

BMJ Open Towards Response ADaptive Radiotherapy for organ preservation for intermediate-risk rectal cancer (preRADAR): protocol of a phase I dose-escalation trial

Maaïke E Verweij ^{1,2}, Max D Tanaka,³ Chavelli M Kensen,³ Uulke A van der Heide,³ Corrie A M Marijnen,³ Tomas Janssen,³ Tineke Vijlbrief,³ Wilhelmina M U van Grevenstein,² Leon M G Moons,⁴ Miriam Koopman,⁵ Miangela M Lacle,⁶ Manon N G J A Braat,⁷ Myriam Chalabi,⁸ Monique Maas,⁹ Inge L Huibregtse,¹⁰ Petur Snaebjornsson,¹¹ Brechtje A Grotenhuis,¹² Remond Fijneman,¹¹ Esther Consten,^{13,14} Apollo Pronk,¹⁵ Anke B Smits,¹⁶ Joost T Heikens,¹⁷ Hidde Eijkelenkamp,¹ Sjoerd G Elias,¹⁸ Helena M Verkooijen,¹ Maartje M C Schoenmakers,¹ Gert J Meijer,¹ Martijn Intven,¹ Femke P Peters³

To cite: Verweij ME, Tanaka MD, Kensen CM, *et al*. Towards Response ADaptive Radiotherapy for organ preservation for intermediate-risk rectal cancer (preRADAR): protocol of a phase I dose-escalation trial. *BMJ Open* 2023;**13**:e065010. doi:10.1136/bmjopen-2022-065010

► Prepublication history and additional supplemental material for this paper are available online. To view these files, please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2022-065010>).

Received 23 May 2022
Accepted 07 May 2023



© Author(s) (or their employer(s)) 2023. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use. See rights and permissions. Published by BMJ.

For numbered affiliations see end of article.

Correspondence to

Maaïke E Verweij;
m.e.verweij-5@umcutrecht.nl

ABSTRACT

Introduction Organ preservation is associated with superior functional outcome and quality of life (QoL) compared with total mesorectal excision (TME) for rectal cancer. Only 10% of patients are eligible for organ preservation following short-course radiotherapy (SCRT, 25 Gy in five fractions) and a prolonged interval (4–8 weeks) to response evaluation. The organ preservation rate could potentially be increased by dose-escalated radiotherapy. Online adaptive magnetic resonance-guided radiotherapy (MRgRT) is anticipated to reduce radiation-induced toxicity and enable radiotherapy dose escalation. This trial aims to establish the maximum tolerated dose (MTD) of dose-escalated SCRT using online adaptive MRgRT.

Methods and analysis The preRADAR is a multicentre phase I trial with a 6+3 dose-escalation design. Patients with intermediate-risk rectal cancer (cT3c-d(MRF-)N1M0 or cT1-3(MRF-)N1M0) interested in organ preservation are eligible. Patients are treated with a radiotherapy boost of 2×5 Gy (level 0), 3×5 Gy (level 1), 4×5 Gy (level 2) or 5×5 Gy (level 3) on the gross tumour volume in the week following standard SCRT using online adaptive MRgRT. The trial starts on dose level 1. The primary endpoint is the MTD based on the incidence of dose-limiting toxicity (DLT) per dose level. DLT is a composite of maximum one in nine severe radiation-induced toxicities and maximum one in three severe postoperative complications, in patients treated with TME or local excision within 26 weeks following start of treatment. Secondary endpoints include the organ preservation rate, non-DLT, oncological outcomes, patient-reported QoL and functional outcomes up to 2 years following start of treatment. Imaging and laboratory biomarkers are explored for early response prediction.

STRENGTHS AND LIMITATIONS OF THIS STUDY

- ⇒ Dose-escalated short-course radiotherapy (SCRT) is expected to increase the probability of organ preservation compared with standard-dose SCRT.
- ⇒ The new technique of online adaptive magnetic resonance-guided radiotherapy is anticipated to reduce radiation-induced toxicity and enable dose-escalated SCRT.
- ⇒ Dose-escalated SCRT is administered as neoadjuvant monotherapy, since it has a favourable toxicity profile compared with chemoradiation and SCRT followed by systemic therapy.
- ⇒ The definition of dose-limiting toxicity (DLT) is based on what patients would 'trade off' for a higher probability of organ preservation.
- ⇒ Since late toxicity can occur for several years after radiotherapy, it cannot be included as DLT in this dose-finding trial.

Ethics and dissemination The trial protocol has been approved by the Medical Ethics Committee of the University Medical Centre Utrecht. The primary and secondary trial results will be published in international peer-reviewed journals.

Trial registration number WHO International Clinical Trials Registry (NL8997; <https://trialsearch.who.int>).

INTRODUCTION

Introduction of multimodal treatment consisting of neoadjuvant (chemo) radiotherapy and total mesorectal excision (TME) has improved oncological outcomes for patients with rectal cancer in the previous decades.^{1 2} Multimodal

treatment unfortunately is associated with long-term impaired quality of life (QoL) and bowel, urinary and sexual dysfunction.^{3,4} In recent years, organ preservation has become possible for patients with rectal cancer who reach a (near) clinical complete response (cCR) after neoadjuvant (chemo)radiotherapy: patients with minimal or no residual tumour on physical examination, endoscopy and MRI after neoadjuvant treatment can be managed by local excision (LE) and/or active surveillance instead of TME.⁵ When performed in appropriately selected patients, organ preservation has similar oncological outcomes as TME.⁶ Since the morbidity of TME is averted, including the formation of an ostomy, organ preservation is associated with superior QoL and functional outcome.^{7,8}

The majority of patients with rectal cancer would rather opt for organ preservation than TME.^{9,10} The chance of reaching a cCR and therewith eligibility for organ preservation depends on the neoadjuvant treatment schedule and the timing of response evaluation, among other clinical factors.^{11–13} The standard neoadjuvant treatment for intermediate-risk rectal cancer according to the Dutch guideline (cT3c-d(MRF)-N0M0 and cT1-3(MRF)-N1M0) is short-course radiotherapy (SCRT, 25 Gy in five fractions).¹⁴ After SCRT and an interval of 4–8 weeks, the complete response rate is approximately 10%.¹⁵ This rate is low compared with complete response rates of approximately 16% following chemoradiation (CRT, 50 Gy in 25 fractions with a chemosensitiser) for locally advanced rectal cancer (LARC), 28% following SCRT and neoadjuvant systemic therapy for LARC in the RAPIDO trial, 28% following CRT and neoadjuvant systemic therapy in the PRODIGE23 trial, and even 60% of organ preservation at 3 years following CRT and neoadjuvant systemic consolidation therapy in the OPRA trial.^{16–19}

Besides addition of systemic therapy, escalation of the irradiation dose could well be another viable strategy to render more patients eligible for organ preservation after SCRT. The positive relationship between irradiation dose and tumour response is well recognised.²⁰ Meta-analysis demonstrated that dose-escalated CRT (with a total dose of ≥ 54 Gy) is associated with a relatively high pooled pathological complete response rate of 24% in LARC.²¹ Dose-escalated SCRT has been investigated by only four trials (table 1).^{22–25} An important limiting factor for dose-escalating SCRT is the risk of radiation-induced toxicity.

Recently, online adaptive magnetic resonance-guided radiotherapy (MRgRT) on a magnetic resonance linear accelerator (MR-Linac) has been implemented in clinical care.^{26,27} In contrast to conventional radiotherapy, MRgRT allows for online visualisation of the tumour and surrounding organs at risk (OARs) on MRI during treatment and adaptation of the treatment plan to the current anatomy at each treatment fraction. This technique has unprecedented accuracy and lowers the dose to the healthy tissues.^{28–30} As a consequence, online adaptive MRgRT is anticipated to reduce radiation-induced toxicity and enable dose-escalated SCRT.

Table 1 Overview of previous studies on dose-escalated short-course radiotherapy (SCRT) for rectal cancer

Study	Design	Patients	Treatment	Acute radiation-induced toxicity	Postoperative complications	Tumour response	Comments
Guckenberger et al ²²	One-arm phase II, 2000–2007	cT2–T4N0–2M0–1 (n=118)	SCRT of total 29 Gy in two times a day fractions of 2.9 Gy followed by immediate TME and adjuvant chemotherapy if pathology UICC stage \geq II	Maximum grade 1	Any complication: 27/118 (23%) Reoperation: n=18/118 (15%) Postoperative mortality: n=4/118 (3%)	ypT1: n=8/118 (7%) ypN0: n=53/118 (45%)	
Bujko et al ²³	Semirandomised two-arm phase II, 2003–2010	cT1–3N0M0 and maximum tumour diameter \leq 4 cm (n=89)	SCRT plus 4 Gy boost (n=64) vs CRT of 50 Gy in 31 fractions plus 5 Gy boost with 5-FU and leucovorin (n=25) followed by LE; ypT2 or higher proceeded to TME	Grade 3: n=1/64 (2%) vs n=2/25 (8%)	Any complication following LE: n=12/64 (19%) vs n=8/25 (32%)	pCR*: n=23/64 (36%) vs n=16/25 (64%) ypT0–1: n=43/64 (67%) vs n=20/25 (80%)	Study was terminated early due to poor accrual. Patients with poor performance status were only eligible for SCRT arm. 17 patients (27%) did not receive the boost in the SCRT arm.
Faria et al ²⁴	One-arm phase II, 2008–2011	cT3–4N0–2 or cT2N0–2 (n=52)	SCRT with integrated boost up to a total of 30 Gy and TME at 8 weeks	Grade 3: n=4/52 (8%)	Reoperation: 1/52 (2%) Postoperative mortality: 1/52 (2%)	pCR: 5/52 (10%)	
Chakrabarti et al ²⁵	One-arm phase II, 2018–2019	UICC stage II–III (n=43)	SCRT of 30 Gy in 6 fractions and two cycles of CapOx followed by TME at 7 weeks	Grade 3–4: n=5/43 (12%)		pCR n=8/43 (18%)	

*Significant at $p < 0.05$.

CapOx, capecitabine and oxaliplatin; CRT, chemoradiation; cTNM, clinical tumour, nodal and metastasis stage; 5-FU, 5-fluorouracil-based chemotherapy; LE, local excision; pCR, pathological complete response; TME, total mesorectal excision; UICC, Union for International Cancer Control; ypTN, pathological tumour and nodal stage following neoadjuvant treatment.

Adequate patient selection for dose escalation is important, as some patients will experience radiation-induced toxicity and delay of surgery without the benefit of achieving a cCR. No biomarkers are currently clinically available for prediction of the response to radiotherapy. However, predictive value for the response to radiotherapy has been demonstrated for several biomarkers in blood, tissue, faeces and MRI.^{31–33} These biomarkers could potentially aid in response-based adaptation of the treatment plan. The current trial includes exploratory analyses of blood, faecal and tissue samples and (quantitative) MRI, in order to prepare for a response-adaptive dose-escalation strategy.

In conclusion, the rationale for the current trial is to offer patients with intermediate-risk rectal cancer a higher chance of organ preservation using dose-escalated, online adaptive MRgRT on an MR-Linac. We designed a phase I trial to determine the maximum tolerated dose (MTD) of dose-escalated SCRT. The MTD is based on the incidence of dose-limiting toxicity (DLT), that is, acute radiation-induced toxicity and postoperative complications. The MTD will be the recommended dose for a subsequent phase II trial that will evaluate the efficacy of dose-escalated SCRT on the organ preservation rate. Meanwhile, imaging and laboratory biomarkers are explored for early prediction of the response to radiotherapy. This trial is the first step towards Response ADaptive Radiotherapy for organ preservation for rectal cancer: the preRADAR trial.

METHODS AND ANALYSIS

Study design

The preRADAR trial is a phase I multicentre trial that follows the 6+3 dose-escalation design. The trial is conducted in the University Medical Centre (UMC) Utrecht and the Netherlands Cancer Institute-Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam, both in the Netherlands. A minimum of 6 and a maximum of 45 patients will be recruited. Participant enrolment has started in November 2021 and is expected to finish by February 2024. Follow-up for the primary endpoint is expected to finish by August 2024.

Objectives

The primary objective is to establish the MTD of dose-escalated SCRT in patients with intermediate-risk rectal cancer. Secondary objectives are to determine non-dose-limiting acute radiation-induced toxicity, the 30-day and 90-day postoperative complication rate, organ preservation rate at 6, 12 and 24 months, oncological outcomes at 24 months, patient-reported QoL and functional outcomes at 3, 6, 12, 18 and 24 months. Exploratory objective is to seek imaging and laboratory biomarkers that are predictive for the response to radiotherapy at an early stage of treatment.

Study population

Adult patients (≥ 18 years old) presenting to the participating centres with (1) biopsy-proven rectal

adenocarcinoma, (2) classified as intermediate risk according to the Dutch guideline (cT3c-d(MRF-)N0M0 or cT1-3(MRF-)N1M0 based on the American Joint Committee on Cancer eighth edition),¹⁴ (3) referred for neoadjuvant SCRT, (4) distal or midrectal tumour location: the upper border of the rectal tumour below the sigmoid take-off and lower border below the peritoneal fold,³⁴ (5) judged fit for multimodal treatment by multidisciplinary tumour board meeting and (6) interest in organ preservation are eligible.

Exclusion criteria are mucinous carcinoma or neuroendocrine neoplasms, indication for additional SCRT and TME following LE, recurrent tumour or regrowth after previous treatment, extramesorectal pathological lymph nodes, extramural venous invasion, planned systemic therapy, history of inflammatory bowel disease, prior pelvic radiotherapy, concurrent pregnancy, orthopaedic hip implants or absolute contraindication for MRI.

Patient inclusion

Eligible patients are identified during multidisciplinary tumour board meetings. Patients are informed about the preRADAR trial by their treating radiation-oncologist, in both an oral and a written manner (online supplemental file 1). Patients are free to accept or decline the intervention and have at least 3 days to consider their decision and sign the informed consent form. Trial participation includes consent to undergo the intervention and to participate in acute toxicity monitoring. Consent to collect blood, faeces, tumour tissue, additional MRI sequences, MRI sequences with intravenous contrast (ie, dynamic contrast-enhanced (DCE)-MRI) and filling out QoL questionnaires are optional. Additionally, patients are asked to share their medical data within the Prospective Dutch ColoRectal Cancer cohort (PLCRC) and the Multi-OutcoMe EvaluationN of radiation Therapy Using the MR-Linac (MOMENTUM) Study.^{35 36}

Treatment

The study treatment consists of a radiotherapy boost of 2×5 Gy (dose level 0), 3×5 Gy (dose level 1), 4×5 Gy (dose level 2) or 5×5 Gy (dose level 3) on the gross tumour volume (GTV) in the week following standard SCRT (table 2). SCRT is administered on the conventional elective volumes, consisting of the mesorectum, presacral lymph nodes and internal iliac lymph nodes.³⁷ Uniform planning target volume (PTV) margins of 4 mm are applied during SCRT, except for 6 mm in the ventral direction. The boost is delivered on the GTV consisting of the tumour and suspicious lymph nodes, if present. Lymph nodes are classified as suspicious if they are (1) ≥ 9 mm, (2) 5–9 mm and have two out of three malignant characteristics (irregular border, heterogeneous texture or round shape), (3) < 5 mm and have all three malignant characteristics (measurements are of the short axis diameter).¹⁴ During the boost fractions, a uniform PTV margin of 5 mm is applied. The bowel cavity, bowel loops, bladder, left and right femoral head, the vagina and lumbosacral

Table 2 Dose scheme and biological equivalent doses compared for the current standard of short-course radiotherapy and the dose levels of the preRADAR trial

	Dose scheme	Physical dose (Gy)	Tumour dose (EQD2 $\alpha/\beta=10$, Gy)	Normal tissue dose (EQD2 $\alpha/\beta=3$, Gy)
Current standard	5×5 Gy	25.00	31.25	40.00
Dose level 0	5×5 Gy+2×5 Gy boost	35.00	43.75	56.00
Dose level 1	5×5 Gy+3×5 Gy boost	40.00	50.00	64.00
Dose level 2	5×5 Gy+4×5 Gy boost	45.00	56.25	72.00
Dose level 3	5×5 Gy+5×5 Gy boost	50.00	62.50	80.00

plexus are considered OARs (constraints in online supplemental file 2). Delineation of the target volumes and OARs of both SCRT and the boost is performed on a three-dimensional T2-weighted MRI and administered with online adaptive MRgRT on a 1.5 Tesla MR-Linac.

The trial starts at dose level 1 (5×5 Gy+3×5 Gy boost). When, after the treatment of six patients, no radiation-induced DLT and less than one in three postoperative DLTs have occurred, the study progresses to the next dose level (see the Primary endpoint section and figure 1). When one in six radiation-induced DLTs and/or one in three postoperative DLTs has occurred, three additional patients are added to the current dose level and adverse events are reassessed accordingly. Whenever more than one radiation-induced DLT or more than one in three postoperative DLTs occurs, the trial is stopped and the previous dose level is considered the MTD. While awaiting the occurrence of DLT in six (or nine) patients of the current dose level, newly presenting eligible patients are included to the previous dose level. Dose level 0 has been added to the preRADAR trial so that patient inclusion

can continue while awaiting whether dose level 1 is safe. Since dose level 0 (5×5 Gy+2×5 Gy boost) has the same biological effective dose as chemoradiation, we consider it safe without testing. If less than one in six patients had radiation-induced DLT and less than three patients have been treated with TME, additional patients are added to the current dose level until at least three patients have been treated with TME.

Patients will not proceed to the boost if treatment-related grade ≥ 3 radiation-induced toxicity or signs of sacral plexopathy are present at the end of SCRT, nor when $\geq 80\%$ GTV coverage for the boost is not achievable due to nearby OARs. When a patient does not proceed to the boost, an additional patient is included to the current dose level.

Acute toxicity monitoring

Patients are consulted before the start of treatment (baseline), at end of SCRT (week 1), after the administration of the boost (week 2), at week 3, week 4, week 5 and every other week thereafter up to surgery or week 20

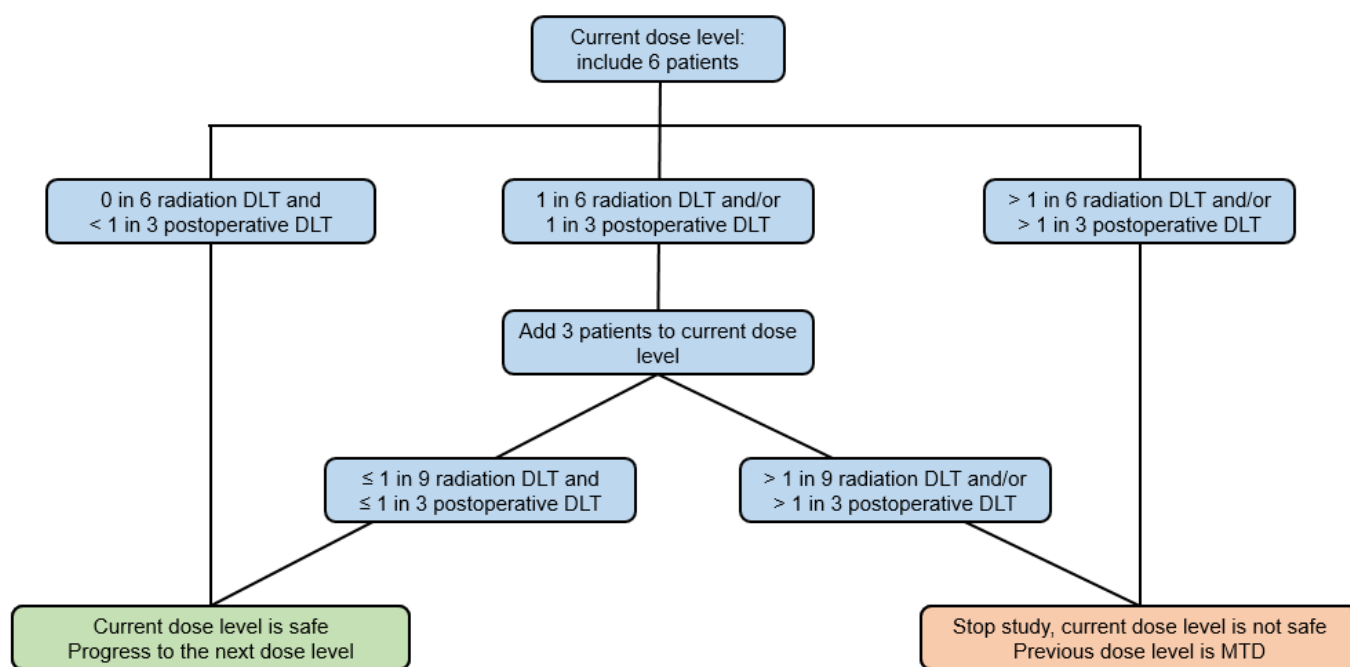


Figure 1 Study flow according to dose-limiting toxicity (DLT) per dose level in the 6+3 design. MTD, maximum tolerated dose.

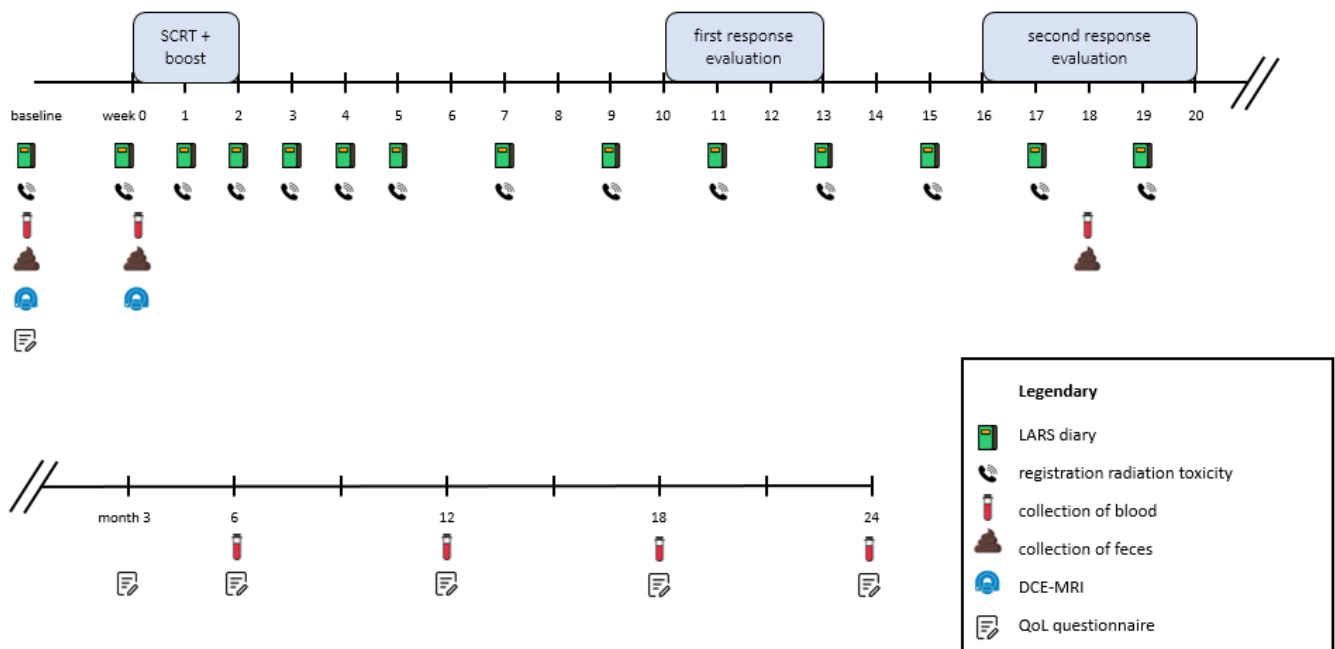


Figure 2 Patient timeline in the preRADAR trial. DCE-MRI, dynamic contrast-enhanced MRI; LARS, low anterior resection syndrome; QoL, quality of life; SCRT, short-course radiotherapy.

(figure 2). Toxicity is registered at each consultation for proctitis, rectal pain, rectal haemorrhage, non-infective cystitis, urinary obstruction, fatigue, radiation dermatitis and other non-prespecified toxicities according to the Common Toxicity Criteria for Adverse Events (CTCAE) V.5.0.³⁸ Simultaneously, patients are asked to fill out a low anterior resection syndrome (LARS) score questionnaire online or in a paper diary to monitor bowel function.³⁹

Response evaluation

The first response evaluation is performed at 11–13 weeks following the start of treatment, using T2-weighted MRI, diffusion-weighted imaging (DWI) and endoscopy. A poor response at the first response evaluation is defined as downsizing of less than 50% of the maximum diameter of the primary tumour, residual tumour of more than 2 cm and/or persistent suspicious lymph nodes. Poor responders at the first response evaluation are planned for TME. All other patients proceed to the second response evaluation at 16–20 weeks, using T2-weighted MRI, DWI and/or endoscopy. When patients show a poor response on MRI, they may not proceed to endoscopy to avert this more invasive examination. A near-complete response is defined as minimal residual tumour without any signs of residual pathological lymph nodes, amenable for LE (ycT1N0). Near-complete responders are offered LE followed by active surveillance, or TME in case of irradical resection or >ypT1. A complete response is defined as no signs of residual tumour. Complete responders enter active surveillance. All other patients (ie, patients with disease progression or a residual tumour not amenable for LE) are planned for TME. All patients treated with

active surveillance are asked to participate in the Dutch Watch & Wait registry.

Follow-up

Patients are followed up according to local practice. In the Netherlands, follow-up after TME commonly consists of clinical consultation and carcinoembryonic antigen (CEA) measurement every 3–6 months during the first 2 years after start of treatment and every 6–12 months for the 3 years thereafter. Thoracoabdominal CT is performed at 1 year after start of treatment and on indication thereafter. For patients treated with active surveillance, the follow-up scheme consists of endoscopy and MRI every 3 months during the first year, every 6 months during the second year and every 6–12 months during year 3–5 after start of treatment.

Primary endpoint

The primary endpoint is the MTD based on the incidence of DLT per dose level. A maximum of either one in nine severe acute radiation-induced toxicities or one in three severe postoperative complications per dose level is considered safe.

Severe acute radiation-induced toxicity is defined as:

- ▶ Treatment-related (online supplemental file 3) grade ≥ 4 radiation-induced toxicity according to the CTCAE V.5.0, occurring within 20 weeks after start of radiotherapy and before surgery.³⁸
- ▶ Treatment-related grade 3 radiation-induced toxicity persisting beyond 12 weeks after start of radiotherapy.
- ▶ Postponing of surgery >20 weeks after start of radiotherapy due to any grade of treatment-related toxicity,

in patients with an insufficient response at the first and/or second response evaluation.

- ▶ In case of grade 3–4 radiation-induced toxicity that was not prespecified, or grade 3 radiation-induced toxicity newly occurring between 12 and 20 weeks after start of radiotherapy, the trial management team will judge if this classifies as a DLT on a case-to-case basis.

Severe postoperative complications are defined as Clavien-Dindo grade 3b–4 complications occurring within 30 days postoperatively, in patients treated with TME or LE within 26 weeks following the start of treatment.⁴⁰

Secondary endpoints

The most important secondary endpoint is the organ preservation rate at 24 months, which is defined as an in situ rectum, no ostomy and no residual or recurrent locoregional disease.⁴¹ We chose this follow-up duration because 88% of local regrowths occur within the first 24 months of organ preservation.⁶ Other secondary endpoints include:

- ▶ Feasibility of delivery of the boost based on GTV coverage.
- ▶ Non-dose-limiting acute radiation-induced toxicity as measured by the CTCAE assessments and LARS diaries up to 20 weeks following the start of treatment or, if planned earlier, up to TME.^{38 39}
- ▶ Non-dose-limiting 30-day and 90-day complications according to Clavien-Dindo, length of hospital stay and hospital readmittance in patients treated with TME or LE within 26 weeks following the start of treatment.⁴⁰
- ▶ cCR and clinical near-complete response at the first and the second response evaluation.
- ▶ Tumour regression grade on pathology according to Mandard and type and radicality of surgery in patients treated with TME and LE within 26 weeks following the start of treatment.⁴²
- ▶ Type and radicality of salvage surgery in patients with a local regrowth during Watch & Wait up to 24 months.
- ▶ Overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) at 24 months.⁴³
- ▶ Late radiation-induced toxicity grade ≥ 3 according to CTCAE V.5.0 presenting after 90 days up to 24 months.
- ▶ Patient-reported QoL and functional outcome as measured by the European Organisation of Research and Treatment of Cancer Quality of life Core and ColoRectal specific Questionnaire, LARS score, the International Index of Erectile Function, Urinary Distress Inventory, Incontinence Impact Questionnaire and McCoy Female Sexuality Questionnaire at baseline and at 3, 6, 12, 18 and 24 months following the start of treatment.^{39 44–48}

Translational research

Blood and faeces are collected at baseline, after the second radiotherapy fraction and at the second response

evaluation. Blood is additionally collected at 6, 12, 18 and 24 months of follow-up. Blood is analysed for haematology, CEA, kidney function, albumin, C reactive protein, lactate dehydrogenase and circulating tumour DNA.^{31 32}

Faeces is analysed for the microbiome.³³ Tumour tissue is collected at diagnosis and at surgery. An MRI is routinely acquired pretreatment and additional sequences are acquired during idle time of each radiotherapy fraction. In some centres, an extra MRI scan is performed on an MR-Linac pretreatment and a DCE-MRI is performed pretreatment and after the second radiotherapy fraction. The specific methodology for the translational part of the preRADAR trial is yet to be determined.

Data management and analysis

Clinical data are collected from the medical files and captured in an electronic case report form in Castor EDC. Data management details are reported in a separate data management plan. Technical treatment data are collected within the MOMENTUM cohort.³⁶ Patient-reported outcomes (PROs) are collected within the PLCRC.³⁵ Human samples for translational research are stored at the Netherlands Cancer Institute.

The incidence of DLT will be calculated per dose level, excluding patients who did not proceed to the boost. Secondary toxicity outcomes are described in the same per-protocol population (ie, non-dose-limiting radiation-induced toxicity and postoperative complications, PROs and late radiation-induced toxicity). Secondary efficacy outcomes are described in the intention-to-treat population (ie, organ preservation rate, feasibility of the boost, tumour regression grade, salvage surgery, OS, DFS). Outcomes will be analysed using descriptive statistics, a mixed-effects model (for PROs) or Kaplan-Meier method (for time-to-event data). Data of this phase I trial might be reused for data analysis of the subsequent phase II trial.

Patient and public involvement

The Dutch patient federation for colorectal cancer (*Stichting Darmkanker*) was involved during the design phase of this trial. The definition of the primary outcome (DLT), the burden of the intervention and follow-up and the patient information leaflet were discussed with two patients. The patient federation officially declared their support for the current trial. They will remain involved during the evaluation of the results and designing the subsequent phase II trial. Patient information on the trial is displayed on the website (www.kanker.nl/trials).

Safety

A Trial Safety Committee has been appointed, consisting of an independent colorectal surgeon and radiation-oncologist per centre. They have the right to temporarily stop the trial if any non-prespecified safety issues are of concern. If a patient dies within 20 weeks following the start of treatment or within 30 days postoperatively (in patients treated with TME or LE in 26 weeks following the

start of treatment), the trial will be temporarily stopped to investigate if the event is related to the trial intervention.

Serious adverse events (SAEs) that occur within 20 weeks following the start of treatment or within 30 days postoperatively, in patients treated with TME or LE within 26 weeks following the start of treatment, will be reported within 7 days of first knowledge through an online form to the Medical Ethics Committee of the UMC Utrecht. SAEs that occur after this period will be reported in the same manner if the local principal investigator considers the event to be related to the intervention.

Ethics and dissemination

This trial is designed in accordance with the 18th version of the World Medical Association Declaration of Helsinki, Good Clinical Practice and the Dutch Law. The trial protocol has been approved by the Medical Ethics Committee of the UMC Utrecht in March 2021. The trial is registered at <https://www.trialregister.nl/> (trial number NL8997). To ensure adequate data collection and confirmation to the trial protocol, an external monitor of the Netherlands Comprehensive Cancer Organisation will audit the trial two times per year. The primary and secondary trial results will be published in international peer-reviewed journals. After consent of both participating centres, sharing of pseudonymised data with other researchers within the scope of the current project is possible.

DISCUSSION

The phase I preRADAR trial aims to establish the MTD of dose-escalated SCRT using online adaptive MRgRT in patients with intermediate-risk rectal cancer, following a 6+3 dose-escalation design. Patients are treated with a boost of 2×5 Gy, 3×5 Gy, 4×5 Gy or 5×5 Gy in the week following standard SCRT on an MR-Linac. Maximum one in nine severe acute radiation-induced toxicities and one in three severe postoperative complications are accepted for a dose level to be considered safe. The MTD will be the recommended dose for the subsequent phase II RADAR trial that will evaluate the efficacy of dose-escalated SCRT using online adaptive MRgRT on the organ preservation rate.

Dose-escalated SCRT is administered as neoadjuvant *monotherapy* in the preRADAR trial. SCRT is the standard neoadjuvant treatment for intermediate-risk rectal cancer in the Netherlands, since it is associated with similar survival and local recurrence rates as CRT, but significantly lower grade 3–4 acute toxicity rates (risk ratio=0.13, 95% CI (0.06, 0.28), $p<0.00001$).⁴⁹ The favourable toxicity profile of SCRT is also illustrated by two recent trials on organ preservation for early rectal cancer: SCRT in the TREC trial was associated with 15% grade ≥ 3 acute toxicity, while CRT in the CARTS trial came with 42% grade ≥ 3 toxicity.^{50 51} The two trials reported comparable organ preservation rates (64% vs 59%), although it should be acknowledged that the CARTS trial included

slightly bigger tumours. The earlier GRECCAR2 and ACOSOG Z6041 trials reported acute radiation-induced toxicity grade ≥ 3 rates of 20% and 39%, respectively, following CRT for organ preservation.^{52 53} Based on these numbers, CRT might be considered overtreatment for inducing a cCR in intermediate-risk rectal cancer.

Besides radiotherapy dose escalation, the addition of neoadjuvant systemic therapy to (chemo)radiotherapy has been shown to achieve high complete response rates in the RAPIDO, PRODIGE23 and OPRA trials.^{17–19} The study schedules came with 48%, 46% and 34% grade ≥ 3 toxicity, respectively.⁵⁴ The RAPIDO and PRODIGE23 trials demonstrated improved DFS compared with CRT only as neoadjuvant strategy for LARC, but no OS benefit (yet). In the Netherlands, rectal cancer is not treated with adjuvant systemic therapy because an OS benefit has never been demonstrated following adequate TME.⁵⁵ Since patients with intermediate-risk rectal cancer are at substantially lower risk of distant metastases than LARC, the toxicity of neoadjuvant systemic therapy may not outweigh the benefits for this patient group.⁵⁶ Dose-escalated SCRT might become a more *proportional* strategy for improving organ-sparing probability in patients with intermediate-risk rectal cancer.

The maximum incidence of DLT in the preRADAR trial was defined while thinking of the additional toxicity that patients would ‘trade off’ for averting TME. We believe that patients would accept mild-moderate complaints (grade 1–2) and transient, severe complaints that limit self-care (grade 3) in the weeks following radiotherapy as a ‘trade-off’ for a higher probability of organ preservation. However, long-lasting complaints that limit self-care (persisting grade 3) as well as severe complaints that warrant hospital admission and an acute intervention (grade 4) might outweigh the benefits of possibly omitting TME. We therefore defined DLT as acute radiation-induced toxicity grade 4, long-lasting grade 3 or the postponement of surgery >20 weeks due to any grade of radiation-induced toxicity. Based on the low toxicity rate of dose-escalated SCRT in previous studies (table 1), a 6+3 design was chosen over the classic 3+3 dose-escalation design, allowing a lower maximum incidence of radiation-induced DLT of one in nine patients instead of one in six. Furthermore, we deem it unacceptable if the intervention would significantly increase the probability of reoperation or intensive care unit admittance (Clavien-Dindo 3b–4) in patients who are treated with TME despite the study intervention. Based on an incidence of 10%–15% complications requiring reoperation following TME, plus a sampling error (that may be bigger if fewer patients are operated on), a dose level is considered safe when a maximum of one in three operated patients experiences postoperative complication grade 3b–4.^{57 58} This subjective measure for DLT was formulated in collaboration with patients.

A possible limitation might be that late radiation-induced toxicity is not included as a DLT. Radiation-induced toxicity may newly occur for several years after

treatment.⁵⁹ It is not feasible to include such long-term outcomes as DLT in a dose-finding trial. Studies in prostate and gynaecological cancer have shown acceptable levels of severe late radiation-induced toxicity with dosages of 80 Gy. The maximum biologically equivalent dose to late-responding healthy tissue (EQD2, $\alpha/\beta=3$ Gy) in the preRADAR therefore does not exceed 80 Gy (table 2).^{60–62}

The number of patients in the current phase I trial will not be sufficient to answer the explorative questions. For these purposes, data will be merged with the subsequent phase II trial and possibly other rectal cancer trials of participating institutes.

Author affiliations

¹Department of Radiation-Oncology, University Medical Centre Utrecht, Utrecht, The Netherlands

²Department of Surgery, University Medical Centre Utrecht, Utrecht, The Netherlands

³Department of Radiation-Oncology, Netherlands Cancer Institute, Amsterdam, The Netherlands

⁴Department of Gastroenterology, University Medical Centre Utrecht, Utrecht, The Netherlands

⁵Department of Medical Oncology, University Medical Centre Utrecht, Utrecht, The Netherlands

⁶Department of Pathology, University Medical Centre Utrecht, Utrecht, The Netherlands

⁷Department of Radiology, University Medical Centre Utrecht, Utrecht, The Netherlands

⁸Department of Medical Oncology, Netherlands Cancer Institute, Amsterdam, The Netherlands

⁹Department of Radiology, Netherlands Cancer Institute, Amsterdam, The Netherlands

¹⁰Department of Gastroenterology, Netherlands Cancer Institute, Amsterdam, The Netherlands

¹¹Department of Pathology, Netherlands Cancer Institute, Amsterdam, The Netherlands

¹²Department of Surgery, Netherlands Cancer Institute, Amsterdam, The Netherlands

¹³Department of Surgery, Meander Medical Centre, Amersfoort, The Netherlands

¹⁴Department of Surgery, University Medical Centre Groningen, Groningen, The Netherlands

¹⁵Department of Surgery, Diaconessenhuis Utrecht Zeist Doorn, Utrecht, The Netherlands

¹⁶Department of Surgery, Sint Antonius Hospital, Nieuwegein, The Netherlands

¹⁷Department of Surgery, Hospital Rivierenland, Tiel, The Netherlands

¹⁸Department of Epidemiology, Julius Center for Health Sciences and Primary Care, Utrecht, The Netherlands

Contributors MEV—conceptualisation, methodology, software (design of eCRF), investigation, data curation, writing (original draft), visualisation and project administration. MDT—investigation, resources, data curation, writing (reviewing and editing) and project administration. CMK—software (technique of intervention) and writing (reviewing and editing). UAvdH—software (technique of intervention) and writing (reviewing and editing). CAMM—methodology, software (technique of intervention), resources, supervision and funding acquisition. TJ—software (technique of intervention) and writing (reviewing and editing). TV—software (technique of intervention). WMUvG—methodology, resources and supervision. LMGM—resources. MK—resources and writing (reviewing and editing). MML—resources. MNGJAB—resources and writing (reviewing and editing). MC—resources. MM—resources and writing (reviewing and editing). ILH—resources and writing (reviewing and editing). PS—methodology, resources and writing (reviewing and editing). BAG—methodology, resources and writing (reviewing and editing). RF—methodology, resources and writing (reviewing and editing). EC—resources. AP—resources. ABS—resources. JTH—resources. HE—investigation, data curation, writing (reviewing and editing) and project administration. SGE—methodology and writing (reviewing and editing). HMV—conceptualisation, methodology, supervision and funding acquisition. MMCS—software (technique of

intervention). GJM—software (technique of intervention) and writing (reviewing and editing). MI—conceptualisation, methodology, software (technique of intervention), investigation, resources, writing (reviewing and editing), supervision and funding acquisition. FPP—conceptualisation, methodology, software (technique of intervention), investigation, resources, writing (reviewing and editing), supervision and funding acquisition.

Funding The authors have not declared a specific grant for this research from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

Competing interests The departments of radiotherapy of both the UMC Utrecht and the Netherlands Cancer Institute have received funding from Elekta, Sweden and Philips Healthcare. PS reports consulting fees from MSD and Bayer and fees for MEDtalks educational presentations. RF reports grants from Personal Genome Diagnostics, Delfi Diagnostics, Cergentis and Merck. HMV is a member of the European Commission and the Netherlands Organization of Health Research and Development and reports grants from the Dutch Cancer Foundation. MI has received personal fees from Elekta, Sweden.

Patient and public involvement Patients and/or the public were involved in the design, or conduct, or reporting, or dissemination plans of this research. Refer to the Methods section for further details.

Patient consent for publication Not required.

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

Supplemental material This content has been supplied by the author(s). It has not been vetted by BMJ Publishing Group Limited (BMJ) and may not have been peer-reviewed. Any opinions or recommendations discussed are solely those of the author(s) and are not endorsed by BMJ. BMJ disclaims all liability and responsibility arising from any reliance placed on the content. Where the content includes any translated material, BMJ does not warrant the accuracy and reliability of the translations (including but not limited to local regulations, clinical guidelines, terminology, drug names and drug dosages), and is not responsible for any error and/or omissions arising from translation and adaptation or otherwise.

Open access This is an open access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited, appropriate credit is given, any changes made indicated, and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

ORCID iD

Maaïke E Verweij <http://orcid.org/0000-0003-4966-3502>

REFERENCES

- 1 Heald RJ, Husband EM, Ryall RDH. The Mesorectum in Rectal cancer surgery—the clue to pelvic recurrence *Br J Surg* 1982;69:613–6.
- 2 Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, *et al*. Preoperative radiotherapy combined with total Mesorectal Excision for Resectable Rectal cancer. *N Engl J Med* 2001;345:638–46.
- 3 Marijnen CAM, van de Velde CJH, Putter H, *et al*. Impact of short-term preoperative radiotherapy on health-related quality of life and sexual functioning in primary rectal cancer: report of a multicenter randomized trial. *JCO* 2005;23:1847–58.
- 4 Couwenberg AM, Burbach JPM, van Grevenstein WMU, *et al*. Effect of Neoadjuvant therapy and Rectal surgery on health-related quality of life in patients with Rectal cancer during the first 2 years after diagnosis. *Clin Colorectal Cancer* 2018;17:e499–512.
- 5 Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, *et al*. Operative versus Nonoperative treatment for stage 0 distal Rectal cancer following Chemoradiation therapy. *Ann Surg* 2004;240:711–7.
- 6 van der Valk MJM, Hilling DE, Bastiaannet E, *et al*. Long-term outcomes of clinical complete responders after Neoadjuvant treatment for Rectal cancer in the International watch & wait database (IWWD): an international Multicentre Registry study. *Lancet* 2018;391:2537–45.
- 7 Hupkens BJP, Martens MH, Stoot JH. Quality of life in Rectal cancer patients after Chemoradiation. *Dis Colon Rectum* 2017;60:1032–40.
- 8 Dizdarevic E, Frøstrup Hansen T, Pløen J, *et al*. Long-term patient-reported outcomes after high-dose Chemoradiation therapy for Nonsurgical management of distal Rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020;106:556–63.
- 9 Gani C, Gani N, Zschaecck S, *et al*. Organ Preservation in Rectal Cancer: The Patients' Perspective. *Front Oncol* 2019;9:318.

- 10 Couwenberg AM, Intven MPW, Burbach JPM, *et al.* Utility scores and preferences for surgical and organ-sparing approaches for treatment of intermediate and high-risk rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2018;61:911–9.
- 11 Bujko K, Partycki M, Pietrzak L. Neoadjuvant radiotherapy (5 × 5 Gy): immediate versus delayed surgery. *Recent Results Cancer Res* 2014;203:171–87.
- 12 Petrelli F, Sgroi G, Sarti E, *et al.* Increasing the interval between Neoadjuvant Chemoradiotherapy and surgery in Rectal cancer: A meta-analysis of published studies. *Ann Surg* 2016;263:458–64.
- 13 Hoendervangers S, Couwenberg AM, Intven MPW, *et al.* Comparison of pathological complete response rates after Neoadjuvant short-course radiotherapy or Chemoradiation followed by delayed surgery in locally advanced Rectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2018;44:1013–7.
- 14 Primaire Behandeling Rectumcarcinoom - Richtlijn - Richtlijnen database, 2019. Available: https://richtlijnen database.nl/richtlijn/colorectaal_carcinoom_crc/primaire_behandeling_rectumcarcinoom_bij_crc.html
- 15 Erlandsson J, Lörin E, Ahlberg M, *et al.* Tumour regression after radiotherapy for Rectal cancer - results from the randomised Stockholm III trial. *Radiother Oncol* 2019;135:178–86.
- 16 Maas M, Nelemans PJ, Valentini V, *et al.* Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2010;11:835–44.
- 17 Bahadoer RR, Dijkstra EA, van Etten B, *et al.* Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22:29–42.
- 18 Conroy T, Bosset J-F, Etienne P-L, *et al.* Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22:702–15.
- 19 Garcia-Aguilar J, Patil S, Gollub MJ, *et al.* Organ preservation in patients with Rectal adenocarcinoma treated with total Neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol* 2022;40:2546–56.
- 20 Appelt AL, Ploen J, Vogelius IR, *et al.* Radiation dose-response model for locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85:74–80.
- 21 Hearn N, Atwell D, Cahill K, *et al.* Neoadjuvant radiotherapy dose escalation in locally advanced Rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of modern treatment approaches and outcomes. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2021;33:e1–14.
- 22 Guckenberger M, Wulf J, Thalheimer A, *et al.* Prospective phase II study of preoperative short-course radiotherapy for Rectal cancer with twice daily fractions of 2.9 Gy to a total dose of 29 Gy—long-term results. *Radiat Oncol* 2009;4:67.
- 23 Bujko K, Richter P, Smith FM, *et al.* Preoperative radiotherapy and local Excision of Rectal cancer with immediate radical re-operation for poor responders: a prospective Multicentre study. *Radiother Oncol* 2013;106:198–205.
- 24 Faria S, Kopek N, Hijal T, *et al.* Phase II trial of short-course radiotherapy followed by delayed surgery for Locoregionally advanced Rectal cancer. *Colorectal Dis* 2014;16:66–70.
- 25 Chakrabarti D, Rajan S, Akhtar N, *et al.* P-14 dose escalated short-course radiotherapy in Rectal cancers: is this the way forward? *Ann Oncol* 2020;31:S93–4.
- 26 Lagendijk JJW, Raaymakers BW, Raaijmakers AJE, *et al.* MRI/Linac integration. *Radiother Oncol* 2008;86:25–9.
- 27 Intven MPW, de Mol van Otterloo SR, Mook S, *et al.* Online adaptive MR-guided radiotherapy for Rectal cancer; feasibility of the Workflow on a 1.5t MR-Linac: clinical implementation and initial experience. *Radiother Oncol* 2021;154:172–8.
- 28 Boldrini L, Intven M, Bassetti M, *et al.* MR-guided radiotherapy for rectal cancer: current perspective on organ preservation. *Front Oncol* 2021;11:619852.
- 29 Eijkelenkamp H, Boekhoff MR, Verweij ME, *et al.* Planning target volume margin assessment for online adaptive MR-guided dose-escalation in rectal cancer on a 1.5 T MR-Linac. *Radiother Oncol* 2021;162:150–5.
- 30 Marchegiani F, Palatucci V, Capelli G, *et al.* Rectal sparing approach after neoadjuvant therapy in patients with rectal cancer: the preliminary results of the Resarch trial. *Ann Surg Oncol* 2022;29:1880–9.
- 31 Fischer J, Eglinton TW, Richards SJ, *et al.* Predicting pathological response to Chemoradiotherapy for Rectal cancer: a systematic review. *Expert Rev Anticancer Ther* 2021;21:489–500.
- 32 Morais M, Pinto DM, Machado JC, *et al.* ctDNA on liquid biopsy for predicting response and prognosis in locally advanced Rectal cancer: A systematic review. *Eur J Surg Oncol* 2022;48:218–27.
- 33 Yi Y, Shen L, Shi W, *et al.* Gut microbiome components predict response to neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer: A prospective, longitudinal study. *Clin Cancer Res* 2021;27:1329–40.
- 34 D'Souza N, de Neree Tot Babberich MPM, d'Hoore A, *et al.* Definition of the Rectum: an international, expert-based Delphi consensus. *Ann Surg* 2019;270:955–9.
- 35 Burbach JPM, Kurk SA, Coebergh van den Braak RRRJ, *et al.* Prospective Dutch colorectal cancer cohort: an infrastructure for long-term observational, prognostic, predictive and (randomized) intervention research. *Acta Oncologica* 2016;55:1273–80.
- 36 de Mol van Otterloo SR, Christodouleas JP, Blezer ELA, *et al.* The momentum study: an international Registry for the evidence-based introduction of MR-guided adaptive therapy. *Front Oncol* 2020;10:1328.
- 37 Valentini V, Gambacorta MA, Barbaro B, *et al.* International consensus guidelines on clinical target volume delineation in Rectal cancer. *Radiother Oncol* 2016;120:195–201.
- 38 USD of health and human services (institute). Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 5.0. 2017.
- 39 Emmertsen KJ, Laurberg S. Low anterior resection syndrome score: development and validation of a symptom-based scoring system for bowel dysfunction after low anterior resection for Rectal cancer. *Ann Surg* 2012;255:922–8.
- 40 Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004;240:205–13.
- 41 Rombouts AJM, Al-Najami I, Abbott NL, *et al.* Can we S ave the rectum by watchful waiting or T rans A nal microsurgery following (chemo) R adiotherapy versus T otal mesorectal excision for early RE ctal C ancer (STAR-TREC study)? protocol for a multicentre, randomised feasibility study. *BMJ Open* 2017;7:19474.
- 42 Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC, *et al.* Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. clinicopathologic correlations. *Cancer* 1994;73:2680–6.
- 43 Fokas E, Glynne-Jones R, Appelt A, *et al.* Outcome measures in Multimodal Rectal cancer trials. *Lancet Oncol* 2020;21:e252–64.
- 44 Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, *et al.* The European Organization for research and treatment of cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:365–76.
- 45 Whistance RN, Conroy T, Chie W, *et al.* Clinical and Psychometric validation of the EORTC QLQ-Cr29 questionnaire Module to assess health-related quality of life in patients with colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2009;45:3017–26.
- 46 Rosen RC, Riley A, Wagner G, *et al.* The international index of erectile dysfunction (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology* 1997;49:822–30.
- 47 Uebersax JS, Wyman JF, Shumaker SA, *et al.* Short forms to assess life quality and symptom distress for urinary incontinence in women: The incontinence impact questionnaire and the urogenital distress inventory. *Neurourol Urodyn* 1995;14:131–9.
- 48 McCoy NL. The McCoy female sexuality questionnaire. *Qual Life Res* 2000;9:739–45.
- 49 Zhou Z-R, Liu S-X, Zhang T-S, *et al.* Short-course preoperative radiotherapy with immediate surgery versus long-course chemoradiation with delayed surgery in the treatment of rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Surg Oncol* 2014;23:211–21.
- 50 Verseveld M, de Graaf EJR, Verhoef C, *et al.* Chemoradiation therapy for rectal cancer in the distal rectum followed by organ-sparing transanal endoscopic microsurgery (CARTS study). *Br J Surg* 2015;102:853–60.
- 51 Bach SP, Gilbert A, Brock K, *et al.* Radical surgery versus organ preservation via short-course radiotherapy followed by Transanal endoscopic Microsurgery for early-stage Rectal cancer (TREC): a randomised, open-label feasibility study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021;6:92–105.
- 52 Rullier E, Rouanet P, Tuech J-J, *et al.* Organ preservation for rectal cancer (GRECCAR 2): a prospective, randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2017;390:469–79.
- 53 Garcia-Aguilar J, Renfro LA, Chow OS, *et al.* Organ preservation for clinical T2N0 distal rectal cancer using neoadjuvant chemoradiotherapy and local excision (ACOSOG Z6041): results of an open-label, single-arm, multi-institutional, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:1537–46.



- 54 van der Valk MJM, Marijnen CAM, van Etten B, *et al.* Compliance and tolerability of short-course radiotherapy followed by preoperative chemotherapy and surgery for high-risk rectal cancer - Results of the international randomized RAPIDO-trial. *Radiother Oncol* 2020;147:75–83.
- 55 Breugom AJ, Swets M, Bosset J-F, *et al.* Adjuvant chemotherapy after preoperative (Chemo)Radiotherapy and surgery for patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2015;16:200–7.
- 56 Gunderson LL, Sargent DJ, Tepper JE, *et al.* Impact of T and N stage and treatment on survival and relapse in adjuvant rectal cancer. *JCO* 2004;22:1785–96.
- 57 Erlandsson J, Holm T, Pettersson D, *et al.* Optimal fractionation of preoperative radiotherapy and timing to surgery for rectal cancer (Stockholm III): a multicentre, randomised, non-blinded, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2017;18:336–46.
- 58 Detering R, de Neree Tot Babberich MPM, Bos A, *et al.* Nationwide analysis of hospital variation in preoperative radiotherapy use for Rectal cancer following guideline revision. *Eur J Surg Oncol* 2020;46:486–94.
- 59 Joye I, Haustermans K. Early and late toxicity of radiotherapy for Rectal cancer. *Recent Results Cancer Res* 2014;203:189–201.
- 60 Pötter R, Dimopoulos J, Georg P, *et al.* Clinical impact of MRI assisted dose volume adaptation and dose escalation in Brachytherapy of locally advanced Cervix cancer. *Radiother Oncol* 2007;83:148–55.
- 61 Mazon R, Fokdal LU, Kirchheiner K, *et al.* Dose-volume effect relationships for late rectal morbidity in patients treated with chemoradiation and MRI-guided adaptive brachytherapy for locally advanced cervical cancer: results from the prospective multicenter embrace study. *Radiother Oncol* 2016;120:412–9.
- 62 Moulton CR, House MJ, Lye V, *et al.* Prostate external beam radiotherapy combined with high-dose-rate brachytherapy: dose-volume parameters from deformably-registered plans correlate with late gastrointestinal complications. *Radiat Oncol* 2016;11:1–13.

Proefpersoneninformatie preRADAR



Proefpersoneninformatie voor deelname aan medisch-wetenschappelijk onderzoek

Hogere dosis bestraling voor niet-operatieve behandeling van endeldarmkanker: het preRADAR onderzoek

*Officiële titel: Respons ADAptieve Radiotherapie voor orgaansparende behandeling van
intermediair risico rectumcarcinoom: een fase I dosisescalatie onderzoek*

Inleiding

Geachte heer/mevrouw,

Met deze informatiebrief willen wij u vragen om mee te doen aan medisch-wetenschappelijk onderzoek. Meedoen is vrijwillig. U ontvangt deze brief omdat u binnenkort bestralingen (*radiotherapie*) voor endeldarmkanker ondergaat.

U leest hier om wat voor onderzoek het gaat, wat het voor u betekent, en wat de voordelen en nadelen zijn. Het is veel informatie. Wilt u de informatie doorlezen en beslissen of u wilt meedoen? Als u wilt meedoen, kunt u het formulier invullen dat u vindt in bijlage D.

Stel uw vragen

U kunt uw beslissing nemen met de informatie die u in deze informatiebrief vindt. Daarnaast raden we u aan om dit te doen:

- Stel vragen aan de onderzoeker die u deze informatie geeft.
- Praat met uw partner, familie, vrienden of de huisarts over dit onderzoek.
- Stel vragen aan de onafhankelijk deskundige, dr. Jochem van der Voort-van Zijp, bijlage A.
- Lees de informatie op www.rijksoverheid.nl/mensenonderzoek.

1. Algemene informatie

Het Universitair Medisch Centrum (UMC) Utrecht en het Antoni Van Leeuwenhoek (AVL) hebben dit onderzoek opgezet. Bestralingsartsen (*radiotherapeut-oncologen*) in beide ziekenhuizen voeren dit onderzoek uit. Voor dit onderzoek zijn tussen de 6 en 45 proefpersonen nodig. Het aantal benodigde proefpersonen hangt af van de bevindingen tijdens het onderzoek. De medisch-ethische toetsingscommissie van het UMC Utrecht heeft dit onderzoek goedgekeurd.

Proefpersoneninformatie preRADAR



2. Wat is het doel van het onderzoek?

In dit onderzoek kijken we tot welke hoogte de dosis van bestraling bij endeldarmkanker veilig gegeven kan worden. De laagste bestralingsdosis is 2 extra bestralingen. De bestralingsdosis wordt opgehoogd tot maximaal 5 extra bestralingen. Of totdat een bestralingsdosis niet meer veilig lijkt. 'Veilig' betekent in dit onderzoek dat maximaal 1 op de 9 deelnemers ernstige bijwerkingen van de bestraling heeft. Uiteindelijk hopen we dat bestraling met een hogere dosis bij meer patiënten met endeldarmkanker een operatie kan voorkomen.

Daarnaast kijken we in dit onderzoek welke bepalingen in bloed, tumorweefsel of ontlasting en welk type MR-scans voorspellen of de bestralingen goed bij u werken. Zo'n voorspelling kan bijdragen aan op maat gemaakte behandeling voor iedere patiënt.

3. Wat is de achtergrond van het onderzoek?

Voor patiënten met middelhoog risico endeldarmkanker is het al twintig jaar standaardzorg om vijf bestralingen voor de operatie te doen. Bij ongeveer 1 op de 10 patiënten lijkt de tumor weg na de bestralingen (zie Afbeelding 1). Sinds een paar jaar weten we dat we deze mensen veilig kunnen behandelen zonder een operatie waarbij de endeldarm wordt verwijderd. Wij denken dat we meer mensen met endeldarmkanker zonder operatie kunnen behandelen door met een hogere dosis te bestralen. We verwachten dat de hoogste bestralingsdosis van dit onderzoek bij ongeveer 4 op de 10 patiënten een behandeling zonder operatie mogelijk kan maken. Omdat we gericht kunnen bestralen op een nieuw bestralingsapparaat (*de MR-Linac*), denken we dat deze hogere dosis niet zo veel extra bijwerkingen geeft. Dat de hoogte van de bestralingsdosis in verband staat met de kans dat de tumor weg is, is al aangetoond in eerder onderzoek.



Afbeelding 1: bij ongeveer 1 op de 10 patiënten lijkt de tumor helemaal weg na de bestralingen.

Voordat we kunnen uitzoeken of bestralen met een hogere dosis inderdaad vaker leidt tot behandeling zonder operatie, moeten we eerst weten wat een veilige, hogere dosis is van die bestralingen. De hoogste, veilige dosis willen we daarom in dit onderzoek vaststellen.

Ten tweede willen we onderzoeken of we vroeg tijdens de behandeling kunnen voorspellen of de tumor weg zal zijn na de bestralingen. Dan kunnen we in de toekomst de hoogte van de bestralingsdosis per persoon aanpassen. Op dit moment weten we dat een paar eiwitten en

NL75671.041.21– versie 1.7 25-10--2022 pagina 2 van 20

Proefpersoneninformatie preRADAR



cellen in bloed, tumorweefsel en ontlasting verband houden met de kans dat de tumor weg is na de bestraling. Dit geldt ook voor bepaald type MRI-scans. Maar die kennis is nog onvoldoende om de behandeling hierop aan te passen. Daarom vragen we u of we uw bloed, tumorweefsel en ontlasting mogen gebruiken voor onderzoek. En of we extra MRI-scans mogen maken. U kunt ook meedoen aan dit onderzoek zonder de extra afnames en MRI-scans.

4. Hoe verloopt het onderzoek?

Hoelang duurt het onderzoek?

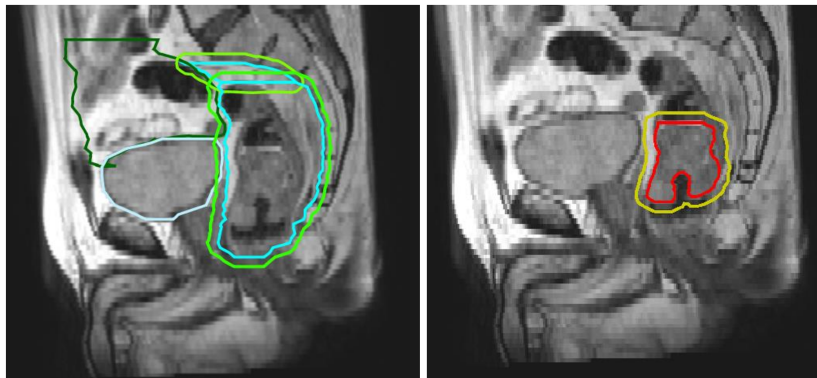
Als u beslist om mee te doen aan dit onderzoek, duurt dat in totaal ongeveer 3 maanden.

Stap 1: bent u geschikt om mee te doen?

Uw behandelend radiotherapeut heeft in overleg met andere medisch specialisten, zoals de chirurg en internist-oncoloog, en de onderzoekers besloten dat u geschikt lijkt om mee te doen.

Stap 2: de behandeling

De behandeling start net zoals de standaardbehandeling met 5 bestralingen op 5 achtereenvolgende werkdagen. De standaardbestralingen zijn gericht op de gehele endeldarm en lymfekliergebieden, inclusief de tumor en de aangedane lymfeklieren (afbeelding 2, links). U komt de 2, 3, 4 of 5 werkdagen daarna extra naar het UMC Utrecht voor de bestralingen van het onderzoek. Deze extra bestralingen worden alleen op de tumor en de aangedane lymfeklieren gegeven (afbeelding 2, rechts). Of u 2, 3, 4 of 5 extra bestralingen krijgt, hoort u van de onderzoeker voor start van de behandeling. Dit aantal hangt af van de bevindingen bij de proefpersonen die eerder dan u hebben deelgenomen aan dit onderzoek.



Afbeelding 2: Twee MRI-opnames van het kleine bekken van een man met endeldarmkanker. Links is de buikzijde en rechts is de rugzijde. Op de linker afbeelding geeft het helderblauwe lijntje de gehele endeldarm aan, die bestraald wordt tijdens de vijf standaard bestralingen. Op de rechter afbeelding geeft het rode lijntje de tumor aan, die extra bestraald wordt op de extra bestralingsdagen.

Proefpersoneninformatie preRADAR



Stap 3: controles en metingen

In de weken na de behandeling is het niet nodig dat u extra naar het ziekenhuis komt. Wel vinden controles plaats door:

- Telefoongesprekken. De onderzoeker belt u 8—12x in de weken na de bestraling om te horen hoe het gaat. Deze gesprekken duren ongeveer 10 minuten per keer.
- Bijhouden van een dagboek. We vragen u om 8-12x een dagboek in te vullen. Per keer stellen we u 5 vragen over uw darmfunctie. Invullen kan digitaal of op papier en kost u ongeveer 5 minuten per keer.

De telefoongesprekken en het bijhouden van het dagboek stoppen als u geopereerd wordt, of na 20 weken als u zonder operatie behandeld wordt.

Stap 4: wel of niet opereren?

Na 11-13 weken komt u naar UMC Utrecht voor een MRI-scan en een kijkonderzoek van de darm (*endoscopie*). Daarmee kijken we hoe de tumor heeft gereageerd op de bestralingen. Als de tumor nog groot is, wordt u ingepland voor een endeldarmoperatie bij de chirurg in uw eigen ziekenhuis. Als de tumor (bijna) weg is, krijgt u 5-8 weken later nog een keer een MRI-scan en/of kijkonderzoek. Daarna wordt met u gekozen voor de uiteindelijke behandeling: geen operatie, een kleine ingreep onder narcose waarbij de resttumor oppervlakkig uit de endeldarm wordt gesneden (*lokale excisie*) of toch een endeldarmoperatie.

Extra onderdelen van dit onderzoek zijn:

- Afname van uw bloed. Dit doen we zo veel mogelijk wanneer we toch al bloed moeten prikken. Voor het onderzoek nemen we totaal 7 keer bloed af, per keer 20-50 ml. Ter vergelijking: iemand die bloed geeft bij de bloedbank, geeft per keer 500 ml bloed. Met het bloedonderzoek kijken we bijvoorbeeld naar afweercellen (witte bloedcellen) en naar stukjes genetisch materiaal van de tumor (*circulerend tumor DNA*) in het bloed.
- Opslag van tumorweefsel. Dit gaat om tumorweefsel dat toch al wordt afgenomen tijdens het kijkonderzoek in de darm of tijdens de endeldarmoperatie. Met het weefselonderzoek kijken we bijvoorbeeld naar de opbouw van de tumor op celniveau.
- Afname van ontlasting. We vragen u 3 keer een buisje met ontlasting op te sturen, inclusief een korte vragenlijst over de ontlasting. In de ontlasting kijken we bijvoorbeeld naar het type bacteriën.
- Extra MRI-opnames. Deze MRI-opnames vinden zo veel mogelijk plaats wanneer u toch al onder het bestralingsapparaat (*MR-Linac*) ligt voor de bestraling. We vragen of u het goed vindt om deze technische gegevens te delen in het internationale onderzoek naar de MR-Linac (*MOMENTUM*). Daarnaast vragen we uw toestemming voor een extra, losse scan voor start van de bestraling. En voor scans met contrastvloeistof dat in een bloedvat gespoten wordt.
- Invullen van vragenlijsten. We vinden het belangrijk om te weten wat de invloed van de ziekte en behandeling is op uw dagelijks leven en functioneren. Daarom vragen we

Proefpersoneninformatie preRADAR



u om vragenlijsten in te vullen via het landelijk darmkanker onderzoek (PLCRC). De vragenlijsten gaan over kwaliteit van leven, darm- en blaasfunctie en seksualiteit. U krijgt deze vragenlijsten voor start van de behandeling en na 3, 6, 12, 18 en 24 maanden.

Wat is er anders dan bij gewone zorg?

In bijlage C staat een overzicht van de behandelingen en controles van dit onderzoek.

5. Welke afspraken maken we met u?

We willen graag dat het onderzoek goed verloopt. Daarom maken we de volgende afspraken met u:

- U houdt mogelijke bijwerkingen bij;
- U komt de afspraken voor bezoeken na;
- U neemt contact op met de onderzoeker in deze situaties:
 - o U wordt in een ziekenhuis opgenomen of behandeld.
 - o U krijgt plotseling problemen met uw gezondheid.
 - o U wilt niet meer meedoen met het onderzoek.
 - o Uw telefoonnummer, adres of e-mailadres verandert.

Mag u of uw partner zwanger worden tijdens het onderzoek?

Vrouwen die zwanger zijn, kunnen niet meedoen aan dit onderzoek. Vrouwen mogen ook niet zwanger worden tijdens het onderzoek. Bent u een man, en heeft u een vrouwelijke partner? Dan moet u ervoor zorgen dat zij niet zwanger kan worden van u. Bestralingen kunnen namelijk schadelijke gevolgen hebben voor een ongeboren kind.

6. Van welke bijwerkingen, nadelige effecten of ongemakken kunt u last krijgen?

Bijwerkingen tijdens en in de weken na de bestraling

Bestralen op de endeldarm geeft bij alle patiënten in meer of mindere mate bijwerkingen. Tijdens de eerste 2-4 weken na de vijf standaardbestralingen zien we de meeste bijwerkingen. Na deze periode herstellen de bijwerkingen geleidelijk. We verwachten dat de hogere dosis bestraling van dit onderzoek kan leiden tot vaker, langer of ernstiger bijwerkingen dan de standaardbestralingen in de eerste weken na de bestraling.

Deze bijwerkingen komen heel vaak voor in de 2-4 weken na bestralingen op de endeldarm (bij 5 op de 10 mensen of meer):

- Vermoeidheid;
- Frequente aandrang voor ontlasting;
- Moeite met ophouden van de ontlasting;
- Bloed- en/of slijmverlies bij de ontlasting.

Proefpersoneninformatie preRADAR



Deze bijwerkingen komen vaak voor in de 2-4 weken na bestraling op de endeldarm (bij 1 op de 10 mensen of meer):

- Pijn bij de ontlasting;
- Buikkrampen;
- Gebrek aan eetlust en misselijkheid;
- Frequente aandrang voor plassen;
- Branderig gevoel bij het plassen.

Deze bijwerkingen komen soms voor in de 2-4 weken na bestraling op de endeldarm (bij 1 op de 100 mensen of meer):

- Bloedverlies bij de urine;
- Moeite met ophouden van de urine;
- Moeite met uitplassen;
- Beschadigde huid aan de billen.

U moet onmiddellijk contact opnemen met de onderzoeker als u last krijgt van:

- Ernstige diarree (> 7x /dag) tegelijkertijd met onvoldoende vochtinname (< 1,5 L / dag);
- Onhoudbare pijn;
- Beschadigde huid op het zitvlak met tekenen van infectie;
- Veranderd gevoel, pijn of tintelingen rondom het zitvlak of in de benen;
- Moeite met voor u zelf te zorgen door welke klachten dan ook.

Complicaties na de operatie

Het is mogelijk dat een hogere dosis bestraling op de endeldarm een grotere kans geeft op complicaties na de operatie. Dit risico geldt alleen als het bij u toch nodig blijkt om de endeldarm te verwijderen. Mogelijke complicaties na de operatie zijn een lekkage van een nieuwe verbinding tussen darmen (*naadlekkage*), of een ontsteking van het operatiegebied (*wondinfectie*). Soms is het nodig dat een complicatie na de operatie behandeld wordt met bijvoorbeeld een nieuwe operatie, het aanleggen van een stoma of met opname op de Intensive Care. Het is niet zeker in welke mate een hogere dosis bestraling kan bijdragen aan complicaties na de operatie. Als we tijdens het onderzoek zien dat ernstige complicaties vaker optreden na een hogere dosis bestraling, zullen we met een lagere dosis gaan bestralen.

Lange termijn bijwerkingen

In de jaren na bestraling en operatie voor endeldarmkanker krijgt een deel van de patiënten darmklachten, moeite met ophouden van de urine (*urine-incontinentie*) of problemen met seks. Het is mogelijk dat de hogere dosis bestraling van dit onderzoek een grotere kans geeft op deze lange termijn bijwerkingen. Maar wij verwachten dit niet, op basis van eerdere onderzoeken naar bestraling in het bekkengebied met een net zo hoge dosis. Als de hogere

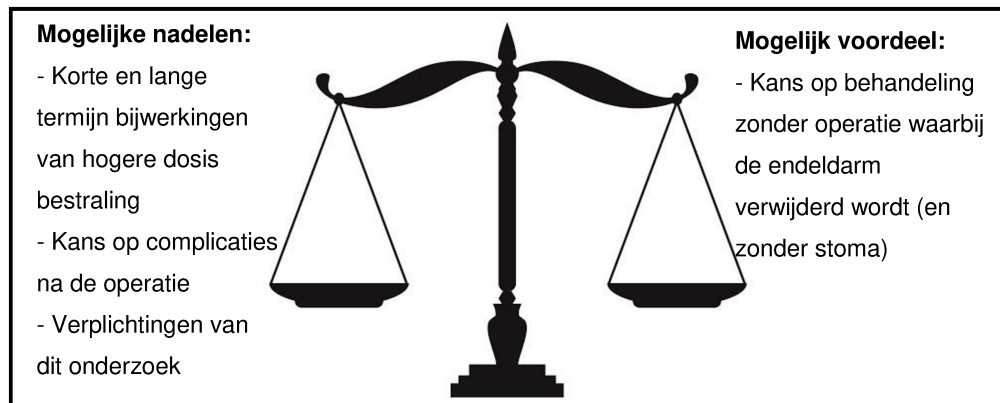
Proefpersoneninformatie preRADAR



dosis bestraling ervoor zorgt dat een operatie bij u niet nodig is, heeft u juist minder kans op lange termijn bijwerkingen.

7. Mogelijke voor- en nadelen

Meedoen aan het onderzoek kan voordelen en nadelen hebben. Hieronder zetten we ze op een rij. Denk hier goed over na, en praat erover met anderen.



Afbeelding 3: het is belangrijk dat u de mogelijke voor- en nadelen goed afweegt voordat u besluit mee te doen aan dit onderzoek.

Wat zijn de voordelen?

Meedoen aan dit onderzoek kan u een grotere kans bieden om zonder endeldarmoperatie behandeld te worden. Maar zeker is dat niet. Als u zonder operatie behandeld kan worden, heeft u:

- geen pijn en ongemakken door de operatie (zoals een stoma);
- geen kans op complicaties na de operatie;
- minder kans op lange termijn bijwerkingen van de operatie zoals urine-incontinentie, problemen met seks of darmklachten.

Wat zijn de nadelen?

Meedoen aan dit onderzoek kan deze nadelen hebben:

- U kunt last krijgen van bijwerkingen of nadelige effecten van de extra bestralingen, zoals beschreven in hoofdstuk 6. Als u langdurig last houdt van matig-ernstige bijwerkingen in de weken na de bestraling, kan het zijn dat uitstel van de endeldarmoperatie nodig is;
- U bent extra tijd kwijt aan 2-5 extra ziekenhuisbezoeken voor bestraling, telefoongesprekken met de onderzoeker, het invullen van het dagboek over darmklachten en het invullen van vragenlijsten over kwaliteit van leven (zie bijlage C).

Proefpersoneninformatie preRADAR



- Geeft u toestemming voor afname en opslag van bloed, tumorweefsel en ontlasting en/of extra MRI-opnames? Dan bent u hier mogelijk ook extra tijd aan kwijt. Daarnaast kan een bloedafname of het inspuiten van contrastvloeistof wat pijn doen;
- U moet zich aan de afspraken houden die horen bij dit onderzoek (zie hoofdstuk 5).

Wilt u niet meedoen?

U beslist zelf of u meedoet aan het onderzoek. Wilt u niet meedoen? Dan krijgt u de gewone behandeling voor endeldarmkanker. De gewone behandeling voor middelgrote endeldarmtumoren is vijf bestralingen, in principe gevolgd door een operatie waarbij de endeldarm wordt verwijderd. Uw arts kan u meer vertellen over de behandelingsmogelijkheden die er zijn. En over de voor- en nadelen daarvan.

8. Wanneer stopt het onderzoek?

De onderzoeker laat het u weten als er nieuwe informatie over het onderzoek komt die belangrijk voor u is. De onderzoeker vraagt u daarna of u blijft meedoen.

In deze situaties stopt voor u het onderzoek:

- Alle onderzoeken volgens het schema zijn voorbij (20 weken na start van de bestralingen, of als u eerder geopereerd wordt);
- U wilt zelf stoppen met het onderzoek. Dat mag op ieder moment. Meld dit dan meteen bij de onderzoeker. U hoeft er niet bij te vertellen waarom u stopt. U krijgt dan weer de gewone behandeling voor endeldarmkanker. De onderzoeker kan voor uw veiligheid nog een of meer controles afspreken;
- De onderzoeker vindt het beter voor u om te stoppen;
- Het UMC Utrecht, de overheid of de beoordelende medisch-ethische toetsingscommissie, besluit om het onderzoek te stoppen.

Wat gebeurt er als u stopt met het onderzoek?

De onderzoekers gebruiken de gegevens die tot het moment van stoppen zijn verzameld.

9. Wat gebeurt er na het onderzoek?

Krijgt u de resultaten van het onderzoek?

Ongeveer 1 jaar na deelname van de laatste patiënt laat de onderzoeker u per brief of email weten wat de belangrijkste uitkomsten van het onderzoek zijn.

10. Wat doen we met uw gegevens en lichaamsmateriaal?

Doet u mee met het onderzoek? Dan geeft u ook toestemming om uw gegevens te verzamelen, gebruiken en bewaren. Daarnaast kunt u extra toestemming geven om uw lichaamsmateriaal te verzamelen, gebruiken en bewaren.

Proefpersoneninformatie preRADAR



Welke gegevens bewaren we?

We bewaren deze gegevens:

- uw naam
- uw geslacht
- uw adres
- uw geboortedatum
- gegevens over uw gezondheid
- (medische) gegevens die we tijdens het onderzoek verzamelen

Welk lichaamsmateriaal bewaren we?

We bewaren buisjes bloed, tumorweefsel en ontlasting.

Waarom verzamelen, gebruiken en bewaren we uw gegevens (en lichaamsmateriaal)?

We verzamelen, gebruiken en bewaren uw gegevens (en als u toestemming geeft, ook uw lichaamsmateriaal) om de vragen van dit onderzoek te kunnen beantwoorden. En om de resultaten te kunnen publiceren.

Hoe beschermen we uw privacy?

Om uw privacy te beschermen geven wij uw gegevens een code. Op al uw gegevens zetten we alleen deze code. De sleutel van de code bewaren we op een beveiligde plek in het UMC Utrecht. Als we uw gegevens verwerken, gebruiken we steeds alleen die code. Ook in rapporten en publicaties over het onderzoek kan niemand terughalen dat het over u ging.

Wie kunnen uw gegevens zien?

Sommige personen kunnen wel uw naam en andere persoonlijke gegevens zonder code inzien. Dit zijn mensen die controleren of de onderzoekers het onderzoek goed en betrouwbaar uitvoeren. Deze personen kunnen bij uw gegevens komen:

- De onderzoekers.
- Een controleur die voor het UMC Utrecht werkt.
- Nationale autoriteiten zoals de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd.

Deze personen houden uw gegevens geheim. Wij vragen u voor deze inzage toestemming te geven.

Hoelang bewaren we uw gegevens?

We bewaren uw gegevens 15 jaar in het UMC Utrecht.

Hoelang bewaren we uw lichaamsmateriaal?

Uw bloed, tumorweefsel en ontlasting versturen we naar het Antoni van Leeuwenhoek. Daar wordt het onderzocht en bewaard. Het lichaamsmateriaal wordt maximaal 30 jaar bewaard om nieuwe bepalingen te kunnen doen die te maken hebben met dit onderzoek. Zodra dit niet meer nodig is, vernietigen we uw lichaamsmateriaal.

Proefpersoneninformatie preRADAR



Wat gebeurt er bij onverwachte ontdekkingen?

Tijdens het onderzoek kunnen we toevallig iets vinden dat belangrijk is voor uw gezondheid. Uw behandelend arts neemt dan contact op met u. U kunt met uw huisarts of specialist bespreken wat er moet gebeuren. U geeft met het formulier toestemming voor het informeren van uw huisarts of specialist.

Kunt u uw toestemming voor het gebruik van uw gegevens weer intrekken?

U kunt uw toestemming voor het gebruik van uw gegevens op ieder moment intrekken. Maar let op: trekt u uw toestemming in, en hebben onderzoekers dan al gegevens verzameld voor een onderzoek? Dan mogen zij deze gegevens nog wel gebruiken.

Voor uw lichaamsmateriaal geldt dat de onderzoekers dit vernietigen nadat u uw toestemming intrekt. Maar zijn er dan al metingen gedaan met uw lichaamsmateriaal? Dan mag de onderzoeker de resultaten daarvan blijven gebruiken.

Wilt u meer weten over uw privacy?

- Wilt u meer weten over uw rechten bij de verwerking van persoonsgegevens? Kijk dan op www.autoriteitpersoonsgegevens.nl.
- Heeft u vragen over uw rechten? Kijk dan op <https://www.umcutrecht.nl/nl/rechten-in-de-zorg>
- Als u klachten heeft over de verwerking van uw persoonsgegevens, raden we u aan om deze eerst te bespreken met het onderzoeksteam. U kunt ook naar de Functionaris Gegevensbescherming van het UMC Utrecht gaan. Of u dient een klacht in bij de Autoriteit Persoonsgegevens (bijlage A).

Waar vindt u meer informatie over het onderzoek?

Op de volgende website(s) vindt u meer informatie over het onderzoek: <https://trialsearch.who.int/>. Na het onderzoek kan de website een samenvatting van de resultaten van dit onderzoek tonen. U vindt het onderzoek door te zoeken op ID: NL8997.

11. Krijgt u een vergoeding als u meedoet aan het onderzoek?

De extra bestralingsdagen en controlemomenten voor het onderzoek kosten u niets. U krijgt ook geen vergoeding als u meedoet aan dit onderzoek. Wel krijgt u een vergoeding voor uw (extra) reiskosten

12. Bent u verzekerd tijdens het onderzoek?

Voor iedereen die meedoet aan dit onderzoek is een verzekering afgesloten. De verzekering betaalt voor schade door het onderzoek. Maar niet voor alle schade. In bijlage B vindt u meer informatie over de verzekering en de uitzonderingen. Daar staat ook aan wie u schade kunt melden.

13. We informeren uw huisarts en behandelend specialist

Proefpersoneninformatie preRADAR

De onderzoeker stuurt uw huisarts en behandelend chirurg een bericht om te laten weten dat u meedoet aan het onderzoek. Dit is voor uw eigen veiligheid. Indien u bijwerkingen krijgt van de extra bestralingen, kunnen we contact opnemen met uw huisarts.

14. Heeft u vragen?

Vragen over het onderzoek kunt u stellen aan de onderzoekers. Wilt u advies van iemand die er geen belang bij heeft? Ga dan naar dr. van der Voort-van Zijp (radiotherapeut-oncoloog, UMC Utrecht). Hij weet veel over het onderzoek, maar werkt niet mee aan dit onderzoek.

Heeft u een klacht?

Bespreek dit dan met de onderzoeker of de arts die u behandelt. Wilt u dit liever niet? Ga dan naar de klachtenbemiddelaars van het UMC Utrecht. In bijlage A staat waar u die kunt vinden.

15. Hoe geeft u toestemming voor het onderzoek?

U kunt eerst rustig nadenken over dit onderzoek. Daarna vertelt u de onderzoeker of u de informatie begrijpt. Wilt u meedoen? Dan vult u het toestemmingsformulier in, Bijlage D. U en de onderzoeker krijgen allebei een getekende versie van deze toestemmingsverklaring.

Dank voor uw tijd.

16. Bijlagen bij deze informatie

- A. Contactgegevens
- B. Informatie over de verzekering
- C. Overzicht onderzoekshandelingen en controles
- D. Toestemmingsformulieren

Proefpersoneninformatie preRADAR**Bijlage A: contactgegevens***Contactpersoon:*

Drs. Hidde Eijkelenkamp, arts-onderzoeker
Afdeling radiotherapie, UMC Utrecht
Huispostnummer Q.00.311
Antwoordnummer 8419
3508 GA Utrecht
Direct bereikbaar op werkdagen 8:00-16.30u:
T: 088-75559112
E: preradar@umcutrecht.nl

Hoofdonderzoeker UMC Utrecht:

Dr. Martijn P.W. Intven, radiotherapeut-oncoloog
Bereikbaar op werkdagen 8:00-16.30u via afdeling radiotherapie, UMC Utrecht:
T: 088-7558800

Noodgevallen buiten kantooruren :

Dienstdoende radiotherapeut-oncoloog, bereikbaar via afdeling radiotherapie, UMC Utrecht
T : 088-7558800

Onafhankelijk arts:

Dr. Jochem van der Voort-van Zijp, radiotherapeut-oncoloog
Bereikbaar op werkdagen 8:00-16.30u via afdeling radiotherapie, UMC Utrecht:
T: 088-7558800

Heeft u een klacht?

Bespreek dit dan met de onderzoeker of de arts die u behandelt. Wilt u dit liever niet? Ga dan naar de klachtenbemiddelaars van het UMC Utrecht.
T: 088 75 562 08
<https://www.umcutrecht.nl/nl/een-klacht-indienen>

Functionaris voor de Gegevensbescherming van het UMC Utrecht:

T: 088 75 555 55
E: privacy@umcutrecht.nl
<https://www.umcutrecht.nl/nl/privacy>

Voor meer informatie over uw rechten:

<https://www.umcutrecht.nl/nl/rechten-in-de-zorg>
<https://autoriteitpersoonsgegevens.nl/>

Proefpersoneninformatie preRADAR

**Bijlage B: informatie over de verzekering**

Het UMC Utrecht heeft een verzekering afgesloten voor iedereen die meedoet aan het onderzoek. De verzekering betaalt de schade die u heeft doordat u aan het onderzoek meedeed. Het gaat om schade die u krijgt tijdens het onderzoek, of binnen 4 jaar na het onderzoek. U moet schade binnen 4 jaar melden bij de verzekeraar.

Bij schade kunt u direct contact leggen met de verzekeraar.

De verzekeraar van het onderzoek is:

Naam:	CNA Insurance Company Ltd
Contactpersoon:	mevrouw Esther van Herk
Adres:	Strawinskylaan 703, 1077 XX Amsterdam
Telefoonnummer:	020 5737274
E-mail:	Esther.Vanherk@cnaahardy.com
Polisnummer:	10201366

De verzekering biedt een dekking van € 650.000 per proefpersoon en € 5.000.000 voor het hele onderzoek en € 7.500.000 per jaar voor alle onderzoeken van dezelfde opdrachtgever.

Let op: de verzekering dekt de volgende schade **niet**:















































- Schade door een risico waarover we u informatie hebben gegeven in deze brief. Maar dit geldt niet als het risico groter bleek te zijn dan we van tevoren dachten. Of als het risico heel onwaarschijnlijk was.
- Schade aan uw gezondheid die ook zou zijn ontstaan als u niet aan het onderzoek had meegedaan.
- Schade die ontstaat doordat u aanwijzingen of instructies niet of niet goed opvolgde.
- Schade aan de gezondheid van uw kinderen of kleinkinderen.
- Schade door een behandelmethode die al bestaat. Of door onderzoek naar een behandelmethode die al bestaat.

Deze bepalingen staan in het 'Besluit verplichte verzekering bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen 2015'. Dit besluit staat in de Wettenbank van de overheid (<https://wetten.overheid.nl>).

Proefpersoneninformatie preRADAR



Bijlage C: overzicht onderzoekshandelingen en controles

WEEK	IN HET ZIEKENHUIS	THUIS
-x	Gesprek over behandeling met bestralingsarts. Na ten minste 3 dagen bedenktijd kunt u het toestemmingsformulier voor dit onderzoek tekenen met de onderzoeker.  +  + 	 
1	5 standaardbestralingen, op de tweede dag :  +  + 	 
2	2-5 extra bestralingen voor het onderzoek	 
3		 
4		 
5		 
6		
7		 
8		
9		 
10		
11	Eerste controle met MRI-scan en kijkonderzoek. (a) Is de tumor nog groot?	 
12	Dan wordt u ingepland voor een operatie om de endeldarm te verwijderen. (b)	
13	Is de tumor klein of weg? Dan zien we u terug bij de tweede controle.	 
14		
15		 
16	Tweede controle met kijkonderzoek en/of MRI-scan om te zien of de tumor	
17	helemaal weg is. U kiest met uw arts tussen (a) een endeldarmoperatie, (b)	 
18	een kleine ingreep of (c) behandeling zonder operatie.  + 	
19		 
20		
½ jaar		 
1 jaar		 
1½ jaar		 
2 jaar		 

 U beantwoordt 5 vragen over uw darmfunctie in het dagboek (papier of online).

 U wordt gebeld door de arts-onderzoeker om te horen hoe het gaat.

 U gaat naar het UMC Utrecht voor bloedafname.

 U stuurt uw ontlasting op per post naar het Antoni van Leeuwenhoek.

 U ondergaat een extra MRI-scan (met contrast).

 U ontvangt vragenlijsten over kwaliteit van leven, darm- en blaasfunctie en seksualiteit.

Proefpersoneninformatie preRADAR**Bloedafname**

1. Voor start van de behandeling
2. Na de 2^e bestraling
3. Bij de tweede controle (16-20 weken na start bestraling)
4. Bij de controle na 6 maanden
5. Bij de controle na 12 maanden
6. Bij de controle na 18 maanden
7. Bij de controle na 24 maanden

Weefsel

1. Van het kijkonderzoek in de darm
2. Als u geopereerd wordt aan de endeldarm

Ontlasting

1. Voor start van de behandeling
2. Na de 2^e bestraling
3. Bij de tweede controle (16-20 weken na start bestraling)

Extra MRI opnames

1. Voor start van de behandeling, dit gebeurt 1x wanneer u toch al in het UMC Utrecht bent en kost ongeveer 30 minuten
2. Met contrastvloeistof in het bloedvat, dit gebeurt 2x en kost 5 minuten extra per keer
 - a. Voor start van de behandeling
 - b. Tijdens de 2^e bestraling

Vragenlijsten over kwaliteit van leven, darm- en blaasfunctie en seksualiteit

1. Voor start van de behandeling
2. Na 3 maanden
3. Na 6 maanden
4. Na 12 maanden
5. Na 18 maanden
6. Na 24 maanden

Proefpersoneninformatie preRADAR



Proefpersoneninformatie preRADAR



Bijlage D: toestemmingsformulier proefpersoon

Behorende bij 'Hogere dosis bestraling voor niet-operatieve behandeling van endeldarmkanker: het preRADAR onderzoek'

- Ik heb de informatiebrief gelezen. Ook kon ik vragen stellen. Mijn vragen zijn goed genoeg beantwoord. Ik had genoeg tijd om te beslissen of ik meedoe.
- Ik weet dat meedoen vrijwillig is. Ook weet ik dat ik op ieder moment kan beslissen om toch niet mee te doen met het onderzoek. Of om ermee te stoppen. Ik hoef dan niet te zeggen waarom ik wil stoppen.
- Ik geef de onderzoeker toestemming om mijn huisarts en specialisten die mij behandelen te laten weten dat ik meedoe aan dit onderzoek.
- Ik geef de onderzoeker toestemming om informatie op te vragen bij mijn huisarts en specialisten die mij behandelen.
- Ik geef de onderzoeker toestemming om mijn huisarts of specialist informatie te geven over onverwachte bevindingen uit het onderzoek die van belang zijn voor mijn gezondheid.
- Ik geef de onderzoekers toestemming om mijn gegevens (en lichaamsmateriaal) te verzamelen en gebruiken. De onderzoekers doen dit alleen om de onderzoeksvraag van dit onderzoek te beantwoorden.
- Ik geef de onderzoekers toestemming om mij vragenlijsten over kwaliteit van leven, darm- en blaasfunctie en seksualiteit te sturen.
- Ik geef de onderzoekers toestemming om mij een eetdagboek te sturen.
- Ik weet dat voor de controle van het onderzoek sommige mensen al mijn gegevens kunnen inzien. Die mensen staan in deze informatiebrief. Ik geef deze mensen toestemming om mijn gegevens in te zien voor deze controle.
- Ik weet dat ik niet zwanger mag worden/mijn partner niet zwanger mag maken tijdens het onderzoek.
- Ik wil meedoen aan dit onderzoek.
- Wilt u ja of nee aankruisen voor de extra onderdelen van dit onderzoek (zie bijlage C)?

Ik geef toestemming voor extra bloedafnames.	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nee
Ik geef toestemming voor opslag van tumorweefsel.	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nee
Ik geef toestemming voor onderzoek van mijn ontlasting.	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nee
Ik geef toestemming voor eenmalig een extra MRI-scan voor start van de behandeling.	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nee
Ik geef toestemming voor MRI-opnames met contrastvloeistof.	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nee

Op de volgende bladzijde kunt u uw handtekening zetten.

Proefpersoneninformatie preRADAR**Mijn naam is (proefpersoon):****Handtekening:****Datum :** __ / __ / __

Ik verklaar dat ik deze proefpersoon volledig heb geïnformeerd over het genoemde onderzoek. Wordt er tijdens het onderzoek informatie bekend die de toestemming van de proefpersoon kan beïnvloeden? Dan laat ik dit op tijd weten aan deze proefpersoon.

Naam onderzoeker (of diens vertegenwoordiger):.....**Handtekening:**.....**Datum:** __ / __ / __

Proefpersoneninformatie preRADAR



Bijlage D: toestemmingsformulier proefpersoon

Behorende bij 'Hogere dosis bestraling voor niet-operatieve behandeling van endeldarmkanker: het preRADAR onderzoek'

- Ik heb de informatiebrief gelezen. Ook kon ik vragen stellen. Mijn vragen zijn goed genoeg beantwoord. Ik had genoeg tijd om te beslissen of ik meedoe.
- Ik weet dat meedoen vrijwillig is. Ook weet ik dat ik op ieder moment kan beslissen om toch niet mee te doen met het onderzoek. Of om ermee te stoppen. Ik hoef dan niet te zeggen waarom ik wil stoppen.
- Ik geef de onderzoeker toestemming om mijn huisarts en specialisten die mij behandelen te laten weten dat ik meedoe aan dit onderzoek.
- Ik geef de onderzoeker toestemming om informatie op te vragen bij mijn huisarts en specialisten die mij behandelen.
- Ik geef de onderzoeker toestemming om mijn huisarts of specialist informatie te geven over onverwachte bevindingen uit het onderzoek die van belang zijn voor mijn gezondheid.
- Ik geef de onderzoekers toestemming om mijn gegevens (en lichaamsmateriaal) te verzamelen en gebruiken. De onderzoekers doen dit alleen om de onderzoeksvraag van dit onderzoek te beantwoorden.
- Ik geef de onderzoekers toestemming om mij vragenlijsten over kwaliteit van leven, darm- en blaasfunctie en seksualiteit te sturen.
- Ik weet dat voor de controle van het onderzoek sommige mensen al mijn gegevens kunnen inzien. Die mensen staan in deze informatiebrief. Ik geef deze mensen toestemming om mijn gegevens in te zien voor deze controle.
- Ik weet dat ik niet zwanger mag worden/mijn partner niet zwanger mag maken tijdens het onderzoek.
- Ik wil meedoen aan dit onderzoek.
- Wilt u ja of nee aankruisen voor de extra onderdelen van dit onderzoek (zie bijlage C)?

Ik geef toestemming voor extra bloedafnames.	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nee
Ik geef toestemming voor opslag van tumorweefsel.	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nee
Ik geef toestemming voor onderzoek van mijn ontlasting.	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nee
Ik geef toestemming voor eenmalig een extra MRI-scan voor start van de behandeling.	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nee
Ik geef toestemming voor MRI-opnames met contrastvloeistof.	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nee

Op de volgende bladzijde kunt u uw handtekening zetten.

Proefpersoneninformatie preRADAR**Mijn naam is (proefpersoon):****Handtekening:****Datum :** __ / __ / __

Ik verklaar dat ik deze proefpersoon volledig heb geïnformeerd over het genoemde onderzoek. Wordt er tijdens het onderzoek informatie bekend die de toestemming van de proefpersoon kan beïnvloeden? Dan laat ik dit op tijd weten aan deze proefpersoon.

Naam onderzoeker (of diens vertegenwoordiger):.....**Handtekening:**.....**Datum:** __ / __ / __

Supplementary File 2: equivalent dose limits for organs at risk

Structure	Volume (cc)	EQD2 $\alpha/\beta = 3$ (Gy)	Comments
Small Bowel (loops) ^{1,2,3}	0.5	70	Constraint
	10	40	Aim
Large Bowel (loops)	0.5	60.16	Constraint, excluding the sigmoid lying in the course of the bowel within 2 cm of GTV
Bladder ^{1,4}	0.5	80.56	Constraint
Plexus Sacral ^{1,4}	0.1	60.16	Constraint
	5	54	Constraint

For the vagina no formal constraints exists, though we will try to limit the dose to this organ.

Patients will receive instructions for the use of dilators after radiotherapy.

¹ UK SABR consortium 2019. Stereotactic Ablative Body Radiation Therapy (SABR): A Resource version 6.1

² ABC-07 Addition of stereotactic body radiotherapy to systemic chemotherapy in locally advanced biliary tract. Cancer Research UK. [Accessed: 06.01.16]; Available from: <http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/find-a-clinical-trial/a-trial-looking-chemotherapy-stereotactic-radiotherapy-people-locally-advanced-bile-duct-cancer-abc-07> -undefined.

³ A trial looking at stereotactic body radiotherapy before surgery for pancreatic cancer (SPARC). Cancer Research UK. [Accessed: 14.12.16]; Available from: <http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/find-a-clinical-trial/a-trial-looking-at-stereotactic-body-radiotherapy-before-surgery-for-pancreatic-cancer-sparc> -undefined.

⁴ Benedict SH, Yenice KM, Followill D, et al. Stereotactic body radiation therapy: the report of AAPM Task Group 101. *Med Phys.* 2010;37(8):4078-101

Supplementary File 3: possible treatment-related toxicity, adapted from the CTCAE v5.0 and the STAR-TREC trial

Category	Toxicity
Gastrointestinal disorders	Abdominal pain
	Anal/rectal fistula
	Anal/rectal hemorrhage
	Anal mucositis
	Anal/rectal necrosis
	Anal/rectal pain
	Anal/rectal stenosis
	Anal/rectal ulcer
	Colonic/small intestinal fistula
	Lower gastrointestinal hemorrhage
	Colonic/small intestinal obstruction
	Colonic/small intestinal perforation
	Colonic/small intestinal stenosis
	Colonic/small intestinal ulcer
	Constipation
	Diarrhea
	Enterocolitis
	Enterovesical fistula
	Fecal incontinence
	Hemorrhoids
	Hemorrhoidal hemorrhage
	Ileus
	Intra-abdominal hemorrhage

	Proctitis
	Rectal obstruction
	Rectal perforation
Renal and urinary disorders	Bladder perforation
	Bladder spasm
	Cystitis noninfective
	Hematuria
	Urinary fistula
	Urinary incontinence
	Urinary retention
	Urinary tract obstruction
	Urinary tract pain
Injury, poisoning and procedural complications	Dermatitis radiation (if in radiation field)
Reproductive system and breast disorders	Prostatic pain
	Uterine fistula
	Uterine hemorrhage
	Vaginal fistula
	Vaginal hemorrhage
	Vaginal perforation
	Vaginal stricture
General disorders	Fatigue
	Malaise
	Pain
Infections and infestations	Abdominal infection
	Anorectal infection
	Bladder infection
	Enterocolitis infectious

	Prostate infection
	Vaginal infection
	Uterine infection
	Wound infection (if in radiation field)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Abdominal soft tissue necrosis
	Pelvic soft tissue necrosis
	Osteonecrosis
Nervous system disorders	Neuralgia
	Peripheral motor/sensory neuropathy