

Detectie van genetisch materiaal in bloed, middels liquid biopsies, ter verbetering van de preoperatieve diagnose van ovarium carcinoom

Gepubliceerd: 21-01-2021 Laatste bijgewerkt: 27-04-2024

Het primaire doel van deze studie is het ontwikkelen van een algoritme met behulp van ct-DNA en TEPs als vloeibare biomarkers in combinatie met de bestaande echografische scoringsmodellen (RMI- en IOTA-modellen) en biomarkers (CA125 en HE4) om...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Voortplantingsorgaanneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd, vrouwelijk
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON51106

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

OVI-DETECT

Aandoening

- Voortplantingsorgaanneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd, vrouwelijk
- Obstetrische en gynaecologische therapeutische verrichtingen

Synoniemen aandoening

eierstokkanker, ovarium carcinoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Overige ondersteuning: KWF Kanker bestrijding

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: circulating tumor DNA, diagnostiek, Ovarium carcinoom, tumor educated bloedplaatjes

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De sensitiviteit en specificiteit van een nieuw diagnostisch algoritme met toevoegen van liquid biopsies, om patiënten met ovarium carcinoom beter te kunnen onderscheiden van patiënten met een benigne ovariele tumor.

Secundaire uitkomstmaten

1. Kosteneffectiviteitsberekening van de toevoeging van liquid biopsies in de triage van patiënten een ovariele tumor.
2. Psychologische belasting van de onzekerheid over het al dan niet hebben van ovarium carcinoom voorafgaand aan de chirurgische behandeling.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In Nederland worden jaarlijks 7600 vrouwen gediagnosticeerd met een ovarieële tumor. Slechts 5% van deze tumoren is maligne in de definitieve histologie beoordeling. Dit betekent dat een algemeen gynaecoloog geconfronteerd wordt met een patiënt met laagstadium eierstokkanker minder dan één keer per jaar. Het is om die reden een uitdaging om preoperatief ovariumcarcinoom te diagnosticeren. Een nauwkeurige pre-operatieve diagnose is belangrijk omdat patiënten met een ovariumcarcinoom geopereerd moeten worden in een oncologisch centrum, uitgevoerd door een gynaecologisch-oncoloog.

De huidige preoperatieve mogelijkheden om onderscheid te maken tussen goedaardige en kwaadaardige ovariele tumoren zijn gebaseerd op

classificatiesystemen die klinische, biochemische en echografische kenmerken bevatten. Bijvoorbeeld, voorspellend echografische modellen ontwikkeld door het IOTA (International Ovarian Tumor Analysis) consortium worden veelal gebruikt. Ze vereisen echter opleiding en deskundigheid en zijn om die reden niet altijd gemakkelijk te implementeren.

De voorspellende waarde van de huidige serum-biomarkers zoals CA-125, is beperkt omdat het niet toegenomen is in ~50% van de vroeg stadium ovariumcarcinoom en CA-125 kan ook verhoogd zijn in goedaardige gynaecologische aandoeningen zoals endometriose.

De huidige Nederlandse richtlijnen maken gebruik van de Risk of Malignancy Index (RMI) om een uitspraak te kunnen doen of het risico op ovariumcarcinoom verhoogd is. Deze score is gebaseerd op de concentratie CA125, specifieke echografische kenmerken en menopauzale status. Volgens de Nederlandse richtlijnen zijn patiënten met een eierstok tumor worden doorverwezen naar oncologiecentra als de RMI wordt verhoogd (>200). De gepubliceerde gevoeligheid en specificiteit van het RMI in een niet-geselecteerde populatie van patiënten met eierstoktumoren zijn 72% en 92%, respectievelijk. De populatie die in de oncologiecentra wordt behandeld is echter verrijkt met patiënten met $RMI > 200$. In deze geselecteerde populatie, blijkt uit een eigen pilotstudie onder 366 patiënten dat de sensitiviteit 84% bedraagt voor de RMI en de specificiteit slechts 51% is. Dit betekent dat incidentie binnen deze populatie op een maligniteit 40% is. Dit is onacceptabel laag, impliceert dat de helft van de patiënten met goedaardige tumoren die naar de oncologiecentra worden doorverwezen, onnodig uitgebreide chirurgie ondergaan en zij worden onnodig emotioneel belast met de mogelijkheid om kanker te krijgen.

Weefselbiopten zijn een belangrijk hulpmiddel bij de behandeling van ovariumcarcinoom, omdat ze een maligniteit kunnen bevestigen of uitsluiten preoperatief. In een vroeg stadium wordt weefselbiopt echter als een ongewenste invasieve ingreep beschouwd, omdat het de verspreiding van tumorcellen kan veroorzaken. Kortom, ondanks de ontwikkeling van tal van voorspellingsmodellen, is het stellen van een accurate preoperatieve diagnose van vroeg stadium van ovariumcarcinoom een uitdaging. Er is dringend behoefte aan het ontwikkelen van voorspellingsmodellen, met een hoge mate van nauwkeurigheid die gemakkelijk te implementeren in de kliniek om het aantal kwaadaardige tumoren dat in de oncologiecentra wordt behandeld te maximaliseren.

Op bloed gebaseerde 'vloeibare' biopten, liquid biopsies, zijn als alternatief voor het traditionele weefsel biopsies in opkomst, omdat ze nauwkeurige en uitgebreide informatie over tumoren kunnen opleveren. Voorbeelden hiervan zijn, circulerend tumor DNA (ctDNA) en circulerende tumorcellen (CTC) en tumor-educated-bloedplaatjes (trombocyten) (TEPs). Deze trombocyten zijn normaal verantwoordelijk voor de hemostase, maar blijken ook tumorsignalen te kunnen opnemen in de vorm van micro-tumor RNA. Door gebruik te maken van sequencing technieken zoals DNA-methylatie, low-coverage whole genome sequencing en whole genome sequencing, alsook het opsporen van structurele DNA en RNA-verandering in het ctDNA en de TEPs kunnen maligniteiten worden aangetoond of uitgesloten.

Deze DNA-veranderingen werden voor het eerst per toeval aangetoond door middel

van de NIPT (non-invasive pregnancy test). Deze bleek naast het beoordelen van eventuele fouten in het foetale DNA ook in het maternale DNA-afwijkingen te kunnen opsporen; in asymptomatische zwangeren vrouwen werden DNA-veranderingen gevonden in het maternale DNA passend bij de aanwezigheid van een maligniteit. In studieverband bij patiënten met een vroeg stadium ovariumcarcinoom (st I en II) liet de analyse van het ctDNA een sensitiviteit van 69% en een specificiteit van >99%. Verder is gebleken dat de hoeveelheid ctDNA correleert met de grootte van de tumor. Andere studies weliswaar verricht binnen kleine patientenpopulaties laten zien dat wanneer ctDNA wordt gecombineerd met bestaande tumormarkers, zoals CA-125, de sensitiviteit en specificiteit beide toenemen.

Binnen een eigen kleine pilotstudie naar TEPs werden een sensitiviteit van 76% en specificiteit van 98% gevonden voor hooggradig ovariumcarcinoom en sensitiviteit van 81% en specificiteit van 80% voor laaggradig carcinoom gevonden. Vanwege de kleine pilotstudie naar TEPs zal er een validatieserie volgen om te kijken of de TEPs kunnen worden toegevoegd aan het te ontwikkelen algoritme. Vanwege de beperkte grootte van deze pilotstudie naar de performance van de TEPs zal er in binnen de OVI-DETECT studie een validatie verricht worden van de TEPs als potentiële biomarker.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van deze studie is het ontwikkelen van een algoritme met behulp van ct-DNA en TEPs als vloeibare biomarkers in combinatie met de bestaande echografische scoringsmodellen (RMI- en IOTA-modellen) en biomarkers (CA125 en HE4) om onderscheid te maken tussen vroege stadium ovarium carcinoom en benigne ovarieale tumoren in de preoperatieve setting.

Waarbij we de TEPs eerst in een validatie serie zullen beoordelen of deze onderdeel zullen worden van het algoritme.

Onderzoeksopzet

Onderzoeker geïnitieerde, prospectieve case-controlstudie

Inschatting van belasting en risico

Er is geen extra last/risico voor de patiënten in deze studie. Gedurende de standaard pre-operatieve bloedafname worden er vijf extra bloedbuisjes afgenomen en op 2 momenten wordt er gevraagd 2 vragenlijsten in te vullen.

Contactpersonen

Publiek

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Plesmanlaan 121
Amsterdam 1066CX
NL

Wetenschappelijk

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Plesmanlaan 121
Amsterdam 1066CX
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)

1. Leeftijd ≥ 18 jaar
2. Aanwezigheid van een eierstoktumor en doorverwezen naar een gespecialiseerd centrum voor chirurgie op basis van:
 - a. Elk echol model
 - b. Subjectieve beoordeling van de verwijzende gynaecoloog
 - c. Normale Glomerular Filtration Rate (GFR): $>60\text{ml/min/1,73m}^2$
3. Algemene criteria:
 - a. Begrip van de Nederlandse taal
 - b. Geschikt voor chirurgie (WHO 1-2)
 - c. Schriftelijke geïnformeerde toestemming

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Verdenking van een vergevorderd stadium van de ziekte, bv. ascites of peritoneale afzettingen
2. Geschiedenis van kanker (excl. BCC) binnen 5 jaar voor opname
3. Meerdere maligniteiten tegelijkertijd

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 02-07-2021

Aantal proefpersonen: 450

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie: Geen registratie

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-01-2021

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-04-2021

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-08-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-04-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec

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	NL75690.031.20