

Detectie en stadiering van schildwachtklieren bij vroeg-stadium mondholtekanker met behulp van superparamagnetische ijzeroxide nanopartikels

Gepubliceerd: 22-08-2022 Laatste bijgewerkt: 18-01-2025

Preoperatieve beeldvorming met MRI na injecties van superparamagnetische ijzeroxide nanopartikels (SPIO) rondom de tumor kan een oplossing bieden. Door de hogere resolutie van MRI in vergelijking met conventionele lymfoscintigrafie en SPECT-CT kan...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Metastasen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON51639

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MAGNETICS

Aandoening

- Metastasen
- Hoofd en nek therapeutische verrichtingen

Synoniemen aandoening

mondholtekanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: KWF Kankerbestrijding 14109

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Ijzeroxide nanopartikels, Mondholtekanker, MRI, Schildwachtklierbiopsie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire studieparameter is de diagnostische accuratesse, in termen van sensitiviteit en negatief voorspellende waarde, van een volledige magnetische schildwachtklierprocedure (SPIO peritumorale injecties, pre-operatieve SPIO-verrijkte MRI en lymfeklierextirpatie met behulp van een magnetometer) en de extra waarde van de magnetische schildwachtklierprocedure ten opzichte van de radioactieve (conventionele) schildwachtklierprocedure. Resultaten van de volledige magnetische schildwachtklierprocedure zullen geëvalueerd en vergeleken worden met de referentiestandaard, d.w.z. histopathologisch onderzoek van de schildwachtklieren en complementaire halsklier dissectie specimens en 12 maanden follow-up.

Vals-negatieve uitkomsten van geïnccludeerde patiënten zullen worden gescoord.

Vals-negatieve percentages (vals-negatief/(vals-negatief + waar-positief)) na elke schildwachtklierprocedure techniek en de combinatie zullen berekend en in percentages weergegeven worden. Als een positieve schildwachtklier door een van de technieken wordt gemist (maar door de andere techniek wordt afgebeeld), wordt deze schildwachtklier als vals-negatief voor deze techniek beschouwd. Met

behulp van de fout-negatieve percentages zullen de sensitiviteit (waar-positief/(waar-positief + fout-negatief)) en negatief voorspellende waarde (waar-negatief/(waar-negatief + fout-negatief)) worden berekend voor elke techniek afzonderlijk en voor de combinatie.

Secundaire uitkomstmaten

Detectiepercentage (in %) van schildwachtklieren met SPIO-verrijkte MR-lymfoscintigrafie in vergelijking met conventionele lymfoscintigrafie met ^{99m}Tc-nanocolloïd met histopathologie als referentiestandaard, en follow-up over 12 maanden.

Het aantal geïdentificeerde schildwachtklieren voor elke proefpersoon zal worden geregistreerd, en samenvattende statistieken (gemiddelde, mediaan, standaardafwijking, minimum en maximum) over het aantal schildwachtklieren zullen worden weergegeven.

De histopathologische status van de schildwachtklieren zal per proefpersoon worden beoordeeld. Het aantal en het percentage proefpersonen met ten minste één histopathologisch positieve schildwachtklieren zal worden berekend.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De schildwachtklierprocedure is een diagnostische procedure die bij een aantal maligniteiten wordt toegepast, waaronder vroeg-stadium (cT1-2N0) mondholtekanker. De schildwachtklierprocedure gaat ervan uit dat de tumor eerst naar één of een aantal lymfeklieren uitzaait, voordat het verder uitzaait naar

de opeenvolgende lymfeklieren. Deze eerste lymfeklieren, de schildwachtklieren, hebben daarom het hoogste risico op het bevatten van eventuele uitzaaiingen en reflecteren zodoende de status van de rest van het lymfeklierpakket. Wanneer rondom de tumor een radioactieve vloeistof (een [^{99m}Tc]-gelabelde radiotracer) wordt ingespoten, zal deze vloeistof via de lymfebanen eerst naar de schildwachtklier(en) gaan.

Vervolgens kunnen deze schildwachtklier(en) in beeld gebracht worden met een serie scans: lymfoscintigrafie en SPECT-CT. Tot slot wordt de schildwachtklier(en) operatief opgezocht en verwijderd, met behulp van een zogeheten gammaprobe, waarna deze ingestuurd worden voor pathologisch onderzoek. Bevat de schildwachtklier(en) uitzaaiingen, dan is een complementerende behandeling van het lymfeklierpakket nodig (operatie of radiotherapie). Is de schildwachtklier(en) negatief voor uitzaaiingen, dan volstaat een afwachtend beleid.

Een beruchte limitatie van deze standaard schildwachtklierprocedure doet zich voor in situaties waarbij schildwachtklier(en) dichtbij de tumor liggen. Door de beperkte resolutie van lymfoscintigrafie en SPECT-CT, kan het radioactieve signaal van de injectieplaats het radioactieve signaal van nabijgelegen schildwachtklier(en) overschaduwen. Dit zogeheten **shine through** fenomeen is met name aanwezig bij mondbodemtumoren met dientengevolge een lagere accuratesse voor de schildwachtklierprocedure bij mondbodemtumoren (sensitiviteit 63%; negatief voorspellende waarde (NPW) 90%) vergeleken met andere mondholtetumoren (sensitiviteit 86%; NPW 95%).

Een lagere accuratesse voor detectie van schildwachtklieren kan resulteren in het achterlaten van occulte lymfeklieruitzaaiingen, door onterecht de hals als negatief voor uitzaaiingen te stadiëren. Deze achtergelaten occulte lymfeklieruitzaaiingen zullen zich onvermijdelijk ontwikkelen tot klinisch manifeste lymfeklieruitzaaiingen, met een uitgebreidere behandeling en een slechtere oncologische prognose tot gevolg.

Doel van het onderzoek

Preoperatieve beeldvorming met MRI na injecties van superparamagnetische ijzeroxide nanopartikels (SPIO) rondom de tumor kan een oplossing bieden. Door de hogere resolutie van MRI in vergelijking met conventionele lymfoscintigrafie en SPECT-CT kan het **shine through** fenomeen gereduceerd en de anatomische lokalisatie van schildwachtklieren verbeterd worden. Het is misschien zelfs mogelijk de aanwezigheid van uitzaaiingen in de schildwachtklieren te detecteren op basis van evaluatie van de MRI signaalintensiteit in de klieren.

Zodoende kunnen

de schildwachtklieren mogelijk met een hogere accuratesse geïdentificeerd en mogelijk zelfs reeds zonder lymfeklierextirpatie gestadieerd worden. Ook heeft de magnetometer bij het vinden van schildwachtklieren met SPIO waarschijnlijk minder last van **shine through** fenomeen dan een gammaprobe bij het vinden van radioactieve schildwachtklieren.

Onderzoeksopzet

Het betreft een prospectieve multicenter cohortstudie, waarin totaal zullen 82 patiënten met vroeg-stadium mondholttekanker, die gepland staan voor chirurgische tumorresectie en schildwachtklieprocedure, een complete magnetische schildwachtklieprocedure ondergaan. Daarnaast zal als additionele studie in één centrum bij 20 additionele patiënten bekeken worden of de lokale injectie van minimale hoeveelheden ijzeroxide partikels het mogelijk maakt om met MRI niet alleen de schildwachtklie op te sporen, maar deze ook middels enkel op basis van SPIO-distributie op MRI te beoordelen op de aanwezigheid van uitzaaingen. Voor detectie met de magnetometer is meer SPIO nodig dan voor het onderzoeken van de SPIO-distributie in een schildwachtklie met MRI. Deelnemers zullen zowel conventionele lymfoscintigrafie en SPECT-CT na peritumorale injecties van [99mTc]-nanocolloid als MRI na peritumorale injecties van SPIO ondergaan. Gepaarde beelden van beide scans zullen geëvalueerd worden met betrekking tot overeenkomsten van de locatie van afgebeelde schildwachtklieren en het aantal schildwachtklieren. Resultaten van de volledig magnetische schildwachtklieprocedure worden geëvalueerd en vergeleken met de referentiestandaard, te weten pathologische onderzoek van zowel alle verwijderde schildwachtklieren als van een eventuele complementerende operatie van het lymfeklierpakket en 12 maanden follow-up.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De onderzoekspopulatie krijgt peritumorale injecties met superparamagnetische ijzeroxide nanopartikels (SPIO) en nadien zal een pre-operatieve MRI scan worden vervaardigd om de schildwachtklieren te lokaliseren. Deze pre-operatieve scan zal op de dag van de operatie of de dag voor de operatie plaatsvinden. Eerst zal de lymfklierextirpatie worden uitgevoerd met de magnetometer (Sentimag). Nadien zal de operatie verder volgens standaard protocol verlopen.

Inschatting van belasting en risico

De patiënten zullen aanvullende peritumorale injecties (d.w.z. SPIO 0,4 ml) en MRI-lymfografie ondergaan met een geschatte duur van 30 minuten. Behalve irritatie of pijn ter plaatse van de injectieplaats treden bijwerkingen na injectie van SPIO zelden op. Bovendien is er veel ervaring met het gebruik van SPIO bij borstkanker. Er zijn geen interacties tussen 99mTc-gelabelde radiotracers en SPIO bekend die schadelijk kunnen zijn voor de patiënt. Magnetische schildwachtklieprocedure kan resulteren in het oogsten van extra schildwachtklieren, die niet worden gedetecteerd door conventionele radioactieve schildwachtklieprocedure. Extirpatie van extra schildwachtklieren, die voornamelijk dicht bij de injectieplaats verwacht worden (over het algemeen in niveau I van de hals), kan complicaties hebben, maar zijn zeldzaam bij deze procedure. Schildwachtklieren die door conventionele lymfoscintigrafie en SPECT-CT kunnen worden gemist (vals-negatief

resultaat), biedt echter een betere stadiëring van de hals. Het niet detecteren van occulte lymfekliermetastasen, vooral als dit therapeutische consequenties heeft in het kader van de schildwachtklierprocedure, zal onvermijdelijk leiden tot klinische manifestatie van de ziekte, met als gevolg een uitgebreidere behandeling (vaker gewijzigde radicale halsklier dissectie en adjuvante radiotherapie) en een slechtere oncologische prognose. Een korte verlenging van de operatiekamertijd wordt verwacht, maar de operatierisico's zijn praktisch niet verhoogd. Daarom concluderen wij dat het risico voor deze studie volgens de NFU-richtlijnen verwaarloosbaar is.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584CX
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584CX
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. De patiënt heeft schriftelijke toestemming verstrekt ('informed consent') voordat hij aan het onderzoek deelneemt.
2. De patiënt heeft een diagnose van een primair plaveiselcelcarcinoom van de mondholte, die anatomisch gelokaliseerd is in: mucosale gedeelte van de lip, buccale mucosa, onderste- en bovenste alveolaire kam, retromalair gingiva (trigonum retromolare), mondbodem, palatum durum of mobiele gedeelte van de tong (oraltong), op basis van TNM-stadiering is T1-T2 en T3 (alleen indien T3 is vastgesteld op basis van tumordimensies van > 2 cm en ≤ 4 cm met een invasiediepte van > 10 mm), N0, M0.
3. De klinische negatieve cervicale lymfeklierstatus (cN0) is bevestigd middels CT-scan, MRI-scan, PET/CT-scannen/of echogeleide cytologische punctie binnen 30 dagen voorafgaand aan de schildwachtprocedure.
4. De patiënt is kandidaat voor transorale tumorexcisie en schildwachtprocedure.
5. De patiënt met een eerdere maligniteit in de voorgeschiedenis zijn toegestaan, op voorwaarde dat de patiënt aan beide van de volgende criteria voldoet:
 - a. Patiënt onderging potentieel curatieve therapie voor alle eerdere maligniteiten, waarbij het risico op een recidief als laag wordt beschouwd; en
 - b. Patiënt heeft geen maligniteit gehad in het hoofd-halsgebied in de afgelopen drie jaar waarbij er geen aanwijzingen zijn voor een recidief.
6. De patiënt is 18 jaar of ouder op het moment van toestemming voor deelname.
7. De patiënt heeft de ECOG-status van graad 0 - 2.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. De patiënt heeft een diagnose van plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-halsgebied in een van de volgende anatomische gebieden: niet-mobiele gedeelte van de tong (tongbasis), orofarynx, nasofarynx, hypofarynx en larynx.
2. Bij patiënt is er klinisch of radiologisch bewijs voor regionale lymfekliermetastasen.
3. De patiënt in het verleden een halsklierdissectie heeft doorgemaakt of letsel van de hals heeft doorgemaakt die chirurgische dissectie of radiotherapie van de hals zou uitsluiten.
4. De patiënt is wilsonbekwaam.
5. De patiënt heeft een intolerantie of overgevoelighedsreactie voor ijzer of dextran onderdelen van Magtrace of lidocaïne.
6. De patiënt heeft een ijzerstapelingsziekte.
7. De patiënt heeft een pacemaker of andere implanteerbare devices in de bovenste helft van het lichaam.

8. De patiënt heeft claustrofobie, met als gevolg daarvan geen MR beeldvorming kan ondergaan.
9. De patiënt heeft een contra-indicatie voor MR beeldvorming (bijvoorbeeld implanteerbare devices).
10. De patiënt is zwanger.
11. Deelname leidt tot onaanvaardbare vertraging van de oncologische behandeling.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland

Status: Werving nog niet gestart

(Verwachte) startdatum: 01-07-2022

Aantal proefpersonen: 82

Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam: SentiMag en Magtrace

Registratie: Geregistreerd voor gebruik zoals toegepast in onderzoek

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-08-2022

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-07-2024

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	NL81165.041.22