

Duidelijkheid voor patiënten met een leveradenoom, zonder leverbiopsie

Gepubliceerd: 01-05-2025 Laatste bijgewerkt: 28-05-2025

De vraagstelling van dit project is: kunnen we doormiddel van de analyse van circulerend DNA van patiënten met een leveradenoom exon 3 mutaties in CTNNB1 aantonen en uitsluiten? Het werkplan is als volgt: we includeren patiënten met een leveradenoom...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Benigne neoplasmata maag-darmstelsel
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON57469

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

DuLeBi

Aandoening

- Benigne neoplasmata maag-darmstelsel

Synoniemen aandoening

lever adenoom; vlek op de lever

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: Nederlands Vereniging voor Gastro Enterologie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Lever adenoom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Mate van sensitiviteit en specificiteit van het detecteren van exon 3 mutaties in circulerend CTNNB1 bij patiënten met een leveradenoom van minimaal 3 centimeter.

Secundaire uitkomstmaten

Correlatie van de sensitiviteit met de grootte van het leveradenoom, het type mutatie, het percentage afwijkende cellen in het leverbiopt.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

a. beargumenteer startaspect van uw aanvraag:

In ons centrum hebben we een relatief grote populatie patiënten met leveradenomen. Van deze patiënten worden leverbipten afgenomen die worden getest op eventueel aanwezige mutaties. Ook wordt de techniek die we willen toepassen om circulerend DNA van deze patiënten te analyseren in ons centrum reeds routinematig toegepast op patiënten in follow up voor longkanker. Deze samenloop van omstandigheden is zeer uniek. Niet alleen is het tot op heden nog niet gepoogd om circulerend DNA van patiënten met een leveradenoom op mutaties in het exon 3 van β -catenine te analyseren. Ook zijn er maar weinig centra zo goed gepositioneerd om deze studie uit te voeren. De risicodragende aspecten zijn dat deze analyse nooit eerder is gepoogd; dat het onbekend is of er voldoende adenoom specifiek circulerend DNA is; en of er vals positieven zullen optreden indien er elders exon 3 mutaties in het lichaam van de patiënt aanwezig zijn. Dit maakt het project geschikt als pilot, anderzijds, zonder de data uit dit pilot project maakt een aanvraag voor een grotere subsidie nog weinig kans.

b. geef innoverende karakter van het project aan:

Dit project beoogt data te verzamelen waarmee patiënten met een leveradenomen, zonder afname van een leverbiopt kunnen worden ontslagen uit follow-up of kunnen worden verwezen voor chirurgie. Dit denken wij te kunnen bereiken doormiddel van het analyseren van circulerend DNA van deze patiënten op mutaties in het exon 3 van CTNNB1 (het gen dat codeert voor het β -catenine eiwit). Bij patiënten waarbij deze mutaties worden aangetoond dient een

resectie plaats te vinden, bij patiënten bij wie deze mutaties worden uitgesloten kan mogelijk geruststelling plaats vinden en is follow-up mogelijk niet langer noodzakelijk. Daarmee wordt naar verwachting een belangrijke kosten besparende stap gemaakt.

Doel van het onderzoek

De vraagstelling van dit project is: kunnen we doormiddel van de analyse van circulerend DNA van patiënten met een leveradenoom exon 3 mutaties in CTNNB1 aantonen en uitsluiten? Het werkplan is als volgt: we includeren patiënten met een leveradenoom van minimaal 3 cm in diameter die ter diagnostiek een leverbiopt ondergaan met aansluitend sequensen van exon 3 van CTNNB1 als onderdeel van een momenteel lopende studie (gouden standaard diagnostiek). Van deze patiënten nemen we een bloedmonster af. In dit monster zullen we een analyse doen van circulerend DNA doormiddel van de Ion AmpliSeq* HD Library Kit en analyse met het Ion GeneStudio* S5 systeem. De uitkomsten van de analyse van de circulerende DNA zullen we vergelijken met de uitkomsten van de analyse op het leverbiopt (gouden standaard) om te bepalen of het afnemen van een leverbiopt in de toekomst achterwege kan blijven.

Onderzoeksopzet

Leveradenomen hebben doorgaans een benigne beloop. Echter is er een subgroep van de vaak jonge patiënten die een reëel klinisch risico heeft op maligne ontaarding van het leveradenoom. Dit betreft de patiënten met een mutatie van exon 3 van CTNNB1 (β -catenine). Van alle leveradenomen heeft ongeveer 7% een exon 3 mutatie¹. Vele patiënten blijven momenteel dus in follow-up terwijl zij een te verwaarlozen risico op maligne ontaarding hebben, iets dat voor ongerustheid en hogere belasting op het zorgsysteem zorgt. Recent zijn er in het kader van een lopende studie in ons centrum leverbiopten afgenomen van patiënten met een leveradenoom van minimaal 3cm. In de biopten is de sequentie van exon 3 bepaald om te weten te komen of er een exon 3 mutatie aanwezig is. Wanneer er een exon 3 mutatie aanwezig is wordt doorgaans een resectie geadviseerd. Bij de overige patiënten wordt een expectatief beleid gevoerd.

Een leverbiopt is niet zonder risico. Het zou daarom elegant zijn om een eventuele exon 3 mutatie in perifeer bloed vast te stellen of uit te sluiten. Wij denken dat dit mogelijk is gezien dit is aangetoond voor mutaties in exon 3 van CTNNB1 in drie patiënten met een hepatoblastoom². Tevens is het binnen de moleculaire pathologie afdeling gelukt om TP53 mutaties aan te tonen in circulerende DNA in hooggradige sereuze ovarium kanker laesies tot één cm in diameter⁴. Tevens wordt deze techniek routinematig in ons centrum uitgevoerd voor het vervolgen van circulerend DNA uit plasma van patiënten met longkanker.

De vraagstelling van dit project is dan ook: kunnen we doormiddel van de analyse van circulerend DNA van patiënten met een leveradenoom identificeren

welke patiënten een exon 3 mutatie in CTNNB1 in het leveradenoom hebben?
We includeren patiënten met een leveradenoom van minimaal 3 cm diameter die ter diagnostiek een leverbiopsie ondergaan met aansluitend sequensen van exon 3 van CTNNB1 (gouden standaard) als onderdeel van een momenteel lopende studie. De Gastrostart subsidie laat het analyseren van 30 samples toe (kosten bedragen ~300 euro per sample). We zijn voornemens om 15 patiënten met een exon 3 mutatie in het leverbiopsie te includeren, en 15 patiënten met een leveradenoom zonder exon 3 mutatie als controlegroep. Analyse van deze patiënten gaat ons leren of de techniek voldoende perspectief biedt als diagnostische test.

Van alle patiënten nemen we een bloedmonster af. In dit monster zullen we een analyse doen van circulerend DNA doormiddel van de Ion AmpliSeq* HD Library Kit (ThermoFisher Scientific; Cat: A37694) en analyse met het Ion GeneStudio* S5 systeem 3 (ThermoFisher Scientific; Cat: A38194). De uitkomsten van de analyse van de circulerende DNA zullen we vergelijken met de uitkomsten van de analyse op het leverbiopsie. Wij beschouwen ons studie voorstel als een serieus pilot project. We beseffen ons dat de analyse van 30 samples een toepassing van deze techniek in de klinische praktijk nog niet voldoende zal kunnen ondersteunen. Vervolgonderzoek na een succesvolle pilot, moet onze bevindingen in grotere cohorten gaan substantiëren. Omdat wij de hypothese hebben dat de beschreven aanpak zeer kosteneffectief is, gezien het een deel van de populatie een leverbiopsie kan worden bespaard en mogelijk uit follow-up kan worden ontslagen en dus veel beeldvormende onderzoeken en polionderzoeken zouden kunnen voorkomen, zullen wij tevens een kosten effectiviteit analyse bij onze pilot studie voegen. Wij hebben ervaring met het doen van een dergelijke kosteneffectiviteit analyse op een beperkte hoeveelheid klinische data⁵.

Referenties:

- 1 Campani et al. Genetics of Hepatocellular Carcinoma: From Tumor to Circulating DNA. 2023, Cancers 2023, 15, 817.
- 2 Kahana-Edwin et al. Exploration of CTNNB1 ctDNA as a putative biomarker for hepatoblastoma. Pediatr. Blood Cancer 2020 Nov;67(11): e28594.
- 3 Van Loy et al. Thermo Fisher Scientific, Life Sciences Solutions, 5781 Van Allen Way, Carlsbad, California, U.S.A. 92008.
- 4 Vitale et al. TP53 Mutations in Serum Circulating Cell-Free Tumor DNA As Longitudinal Biomarker for High-Grade Serous Ovarian Cancer. Biomolecules. 2020 Mar; 10(3): 415.
- 5 Janmaat et al. Cost-Effectiveness of Cetuximab for Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma. PLoS One. 2016 Apr 21;11(4):e0153943.

Inschatting van belasting en risico

Extra buis bloed afnemen ten tijde van een reeds geplande venapunctie. Zeer lage belasting en zeer laag (geen) risico.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. Molewaterplein 40
Rotterdam 3015 GD
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. 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)

Volwassenen met een leveradenoom of die verdacht worden van het hebben van een lever adenoom op basis van beeldvorming.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen

(Exclusiecriteria)

Kinderen; volwassenen die geen toestemming kunnen geven of volwassenen die geen toestemming geven na geïnformeerd te zijn.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland

Status: Werving nog niet gestart

(Verwachte) startdatum: 01-02-2025

Aantal proefpersonen: 30

Type: Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-05-2025

Soort: Eerste indiening

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	ID
CCMO	NL86437.078.24