

Onderzoek van endometriumweefsel verkregen mbv vaginale tampons, in het kader van gynaecologische screening bij vrouwen met het Lynch syndroom

Gepubliceerd: 06-10-2016 Laatste bijgewerkt: 16-04-2024

Tijdens deze feasibility studie zal worden beoordeeld of verkrijgen van endometriumcellen met behulp van een tampon mogelijk is bij vrouwen met het Lynch syndroom of eerste graads verwanten met 50% kans op het Lynch syndroom die jaarlijks worden...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Baarmoeder-, bekken- en ligamentum-latumaafwijkingen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON43351

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Endometriumweefsel onderzoek met tampons bij vrouwen met het Lynch syndroom

Aandoening

- Baarmoeder-, bekken- en ligamentum-latumaafwijkingen

Synoniemen aandoening

baarmoederslijmvlies kanker, endometriumcarcinoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Endometrium sampling, Lynch syndroom, Screening, Tampon

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire uitkomst maten:

1. De mate van beoordeelbaarheid van de verkregen cellen in de tampons;
 - a. Is er voldoende materiaal aanwezig om te kunnen analyseren?
 - b. Zijn de cellen van voldoende kwaliteit om beoordeeld te kunnen worden?
2. Is aantal en kwaliteit van de cellen voldoende om een uitspraak te kunnen doen of het endometrium normaal/abnormaal is?
3. Is de diagnose op tamponmateriaal vergelijkbaar als op materiaal verkregen mbv pipelle voor elke patiënte
4. Is er mogelijkheid tot het verrichten van immunohistochemische kleuringen in materiaal verkregen met de tampons?
5. De mate van pijnlijkheid van het tampon onderzoek, gemeten met de VAS score direct na verwijdering van de tampon. Dit zal worden vergeleken met hun eigen VAS score direct na het verrichten van de endometrium sampling
6. De mate van belasting van het tampononderzoek, zou men bereid zijn om dit tampononderzoek opnieuw te ondergaan en is er een preferentie boven endometrium sampling?

Secundaire uitkomstmaten

Niet van toepassing

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

A: Achtergrondinformatie

1 Inleiding:

Het endometriumcarcinoom is een van de meest voorkomende vormen van kanker bij vrouwen in Westerse landen. In Nederland wordt endometriumcarcinoom gediagnosticeerd bij 1900 vrouwen per jaar en ongeveer 400 vrouwen overlijden aan hieraan. Postmenopauzaal bloedverlies is een vroeg symptoom van de ziekte en 75% van de vrouwen wordt gediagnosticeerd met de ziekte in een vroeg stadium. Risicofactoren zijn adipositas, hoge leeftijd, late menopauze, nullipariteit, exogene oestrogeen suppletie en gebruik van tamoxifen.(1) Het endometriumcarcinoom kan ook voorkomen als onderdeel van het Lynch syndroom, eerder ook wel het Hereditair Non-Polyposis Colorectaal Carcinoom (HNPCC) syndroom genoemd.

2 Endometriumcarcinoom bij het Lynch syndroom

Het Lynch syndroom is een autosomaal dominant overervende aandoening die predisponeert voor een vroegtijdige ontwikkeling van coloncarcinoom en bij vrouwen endometriumcarcinoom en tevens een aantal andere maligniteiten zoals ovarium-, maag, dunne darm, pancreas, nier-, urether, hersenen en talgklieradenoom(carcinoom) of keratoacanthoom en galwegtumoren. (2) Patiënten met het Lynch syndroom hebben een mutatie in een DNA mismatch repair gen. Dit houdt in dat wanneer het andere allel van het gen gemuteerd raakt DNA schade niet meer hersteld wordt. Hierdoor ontstaat een opeenstapeling van afwijkingen in het DNA. Dit treedt op in kleine, repetitieve stukjes van het DNA (microsatelieten) en wordt microsateliet instabiliteit genoemd. (MSI). Indien patiënten voldoen aan de gereviseerde Bethesda criteria, (zie hieronder), bestaat er een verdenking op het Lynch syndroom en komen zij indien gewenst in aanmerking voor genetisch onderzoek en periodieke screening. (3)

Gereviseerde Bethesda criteria:

Indien er voldaan wordt aan een van deze criteria bestaat er een verdenking op het Lynch syndroom en is er een indicatie voor moleculair genetisch onderzoek van de tumor:

- Patiënt met coloncarcinoom < 50 jaar.
- Patiënt met synchrone of metachrone Lynch syndroom geassocieerde kanker, ongeacht de leeftijd.*
- Patiënt met een coloncarcinoom met MSI geassocieerde pathologie < 60 jaar. MSI geassocieerde pathologie is de aanwezigheid van tumor infiltrerende leucocyten, een zegelring differentiatie of een medullair groeipatroon.
- Patiënt met coloncarcinoom en een eerste graads familielid met een Lynch syndroom geassocieerde tumor*, een van beide gediagnosticeerd < 50 jaar.

- Patiënt met coloncarcinoom met twee of meer eerste of tweede graads familieleden met een Lynch syndroom geassocieerde tumor, ongeacht de leeftijd.

* Of kanker van het endometrium, maag, dunne darm, pancreas, galwegen, ureter, urethra, ovarium, hersenen en talgklieradenoom(carcinoom) of keratoacanthoom.

Met behulp van de gereviseerde Bethesda criteria wordt eerst moleculair onderzoek verricht en indien de tumor micro satelliet instabiliteit bezit is er sterke verdenking op het Lynch syndroom en wordt genetische diagnostiek ingezet. (3-5)

Er zijn afwijkingen in verschillende genen die leiden tot het Lynch syndroom, namelijk in het MSH2 (gelegen op chromosoom 2), MLH1 (gelegen op chromosoom 3), MSH6 (gelegen op chromosoom 2), en zelden PMS2 gen (gelegen op chromosoom 7). Mutaties in MLH1 en MSH2 dragen bij aan 90% van alle gediagnosticeerde genafwijkingen. Genetische data over MSH6 en PMS2 zijn beperkt. (3,5-7) Het lifetime risico op endometriumcarcinoom is bij het Lynch syndroom 15-55% afhankelijk van het type genmutatie. (8) De gemiddelde leeftijd waarop een endometriumcarcinoom bij het Lynch syndroom ontstaat is 50-55 jaar. (8) Dit is ongeveer 10 jaar eerder dan de gemiddelde leeftijd van het ontstaan van endometriumcarcinoom in de algehele populatie. Bij 75% van de patiënten met het Lynch syndroom wordt een endometriumcarcinoom in een vroeg stadium gediagnosticeerd. De vijfjaars overleving van endometriumcarcinoom bij het Lynch syndroom is 88%. Dit is vergelijkbaar met de overleving aan endometriumcarcinoom in de algehele populatie. (9-11)

3 Screening bij familieleden met Lynch syndroom

De screening ter preventie van overlijden aan endometriumcarcinoom lijkt zinvol. (2,12) Vrouwen met het Lynch syndroom ontwikkelen gemiddeld een carcinoom rond 50- 55 jaar, maar in 40-80% van de gevallen al voordat zij postmenopauzaal zijn. (2,13-16) Symptomen als irregulier bloedverlies worden bij hen dan ook niet altijd herkend als een symptoom van endometriumcarcinoom, maar wordt vaak toegeschreven aan de perimenopauze: perimenopauzaal irregulier bloedverlies. Daardoor kan een vroeg-signaal (abnormaal bloedverlies) gemist worden.

Bij vrouwen met het Lynch syndroom is screening zinvol om de volgende redenen: (2,17-19)

A: Ze hebben een verhoogd risico op endometriumcarcinoom

B: Er is een goed detecteerbaar voorstadium en vroegstadium van endometriumcarcinoom

C: Er zijn effectieve screeningsmethoden beschikbaar

D: Er is een goede behandeling mogelijk

Doormiddel van screening is men in staat om de afwijking vroegtijdig op te sporen. Op dit moment wordt periodiek onderzoek geadviseerd vanaf 35-40 jaar (1 keer per 1-2 jaar) door middel van transvaginale echo met beoordeling van de endometriumdikte (2-3,15,20) en een standaard endometrium sampling. (8,21)

4. Waarom screening dmv endometrium sampling?

Bij het verrichten van een transvaginale echo (TVE) wordt de endometriumdikte beoordeeld (in mm). Het afkappunt tijdens screening bij postmenopauzale vrouwen met het Lynch syndroom was enkele jaren geleden ≤ 4 mm. (16) Er is geen duidelijk afkappunt bij premenopauzale vrouwen, hoewel 12 mm in de literatuur wordt beschreven als waarde waarboven de kans op maligniteit toeneemt. (16). Indien vrouwen klachten hadden van onregelmatig bloedverlies of een endometriumdikte hadden boven deze waarden werd een endometrium sampling verricht. (16) Tijdens een endometrium sampling wordt zonder verdoving een dunne catheter opgevoerd door het cervicale kanaal en wordt endometriumweefsel verkregen wat histologisch beoordeeld kan worden op de verdenking op aanwezigheid van hyperplasie, (complexe) atypie of een carcinoom. Wanneer de catheter door de endocervix wordt opgevoerd wordt dit door vrouwen als pijnlijk ervaren. De sensitiviteit van endometrium sampling op het diagnosticeren van een endometriumcarcinoom is 88-98% met een specificiteit van 98-100% (21-23) Ook kan op het weefsel dat wordt verkregen met de endometrium sampling immuunhistochemische kleuringen worden verricht, waarmee verlies van MLH1-, MSH2-, MSH6- of PMS2-eiwitten worden aangetoond. Uit meerdere studies (2,5,16,24) is gebleken dat het screenen op endometriumcarcinoom met een endometrium sampling een toegevoegde waarde blijkt te hebben ten opzichte van screening met alleen een transvaginale echo bij het opsporen van (pre) maligniteiten van het endometrium bij vrouwen met het Lynch syndroom. Als screeningsmethode bij vrouwen met Lynch syndroom wordt nu geadviseerd om jaarlijks transvaginaal echo onderzoek te laten verrichten vanaf 35-40 jaar ter beoordeling van het endometrium en tevens standaard een endometrium sampling te verrichten.

5. Pijnlijkheid van endometriumsampling

Het nadeel van het verrichten van een endometrium sampling is dat het een invasieve procedure is die door de meeste vrouwen als matig tot zeer pijnlijk wordt ervaren, met een gemiddelde pijnscore van 5 (range 1-10). (25) In de groep vrouwen met Lynch syndroom die in het UMCG jaarlijks wordt gescreend besloot, gedurende de periode van 2011-2015, 20% van de vrouwen om wegens pijn af te zien van verdere endometriumsampling. Tweederde van hen koos voor preventieve chirurgie o.a. wegens pijn tijdens de screening. De rest zag af van verdere endometriumsampling en koos voor uitsluitend jaarlijkse transvaginale echo. (25)

6. Screening met tampons

Omdat periodieke screening bij vrouwen met het Lynch syndroom met endometriumsampling toegevoegde waarde heeft bij de vroegdetectie, maar vaak als pijnlijk wordt ervaren, zijn we op zoek naar een alternatieve methode om endometriumcellen te verkrijgen. Het uitgangspunt is dat de methode dezelfde hoge mate van sensitiviteit en specificiteit heeft als screening met endometriumsampling, maar minder pijnlijk en belastend is.

Uit literatuur blijkt dat endometriumcarcinoom is te diagnosticeren mbv vaginaal secreet verkregen mbv tampons. (26-31) Dit werd voor het eerst

beschreven door Brunschwig en Papanicolaou in 1954 toen er cellen werd verkregen uit de vaginatop met behulp van tampons. (26-27) In 2004 rapporteerden Fiegl et al. over een tamponstudie bij 15 patiënten met een endometriumcarcinoom en 109 patiënten zonder endometriumcarcinoom. Zij concludeerden dat de sensitiviteit en specificiteit om patiënten te diagnosticeren met een endometriumcarcinoom mbv een tampon was 100% respectievelijk 97%. (30)

In the studie van Bakkum-Gamez et al. werden 38 vrouwen met een endometriumcarcinoom en 28 vrouwen die een uterus extirpatie ondergingen voor goedaardige aandoeningen geïnccludeerd. De resultaten verkregen met een endometrium sampling en met cellen verkregen mbv tampons waren vergelijkbaar. (31) Onderzoek van endometrium mbv tampons in het kader van screening bij vrouwen met het Lynch syndroom is niet eerder beschreven in de literatuur.

Doel van het onderzoek

Tijdens deze feasibility studie zal worden beoordeeld of verkrijgen van endometriumcellen met behulp van een tampon mogelijk is bij vrouwen met het Lynch syndroom of eerste graads verwanten met 50% kans op het Lynch syndroom die jaarlijks worden gescreend in het Universitair Medisch Centrum Groningen. Er zal beoordeeld worden of er voldoende representatief materiaal verkregen wordt en of het materiaal goed te beoordelen is. Tevens zal getracht worden om immunohistochemische kleuringen te verrichten op het materiaal om expressie van MLH1-, MSH2-, MSH6- of PMS2-eiwitten te analyseren. De uitkomsten hiervan zullen vergeleken worden met de uitkomst van de standaard endometriumsampling mbv een pipelle. Tevens zal worden beoordeeld worden hoe deze nieuwe screeningsmethode beleefd wordt, in vergelijking met de standaard procedure, met name wat betreft pijnscore en belasting.

Onderzoekopzet

De volgende inclusiecriteria zullen gehanteerd worden:

- Alle vrouwen met een uterus
- Zij zijn draagster van het Lynch syndroom of eerste graads verwanten met 50% kans op dragerschap en zijn tenminste 30 jaar
- Zij worden jaarlijks gynaecologisch gescreend op de poli familiale tumoren in het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG).

Proces van data verzameling

Alle patiënten die aan deze criteria voldoen zullen schriftelijke informatie over het onderzoek toegezonden krijgen. Indien zij mee willen doen kunnen ze het toestemmingsverklaringsformulier retourneren naar de onderzoeker. Nadien zal een standaard formaat tampon (merk OB, maat: normaal) opgestuurd worden. Twee-vier uur voorafgaand aan het polibezzoek zullen de vrouwen thuis zelf de tampon vaginaal inbrengen. Deze zal 2- 4 uur in situ worden gelaten, wat de

meest optimale tijdsduur lijkt. Indien een tampon langer in situ wordt gelaten treedt er meer celdegeneratie op wat de beoordeling van de cellen lastiger maakt. (29) Vrouwen mogen na het inbrengen van de tampon niet meer douchen of in bad. Ze mogen op dat moment niet menstrueren en het tijdstip van de cyclus zal worden bijgehouden bij de onderzoeksgegevens op de poli. Voorafgaand aan het polibezoek zal de onderzoeker eveneens de toestemmingsverklaring voor het onderzoek tekenen. Tijdens het polibezoek zal de tampon door de vrouw zelf verwijderd worden en overhandigd aan de arts, die de tampon tenminste 10 keer in fixatievloeistof (formaldehyde 4%) doopt en nadien wordt de fixatievloeistof met endometriumcellen opgestuurd naar de afdeling pathologie voor analyse. Na het verwijderen van de tampon zal aan elke vrouw worden gevraagd in hoeverre ze dit onderzoek met de tampons pijnlijk en/of belastend vond. Dit zal worden geanalyseerd met de Visual Analogue Scale (VAS score, range 0-10) voor pijn en discomfort. Zij zullen worden geïnstrueerd de VAS score aan te geven met een VAS score meetlat voor pijn, (0 is geen pijn, 10 is de ergste pijn die men ooit heeft gehad) respectievelijk ongemak (0 is geen ongemak, 10 is maximaal ongemak).

Nadien krijgen alle vrouwen het standaard gynaecologisch screeningsonderzoek bestaande uit een transvaginale echo en een standaard endometrium sampling. Na afloop van de endometrium sampling zal opnieuw naar de mate van pijn en ongemak van dit onderzoek middels de VAS score gevraagd worden (VAS 0-10).

Analyse van het verkregen materiaal

Het verkregen materiaal mbv de tampons zal door 2 pathologen blind worden beoordeeld en nadien vergeleken. Dit materiaal zal worden beoordeeld op beoordeelbaarheid van endometrium en op (pre)maligne kenmerken en er zal getracht worden om immunohistochemische kleuringen te verrichten.

Het verkregen histologisch materiaal bij endometrium sampling zal eveneens door 2 pathologen beoordeeld en nadien vergeleken worden op beoordeelbaarheid en op (pre)maligne kenmerken zoals simpele hyperplasie, complexe atypische hyperplasie, atypie of een endometriumcarcinoom en er zal immunohistochemische onderzoek verricht worden op expressie van MLH1, MSH2, MSH6 of PMS2 genen. Het materiaal zal vervolgens worden opgeslagen volgens de standaard procedure.

Inschatting van belasting en risico

We verwachten geen extra risico's voor de proefpersonen met de analyse van endometrium cellen verkregen met de tampons. De mate van belasting voor de proefpersonen is gering. Ze hoeven slechts voorafgaand aan een al gepland screeningsbezoek op de poli een tampon thuis in te brengen. Deze wordt op de poli verwijderd en opgestuurd tijdens het screeningsbezoek. Tevens moet 2 keer een VAS score worden aangegeven na verwijdering van de tampon en na het reguliere onderzoek met de standaard endometriumsampling. Zij moeten enkele aanvullende vragen beantwoorden tijdens het polibezoek.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9713 GZ
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9713 GZ
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 die draagster zijn van het Lynch syndroom of eerste graads verwante met 50% risico op het Lynch syndroom die in aanmerking komen voor jaarlijks gynaecologische screening naar endometriumafwijkingen vanaf 30-35 jarige leeftijd.

Vrouwen met een uterus

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Vrouwen die geen draagster zijn van het Lynch syndroom of geen eerste graads verwante met 50% kans op het Lynch syndroom

Vrouwen die geen uterus meer hebben

Vrouwen met het Lynch syndroom onder de 30 jaar

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Preventie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 17-01-2017

Aantal proefpersonen: 25

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-10-2016

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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	NL57129.042.16