

Lymfklier metastasen bij hoog risico type endometriumcarcinoom: detectie methoden en de prevalentie van micrometastasen

Gepubliceerd: 07-07-2011 Laatste bijgewerkt: 29-04-2024

DOEL NOMETEC DEEL I: "Mapping the lymphatic drainage of the uterus: a feasibility study of the sentinel node procedure"- Het onderzoeken en vergelijken van twee verschillende injectie methoden t.b.v. de sentinel node procedure met als doel...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON39933

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

NOMETEC

Aandoening

- Voortplantingsorgaanneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd, vrouwelijk

Synoniemen aandoening

(hoog risico) endometriumcarcinoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Diaconessenhuis Utrecht

Overige ondersteuning: Een aanvraag voor een zgn. AGIKO subsidie werd ingediend bij ZONMW. Daarnaast benaderen wij Stichting KWF Kankerbestrijding. Er werd ons inmiddels 5100 euro vergoeding toegezegd door de Aart Huisman Stichting verbonden aan het Diakonessenhuis te Utrecht.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: (Micro)metastase, Endometriumcarcinoom, Hoog risico, Lymfklier metastase, Schildwachtklier

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

PRIMAIRE UITKOMSTMATEN DEEL I:

Twee injectiemethoden zullen met elkaar worden vergeleken o.b.v. onderstaande parameters:

- sentinel node detectie ratio (minimaal 80% DR)
- locatie en level van de sentinel nodes (pelvien en/of hoog/laag para-aortaal)
- patiëntvriendelijkheid (m.b.v. vragenlijst)
- doktervriendelijkheid (m.b.v. vragenlijst)

PRIMAIRE UITKOMSTMATEN DEEL II:

De betrouwbaarheid van de sentinel node procedure bij patienten met hoog risico endometriumcarcinoom.

* De betrouwbaarheid wordt bepaald a.d.h.v. het aantal vals negatieve uitslagen na onderzoek van alle verwijderde klieren m.b.v. de zgn. *gouden standaard* (= multiple sectioning Hematoxyline and Eosine (H&E) kleuring en

immunohistochemie (IHC)). Maligne sentinel nodes worden gedefinieerd als: 1) macrometastase 2) micrometastase 3) geïsoleerde tumorcellen.

* De diagnostische waarde van de sentinel node status zal worden beoordeeld a.d.h.v. ROC en *Area Under the Curve* (AUC) analyse.

Secundaire uitkomstmaten

SECUNDAIRE UITKOMSTMATEN DEEL II:

1) De prevalentie en locatie (pelvien en/of hoog/laag para-aortaal) van lymfekliermetastasen.

2) De prevalentie van lymfklier micrometastasen bij hoog risico endometriumcarcinoom.

3) De toepasbaarheid en betrouwbaarheid van de trial methode OSNA CK19 als intra-operatieve test ter opsporing van macro- en micrometastasen in sentinel nodes.

* Controle methode: standaard histopathologisch onderzoek (H&E)

* Referentie methode: immunohistochemie

* De betrouwbaarheid wordt bepaald a.d.h.v. de vals negatieve ratio.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het endometriumcarcinoom heeft de hoogste prevalentie en laagste mortaliteit van alle gynaecologische tumoren. Nochtans sterven jaarlijks zo'n 9000 vrouwen in Europa en aan de gevolgen van deze ziekte. Metastasen op afstand en recidieven zijn veelal verantwoordelijk voor het sterftcijfer [Van Driel WJ e.a., Landelijke richtlijn WOG ; Jemal A e.a. , CA Cancer J Clin 2010; 60(5): 277-300].

De lymfklierstatus is een van de belangrijkste prognostische factoren bij veel soorten kanker en bepaalt mede het behandelplan. Er is slechts weinig bekend over het complexe lymfdrainagepatroon van de baarmoeder en zodoende wordt er onvoldoende rekening gehouden met het lymfogene metastaseringspatroon. De sentinel node procedure -voor het eerst onderzocht bij het endometriumcarcinoom in 1996- zou hierop een antwoord kunnen geven en een oplossing kunnen betekenen, maar de beste methode om deze procedure uit te voeren is nog niet vastgesteld [Burke TW e.a., Gynaecol Oncol 1996; 62: 169-73]. Tenslotte is er behoefte om niet alleen de betekenis van de plaats van metastase te kennen, maar ook de aard -m.n. macroscopisch vs. microscopisch- te kennen.

Tot op heden heerst er discussie over welke de meest geschikte injectiemethode zou zijn: cervicaal vs. submucosaal per hysteroscopie vs. subserosaal per laparoscopie danwel -tomie [Robova H e.a., Int J Gynecol Cancer 2009; 19(3):391-4 ; Perrone AM e.a., Gynecol Oncol 2008; 111(1):62-7 ; Khoury-Collado F e.a., Int J Gynecol Cancer 2008; 18(6):1163-8].

Het is bekend dat van de patiënten met lymfogeen gemetastaseerd endometriumcarcinoom, 50% enkel pelviene metastasen heeft, 30% zowel pelvien als para-aortaal en 20% louter para-aortaal (dus in totaal 50% para-aortale metastasen!) [Creasman WT e.a., Cancer 1987; 60(8 1850 Suppl):2035-41]. Er wordt ingeschat dat tevens ongeveer 50% van de para-aortale metastasen zelfs hoog para-aortaal gesitueerd is. Dit is wellicht het gevolg van de verschillende lymfdrainage routes van de uterus en zou het verschil in sentinel node detectie na verschillende injectietechnieken kunnen verklaren.

De prevalentie en klinische relevantie van para-aortale metastasen is tot op heden onvoldoende onderzocht. Het is onduidelijk of een systematische pelviene én para-aortale lymfadenectomie tot op het niveau van de v. renalis de ziektevrije overleving zal verbeteren omdat er vooralsnog geen betrouwbare prospectieve data voorhanden zijn [Watari H e.a., Int J Gynecol Cancer 2009; 19(9):1585-90].

Gedetailleerd onderzoek m.b.v. immunohistochemie en RT-PCR kan microscopisch kleine metastasen aantonen in lymfeklieren, die door conventionele onderzoeksmethoden negatief zouden worden bevonden. Dergelijke technieken vragen om voortschrijdend inzicht in de klinische consequentie van micrometastasen en geïsoleerde tumorcellen [Frimer M e.a., Gynecol Oncol 2010; 119(3): 496-9 ; Delpech Y e.a., Surg Oncol 2008; 17(3): 237-45].

Doel van het onderzoek

DOEL NOMETEC DEEL I: "Mapping the lymphatic drainage of the uterus: a feasibility study of the sentinel node procedure"

- Het onderzoeken en vergelijken van twee verschillende injectie methoden t.b.v. de sentinel node procedure met als doel het in kaart brengen van de lymfdrainage van de baarmoeder

DOEL NOMETEC DEEL II: "Nodal metastases in high risk endometrial cancer (NOMETEC): detection methods and the prevalence of lymph node micrometastases"

- Het onderzoeken van de betrouwbaarheid van de sentinel node procedure in hoog risico endometriumcarcinoom patiënten
- De prevalentie en locatie van lymfeklier (micro)metastasen
- De toepasbaarheid en betrouwbaarheid van de OSNA CK 19 als intra-operatieve methode ter opsporing van micrometastasen

Onderzoeksopzet

Het betreft een multicenter cross-sectioneel diagnostisch interventieonderzoek, bestaande uit twee delen. Inclusie van patiënten voor DEEL I zal medio 2011 starten in 3 verschillende centra: UMC Utrecht, UMC Maastricht en het Diaconessenhuis Utrecht.

NOMETEC DEEL I is een zgn. haalbaarheidsondezoek waarin twee injectiemethoden met elkaar worden vergeleken a.d.v. verschillende uitkomstparameters (patiëntvriendelijkheid, uitvoerbaarheid, sentinel node detectieratio). Aan de hand van de resultaten van DEEL I zal besloten worden welke techniek verder zal worden onderzocht tijdens DEEL II. Hierbij streven we naar een detectieratio van minimaal 80%.

Later zal de betrouwbaarheid van de sentinel node techniek verder worden onderzocht bij een groep hoog risico endometriumcarcinoom patiënten (NOMETEC DEEL II). De hamvraag is of de de sentinel node status representatief is voor de overige lymfeklieren binnen het drainage gebied. En daarnaast, of informatie over de sentinel node status toegevoegde waarde heeft t.o.v. het inschatten van het risicoprofiel o.b.v. differentiatiegraad, histologisch type, myometrium invasiediepte en leeftijd.

Inschatting van belasting en risico

Aangezien de patiënten - ongeacht deelname aan deze studie - geopereerd zullen worden. En aangezien de operatie niet afwijkt van wat er in de landelijke richtlijn staat beschreven, beschouwen wij evt. complicaties als gevolg van de operatie niet als "onderzoeksrisko". Bijwerkingen of complicaties als gevolg van toediening van de radioactieve tracer ^{99m}Tc-nanocolloid komen - zo is gebleken uit uitgebreide ervaring en onderzoek - nauwelijks voor. Bovendien, werd de dosis ^{99m}Tc-nanocolloid verantwoord bevonden door de stralingsdeskundige van het Diaconessenhuis in Utrecht.

De extra belasting voor de patiënten, die deelnemen aan deze study bestaat uit de toediening van de radioactieve tracer per injectie. De patiënten in NOMETEC DEEL I ondergaan deze injectie twee maal (i.e. tijdens de hysteroscopie en tijdens de hysterectomie operatie). Daarnaast wordt bij alle vrouwen een

semi-dynamisch en/of statisch lymfoscintigram gemaakt respectievelijk 30 minuten en 2 uur na injectie van de tracer. De injectie zal worden uitgevoerd onder adequate pijnstilling danwel narcose.

Contactpersonen

Publiek

Diakonessenhuis Utrecht

Bosboomstraat 1
Utrecht 3582 KE
NL

Wetenschappelijk

Diakonessenhuis Utrecht

Bosboomstraat 1
Utrecht 3582 KE
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)

Het betreft hier een multicenter cross-sectioneel diagnostisch interventieonderzoek, bestaande uit twee delen. ;Inclusiecriteria DEEL I:

=====;Alle vrouwen, waarbij een hysteroscopie en hysterectomie zal worden uitgevoerd in het kader van verdenking op een afwijking van het endometrium. Deze afwijking kan benigne, borderline of maligne zijn. ;Inclusiecriteria DEEL II:
=====;Patiënten met hoog risico endometriumcarcinoom, die voldoen aan een van de volgende criteria:
differentiatie graad 3 OF meer dan 50% myometrium invasie (vastgesteld middels MRI) OF verdenking op uitbreiding buiten het corpus uteri OF hoog risico histologisch type (sereus papillair, clear cell of carcinosarcoom)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Exclusie criteria DEEL I en DEEL II:

=====;Contraindicatie voor enerzijds de hysteroscopie, anderzijds voor open abdominale danwel laparoscopische chirurgie: Cervicitis, PID, ernstige cardiopulmonale of andere co-morbiditeit.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 01-02-2012

Aantal proefpersonen: 290

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-07-2011

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	13-04-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	17-02-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

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	NL36526.100.11