

Pre-operatief Decitabine bij patiënten met dikkedarmkanker

Gepubliceerd: 16-04-2013 Laatste bijgewerkt: 25-04-2024

Het bestuderen van de effecten van een eenmalige behandeling met Decitabine op methylering en werking van genen in dikkedarmkanker en eigenschappen van dikkedarmkanker.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON41603

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

DECO

Aandoening

- Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

dikkedarmkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: KWF kankerbestrijding

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: decitabine, dikkedarmkanker, methylering

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Wnt target gen expressie (APCDD1, AXIN2, DKK1, LGR5 and ASCL2)

Secundaire uitkomstmaten

Wnt target en CIMP gen methylatie, beta-catenin localisatie, proliferatie

(Ki-67), apoptose (TUNEL en M30 assay) en tumor differentiatie

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Darmkanker is de tweede belangrijkste oorzaak van kanker-gerelateerde dood in de hele wereld. Hoewel patiënten met vroege ziekte (fase I-III) te genezen zijn, varieert de prognose van 90% in fase I tot 50-80% in fase II en III. Daarom is preventie van uitzaaiingen na begin van de ziekte van groot belang. Uitgebreide studies van de Wnt signaal cascade hebben het belang van deze cascade opgehelderd voor de ontwikkeling van dikkedarmkanker. Verschillende bekende aangrijpingspunten van de Wnt-cascade, zoals Dkk1, APCDD1 en AXIN2, dienen als feedback-remmers en voorkomen waarschijnlijk hyperactivatie van de cascade. Daarom is verlies van deze controlemechanismen, bijvoorbeeld als gevolg van onderdrukking van Wnt aangrijpingspunten door CpG eiland methylatie, een krachtig proliferatief signaal. Recent identificeerden we een subset van dikkedarmkankerpatiënten die worden gekenmerkt door CpG eiland methylering van specifieke Wnt genen en die een slechte prognose hebben. Bovendien toonden we in preklinische studies aan dat de-repressie van Wnt-aangrijpingspunten door het demethylerende middel decitabine resulteerde in tumorgroei onderdrukking. Zo kan de-repressie van Wnt aangrijpingspunten een mogelijkheid bieden voor nieuwe therapie.

Doel van het onderzoek

Het bestuderen van de effecten van een eenmalige behandeling met Decitabine op methylering en werking van genen in dikkedarmkanker en eigenschappen van dikkedarmkanker.

Onderzoeksopzet

Aan patiënten met bewezen colon carcinoom wordt toestemming gevraagd om extra

biopten af te nemen bij geplande endoscopie. De arts die de endoscopie uitvoert zal tijdens deze endoscopie vijf extra biopten afnemen van de primaire tumor. Indien patiënt geen extra endoscopie noodzakelijk is, wordt toestemming gevraagd voor het gebruik van het biopst materiaal dat is afgenomen bij de eerdere endoscopie. Ongeveer 10 dagen voor de operatie krijgt de patiënt een afspraak op de poli medische oncologie. Daar zal een arts de patiënt vragen stellen over uw algemene conditie en zal lichamelijk- en bloedonderzoek worden verricht om vast te stellen of de behandeling met Decitabine door kan gaan. Als de resultaten goed zijn, gaat de patiënt vervolgens naar de dagbehandeling waar een infuus wordt ingebracht. Via dit infuus wordt Decitabine gedurende één uur toegediend. Hierna gaat de patiënt naar huis; de patiënt hoeft dus niet in het ziekenhuis te overnachten. De dag erna komt de patiënt nog eenmaal op de dagbehandeling voor een één uur durend infuus met Decitabine. Op de dag van opname voor de operatie komt één van de onderzoekers bij de patiënt langs om te horen hoe het met de patiënt is en of de patiënt bijwerkingen heeft gehad. Ook wordt er opnieuw bloed geprikt om de bloedwaarden te controleren. Ten slotte zullen wij na de operatie een aantal kleine stukjes van de tumor speciaal bewerken voor weefselonderzoek. Het betreft weefsel dat over blijft na de operatie en wat normaliter niet zou worden gebruikt. De tumor zal daarna op normale wijze onderzocht worden. Wanneer de tumor bij de operatie onverhoopt niet verwijderd kan worden, neemt de chirurg altijd weefsel af van gevonden uitzaaiingen, vergrote lymfklieren en/of van de tumor zelf om de diagnose te bevestigen. Een klein deel van de weefselafname(s) wordt gebruikt voor het weefselonderzoek. Ook hierbij betreft het weefsel wat over is. De eigenschappen van dit tumorweefsel worden vergeleken met het weefsel dat eerder is afgenomen bij het inwendig onderzoek van de darm. Aan patiënten die niet willen meedoen aan de decitabine studie zal gevraagd worden of het resectiemateriaal onderzocht mag worden en vergeleken mag worden met het materiaal verkregen bij coloscopie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

- Extra biopten van de primaire tumor indien medische indicatie voor extra endoscopie -
Twee maal toediening van decitabine.

Inschatting van belasting en risico

Het afnemen van biopten is een veilige ingreep. Slechts zeer zelden treedt een bloeding of scheurtje in de darm op.

De meest voorkomende bijwerkingen van Decitabine zijn koorts, longontsteking, lage aantallen rode bloedcellen en lage aantallen bloedplaatjes. Deze bijwerkingen zijn beschreven bij een relatief kwetsbare groep patiënten met leukemie die Decitabine verschillende malen kregen toegediend. Wij verwachten dat de kans op deze bijwerkingen in dit onderzoek klein is, omdat Decitabine slechts twee keer wordt toegediend aan patiënten met dikkedarmkanker in een

verder goede conditie.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105AZ
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105AZ
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)

Om aan het eerste deel van de studie mee te doen - bepaling methyleringsstatus op tumorbiopten- moeten patiënten aan de volgende criteria voldoen:

1. Bewezen dikkedarmkanker of een hoge verdenking daarop.
2. Leeftijd $\geq$ 18yr

3. Schriftelijk informed consent.;Om aan het tweede deel van de studie deel te nemen - behandeling met decitabine - moet een patiënt aan alle volgende criteria voldoen:

1. Middels een biopsie bewezen dikke darmkanker met een voorgenomen operatie van de primaire tumor.
2. Leeftijd ≥ 18 yr.
3. ECOG/ WHO performance 0-2.
4. Adequate beenmergfunctie (leukocyten $>1500/\text{mm}^3$, hemoglobine $>9\text{g/dL}$ (mag via transfusies), trombocyten $>100,000$)
5. Adequate leverfunctie (ASAT en ALAT $<2.5\times$ bovenste limiet van normaal).
6. Adequate nierfunctie (serum kreatinine $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ of berekende kreatinine klaring $>50\text{ml/min}$)
7. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten bereid zijn adequate contraceptie te gebruiken en een negatieve zwangerschapstest hebben 3 dagen voor registratie.
8. Schriftelijke toestemming.;Om aan het tweede deel (b) van de studie deel te nemen - verzameling van resectiepreparaat - moet een patiënt aan alle volgende criteria voldoen:
 1. Patiënten met bewezen colon carcinoom die in aanmerking komen voor primaire tumorresectie
 2. Leeftijd boven de 18 jaar
 3. Karnofsky Performance Score 70
 4. Getekend informed consent.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Iemand die aan het eerste deel van de studie - bepaling van methyleringsstatus op tumorbiopsie - lijkt te kunnen mee doen, maar voldoet aan een van de volgende criteria, moet worden geëxcludeerd:

1. Psychologische of andere redenen waardoor informed consent en (veilige) deelname niet mogelijk is.;Iemand die aan het tweede deel van de studie - behandeling met decitabine - lijkt te kunnen mee doen, maar voldoet aan een van de volgende criteria, moet worden geëxcludeerd:
 1. Overgevoeligheid voor decitabine of de hulpstoffen.
 2. Chirurgie die niet wordt gepland volgens het timeframe van de studie.
 3. Een andere systemische of locale behandeling van de tumor in de wachttijd tot de operatie.
 4. Toediening van een experimenteel geneesmiddel binnen 60 dagen voor toediening van de eerste dosis decitabine.
 5. Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven.
 6. Sexueel actieve mannen die gemeenschap hebben met een vrouw in de vruchtbare leeftijd en die geen adequate contraceptie gebruiken.
 7. Een psychologische, familie, sociologische en/of geografische reden die het verlenen van adequaat informed consent dan wel compliance aan het studieprotocol verhindert.;Iemand die aan het tweede deel van de studie - verzameling van resectiepreparaat - lijkt te kunnen mee doen, maar voldoet aan een van de volgende criteria, moet worden geëxcludeerd:
 1. Operatie niet gepland binnen tijdsbestek van de studie.
 2. Andere systemische of lokale behandeling voor de primaire tumor voorafgaand aan

operatie.

3. Psychologische of andere redenen waardoor informed consent en (veilige) deelname niet mogelijk is.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	17-02-2014
Aantal proefpersonen:	88
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Dacogen
Generieke naam:	decitabine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-04-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-05-2013

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-08-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-08-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-01-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-02-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-10-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-11-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-12-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-04-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-08-2015

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-01-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-02-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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
EudraCT	EUCTR2013-001060-38-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01882660
CCMO	NL44048.018.13