

Het gebruik van organoiden om de respons op chemotherapie bij darmkanker patiënten te voorspellen.

Gepubliceerd: 18-12-2017 Laatste bijgewerkt: 16-11-2024

Het primaire doel van de studie is:- het bepalen of de ex vivo organoïde respons correleert met de in vivo respons van de gebiopteerde metastase op standaard behandeling bij gemetastaseerde colorectaal patiënten. De secundaire doelen van de studie...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON54759

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

OPTIC

Aandoening

- Maagdarmsstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

(endel)darmkanker, colorectaal carcinoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: UMC Utrecht

Overige ondersteuning: combinatie UMC Utrecht;HUB en stichting vrienden van het Hubrecht

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: gemetastaseerd colorectaal carcinoom, organoïde, voorspellende waarde

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire eindpunt:

- respons van de gebiopteerde metastase bij 1e evaluatie, gemeten als verandering in grootte t.o.v. baseline (als continue variabele).

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

- respons van de gebiopteerde metastase bij een van de volgende evaluaties (als continue variabele)
- respons van de gebiopteerde metastase gedichotomiseerd < versus > 20% toename
- respons van de patient volgens RECIST 1.1
- progressie vrije overleving
- herhaling van bovenstaande eindpunten subgroepen:
 1. per behandelingslijn (1e, 2e, 3e lijns therapie)
 2. per soort behandeling (b.v. irinotecan, oxaliplatin-bevattende therapie)
- haalbaarheid van het kweken van organoïde in de dagelijkse klinische praktijk

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Patiënten met uitgezaaid darmkanker worden meestal met chemotherapie en/of doelgerichte therapie behandeld. Voor darmkanker zijn verschillende soorten chemotherapie en doelgerichte therapie beschikbaar. Gemiddeld genomen blijkt uit grote studies dat veel patiënten baat hebben bij deze behandeling en dat

deze behandeling de overleving verbeterd. Helaas werkt niet elke therapie voor elke patiënt en komt het dus voor dat iemand behandeld wordt met een bepaalde chemotherapie en/of doelgerichte therapie zonder dat deze effect heeft terwijl de patiënt daar wel de bijwerkingen van heeft. Tot nu toe is vooraf nog niet te voorspellen wie wel en wie niet op een bepaalde therapie zal reageren.

Om patiënten gericht te kunnen behandelen met een therapie die voor die specifieke patiënt zal werken is een test nodig die vooraf de gevoeligheid voor een bepaalde therapie kan voorspellen. Met dit onderzoek willen wij nagaan of dit te voorspellen is door de kankercellen van een patiënt via een speciaal ontwikkeld kweekstelsel te kweken tot een organoïde en in de celkweek verschillende therapieën te testen.

Een complete genetische test kan worden gedaan door middel van whole genome sequencing (WGS). Daarmee is het mogelijk om een compleet beeld te krijgen van de fouten in het DNA van uw tumor. Koppeling van genetische patiënt- en behandelgegevens wordt gebruikt om gepersonaliseerde behandelingen tegen kanker te faciliteren en kankerzorg te verbeteren.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van de studie is:

- het bepalen of de ex vivo organoïde respons correleert met de in vivo respons van de gebiopteerde metastase op standaard behandeling bij gemetastaseerde colorectaal patienten.

De secundaire doelen van de studie zijn:

- de correlatie van organoïde respons met het respons van de behandeling over het geheel
- de correlatie van organoïde respons met progressie vrije overleving
- het onderzoeken van de voorspellende waarde van organoïde resultaten voor de therapie respons binnen verschillende subgroepen op patienten niveau en voor progressie vrije overleving:
 1. per behandelingslijn (1e, 2e, 3e lijns therapie)
 2. per soort behandeling (b.v. irinotecan, oxaliplatin-bevattende therapie)
- het onderzoeken van de discriminatieve waarde van de organoïde test op de uitkomst voor de patient
- exploratief worden voor de organoïde test drempelwaarden bepaald om therapie respons te kunnen voorspellen (sensitiviteit, specificiteit, positief en negatief voorspellende waarde)
- de haalbaarheid van het gebruik van de organoïde test voor de klinisch praktijk
- het linken van drug screen resultaten, in vivo en in vitro, aan genetische karakteristieken van de tumor. Organoïde drug screen data en klinische data zal worden gecorreleerd met DNA en RNA sequencing resultaten
- het uitvoeren van aanvullende organoïde screens met niet standaard

behandelingen gebaseerd op specifieke genetische veranderingen die naar voren komen uit WGS en mogelijk RNA-sequencing en het evalueren van de correlatie tussen genetische informatie, drug screen resultaten en indien beschikbaar, patiënt respons

- correlatie diverse bloed biomarkers met de organoïde en de in vivo respons
- het genereren/aanvullen van de organoïde biobank en distributie vanuit deze biobank voor toekomstig research onderzoek

Onderzoeksopzet

Multicenter, observationele cohort studie. Het is een haalbaarheidsstudie die de eerste stap vormt in het gebruik van tumor organoïden als screenings methode om therapie respons te voorspellen voor standaard lijnen behandeling van patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom. Indien de uitkomsten veel belovend zijn zullen wij in vervolg onderzoek het gebruik van deze technologie voor positieve selectie en predictie van therapie respons verder onderzoeken.

De uitkomsten van de in vivo en in vitro respons op behandeling zullen geblindeerd voor elkaar worden uitgevoerd. Het UMCU zal de klinische data analyseren van de deelnemende centra. De HUB zal van de gecodeerde patiënten de organoïde respons data genereren. Op een vastgesteld tijdstip zal de HUB deze data aan het UMCU verstrekken. De HUB data zullen bestaan uit dose response curves voor de diverse standaard lijnen therapie en experimentele middelen op een vooraf vastgesteld tijdstip.

Hartwig zal DNA en mogelijk RNA sequencing uitvoeren op patiëntmateriaal. WGS data zal gegenereerd worden binnen ongeveer 10-14 dagen na binnenkomst van bloed en het biopt en een rapport met de resultaten zal aan de behandelend arts beschikbaar worden gesteld voor klinische besluitvorming. Daarnaast zal het rapport beschikbaar worden gesteld aan het UMCU en de HUB voor correlatie met organoïde respons data en voor het uitvoeren van aanvullende organoïde drug screens aan de hand van de sequencing resultaten.

Inschatting van belasting en risico

Bij alle geïnccludeerde patiënten zal een biopt van een uitzaaiing worden afgenomen om materiaal te verkrijgen voor de organoïde kweek. Bij de radiologie is er veel ervaring met het afnemen van deze biopten en dit wordt als een veilige procedure beschouwd. Naast de afname van het biopt wordt nog tweemaal een bloedsample afgenomen: eenmaal voor de screening, en eenmaal voor het bepalen van het germline DNA en voor biomarker onderzoek. Deze afnames zullen worden gecombineerd met reguliere afnames. Patiënten zullen verder op de standaard wijze behandeld en ondersteund worden volgens de richtlijnen van het desbetreffende ziekenhuis.

Contactpersonen

Publiek

UMC Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584CX
NL

Wetenschappelijk

UMC Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584CX
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- Patiënten met histologisch bewezen gemetastaseerd darmkanker die gaan starten met palliatieve systeemtherapie, waaronder (maar niet beperkt tot):
- 1.1. Capecitabine +/- Bevacizumab (CAP(-B))
 - 1.2. Capecitabine + oxaliplatin +/- Bevacizumab (CAPOX(-B))
 - 1.3. 5FU/LV + oxaliplatin + Bevacizumab (FOLFOX-B)
 - 1.4. 5FU/LV + irinotecan + Bevacizumab (FOLFIRI-B)
 - 1.5. 5FU/LV + oxaliplatin + irinotecan + bevacizumab (FOLFOXIRI-B)

- 1.6. FOLFIRI + panitumumab (FOLFIRI-P)
- 1.7. FOLFOX + panitumumab (FOLFOX-P)
- 1.8. Anti-EGFR monotherapy (cetuximab or panitumumab),
- 1.9. Irinotecan (IRI)
- 1.10. Trifluridine + tipiracil hydrochloride (TAS-102)
- 1.10 Trifluridine + tipiracil hydrochloride (TAS-102)
- 1.11 Encorafenib + cetuximab
- 1.12 Behandelingen buiten bovenstaande standaardbehandelingen (inclusief immuun checkpoint remmers) kunnen worden overwogen, maar moeten worden goedgekeurd door de OPTIC P.I. alvorens patiënten worden geïnccludeerd.

2- Patiënt is geïnccludeerd in PLCRC en heeft informed consent gegeven om gevraagd te worden voor verder onderzoek en bloedafnames binnen PLCRC. , 3- Patiënt moet meetbare ziekte volgens RECIST hebben of anderszins evalueerbare ziekte. , 4- Metastase, niet in de botten, waarvan veilig een biopsie kan worden genomen volgens de lokale richtlijn en die RECIST meetbaar is op een CT scan., 5- Patiënten mogen geen contraïndicaties voor lidocaine (derivaten) hebben. , 6- Patiënt moet > 18 jaar zijn, bereid en in staat zijn om zich te houden aan het protocol volgens beoordeling van de onderzoeker en het informed consent getekend hebben.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- patiënten met niet-gerelateerde tumoren die invloed kunnen hebben op behandelbeslissingen, veranderingen in grootte van metastasen of overlevingsrisico.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Anders

Deelname

Nederland

Status: Beëindigd

(Verwachte) startdatum:	29-03-2018
Aantal proefpersonen:	193
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-12-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-06-2020

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-08-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-03-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-10-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-02-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-02-2024
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

CCMO

ID

NL61668.041.17