

Gastro-intestinale stromale tumoren: beoordeling van mutaties in tumoren en in circulerend tumor DNA en meting van TKI plasmablootstelling om de behandeling te optimaliseren

Gepubliceerd: 25-11-2014 Laatste bijgewerkt: 21-12-2024

Primaire doelstellingen: • Om te beoordelen of secundaire GIST mutaties in circulerend tumor DNA van patiënten met progressieve ziekte op TKI behandeling (volgens RECIST 1.1 op de computer tomografie) kunnen worden gevonden, terwijl ze niet aanwezig...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Wekedellenneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON40778

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

GIST: beoordeling van tumor mutaties en TKI plasma blootstelling

Aandoening

- Wekedellenneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

Gastro-intestinale stroma tumor

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: KWF/Alpe d'HuZes

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Bio-databank, GIST, TKI plasma, Tumor mutaties

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Detectie secundaire GIST mutaties in circulerend tumor DNA van patiënten met progressieve ziekte (volgens RECIST 1.1 op computer tomografie), die niet aanwezig zijn bij patiënten die geen progressieve ziekte hebben na gelijktijdige behandeling met imatinib
- Onderzoeken of deze secundaire mutaties kunnen worden gedetecteerd, maanden voor progressieve ziekte wordt vastgesteld volgens RECIST 1.1 op de computer tomografie
- Onderzoek of progressievrije overleving wordt beïnvloed door imatinib plasmaconcentratieniveaus

Secundaire uitkomstmaten

-

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Gastrointestinale stromale tumoren (GIST) behoren tot de groep sarcomen die worden gekenmerkt door oncogene mutaties in het c-KIT, PDGFRA, BRAF en NF-1 genen die tumor groei bevorderen. Sinds tyrosine kinase inhibitoren (TKI's) beschikbaar zijn gekomen, is de mediane overleving van GIST-patiënten gestegen van 9 maanden tot 5 jaar. Hierdoor is deze zeldzame ziekte een rolmodel geworden

voor andere gerichte therapieën. Echter, reactie op de TKI's is zeer heterogeen: ~ 15% van de patiënten ondervinden geen voordeel van imatinib, terwijl ~ 17% van de patiënten genieten van een stabiele ziekte voor meer dan 9 jaar. Falen van de behandeling als gevolg van primaire en secundaire weerstand wordt deels veroorzaakt door mutaties in genen die oncogene veranderingen in drug gevoeligheid veroorzaken. Een nieuwe techniek, met circulerend tumor DNA, heeft ons de mogelijkheid gegevens om mutaties te beoordelen in een eenvoudig bloedmonster verkregen van patiënten voor behandeling, en dus konden we nieuwe mutaties vroeg tijdens het verloop van de ziekte vaststellen. Ook verschillen in farmacokinetisch drug gedrag dragen bij aan de waargenomen heterogeniteit, en kan resistentie veroorzaken door middel onderbelichting en daardoor verspreiding van de minst gevoelige tumorcellen. Dit biedt de mogelijkheid om gerichte behandeling voor individuele GIST-patiënten te optimaliseren en te personaliseren door tijdige aanpassing van de behandeling op basis van de vroegtijdige opsporing van secundaire TKI's resistentie mutaties. Het bereiken van dit doel, vereist dringend gegevens over de dagelijkse klinische praktijk, met inbegrip van potentiële serial mutatie-analyse en seriële drug plasmaconcentratie meting.

Op een fundamenteel niveau zal dit ook helpen om de drijvende factoren achter primaire en secundaire TKI's weerstand in dit ziektemodel te ontrafelen.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstellingen:

- Om te beoordelen of secundaire GIST mutaties in circulerend tumor DNA van patiënten met progressieve ziekte op TKI behandeling (volgens RECIST 1.1 op de computer tomografie) kunnen worden gevonden, terwijl ze niet aanwezig zijn bij de patiënten die geen progressieve ziekte hebben na dezelfde tijd van de TKI behandeling
- Om te bepalen of deze secundaire mutaties kunnen worden gedetecteerd geruime tijd (> 3 maanden) voordat progressieve ziekte wordt vastgesteld volgens RECIST 1.1 op de computer tomografie

Secundaire doelstelling:

- Om te beoordelen of TKI farmacokinetiek een rol speelt bij de ontwikkeling van secundaire TKI weerstand (progressie tijdens TKI behandeling)

In de bio-databank worden gegevens van patiënten behandeld met imatinib (standaard eerstelijns behandeling) en andere TKI's opgenomen. De focus van dit project is om een **model te voorspellen van secundaire imatinib weerstand op basis van tumor genotype (serial secundaire mutatie analyse en tumor mutatie analyse op progressie) en patiënt fenotype (TKI farmacokinetiek, multi-morbiditeit) ontwikkelen.

Onderzoeksopzet

De behandeling van de Nederlandse GIST-patiënten is gecentraliseerd: bijna alle

patiënten worden doorverwezen naar een van de vijf samenwerkende centra vormen het Nederlandse GIST consortium, UMCG, NKI-AvL, UMC Radboud, het Erasmus MC en het LUMC. Om de behandeling verder te optimaliseren voor alle patiënten, hebben deze centra een standaard-of-care plan dat ervoor zorgt dat de collectie van homogene fenotypen en behandelingsgegevens in de bio-databank worden ingevoerd. Het consortium wordt ondersteund door en werkt nauw samen met de Nederlandse sarcoom en GIST patiëntenorganisaties.

Een prospectieve, longitudinale bio-databank wordt opgezet. Gegevens met betrekking tot multi-morbiditeit, drug farmacokinetiek en seriële tumor genotypische gegevens worden prospectief verzameld van alle (nieuwe) GIST patiënten tijdens TKI behandeling. Ons standaard-of-care plan omvat primaire tumor mutatie-analyse, uitgevoerd door pathologie laboratoria op het terrein. Bij elk follow-up bezoek tijdens de behandeling, zal bloed worden verzameld om de TKI plasma blootstelling te beoordelen en mutatie-analyse uit te voeren op circulerend tumor-DNA. Alle patiënten zullen worden gevolgd voor tumor progressie (RECIST 1.1) beoordeeld middels CT-scans en worden gevraagd een tumor biopsie te ondergaan om secundaire resistentie mutaties te detecteren. De ontwikkeling van een model die de secundaire imatinib weerstand op basis van patiënt fenotype en genotype tumor voorspelt, wordt bereikt door het analyseren van GIST-patiënten met progressieve ziekte op imatinib (index patiënten, n = 30) in onze bio-databank, waarbij een secundaire mutatie detecteerbaar is in het ctDNA. Deze patiënten zullen worden vergeleken 1:1 met niet-progressieve patiënten behandeld voor dezelfde duur als de geïndexeerde patiënten. Met betrekking tot de geïndexeerde patiënten, zal de volgende generatie-gen-gerichte mutatie-analyse worden uitgevoerd op tumor archief materiaal en op een tumor biopsie bij progressie om de unieke secundaire mutaties te identificeren. De mutaties die zullen worden onderzocht zijn: KIT exon 9, exon 11, exon 13, exon 14, exon 17 en exon 18; PDGFRA exon 12, exon 14 en exon 18 en BRAF exon 10 en exon 15. Diepgaande analyse betreffende mutatie-analyse in circulerend tumor DNA en imatinib concentratie van het geneesmiddel zal worden uitgevoerd voor deze 60 patiënten.

Inschatting van belasting en risico

GIST-patiënten wordt gevraagd om 30 ml bloed, dat zal worden verzameld in vier Na-EDTA bloedafnamebuisjes bij elk routine poliklinisch bezoek. Alle patiënten zullen een routine vena punctie voor bloedafname ondergaan, waarbij deze extra bloedafname geen extra belasting of risico voor hen zal zijn. Bovendien zullen patiënten gevraagd worden een tumor biopsie te ondergaan zodra progressie van ziekte wordt vastgesteld door middel van een CT-scan. Dit is de dagelijkse praktijk zoals wordt beschreven in de standard of care van de Nederlandse GIST Consortium. Metastatische laesies van GIST worden meestal gelokaliseerd in de lever en/of intra-abdominaal. De risico's van een biopsie zijn de pijn van de procedure en de kans op bloedingen.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9713 GZ
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9713 GZ
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)

- Patiënten met een diagnose GIST met een indicatie behandeld te worden met een TKI waarvan histologisch biopt voor studie aanvang beschikbaar is.
- Informed consent wordt gegeven

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen

(Exclusiecriteria)

- Patiënten waarvan geen tumormateriaal beschikbaar is voor aanvang eerstelijns TKI

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 08-12-2014

Aantal proefpersonen: 600

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-11-2014

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-03-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-03-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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	NL50519.042.14