

ctDNA; de wereld van tumor DNA in het bloed

**Passion
for life.**

Dr. Ben van den Borne, longarts

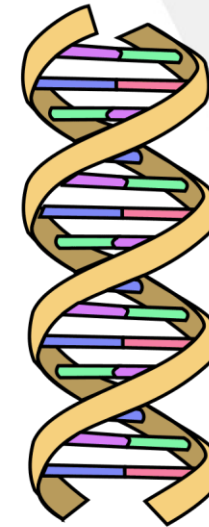
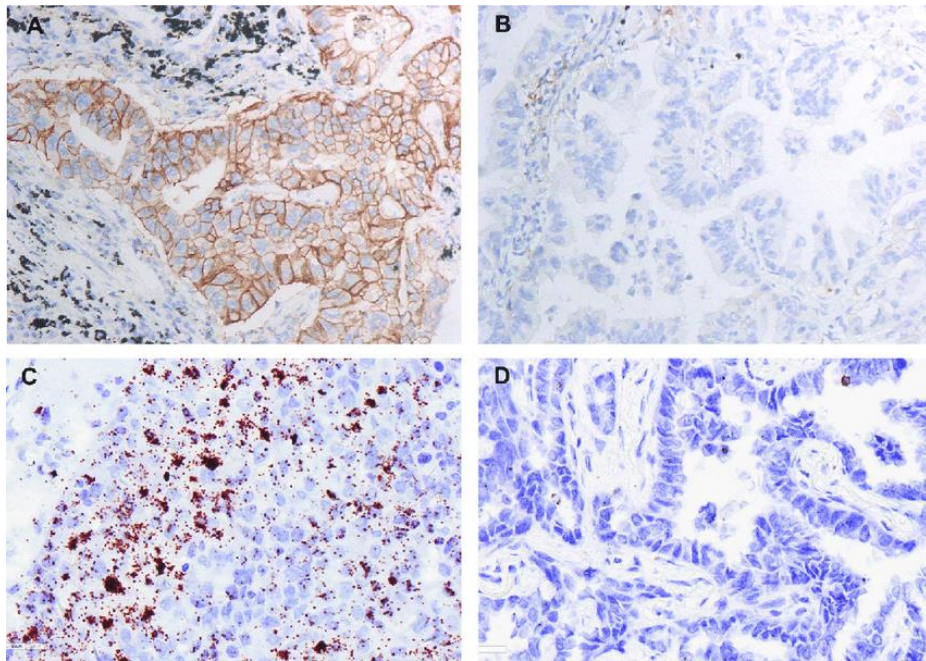
Prof. dr. Volkher Scharnhorst, klinisch chemicus

Behandeling is afhankelijk van stadium



<u>Stadium</u>	<u>Soort behandeling</u>	<u>Doel behandeling</u>
I	Operatie / Bestraling	Genezing (curatief)
II	Chemo + immunotherapie + operatie Operatie + chemotherapie Bestraling	Genezing (curatief)
III	Chemo + immunotherapie + operatie Chemotherapie + bestraling (+/- immunotherapie)	Genezing (curatief)
	Alleen chemotherapie of immuuntherapie	Remming (palliatief)
IV	Alleen chemotherapie Alleen immunotherapie Chemotherapie + immunotherapie Doelgerichte behandeling	Remming (palliatief)

Behandeling is afhankelijk van andere kenmerken van de tumorcellen



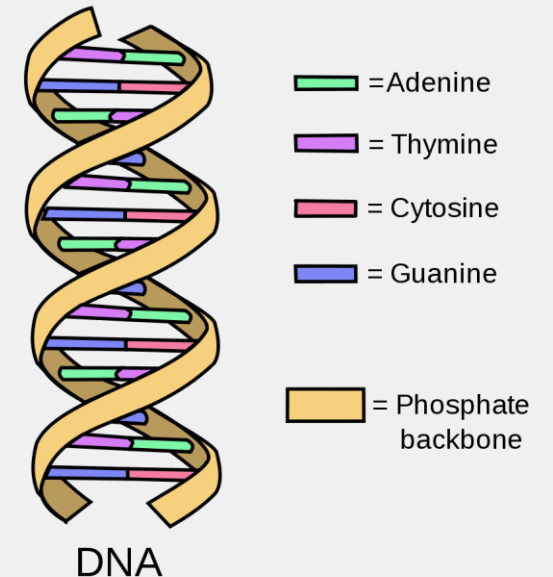
DNA

-  = Adenine
-  = Thymine
-  = Cytosine
-  = Guanine
-  = Phosphate backbone

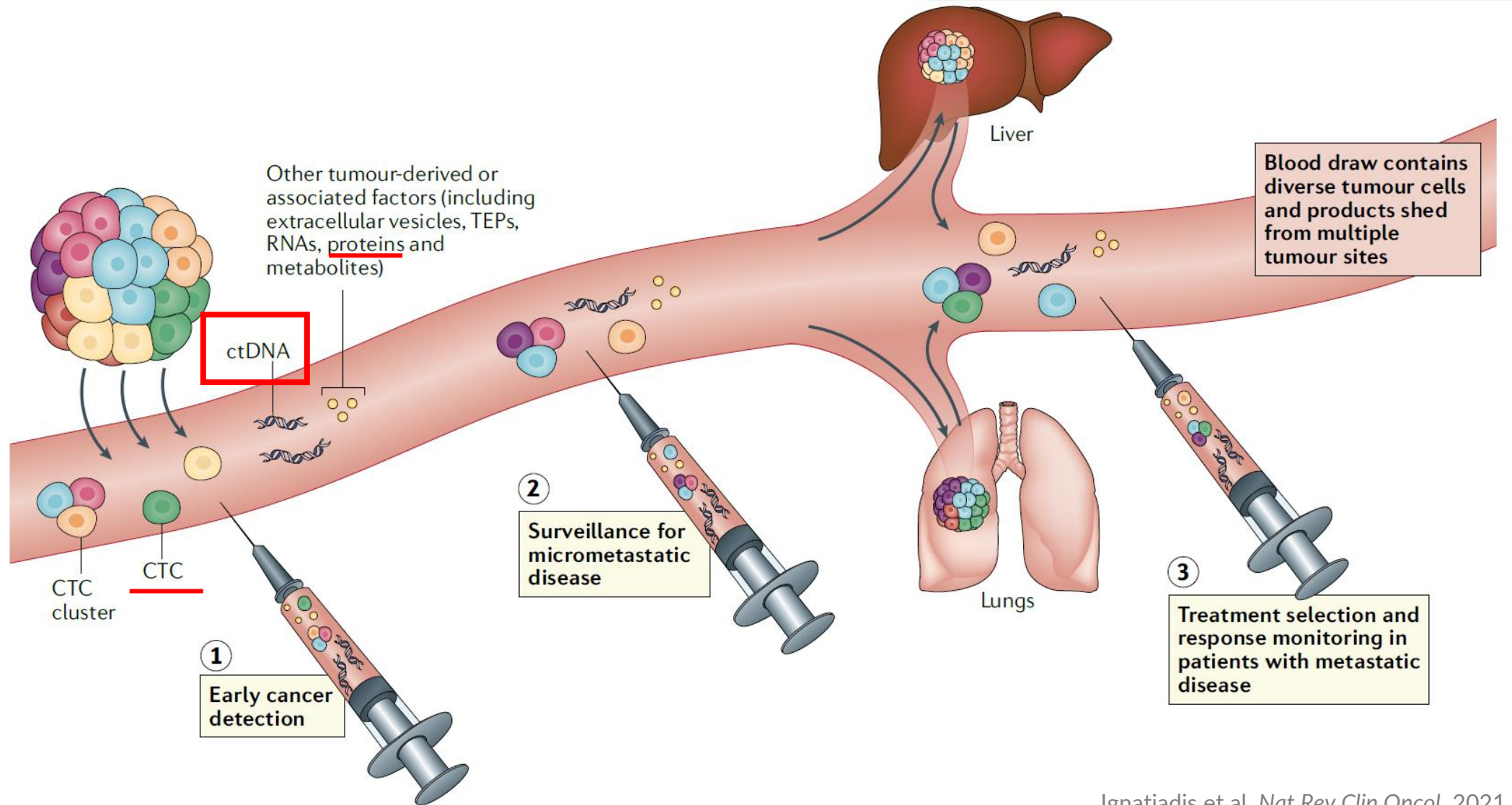


Indien mogelijk wordt doelgerichte therapie gegeven

- Geeft een beter behandel respons dan overige therapieën
- Heeft vaak minder bijwerkingen
- Onderzoek naar aanwezigheid van DNA afwijkingen in de tumor
- Biopsie materiaal van tumor is niet altijd geschikt voor DNA analyse => dan extra punctie (belasting, vertraging)
- Alternatieve bron van tumor DNA: **Liquid biopsy**



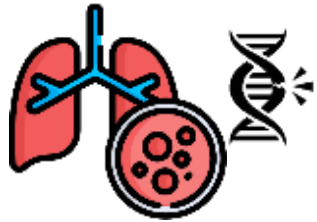
Wat is liquid biopsy?



DNA analyse: tDNA-NGS vs. ctDNA-ddPCR



Aanbevolen voor laat stadium niet-plaveiselcelcarcinoom NSCLC patiënten



Huidige gouden standard: tDNA-NGS

- Mutatie analyse op tumor DNA (weefsel) met NGS (**tDNA-NGS**)
- **NGS**: groter panel van genen



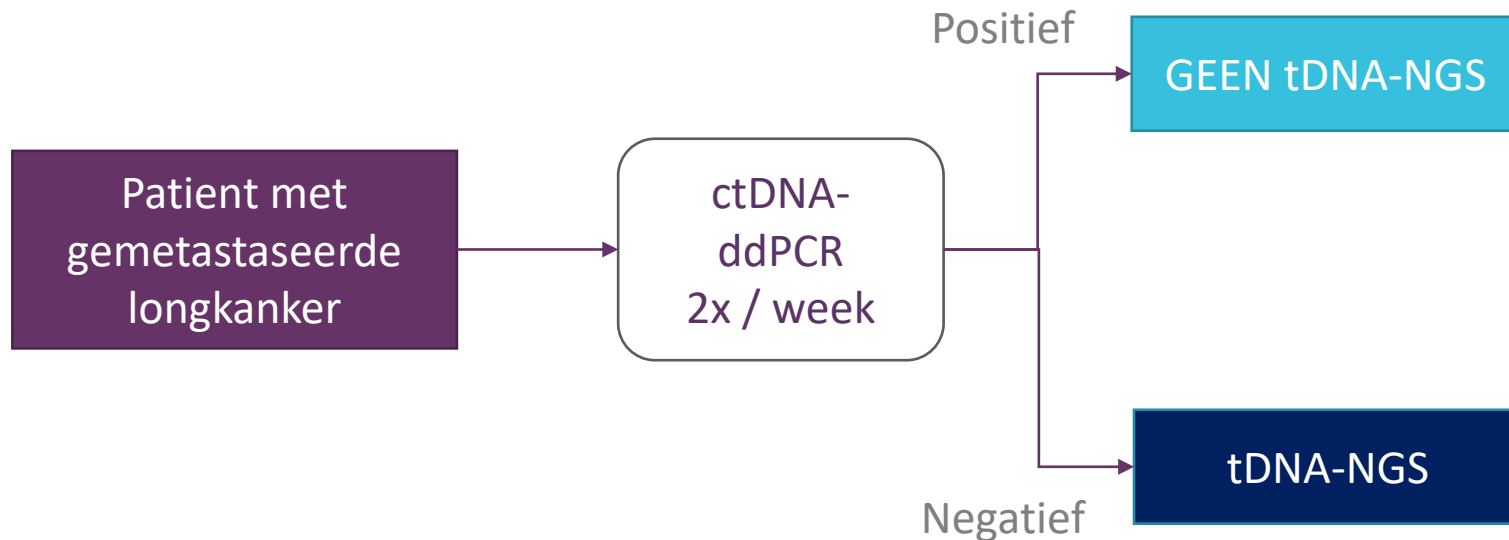
Minder invasief alternatief: ctDNA-ddPCR

- Mutatie analyse van circulerend tumor DNA (bloed) uit liquid biopsy met droplet digital PCR (**ctDNA-ddPCR**)
- **ddPCR**: Kleinere genen panel, maar wel met veel voorkomende mutaties in:
KRAS, EGFR en BRAF V600

Huidige routine in Catharina (Anna, MMC, SJG)



sinds november 2021



Eerste bezoek aan poli longen op
Maandag → uitslag woensdag
Woensdag → uitslag vrijdag

Voordelen van DNA analyse op bloed



- Snel resultaat
- Spoort i.c.m. tumor DNA analyse meer mutaties op dan alleen tDNA analyse
- Minder belastend voor patiënt
- Therapie monitoring m.b.v. hoeveelheid ctDNA in bloed → casus

Casus 1



Man, 80 j



- Febr 2022: Huisarts belt

80 jarige man met fors gewichtsverlies en op echo abdomen mogelijk lever tumoren.

Voorgeschiedenis:

- Glaucoom
- Hypertensie
- Diabetes mellitus type II
- 2008: 2x TIA doorgemaakt
- 2008: Carotis endarteriëctomie links i.v.m. stenose van meer dan 70%
- 2018: Totale knie prothese links
- 2020: Decompensatio cordis en acute nier insufficiëntie
- 2021: Beginnende vasculaire dementie

Verwezen naar MDL arts → CT-Thorax / Abdomen: verdenking naar lever uitgezaaide longmaligniteit

- Vraag HA: **is insturen zinvol ???**

Man, 80j



16 februari 2022:

Bezoek poli longgeneeskunde

A/ Aanhoudende vermoeidheidsklachten, pijnklachten in linker schouder regio en in de rug.

Rookt niet meer, heeft in 't verleden zo'n 25 pack jaren gerookt.
Tevens gewichtsverlies van 11 kg (15%).

LO/ Matige lichamelijke toestand (ECOG 2).

Man, 80j



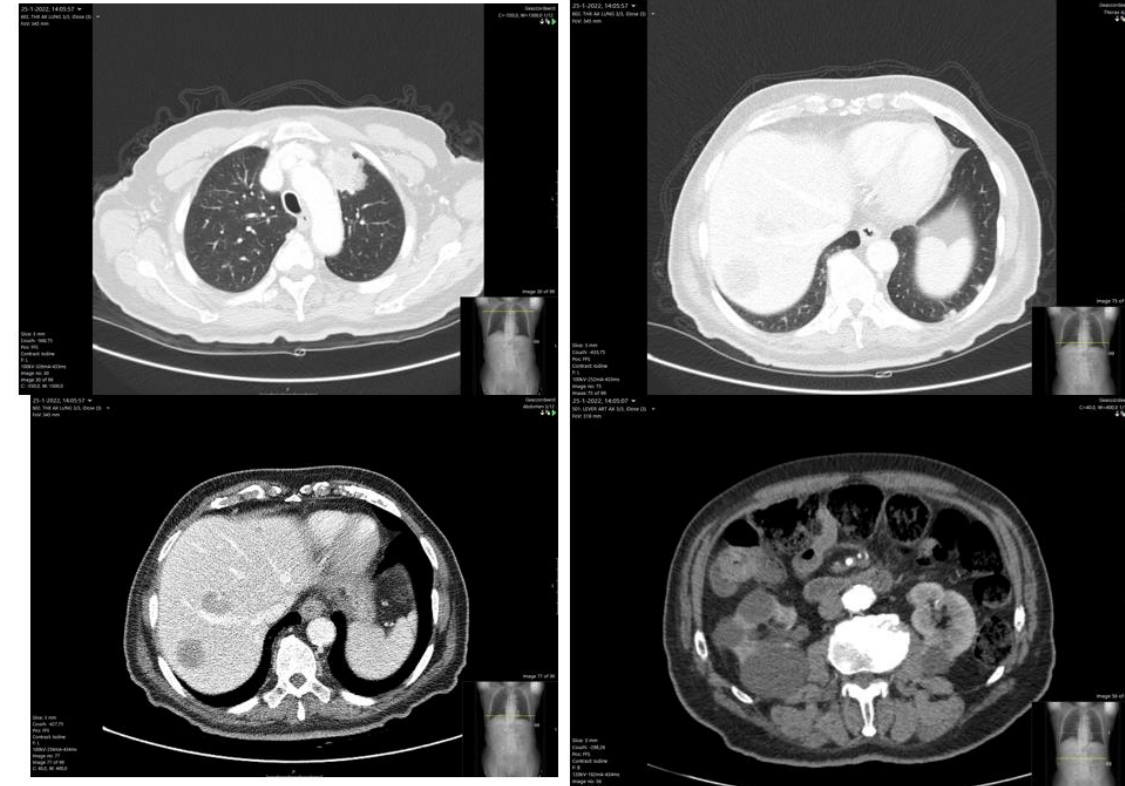
Conclusie:

Sterke verdenking cT3N0M1c longmaligniteit
primaire tumor in LBK en
symptomatische ossale metastasen in
Th8, L3 en S1.

Echter: Matige conditie, beginnende dementie

Pt twijfelt sterk of hij met een voor hem
belastende onderzoek en evt behandeling wil
beginnen.

Neigen naar geen verdere diagnostiek en
behandeling. Willen wel graag opties bespreken.



Hoe verder?



- Geen weefsel biopsie gedaan
- Wél ctDNA analyse
- Uitslag liquid biopsy **18 februari 22:**
EGFR Ex19 Del positief
Percentage mutant allel is 27 %.

Behandeling?



Man, 80j



23 februari 2022

- Uitslag gesprek in bijzijn van zijn dochters
- Patiënt kiest voor behandeling met EGFR receptor inhibitor Osimertinib (Tablet)
- Voorlichting door case manager over behandeling met **osimertinib**; behandelingschema, bijwerkingen en overige aandachtspunten zijn besproken.

Dus:

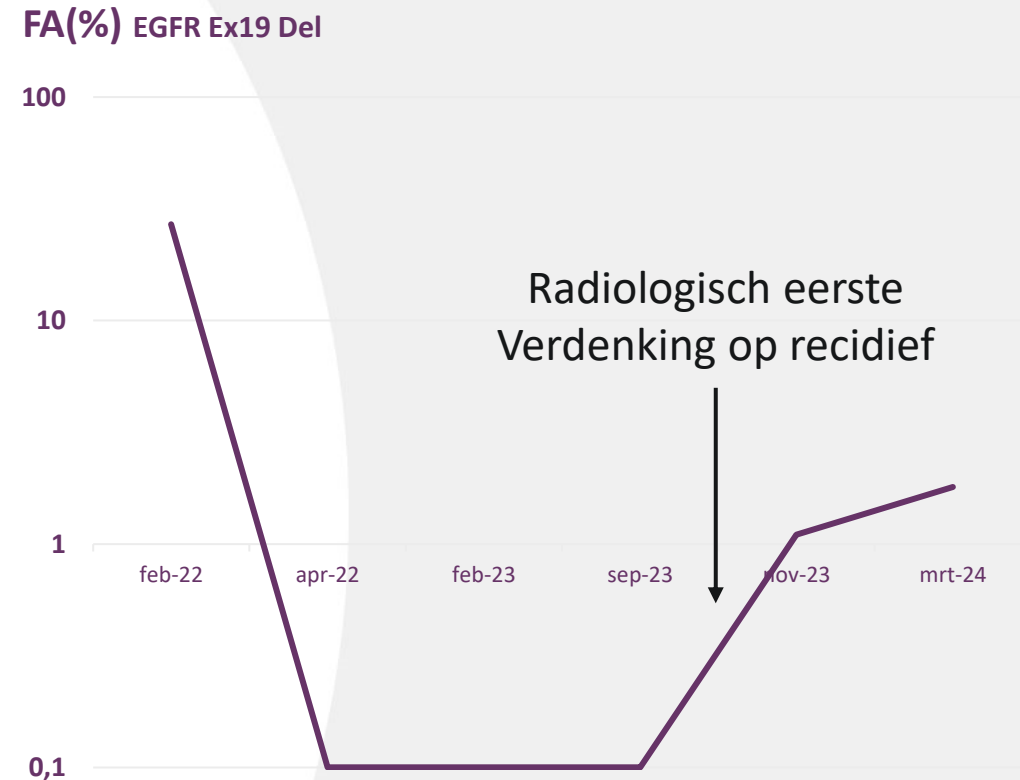
16 feb. 1^e poli bezoek → 23 feb. start therapie op basis van kliniek, radiologie en ctDNA zonder weefsel biopsie.

Verder beloop



- Apr '22:
 - Partieële respons
- Zomer '22:
 - 6 maanden vakantie in Marocco
- T/m Sept '23:
 - radiologische complete respons
 - ctDNA ondetecteerbaar
- October/Nov '23:
 - CT scan verdacht voor recidief
 - FA ctDNA 1,1%
- Maart '24: Overleden

Het ctDNA beloop geeft de respons van de tumor op de behandeling weer



Casus 2



Vrouw, 74 jr



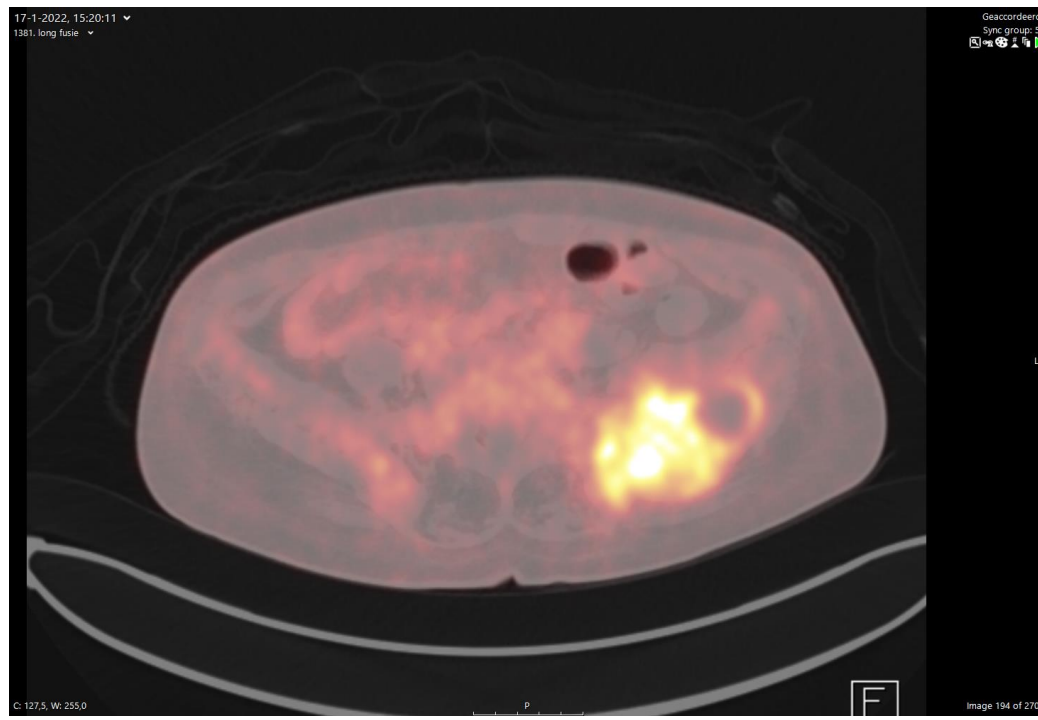
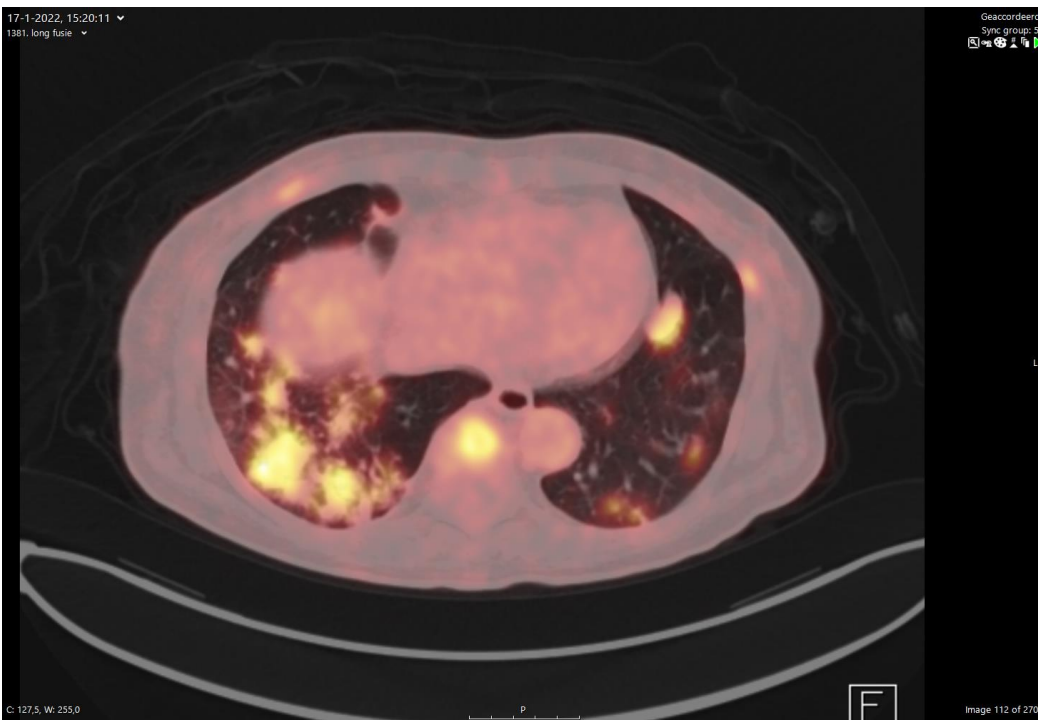
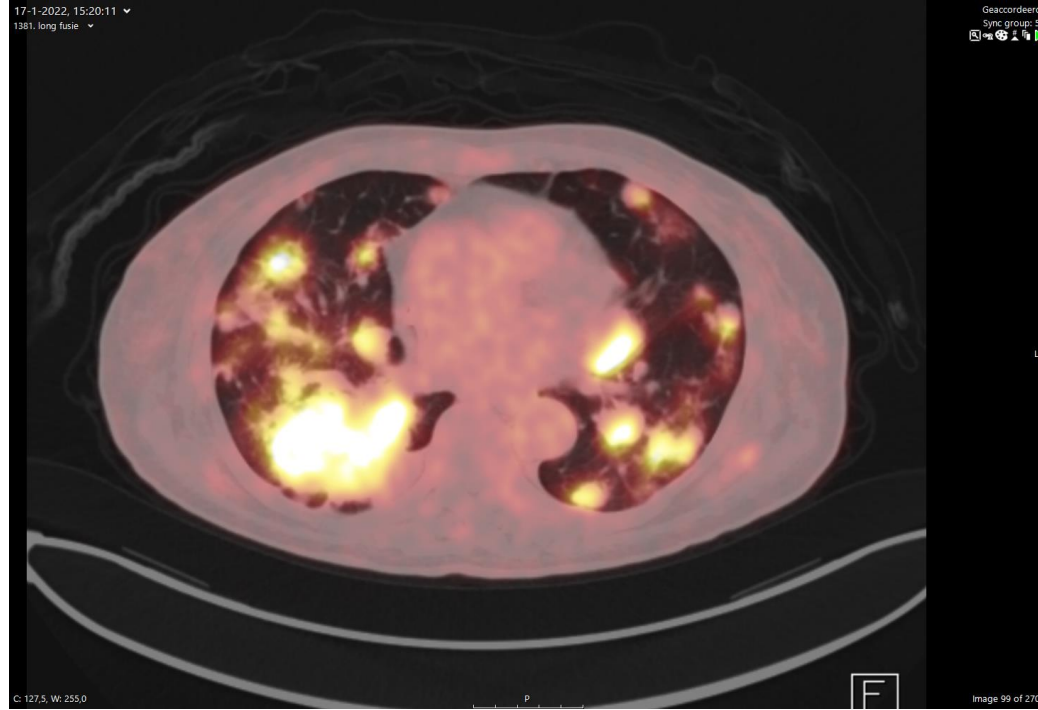
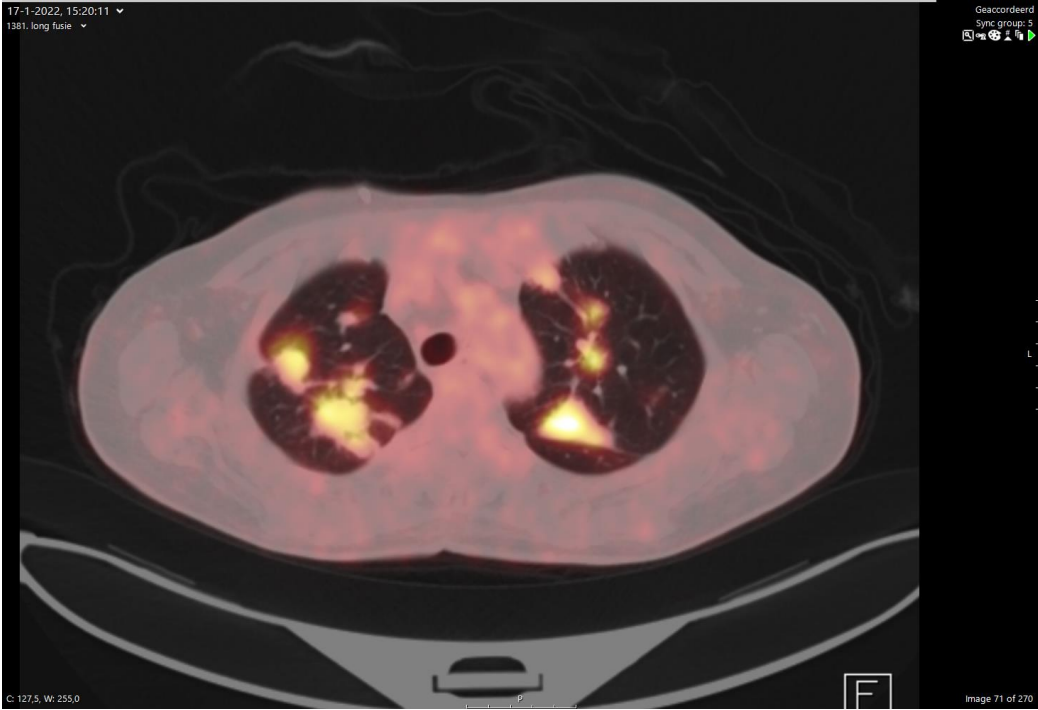
- Woont in Curaçao
- Hypertensie + glaucoom

- 2019: Stadium IV NSCLC (obv ossale metastase bekken), PDL 15%. **EGFR negatief.** Start chemo-immuno therapie (carboplatin/pemetrexed/pembrolizumab, Miami)
- 2020: 3e kuur chemo-immunotherapie, nadien geen kuren meer gehad vanwege COVID-19 pandemie, geen evaluatie scan verricht
- 2021: Progressie ziekte wv start carboplatin/pemetrexed op Curacao, na 2 kuren behandeling gestaakt gezien hoge COVID incidentie op Curacao.

Vrouw, 74 jr



- Januari '22, over uit Curaçao bij familie in NL
- Vermoeidheid neemt toe, ligt veel op de bank
- Toename pijn linker heup/bekken
- Door huisarts verwijzing naar longarts CZE voor verdere evaluatie



Wat nu?

- Weefsel biopsie?
- Liquid biopsy?



14-01-2022
12:43
Mandig...

Test	
Hematologie	
<input type="checkbox"/> Bezinking	33 ^
<input type="checkbox"/> Hemoglobine	8.9
<input type="checkbox"/> Hematocriet	0.46 ^
<input type="checkbox"/> Erythrocyten	4.9
<input type="checkbox"/> MCV	94
<input type="checkbox"/> MCH	1.83
<input type="checkbox"/> Trombocyten	250
<input type="checkbox"/> Leucocyten	6.2
<input type="checkbox"/> Differentiele telling	
<input type="checkbox"/> Neutrofielen	4.0
<input type="checkbox"/> Eosinofielen	0.080 v
<input type="checkbox"/> Basofielen	0.030
<input type="checkbox"/> Lymfocyten	1.5
<input type="checkbox"/> Monocyten	0.60
Chemie	
<input type="checkbox"/> Glucose	9.3 ^
<input type="checkbox"/> Bilirubine Totaal	20 ^
<input type="checkbox"/> Bilirubine Direct	6.2 ^
<input type="checkbox"/> ASAT	23
<input type="checkbox"/> ALAT	11
<input type="checkbox"/> LD	219
<input type="checkbox"/> Alkalische Fosfatase (AF)	144 ^
<input type="checkbox"/> GGT	29
<input type="checkbox"/> Ureum	4.3
<input type="checkbox"/> Kreatinine	51
<input type="checkbox"/> eGFR (CKD-EPI)	>90
<input type="checkbox"/> Kalium	3.9
<input type="checkbox"/> Natrium	141
<input type="checkbox"/> Calcium	2.30
<input type="checkbox"/> Totaal eiwit	69
<input type="checkbox"/> Albumine	38
<input type="checkbox"/> CRP	29 ^
Endocrinologie	
<input type="checkbox"/> TSH	1.4
<input type="checkbox"/> T4 (vrij)	19.0
DNA onderzoek	
<input type="checkbox"/> DNA op ctDNA longCA diagnose	<Memo> [icon]

→ Behandeling met **Tyrosine Kinase Inhibitor** mogelijk:

- Start Osimertinib
- Mogelijke bijwerkingen, zoals GI en huid tox besproken
- Ter overweging evt. nog verwijzing radiotherapie voor RT ossale laesies, nu vooralsnog van afgezien gezien goed effect van aanpassing pijnmedicatie en mogelijke snelle respons bij start osimertinib
- Tijdens follow up ctDNA vervolgen 6 weken voorafgaand aan beeldvorming.

EGFR L858R positief

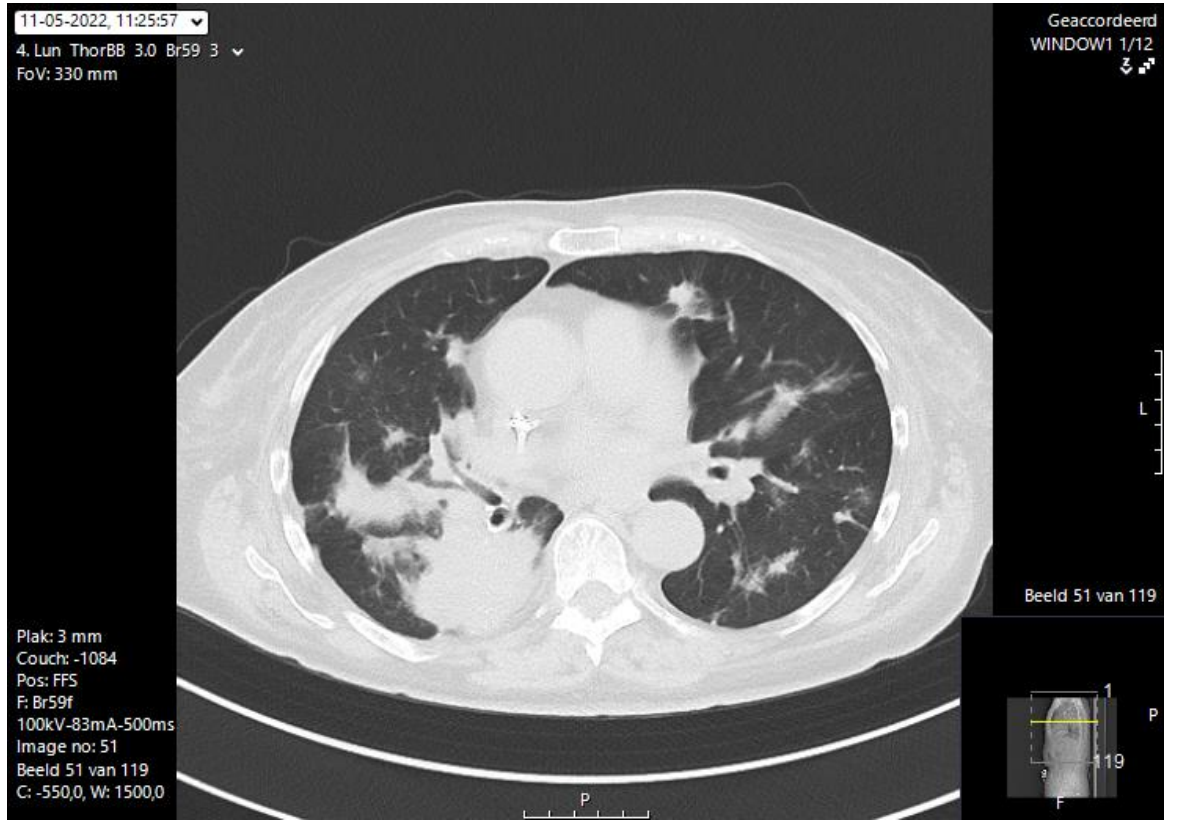
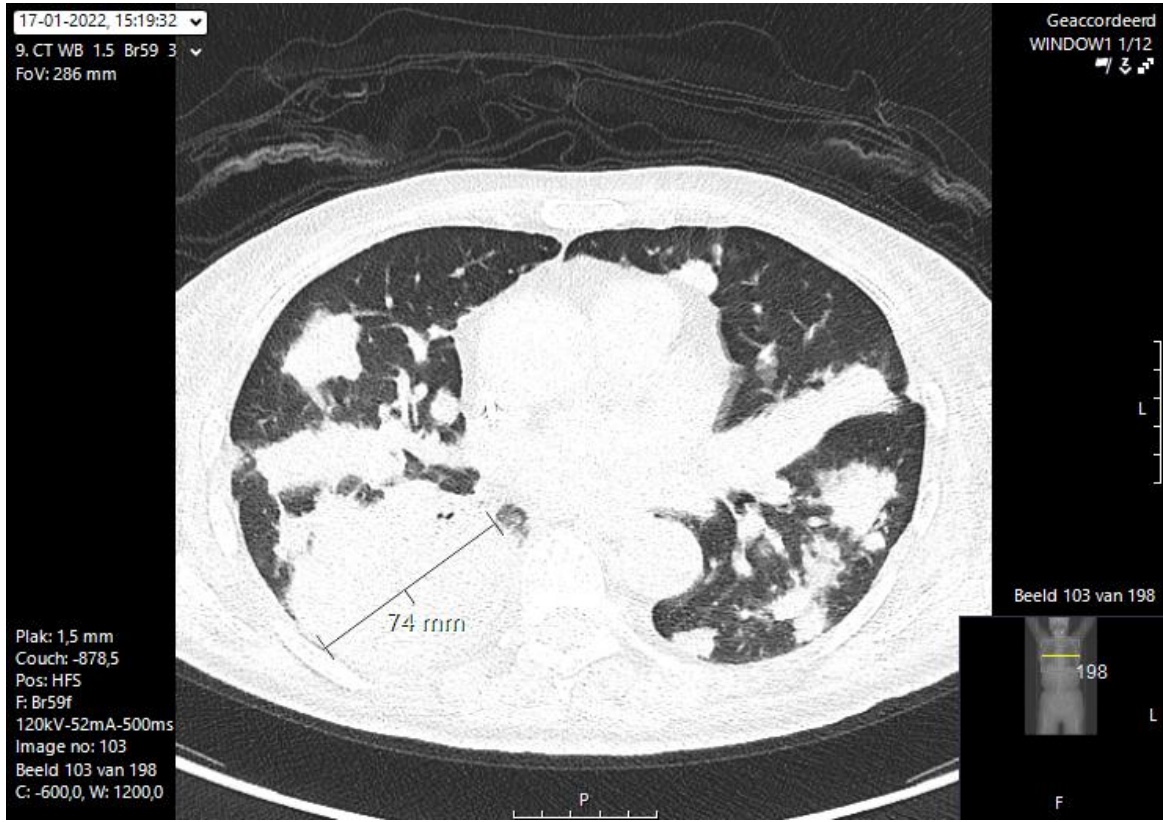
Er is een EGFR L858R mutatie aangetroffen; Percentage mutant allel is 2.96%

Evaluatie therapie respons

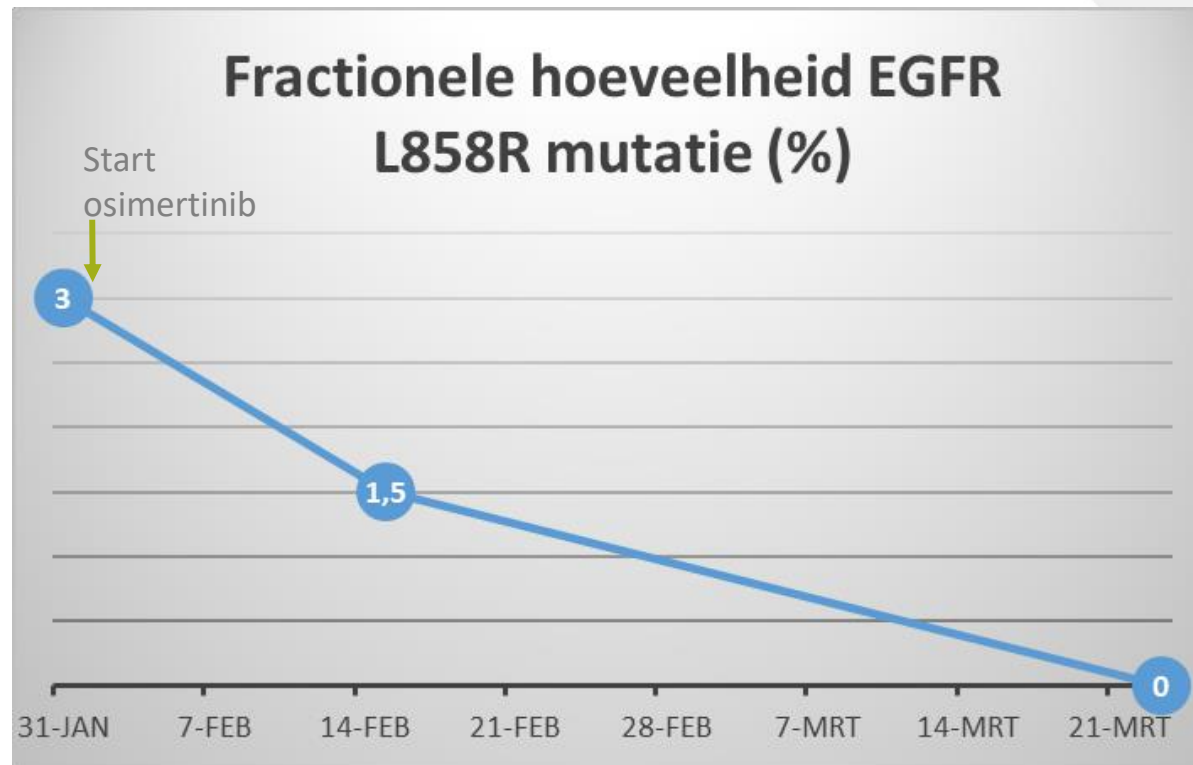


- CT scan na ongeveer 3 maanden

Zijn er ook andere manieren van (vroeg) evaluatie van therapie respons?



Therapie monitoring m.b.v. ctDNA



Betekenis?

Kwantitatieve weergave van de hoeveelheid mutant allel in het bloed.

Eerste evaluatie met CT scan staat gepland voor begin mei

Dank aan alle patiënten en het Longmerker studie team



Remco de Kock



Birgit Deiman



Ben van den Borne



Christi Steendam



Esther Visser



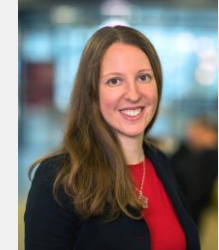
Hao Cao



Volkher Scharnhorst



Sylvia Genet



Federica Eduati



Maarten Broeren,
Maggy Youssef-El Soud



Gerben Stege



Huib Belderbos



Susan van 't Westeinde



Marleen de Saegher

Financieel ondersteund door
Roche Diagnostics
Astra Zeneca
NWO
Catharina Onderzoeksfonds
AKL Onderzoeksfonds