

Een prospectieve gerandomiseerde studie tussen gehypofractioneerde radiotherapie in 5 bestralingen met extra hoge dosis of standaardbehandeling met 20 bestralingen

Gepubliceerd: 14-03-2023 Laatst bijgewerkt: 06-04-2024

Met het Hypo-FLAME 3.0 onderzoek willen we aantonen dat het Hypo-FLAME schema effectiever is dan met de huidige standaard van 20 behandelingen, m.a.w. de kans verkleint dat de ziekte binnen vijf jaar terugkomt.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON56327

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Hypo-FLAME 3.0

Aandoening

- Voortplantingsorgaanneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd, mannelijk

Synoniemen aandoening

prostaatkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Overige ondersteuning: KWF & Kom op tegen Kanker (België)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: hypofractionering, prostaatkanker, radiotherapie, stereotactische radiotherapie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

5 jaars biochemisch recidief vrije overleving.

Secundaire uitkomstmaten

Acute and late GU and GI toxiciteit (CTCAE v5.0)

PROMS (patient reported outcome measures):

- International Prostate Symptom Score (IPSS) vragenlijst
- EORTC) QLQ-C30 vragenlijst
- EPIC-26 vragenlijst

Ziektevrije overleving

Metastase vrije overleving

Prostate kanker-specifieke overleving

Overall survival

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Uitwendige radiotherapie is één van de standaard behandelopties voor patiënten

met gelokaliseerd hoog-risico prostaatscarcinoom. Tot enkele jaren geleden waren dit lange behandelingschema's van 35-39 fracties. Verscheidene grote gerandomiseerde onderzoeken hebben laten zien dat een kortere serie behandelingen met gehypofractioneerde radiotherapie in fracties 2,5-3,4 Gy vergelijkbare uitkomsten geeft. Daarom is een behandeling met 20 bestralingen tot een dosis van 60-62 Gy (of vergelijkbaar schema) de huidige standaard. Aangemoedigd door het succes van hypofractioneren is de nieuwe trend het z.g. extreme hypofractioneren, ook wel stereotactische radiotherapie genoemd (SBRT). SBRT biedt enorme voordelen voor de patiënt, voor de belasting van bestralingsafdelingen en kosten van de gezondheidszorg. Het meest gebruikte schema voor prostaat SBRT is 5 fracties van 7 à 7,25 Gy. Voor het laag en gunstig intermediair risico prostaatscarcinoom zijn de uitkomsten na SBRT vergelijkbaar met die na standaard radiotherapie en zijn de bijwerkingen acceptabel. Daarom wordt SBRT voor het laag en gunstig intermediair (IM) risico prostaatscarcinoom internationaal geaccepteerd als alternatief. Voor het ongunstig IM en hoog risico (HR) prostaatscarcinoom is de waarde van SBRT echter nog niet bewezen.

Recent hebben we in de FLAME trial aangetoond dat bij overwegend HR prostaatkanker patiënten focale dosis escalatie met conventioneel gefractioneerde radiotherapie (35 fracties) met een boost op de tumor tot 95 Gy de kans verkleint dat de kans dat de ziekte binnen vijf jaar terugkomt, dit zonder extra bijwerkingen. Maar gezien de vele voordelen van hypofractionering voor zowel patiënt als bestralingsafdelingen wordt het FLAME schema met 35 behandelingen niet overgenomen als nieuwe standaard.

Voor gehypofractioneerde radiotherapie is (focale) dosis escalatie nog niet uitgezocht. Als vervolg op de FLAME-trial hebben we de Hypo-FLAME en Hypo-FLAME 2.0 trials gedaan. In de Hypo-FLAME trials is SBRT in 5 fracties gecombineerd met de FLAME techniek, nl focale isotoxische dosis escalatie tot 50 Gy bij voornamelijk hoog risico prostaat patiënten. In de fase II Hypo-FLAME trial zijn 100 patiënten behandeld met SBRT in 5-wekelijkse fracties van 7 Gy op de prostaat tot 35 Gy, met een focale boost tot 50 Gy op de op MRI zichtbare tumor. Er werden niet meer bijwerkingen gevonden dan gerapporteerd na standaard SBRT zonder boost. In de hierop volgende fase II Hypo-FLAME 2.0 trial (124 patiënten) is vervolgens de behandeling verkort tot het meer gangbare 2 maal per week schema. Zoals verwacht leidde dit in vergelijking met het wekelijkse schema tot iets meer, maar alleszins acceptabele, acute toxiciteit (geen $\geq$ G3 toxiciteit), een verschil dat verdween na 90 dagen. Daarom kan het 2 maal per week SBRT Hypo-FLAME schema veilig worden toegepast.

Doel van het onderzoek

Met het Hypo-FLAME 3.0 onderzoek willen we aantonen dat het Hypo-FLAME schema effectiever is dan met de huidige standaard van 20 behandelingen, m.a.w. de kans verkleint dat de ziekte binnen vijf jaar terugkomt.

Onderzoeksopzet

Het betreft een multicentrisch gerandomiseerd fase III onderzoek, waarbij geloot wordt tussen SBRT 5 x 7Gy/10Gy (Hypo-FLAME, de studie arm) of 20 x 3,1 Gy (de standaard arm).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Radiotherapie

Inschatting van belasting en risico

Gezien de in de wetenschappelijke literatuur en op congressen gerapporteerde gunstige uitkomsten, de gunstige ervaringen in de Hypo-FLAME 1 en 2 trials en het uitgebreide Quality assurance en accreditatie programma dat onderdeel uitmaakt van de Hypo-FLAME 3.0 trial is de kans dat patiënten in de onderzoeksarm onacceptabel veel bijwerkingen ondervinden of een mindere uitkomst krijgen zeer gering.

De follow-up momenten in de trial vallen samen met de reguliere follow-up momenten en leveren dus geen extra belasting voor de patiënten op.

Contactpersonen

Publiek

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Plesmanlaan 121
AMSTERDAM 1066CX
NL

Wetenschappelijk

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Plesmanlaan 121
AMSTERDAM 1066CX
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)

- Mannen ≥ 18 jaar met histologisch bevestigd adenocarcinoom van de prostaat
- Geen lymfklier of afstand metastases N0M0.
- Tumor zichtbaar op mpMRI (PI-RADS v2 ≥ 4).
- Intermediair of hoog risico prostaatkarcinoom, gedefinieerd als minstens 1 van de volgende criteria:
 - Klinisch stadium cT2c-T3a (UICC TNM 8th edition)
 - Imaging stage T2c, T3a or T3b met ≤ 5 mm invasie van de vesicula seminalis op MRI
 - $\geq$ Gleason score 4+3, (ISUP Grade groups 3,4 or 5)
 - PSA ≥ 20 ng/mL
- World Health Organization (WHO) performance score ≤ 2
- International prostate symptoms score (IPSS score) < 15
- PSA ≤ 30 ng/mL
- Prostaat volume op MRI ≤ 90 cc
- Mogelijkheid om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven en bereidheid om terug te keren voor follow-up

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Eerdere radiotherapie op het bekken
- TURP (transurethale prostaat resectie) binnen 6 maanden van start van de behandeling
- On-line image guidance op basis van fiducial markers, CBCT of MRI volgens lokale richtlijnen is niet haalbaar . Voorbeelden: contraindicatie fiducial markers, vervorming MRI door heupprothesen
- Contra indicaties voor MRI volgens de lokale richtlijnen

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:	26-04-2023
Aantal proefpersonen:	352
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie:	Geen registratie
--------------	------------------

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-03-2023
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-10-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-03-2024
Soort:	Amendement

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	NCT05705921
CCMO	NL80431.041.22