

Liquid biopsie in prostaatkanker

Gepubliceerd: 12-02-2020 Laatste bijgewerkt: 08-04-2024

Doelstelling: Doel van dit project is de ontwikkeling van een eenvoudige, werkbare ctDNA analyse met klinisch relevante moleculaire markerpanels die m.b.v. PCR ingezet kunnen worden in het zorgpad van de patiënt met een prostaatcarcinoom (t.b.v....

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Nier- en urinewegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON49655

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

LiBiPros

Aandoening

- Nier- en urinewegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

gemetastaseerd castraat-resistente prostaatkanker, prostaatkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Zuyderland Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Pfizer, Research & Innovatiefonds Zuyderland

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: bloed, circulerend DNA, prostaatcarcinoom, tumor heterogeniteit

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De belangrijkste primaire onderzoeksvariabele is de correlatie tussen de aan-/afwezigheid van specifieke mutaties (met speciale aandacht voor de AR-V7) in het perifere bloed en de respons op therapie.

Secundaire uitkomstmaten

Als tweede onderzoeksvariabele wordt onderzocht of de AR-V7-mutatie ook in urine gedetecteerd kan worden, en zo ja, of dit correleert met de AR-V7-detectie in perifere bloed als ook in het tumorbiopt (immunohistologie).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Prostaatkanker is in Europa bij mannen de meest voorkomende vorm van kanker, en de derde belangrijkste oorzaak van kanker-gerelateerd overlijden bij mannen. Het grootste deel van gemetastaseerde prostaattumoren zijn hormoongevoelig en reageren in eerste instantie goed op androgene therapie, uiteraard via de androgeenreceptor (AR) die aanwezig is op de prostaattumorcél. Progressie naar een gemetastaseerd hormoon-ongevoelige (castraat-resistente) vorm van prostaatkanker (mCRPC) is echter veelal onvermijdelijk. Een van de oorzaken hiervan is een mutatie in de AR. De meestvoorkomende mutatie betreft een splice-variant van de AR, genaamd AR-V7. Voor de behandeling van mCRPC zijn recentelijk een aantal nieuwe geneesmiddelen op de markt gekomen. Uit moleculair-biologische studies blijkt dat een groot gedeelte van patiënten met een mCRPC klinisch interessante mutaties hebben in het DNA dat codeert voor sleutelenzymen in de signaalroute dat geactiveerd wordt door de androgeenreceptor (AR). Een veelbelovende nieuwe behandelingsoptie in mCRPC is het induceren van apoptose door het behandelen van daarvoor gevoelige tumoren met zogenaamde poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) remmers. Het blijkt namelijk dat ca. 20% van de mCRPC-patiënten een mutatie hebben in een van de hiervoor verantwoordelijke DNA-repair-genen. Daarnaast worden ongeveer 3% van de mCRPC aangedreven door microsatellite instability (MSI). Pembrolizumab is recentelijk door de FDA vrijgegeven als medicijn voor de behandeling van tumoren gebaseerd op MSI-fenotype, ongeacht het tumortype.

Binnen de medische oncologie wordt *personalised medicine* steeds belangrijker. Hiervoor speurt men naar de aanwezigheid van specifieke mutaties waarvoor men gebruik kan maken van doelgerichte therapie. Deze mutaties kunnen opgespoord worden door óf specifiek te zoeken naar deze mutaties middels PCR, óf door *next generation sequencing (NGS)* op het tumormateriaal. Met NGS kan het hele genoom in beeld worden gebracht. De procedure is kostbaar en zeer arbeid- en kennisintensief. NGS heeft de voorkeur binnen de wetenschap aangezien hierdoor nieuwe targets en nog onbekende resistentie-mechanismen kunnen worden opgespoord. Binnen de klinische praktijk is er echter behoefte aan een betrouwbare, snelle en goedkope test van reeds vastgestelde en bekende mutaties. Inmiddels is bekend, dat mutaties tijdens behandeling van tumoren over de tijd veranderen. Hierdoor is er noodzaak tot herhaalde biopsie ontstaan teneinde de juiste patiënten te kunnen selecteren voor effectieve maar soms toxische en kostbare behandelingen. Verder is er nog de bekende tumorheterogeniteit, waardoor sommige mutaties kunnen worden gemist.

De *liquid biopsy* is een techniek waarbij celvrij DNA (cfDNA) wordt geïsoleerd uit het bloedplasma. In bloedplasma is cfDNA aanwezig afkomstig van zowel gezonde cellen als van tumorcellen (ctDNA). Er blijkt een grote overeenkomst te zijn tussen mutaties aanwezig in de primaire tumor en mutaties gevonden in cfDNA. Soms werden er meer mutaties vastgesteld bij *liquid biopsy* dan bij de weefselbiopsie. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat de gevonden mutaties bij *liquid biopsy* een betere weerspiegeling geeft van alle aanwezige metastasen in het lichaam.

De *liquid biopsy* is een innovatie die waarschijnlijk binnen afzienbare tijd en op grote schaal in de dagelijkse oncologische praktijk ingezet gaat worden. Voor de test is hooguit een buisje bloed nodig. Inmiddels zijn er ook *liquid biopsy* procedures in ontwikkeling op andere lichaamsvloeistoffen zoals urine, maar ook semen, BAL-vloeistof, pleura- of ascitesvocht. Hierdoor zal de inzet van deze techniek verder toenemen. De toepassing van deze techniek is niet alleen beperkt tot de keuze van de juiste behandeling voor een patiënt. Als gevolg van het toepassingsgemak is *liquid biopsy* met analyse van ctDNA in de toekomst ook bruikbaar voor diagnosestelling, vroege opsporing van kanker, evaluatie van ingezette behandeling en voor het tijdig monitoren van mogelijke resistentie-ontwikkeling. Gezien de hoge toekomstverwachting van deze techniek is het van belang om tot de ontwikkeling te komen van een snelle, betrouwbare en goedkope methode om deze techniek in te zetten in de dagelijkse praktijk. Binnen de longoncologie zijn er grootschalige initiatieven opgezet en geëvalueerd die de toepasbaarheid van deze techniek in de dagelijkse praktijk ondersteunen. Ook bij andere oncologische aandoeningen is de verwachting dat ctDNA een vaste plaats bij diagnostiek, behandeling en follow-up gaat krijgen.

Doel van het onderzoek

Doelstelling:

Doel van dit project is de ontwikkeling van een eenvoudige, werkbare ctDNA analyse met klinisch relevante moleculaire markerpanels die m.b.v. PCR ingezet

kunnen worden in het zorgpad van de patiënt met een prostaatcarcinoom (t.b.v. diagnostiek, monitoring therapie, MRD-detectie etc).

De vraagstelling is tweeledig:

1. Het ontwikkelen van een betrouwbare, reproduceerbare en logistiek eenvoudige procedure om ctDNA uit bloed, maar ook uit urine (volledig noninvasief) te isoleren
2. Het ontwikkelen van een moleculair panel die ingezet kan worden bij zowel de screening, de monitoring als ook de MRD-detectie van prostaattumoren. Bij prostaatcarcinoom maar ook bij blaas-, ovarium-, en mammacarcinoom kunnen veranderingen in DNA *repair* genen aangrijpingspunten bieden voor therapie. Binnen het zorgverbeterplan zal de doelgerichte moleculaire analyse in eerste instantie dan ook gericht worden op DNA *repair* mutaties. Daarnaast zal er binnen Zuyderland ook nog specifiek gekeken worden naar het oppikken van de AR-V7 mutatie, zowel in bloed als in urine.

Onderzoeksopzet

Ad. 1 Isolatie van cf-T-DNA uit bloed en urine

Het cf-T-DNA bestaat uit kleine DNA-fragmenten (100-180 basenparen) die vrijkomen bij necrose en apoptose van (tumor)cellen. Deze zijn uiterst kwetsbaar en een goed ingerichte pre-analyse van deze monsters is uiterst cruciaal. Tot op heden is hier weinig onderzoek naar gedaan en is er geen eenduidige evidence wat de best practice is. In het pre-analytisch proces kunnen diverse aspecten onderscheiden worden:

1. Type afnamebuis/opvangsysteem
2. Transport van afname-punt naar lab
3. Omgevingscondities tot verwerking (omgevingstemperatuur)
4. Tijd tot verwerking
5. Verwerking o.a. centrifugatie, DNA-isolatie kit
6. Opslag van het geïsoleerde cf-T-DNA

Ad. 2 Ontwikkelen moleculair panel

Na het onderzoeken van de best practice procedure zoals beschreven in Ad. 1 zal in dit deel van het onderzoek de procedure zoals vastgesteld gevolgd worden waarbij geselecteerde moleculaire markers in bloed en urine samples van mCRPC patiënten bepaald worden. Voor de validatie zal gebruik worden gemaakt van reeds bestaande databank St Radboud ziekenhuis Nijmegen. Hierover wordt reeds overleg gevoerd. Zuyderland Medisch Centrum heeft de beschikking over het Roche Cobas z480 systeem ten behoeve van de liquid biopsy. Met dit systeem kan via RT-PCR door gebruik te maken van Taqman probes circulerend cf-T-DNA geanalyseerd worden. In dit deel van het onderzoek zal m.b.v. de Cobas z480 (Roche) een panel aan geschikte mutaties onderzocht worden. Met het design van het panel wordt gebruik gemaakt van online search-functionaliteiten (bv naar de 20 meest voorkomende mutaties in prostaatcarcinoom volgens de COSMIC database (cancer.sanger.ac.uk/cosmic)) en uitgebreide literatuurstudie. Daarbij zullen mutaties bekeken en geselecteerd worden met een therapeutisch aangrijpingspunt

(bv die ingrijpen op PARP-inhibitoren). Ook wordt er specifiek gekeken naar het opzetten van een test voor het detecteren van de AR-V7 mutatie, zowel in bloed als in urine.

Mbv bovengenoemde literatuursearch en ontwerp van het panel, zullen de geschikte primers en probes uitgetest worden. Hierbij zal de focus op technische haalbaarheid, gevoeligheid (limit of detection) en specificiteit (geen valspositieven) liggen. Hiervoor zal met name gebruik worden gemaakt van cellijnen, commerciële controlemonsters en restmateriaal van routine-diagnostiek. Het uiteindelijke samengestelde en geteste panel zal vervolgens in een geselecteerde patiëntenpopulatie getoetst worden, voor en tijdens therapie.

Inschatting van belasting en risico

Gezien de aard en werkwijze van het onderzoek, is niet te verwachten dat er een serieuze additionele risico voor de gezondheid van de patienten te verwachten is. De belasting betreft enkele minuutjes extra bij de reeds geplande poli-bloedafname voor het aankomende poli-bezoek bij de medisch oncoloog (2 extra bloedbuizen en een urineportie).

Contactpersonen

Publiek

Zuyderland Medisch Centrum

dr. H. van der Hoffplein 1, Sittard-Geleen 1
Sittard-Geleen 6162 BG
NL

Wetenschappelijk

Zuyderland Medisch Centrum

dr. H. van der Hoffplein 1, Sittard-Geleen 1
Sittard-Geleen 6162 BG
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 gemetastaseerd castraat-resistente prostaatkanker
- patiënten met gemetastaseerd hormoongevoelige prostaatkanker

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Aanwezigheid van andere maligniteiten
- Geen biopsie voor diagnose aanwezig
- Patiënten die behandeld worden met radio-isotopentherapie (bv strontium, samarium en radium-223), in verband met radioactiviteit van bloed en urine
- Geen informed consent van de patiënt
- Follow up van patiënt in de tijd is niet mogelijk

Onderzoekopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland
Status: Werving gestart
(Verwachte) startdatum: 29-06-2020
Aantal proefpersonen: 100
Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 12-02-2020
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)

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	NL68319.096.20