worden behandeld.

De escalatieregels voor de dosisniveaus 1 en 2 staan **vermeld in tabel 1 in het studieprotocol; bij deze dosisniveaus worden 3 patiënten per cohort behandeld:

De escalatieregels voor de dosisniveaus 3, 4 en 5 staan **vermeld in tabel 2 in het studieprotocol; bij deze dosisniveaus zullen 6 patiënten per cohort worden behandeld

Operationele kenmerken

De operationele kenmerken van het ontwerp na de eerste 6 patiënten werden onderzocht door middel van simulatie met behulp van de BOIN-software ontwikkeld door het MD Anderson Cancer Center, versie 1.1.0. Er werden zes scenario's onderzocht, die elk tot een andere echte RP2D behoorden. De simulatie werd gestart op dosisniveau 3 en er werd aangenomen dat er nog 24 patiënten zouden worden behandeld, waarbij de opbouw een Poisson-proces zou volgen met een frequentieparameter van 1 patiënt per maand. Uit de operationele kenmerken blijkt dat het ontwerp met grote waarschijnlijkheid de werkelijke RP2D, indien aanwezig, selecteert en meer patiënten toewijst aan de dosisniveaus waarbij de DLT-snelheid het dichtst bij de doelstelling van 0,28 ligt.

Naast trismus zoals geobjectiveerd door een mondopening van ≤ 35 mm tot 6 maanden, definiëren we de volgende toxiciteiten tot 6 maanden als ernstige DLT:

- Trismus graad III
- Graad IV mucositis
- Graad IV dermatitis
- Graad III of IV osteo- of wekedelennecrose
- Graad IV brandwond
- Graad IV tumorbloeding
- Graad IV laryngeaal oedeem

Deze ernstige DLT's zullen naar verwachting helemaal niet optreden: Daarom zal, zodra 1 enkele ernstige DLT (zoals hierboven gedefinieerd) wordt waargenomen, het dosisniveau onmiddellijk worden gesloten voor opname van nieuwe patiënten, ongeacht enige escalatieregels uit het TITE-BOIN-ontwerp. Deze regels worden alleen gebruikt voor trismus als gewone DLT (d.w.z. een mondopening van ≤ 35 mm, maar niet voor trismus graad II (=trismus waarvoor kleine hapjes, zacht voedsel of puree nodig is) of trismus graad III (trismus resulteert in het onvermogen om voldoende te hydrateren of voedsel oraal in te nemen).

In dit onderzoek in één centrum zullen de lokale datamanager en de lokale onderzoeker ervoor zorgen dat de onderzoeksdatabase (e-CRF) up-to-date blijft, zodat alle patiënten die zijn ingeschreven voor een bepaald dosisniveau (maximaal 11/12) op de hoogte zijn van de DLT op het moment waarop een nieuwe patiënt wordt opgenomen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Algemene beschrijving van onderzoeksbehandeling Voorbereiding behandeling: De voorbereidingen voor de thermotherapiebehandeling vinden plaats op de afdeling radiotherapie. Eerst wordt een geïndividualiseerd hoofdkussen en neusbrugfixatie gemaakt om het hoofd te kunnen fixeren, en tegelijkertijd zoveel mogelijk ruimte over te laten voor koeling van het hoofd. Er zal ook een geïndividualiseerde tandafdruk worden gemaakt, om de orale temperatuursonde op het slijmvlies van de wang te bevestigen. Vervolgens krijgt de patiënt in deze vaste positie een CT-scan. Vervolgens wordt de patiënt in de HyperCollar3D gepositioneerd om de optimale positionering in het apparaat te controleren en vast te leggen. Dit laatste is nodig voor een optimale behandelplanning. De gietstukken, CT-scans en voorbereiding op het apparaat worden allemaal op dezelfde dag uitgevoerd, maar vergen één extra ziekenhuisbezoek voor de patiënt. Vóór elke thermotherapiebehandeling wordt een thermometriesonde intra-oraal geplaatst met behulp van de bijtmal en worden thermometers op de huid van de nek en wangen geplaatst. De patiënt wordt in de Hypercollar3D-applicator geplaatst en de waterbolus wordt rond de nek en wangen gevuld. Tijdens elke thermotherapiebehandeling wordt de patiënt geïnstrueerd om elk onaangenaam gevoel, zoals een branderig gevoel, druk of pijn, te melden. Door de energietoevoer kortstondig (30 sec) uit te schakelen, wordt vastgesteld of de pijn door het stralingsvermogen is veroorzaakt. Als dit het geval is, worden de behandelinstellingen (fase en amplitude) en/of het toegepaste vermogen aangepast. Bij huidklachten kunnen waterkoelzakken worden toegepast. De behandeling omvat een opwarmtijd van ongeveer 15 minuten waarin de energie langzaam wordt verhoogd tot het maximale dosistempo. Daarna volgt een steady state fase van 60 minuten, waarin de energiedepositie op een constanter niveau wordt gehouden. Thermotherapie wordt wekelijks toegepast na de radiotherapiefractie, ongeveer binnen 2 uur. Bij aanvullende toestemming voor invasieve thermometrie zal tijdens één of twee van de thermotherapiesessies door een hoofd-halschirurg of interventieradioloog onder plaatselijke verdoving en echografie een katheter dichtbij een pathologische lymfeklier in de nek worden geplaatst (om te voorkomen dat er punctie van de halsslagader of halsader). Deze katheter wordt tijdens één of twee thermotherapiebehandelingen gebruikt voor invasieve thermometrie en wordt daarna direct verwijderd. Daarom zal de katheter alleen op zijn plaats zitten als de

patiënt in het ziekenhuis is. Dosisescalatie en haalbaarheidsregels Het primaire doelwit van de thermotherapiebehandeling is het bruto tumorvolume van de primaire tumor en eventuele pathologische lymfeklieren, vanaf nu het >doel< genoemd. De thermotherapiedosis wordt uitgedrukt als de Specific Absorption Rate (SAR), waarmee de afgegeven elektromagnetische energie aan het doelweefsel en aan gezonde weefsels wordt gekwantificeerd. Om de SAR voor het doel te optimaliseren en de SAR voor gezonde weefsels te minimaliseren, wordt de in-silico behandelplanning uitgevoerd op basis van de verkregen CT-scan in de behandelpositie. Vanuit dit thermotherapie behandelplan zijn de maximale SAR naar het doel en de maximale SAR naar gezonde weefsels (ook wel SAR hotspot genoemd) belangrijke parameters. Uit eerdere klinische thermotherapieplannen is gebleken dat de relatie tussen SAR in het doelwit en SAR-hotspot sterk geassocieerd is en lineair is. De verdraagbaarheid en waarschijnlijke toxiciteit houden meer verband met SAR voor gezonde weefsels dan met SAR voor het doelwit/de tumor. Daarom kiezen we de SAR-hotspot als dosisparameter waarmee we onze thermotherapiebehandelingen kunnen escaleren. De beoogde dosisniveaus zijn: 1. SAR voor normaal weefsel in het behandelplan= 40 W/kg 2. SAR voor normaal weefsel in het behandelplan= 75 W/kg 3. SAR voor normaal weefsel in het behandelplan= 100 W/kg 4. SAR voor normaal weefsel in het behandelplan= 125 W/kg 5. SAR voor normaal weefsel in het behandelplan= 150 W/kg Verdraagbaarheid van de onderzoeksbehandeling In geval van pijn of ongemak tijdens de thermotherapiebehandeling zal optimalisatie van het thermotherapie behandelplan real-time/online plaatsvinden, resulterend in vervanging van de maximale SAR naar een andere plaats binnen het normale weefsel. Om de SAR voor normaal weefsel te behouden, is optimalisatie alleen toegestaan >>als de geleverde energie aan normale weefsels als geheel behouden blijft. Als het behoud van de geleverde energie aan normale weefsels niet mogelijk is, is een maximale afname van 20 procent toegestaan, gedurende niet meer dan 10 van de 60 minuten tijdens de stabiele verwarming. Wanneer meer dan 20 procent vermogensreductie nodig is en/of wanneer 10 minuten met minder vermogen (tot 20 procent) worden overschreden, wordt de fractie niet haalbaar geacht om toe te passen. Als 2 of meer van de 4 thermotherapiefracties in het HYDRA-fractioneringsschema (20 fracties = 4 weken) of 3 of meer van de 7 thermotherapiefracties in het normaal gefractioneerde schema (7 weken/fracties voor niet-geaccelereerde en 6 weken/fracties voor geaccelereerde radiotherapie) niet worden toegepast vanwege onhaalbaarheid zoals hierboven gedefinieerd wordt dat dosisniveau voor die individuele patiënt niet haalbaar geacht.

Thermotherapiefracties die niet zijn toegepast vanwege logistieke en/of sociale redenen en/of medische redenen die geen verband houden met de onderzoeksbehandeling, zijn uitgesloten van deze regels. Als het niet haalbaar is om de beoogde dosis toe te passen bij >33% van de patiënten per dosisniveaugroep (2 van de 3 patiënten of 3 van de 6 patiënten of 5 van de 12 patiënten), wordt het beoogde dosisniveau als ondraaglijk beschouwd (zie paragraaf 2). Als een bepaald dosisniveau volgens de bovenstaande regels ondraaglijk blijkt te zijn, wordt een uitbreidingscohort van vorige dosis level gedaan met maximaal 3 patiënten voor dosisniveau 1 of 2 en maximaal 6 patiënten voor dosisniveau 3,4 of 5 tot maximaal 12 patiënten behandeld (binnen de limiet van maximaal 30 patiënten). Overigens wordt aan patiënten voor wie het dosisniveau onhaalbaar wordt geacht om de resterende thermotherapiefracties toe te passen, aangeboden om de resterende thermotherapiefracties af te werken met het vorige dosisniveau dat als haalbaar en draaglijk werd beschouwd.

Inschatting van belasting en risico

Patiënten met een lokaal gevorderd (LA)-HNSCC hebben een hoog risico op locoregionale recidieven na primaire radiotherapie en hebben daarom een indicatie voor radiosensibilisatie, meestal uitgevoerd met Cisplatin. Vanwege leeftijd en comorbiditeit kan Cisplatin niet bij alle patiënten worden toegepast. We selecteren deze patiënten voor ons onderzoek vanwege 1.) de noodzaak voor behandelingintensivering, terwijl 2.) er geen effectieve radiosensibilisator beschikbaar is.

Bekende acute bijwerkingen van thermotherapie op andere ziektesites zijn verhoogde vermoeidheid, lokale pijn en een kleine kans op een zelflimiterende brandwond. Bij salvage/re-irradiatie HNSCC-patiënten hebben we eerder thermotherapie toegepast in een compassionate use setting. We observeerden geen acute of late toxiciteiten die mogelijk aan de thermotherapie toegeschreven konden worden, behalve acute graad I-II trismus bij 4/22 patiënten. Voor de eerstelijnsbehandeling geloven we dat een dosis-vindingsstudie gerechtvaardigd is om twee redenen: 1.) om de veiligheid van thermoradiotherapie in het hoofd- en halsgebied te bewijzen en 2.) om de hoogste dosis te vinden die verdragen wordt en geen verhoogde acute en late toxiciteit veroorzaakt in vergelijking met alleen radiotherapie.

Dit laatste is belangrijk, aangezien er voor thermotherapie op andere tumorlokaties een duidelijke dosis/temperatuur-effectrelatie is gerapporteerd. Het waarborgen van de klinische veiligheid en het kennen van de maximaal verdraagbare dosis van thermotherapie zijn beide cruciale factoren, gezien een mogelijke toekomstige fase II-studie -niet in dit protocol- om de effectiviteit van thermoradiotherapie bij HNSCC-patiënten verder te verkennen.

Samenvattend, we zullen een fase I dosis-zoekende studie uitvoeren van thermoradiotherapie bij HNSCC-patiënten die in aanmerking komen voor eerstelijns radiotherapiebehandeling. Patiënten die thermoradiotherapie ondergaan in deze studie zouden een potentieel voordeel kunnen hebben, aangezien ze mogelijk een hogere kans op tumorcontrole ervaren in vergelijking met alleen radiotherapie.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. Molewaterplein 40
Rotterdam 3015 GD
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. Molewaterplein 40
Rotterdam 3015 GD
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)

- Leeftijd ≥ 18 years
- WHO 0-1
- Mondopening ≥ 40 mm voor vrouwen and ≥ 45 mm voor mannen vooraf aan de behandeling
- Plaveiselcelcarcinoom van de mondholte, oropharynx, hypopharynx en larynx, cytologisch/ histologisch bewezen
- Lokaal gevorderde ziekte (stage III-IV)
- In opzet curatieve behandeling met radiotherapie in de primaire setting met een contra-indicatie voor systemische adjuvante behandeling
- In staat zijn om de benodigheden van het onderzoek te begrijpen en schriftelijk geïnformeerde toestemming te verlenen, te bepalen door behandelend arts

- Schriftelijk geïnformeerde toestemming

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Patient voorgaand behandeld met radiotherapie met overlap met huidige behandelvolume
- Elke aandoening of omstandigheid die de compliance met studieprotocol en vervolgafspraken negatief kan beïnvloeden
- De patient heeft een pacemaker of geclusterde metalen markers (met een totale lengte >2 cm of metale markers in direct contact)
- De tumor ligt caudaal van een tracheostoma (dit zorgt ervoor dat de microgolven niet in de tumor kunnen dringen)
- Anatomie van de schouders zorgt ervoor dat de applicator niet goed geplaatst kan worden.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving nog niet gestart

(Verwachte) startdatum: 01-02-2025

Aantal proefpersonen: 30

Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam: HyperCollar3D

Registratie:

Geen registratie

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum:

12-03-2025

Soort:

Eerste indiening

Toetsingscommissie:

METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam
(Rotterdam)

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	NCT06761937
CCMO	NL84322.078.24