

# Liquid Biopsie binnen de Neuro-oncologie in het Sint Antonius ziekenhuis

Gepubliceerd: 13-08-2020 Laatste bijgewerkt: 09-04-2024

Implementatie van Liquid biopsie middels NGS in celvrij circulerend tumor-DNA in CSF en / of bloed, bij patiënten die klinisch worden verdacht van leptomeningeale metastasen en / of hersenmetastasen. Antoon dat de detectie van additionele...

|                             |                                                                        |
|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                                                        |
| <b>Status</b>               | Werving gestart                                                        |
| <b>Type aandoening</b>      | Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif. |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Observationeel onderzoek, met invasieve metingen                       |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON49736

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

LIBINOS

### Aandoening

- Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.
- Zenuwstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG

### Synoniemen aandoening

hersenvlies-kanker, meningitis carcinomatosa

### Betreft onderzoek met

Mensen

### Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Neurologie

**Overige ondersteuning:** Innovatie-fonds

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Cel-vrij DNA, Hersenmetastasen, Leptomeningeale metastasen, Liquid biopsie

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Het percentage CSF/ bloed samples waarin succesvol mutatie-analyse kan worden verricht middels liquid biopsie

Het aantal en de aard van additionele relevante mutaties in CSF- ct DNA ten opzichte van bloed en (indien beschikbaar) de primaire tumor

Relevante mutaties betreft mutaties betrokken bij therapie-resistentie en/of nieuwe targetable therapieën, zoals beschreven staan in (dynamische) on-line databases zoals [www.pharmgk.org](http://www.pharmgk.org) of [www.cpct.nl](http://www.cpct.nl)

### Secundaire uitkomstmaten

- vergelijking tussen liquid biopsie bevindingen in CSF versus routine parameters in CSF en/of radiologische parameters, gebruikt voor de diagnose van leptomeningeale metastasen

- correlatie tussen tumormutaties in liquor versus plasma

- correlatie tussen CSF-ct DNA en specifieke mutaties met klinische beloop- en overlevingsgegevens

- beloop van tumormutaties in de tijd, wanneer er klinische indicatie bestaat voor herhaalde lumbaal-puncties, en de relatie van deze mutaties met de neurologische toestand en therapie van de patiënt

eventueel toekomstige onderzoeksdoelen

Detectie van specifieke adhesiemoleculen of chemokines die een rol spelen bij het trofisme van solide tumoren voor het CZS of detectie van nieuwe targetable mutaties middels dd-PCR.

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Disseminatie van kanker naar het centrale zenuwstelsel (CZS) is een gevreesde complicatie van kanker. Deze metastasen zijn gelokaliseerd in het hersenparenchym - hersenmetastasen- of de leptomeningen, inclusief het hersenvocht (CSF) - leptomeningeale metastasen.

Hersenmetastasen (BM) en leptomeningeale metastasen (LM) kunnen ook samen voorkomen. De hoogste neiging tot CZS-metastasen is bij kleincellig en niet-kleincellig longcarcinoom, borstcarcinoom en melanoom. De incidentie van hersenmetastasen wordt gerapporteerd tussen 9% -26% en de incidentie van leptomeningale metastasen tussen 0,8 en 8%

Ziekteprogressie in het CZS kan optreden ondanks een goede respons van systemische ziekte op systemische behandeling - de zogenaamde 'neurosystemische dissociatie'. Een voorbeeld hiervan is CZS-progressie bij vrouwelijke patiënten met HER-2-positief borstcarcinoom behandeld met anti-HER-gerichte therapieën. Gebrek aan respons van CZS-metastasen wordt vaak verklaard door onvoldoende penetratie van geneesmiddelen in het CZS-compartiment als gevolg van de bloed-hersenbarrière. CZS-progressie treedt echter ook op ondanks penetratie van geneesmiddelen in het CZS-compartiment. Een waarschijnlijke verklaring voor deze 'immunitet' van CZS-metastasen is discordantie van de metastasen ten opzichte van de primaire tumor op moleculair niveau,

In vast materiaal van hersenmetastasen worden klinisch informatieve nieuwe DNA-mutaties gedetecteerd bij ongeveer 50% van de patiënten, welke niet detecteerbaar zijn in de primaire tumor. Deze aanvullende DNA-mutaties kunnen een moleculaire verklaring bieden voor therapieresistentie of opties bieden voor nieuwe doelgerichte (targetable) therapieën voor de CZS-metastasen. De vertaling van dit inzicht naar de klinische praktijk wordt bemoeilijkt door het feit dat bij de meeste patiënten met CZS-metastasen geen vast materiaal van hersenmetastasen beschikbaar is, hiervoor biedt liquid biopsie techniek uitkomst.

In de onderliggende studie zullen we de bijkomende diagnostische en voorspellende waarde van de zogenaamde Liquid biopsie verder onderzoeken voor patiënten met verdenking met CZS-metastasen in het Sint Antonius Ziekenhuis. Het principe van Liquid biopsie is dat tumoren bestanddelen zoals cel-vrij DNA uitscheiden in omringende vloeistoffen die geïsoleerd en onderzocht kunnen worden op kanker-geassocieerde DNA mutaties. Het grootste voordeel van

vloeibare biopsie is dat het grotendeels niet-invasief is - in tegenstelling tot traditionele biopsie. Bovendien kan het tumoren en mutaties over een langere periode beter volgen en kan het ook worden gebruikt om de efficiëntie van kankerbehandeling te valideren. Er is toenemende belangstelling voor detectie van tumormutatie (bijv. EGFR, BRAF, ALK) en therapieresistentie gerelateerde mutaties (bijv. T790M bij gebruik van EGFR-remmers, PIK3CA-mutaties bij gebruik van anti-HER-gerichte therapieën) in liquid biopsieën. Detectie van ctDNA in bloed bij uitgezaaide kanker is uitgebreid bestudeerd en wordt in toenemende mate gebruikt in de klinische praktijk, bijvoorbeeld bij borstkanker en niet-kleincellige longkanker.

Het gebruik van cel-vrij DNA-detectie in CSF wordt momenteel onderzocht bij patiënten met leptomeningeale metastasen en / of hersenmetastasen. Recente gegevens suggereren dat ctDNA ook kan worden geïsoleerd uit CSF van patiënten die op MRI verschijnen als 'geïsoleerde' hersenmetastasen zonder betrokkenheid van leptomeningeale. Detectie van tumorspecifieke mutaties in CSF kan leiden tot een beter begrip van therapieresistentie van CZS-metastasen en verbeterde toekomstige gerichte behandeling van CZS-ziekte. Kleine series van LM en BM bevestigen dat zowel digitale druppel (dd-) PCR als Next Generation Sequencing (NGS) toepasbaar zijn in CSF en daardoor respectievelijk enkele of meerdere kanker-driver- en resistentiemutaties kunnen identificeren.

Met financiële steun van het Sint Antonius Innovatiefonds is de afgelopen jaren bij de afdeling Klinische Chemie van de SAZ het gebruik van liquid biopsie technieken reeds ontwikkeld met name in bloed van patienten met long-kanker.

## **Doel van het onderzoek**

Implementatie van Liquid biopsie middels NGS in celvrij circulerend tumor-DNA in CSF en / of bloed, bij patiënten die klinisch worden verdacht van leptomeningeale metastasen en / of hersenmetastasen

Aantonen dat de detectie van additionele tumormutaties in CSF-ct-DNA, in vergelijking met de bloed- of (indien beschikbaar) primaire tumor, meerwaarde kunnen hebben voor het verklaren van therapie-resistentie en het aantonen van targetable mutaties bij patienten met CZS metastasen van solide tumoren

## **Onderzoekopzet**

laboratorium experimenteel, prospectief cohort

Na de geplande lumbaalpunctie wordt een venapunctie uitgevoerd. De buisjes met extra liquor en het bloed worden overhandigd aan de trialcoördinator van het Laboratorium voor Klinische Chemie.

Next generation sequencing (NGS) wordt uitgevoerd met de Oncomine Pancancer cell-free assay in zowel liquor als bloed, indien beschikbaar wordt NGS ook uitgevoerd op solide materiaal van de primaire tumor

Met name voor de secundaire onderzoeksdoelen wordt ook beperkte patient data en

klinische gegevens verkregen die met name hebben op de primaire tumor, de kankerbehandeling en het ziektebeloop. Ook worden de liquid biopsie gegevens vergeleken met routine parameters waarmee de diagnose leptomeningeale metastasen is gesteld, namelijk routine CSF parameters en de uitslag van MRI hersenen

Deze gegevens worden gecodeerd bewaard in Redcap

Presentatie van de gegevens is vooral beschrijvend- namelijk het percentage samples waarin NGS analyse succesvol is, en welke klinisch relevante additionele mutaties in CSF kunnen worden aangetoond ten opzichte van bloed en solide materiaal

Voor de secundaire uitkomstmaten zal statistische analyse plaatsvinden zoals multivariate overlevingsanalyse

Al het materiaal (CSF en bloed) en data zal worden bewaard tot 1 september 2030 (5 jaar na afsluiting van de studie op 1 september 2025) en dan worden vernietigd.

Gedurende deze bewaartermijn kan op eventueel restmateriaal nog aanverwante analyses worden verricht- bijv naar specifieke mutaties of eiwitten- indien zich op dit gebied nieuwe ontwikkelingen voordoen

Alle testen zullen in principe in het SAZ plaatsvinden. Echter voor event confirmatie van de NGS data wordt gecodeerde materiaal (CSF en bloed), zonder patiëntgegevens, naar het NKI / AVL gestuurd.

## **Inschatting van belasting en risico**

De belasting van deelname omvat de lumbaal-punctie en vena-punctie. Er is geen extra belasting door deelname aan dit onderzoek behalve de vena-punctie - aangezien de lumbaal-punctie al klinisch geïndiceerd was en sowieso zou plaatsvinden.

De hoeveelheid afgenomen CSF is ongeveer 20 ml, de hoeveelheid afgenomen bloed ongeveer 60 ml. Het risico op deelname aan dit onderzoek is dus verwaarloosbaar. Patiënten hebben ook geen persoonlijk voordeel omdat het onderzoek naar nieuwe laboratoriumtechnieken geen invloed heeft op de huidige standaard klinische zorg.

## **Contactpersonen**

### **Publiek**

Selecteer

Soestwetering 1  
Utrecht 3543AZ

NL

## Wetenschappelijk

Selecteer

Soestwetering 1  
Utrecht 3543AZ  
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)

Patienten die een klinische indicatie hebben voor een diagnostische lumbaal punctie in verband met verdenking op CZS metastasen (leptomeningeaal en/of hersenen) :

- 1/ leeftijd > 18 jaar
- 2/ bekwaam en gewillig voor schriftelijke toestemming
- 3/ bekwaam en gewillig om een lumbaal-punctie en venapunctie te ondergaan

### Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- 1/ als er contra-indicatie voor een lumbaal punctie zijn
  - huidinfectie
  - stollingsstoornis
  - tekenen van verhoogde intracraniele druk
  - midline shift of obliteratie van de basale cisternen bij beeldvorming

2/ als patient niet bekwaam of gewillig is voor schriftelijke toestemming

## 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: 19-11-2020

Aantal proefpersonen: 75

Type: Werkelijke startdatum

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-09-2020

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

## 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     | NL73502.100.20 |