

Opsporing van hoog-risico dikke darm poliepen door testen van DNA uit bloed.

Gepubliceerd: 14-04-2015 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

Identificatie van DNA methylatie markers die geschikt zijn om op gevoelige en specifieke wijze hoog-risico poliepen in de dikke darm te detecteren door het testen van plasma DNA.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Benigne neoplasmata maag darmstelsel
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON41939

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Dikke darm poliepen en DNA methylatie.

Aandoening

- Benigne neoplasmata maag darmstelsel
- Maag darmstelselneoplasmata benigne

Synoniemen aandoening

sporadische gevorderde colorectale adenomen, sporadische hoog-risico dikke darm poliepen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: dikke darm kanker preventie, hypermethylering, plasma DNA, zaagtandvormige

poliep

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Verschil in methylatie in een bepaald type hoog-risico poliep en het DNA uit normaal darmslijmvlies van controles.

Verschil in methylatie van plasma DNA afkomstig van patiënten, bij wie tijdens screeningcolonoscopie hoog-risico poliepen worden aangetroffen en degenen zonder poliepen, tumor of ontsteking.

Secundaire uitkomstmaten

Verschil in methylatie in een bepaald type hoog-risico poliep en het DNA uit witte bloedcellen van controles, uit tumoren of voorstadia van andere vormen van kanker dan die in de dikke darm, uit weefsel van patienten met een aandoening waarbij sprake is van een ontsteking of uit relatief onschuldige poliepen.

Verschil in methylatie van plasma DNA afkomstig van patiënten, bij wie tijdens screeningcolonoscopie hoog-risico poliepen worden aangetroffen en degenen met relatief onschuldige poliepen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Preventie van dikke darm kanker berust op adequate detectie en endoscopische verwijdering van hoog-risico poliepen. Helaas detecteert de fecaal occult bloed test, welke in het bevolkingsonderzoek naar dikke darm kanker in Nederland wordt gebruikt als triage test voor endoscopisch vervolgonderzoek, slechts 27% van de hoog-risico adenomateuze poliepen. Verder is in de afgelopen jaren duidelijk geworden dat ongeveer 1/3 van de dikke darm tumoren ontstaat uit

zaagtandvormige poliepen. Onlangs is gebleken dat testen op fecaal occult bloed niet kan worden gebruikt voor de detectie van zaagtandvormige poliepen, aangezien deze grotendeels niet bloeden. Dus de identificatie van gevoelige en specifieke biomarkers voor hoog-risico poliepen, inclusief die van het zaagtandvormige type, is essentieel om het risico op dikke darm kanker te kunnen verlagen.

Gehypermethyleerde genen zijn interessante kandidaat biomarkers, daar kanker-specifieke methylering vroeg in het proces van tumorvorming optreedt. Hypermethylatie van cytosine residuen in CpG eilanden, welke voorkomen in het promotergebied van genen, kan de genfunctie verstoren door vermindering of blokkering van de transcriptie en is een belangrijke oorzaak voor de inactivatie van tumor supressor genen. De bevinding dat specifieke genen significant verschillende methylatiefrequenties hebben in laag- versus hoog-risico poliepen, suggereert dat deze genen potentieel kunnen worden gebruikt als biomarkers die onderscheid kunnen maken tussen relatief onschuldige en klinisch significante voorloper stadia. Onlangs is aangetoond dat 54% van de patiënten met hoog-risico adenomateuze of zaagtandvormige poliepen kan worden opgespoord door hypermethylering-analyse van DNA uit ontlasting.

Ook door hypermethylering-analyse van vrij circulerend DNA, geïsoleerd uit plasma of serum, kunnen patiënten met hoog-risico poliepen worden onderscheiden van controles. Het testen van DNA uit bloed heeft voordelen ten opzichte van DNA uit ontlasting. De monstername is gemakkelijker, heeft een hogere patient acceptatie en de analyse wordt niet verstoord door DNA van micro-organismen uit de darm (ook aanwezig in de ontlasting). Tot nu toe is hypermethylering vrijwel niet geëvalueerd in patiënten met zaagtandvormige poliepen. Bovendien tonen de huidige kandidaat markers bij het testen van DNA uit bloed een te lage gevoeligheid voor detectie van hoog-risico adenomateuze poliepen. Voor gebruik ten behoeve van screening is systematische identificatie van de meest informatieve CpG sites noodzakelijk om de detectie van hoog-risico zaagtandvormige en adenomateuze poliepen door middel van het testen van DNA uit bloed te verbeteren.

Doel van het onderzoek

Identificatie van DNA methylering markers die geschikt zijn om op gevoelige en specifieke wijze hoog-risico poliepen in de dikke darm te detecteren door het testen van plasma DNA.

Onderzoeksopzet

cross-sectioneel

Inschatting van belasting en risico

Er zal eenmalig één buisje bloed (10 cc), via een reeds aanwezig infuusnaaldje,

worden afgenomen en in het geval er geen bevindingen zijn tijdens de colonoscopie zullen vier bipten van normaal darmslijmvlies worden genomen. De hiermee gepaard gaande belasting is minimaal, aangezien het bloed en weefsel worden verzameld tijdens een colonoscopie die de patiënt ondergaat in het kader van zijn behandeling. Het nemen van bipten verhoogt niet het risico op significante complicaties van een colonoscopie. Als de proefpersoon een scopie ondergaat om volledigheid van poliepverwijdering te controleren, zal eveneens indien daarmee ingestemd één buisje bloed (10 cc) via een reeds aanwezig infuusnaaldje worden afgenomen. Als de proefpersoon voor een vervolgspraak op de polikliniek komt naar aanleiding van de screeningscolonoscopie zal mogelijk één buisje bloed (10 cc) worden afgenomen middels venapunctie. Dit kan een blauwe plek op de prikplaats tot gevolg hebben.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584 CX
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584 CX
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)

- leeftijd >45 jaar
- op de planning voor het ondergaan van een screeningscolonoscopie of daaruit volgende poliepverwijdering. Indicaties voor een screeningscolonoscopie zijn bloed in de ontlasting, bloedarmoede, veranderd ontlastingspatroon, een positieve fecaal occult bloed test of het voorkomen van adenomen of kanker in de dikke darm in de familie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- lijdend aan een erfelijk syndroom voor dikke darm kanker of verdenking daarop
- lijdend aan chronische darmontsteking
- adenomen in het verleden
- kanker in de afgelopen 5 jaar
- onvolledige colonoscopie of onvoldoende schone darm
- ontbreken van histopathologische uitslag van poliepen/adenomen verwijderd tijdens screeningscolonoscopie

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	371

Type:

Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum:

14-04-2015

Soort:

Eerste indiening

Toetsingscommissie:

METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

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

CCMO

ID

NL49428.041.14