

Een pilot studie om het effect te onderzoeken van gefractioneerde radiotherapie op de expressie van pro-angiogene factoren in oesofagus carcinoom

Gepubliceerd: 19-09-2013 Laatste bijgewerkt: 22-04-2024

Het onderzoek heeft 2 hoofddoelen: 1) Het bepalen van het tijdpunt van inductie van vascular endothelial growth factor (VEGF) expressie in het tumor weefsel van oesofagus carcinoom, gedurende chemoradiatie. 2) Bepalen of het effect van VEGF op de...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON47705

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Expressie pro-angiogene factor tijdens gefractioneerde bestraling

Aandoening

- Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

oesofagus carcinoom, slokdarm kanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vrije Universiteit Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Roche,Roche en KWF

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Angiogenese, Bevacizumab, Gefractioneerde radiotherapie, Oesofagus carcinoom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat is de verandering van VEGF expressie op mRNA niveau in de tumor vooraf aan de behandeling vergeleken met de expressie gedurende de chemoradiatie. Tevens zal in de bevacizumab cohort de activiteit (phosphorylatie) van VEGF receptor in het tumor weefsel bepaald worden dat verkregen is bij het biopt, en de vaatdichtheid van de tumor in het weefsel dat bij resectie is weggehaald.

Secundaire uitkomstmaten

- 1) bepalen van de mRNA expressie in de tumor van andere pro-angiogene factoren, pro-inflammatoire factoren en van andere factoren die de gevoeligheid van radiotherapie kunnen beïnvloeden.
- 2) Bepalen van de eiwitexpressie van pro-angiogene factoren, pro-inflammatoire factoren en van factoren die de gevoeligheid van radiotherapie kunnen beïnvloeden, met behulp van immunohistochemistry (IHC).
- 3) Bepalen van Epstein Barr virus (EBV) status in het tumor weefsel.
- 4) Kwantificeren van actieve angiogenese in het tumor weefsel, door middel van het bepalen van verschillen vasculaire uitkomstmaten.
- 5) Meten van plasma concentraties van verschillende pro-angiogene en

pro-inflammatoire factoren, om te bepalen of dit correleert met de expressie niveaus in de tumor.

6) Bepalen van de expressie niveau van verschillende angioregulatorie micro RNA's (miRNA) in het tumor weefsel.

7) De populatie van afweercellen kwantificeren middels flow cytometric analysis (FACS)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Er is steeds meer bewijs dat het effect van radiotherapie versterkt kan worden door anti-angiogene medicijnen. Maar hoewel de pre-klinische data zeer veel belovend zijn, zijn de resultaten van de klinische studie tot nog toe matig. Dit verschil wordt hoogst waarschijnlijk veroorzaakt door suboptimale behandelingsschema's. Beide behandelingsmodaliteiten zullen zeer precies getimed moeten worden om een optimaal effect te bereiken met de laagst mogelijke toxiciteit. Onze preklinische resultaten laten zien dat gefractioneerde radiotherapie in vitro en in vivo een snelle en significantie verhoging van pro-angiogene factor expressie induceert. Dit zou kunnen betekenen dat de lange-termijn effecten van radiotherapie verbeterd kunnen worden door de pro-angiogene inductie te inhiberen met medicijnen. Het is echter nog onbekend of deze pro-angiogene inductie ook plaats vindt in patiënten. Voor een optimale combinatietherapie van radiotherapie en anti-angiogene medicijnen is het belangrijk om te bepalen of en wanneer deze pro-angiogene respons tijdens gefractioneerde radiotherapie zich in patiënten voordoet. Tevens is het belangrijk om te bepalen of deze respons ook geïnhibeerd kan worden door bevacizumab, een antilichaam tegen VEGF. Deze bepalingen zullen in grote mate bijdragen aan het ontwerpen van een optimaal behandelingsschema voor de combinatie van anti-angiogene medicijnen en radiotherapie.

Naast deze pro-angiogene respons, is ook van radiotherapie bekend dat het een anti-tumor respons van het immuunsysteem kan induceren. Gezien de opmars van immunotherapie binnen de oncologie is het derhalve van belang te onderzoeken of en wanneer een immunoregulatorie respons optreedt tijdens gefractioneerde bestraling.

Doel van het onderzoek

Het onderzoek heeft 2 hoofddoelen:

- 1) Het bepalen van het tijdpunt van inductie van vascular endothelial growth factor (VEGF) expressie in het tumor weefsel van oesofagus carcinoom, gedurende chemoradiatie.
- 2) Bepalen of het effect van VEGF op de tumorbloedvaten kan worden gestopt door de toevoeging van bevacizumab bij de behandeling.

Onderzoeksopzet

multi-center, niet gerandomiseerde, interventie pilot studie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patienten zullen 2 extra endoscopisch biopt ondergaan, om tumor weefsel te verzamelen. Verder zal er eenmalig extra bloed worden afgenomen. Het moment van dit biopt en bloedafname hangt af van het studiecohort waar de patient is ingedeeld. De patienten in het laatste cohort van de studie zullen tevens bevacizumab krijgen (3mg/kg/wk). Dit zal starten op het geïdentificeerde tijdpunt van inductie. Bevacizumab behandeling zal stoppen tenminste 4 weken voordat de tumor chirurgisch wordt verwijderd.

Inschatting van belasting en risico

Deelname aan deze studie betekent voor de patient dat hij 2 extra endoscopisch biopten van de tumor in de oesofagus en 1 extra veneuze bloedafname zal ondergaan. De extra bloedafname zal zoveel mogelijk tegelijkertijd afgenomen worden met routine afnames voor labcontrole.

Het endoscopische biopt kan als vervelend ervaren worden, maar dit zal gelijk zijn aan het diagnostisch biopt. Dit zal ook geen extra risico's met zich mee brengen dan het diagnostisch biopt, anders dan dat de procedure nu 2 maal uitgevoerd wordt.

De toevoeging van bevacizumab in lage dosering (3mg/kg/wk) is goed te verdragen en geeft risico op lage graad toxiciteit in combinatie met chemoradiatie. Als de patient de bevacizumab niet goed verdraagt, zal dit gestopt worden.

Het is bekend dat behandeling met bevacizumab in combinatie met chemoradiatie een verhoogd risico geeft op gastro-intestinale perforaties. Alhoewel er geen exacte data bekend is over het risico bij specifiek oesofagus carcinoom, is de overall incidentie 1-4%. In deze studie wordt echter een lagere dosering bevacizumab gebruikt dan gebruikelijk, wat het risico mogelijk nog lager maakt. Uiteraard zal er extra opgelet worden op de klinische status van de patiënten die behandeld worden met bevacizumab, om een mogelijke perforatie zeer snel te kunnen behandelen.

Contactpersonen

Publiek

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081 HV
NL

Wetenschappelijk

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081 HV
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)

- (1) Histologische bevestiging van adenocarcinoom van de oesofagus
- (2) Patienten met primair oesofagus carcinoom die standaard chemoradiatie krijgen vooraf aan chirurgie.
- (3) mogelijkheid om informed consent te geven
- (4) 18 jaar of ouder
- (5) Geen eerdere behandeling voor oesofagus carcinoom

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- (1) Zwangerschap
- (2) Gastro-intestinale inflammatie
- (3) Hersenmetastase
- (4) Diastolische of systolische hypertensie (>90?>140mmHg), die niet reageert op behandeling
- (5) Arteriële trombose in de voorgeschiedenis
- (6) Chirurgie in de maand voorafgaande aan de bevacizumab behandeling

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 23-02-2015

Aantal proefpersonen: 50

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Avastin

Generieke naam: Bevacizumab

Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum:	19-09-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-01-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-05-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-05-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-07-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-08-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-02-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	24-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-04-2019
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	EUCTR2013-002563-25-NL
CCMO	NL45194.029.13