

Het bepalen van de sensitiviteit en specificiteit van circulerende tumorcellen en cytologie in de liquor van patiënten met een klinische verdenking voor leptomeningeale metastasen

Gepubliceerd: 30-05-2012 Laatste bijgewerkt: 01-05-2024

De bepaling van CTCs en ctDNA in de liquor zou in de toekomst een nieuwe, quantitative methode kunnen worden om van een systemisch dan wel intrathecaal gegeven therapie de antitumor respons in de liquor aan te tonen (in tegenstelling tot...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Borstneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd (incl. tepel)
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON41394

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

N12CLM (Identificatie van circulerende tumorcellen in liquor)

Aandoening

- Borstneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd (incl. tepel)
- Zenuwstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG
- Huidneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

leptomeningeale metastasen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: CTC, cytologie, liquor, ruggenvocht

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het bepalen van de sensitiviteit en specificiteit van de detectie van circulerende tumorcellen (CTC's) bij patiënten met EpCAM positive tumoren in vergelijking met cytologie in de cerebrospinale vloeistof van patiënten, klinisch verdacht voor leptomeningeale metastasen

Secundaire uitkomstmaten

- Het bepalen van de relatie tussen het aantal CTC's in liquor en de patiënt neurologische toestand en de Karnofsky performance score.
- Het bepalen van de verandering in het CTC getal tussen twee meetpunten en correleren deze met neurologische toestand van de patiënt en de behandeling.
- Het bepalen van de relatie tussen demografische / tumor status en CTC's getal in de liquor.
- Het vaststellen van de relatie tussen de CTC cellen in het liquor en de CTC's in het perifere bloed.
- Het bevestigen van de EPCAM positiviteit in de gearhiveerde timor materiaal en in de tumorcells in liquor
- de vergelijking van voorspelende waarde van twee CTC methode
- Onderzoeken van de distributie van tyrosin kinase inhibitors (e.g.

vemurafenib, dabrafenib, trametinib, crizotinib, erlotinib, gefitinib,

afatinib, dacomitinib enolaparib) in het centraal zenuwstelsel.

-Exploratief bepalen van de circulerende ctDNA in de CSF

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De incidentie van leptomeningeale metastasen (LM) wordt geschat op 2-8% van de patiënten met een gemetastaseerde maligniteit.¹ De incidentie is het hoogst bij (lobulaire) mammacarcinomen (10%), kleincellige en niet-kleincellige longcarcinomen (10%) en melanomen (5%).² Door de verspreiding van tumorcellen in de liquor is er bij LM vaak sprake van multifocale symptomatologie (cerebrale, craniale zenuw en/of spinale zenuwuitval). Bij een klinische verdenking op LM wordt er in eerste instantie een MRI met gadolinium verricht van het symptomatische deel van het centrale zenuwstelsel (hersenen of deel wervelkolom). Bij patiënten met LM kunnen op de MRI bij LM passende, zogenaamde *directe* kenmerken worden gezien zoals leptomeningeale aankleuring, aankleuring van een craniale zenuw of pia of corticale aankleuring, welke bewijzend zijn voor LM zijn indien er reeds sprake is van (systemisch gemetastaseerde) primaire tumor. De sensitiviteit van de MRI met gadolinium voor de diagnose LM is 75% en de specificiteit 77%.³ Worden er geen of twijfelachtige MRI afwijkingen gezien, dan wordt liquorcytologie verricht. Bij 55% van de patiënten met LM van solide tumoren worden maligne cellen gevonden bij een eerste lumbaalpunctie (studie voor MRI tijdperk). De sensitiviteit neemt toe tot 80-90% bij de tweede lumbaalpunctie.⁴ Medebepalend voor de sensitiviteit van de liquorcytologie is de afgenomen hoeveelheid liquor. Zo mogelijk dient 10ml liquor afgenomen te worden en het materiaal moet zo snel mogelijk worden verwerkt. Klinisch chemisch onderzoek van de liquor (leukocyten, lactaatdehydrogenase, totaal eiwit, glucose) is bij 90% van de patiënten met LM afwijkend.⁵ Een afwijkend klinisch chemisch onderzoek van de liquor is echter niet bewijzend voor LM, maar kan ook voorkomen bij andere neurologische aandoeningen, waaronder een (infectieuze) meningitis.

Recent hebben Patel et al. (2011) de detectie van mammacarcinoomcellen in de liquor beschreven middels een Cellsearch system (Veridex).⁶ Hierbij wordt liquor immunomagnetisch verrijkt met het epithelial cell adhesion molecule (EpCAM) en daarna worden achtereenvolgens een nucleaire kleuring met 4*, 6-diamidino-2-phenylindole (DAPI) en twee immunofluorescente kleuringen met cytokeratine en CD45 verricht. Bij 5 patiënten met leptomeningeale metastasen van een mammacarcinoom werden met deze methode enkele tot 104 circulerende tumorcellen in de liquor gevonden. Er leek bij dit kleine aantal patiënten een

associatie te zijn tussen het aantal CTCs en respons op de intrathecale chemotherapie.

AKL, BRAF remmers (vemurafenib en dabrafenib), MEK remmers (trametinib) en PARP (olaparib) zijn nieuwe doelgerichte geneesmiddelen die worden gebruikt bij de behandeling van borst kanker, long kanker en melanoom. LM komt vaker voor bij deze vorm van kanker en daarom is informatie over de distributie van deze geneesmiddelen in het centraal zenuwstelsel belangrijk. De resultaten van klinische studies met deze middelen waren veelbelovend, maar hierbij is niet de verdeling over het centraal zenuwstelsel onderzocht. Door de geneesmiddel concentratie ratio in liquor en plasma te bepalen kan dit worden onderzocht. In pre-klinische studies vonden Mittapalli et al. (2012) een hersen/plasma ratio van 0.008 ± 0.001 voor vemurafenib en 0.1 ± 0.03 voor dabrafenib. Er is geen informatie beschikbaar over de distributie van trametinib en olaparib.

Doel van het onderzoek

De bepaling van CTCs en ctDNA in de liquor zou in de toekomst een nieuwe, quantitative methode kunnen worden om van een systemisch dan wel intrathecally gegeven therapie de antitumor respons in de liquor aan te tonen (in tegenstelling tot liquorcytologie, welke subjectief en niet kwantitatief is). Indien de methode bovendien sensitiever is dan liquorcytologie en betrouwbaar *single tumor cells* kan meten, kan het de sensitiviteit van het huidige liquoronderzoek bij patiënten met een klinische verdenking op LM verhogen. Het zou dan een toekomstige methode kunnen worden om micrometastasen in de liquor aan te tonen bij systemisch gemetastaseerde patiënten zonder neurologische verschijnselen, maar met een hoog risico op centraal zenuwstelsel metastasen.

Onderzoekopzet

We zullen een maximum van 100 patiënten onderzoeken, die behandeld worden in het NKI-AVL en het Slotervaartziekenhuis voor een EpCAM positieve tumor (borstkanker, longkanker, gastro-intestinale kanker) en ondergaan een diagnostische lumbaalpunctie als gevolg van een klinische verdenking op LM.

Schriftelijk toestemming worden verkregen van patiënten voorafgaand aan de start.

Van elke patiënt wordt door de neuroloog of neuroloog assistent een monster van 1 x 2 ml liquor voor chemie (de rest van het materiaal wordt voor ctDNA bepaling gebruikt), 1 x 5 ml van de liquor voor cytologie en EPCAM kleuring (indien tumorcellen in het ruggenvocht worden gevonden) en 1 x van 5 ml van de extra liquor voor CTC bepalingen afgenomen (in totaal 12 ml CSF per keer afgenomen). Bij patiënten die tyrosin kinase inhibitors (e.g. vemurafenib, dabrafenib, trametinib, crizotinib, erlotinib, gefitinib, afatinib, dacomitinib en/of olaparib) gebruiken wordt nog 2 mL extra liquor afgenomen voor het

bepalen van de geneesmiddel concentraties (in totaal 14 ml CSF per keer afgenomen). Een standaard 8 ml buis voor chemie en drie extra 8 ml monsters van bloed worden afgenomen door bloedafname assistente / OIO heeft ook NKI-AVL venapunctie bekwaamheidsverklaring (in totaal 32 ml bloed per keer) om de hoeveelheid CTC in bloed te bepalen. Een standaard 8 ml buis wordt voor de chemie afgenomen. Bij patiënten die tyrosin kinase inhibitors (e.g. vemurafenib, dabrafenib, trametinib, crizotinib, erlotinib, gefitinib, afatinib, dacomitinib en/of olaparib) gebruiken wordt nog 4 ml extra bloed afgenomen voor het bepalen van de geneesmiddel concentraties (in totaal 36 ml bloed per keer). Op geleide van het klinisch beeld kunnen er meer lumbale puncties worden genomen, en zal extra materiaal gevraagd worden, zoals hierboven vermeld wordt. Daarnaast zal de gearhiveerde materiaal (indien het aanwezig is) voor de EPCAM bepaling gebruikt worden.

Inschatting van belasting en risico

De afname van liquor en bloed voor deze studie zal gekoppeld worden aan klinisch / diagnostisch geïndiceerd lumbale punctie en venapunctie die voor routine lab wordt verricht. Het komt er op neer dat patiënten die al geprikt moeten worden voor routine lab langer moeten blijven zitten om 1 extra buis van liquor en 3 extra buizen van bloed af te nemen. Bij patiënten die tyrosin kinase remmers (e.g. vemurafenib, dabrafenib, trametinib, crizotinib, erlotinib, gefitinib, afatinib, dacomitinib en/of olaparib) gebruiken wordt nog 2 ml extra liquor en 4 ml extra bloed afgenomen.

Daarnaast wordt toestemming gevraagd om uit de lokale ziekenhuisstatus van de patient gegevens te verzamelen (geboortedatum, geslacht, type maligniteit, stadium van ziekte, eventuele radio- of chemotherapeutische behandelingen met start- en stopdatum, aantal cycli, cumulatieve dosis en (aan kanker gerelateerde) chirurgie. Er hoeft geen vragenlijst ingevuld te worden. Na afname van het materiaal en registratie van alle data, patiënten worden door verpleegkundig specialisten gebeld om eventuele bewerkingen te verzamelen. Indien geen bijwerkingen gerapporteerd zij, patient is klaar met de studie.

Contactpersonen

Publiek

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Plesmanlaan 121
Amsterdam 1066 CX
NL

Wetenschappelijk

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Plesmanlaan 121
Amsterdam 1066 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. Patienten die worden behandeld voor gemetastaseerde EpCam positieve solide tumoren (zoals borstkanker, longkanker, gastrointestinale kanker) of melanoma
2. Leeftijd 18 jaar of ouder
3. Bekwaam en bereid zijn om "informed consent" te tekenen
4. WHO performance status van 0, 1, 2, 3 of 4;
5. Bekwaam en bereid zijn om lumbale punctie en venapunctie te ondergaan;

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Lumbale punctie niet klinisch / diagnostisch geïndiceerd

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 22-10-2012

Aantal proefpersonen: 80

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 30-05-2012

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-08-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-10-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-10-2015

Soort: Amendement

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	NL40016.031.12