

Next generation sequencing in patiënten met pancreascarcinoom (PAN-NGS)

Gepubliceerd: 14-04-2021 Laatste bijgewerkt: 17-01-2025

Het doel van dit onderzoek is uitzoeken of er bij alvleesklierkankerpatiënten van 60 jaar of jonger genetische afwijkingen aanwezig zijn in de tumor die mogelijk behandelbaar zijn met bestaande medicijnen. Deze studie is nodig om nieuwe inzichten te...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON51960

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PAN-NGS

Aandoening

- Exocriene pancreasaandoeningen

Synoniemen aandoening

alvleesklierkanker, pancreascarcinoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Merus N.V.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Alvleesklierkanker, Next generation sequencing, Translationeel onderzoek

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het belangrijkste eindpunt is het bepalen van het percentage patiënten met klinisch bruikbare genetische veranderingen. Deze veranderingen worden gedefinieerd als (1) een pathogene variant die het doelwit is van een goedgekeurd geneesmiddel bij elke kankerindicatie of die gevoeligheid voorspelt voor een goedgekeurd geneesmiddel bij elke kankerindicatie (bijv. MSI en pembrolizumab), (2) een pathogene variant die in de dezelfde route als een variant die het doelwit is van een goedgekeurd medicijn bij elke kankerindicatie of (3) een pathogene variant waarvan overtuigend klinisch of biologisch bewijs is dat het voorspellend is voor de respons op een medicijn bij PDAC. Klinisch bruikbare mutaties worden geselecteerd met behulp van de OncoKB-database⁵² en wetenschappelijke literatuur.

Secundaire uitkomstmaten

Haalbaarheid

Haalbaarheid is een samengesteld eindpunt van:

- Het aantal geïnccludeerde patiënten binnen een periode van een jaar. Dat wordt haalbaar geacht als binnen een jaar 200 patiënten worden geïnccludeerd.
- Het percentage patiënten dat met succes NGS ondergaat. Wat haalbaar wordt geacht als de NGS in 80% van de aangeleverde monsters slaagt. Inclusief een subgroepanalyse van niet eerder behandeld weefsel versus weefsel na chemotherapie (radio).
- Resultaten gerapporteerd aan de lokale arts binnen het relevante tijdsbestek.

Het relevante tijdsbestek wordt gedefinieerd als het rapport over moleculaire tumorprofilering dat beschikbaar is binnen 4 weken na verwerving van weefsel en advies van de moleculaire tumorraad binnen 8 weken na het verwerven van weefsel.

Veranderingen in klinisch management

Percentage patiënten dat mogelijk een verandering in de klinische behandeling ervaart als gevolg van de NGS. Dit is een wijziging in behandeling of verwijzing naar de klinisch geneticus als gevolg van de NGS.

Subgroep identificatie

Voor de identificatie van subgroepen met meer klinisch bruikbare mutaties, zal de incidentie worden vergeleken tussen vooraf gespecificeerde subgroepen op basis van basislijnvariabelen, waaronder; leeftijd (leeftijd <50 jaar vs. leeftijd 50-60 jaar), geslacht, rookstatus, ziektestatus (primair, gemetastaseerd), tumorbiopsieplaats, metastatische plaatsen, behandelingsstatus (behandelingsnaïef, neoadjuvante chemotherapie (radio)), oncologische geschiedenis en familiegeschiedenis.

Overlevingsresultaten en therapieresultaten

Therapieresultaten en overlevingsgegevens zullen worden verkregen uit elektronische patiëntendossiers van routinematige ziekenhuisbezoeken, tot 5 jaar na de primaire diagnose. De volgende eindpunten zijn inbegrepen:

- Totale overleving, gedefinieerd als het tijdsinterval tussen de dag van primaire diagnose en de datum van overlijden (alle oorzaken).

- Kankerspecifieke overleving, gedefinieerd als het tijdsinterval tussen de dag van de primaire diagnose en de datum van overlijden veroorzaakt door PDAC.
- Ziektevrije overleving, gedefinieerd als de tijdsduur tussen de dag van in opzet curatieve resectie en de datum van lokaal recidief, regionaal recidief, optreden van metastasen op afstand of overlijden (alle oorzaken), afhankelijk van wat zich het eerst voordoet. Datum van recidief of metastasering wordt bepaald door eerste verdenking op CT-scan.
- Overleving zonder lokaal recidief, gedefinieerd als de tijdsduur tussen de dag van in opzet curatieve resectie en de datum van lokaal recidief, regionaal recidief of overlijden (alle oorzaken), afhankelijk van wat zich het eerst voordoet. Datum van herhaling wordt bepaald door eerste verdenking door CT.
- Metastasevrije overleving op afstand, gedefinieerd als de tijdsduur tussen de dag van in opzet genezende resectie en de datum waarop metastasen op afstand optreden of overlijden (alle oorzaken), afhankelijk van wat zich het eerst voordoet. Datum van optreden van metastase wordt bepaald door eerste verdenking door CT.
- Progressievrije overleving, gedefinieerd als de tijdsduur tussen het begin van de systemische behandeling en de datum van progressie van de ziekte of overlijden (alle oorzaken), afhankelijk van wat zich het eerst voordoet. Datum van progressie wordt bepaald door eerste verdenking op CT-scan.

Therapieresultaten omvatten respons op (systemische) therapie volgens RECIST-criteria en behandelingstoxiciteit volgens CTCAE versie 5.0.

Concordantietarief

Het concordantiepercentage voor individuele genen en het algehele concordantietarief (alle genen in het ctDNA-panel) in ctDNA-veranderingen vergeleken met NGS-DNA-veranderingen in tumorweefsel.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Alvleesklierkanker is een agressieve ziekte die moeilijk te behandelen is. Een deel van de patiënten ondergaat een operatie om de tumor te verwijderen. Helaas komt bij veel patiënten de alvleesklierkanker terug nadat deze is verwijderd. De behandeling voor gevorderde alvleesklierkanker is meestal chemotherapie. Als de kanker niet meer reageert op de chemotherapie zijn er weinig andere behandelopties. Er is dus behoefte aan nieuwe en betere behandelmethodes.

Alvleesklierkanker ontstaat door genetische afwijkingen in het weefsel van de alvleesklier. Sommige van deze afwijkingen zijn mogelijk te behandelen met doelgerichte medicijnen. De meeste patiënten met alvleesklierkanker hebben genetische afwijkingen waar helaas (nog) geen werkzaam medicijn voor is. In deze studie proberen wij een beter beeld te krijgen van welke genetische afwijkingen er aanwezig zijn in de tumoren van relatief jonge alvleesklierkanker patiënten. Hierbij zijn we vooral geïnteresseerd in genetische afwijkingen die mogelijk behandeld kunnen worden met doelgerichte medicijnen. Deze behandelingen worden op dit moment meestal alleen gegeven binnen studieverband aan patiënten die niet meer reageren op chemotherapie.

Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is uitzoeken of er bij alvleesklierkankerpatiënten van 60 jaar of jonger genetische afwijkingen aanwezig zijn in de tumor die mogelijk behandelbaar zijn met bestaande medicijnen. Deze studie is nodig om nieuwe inzichten te verkrijgen voor mogelijke behandelingen in deze patiëntengroep. Resultaten van dit onderzoek zullen worden gepubliceerd in een wetenschappelijk tijdschrift.

Onderzoeksopzet

Translationele multicenter cohort studie.

Inschatting van belasting en risico

Voor NGS is in formaline gefixeerd in paraffine ingebed (FFPE) weefsel vereist om een **voldoende percentage tumorinhoud te verkrijgen (RNA-analyse = 10%, DNA-analyse = 20%). Het weefsel van patiënten die een resectie van hun tumor of een kernbiopsie ondergaan tijdens regulier diagnostisch onderzoek, kan worden gebruikt voor next generation sequencing (NGS). Bij patiënten met een recidief van de ziekte na resectie kan gearhiveerd FFPE-weefsel van de geresecteerde primaire tumor worden gebruikt. In het geval van gemetastaseerde PDAC-patiënten bij wie onvoldoende of geen histologisch weefsel beschikbaar is voor NGS, is een aanvullende kernbiopsie vereist. Deze patiënten krijgen een kernbiopsie van de metastase aangeboden, wat als een veilige procedure wordt beschouwd

Op het moment van deelname zal de meerderheid van de PDAC-patiënten een gemetastaseerde ziekte hebben. Voor deze patiënten zijn er beperkte therapeutische opties die voornamelijk gebaseerd zijn op systemische chemotherapie, met een mediane totale overleving van 8,5-11 maanden. In de subgroep van patiënten die geïdentificeerd zijn met een bruikbare genetische wijziging, zou inschrijving in een volgende basket-proef voor gerichte therapie een verbeterde overleving kunnen bieden. Dit in overweging nemend, weegt het potentiële voordeel van deelname aan dit onderzoek op tegen de bovengenoemde lasten en risico's.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

's-Gravendijkwal 230
Rotterdam 3015 CE
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

's-Gravendijkwal 230
Rotterdam 3015 CE
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)

- Cytologische of histologisch bevestigde PDAC, ongeacht de behandelingsstatus;
- Leeftijd > 18 jaar en ≤ 60 jaar op datum van primaire diagnose;
- Prestatiestatus van ECOG 0-2;
- Geschatte levensverwachting van minimaal 12 weken;
- Schriftelijke geïnformeerde toestemming.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Niet willen weten of er veranderingen zijn die verband kunnen houden met genetische aanleg voor kanker;
- Patiënt met lokaal gevorderde PDAC of lokaal recidief van PDAC zonder dat histologisch weefsel beschikbaar is voor NGS.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	28-04-2021
Aantal proefpersonen:	300
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-04-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-02-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-01-2025
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

ID: 21085

Bron: NTR

Titel:

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL75415.078.20