

Een fase II validering van in vivo Raman spectroscopy bij blaaskanker diagnostiek.

Gepubliceerd: 31-08-2011 Laatst bijgewerkt: 27-04-2024

Primaire doel: om klinisch gebruik van de geoptimaliseerde Raman probe in een patientendatabase te valideren om tussen benigne en maligne blaasafwijkingen in vivo te differentiëren. Secundaire doel: Om een algoritme te ontwikkelen om tumor gradering...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Nier- en urinewegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON35830

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Raman Spectroscopie in Blaaskanker diagnostiek

Aandoening

- Nier- en urinewegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

blaaskanker, urotheelcelcarcinoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: blaaskanker, optisch biopt, ramanspectroscopie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Verschillende Raman spectra om tussen benigne en maligne tumoren in de blaas te kunnen differentieren met het gebruik van Raman spectroscopie in vivo. Een diagnostisch algoritme wordt hierbij geproduceerd.

Secundaire uitkomstmaten

Verschillende Raman spectra om te kunnen differentieren tussen verschillende graden en stadia van tumoren in de blaas met het gebruik van Raman spectroscopie in vivo. Een diagnostisch algoritme wordt hierbij geproduceerd.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Blaas kanker epidemiologie

Blaaskanker is een significant gezondheidszorg probleem, met meer dan 130.000 sterfgevallen per jaar wereldwijd. Het is de vierde meest voorkomende kankersoort bij mannen en de achtste bij vrouwen, met een 3:1 mannelijke overhand. Blaaskanker is een maligne afwijking welke ontstaat in het oppervlakkige weefsel (mucosa) van de blaas. De meest voorkomende vorm is urotheelcel carcinoom (UCC) met 90-95% van alle blaaskankers. De overige zijn plaveisel cel carcinoom (PCC) (3-7%) en adenocarcinoom (1-2%).

Ziekte presentatie

Als een blaaskanker is gelimiteerd tot de mucosa van de blaas, wordt het "oppervlakkig" genoemd, vooral door de presentatie tijdens de chirurgische cystoscopische verwijdering waarbij het intrinsiek niet invasief lijkt. Ongeveer 70-80% van de patienten met een nieuw gediagnostiseerde blaaskanker hebben oppervlakkige blaastumoren. Deze patienten zijn vaak te genezen. Patienten bij wie oppervlakkige tumoren minder gedifferentieerd, groot, veelvoudig of geassocieerd met carcinoma in situ (CIS) in ander gebieden van de blaasmucosa, hebben het grootste risico op het ontwikkelen van een invasieve

kanker. Vroege diagnose en complete resectie van de tumor lesies is essentieel om een verandering in de prognose van vooral patienten met CIS en hooggradige maligne afwijkingen, teweeg te brengen.

Huidige diagnostische methoden

De gouden standaard bij blaaskankerdiagnostiek is selectie van een afwijkende blaasregio door wit licht cystoscopie en pathologische analyse van de bipties van deze afwijkende locaties in de blaaswand. In geval van niet-spier invasieve kanker, is de behandel methode het verwijderen van de ziekte, het voorkomen van tumor terugkeer en het tegengaan van de ontwikkeling van invasieve ziekte. Om tumor terugkeer tegen te gaan, wordt intravesicale (immuno- en/of chemo-) therapie (IVT) gegeven om de levensvatbare tumor cellen te vernietigen. De hoge reccurence rate kan komen door over het hoofd geziene afwijkingen of incomplete verwijdering van lesies bij wit licht cystoscopie. Photodynamische diagnose (PDD) is een soort fluorescentie geleide resectie tijdens cystoscopie. Het is geïntroduceerd in de urologie als een middel om het visuele contrast tussen normale en tumorweefsel te vergroten in de blaas. Het verbetert de diagnostische waarde van de cystoscopie. Ondanks de grote toename van sensitiviteit wordt het diagnosticum skeptisch ontvangen omdat het niet erg specifiek is en er meer vals positieve lesies worden gevonden.

Raman spectroscopie

Raman spectroscopie is een moleculaire specifieke techniek die gebruikt kan worden als biochemische tool om verschillende (biologische) materialen te bestuderen; het heeft de mogelijkheid om te differentiëren tussen pre-kankers en kankers.

Een in vitro studie door Crow et al. analyseerde de sensitiviteit en specificiteit van Raman spectroscopie. Blaas bipten verkregen bij cystoscopische procedures werden bevroren en histologisch geanalyseerd. De bipten werden geclassificeerd als normaal, cystitis, carcinoma in situ (CIS), urotheelcel carcinoom (UCC) en plaveisel cel carcinoom (PCC). In 76 patienten zijn 1685 spectra gemeten (590 benigne en 1095 maligne). Deze spectra werden geanalyseerd middels principal component gevoede linear discriminant analysis (PCA/LDA), om een diagnostisch algoritme te construeren. Het algoritme werd getest voor nauwkeurigheid in het voorspellen van de histologische diagnose. De nauwkeurigheid was bepaald in sensitiviteit en specificiteit: 91% en 96% voor normaal, 79% en 92% voor cystitis, 86% en 97% voor CIS, 84% en 96% voor TCC en 98% en 100% voor SCC.

Raman spectroscopie en fotodynamische dianose

Raman spectroscopie is een hoogspecifieke techniek, maar heeft geen screenings mogelijkheden omdat de geanalyseerde oppervlakte zich in orde van grootte van vierkante-cm bevindt. Fotodynamische diagnose (PDD) van blaaskanker geeft de mogelijkheid om een grove evaluatie van het gehele blaasoppervlak met een hoge sensitiviteit (97%), maar een relatief lage specificiteit (50%) te beoordelen. Om deze reden zou een combinatie van PDD en Raman spectroscopie een optische

diagnose op locatie van de afwijking met een verbeterde specificiteit en sensitiviteit teweeg kunnen brengen in blaaskanker diagnostiek. Een in vitro studie van Raman spectroscopie bij blaaswand bipten na fluorescentie diagnostiek liet een haalbaarheid zien van een combinatie van deze technieken. Onze groep onderzocht de combinatie van Raman spectroscopie en PDD in een retrospectieve studie. Patiënt groepen werden geïdentificeerd welke waren geassocieerd met een verhoogd aantal vals positieven bij fluorescentie diagnostiek en welke daarom een groter voordeel hadden bij het toevoegen van Raman spectroscopie. Multivariate analyse liet zien dat vrouwelijke patienten die recent een TURBT hadden ondergaan, binnen 12 weken voorafgaand aan PDD, het grootste voordeel zouden hebben van de specifieke Raman spectroscopie omdat recente TURBT en een vrouwelijk geslacht, significante onafhankelijke voorspellers zijn van vals positieve bevindingen bij PDD.

Motivering voor differentiatie van benigne en maligne afwijkingen en van graad en stadium

Toepassen van Raman spectroscopie in pre-klinische en klinische diagnostiek heeft reeds in voorafgaand onderzoek aangetoond, dat algoritmen bij overgang van in vitro naar een in vivo setting niet een op een aan te passen zijn. Dit vindt zijn oorzaak enerzijds in de gevoeligheid van deze techniek voor subtiele biochemische veranderingen en het biochemische verschil van bipten en hetzelfde weefsel in vivo. Toch kunnen de resultaten van patient metingen wel worden vergeleken tussen patienten met PDD of wit licht diagnostiek, met een paar aanpassingen in de data. De voorafgaande studie fase I "Determination of instrument parameters for the in vivo application of Raman spectroscopy for Bladder Cancer Diagnosis" toonde aan dat spectra met voldoende signaal/ruis verhouding konden worden verkregen in een klinische setting in vivo. Bovendien kon een correlatie van het Raman signaal met de invasie worden aangetoond. Verdere differentiatie naar subgroepen vereist nader onderzoek.

Doel van het onderzoek

Primaire doel:

om klinische gebruik van de geoptimaliseerde Raman probe in een patientendatabase te valideren om tussen benigne en maligne blaasafwijkingen in vivo te differentiëren.

Secundaire doel:

Om een algoritme te ontwikkelen om tumor gradering voor exofytische en vlakke lesies aan te tonen

Tertiaire doel:

Om een algoritme te ontwikkelen om tumor stagiering van exofytische of solide lesies door nauwkeurige bepaling van diepte invasie aan te tonen.

Onderzoeksopzet

Het op te zetten in vivo onderzoek wordt uitgevoerd in het UMC Utrecht en het Sint Antonius Ziekenhuis in Nieuwegein. Aan dit onderzoek zullen 285 meetbare patiënten deelnemen, die vanwege reguliere patientenzorg een kijkoperatie ondergaan.

Interventie study: Dit betreft een experimentele studie om een differentiatie tussen benigne en maligne blaasafwijkingen te determineren middels gebruik van in vivo Raman spectroscopy bij blaaskanker detectie.

Alle metingen worden tijdens de procedure verricht; na selectie van locaties, bepaald door reguliere medische diagnostische methoden. De aquisitionstijd is 3 seconden per meting. Een database van patiënt metingen zal worden geproduceerd. Data-analyse van verschillende Raman spectra zal differentiëren tussen benigne en maligne, evenals tussen verschillende graden en stadia.

Primaire doel:

- benigne
- maligne

Secundaire doel:

Gradering:

- vlakke lesies
 - o normaal
 - o inflammatie
 - o pre-maligne (hyperplasie, atypie and dysplasie)
 - o Carcinoma In Situ (CIS)
- exofytische lesies
 - o graad 1
 - o graad 2
 - o graad 3

Tertiaire doel

Stadiering

- niet-invasief Ta (NMI-BC)
- oppervlakkige invasie T1 (NMI-BC)
- spier invasief T $\geq$ 2 (MI-BC)

De Raman spectroscopische diagnoses worden vergeleken met de pathologische diagnoses van 285 patiënten uit het UMC Utrecht en Sint Antonius ziekenhuis Nieuwegein.

Inschatting van belasting en risico

De belasting voor de patient voor deze studie is gelimiteerd tot een verlengde chirurgische procedure van 10-15 min. De standaard procedure van evaluatie van de blaaswand blijft gehandhaafd. Verdachte regio's worden volgens het reguliere programma geselecteerd voor een bioptie. De locaties worden op een formulier

ingevuld. Lesies die visueel normaal, afwijkend normaal en/of kwaadaardig lijken worden geselecteerd voor Raman spectrale metingen. Op elke locatie worden meerdere metingen gedaan met een acquisitietijd van 3 seconden. Omdat de probe niet het weefsel binnentreedt, wordt dit gezien als non-invasief. Er wordt gebruik gemaakt van 2 verschillende probes bij in vivo Raman spectroscopie van de blaas, afhankelijk van hoe de tumor eruit ziet. Het doel is om een differentiatie te maken tussen benigne/maligne en verschillende graden en stadia.

De algemene risico's van een chirurgische ingreep zijn: pijn, infectie, littekenvorming, nabloeding

De algemene risico's van anesthesie: overgevoeligheid van gebruikte medicamenten, ademstilstand, hartstilstand Bij lokale anesthesie zijn deze risico's minimaal.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
3584 CX Utrecht
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
3584 CX Utrecht
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)

Patienten (18 jaar of ouder en wilsbekwaam) die zich presenteren met blaaskanker symptomen op de polikliniek, welke zijn ingepland voor een transurethrale resectie van de tumor of biopt (TURBT) zijn proefpersoon kandidaat.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patienten die ingepland staan voor TURBT welke zich presenteren met macroscopische hematurie bij de procedure worden geexcludeerd van de studie omdat een grote hoeveelheid bloed in de urine de cystoscopische begeleiding naar de plekken waar we ('optische') biopten van willen nemen, bemoeilijkt. Ook wordt het Raman spectrum beïnvloed.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	04-03-2013
Aantal proefpersonen:	285

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam: Raman probe
Registratie: Geen registratie

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 31-08-2011
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 14-10-2011
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

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	NL35581.041.11