

OP WEG NAAR THERAPIE OP MAAT

Prospectief Landelijk ColoRectaal Carcinoom cohort

Auteurs: Dave van der Kruijse, arts-assistent, Diaconessenhuis, Utrecht, Geraldine Vink, programmamanager Prospectief Landelijk CRC cohort, Integraal Kankercentrum Nederland/UMC Utrecht, Miriam Koopman, internist-oncoloog, UMC Utrecht

Patiënten met (uitgezaaide) kanker worden vaak behandeld met systeemtherapieën, zoals chemotherapie en doelgerichte therapie. Bij de meeste van deze therapieën kan niet van tevoren worden voorspeld of een behandeling bij een individuele patiënt het gewenste effect zal hebben.

De behandelingen gaan over het algemeen gepaard met ongewenste bijwerkingen. Deze bijwerkingen verschillen in mate van ernst, maar zijn soms irreversibel. Bovendien zijn de gegeven medicijnen vaak duur. Binnen de gehele oncologische zorg is er dan ook een ontwikkeling gaande waarbij steeds meer wordt gestreefd naar een therapie op maat, zodat

De studieresultaten voorspellen het effect in de algemene, dagelijkse patiëntenpopulatie vaak niet goed

minder onnodige behandelingen met bijbehorende bijwerkingen en kosten worden gegeven. De komst van moleculaire technieken en voorspellende biomarkers heeft bijgedragen aan deze ontwikkeling (Verma, 2012). Zo ook bij darmkanker, een ziekte met een incidentie van 14.000 patiënten en een mortaliteit van ongeveer 5.000 patiënten per jaar (www.cijfersoverkanker.nl).

Door de combinatie van onderzoek in het laboratorium en het uitvoeren van klinische studies is de behandeling van darmkanker de laatste jaren fors verbeterd. De resultaten van de klinische studies zijn verwerkt in de darmkankerrichtlijn. Helaas neemt slechts 5 tot 15% van alle patiënten deel aan studies en zijn dit, gezien de vaak strenge inclusiecriteria, over het algemeen de meer fitte en jonge patiënten. De studieresultaten voorspellen hierdoor het effect in de algemene, dagelijkse patiëntenpopulatie vaak niet goed (Mol et al. 2013). Toch worden deze resultaten gebruikt om alle patiënten te behandelen, dus ook de oudere en niet fitte patiënt. Dit draagt niet bij aan therapie op maat. Een therapie die optimaal is voor de individuele patiënt, waarbij je van tevoren inzicht hebt in de effectiviteit en bijwerkingen van een bepaalde behandeling bij die specifieke patiënt. Er zijn inmiddels enkele voorbeelden van behandelingen die richting therapie op maat gaan, zoals immunotherapie bij patiënten met microsatelliet instabiliteit (MSI). Op het gebied van darmkanker is er nog weinig bekend over de factoren die invloed hebben op het succes van een behandeling. Het ontdekken

IN HET KORT

Het Prospectief Landelijk CRC cohort (PLCRC) heeft als doel om van zoveel mogelijk darmkankerpatiënten gegevens en materiaal te verzamelen om onderzoek mogelijk te maken. Alle volwassen patiënten met histologisch bewezen darmkanker kunnen worden gevraagd om mee te doen. Voor het opvragen van gegevens uit het behandeldossier is *informed consent* verplicht. De toestemming voor het toesturen van vragenlijsten, bloedafname, opslag van tumorweefsel en het benaderd worden voor studies met experimentele behandelingen, is optioneel. Door gebruik te maken van reeds verzamelde gegevens en materiaal kunnen studies efficiënter worden uitgevoerd, waardoor de behandeling steeds beter kan worden toegesneden op de patiënt. Integratie van zorg en onderzoek is de sleutel naar therapie op maat voor elke patiënt met darmkanker.

van deze factoren wordt mede tegengegaan door het feit dat slechts een klein, geselecteerd deel van de darmkankerpatiënten deelneemt aan klinische studies. Hierdoor is het lastig om specifieke subgroepen te vinden die baat hebben bij een therapie (Bennette et al. 2016; Korn et al. 2010; Young 2010). De gerandomiseerde klinische studies, waarbij geloot wordt voor een behandeling, leveren vaak niet genoeg bewijs op om de effectiviteit van een behandeling in een kleine subgroep aan te tonen.

Het vergemakkelijken van onderzoek

Het Prospectief Landelijk ColoRectaal Carcinoom cohort (PLCRC) kan mogelijk de verdere ontwikkeling van therapie op maat voor darmkankerpatiënten vergemakkelijken. Deze cohortstudie van de Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG) volgt patiënten gedurende hun behandeling. Het doel is om onderzoek naar darmkanker efficiënter en sneller uit te kunnen voeren, zodat de resultaten van het onderzoek de

Therapie op maat is de stip op de horizon

overleving en kwaliteit van leven van patiënten verbeterd. Het streven is om de klinische gegevens van zoveel mogelijk darmkankerpatiënten te verzamelen. Hierdoor ontstaat beter inzicht in de factoren die van invloed zijn op het succes van de behandeling en de kwaliteit van leven. Mogelijk zijn hierdoor in de toekomst enkele tientallen verschillende subgroepen patiënten met darmkanker te identificeren. Voor iedere subgroep kan vervolgens, samen met de onderzoekers, een optimale, nieuwe of aangepaste behan-

deling worden ontwikkeld en kan deze worden vergeleken met de huidige behandeling. Therapie op maat is hierbij de stip op de horizon.

Inmiddels vragen ruim 40 ziekenhuizen hun patiënten om toestemming voor deelname en hebben een kleine 3.000 patiënten deze toestemming reeds gegeven.

Inclusie- en exclusiecriteria

Alle darmkankerpatiënten van achttien jaar of ouder met een histologisch bevestigd carcinoom komen in aanmerking voor deelname aan PLCRC. Patiënten met alle stadia van ziekten kunnen worden gevraagd om mee te doen. Ook patiënten met een coecum- of appendixcarcinoom kunnen deelnemen aan deze studie. Het verdient de voorkeur om patiënten te includeren voordat therapie is ingezet, maar ook later in het behandeltraject is deelname mogelijk.

Studieopzet

Informed consent voor het opvragen van medische gegevens uit het behandeldossier is noodzakelijk voor deelname. Patiënten kunnen kiezen of ze *informed consent* geven voor de volgende onderdelen:

- 1 het invullen van vragenlijsten over kwaliteit van leven;
 - 2 het benaderd worden voor experimentele behandelingen;
 - 3 opslag van tumorweefsel voor onderzoek;
 - 4 extra bloedafname tijdens reguliere venapuncties voor onderzoek;
 - 5 het geïnformeerd worden over relevante toevalsbevindingen op het gebied van DNA-afwijkingen. Een schematische weergave is zichtbaar in figuur 1.
- Na toestemming worden de klinische gegevens opge-

Figuur 1 Studie ontwerp PLCRC, waarbij patiënten met alle stadia van darmkanker geïncludeerd kunnen worden. Het biedt de mogelijkheid om observationele studies uit te voeren, en studies waarvoor gelooft moet worden.



vraagt uit de Nederlandse Kankerregistratie. Hierdoor hoeven er geen klinische gegevens, in het kader van de studie, geregistreerd te worden. Ook zijn hierdoor de gegevens rondom de diagnose bekend van patiënten, die op een later moment tijdens de behandeling gaan deelnemen. Indien de patiënt toestemming heeft gegeven voor vragenlijsten zullen er op het moment van deelname en na 3, 6, 12, 18 en 24 maanden vragenlijsten worden verstuurd. Na 24 maanden worden de vragenlijsten jaarlijks verzonden. De patiënt kan zelf zijn voorkeur aangeven voor het digitaal of per post ontvangen en invullen van de vragenlijsten. Het invullen kost ongeveer dertig minuten per keer en geeft de onderzoekers inzicht in de door pa-

behandeld worden. Vervolgens wordt gekeken welke patiënten in aanmerking komen voor een specifieke nieuwe behandeling in het kader van een studie. Na loting krijgt een deel van de patiënten de nieuwe behandeling aangeboden. De patiënten die gelooft hebben voor de andere groep worden niet benaderd. Zij fungeren als controlegroep en krijgen de standaardbehandeling. De uitkomsten van de twee groepen kunnen worden vergeleken om te zien of de nieuwe behandeling meerwaarde biedt ten opzichte van de standaardbehandeling (Relton et al. 2010). Patiënten wordt bij deelname aan PLCRC gevraagd of zij als controle zouden willen dienen bij een cmRCT studie. Deze toestemming is optioneel.

De opzet van een cmRCT-studie is nieuw

tiënt gerapporteerde uitkomsten van de behandeling. Een groot voordeel van PLCRC ten opzichte van reguliere studies is dat het de mogelijkheid biedt om studies uit te voeren volgens het *cohort multiple Randomized Controlled Trial* (cmRCT) design. De opzet van een cmRCT-studie is nieuw. Het maakt het mogelijk om meerdere nieuwe behandelingen tegelijkertijd te onderzoeken. De basis van het cmRCT- studieontwerp is een observationeel cohort van patiënten met een bepaalde aandoening die allen volgens de richtlijn

Dagelijkse praktijk

De werkzaamheden die in de dagelijkse praktijk vereist zijn om patiënten te kunnen laten deelnemen aan PLCRC bestaan uit het informeren van patiënten over de studie en het verkrijgen van informed consent. Na deze toestemming van de patiënt is het van belang dat de gegevens van deelnemers worden ingevoerd in SLIM, een online aanmeldapplicatie. Goede verslaglegging in het elektronisch patiëntendossier is van belang, zodat datamanagers de benodigde gegevens kunnen vinden en registreren.

De ervaring leert dat, als patiënten gevraagd worden om hun gegevens te delen voor gebruik voor onderzoek, het merendeel van de patiënten hierin toestemt. Dit zou betekenen dat er met meer dan veertig

Een betere behandeling is alleen mogelijk door wetenschappelijk onderzoek

deelnemende ziekenhuizen al snel 10.000 deelnemende patiënten zijn. Dit is echter nog niet het geval. In de praktijk blijkt dat deelname van een ziekenhuis aan PLCRC niet betekent dat daarmee ook alle patiënten worden gevraagd. Hier ligt een grote uitdaging. Om te zorgen dat iedere patiënt geïnformeerd wordt over studies, moeten zorg en onderzoek meer worden geïntegreerd. Hiervoor is het noodzakelijk dat ieder ziekenhuis kijkt wat nodig is om iedere patiënt met darmkanker op een moment in het zorgtraject de vraag voor te leggen voor deelname aan dit onderzoek, los van de wijze waarop een patiënt het ziekenhuis binnenkomt. Hier kan iedere zorgverlener aan bijdragen, om zo therapie op maat mogelijk te maken. Inmiddels maken vele studies gebruik van de mogelijkheden die PLCRC biedt. Vele typen onderzoek en vragenlijsten zijn mogelijk. Met behulp van de vragenlijsten, die verzameld worden onder PLCRC, wordt bijvoorbeeld gekeken naar de kwaliteit van leven bij nieuwe behandelingen. Ook wordt er momenteel onderzoek uitgevoerd naar de waarde van circulerend tumor DNA in het bloed van patiënten met darmkanker. Daarnaast zijn er meerdere studies opgezet volgens het nieuwe cmRCT-design. Bij sommige studies gaat het slechts om een klein aantal patiënten waarbij een beperkt aantal centra betrokken is. Bij anderen moet materiaal van meer dan 1.000 patiënten verzameld worden en is de betrokkenheid van vele ziekenhuizen noodzakelijk.

Samen tegen darmkanker

Het feit dat slechts 5 tot 15% van de darmkankerpatiënten deelneemt aan klinische studies staat de identificatie van subgroepen en de ontwikkeling van therapie op maat in de weg. Het is de ambitie van PLCRC om hier verandering in te brengen door zoveel mogelijk gegevens en biomateriaal van darmkankerpatiënten te verzamelen. Op deze manier functio-

neert PLCRC als een platform om onderzoek naar darmkanker te vergemakkelijken. Het onderzoeksteam kan deze ambitie echter alleen verwezenlijken met de hulp van vele anderen. De verpleegkundige heeft hier een belangrijke rol in, aangezien zij vaak patiënten informeren over onderzoek. Een betere behandeling voor de patiënt is alleen mogelijk door wetenschappelijk onderzoek. Om dit efficiënt uit te kunnen voeren is integratie van zorg en onderzoek noodzakelijk. Alleen samen komen we tot therapie op maat.

Voor meer informatie

info@plcrc.nl of M 06 46 91 95 66.

Enkele voorbeelden van substudies binnen PLCRC

QUALITAS: kwaliteit van leven van patiënten met uitgezaaide dikedarm- of endeldarmkanker behandeld met trifluridine-tipiracil in laatste lijn binnen het PLCRC cohort.

Trifluridine-tipiracil (Lonsurf) is een nieuw middel waarmee patiënten met uitgezaaide darmkanker behandeld kunnen worden. Tijdens de ontwikkeling van dit middel zijn er in de klinische studies geen gegevens over kwaliteit van leven verzameld. Binnen PLCRC worden patiënten die met Lonsurf behandeld worden gevraagd om maandelijks een beperkte set aan vragenlijsten in te vullen. In combinatie met de verzamelde klinische gegevens kan de kwaliteit van leven tijdens behandeling met dit nieuwe middel geëvalueerd worden. Voor deze substudie van PLCRC zijn gegevens van 120 patiënten nodig. Inmiddels zijn de gegevens van bijna 50 patiënten verzameld. De ervaring leert dat de meeste patiënten het geen probleem vinden om mee te doen aan dit soort onderzoek om meer inzicht te krijgen in de effecten van behandeling. Wel vullen zij de vragenlijsten liever op papier in dan digitaal.