

Schildwachtklie biopsie met behulp van superparamagnetische ijzer oxide (SPIO) deeltjes: een multicenter, fase II, niet-gerandomiseerde klinische trial om schildwachtklie biopsie met behulp van magnetische deeltjes te vergelijken met de standaard techniek voor schildwachtklie biopsie (radioisotoop en blauwe kleurstof)

Gepubliceerd: 10-04-2012 Laatste bijgewerkt: 01-05-2024

Het voornaamste doel van de studie is om te bepalen of de detectierate van de nieuwe techniek (magnetic tracer en magnetometer) vergelijkbaar is met de detectierate van de gebruikelijke techniek (patent blauw en radioisotoop; of alleen radioisotoop)...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Borstneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd (incl. tepel)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON40081

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

SentiMag Multicenter Studie

Aandoening

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

- Borst therapeutische verrichtingen

Synoniemen aandoening

1) Schildwachtlier metastasen in patienten met borstkanker 2) De aanwezigheid van kanker cellen in de schildwachtklier

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: King's College London

Overige ondersteuning: Unrestricted educational grant from Endomagnetics Ltd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: MRI, Schildwachtlier biopsie, SentiMag, Sienna+

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire eind resultaat: De schildwachtlier detectierate met de standaard techniek (patent blauwe kleurstof en radio-isotoop; of radio-isotoop alleen) en de nieuwe techniek (SentiMag en Sienna+).

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindresultaat: Morbiditeit als gevolg van de schildwachtlier biopsie, waaronder lymfoedeem, gevoelloosheid, seroma (vloeistof in een orgaan of in weefsel als gevolg van de operatie), verkleuring van de huid, stijfheid van de schouder, chronische pijn en locoregionale recidief.

Eindresultaat MRI subprotocol: Het evalueren van de nauwkeurigheid van MRI voor de localisatie van schildwachtklieren en de detectie van mestastasen (macro- en micrometastasen)

Tevens zal een initiële kosten-batenanalyse van de nieuwe techniek worden uitgevoerd.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De SentiMag Multicenter Studie is een vervolg op een tweetal studies die eerder zijn uitgevoerd (zie paragraaf 1.3 en 1.4 in het protocol). De initiële pilot-studie is uitgevoerd door de Chief Investigator(Dr Michael Douek) in University College Hospital. Tien patiënten, waarbij borstkanker gediagnosticeerd was en die gepland stonden voor schildwachtklie biopsie, werden gerekruteerd voorafgaande aan de operatie. Deze patiënten kregen een radio-isotoop injectie en ondergingen lymfoscintigrafisch onderzoek een dag voorafgaand aan de operatie. Op de ochtend van de operatie werd op de MRI afdeling een Superparamagnetische Ijzer Oxide(SPIO) tracer subcutaan geïnjecteerd (Endorem, Guerbet, Parijs). Er werd een dynamische MRI scan van de oksel gemaakt voor en na de injectie van de SPIO. In vijf van de zes patiënten konden de lymfatische banen en de schildwachtklie worden geïdentificeerd op de MRI scan (een scan is mislukt om technische redenen).

Voorafgaand aan de operatie werd, nadat de patient algeheel verdoofd was, patent blauw kleurstof (Guerbet, Parijs) intradermaal geïnjecteerd. De schildwachtklieren werden gelokaliseerd met behulp van een gamma probe en een magnetometer prototype I. Skin lokalisatie met magnetometer prototype I en de gamma-probe waren identiek. Van 9 patiënten werden in totaal 19 schildwachtklieren verwijderd. Intra-operatieve lokalisatie met behulp van de gecombineerde techniek was succesvol in het opsporen van 19/19 (100%) klieren. Met alleen de magnetometer was de detectierate ook 19/19 (100%). Nadat de schildwachtklieren door de chirurg gevonden waren konden de meeste schildwachtklieren gemakkelijk herkend worden door de zwarte kleur (een gevolg van de SPIO depositie).

Na de pilot-studie werden een aantal problemen geïdentificeerd, waaronder de storende invloed van grote metalen voorwerpen, de vorm van de probe en de stabiliteit van het magnetisch veld. Deze problemen werden verholpen en een tweede prototype werd ontwikkeld (prototype II). De Chief Investigator, inmiddels werkzaam in Guy's Hospital, rekruteerde 43 patiënten voor in de fase I / II trial. De algemene ex-vivo SentiMAG schildwachtklie detectierate bedroeg 86% (37/43 patiënten) en was hoger bij patiënten waarbij SPIO meer dan 1 uur voor de ingreep was geïnjecteerd (93%, 14/15). Gegevens over de performance van de CE-gemarkeerde SentiMag prototype I en prototype II waren vergelijkbaar en deze gegevens werden opgenomen in de aanvraag voor

CE-goedkeuring. De eerste schildwachtlier biopsie met de CE-gemarkeerde SentiMag werd met succes uitgevoerd op 6 december 2010. Naar aanleiding van de fase I/II trial werd een METC aanvraag ingediend om goedkeuring te krijgen voor een fase II klinische studie met 130 patiënten in Guy's Hospital. Deze aanvraag is al goedgekeurd.

Doel van het onderzoek

Het voornaamste doel van de studie is om te bepalen of de detectierate van de nieuwe techniek (magnetic tracer en magnetometer) vergelijkbaar is met de detectierate van de gebruikelijke techniek (patent blauw en radioisotoop; of alleen radioisotoop)

Het primaire doel van de pre-operatieve MRI scan van de axilla is om de schildwachtklieren te localiseren. Het secundaire doel van de pre-operatieve en de ex-vivo MRI scan is om te bepalen of een MRI scan van de oksel gebruikt kan worden als betrouwbare, niet-invasieve methode om lymfklieren metastasen in borstkanker patiënten te identificeren.

Onderzoeksopzet

De SentiMAG Multicenter Studie is een fase II studie om te bepalen of een nieuwe techniek voor schildwachtlier detectie gelijkwaardig is aan de bestaande techniek. De studie is een internationale multicenter studie die in eerste instantie in 6 centra zal worden uitgevoerd (5 centra in de UK en 1 in Nederland - MST, Enschede). Aangezien het MST voor Nederland het enige ziekenhuis is waar de trial zal worden uitgevoerd dienen wij de trial in als een monocenter studie.

De studie wordt gecoördineerd door de Chief Investigator, Dr Michael Douek, vanuit King's College London (Guy's Hospital) . In de Multicenter studie zullen in totaal 176 patiënten worden geïncludeerd (uitgaande van 10% drop-out). Elk deelnemend ziekenhuis wordt verzocht 30 patiënten te includeren. De Multicenter studie wordt gesloten als er 160 volledige datasets zijn verkregen.

Patiënten krijgen een radio-isotoop injectie en een subcutane injectie met 2 ml Sienna+. De Sienna+ injectie kan worden gegeven tot dertig minuten voor de operatie. In de centra die deelnemen aan het MRI-subprotocol, zullen patiënten een pre-operatieve MRI-scan van de oksel ondergaan voor en na injectie van Sienna+. De pre-operatieve MRI-scan zal ook in het MST worden uitgevoerd. De kosten hiervoor worden volledig gedekt door de Universiteit Twente.

Intra-operatief krijgen de patiënten een intradermale injectie van patent blauw (Guerbet, Parijs). Alle klieren die met behulp van de gamma-probe of SentiMag gevonden worden, worden weggehaald. Klieren die blauw of zwart gekleurd zijn worden ook weggenomen. In de centra's die beschikking hebben over een

hoge-resolutie MRI scanner (9.4T of hoger) zal een ex-vivo MRI scan van de weggenomen klieren worden gemaakt. In Enschede zal de ex-vivo MRI scan worden gedaan op de hoge resolutie scanner op de Universiteit van Twente (UT). Tevens zal op de UT van elke weggenomen klier de hoeveelheid ijzer bepaald worden met behulp van een kwantitatieve magnetometer.

Alle weggenomen lymfeklieren zullen histopathologisch worden beoordeeld in het pathologie lab. De histopathologische bevindingen worden vervolgens gerelateerd aan de schildwachtklier detectierate van de nieuwe techniek en de bestaande techniek.

Follow-up zal tussen 7-14 dagen na de operatie plaatsvinden. Het doel van deze post-operatieve follow-up is om te beoordelen of verkleuring van de huid is opgetreden als gevolg van patent blauw en/of Sienna+ injectie. Tevens zal gekeken worden of andere bijwerkingen zijn opgetreden. Als verkleuring van de huid aanwezig is zullen foto's genomen worden. Verdere follow-up zal 3 maanden en 1 jaar na de operatie plaatsvinden. Hierna zal follow-up plaatsvinden in overeenstemming met het huidige, lokale beleid, voor een periode van 5 jaar na de operatie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Voorafgaand aan de operatie zal een MRI-scan van de oksel worden gemaakt. De scan duurt in totaal ongeveer 60 minuten. Wanneer de patient gepositioneerd is in de scanner zal een eerste scan worden uitgevoerd. Na de eerste scan wordt 2 ml Sienna+ subcutaan, peri-areolair geïnjecteerd. Vervolgens wordt een tweede scan uitgevoerd. Het kan zo zijn dat er een extra scan moet worden gemaakt na 2 uur of 24 uur; hiervoor is geen extra Sienna+ injectie nodig. De operatie zal worden uitgevoerd zoals reeds gepland door de chirurg. Als aanvulling op de normale patent blauw en radio-isotoop injectie wordt 2ml Sienna+ subcutaan, peri-areolair geïnjecteerd. Deze Sienna+ injectie is niet nodig indien de operatie plaatsvindt binnen 24 uur na de MRI scan. Tijdens de operatie worden de klieren gedetecteerd met de normale detector (gamma-probe), de magnetometer (SentiMag) en visueel (blauw en zwart-bruine kleur). De gedetecteerde klieren worden uitgesneden en vervolgens meegenomen naar de Universiteit van Twente. Daar wordt een ex-vivo hoge resolutie MRI scan van de klieren gemaakt en zal elke klier met een kwantitatieve magnetometer worden gemeten (dit om de hoeveelheid ijzer in de klier te bepalen). Ex-vivo betekent dat de klieren op het moment van scannen niet meer in het lichaam zijn; de patiënt is dus niet betrokken bij deze procedure. Na de ex-vivo MRI scan en de meting met de magnetometer worden de lymfeklieren als onderdeel van de gebruikelijke procedure naar het pathologie laboratorium gestuurd voor analyse. De pathologische analyse is dus geen extra procedure die onderdeel uitmaakt van de studie.

Inschatting van belasting en risico

Zoals reeds vermeld in sectie E9 is er een kans op het ontstaan van huidverkleuring (tatoeage) na de injectie van Sienna+. Echter, huidverkleuring

is met name een probleem bij het gebruik van de patent blauwe kleurstof en niet bij het gebruik van een magnetische tracer. In eerdere studies (paragraaf 1.3 en 1.4 in het protocol) hebben we gebruik gemaakt van een magnetisch tracer die vergelijkbaar is met Sienna+, genaamd Endorem. Injectie van Endorem resulteerde in een minimale verkleuring van de huid in slechts 6 van de 51 patiënten.

Een ander potentieel risico is het ontwikkelen van bijwerkingen, zoals overgevoelighedsreacties (huiduitslag, jeuk, en duizeligheid), na injectie van Sienna+. Echter, patiënten die een intraveneuze injectie kregen met Resovist (een magnetische tracer die sterk overeenkomt met Sienna+) in een aanzienlijk hogere dosis toonde slechts in 1% van de gevallen bijwerkingen. In deze studie is de kans voor het ontwikkelen van bijwerkingen aanzienlijk lager, aangezien Sienna+ lokaal wordt geïnjecteerd in een aanzienlijk lagere dosis. Tevens zal een groot deel van de tracer operatief worden verwijderd op het moment dat de klieren worden weggesneden.

Sienna + is getest en beoordeeld zoals gespecificeerd in EN 10993-1:2009 op basis van de opgegeven plaats van injectie. Sienna+ toonde geen ernstige reactie na de injectie.

De verkregen CE-markering van Sienna + is een bewijs dat er, naast de kans op huidverkleuring (tattooing), geen extra risico's voor de deelnemers zijn.

Contactpersonen

Publiek

King's College London

King's College London, Hodgkin Building, Guy's Campus Room 1.8
London SE1 1UL
GB

Wetenschappelijk

King's College London

King's College London, Hodgkin Building, Guy's Campus Room 1.8
London SE1 1UL
GB

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)

Patienten met borstkanker die een schildwachtklier biopsie moeten ondergaan. De patienten moeten klinisch en radiologisch negatieve klieren hebben. Radiologisch negatief houdt in dat de pre-operatieve ultrasound bevindingen negatief zijn of dat er geen conclusie uit de bevindingen kan worden getrokken. Tevens moeten de Fine Needle Aspiration (FNA) bevindingen en/of biopsie bevindingen benigne zijn.;Patienten moeten minstens 12 maanden beschikbaar zijn voor follow-up

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Intolerantie of overgevoeligheid voor ijzer of voor dextran verbindingen;Patienten die geen radioisotopen kunnen krijgen. ;Ijzerstapelingsziekte ;Een pacemaker of een ander apparaat dat is geïmplementeerd in de borstholte ;Intolerantie of overgevoeligheid voor patentblauw (dit exclusie criterium geldt alleen voor centra waar patentblauw standaard gebruikt wordt);Exclusie criteria MRI-subprotocol;De aanwezigheid van een elektronisch, magnetisch of mechanisch apparaat in het lichaam(bijvoorbeeld een cardioverter defibrillator, pacemaker, etc.) ;Metalen spinters in het oog ;Ferromagnetische clips in het centrale zenuwstelsel;Claustrofobie

Onderzoekopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	03-05-2012
Aantal proefpersonen:	75
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam:	Sienna+ and SentiMag
Registratie:	Geregistreerd voor gebruik zoals toegepast in onderzoek

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-04-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Twente (Enschede)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-08-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Twente (Enschede)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-09-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Twente (Enschede)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-01-2014
Soort:	Amendement

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	NL39018.044.11