

Gerandomiseerd fase III onderzoek naar de waarde van een individueel moleculair risicoprofiel om behandeling na operatie voor vroeg stadium baarmoederkanker (endometriumcarcinoom) te bepalen: PORTEC-4a

Gepubliceerd: 10-05-2016 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

Onderzoeken of individuele 'behandeling op maat' op basis van het moleculaire risico profiel het aantal vrouwen dat onnodig inwendige bestraling krijgt (sterk) verlaagt bij vergelijkbare locale controle en. recidievrije overleving ten...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Voortplantingsorgaanneoplasma maligne en niet-gespecificeerd, vrouwelijk
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON54837

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PORTEC-4a

Aandoening

- Voortplantingsorgaanneoplasma maligne en niet-gespecificeerd, vrouwelijk

Synoniemen aandoening

Endometriumcarcinoom; baarmoederkanker

Betreft onderzoek met

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Subsidie voor datamanagement en trialcoördinatie van KWF kankerbestrijding (buitenlandse groepen zullen eigen subsidie voor lokaal datamanagement en coördinatie aanvragen)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: endometriumcarcinoom, moleculair risicoprofiel, radiotherapie, vaginale brachytherapie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair eindpunt:

Vaginaal recidief

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

Bijwerkingen en door patient gerapporteerde symptomen en

gezondheids-gerelateerde kwaliteit van leven;

recidief-vrije overleving en overall overleving;

recidief in het bekken of elders,

5-jaars vaginale controle (inclusief evt. recidiefbehandeling);

endometriumcarcinoom- gerelateerde zorgkosten.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Endometriumcarcinoom is de meest voorkomende gynaecologische kanker. Operatie (verwijdering van baarmoeder/eierstokken) is de standaard behandeling. In

studies (zoals de Nederlandse PORTEC-1 trial) is aangetoond dat postoperatieve radiotherapie (RT) de kans op lokaal recidief vermindert, zonder verschil in overleving. De meeste (75%) van de lokale recidieven treden op in de vaginatop, en kunnen dan alsnog worden behandeld met RT. Radiotherapie wordt daarom alleen gegeven aan patiënten met risicofactoren. De PORTEC-2 studie toonde dat inwendige bestraling (vaginale brachytherapie) zeer effectief is in voorkomen van tumorrecidief in de vagina, met minder bijwerkingen en betere kwaliteit van leven dan uitwendige RT. Echter, vaginale brachytherapie bij alle patiënten met risicofactoren is nog steeds overbehandeling, aangezien 85% geen lokaal recidief krijgt. In patient-preferentie onderzoek is gebleken dat vrouwen de voorkeur geven aan een behandeling om recidief te voorkomen, zeker als het een korte behandeling met weinig bijwerkingen betreft. Meer nauwkeurige, individuele risicoschatting zou teveel en te weinig behandeling kunnen voorkomen. In de afgelopen jaren is moleculair-genetische karakterisatie van endometriumcarcinoom verricht en zijn 4 groepen met verschillende afwijkingen met verschillend risico gevonden, die in onderzoek op weefsel van de PORTEC-1 en -2 deelnemers zijn bevestigd. Met deze en enkele andere gevalideerde moleculaire factoren en LVSI is een geïntegreerd moleculair risicoprofiel ontwikkeld waarmee een individuele risicoschatting en behandelingsadvies kan worden gegeven, om overbehandeling en onderbehandeling te voorkomen, met minder behandeling vergelijkbare uitkomsten te bereiken en doelmatig te benutten.

Doel van het onderzoek

Onderzoeken of individuele 'behandeling op maat' op basis van het moleculaire risico profiel het aantal vrouwen dat onnodig inwendige bestraling krijgt (sterk) verlaagt bij vergelijkbare locale controle en. recidiefvrije overleving ten opzichte van standaard behandeling met vaginale brachytherapie, en leidt tot minder overbehandeling, minder belasting en minder zorgkosten

Onderzoeksopzet

Gerandomiseerde fase III trial waarin 550 patiënten met endometrioid type endometriumcarcinoom met risicofactoren worden gerandomiseerd (1:2) tussen vaginale brachytherapie (standaard behandeling) of met moleculair risicoprofiel bepaald advies voor observatie (gunstige groep, ongeveer 55%), vaginale brachytherapie (gemiddeld risico, 40%) of uitwendige RT (minder gunstige groep, 5%), de experimentele arm.

Primair studie eindpunt is vaginaal recidief; secundaire eindpunten zijn bijwerkingen en kwaliteit van leven; recidief-vrije overleving en overall overleving, recidief in het bekken of elders, 5-jaars vaginale controle (inclusief evt. recidiefbehandeling), en endometriumcarcinoom- gerelateerde zorgkosten.

De eerste 50 patiënten worden in een pilot fase opgenomen om de logistieke

efficiëntie en patientacceptatie te bevestigen. Bij positief resultaat wordt de studie voortgezet tot een totaal van 550 evalueerbare patiënten (inclusief 22 reeds in de eerdere PORTEC4 opzet geïnccludeerde patiënten).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Randomisatie (1:2) tussen vaginale brachytherapie (standaard behandeling) of met moleculair risicoprofiel bepaald advies voor observatie (gunstige groep, ongeveer 55%), vaginale brachytherapie (gemiddeld risico, 40%) of uitwendige RT (minder gunstige groep, 5%), de experimentele behandeling.

Inschatting van belasting en risico

Belasting van de studie:

- onzekerheid bij beslissing over deelname, beter bewust zijn van de voor- en nadelen van de behandeling en risico's dan bij 'standaard' advies voor postoperatieve behandeling
 - psychische en praktische belasting van 3x naar ziekenhuis voor vaginale brachytherapie (poliklinische procedure, tijdsbesteding 1 uur bij eerste behandeling, 0.5 - 1 uur bij 2e en 3e behandeling) - dit is standaard arm en wordt ook gegeven bij geen deelname aan de studie
 - psychische belasting van de uitslag van 'gunstig', intermediair of 'ongunstig' risicoprofiel in de experimentele arm; voor de 'gunstige' groep (ongeveer 55%) enerzijds geruststellend dat het een 'gunstig' profiel betreft, anderzijds enige onzekerheid rond observatie, voelt als meer 'afwachten' zonder brachytherapie, ook als de recidiefkans heel laag is. Voor de 'intermediaire' risicogroep (ongeveer 40%) is de situatie en belasting als bij de standaard behandeling met vaginale brachytherapie. Voor de 'ongunstige' groep (ongeveer 5%) de belasting van de tegenvallende uitslag 'ongunstig', en de belasting van 5 weken lang dagelijkse uitwendige bestralingen met meer bijwerkingen voor darmen en blaas (vaker drang, kramperigheid, diarree) en vermoeidheid die minstens 1-2 weken na einde van de bestraling aanhouden.
 - geen extra risico's voor de overleving omdat deze in beide groepen gelijk zal zijn; streven is naar minder overbehandeling bij vergelijkbare overall resultaten
 - klein (3-5%) risico op bericht over mogelijk Lynch syndroom in beide groepen, met verwijzing naar klinisch geneticus voor informatie en verder onderzoek; hieraan gerelateerde psychische en praktische belasting maar ook mogelijk voordeel van tijdige informatie en screening.
 - invullen van kwaliteit-van-leven vragenlijsten in beide studie armen, het betreft hier standaard gevalideerde EORTC lijsten (QLQ C-30 core questionnaire, en EN24 module specifiek voor endometriumcarcinoom), aangevuld met 2 additionele vragen over seksuele activiteit (partner ja/nee en indien niet actief, reden). Duur invullen: 10-15 min.
- Ervaring met vragenlijsten in de eerdere PORTEC-studies toont dat patiënten dit doorgaans als positief ervaren, hun feedback is van waarde voor latere

behandeling, en dat de respons ook op termijn hoog blijft (70-80%)

De vragenlijsten worden voor en na de behandeling door de behandelend arts uitgedeeld, en INDIEN de patient hiervoor separate toestemming geeft en zelf een adresformulier invult, direct door het coördinerende centrum naar diens huisadres gestuurd na 6, 12, 24, 36 en 60 maanden en na 7 jaar. Bij elke vragenlijst die gestuurd wordt zit een brief waarbij wordt uitgelegd dat de patient kan afzien van invullen, en in dat geval wordt gevraagd de lijst blanco terug te sturen, zodat geen nieuwe lijsteri meer worden gestuurd.

De database met de adresformulieren wordt SEPARAAT van de overige trial database bewaard en alleen door een secretariele medewerker beheerd die geen relatie tot de rest van de studie heeft.

- Ziekenhuisbezoeken aan de radiotherapeut-oncoloog en gynaecoloog, controles en handelingen zoals algemeen lichamelijk onderzoek en gynaecologisch onderzoek zijn hetzelfde als bij patienten die niet aan de studie deelnemen.

Contactpersonen

Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2300 RC
NL

Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2300 RC
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Volwassen patienten met histologisch bevestigd endometrioid type endometriumcarcinoom, met een van de volgende combinaties van stadium, graad, lymbaaninvasie (LVSI) en leeftijd:

1. Stadium IA, graad 3 (elke leeftijd, met of zonder LVSI)
2. Stadium IB, graad 1 of 2 en leeftijd >60 jaar
3. Stadium IB, graad 1-2 met LVSI
4. Stadium IB, graad 3 zonder LVSI
5. Stadium II (microscopisch), graad 1

Operatie bestaande uit abdominale of laparoscopische hysterectomie met bilaterale salpingo-oophorectomie, met of zonder lymfklierdissectie, lymfkliersampling of schildwachtklier procedure (wordt niet geadviseerd maar is wel toegestaan).

WHO-performance status 0-2 Schriftelijke toestemming

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Ieder ander stadium en type endometriumcarcinoom dan stadium I
2. Non-endometrioid type endometriumcarcinoom, zoals sereus of clear cell carcinoom (minstens 10% bij mixed types), ongedifferentieerd carcinoom, neuroendocrien carcinoom
3. Uterien sarcoom (inclusief carcinosarcoom)
4. Eerdere maligniteit (behalve non-melanoom type huidkanker) korter dan 5 jaar voorafgaand aan de huidige diagnose
5. Eerdere bestraling van het bekkengebied
6. Expected interval tussen de operatie en start van brachytherapie > 8 wk

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek: 3

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	10-06-2016
Aantal proefpersonen:	450
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-05-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-06-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-10-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-07-2020
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

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	NL56828.058.16
Ander register	NTR5841; ISRCTN11659025; NCT03469674