

Een gerandomiseerde trial waarin een radicale hysterectomie met pelviene lymfadenectomie wordt vergeleken met een gewone hysterectomie bij vrouwen met laag risico en vroeg stadium cervixcarcinoom

Gepubliceerd: 29-10-2013 Laatste bijgewerkt: 19-07-2024

(1) Aantonen dat voor vrouwen met laag risico baarmoederhalskanker een simpele hysterectomie is veilig en geassocieerd met minder morbiditeit dan een radicale hysterectomie (2) Aantonen dat de overleving niet significant verschillend is na een...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Baarmoederhalsaandoeningen (excl. infecties en ontstekingen)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON55443

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

SHAPE-trial

Aandoening

- Baarmoederhalsaandoeningen (excl. infecties en ontstekingen)

Synoniemen aandoening

baarmoederhalskanker, cervixcarcinoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, KWF kankerbestrijding

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: baarmoederhals kanker, conservatieve chirurgie, kwaliteit van leven, radicale chirurgie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Pelvien recidief vrije overleving

Secundaire uitkomstmaten

Behandelings gerelateerde toxiciteit

Extra-pelvien recidief vrije overleving

Overall survival

Detectie ratio poortwachterklier

Percentage postief parametrium, positive snijranden, positieve lymfklieren

Door de patient gerapporteerde uitkomstmaten: kwaliteit van leven en

kosteneffectiviteit en kosten per behandeling / kosten per QALY

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De standaard behandeling voor vroeg-stadium (FIGO 1A2-IIB) baarmoederhalskanker is een radicale hysterectomie met pelviene lymfeadenectomie. Afhankelijk van een aantal prognostische factoren (grootte, invasiediepte, aanwezigheid van lymfe-angio invasie, uitbreiding buiten de cervix, lymfekliermetastasen) is aanvullende radiotherapie of chemoradiatie geïndiceerd. De effectiviteit van deze behandeling is goed: overall survival stadium Ib1 bijvoorbeeld 92.3%. De incidentie van lange termijn complicaties van de radicale hysterectomie is echter aanzienlijk: tot 35% van de vrouwen rapporteert blaas- darm en/of

seksuele klachten na een radicale hysterectomie.

Binnen de vrouwen met een vroeg-stadium cervixcarcinoom is nog een laag-risico groep te onderscheiden: de vrouwen met een cervixcarcinoom FIGO Ia2 of IB1 $\leq$ 20 mm liniaire extensie, < 10 mm stroma invasie en $< 50\%$ stroma invasie op de MRI. Uit de literatuur blijkt dat de kans op uitbreiding buiten de baarmoeder bij deze patiënten extreem klein is. Het opsporen van deze uitbreiding buiten de baarmoederhals is de ratio achter het uitvoeren van een radicale hysterectomie met alle lange termijn complicaties van dien. Daarom lijkt het aannemelijk dat een gewone hysterectomie aanzienlijke voordelen kan hebben voor vrouwen met laag risico baarmoederhalskanker zonder dat de uitbreiding buiten de baarmoederhals wordt gemist.

De SHAPE trial is een internationale gerandomiseerde (1:1 randomisatie)trial met een non-inferiority design waarin behandeling door middel van een gewone hysterectomie met pelviene lymfadenectomie wordt vergeleken met een radicale hysterectomie met pelviene lymfadenectomie bij vrouwen met laag-risico baarmoederhalskanker. De primaire uitkomstmaat is 3 jaar pelvien recidief-vrije overleving (PRVO). De geplande inclusie is 700 patiënten gebaseerd op non-inferiority (geschatte 3 jaar PRVO radicale hysterectomie 96%, 80% power, $\beta = 0.05$ bij marge PRVO 4%).

De inclusie criteria zijn; cervixcarcinoom FIGO IA2 of FIGO IB1 waarbij (1) de invasiediepte maximaal 10 mm bedraagt (beoordeeld op conisatie of lisexcisie preparaat), (2) de grootte van de afwijking minder dan 20 mm bedraagt (MRI) en (3) er minder dan 50% stromainvasie mag zijn (MRI).

Er is al veel niet-vergelijkend onderzoek waaruit blijkt dat een minder radicale chirurgische behandeling van patiënten met laag-risico cervixcarcinoom veilig lijkt. Door middel van deze gerandomiseerde trial zal geprobeerd worden aan te tonen dat een minder radicale behandeling inderdaad geen slechtere (oncologische) uitkomst heeft zodat de lange termijn complicaties van de radicale chirurgie in de toekomst kunnen worden voorkomen bij betreffende patiënten. Het kwaliteit van leven onderzoek dat een onderdeel is van de studie zal het verschil in lange termijn morbiditeit van de overlevers, dat al we uit vergelijkend onderzoek naar voren is gekomen, onderstrepen.

Doel van het onderzoek

(1) Aantonen dat voor vrouwen met laag risico baarmoederhalskanker een simpele hysterectomie is veilig en geassocieerd met minder morbiditeit dan een radicale hysterectomie

(2) Aantonen dat de overleving niet significant verschillend is na een radicale hysterectomie of een simpele hysterectomie voor vrouwen met laag risico baarmoederhalskanker

Onderzoeksopzet

Dit is een multi-center, internationale, gerandomiseerde fase III trial waarin een radicale hysterectomie met pelviene lymfadenectomie wordt vergeleken met een gewone hysterectomie en pelviene lymfadenectomie bij vrouwen met tot dan toe onbehandeld laag-risico baarmoederhalskanker. De geplande inclusie is 700 patiënten (1:1 randomisatie), de sample size is berekend op basis van non-inferiority (80% power, significantie 0.05).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Arm 1; radicale hysterectomie (Type 2) De ingreep mag abdominaal, laparoscopisch, met de robot of vaginaal worden verricht. De baarmoeder, de cervix, het mediale 1/3 van het parametrium, 2cm van de sacro-uteriene ligamenten en 2 cm van het bovenste deel van de vagina moeten en bloc worden verwijderd. De arterie uterina wordt lateraal van de ureter geligeerd en de ureteren moeten worden vrijgelegd tot aan de uretro-vesicale overgang. Arm 2: Simpele hysterectomie (extrafasciaal) De ingreep mag abdominaal, laparoscopisch, met de robot of vaginaal worden verricht. De ingreep houdt in dat de baarmoeder met de cervix wordt verwijderd zonder het aangrenzende parametrium. De arterie uterina wordt mediaal van de ureter op het niveau van de isthmus geligeerd en de sacro-uteriene ligamenten worden geligeerd ter hoogte van de cervix. Operateurs dienen zich ervan te overtuigen dat de gehele cervix wordt verwijderd, daarom is het toegestaan 0,5 cm van het bovenste deel van de vagina te verwijderen. Beide armen: lymfadenectomie en sentinel node mapping In beide armen wordt een lymfadenectomie verricht. Centra mogen zelf kiezen of ze sentinel node mapping willen toepassen. Als er geen sentinel node wordt toegepast moet een complete lymfadenectomie worden verricht. Alle lymfklieren worden ingestuurd voor onderzoek zoals beschreven in het protocol (surgery - pathology manual). Vriescoupe onderzoek van de sentinel node is niet toegestaan behalve als de klier macroscopisch afwijkend is. Pelviene lymfadenectomie (beide armen) De ingreep kan open of laparoscopisch worden verricht. Bilateraal wordt de distale helft van de a iliaca communis, de a iliaca externa, de a iliaca interna geskeletterd en alle klieren verwijderd. De fossa obturatorius wordt leeg gehaald van lymfklieren. De anatomische grenzen zijn de halverwege de a iliaca communis (proximale grens), de v circumflexa (distale grens), het middelste deel van de psoas (laterale grens) ureter (mediale grens) en de n obturatorius (dorsale grens). Alle klieren worden ingestuurd voor pathologisch onderzoek. Sentinel Node (SN) Mapping (optioneel in beide armen) Alleen ervaren chirurgen wordt toegestaan in de studie SN mapping toe te passen. Betreffende chirurgen moeten tenminste 10 succesvolle procedures hebben verricht in patiënten met cervix of endometriumcarcinoom. Na de chirurgische behandeling zal een kwaliteitscontrole worden verricht bij de eerste 5 patiënten waarbij SN mapping wordt verricht binnen de trial per chirurg

Inschatting van belasting en risico

Voor wat betreft het diagnostisch traject en de chirurgische behandeling is deelname aan de studie geen belasting. De enige belasting is het invullen van de vragenlijsten. De tijdsbelasting daarvoor is 15-20 minuten, in totaal

maximaal 6 maal.

Het risico van deelname aan de studie is dat bij patienten in de experimentele arm uitbreiding van het cervixcarcinoom in het parametrium, de sacro-uteriene ligamenten en het bovenste deel van de vagina wordt gemist. Uit eerder niet-vergelijkend onderzoek blijkt dat de kans hierop minder dan 1% is. Voor uitgebreid literatuuroverzicht met betrekking tot deze kans verwijs ik naar de engelse omschrijving van 'Nature and extend of risk and burden associated with participation (K2).

Contactpersonen

Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333ZA
NL

Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333ZA
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)

Plaveiselcel- of adenocarcinoom van de cervix

Maximale diameter 20 mm EN minder dan 50% stromainfiltratie OF invasiediepte < 10mm

Graad 1, 2 of 3

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Hoog risico histologie (clear cel carcinoom of klein cellig carcinoom)

Stadium IA1

Aanwijzingen voor lymfklier metastasen of uitbreiding buiten de cervix op de MRI

Neo-adjuvante chemotherapie

Zwangerschap

Wens tot fertiliteitspreservatie

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	24-12-2014
Aantal proefpersonen:	110
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-10-2013

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-02-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-12-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-04-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 30-09-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-06-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 06-07-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

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
ClinicalTrials.gov	NCT01658930
CCMO	NL42532.058.13