

# Monitoring van de "gezonde" immuunrespons in de schildwachtlier bij patiënten die een profylactische mastectomie ondergaan.

Gepubliceerd: 04-07-2011 Laatste bijgewerkt: 03-05-2024

Het primaire doel van deze studie is het in kaart brengen van de immuunstatus van axillaire lymfeklieren bij patiënten die in preventieve setting een mastectomie ondergaan. Secundair willen we onderzoeken of er middels het standaard (immuun)...

|                             |                                                               |
|-----------------------------|---------------------------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                                               |
| <b>Status</b>               | Werving gestart                                               |
| <b>Type aandoening</b>      | Borstneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd (incl. tepel) |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen           |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON36250

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

Immuunrespons in de schildwachtlier.

### Aandoening

- Borstneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd (incl. tepel)

### Synoniemen aandoening

Borstkanker, mammacarcinoom

### Betreft onderzoek met

Mensen

### Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

**Overige ondersteuning:** Posthumus Meyjes Fonds

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Borstkanker, Immuunrespons, Schildwachtlier

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Inventarisatie van de immuunstatus van axillaire lymfeklieren bij patiënten die in preventieve setting een mastectomie ondergaan.

### Secundaire uitkomstmaten

NVT

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Het mammacarcinoom is met een life-time risico van 12-13% een van de meest voorkomende vormen van kanker bij vrouwen. Voor een adequate locoregionale behandeling is een goede lymfeklierstadiering van de oksel met behulp van de sentinel node procedure onmisbaar. Op basis van het typische lymfogene metastaseringspatroon bij het mammacarcinoom is de sentinel node (SLN) de plek waar als eerste eventuele metastasen kunnen worden aangetroffen. De sentinel node is dus ook de eerste lymfeklier waar cellen van het immuunsysteem potentieel in aanraking komen met tumorcellen en vormt om deze reden in toenemende mate een populair focus voor tumor immunologisch onderzoek. Het immuunsysteem kan een beschermende rol spelen in de ontwikkeling en uitzaaiingen van tumoren. Soms is dit afweermechanisme niet voldoende en kan de tumor zich verder verspreiden. Meerdere mechanismen spelen een rol in deze zogenaamde 'tumorescape'. Wat we uit onderzoek naar melanomen weten, is dat deze immuunsuppressie het sterkst is in en rond de primaire tumor en in de lymfeklieren die het dichtst bij de tumor liggen, met name in de sentinel node<sup>1,2</sup>. Er zijn aanwijzingen dat disfunctionele dendritische cellen en immuunsuppressieve regulatoire T-cellen (T-regs) een grote rol in dit proces spelen<sup>3,4</sup>. Hoe deze immuunsuppressie bij het mammacarcinoom precies tot stand komt en hoe dit op celniveau tot uitdrukking komt is nog relatief onbekend.

Om veranderingen in immuunrespons van SLN's bij het mammacarcinoom zo nauwkeurig mogelijk in kaart te brengen is het van groot belang om informatie te hebben over de immuunstatus van SLN van gezonde patiënten. SLNs van vrouwen die in preventieve setting een ablatie ondergaan vormen naar onze mening de meest

betrouwbare groep om een gezonde immuunrespons te meten welke als controle meting kan dienen in verder onderzoek naar de immuunrespons in de sentinel node van mammacarcinoom patiënten.

In het Nederlands Kanker Instituut- Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis worden jaarlijks een groot aantal (20-25) preventieve mastectomieën verricht. Deze grote potentiële onderzoekspopulatie maakt samenwerking tussen het NKI-AVL en onze reeds bestaande onderzoeksgroep (Kennemer Gasthuis/ VUmc Cancer center Amsterdam) op gebied van de immuunstatus naar de SLN bij het mammacarcinoom uitermate geschikt voor het uitvoeren van immunologisch onderzoek naar de immuunstatus in lymfeklieren van gezonde patiënten.

Naast het feit dat de sentinel node een populair focus is geworden voor tumor immunologisch onderzoek, heeft het toegenomen gebruik van de sentinel node procedure bij het mammacarcinoom geleid tot discussie over het bestaan van fout-positiviteit. Een aantal studies beschrijft het fenomeen van iatrogene verplaatsing van (benigne en/of maligne) epitheliale cellen naar de lymfklieren, hetgeen gerelateerd zou zijn aan manipulatie van de mamma. Met name de detectie van geïsoleerde tumor cellen door immuunhistochemisch aankleuring op keratine zou hierdoor beïnvloed kunnen worden. Vanuit dit oogpunt bieden lymfeklieren van gezonde patiënten die in preventieve setting een mastectomie ondergaan (patiënten die dus geen borstkanker hebben maar wel manipulatie van de mamma ondergaan) een unieke mogelijkheid om de eerder beschreven iatrogene verplaatsing van epitheliale cellen te onderzoeken.

Lymfedrainagepatroon van de mamma en de sentinel node

Mammacarcinoom kan lymfoge en hematoge metastaseren. Het primaire lymfogene metastaseringspatroon bij het mammacarcinoom is naar de oksel. Hoewel ook bekend is dat metastasering ook naar extra-axillaire klieren kan plaatsvinden (intra mammair, parasternaal, claviculair) en dat dit mogelijk kan leiden tot betere staging, heeft dit tot op heden nog geen consequenties in de standaard behandeling van mammacarcinoom patiënten<sup>5</sup>. Voor het mammacarcinoom (T1-T2N0) is het uitvoeren van een sentinel node procedure (SNP) de standaard methode voor adequate lymfeklier stadiëring. De SNP is het betrouwbaarst als deze wordt uitgevoerd volgens de triple methode (Pre-operatieve lymfoscintigrafie, peroperatief inspuiten van Patent Blue en probe-geleide detectie van de SLN)<sup>6</sup>. Resultaten van verschillende studies tonen dat in meer dan 95% van de patiënten een SN gevonden kan worden en dat deze de aan- of afwezigheid van okselkliermetastasen in 95% van de gevallen betrouwbaar voorspelt<sup>7-11</sup>.

Bij een preventieve mastectomie is een SLN procedure geen onderdeel van de standaard operatieve procedure. Om additionele overlast voor de patiënten die deelnemen aan deze studie te voorkomen, zullen zij geen lymfoscintigrafie pre-operatief ondergaan. Voor de identificatie van de SLN zal Patent Blue worden gebruikt. Om tatoeëring van de huis te voorkomen, zal Patent Blue intraparechymateus worden gespoten.

Op basis van de veronderstelling en het feit dat ook bij gezonde mamma's het

lymfedrainage patroon in de meeste gevallen naar de axilla is, denken we dat de immuunstatus in de SLN van gezonde patiënten de meest betrouwbare controle meting vormt voor verder immunologisch onderzoek bij het mammacarcinoom.

#### Immuunstatus van de SLN bij het mammacarcinoom

Het is bekend dat het immuunsysteem een beschermende rol kan spelen tegen het ontwikkelen van een maligniteit. Dit gebeurt via dezelfde wegen als een gewone immuunrespons; tumorinfiltrerende Dendritische Cellen (DC) nemen tumorantigenen op. Deze antigenen worden in de Tumor Drainerende Lymfklieren (TDLK) gepresenteerd aan CD4+ T-helper (Th) en aan CD8+ Cytotoxische T-Lymfocyten (CTL). Die zijn vervolgens in staat een tumorspecifieke reactie te bewerkstelligen. Echter, soms slaagt het immuunsysteem er niet in de cellen op te ruimen of de tumor slaagt er in zich zo te ontwikkelen dat het immuunsysteem niet meer in staat is de cellen te herkennen. Hierdoor ontstaat een situatie waarin de tumor kan groeien en uit kan zaaien. Meerdere mechanismen spelen bij deze zogenaamde \*immunescape\* een rol: immuunsuppressieve factoren in het milieu van de tumor, onvermogen van T-cellen om de tumor te penetreren, verlies van expressie van co-stimulatoire moleculen op daar tumor geconditioneerde DC waardoor T-cel anergie ontstaat, of onderdrukking van de immuunrespons door regulatoire T-cellen (Treg).<sup>3</sup>

Verschillende studies hebben immunologische veranderingen beschreven in de SLN van mammacarcinoom patiënten. Sommigen beschrijven de SLN in borstkankerpatiënten als immuuncompetent, met verhoogde frequenties van (mature) dendritische cellen vlak voor het metastaseringsproces.<sup>12-14</sup> Anderen beschrijven juist een downregulatie van de immuunrespons in de SLN vergeleken met non-SLN, voorafgaand aan het proces van metastasering.<sup>15,16</sup> Aanvullende immunologische analyses zijn noodzakelijk om in kaart te brengen waar deze immuunsuppressie het sterkst is en hoe deze functioneel tot uitdrukking komt in de verschillende DC en T-cel subsets.

Naar ons weten zijn er tot op heden nog geen studies die de immuunstatus in axillaire SLN van gezonde mensen in kaart hebben gebracht. Door middel van deze studie willen we inzicht krijgen in hoe een normale immuunrespons in axillaire klieren eruit ziet. In een andere, door onze onderzoeksgroep geïnitieerde, studie die parallel loopt aan dit onderzoek zal functioneel immunologisch onderzoek worden toegepast naar de immuunrespons in SLN's van mammacarcinoom patiënten.

#### Detectie van geïsoleerde tumorcellen

De klierstatus is een van de belangrijkste prognostische criteria bij het mammacarcinoom. Zoals eerder beschreven is de sentinel node procedure is een betrouwbare methode voor de initiële lymfeklierstadiering.

Sinds 2002 is het stageringssysteem voor borstkanker aangepast en worden micrometastasen (een focus groter dan 0,2 mm en kleiner of gelijk aan 2 mm) en geïsoleerde tumor cellen (solitaire cellen of celclusters kleiner dan 0,2 mm in

de randsinus) apart geclassificeerd naast macrometastasen.<sup>17</sup>

Wat betreft de klinische betekenis van micrometastasen in de SLN is bekend dat in ongeveer tot 15% van de gevallen aanvullende kliermetastasen worden gevonden. Verder zijn SLN micrometastasen geassocieerd met een slechtere overleving<sup>18-20</sup> Derhalve bestaat er in deze groep een indicatie voor een aanvullend okselkliertoilet, en is adjuvante chemotherapie te overwegen. Op het gebied van geïsoleerde tumorcellen is er in de literatuur nog veel onduidelijkheid wat betreft de klinische en prognostische betekenis. Reed et al en Cox et al<sup>21,22</sup> vinden in hun series dat de aanwezigheid van isolated tumor cells niet van invloed is op de ziektevrije overleving. De recent verschenen MIRROR studie concludeert echter dat micrometastasen in regionale lymfklieren geassocieerd zijn met een significant slechtere 5-jaars ziektevrije overleving bij patiënten met gunstige primaire tumorkenmerken die geen adjuvante systemische therapie ondergingen. Een interessante bevinding was bovendien dat het prognostische effect van geïsoleerde tumorcellen en micrometastasen vergelijkbaar was.<sup>23</sup> In de huidige Nederlandse richtlijn voor mammacarcinoom vormen geïsoleerde tumorcellen in de SLN geen indicatie voor een aanvullend okselkleirtoilet.

Pathologisch onderzoek van de sentinel node voor detectie van metastasen bestaat uit haematoxyline/eosine (HE-) onderzoek van de sprongseries. Uitgebreider onderzoek middels immuunhistochemie (IHC) kan eventuele micrometastase en geïsoleerde tumorcellen detecteren, die bij HE-onderzoek niet gevonden worden. Voor IHC bij het mammacarcinoom wordt standaard gebruik gemaakt van antilichaam tegen keratine (CAM5.2 of AE1/AE3). Deze antilichamen zijn echter niet specifiek voor mammacarcinoom maar binden aan epitheelcellen in het algemeen.

Uit de literatuur is bekend dat SLN\*s vals positief kunnen zijn wat betreft de aanwezigheid van geïsoleerde tumorcellen (ITC). Sommige auteurs beargumenteren dat het merendeel van de middels IHC aangetoonde ITC feitelijk geen echte metastasen zijn. Zij suggereren dat gezonde epitheelcellen of tumorcellen mechanisch verplaatst worden naar de SLN door pre-operatieve puncties of per-operatieve manipulatie van mamma of tumor. Dit zogenoemde \*benign transport\* zou verantwoordelijk zijn voor het vinden van (vals positieve) \*geïsoleerde tumor cellen\* in de SLN.<sup>24-27</sup> Daarnaast zijn er aanwijzingen dat een deel van de geïsoleerde tumorcellen die gedetecteerd worden middels histopathologisch onderzoek geen maligne fenotype hebben en derhalve niet van klinische relevantie zijn omdat deze niet kunnen uitgroeien tot locoregionaal recidief.<sup>28</sup>

Doordat we in deze studie lymfeklieren van borstkanker vrije patiënten middels H&E en IHC onderzoek testen op het al dan niet positief aankleuren hopen we meer duidelijkheid te verschaffen omtrent de significantie van het vinden van geïsoleerde tumorcellen. Gezien het feit dat een gezonde mamma naar deze lymfklieren draineert zouden er in principe geen aanwijzingen voor metastasen of tumorcellen gevonden mogen worden in deze lymfklieren. Echter vind er wel mammamanipulatie plaats door het uitvoeren van de mastectomie. Indien dus in

deze lymfeklieren celclusters of solitaire cellen positief aankleuren bij IHC onderzoek en door de patholoog geduid worden als ITC, bevestigt deze bevinding de hypothese dat iatrogene verplaatsing van benigne epitheliale cellen verantwoordelijk is voor fout positieve uitkomsten.

## **Doel van het onderzoek**

Het primaire doel van deze studie is het ik kaart brengen van de immuunstatus van axillaire lymfeklieren bij patiënten die in preventieve setting een mastectomie ondergaan.

Secundair willen we onderzoeken of er middels het standaard (immuun)histochemisch onderzoek, zoals gebruikt wordt voor detectie van metastasen in SLN\*s bij het mammacarcinoom, ook in deze lymfeklieren positieve aankleuringen gevonden worden.

## **Onderzoeksopzet**

Van 20 vrouwen die in een preventieve setting een mastectomie ondergaan, wordt tijdens dezelfde operatie de SLN verwijderd. Normaal gesproken wordt de SLN geïdentificeerd door middel van de \*triple-teckniek\* bestaande uit pre-operatieve lymfoscintigrafie, intratumorale of peri-aureolaire injectie van Patent Blue, en gamma-probe-geleide verwijdering van de SLN. Echter, in deze studie worden patiënten geïnccludeerd die een profylactische mastectomie zullen ondergaan; zij ondergaan niet standaard een SLN procedure. Om additionele overlast voor de patiënten te voorkomen, zullen zij geen lymfoscintigrafie pre-operatief ondergaan. Voor de identificatie van de SLN zal alleen Patent Blue worden gebruikt. Om tatoeëring van de huis te voorkomen, zal Patent Blue intraparenchymateus worden gespoten.

Van deze lymfeklier zullen enerzijds viabele cellen verkregen worden voor fenotypische en functionele immunologische analyses. Anderzijds zal de rest van de lymfeklier gebruikt worden het standaard pathologisch onderzoek (Hematoxyline & Eosine kleuring en Immuunhistochemie) voor detectie van metastasen.

## **Inschatting van belasting en risico**

Patiënten ondergaan een additionele sentinel node procedure. Dit levert een verlenging van de operatietijd op van ongeveer 15 minuten. Daarnaast zouden deze patiënten een anafylactische reactie kunnen krijgen op het Patent Blue dat wordt geïnjecteerd in het kader van de sentinel node procedure.

## **Contactpersonen**

## Publiek

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Plesmanlaan 121  
1066 CX Amsterdam  
NL

## Wetenschappelijk

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Plesmanlaan 121  
1066 CX Amsterdam  
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)

Vrouwen  
Leeftijd 18 jr of ouder  
Ondergaan profylactische mastectomie  
Schriftelijke toestemming deelname studie

### Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Aanwezigheid van invasief carcinoom of ductal carcinoma in situ van de mamma

2. Contra lateraal mammacarcinoom
3. Elke aangetoonde maligniteit
4. Chirurgische interventie van mamma of oksel in de afgelopen 3 maanden
5. Huidige Immunosuppressieve therapie (inclusief chemotherapie)
6. Huidige Immunotherapie
7. Auto-immuun ziekten

## Onderzoeksopzet

### Opzet

**Type:** Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Anders

### Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 31-01-2012

Aantal proefpersonen: 20

Type: Werkelijke startdatum

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-07-2011

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

## 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     | NL34989.031.10 |