

Biomarker identificatie van de stralingsreactie na radionuclide therapie.

Gepubliceerd: 23-11-2022 Laatste bijgewerkt: 19-08-2024

Dit is een pilotstudie om de mogelijkheid te valideren om het effect van PRRT met ¹⁷⁷Lu-DOTATATE op transcriptionele regulatie en DNA-schade-inductie in PBMC's te bepalen en hoe dit gerelateerd is aan de stralingsdosis. Ook willen we weten of we...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Neoplastische en ectopische endocrinopathieën
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON51484

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Radio-Marker

Aandoening

- Neoplastische en ectopische endocrinopathieën
- Endocriene neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

Neuro-endocriene tumor

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Moleculaire genetica

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: 177Lu-DOTATATE, ctDNA, DNA schade, PRRT, transcriptionele regulatie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het valideren van de mogelijkheid om het effect van PRRT met 177Lu-DOTATATE op transcriptionele regulatie en DNA-schade-inductie in PBMC's te bepalen en hoe dit gerelateerd is aan de stralingsdosis.

Secundaire uitkomstmaten

Kijken of het mogelijk is om ctDNA te detecteren in NET patiënten.

Exploratieve uitkomstmaten

- Het effect van PRRT op ctDNA levels evalueren
- Onderzoeken of er genetische biomarkers zijn die gerelateerd kunnen worden aan PRRT-geïnduceerde schade aan de tumor met methylatie sequencing.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

PRRT met 177Lu-DOTATATE is een vorm van interne bestralingsbehandeling voor patiënten met een neuro-endocrine tumor om de tumor groei te reduceren en de ziekte te stabiliseren. Helaas is de objectieve respons gelimiteerd en behaalt minder dan 1% van de patiënten complete remissie door deze behandeling. Het toedienen van een hogere cumulatieve dosis kan mogelijk zorgen voor meer toxiciteit van gezond weefsel en is waarschijnlijk nadelig voor de patiënt. Om de behandeling te verbeteren is het nodig om de onderliggende moleculaire mechanismen te begrijpen zoals de cellulaire respons van gezonde cellen op de straling. Een beter begrip van de response, zoals transcriptionele effecten en DNA schade, kan bijdragen aan identificatie van biomarkers voor toxiciteit

en/of effectiviteit. Dit is gezien bij externe bestraling waar stralingsgevoelige genen zijn geïdentificeerd in ex vivo bestraalde bloedcellen. Deze genen waren up- of down- gereguleerd volgens in vivo blootstelling aan bestraling van het hele lichaam. Dit laat zien dat ex vivo data een goede predictor kan zijn van in vivo blootstelling.

PRRT induceert verschillende soorten DNA schade in kankercellen en in gezond weefsel, dubbel strengs DNA breuken (DSB) zijn het meest schadelijk voor de cel. Radiatie geïnduceerde foci (RIF) van een DSB kan worden gevisualiseerd met de biomarkers γ -H2AX en 53BP1. Verschillende studies hebben een goede correlatie laten zien tussen stralingsdosis in bloed en het aantal DSB in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) voor verschillende behandelingen die overeen komen met PRRT. Een bloedafname een relatief niet-invasieve manier om aan deze informatie te komen.

In PBMCs van 16 patiënten die behandeld zijn met ^{177}Lu -DOTATATE het gemiddelde aantal RIF per cel vermeerderde in de eerste uren na behandeling en daalde significant 5 uur na behandeling.

Dit illustreert het ioniserende effect op PBMCs na PRRT als functie van de geabsorbeerde dosis van het bloed en geeft een duidelijk begrip van de correlatie tussen het gemiddeld aantal RIF per cel en de geabsorbeerde dosis in het bloed.

Schumann et al. heeft gekeken naar DNA schade en herstel in PBMCs van patiënten die behandeld zijn met ^{131}I NaI. Ze laten zien dat DNA schade herstel na interne bestraling met lage dosering hetzelfde patroon volgt als ex vivo bestraling met hoge dosering. Omdat ^{177}Lu -lutetium en ^{131}I -jodium allebei beta-emitters zijn, is analyse naar DSB in PBMCs een goede method om de dosis respons van PRRT te analyseren.

Blootstelling aan ioniserende straling (IR) leidt tot complexe cellulaire reacties zoals veranderingen in gen expressie die kan verschillen tussen individuen. In vivo blootstelling aan x-ray laat een transcriptionele stralingsgeïnduceerde reactie zien na 24 uur voor de genen APOBEC3H en FDXR, samen met een sterke dosis-afhankelijke reactie in het bloed wat ex vivo bestraald is. De expressie van FDXR was significant ge-upreguleerd 24 uur na radiotherapie en er werd geen significant verschil gezien tussen in vivo en ex vivo bestraald bloed. Dit laat de mogelijkheid zien om biomarkers te identificeren in PBMCs die iets kunnen zeggen over de reactie op straling.

Bovenstaande resultaten laten zien dat ex vivo bestraling de in vivo transcriptionele regulatie en DNA schade kan nabootsen en dat dit gemeten kan worden in PBMCs. Deze studie met ^{177}Lu -DOTATATE kan ons meer leren over de stralingseffecten en kan ons mogelijk ook informatie geven over biomarkers voor effectiviteit en toxiciteit.

Naast gezonde cellen zullen we ook kijken naar de respons van tumorcellen op

PRRT door gebruik te maken van ctDNA. We willen de mogelijkheid onderzoeken om ctDNA in NET patiënten te detecteren aangezien er pas één studie is gepubliceerd waar dit wordt gedaan. Vergelijkbaar met de resultaten bij andere maligniteiten, verwachten we dat de detectie van ctDNA informatie kan geven over therapeutische respons, evaluatie van de tumor grootte en ziekteprogressie. ctDNA bevat genetische informatie van tumorcellen uit verschillende regio's (primaire tumor en metastasen) en is het resultaat van celdood. Dit maakt dat dit meer representatief is voor de ziekte dan een biopsie van één plek. Ook is een bloedafname minder invasief dan een biopsie. De aanwezigheid van ctDNA in het bloed van NET patiënten is geassocieerd met een slechte prognose is een kleine, heterogene patiënten populatie. Irradiatie van de tumor kan leiden tot tijdelijke toename van de afgifte van ctDNA in lymfeklieren. Dit wijst erop dat verandering in ctDNA levels vroeg na de bestraling een voorspelling kunnen geven op de therapie uitkomst en zo mogelijk de therapie in een vroeg stadium aan te passen indien nodig. Azad et al. heeft laten zien in 4 patiënten met oesophaguskanker die chemoradiatie kregen dat de aanwezigheid van ctDNA geassocieerd was met tumor progressie, vorming van metastasen en een kortere ziekte-specifieke overleving.

Er zijn verschillende onderzoeken gedaan waarin mogelijke genetische afwijkingen in het ctDNA kunnen worden opgespoord. Het onderzoek naar ctDNA in NETs wordt op dit moment belemmerd door de afwezigheid van vaak terugkerende genetische variaties in deze populatie (zoals TP53). Recent is het genoom van NET patiënten geanalyseerd in de CPCT studie. Hieruit blijkt dat het nog steeds een uitdaging is om een (set van) makers te identificeren die in alle NET-subtypes gedetecteerd kunnen worden. Methylering sequencing kan een mogelijkheid bieden om te kijken naar epigenetische markers in een groter deel van het tumor genoom vergeleken met benadering van mutaties. Ook hebben deze markerings hebben in het algemeen een hogere penetratie in de tumor. Anti-kanker behandelingen kunnen deze methyleringspatronen beïnvloeden en zo kan de behandelrespons gemonitord worden. Liao et al. heeft 41 patiënten onderzocht met hepatocellulair carcinoom (HCC) voor en na chirurgie. In 8 van deze patiënten werden tumor-geassocieerde mutaties gevonden in ERT, CTNNB1 en TP53 in ctDNA. Patiënten met deze mutaties in ctDNA hadden vaker een recidief. Een prospectieve klinische studie heeft post-operatief ctDNA methylering markers (WIF1 en NPY) geëvalueerd in 805 patiënten met colorectaal carcinoom (CRC). De 2-jaars ziekte vrije overleving was significant lager in de groep waar ctDNA gedetecteerd werd (64%) dan in de ctDNA-negatieve groep (82%). In 87 patiënten met borstkanker die behandeld werden met neoadjuvante chemotherapie, gemethyleerd ctDNA werd gedetecteerd gebaseerd op hypermethylering van de RASSF1A promotor. Gemethyleerde ctDNA levels waren significant gecorreleerd aan de grootte van de tumor massa. Samengevat kan ctDNA, naast PBMCs, een manier zijn om de tumor respons op PRRT te monitoren op een minimaal invasieve manier.

Doel van het onderzoek

Dit is een pilotstudie om de mogelijkheid te valideren om het effect van PRRT met ¹⁷⁷Lu-DOTATATE op transcriptionele regulatie en DNA-schade-inductie in PBMC's te bepalen en hoe dit gerelateerd is aan de stralingsdosis. Ook willen we weten of we ctDNA kunnen detecteren in NET patiënten om vervolgens te kijken naar het effect van PRRT op ctDNA.

Onderzoeksopzet

Het betreft een prospectieve pilot studie. Na de informed consent procedure wordt er bloed afgenomen bij 25 patiënten die PRRT krijgen vanwege een gevorderde neuro-endocriene tumor.

De bloedafnames vinden plaats op de volgende momenten:

- op baseline (vooraf aan PRRT)
- 4 uur na toediening van PRRT
- 24 uur na toediening van PRRT
- voorafgaand aan de tweede cyclus PRRT (8 weken na de 1e cyclus zoals gepland)

De PRRT wordt gegeven met een interval van 8 weken tussen de cycli (standaard behandeling) en de studie is voltooid na de laatste bloedafname.

DNA schade en transcriptionele profielen in PBMCs en ctDNA worden geanalyseerd en gecorreleerd aan de stralingsdosis in het bloed.

Er wordt bloed verzameld op 4 tijdstippen voor in vivo analyse. De uitslagen zullen worden vergeleken met de kliniek van de patiënt.

Inclusie van patiënten en de bloedafnames zullen plaatsvinden in het ENETS Centre of Excellence, Erasmus Medical Center, Rotterdam, The Netherlands.

Radioactieve dosis zal bepaald worden door meting met de gamma-counter. DNA schade wordt beoordeeld met immunofluorescentie kleuring en microscopie.

Straling geïnduceerde foci van tenminste 50 per cel van tenminste 4 *fields of view* per sample worden gekwantificeerd door gebruik te maken van een automatische kwantificatiemacro in ImageJ.

Transcriptionele profielen worden beoordeeld middels nanopore sequencing. RNA isolatie, sequencing, analyse en qPCR validation worden gedaan in Radiation Effects Department of UK Health Security in Oxfordshire, United Kingdom.

Validatie van de geïdentificeerde tot expressie gebrachte genen zullen worden gedaan middels qPCR. Voor sequencing gebruiken we een unieke *in-house* analyse waar we gebruik maken van een Snakemake pijplijn. Straling geïnduceerde foci en sequencing analyse worden blind uitgevoerd.

Voor de beoordeling van de circulerende biomarkers van tumor cellen zullen we ctDNA levels meten in het bloed voor PRRT en 8 weken na de eerste cyclus. DNA methylatie sequencing zal gedaan worden. De MeD-seq assay zal gebruikt worden voor genoom-brede DNA methylatie profilering op cell-vrij DNA (cfDNA).

Inschatting van belasting en risico

De handelingen bestaan uit bloedafnames op vier tijdstippen tijdens opname voor de PRRT. De belasting en risico's zijn beide laag aangezien er geen interventies gedaan worden en een bloedafname een geringe belasting is.

Contactpersonen

Publiek

Selecteer

Doctor Molewaterplein 40
Rotterdam 3015 GD
NL

Wetenschappelijk

Selecteer

Doctor Molewaterplein 40
Rotterdam 3015 GD
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)

- Patiënten met een gevordere of gemetastaseerde, goed-gedifferentieerde gastroenteropancreatische neuro-endocrine tumor.

- Indicatie voor behandeling met PRRT met 7.4 GBq ¹⁷⁷Lu-DOTATATE, goedgekeurd door een multidisciplinair team.
- Leeftijd $\geq$ 18 jaar.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Onvermogen om informed consent te verkrijgen.
- De patiënt heeft ioniserende straling gekregen in de week voorafgaand aan PRRT voor diagnostiek 3 maanden voor PRRT als behandeling.
- Eerdere behandeling met PRRT.
- Indicaties om een lagere activiteit toe te dienen aan de patiënt dan 7.4 GBq.

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:	12-01-2023
Aantal proefpersonen:	25
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-11-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

(Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-03-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-06-2024

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

NCT05513469

NL80190.078.22