

Ontwikkeling van een model voor optimalisatie van de behandeling van patiënten met anus kanker met behulp van Organoïden.

Gepubliceerd: 11-07-2024 Laatste bijgewerkt: 27-12-2024

Het doel van het ACTOR project is het ontwikkelen van organoidmodellen voor het anuscarcinoom, zowel voor de niet-uitgezaaide als de uitgezaaide tumoren om:1. De biologie van het anuscarcinoom leren begrijpen door de organoïden en immuuncellen van...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON56888

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ACTOR

Aandoening

- Maagdarmsstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

anuscarcinoom, anuskanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: KWF

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: (gemetastaseerd) anus carcinoom, modelsysteem, organoïde, voorspellende waarde

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Voor de organoïden zullen de volgende eindpunten worden geëvalueerd:

- Organoïde oprichtingssnelheid, tijd tot oprichting, tijd tot screening.
- Voor in vitro medicijn-/radiotherapiescreening: Area Under the Curve (AUC), GR50, GRmax.

Om organoïde response te correleren aan klinische uitkomstmaten van de patient waaruit de organoïd gekweekt is, zullen de volgende eindpunten worden geëvalueerd:

Primair anus SCC:

Een klinische respons bij klinisch onderzoek en bekken-MRI (cCR) zijn in vergelijking met geen cCR bij follow-up na 6 maanden. De bekken-MRI omvat anatomische T2-gewogen sequenties en functionele sequenties voor diffusiegewogen beeldvorming (DWI); cCR op MRI wordt gedefinieerd als littekenweefsel met een hypointense kenmerk op T2-gewogen beeldvorming zonder beperking van diffusie.

Gemetastaseerde anus SCC:

Het primaire eindpunt zal de beste radiologische respons volgens RECIST 1.1 binnen 6 maanden zijn.

Secundaire uitkomstmaten

Primair anus SCC:

Secundaire eindpunten zijn progressievrije overleving en algehele overleving, gedefinieerd als de tijd vanaf de start van de behandeling tot gedocumenteerde progressie of overlijden door de ziekte.

Gemetastaseerde anus SCC:

Secundaire progressievrije overleving wordt gedefinieerd als de tijd vanaf de start van de behandeling tot gedocumenteerde progressie of overlijden door de ziekte.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Anaal plaveiselcelcarcinoom (SCC) is een zeldzame vorm van kanker die het anale kanaal aantast. In Nederland is de prevalentie van anuskanker in de afgelopen tien jaar toegenomen. De standaard behandeling voor niet-gemetastaseerd anaal SCC is definitieve chemoradiotherapie. Voor patiënten met lokale resistente of terugkerende ziekte wordt salvage chirurgie gebruikt, die bij tot wel 40% van de patiënten wordt aangeboden. Ongeveer 80% van de patiënten bereikt een volledige respons na chemoradiotherapie met 5-FU of capecitabine en mitomycine C. Voor patiënten met gemetastaseerd anaal SCC is de combinatiechemotherapie van carboplatine plus paclitaxel de huidige standaardbehandeling, met een objectief responspercentage van 59%. Nieuwe ontwikkelingen worden belemmerd door de zeldzaamheid van de ziekte, waardoor de rekrutering voor klinische onderzoeken en het testen van nieuwe middelen worden vertraagd. Bovendien ontbreken er in vitro- en in vivo-modellen voor anaal SCC en zijn er niet voldoende goede biomarkers beschikbaar om de behandeling in de kliniek te begeleiden.

Patiëntafgeleide organoïde modellen bieden een unieke kans om anaal SCC te bestuderen. Deze organoïden kunnen worden afgeleid van epitheel tumoren, gekweekt worden in 3D als miniatuurversies van de oorspronkelijke patiënttumor in vitro. Organoïden hebben veel voordelen, waarvan de belangrijkste is het

vermogen om intratumorale heterogeniteit in vitro te recapituleren en de tumoren waarvan ze zijn afgeleid zowel genetisch als fenotypisch nauwkeurig te vertegenwoordigen. Bovendien is, in vergelijking met traditionele 2D-cellijnen en xenotransplantaatmodellen, voor de meerderheid van de tumortypen de generatie van organoïden zeer snel (binnen 10-14 dagen na de weefselbiopsie). Dit maakt snelle oprichting van een patiëntafgeleide organoïde cultuur mogelijk, met het potentieel om binnen korte tijd in vitro screeningsassays uit te voeren om de gevoeligheden van een bepaalde tumor voor een bepaald geneesmiddel of een bepaalde verbinding te bepalen. Organoïden kunnen worden gebruikt als platform voor in vitro screenings van geneesmiddelen om chemotherapie, radiotherapie, evenals gerichte therapie en immunotherapie te evalueren.

Doel van het onderzoek

Het doel van het ACTOR project is het ontwikkelen van organoidmodellen voor het anuscarcinoom, zowel voor de niet-uitgezaaide als de uitgezaaide tumoren om:

1. De biologie van het anuscarcinoom leren begrijpen door de organoïden en immuuncellen van patiënten met anuscarcinoom op genetisch niveau te karakteriseren;
2. te kijken of de organoidmodellen kunnen functioneren als voorspeller voor de uitkomsten van behandeling;
3. nieuwe therapieën zoals doelgerichte therapie en immunotherapie te testen.

Onderzoeksopzet

Dit is een observationele cohortstudie. Tumorweefsel zal worden verzameld van ofwel de primaire tumor door een chirurg, of van een metastase door een radioloog. Het biopsie materiaal zal worden gebruikt om organoïden te kweken en tumorinfiltrerende lymfocyten (TILs) te isoleren. Het weefsel zal ook worden gebruikt om RNA- en DNA-sequencing mogelijk te maken. Nieuwe therapieën zullen worden geëvalueerd in organoïden door een panel van verschillende middelen te testen die gericht zijn op mutatiepaden die zijn opgereguleerd in anale plaveiselcelcarcinoom. Tot slot zullen kweken met immuuncellen worden uitgevoerd om immunotherapie opties te evalueren. Bloedmonsters zullen worden verzameld voor achtergrondvariatie van het kiemlijn-DNA en voor PBMC-isolatie. De patiënt zal worden behandeld volgens de standaardzorg en klinische gegevens van behandelingstype en overlevingsresultaten zullen worden verzameld.

Inschatting van belasting en risico

Bij alle geïncludeerde patiënten zal een biopt van de primaire tumor in de anus, danwel 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 gedurende de studie 4 maal 2 bloedsamples van 10ml afgenomen.

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

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584 CX
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584 CX
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 anuskanker die een behandeling met chemoradiotherapie zullen starten, waaronder:

-Mitomycine C + Capecitabine + radiotherapie; of patiënten met gemetastaseerd anaal SCC die een behandeling zullen starten met chemotherapie (bijv. carboplatine/paclitaxel) of immunotherapie.

2- Leeftijd van de patiënt ouder dan 18 jaar, bereid en in staat om te voldoen aan het protocol zoals beoordeeld door de onderzoeker met een ondertekende geïnformeerde toestemming.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Veilig een biopsie verkrijgen: Als een biopsie niet veilig kan worden verkregen door ofwel de chirurg danwel een radioloog of de behandelend arts, wordt de patiënt uitgesloten van het onderzoek.

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: 09-09-2024

Aantal proefpersonen: 60

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie: Geen registratie

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 11-07-2024
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC NedMec

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	NL86168.041.24