

De haalbaarheid om DNA/RNA monsters te genereren van onbehandelde oesofagus adenocarcinoom biopten geschikt voor next-generation sequencing.

Gepubliceerd: 27-10-2015 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

De haalbaarheid om DNA of RNA monsters te genereren van onbehandelde oesofagus adenocarcinoom biopten geschikt voor next-generation sequencing.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Maagdarmsstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON42638

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

DNA/RNA van oesophaguscarcinoom biopten geschikt voor sequencing.

Aandoening

- Maagdarmsstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG
- Maagdarmsstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
- Maagdarmsstelsel therapeutische verrichtingen

Synoniemen aandoening

oesophagus carcinoom, slokdarmkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: DNA/RNA monsters, Next generation sequencing, Oesophagus adenocarcinoom, Onbehandelde bipten, Respons neoajduvante therapie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het aantal DNA en RNA monsters geschikt voor next-generation sequencing

Deze uitkomstmaat wordt gemeten aan de hand van onderstaande criteria:

- Het aantal tumor samples direct ingevroren na biopsie
- Het percentage tumorcellen in de biopsies
- De hoeveelheid DNA in de biopsies
- De hoeveelheid RNA in de biopsies

Secundaire uitkomstmaten

niet van toepassing

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het oesofaguscarcinoom is de snelst groeiende maligniteit in de tractus digestivus in Nederland. In 2014 waren er 2549 nieuwe diagnoses, waarvan 68% bestond uit adenocarcinomen en 32% uit plaveiselcelcarcinomen. Neoadjuvante chemoradiatie gevolgd door radicale chirurgische resectie is de standaard behandeling in Nederland en biedt de beste kans op genezing. Bij 25% van de patiënten wordt met neoadjuvante behandeling een complete pathologische respons bereikt, 35% heeft een partiële respons, 40% heeft geen respons (non-responders). Patiënten met een adenocarcinoom hebben minder effect van chemoradiatie dan patiënten met een plaveiselcelcarcinoom. Chemoradiatie gaat gepaard met toxiciteit waaronder leukopenie, trombocytopenie, vermoeidheid,

misselijkheid en anorexie. Het is van groot klinisch belang de non-responders te identificeren om het behandelingsregime verder te verfijnen en selectievere behandelingsmogelijkheden toe te passen. Deze groep patiënten ondergaat nu deze behandeling met bijkomende toxiciteit zonder daar baat bij te hebben. Bovendien wordt bij hen de operatie onnodig 3 maanden uitgesteld.

Tot op heden zijn er geen methoden om de respons op neoadjuvante therapie te voorspellen. Wel heeft onderzoek van onze onderzoeksgroep met tissue micro arrays van patiënten met een oesofagus adenocarcinoom laten zien dat de expressie van verschillende biomarkers geassocieerd is met de overleving. Deze resultaten indiceren dat analyse van meerdere genen nodig is voor een meer nauwkeurige voorspelling.

Next generation sequencing (NGS) kan leiden tot identificatie van expressie profielen waarmee respons op neoadjuvante therapie kan worden voorspeld. Dit zal uiteindelijk leiden tot optimale geïndividualiseerde behandeling van patiënten met een oesofagus adenocarcinoom. Non-responders zullen hiermee niet worden blootgesteld aan toxische, ineffectieve therapieën maar direct chirurgische resectie ondergaan.

Om NGS te kunnen toepassen, is het verkrijgen van hoge kwaliteit DNA of RNA monsters noodzakelijk. De doel van dit pilot onderzoek zal dan ook zijn om te kijken naar de haalbaarheid van het genereren van DNA/RNA monsters uit onbehandelde oesofagus adenocarcinoom biopten geschikt voor next-generation sequencing.

Doel van het onderzoek

De haalbaarheid om DNA of RNA monsters te genereren van onbehandelde oesofagus adenocarcinoom biopten geschikt voor next-generation sequencing.

Onderzoeksopzet

- De patiënt wordt benaderd door de behandelend arts en geïnformeerd over het onderzoek. Indien de patiënt geïnteresseerd is, zal er een informatiepakket worden meegegeven.
- De arts-onderzoeker zal na minimaal 24 uur bedenktijd het toestemmingsformulier met de patiënt ondertekenen bij het eerstvolgend polibezzoek.
- Op de dag van de standaard endoscopische ultrasonografie, zal de MDL-arts 4 extra tumorbiopten nemen.
- De arts-onderzoeker draagt er zorg voor dat deze op locatie direct worden bevroren en bij -80°C worden bewaard in de lokale biobank. Het verzamelen en opwerken van de biopten zal plaatsvinden aan de hand van de labmanual sampling instructions for sequencing, opgesteld door de CPCT.
- De afdeling pathologie zal de biopten histologisch beoordelen op de aanwezigheid van adenocarcinoom en naar de representativiteit en het tumorpercentage kijken.
- Alleen de biopten met >30% tumorpercentage zullen worden gebruikt voor het

genereren van DNA of RNA monsters.

- Hartwig Medical Foundation zal de aangeleverde samples opwerken en DNA of RNA extraheren met een geautomatiseerde setup van QiaSymphony.

- Voor het sequencen zijn diverse kwaliteitseisen opgesteld (fresh frozen bronmateriaal, >30% tumorpercentage, minimaal 500 ng DNA, minimaal 1 microgram RNA) welke zullen worden nageleefd. Sequencing kan plaatsvinden onder supervisie van prof. dr. Cuppen. DNA kan gesequenced worden middels whole exome sequencing waarvoor gebruikt wordt gemaakt van Agilent SureSelect enrichment gevolgd door sequencing op Illumina Nextsequencing. Voor RNA-sequencing kunnen samples worden opgewerkt met Illumina Neoprep microfluidics systeem en gesequenced op Illumina Nextsequencing.

- Data analyse na het sequencen kan vervolgens gebeuren met de standaard CPCT pipelines gebaseerd op BWA en GATK richtlijnen.

- De klinische, chirurgische en pathologische variabelen van de geïnccludeerde patiënten worden bijgehouden in onze elektronische database.

Inschatting van belasting en risico

Voor het vaststellen van de diagnose en de therapie wordt standaard een endoscopische ultrasonografie verricht, waarbij bipten worden afgenomen. Slechts in zeldzame gevallen (<1%) kan een scheurtje of gaatje (perforatie) of een bloeding in de slokdarmwand ontstaan. Het afnemen van de vier extra bipten gaat gepaard met hetzelfde risico.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584 CX
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584 CX
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)

Study populatie: patiënten gediagnostiseerd met oesofagus adenocarcinoom die een endoscopische ultrasonografie ondergaan.

Inclusie criteria: getekend informed consent, patiënten fit voor CROSS therapie en chirurgische resectie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Exclusie criteria: wilsonbekwaam, <18 jaar.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Anders

Deelname

Nederland

Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-10-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-01-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL54312.041.15