

Bepaling van nieuwe biomarkers in patiënten met resectabele colorectale lever metastasen

Gepubliceerd: 05-06-2015 Laatste bijgewerkt: 19-04-2024

Om vast te stellen (i) of pre-operatieve bepaling van celvrij DNA (cfDNA) en circulerende tumorcellen (CTC), alleen of in combinatie met elkaar, in perifeer bloed van CRC patiënten met geïsoleerde colorectale levermetastasen (CRLM) die leverresectie...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Metastasen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON50622

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MIRACLE

Aandoening

- Metastasen

Synoniemen aandoening

colorectale lever metastasen, lever uitzaaiingen van dikkedarmkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: KWF kankerbestrijding

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: biomarkers, chemotherapie, chirurgie, colorectale levermetastasen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Recidief binnen 1 jaar.

Secundaire uitkomstmaten

Verbeteren van de selectie van patienten voor neo-adjuvante chemotherapie.

Betere selectie van patienten die complete respons ontwikkeld op neo-adjuvante chemotherapie.

Identificeren van tumor specifieke karakteristieken van circulerende tumorcellen en cfDNA op moleculair niveau, en deze te correleren met respons op chemotherapie en 1-jaar recidief ratio.

Of seriele meting van cfDNA en circulerende tumorcellen superieur is ten opzichte van 1 punts meting voor therapie.

Of bepaling van tumor karakteristieken op moleculair niveau van circulerende tumorcellen en cfDNA prognostische waarde hebben tav de algehele overleving na chirurgie voor colorectale levermetastasen.

Bepalen of cfDNA gebruikt kan worden om patiënten te onderscheiden die een ziekterecidief krijgen bij mensen die na 1 jaar follow-up geen aanwijzingen hebben voor een ziekterecidief en die nog ten minste 2 jaar reguliere follow-up zullen krijgen.

Het bepalen van de referentiewaarden en incidentie van verhoogd cfDNA bij moment van diagnose van een ziekterecidief vóór start van behandeling van dit

recidief.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Voor patiënten met colorectale kanker (CRC) die zich presenteren met geïsoleerde levermetastasen, bestaat de behandeling uit een lever metastasectomie, hetgeen de enige kans op curatieve geeft. Echter, een aanzienlijk aantal patiënten toont een terugval na deze procedure: dit onderstreept de noodzaak van het identificeren van prognostische factoren. Dergelijke prognostische factoren maken een meer gepersonaliseerde behandeling strategie mogelijk; intensievere behandelingen voor mensen met een hoog risico op recidieven en misschien minder geïntensiveerde aanpak voor mensen met een laag risico. In de afgelopen jaren zijn verschillende pre operatieve prognostische factoren bij patiënten met geïsoleerde leveruitzaaiingen geobjectiveerd voor recidief en overleving na een metastasectomie. Voorbeelden zijn het aantal en de grootte van de metastasen, synchroniciteit en CEA serumspiegels. Hoewel dit soort klinische variabelen goed in staat zijn om onderscheid te maken tussen hoog risico en laag-risico patiënten, is verder fine-tuning hard nodig. Bij patiënten met een laag risico ontstaat heeft 40% een recidief binnen een jaar na de operatie, terwijl hoog risico patiënten een 5-jaars overleving van 40% hebben. Dit onderstreept het belang van nieuwe pre-klinische en biologische prognostische factoren. Relevante prognostische en predictieve factoren nodig zijn om de meest effectieve combinatie van behandelingen te bepalen voor iedere individuele patiënt met metastatisch CRC.

Doel van het onderzoek

Om vast te stellen (i) of pre-operatieve bepaling van celvrij DNA (cfDNA) en circulerende tumorcellen (CTC), alleen of in combinatie met elkaar, in perifeer bloed van CRC patiënten met geïsoleerde colorectale levermetastasen (CRLM) die leverresectie ondergaan, bepaald voor en / of na resectie met of zonder pre-operatieve chemotherapie, onderscheid kan maken tussen patiënten met een recidief binnen 1 jaar van degenen die geen recidief ontwikkelen binnen een jaar, en (ii) de vraag of deze nieuwe biomarkers van relevantie toegevoegde waarden zijn bij huidige bekende prognostische factoren.

Verder wordt geëvalueerd (iii) of cfDNA bij patiënten die >1 jaar na behandeling geen aanwijzingen hebben voor een recidief gebruikt kan worden om onderscheid te maken tussen patiënten die alsnog een recidief zullen ontwikkelen.

Tot slot worden (iv) referentiewaarden en incidentie van verhoogd cfDNA bepaald bij patiënten met een ziekterecidief, vóór behandeling van dit recidief.

Onderzoeksopzet

In totaal zullen 240 colorectale kanker patiënten met geïsoleerde levermetastasen die een resectie ondergaan worden bestudeerd.

Bekende pre-operatieve prognostische factoren die tegenwoordig gebruikt worden in veelgebruikte scoring systemen (waaronder het aantal en de grootte van levermetastasen, het tijdsinterval van de primaire tumor tot detectie uitzaaiingen, CEA niveaus, resectiemarges) zullen worden vastgesteld.

Vóór en na de start van neoadjuvante chemotherapie, en voor en na leverresectie worden perifere bloedmonsters voor kwantitatieve bepaling van cfDNA niveaus en telling van circulerende tumorcellen afgenomen.

Er vindt follow up plaats na resectie van levermetastasen middels echografie, CT, MRI en PET-scans, volgens de nationale richtlijnen.

De waarde van cfDNA en circulerende tumorcellen, alleen of in combinatie met elkaar, als voorspeller van vroege recidieven, in aanvulling op reeds bekende prognostische modellen.

De waarde van cfDNA en circulerende tumorcellen, alleen of in combinatie met elkaar, als voorspeller van respons op chemotherapie.

Verkennde analyses zullen worden uitgevoerd met behulp van doelgerichte next-generation sequencing van een panel van genen betrokken bij de prognose van primaire colorectaal carcinoom om vast te stellen of de genomische constitutie van cfDNA op verschillende tijdpunten prognostische waarde heeft.

Er wordt één extra bloedafname verricht (3 bloedbuizen, maximaal 30ml) bij 40 patiënten die op 12 maanden na lokale behandeling van colorectale levermetastasen geen aanwijzingen hebben voor ziekterecidief op voorwaarde dat deze patiënten nog ten minste twee jaar volgens reguliere follow-up gecontroleerd zullen worden.

Er wordt één extra bloedafname verricht (3 bloedbuizen, maximaal 30ml) bij 10 patiënten waar binnen 12 maanden na lokale behandeling voor colorectale levermetastasen een ziekterecidief wordt gediagnosticeerd. Deze meting vindt plaats vóórdat behandeling voor het ziekterecidief is gestart (ongeacht wat deze behandeling inhoudt).

Inschatting van belasting en risico

Minimaal: 6 maal venapunctie.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Doctor Molewaterplein 40
Rotterdam 3015GD
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Doctor Molewaterplein 40
Rotterdam 3015GD
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)

leeftijd ≥ 18 jaar
Histologisch bevestigd primair colorectaal carcinoom
Radiologisch bevestigde resectabele colorectale levermetastasen, waarvan
resectie plaatsvindt met of zonder neo-adjuvante chemotherapie.
Voor registratie dient geschreven informed consent gegeven te worden volgens
ICH/GCP danwel locale of nationale regulatie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Eerdere adjuvanthe chemotherapie for de primaire colorectale malignitiet < 6
maanden voor detectie van levermetastasen.
Eerdere niet colorectale maligniteiten, behoudens basaal of

plaveiselcelcarcinoom van de huid, of patientne met cervixcarcinoom in situ. Extrahepatische ziekte. Kleine laesies (<1cm) die niet evident maligne lijken zijn toegestaan.

Vrouwen met een positieve zwangerschapstest (binnen 14 dagen voor starten behandeling)

Psychiatrische voorgeschiedenis die als hinderend beschouwt wordt door de hoofdonderzoeker ten aanzien van het kunnen geven van informed consent.

Huidige of recente behandeling met een ander onderzoeksmedicijn of participatie in een andere interventie studie.

Psychologische, familiale, sociologische of geografische condities die potentieel de compliance van de studie beïnvloeden.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Anders

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 21-10-2015

Aantal proefpersonen: 240

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-06-2015

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-02-2017

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	13-12-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	NL53086.078.15