

Genetische analyse van individuele kankercellen om afwijkingen te vinden die zorgen voor resistentie tegen palbociclib in patiënten met uitgezaaide borstkanker.

Gepubliceerd: 04-10-2021 Laatste bijgewerkt: 04-04-2024

In deze studie willen wij resistentiemechanismen van palbociclib, een CDK4/6 remmer, op single cell niveau identificeren door naar copy number profielen van deze cellen te kijken voor start van behandeling met palbociclib en op het moment van...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Borstneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd (incl. tepel)
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON52225

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PALETTE

Aandoening

- Borstneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd (incl. tepel)

Synoniemen aandoening

Gemetastaseerd mammacarcinoom; uitgezaaide borstkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Pfizer

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: circulerende tumorcellen, gemetastaseerd borstkanker, palbociclib, resistentie mechanismen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Nieuw geïdentificeerde of verrijkte chromosomale alteraties op het moment van progressie vergeleken met op baseline aanwezige chromosomale alteraties in 8 patiënten met gemetastaseerde borstkanker die zijn behandeld met palbociclib en initieel op deze behandeling hebben gereageerd.

Secundaire uitkomstmaten

- Het percentage van geïsoleerde single circulerende tumorcellen waarin het verkregen whole genome amplificatie product voldoet aan de vooraf bepaalde kwaliteitseisen
- Het percentage van circulerende tumorcellen waarin succesvol een chromosoomprofiel is verkregen.
- De fracties circulerend tumor DNA die patiënten voor en na behandeling met palbociclib hadden vaststellen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Toevoeging van de CDK4/6 remmer palbociclib aan anithormonale therapie verhoogd de mediane progressie vrije overleving van patiënten met hormoon positief,

HER2-negatief gemetastaseerd borstkanker. Echter uiteindelijk ontwikkeld elke patiënt resistentie tegen palbociclib en gaat toevoeging van palbociclib aan antihormonale therapie gepaard met toename van graad 3/4 toxiciteit voor patiënten. Een beter begrip van moleculaire mechanismen die resistentie tegen palbociclib veroorzaken is nodig om biomarkers te ontwikkelen die de juiste patiëntengroep kan identificeren waarin palbociclib aanvullende waarde kan hebben of waarin palbociclib juist geen toegevoegde waarde heeft. Dit kan toxiciteit in deze laatstgenoemde groep voorkomen. In vitro studies hebben reeds laten zien dat resistentie tegen palbociclib geassocieerd is met specifieke chromosomale copy number variaties, echter zijn op dit moment nog geen predictieve biomarkers voor palbociclib in patiënten gevonden.

Doel van het onderzoek

In deze studie willen wij resistentiemechanismen van palbociclib, een CDK4/6 remmer, op single cell niveau identificeren door naar copy number profielen van deze cellen te kijken voor start van behandeling met palbociclib en op het moment van progressie gedurende palbociclib behandeling.

Onderzoeksopzet

In de huidige onderzoeksopzet willen wij patiënten met gemetastaseerd mammacarcinoom die zullen starten met een behandeling met palbociclib vragen voor deelname aan dit onderzoek. Patiënten die toestemming geven voor deelname aan dit onderzoek zullen eerst worden gecontroleerd op adequate nier- lever en beenmergfunctie en een circulerende tumor cel (CTC) telling zal worden ingezet indien dit niet recent is gedaan. Wanneer er 5 of meer CTCs in het bloed worden gevonden zullen patiënten een diagnostische leukaferese ondergaan. Nadien zal gestart worden met palbociclib. Op het moment dat patiënten progressieve ziekte hebben onder deze behandeling zal een tweede diagnostische leukaferese worden verricht. Het leukaferese materiaal van beide leukafereses zal vervolgens worden onderzocht op de aanwezigheid van circulerende tumor cellen en deze zullen worden geïsoleerd. Van deze cellen zal een copy number profiel worden gemaakt waarbij deze profielen tussen de cellen op de twee tijdstippen zullen worden vergeleken.

Inschatting van belasting en risico

Alle patiënten wordt gevraagd tweemaal een leukaferese te ondergaan voor de start van palbociclib en op het moment van progressieve ziekte onder palbociclib behandeling. De leukaferese duurt maximaal 2 uur. Een maximum van het totaal berekend lichaamsvolume (gemiddeld 5 liter) passeert de Optia Spectra Cell Separator. Patiënten hebben geen voordeel van deze studie. De meest voorkomende bijwerkingen zijn: pijn danwel een blauwe plek bij de insteekopening van hemaferesenaald (1-5%), flauwvallen tijdens procedure (1-5%), disbalans in de vochthuishouding (0.01-0.1%) en tintelingen rond de

mond of vingers gerelateerd aan citraat infusie (20-50%). Alle patiënten krijgen intraveneus calcium toegediend om het optreden van deze laatste symptomen te voorkomen. Het risico op ernstige bijwerkingen gerelateerd aan leukaferese is verwaarloosbaar.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Wytemaweg 80
Rotterdam 3015CN
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Wytemaweg 80
Rotterdam 3015CN
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. Vrouwen (≥ 18 jaar) met bewezen diagnose mammacarcinoom en

4 - Genetische analyse van individuele kankercellen om afwijkingen te vinden die zor ... 10-05-2025

locoregionaalrecidief of gemetastaseerde ziekte waarbij geen curatieve behandeling meer mogelijk is.

2. Histologische of cytologische diagnose van oestrogeen positief en of progesteron positieve ziekte ($\geq 10\%$) en HER 2 negatieve ziekte.

3. Patiënten gaan starten met de combinatie endocriene therapie + palbociclib als eerste of een volgende lijn therapie in gemetastaseerde setting.

4. Patiënten hebben evalueerbare ziekte volgens RECIST v.1.1

5. Aanwezigheid van getekend informed consent document

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Patiënten met lymfeedeem in één of beide armen

2. Patiënten met voergevoelidhgeid tegen het bij leukaferese gebruikte antistollingsmiddel

3. Patiënten met een inadequate hartfunctie of ernstige cardiovasculaire comorbiditeit

- Hartfalen NYHA klasse III/IV

4. Hemoglobine < 6.0 mmol/l

5. I: Stollingsstoornis als volgt gedefinieerd:

- Stollingsstoornis in medische voorgeschiedeni of trombocyten $< 40 \times 10^9/L$

II: Patiënten zonder antistollingstherapie hetgeen PT of APTT beïnvloed met: - PT $> 1.5 \times ULN$ of PT-INR $> 1.5 \times$; - APTT $> 1.5 \times ULN$

III :Patiënten met antistollingstherapie hetgeen PT of APTT beïnvloed met: - PT of APTT $> 1.5 \times$ bovengrens van de beoogde therapeutische window; - toaal bilirubine $> 2.5 ULN$

6. Bekende chronische virale infecties

7. Patiënten met een voorgeschiedenis van een andere maligniteit, tenzij deze in complete remissie is en geen actieve behandeling meer geeft.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	07-02-2022
Aantal proefpersonen:	48
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-10-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-05-2022
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	NL76953.078.21