

Vrij circulerend tumor-DNA in patiënten die cytoreductieve chirurgie en HIPEC ondergaan vanwege peritoneale metastasen van colorectaal carcinoom. Een haalbaarheidsstudie.

Gepubliceerd: 17-08-2016 Laatste bijgewerkt: 15-05-2024

Het doel van dit onderzoek is de 'feasibility' (ofwel de haalbaarheid) van ctDNA aan te tonen in patiënten die cytoreductieve chirurgie en HIPEC ondergaan door levels van ctDNA te meten. De studie is feasible indien: -bij minimaal 70% van...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON43017

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

LIBEC studie

Aandoening

- Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG
- Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

buikvliesuitzaaiingen, Peritonitis carcinomatosis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vrije Universiteit Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Bloed biopsie, Colorectaal, ctDNA, HIPEC

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Detectie van ctDNA preoperatief en postoperatief:

-Kwalitatief: is gemuteerd ctDNA aanwezig in het bloed ja of nee (dichotome uitkomst)

-Kwantitatief: de ratio tussen gemuteerd ctDNA en het totaal aantal ctDNA (continue uitkomst)

Secundaire uitkomstmaten

Patient karakteristieken

Tumor karakteristieken

Beiden descriptief.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Peritonitis carcinomatosa (PC) van colorectale origine komt bij 13% van de patiënten voor ten tijde van de diagnose en ontstaat na primaire resectie bij nog eens 25%. De prognose zonder agressieve therapie is slecht. Zonder behandeling is de mediane overleving ongeveer drie maanden. Cytoreductieve chirurgie gecombineerd met HIPEC (hypertherme intraperitoneal chemotherapy)

verlengt de overleving bij peritoneaal gemetastaseerd gastro-intestinale en gynaecologische carcinomen. Mediane overleving van patienten met PC van colorectale origine verbeterd naar mediaan 21-30 maanden met 50% 5-jaars overleving na HIPEC chirurgie.

Patient selectie is lastig voor patienten die cytoreductieve chirurgie en HIPEC ondergaan. In opzet curatieve cytoreductie chirurgie en HIPEC wordt alleen bereikt in patienten met beperkte peritoneale metastasen, gedefinieerd door de PCI (Peritoneal Carcinomatosis Index) en de meer recent ingevoerde PSDSS (Peritoneal Surface Disease Severity Scale). Een groot nadeel van beide scoringssystemen is dat beide uitgaan van intraoperatieve bevindingen. Hetgeen resulteert in 23.4% onnodige exploratieve laparotomieën. Preoperatieve beeldvorming middels CT-scan onderschat vaak de hoeveelheid peritoneale metastasen er zijn in de buik. De sensitiviteit van CT in het aantonen van tumor noduli kleiner dan 0,5 centimeter is slechts 11%.

Een gebied van interesse is om de detectie van recidief peritoneale metastasen na cytoreductieve chirurgie en HIPEC te verbeteren. Een recente studie laat zien dat 46% van patienten die curatief zijn behandeld met cytoreductieve chirurgie en HIPEC een recidief krijgen, waarvan 43% locoregionaal, 26% nieuwe afstandsmetastasen en 31% beiden. Optimale behandeling van locoregionale recidieven is re-HIPEC en cytoreductieve chirurgie, mits de metastasen niet te uitgebreid zijn.

Postoperatieve follow-up van patienten wordt routinematig elke 3 maanden uitgevoerd met lichamelijk onderzoek, serum levels van CEA (tumormarker) en tweejaarlijks een CT scan van het abdomen en de thorax. De tumor marker CEA heeft slechts een sensitiviteit van 30 tot 40% en een specificiteit van 87% in het aantonen van recidief. Normale serum levels CEA worden in ongeveer 50% van de kankers gevonden preoperatief en deze stijgen vaak ook niet indien de ziekte recidiveert. Indien recidieven of afstandsmetastasen ontstaan, dan loopt CEA gemiddeld 5 maanden achter vergeleken met CT-beeldvorming.

Beeldvorming met (PET)/CT of MRI geeft ook niet accuraat de PC weer totdat de ziekte in een vergevorderd stadium is gekomen. Standaard follow-up met CEA en CT-scan resulteert vaak in een te late diagnose, waardoor de verdere behandelopties worden beperkt.

In de laatste tien jaar zijn er studies gepubliceerd die de diagnostische en prognostische waarde van vrij circulerend tumor DNA (ctDNA) evalueren. ctDNA is te vinden in de bloedstroom van patienten met kanker. Het precieze mechanisme hierachter is nog niet beschreven. Het is dus mogelijk om in het bloed van patienten genetische en epigenetische veranderingen van verschillende soorten kanker te identificeren. Voor colorectaal kanker zijn er verschillende DNA mutaties ontdekt die van prognostische en diagnostische waarde bleken. Ook blijkt het analyseren van ctDNA waardevol bij follow-up van patienten na resectie van de primaire tumor.

In 73% van de patienten met een primaire, niet-gemetastaseerd tumor werd ctDNA aangetoond en tot wel 95% in patienten met gemetastaseerde ziekte. KRAS mutatie

in ctDNA had een sensitiviteit van 87.2% en een specificiteit van 99.2%. In gezonde patienten en patienten met colitis ulcerosa was geen ctDNA te detecteren. De waarde van ctDNA is ook aangetoond bij andere adenocarcinomen zoals pancreascarcinoom. Na chirurgie daalde de levels van ctDNA en bij follow-up voorspelde het recidief van de ziekte gemiddeld 6.5 maand eerder dan CT.

Eerdere studies hebben zich ook gefocussed op analyse van circulerende tumorcellen en DNA-fragmenten. Een groot voordeel van ctDNA is de specificiteit voor mutaties die in de individuele patient aanwezig zijn. Deze mutaties zijn te vinden in het chirurgisch verwijderde preparaat. Hierdoor is het minder vatbaar voor fout-positieven, zoals wel gezien wordt bij DNA fragmentatie. ctDNA is technisch ook meer haalbaar vergeleken met analyse van circulerende tumorcellen, omdat ze makkelijk uit het bloed te 'vangen' zijn.

ctDNA zou een waardevolle prognostische of diagnostische marker kunnen zijn voor patienten met peritoneale metastasen.

Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is de 'feasibility' (ofwel de haalbaarheid) van ctDNA aan te tonen in patienten die cytoreductieve chirurgie en HIPEC ondergaan door levels van ctDNA te meten.

De studie is feasible indien:

- bij minimaal 70% van de patienten gemuteerd ctDNA gedetecteerd kan worden preoperatief (ctDNA status correleert met DNA mutaties van het resectiepreparaat)
- bij minimaal 50% van de patienten bij wie preoperatief ctDNA gedetecteerd is, postoperatief een kwantitatieve daling van ctDNA zichtbaar is

Indien deze studie feasible blijkt, zal er een prospectieve multicenter cohort studie worden opgezet om de prognostische waarde van ctDNA te onderzoeken.

Onderzoeksopzet

Op twee momenten wordt er tijdens reguliere bloedafname twee extra buizen (2*9mL) afgenomen om de hoeveelheid circulerend tumor DNA (ctDNA) te onderzoeken.

De momenten van afname zijn:

- veneus bloed (18mL) preoperatief (nadat patient onder narcose is)
- veneus bloed (18mL) vroeg postoperatief (na ongeveer 4 weken)

Inschatting van belasting en risico

Minimaal risico op minimale complicaties gerelateerd aan venapunctie

-Hematoom

-Vasovagale collaps (bij angst)

-Pijn

Contactpersonen

Publiek

Vrije Universiteit Medisch Centrum

Boelelaan 1117

Amsterdam 1081HZ

NL

Wetenschappelijk

Vrije Universiteit Medisch Centrum

Boelelaan 1117

Amsterdam 1081HZ

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)

- Mondelijke en schriftelijke toestemming

- 18 jaar en ouder
- Geplande cytoreductieve chirurgie en HIPEC
- Alleen peritoneale metastasen
- Reguliere preoperatieve voorbereiding

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Patienten die legaal en mentaal niet in staat zijn om toestemming te geven
- Patienten onder de 18
- Aanwezigheid van lever metastasen op CT-scan
- Aanwezigheid van long metastasen op CT-scan
- Angst voor venapunctie

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	29-08-2016
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-08-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

ID: 22788

Bron: Nationaal Trial Register

Titel:

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL57226.029.16
OMON	NL-OMON22788

Resultaten

Einddatum onderzoek: 15-05-2018

Totaal aantal deelnemers: 44