

NEDERLANDSTALIGE SAMENVATTING LEAD-IN FOLICOLOR TRIAL	
Titel	LEAD-IN FOLICOLOR TRIAL: Detectie van progressieve ziekte bij gemetastaseerde colorectale kankerpatiënten door middel van NPY methylatie in liquid biopsies.
Type studie	Prospectieve, multicentrische, interventionele studie
Sponsor	UZ Antwerpen
Funding	Amgen
Indicatie	RAS en BRAF wild-type, inoperabele, gemetastaseerde colorectale kanker, eerstelijns therapie FOLFOX/FOLFIRI en panitumumab.
Studie design	<p>Prospectieve, multicentrische observationele studie met als het doel het optimaliseren van de afkapwaarde van NPY methylatie in liquid biopsies bij gemetastaseerde colorectale kankerpatiënten, die een eerstelijns therapie FOLFOX/FOLFIRI en panitumumab krijgen.</p> <p>Inclusie is mogelijk na histologisch bewezen colorectaal adenocarcinoom met metastatische laesies volgens RECIST 1.1 bij het begin van de eerstelijnsbehandeling met FOLFOX / FOLFIRI en panitumumab. Na bewezen RAS en BRAF wildtype van het tumorweefsel en het voldoen aan de overige inclusiecriteria (inclusief bloedonderzoek) wordt de patiënt geïnccludeerd.</p> <p>Patiënten worden opgevolgd in studieverband tot en met de eerste CT-scan volgend op de laatste afname van liquid biopsie, wanneer de patiënt overlijdt, in het geval van 'lost to follow up', of totdat de toestemming wordt ingetrokken. Alle patiënten worden maximaal 11 maanden opgevolgd (details cfr. studie protocol).</p>
Doelstellingen	<p>Het primaire doel van de studie is het optimaliseren van de afkapwaarde van NPY methylatie in liquid biopsies bij gemetastaseerde colorectale kankerpatiënten die een eerstelijns therapie FOLFOX/FOLFIRI en panitumumab krijgen.</p> <p>De secundaire doelstelling is het bepalen van de progressievrije en 9-maanden overleving bij gemetastaseerde colorectale kankerpatiënten.</p> <p>Exploratieve doelstellingen omvatten, maar zijn niet beperkt tot:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Het vergelijken van ctDNA en CEA om progressie te voorspellen • Verdere verkenning van ctDNA in liquid biopsies en zoeken naar nieuwe biomarkers • Het exploreren van de kwaliteit van leven en de ervaring van de studiepatiënten met betrekking tot follow-up met liquid biopsies aan de

	hand van vragenlijsten
Inclusieve behandeling	Eerstelijns FOLFOX/FOLFIRI en panitumumab.
Inclusief doseringsschema en toedieningswijze	Chemotherapeutica wordt via intraveneuze infusie toegediend met een dosis en interval in overeenstemming met de standaard gebruikelijke zorg.
Studiepopulatie	Gemetastaseerde colorectale kankerpatiënten die eerstelijns therapie FOLFOX/FOLFIRI en panitumumab starten.
Inclusiecriteria	<ul style="list-style-type: none"> • Man of vrouw ≥ 18 jaar oud op het moment dat het informed consent wordt ondertekend • ECOG performance status 0 or 1 • Histologisch of cytologisch bevestigd adenocarcinoom van het colon of rectum in patiënten met een inoperabele gemetastaseerde (M1) ziekte • Tenminste 1 uni-dimensioneel meetbaar letsel van tenminste 10 mm volgens de RECIST 1.1 richtlijnen met behulp van conventionele technieken (CT-scan). Het letsel mag niet gekozen zijn uit een eerder bestraald gebied, tenzij er ziekteprogressie werd vastgesteld in dat gebied na bestraling en voorafgaand aan de start van de eerstelijns therapie. Alle aangetaste gebieden moeten ≤ 28 dagen voorafgaand aan inclusie worden geëvalueerd. • Wild-type RAS tumor status (van tumorweefsel) • Wild-type BRAF tumor status (van tumorweefsel) • Adequate hematologie, nier-, lever- en stollingsfunctie • Starten van een eerstelijns behandeling met een combinatie van FOLFOX/FOLFIRI en panitumumab
Exclusiecriteria	<ul style="list-style-type: none"> • Geschiedenis van eerdere of gelijktijdige metastasen van het centrale zenuwstelsel • Geschiedenis van andere maligniteiten, behalve: <ul style="list-style-type: none"> o Maligniteit behandeld met curatieve intentie en zonder de aanwezigheid van een bekende actieve ziekte gedurende ≥ 3 jaar voorafgaand aan de start van de eerstelijns therapie en met laag risico op herval volgens inschatting van behandelende arts o Adequaate behandelde non-melanoma huidkanker of lentigo maligna zonder tekenen van ziekte o Adequaate behandeld baarmoederhalscarcinoom in situ zonder bewijs van ziekte o Prostaat intraepitheliale neoplasië zonder bewijs van prostaatkanker • Eerdere chemotherapie of andere systemische antikankertherapie voor de behandeling van gemetastaseerd colorectaal carcinoom, inclusief maar niet beperkt tot bevacizumab en anti-EGFR-therapie (bijv. Cetuximab,

	<p>panitumumab, erlotinib, gefitinib, lapatinib)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Voorafgaande adjuvante chemotherapie (inclusief oxaliplatin-therapie) of andere adjuvante systemische antikankertherapie inclusief maar niet beperkt tot bevacizumab en anti-EGFR-therapie (bijvoorbeeld cetuximab, panitumumab, erlotinib, gefitinib, lapatinib) voor de behandeling van colorectale kanker ≤ 6 maanden voorafgaand aan de start van de eerstelijns therapie en met de volgende uitzonderingen: <ul style="list-style-type: none"> o Proefpersonen kunnen eerdere behandeling met fluoropyrimidine hebben gekregen als deze uitsluitend werd toegediend met het oog op radiosensitisatie voor de adjuvante of neoadjuvante behandeling van rectumkanker • Radiotherapie ≤ 14 dagen voorafgaand aan de start van de eerstelijns therapie. De proefpersonen moeten hersteld zijn van alle radiotherapie-gerelateerde toxiciteit. • Aanzienlijk cardiovasculair risico • Geschiedenis van interstitiële longziekte (bijv. pneumonitis of longfibrose) of bewijs van interstitiële longziekte op baseline CT-scan • Actieve inflammatoire darmziekte of andere darmziekte die chronische diarree veroorzaakt (gedefinieerd als \geq CTC graad 2, [CTCAE versie 3.0]) • Perifere sensorische neuropathie (\geq CTC graad 2 [CTCAE versie 3.0])
Totale sample size	60 patiënten
Geplande studievizites	<p>Screening periode:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Na ondertekenen van ICF: <ul style="list-style-type: none"> o standaard bloedafname (EDTA-tube) voor controle van hematologische, renale, hepatische, metabolische en coagulatiefunctie(s) ≤ 14 dagen vóór start therapie o Vragenlijst 1 in te vullen ten laatste op de dag waarop de eerstelijns therapie start • Bijkomende visite voor CT-scan indien diagnostische CT-scan > 28 dagen <p>Start eerstelijns therapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Start eerstelijns therapie FOLFOX/FOLFIRI + panitumumab • Baseline liquid biopsies (afname op de dag waarop de eerstelijns therapie start, net voor de toediening ervan) <ul style="list-style-type: none"> o LB₀ voor de bepaling van de hoeveelheid ctDNA in het bloed o Extra onderzoeksstalen LB_a en LB_b <p>Follow-up:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tweewekelijkse afname van 3 liquid biopsies t.e.m. 9 maanden na de start van de eerstelijns therapie

	<ul style="list-style-type: none"> • Tweemaandelijke bepaling van CEA-waarde (gecombineerd met CT-scan en afname liquid biopsies) t.e.m. eerste CT-scan volgend op de laatste afname van liquid biopsies
Studieduur	Follow up periode t.e.m. eerste CT-scan volgend op de laatste afname van liquid biopsies, tenzij vroegere stopzetting
Veiligheidsparameters	Zowel klinische en biochemische events worden gerapporteerd volgens het National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE).
Efficacy parameters	Progressie zal worden beoordeeld met behulp van standaard imaging (CT-scan) op basis van RECIST 1.1. criteria. Het ctDNA level zal worden bepaald door NPY methylatie. De tumormarker 'CEA' wordt tweemaandelijks bepaald.