

Onderzoek naar de mogelijkheid tot vereenvoudiging van de follow-up van vrouwen behandeld voor een voorstadium van baarmoederhalskanker, door middel van het testen op humaan papillomavirus en gen-methyleringsmarkers

Gepubliceerd: 17-12-2009 Laatste bijgewerkt: 04-05-2024

Ons primaire doel is om te bepalen of het testen op moleculaire markers, zoals hrHPV, en de methylering van o.a. CADM1 en MAL of een combinatie hiervan een hogere sensitiviteit en specificiteit kan behalen voor het voorspellen van rCIN in...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Baarmoederhalsaandoeningen (excl. infecties en ontstekingen)
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON39503

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Vereenvoudiging follow-up vrouwen post-treatment CIN 2/3

Aandoening

- Baarmoederhalsaandoeningen (excl. infecties en ontstekingen)

Synoniemen aandoening

CIN, premaligne afwijkingen aan de baarmoedermond

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vrije Universiteit Medisch Centrum

Overige ondersteuning: KWF (KWF 2009-4413)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Cervicale Intraepitheliale Neoplasie, follow-up, Humaan papillomavirus, methyleringsmarkers

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat is de histologische bevestiging van een hoog-gradige afwijking in de periode tussen behandeling en eind-colposcopisch onderzoek binnen de studiepopulatie.

Secundaire uitkomstmaten

secundaire studie parameters omvatten:

- In op de polikliniek door de arts verkregen monsters:
 - aanwezigheid van (en typering van) hrHPV
 - resultaat van methylering van o.a. de promotor van CADM1 en MAL
 - Resultaat van cytologisch onderzoek
- In monsters verkregen door de thuistest (self-sampling):
 - aanwezigheid van (en typering van) hrHPV
 - resultaat van methylering van o.a. de promotor van CADM1 en MAL
- In biopsieën:
 - Aanwezigheid (en typering van) hrHPV
 - resultaat van methylering van o.a. de promotor van CADM1 en MAL

- Resultaten van vragenlijst gedrag (inclusief seksuele voorgeschiedenis, roken en eerdere HPV vaccinatie)
- Resultaten van vragenlijst over gebruik thuis-test
- Alle histologische resultaten van endocervix curettages, biopsieën, LLETZ behandelingen en conisaties.
- Resultaat van immunohistologische kleuringen

De verzameling van bovengenoemde variabelen helpt om te bepalen of de combinatie van genmethyleringstesten en hrHPV testen leidt tot een hogere sensitiviteit en specificiteit in het detecteren van rCIN dan cytologisch onderzoek alleen of de combinatie van het testen op hrHPV en cytologisch onderzoek.

Verder zullen we onderzoekern of het door de thuistest verkregen materiaal ook geschikt is voor het bepalen van genmethyleringstesten en hrHPV testen (en hiermee het voorspellen van het optreden van rCIN) en of deze wijze van verzamelen als meer gebruiksvriendelijk wordt ervaren.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ondanks het Bevolkingsonderzoek op Baarmoederhalskanker worden in ons land nog steeds elk jaar bij circa 600 vrouwen baarmoederhalskanker vastgesteld. Verder worden jaarlijks circa 6000 vrouwen in Nederland behandeld voor een voorstadium van baarmoederhalskanker (een zogenaamde hooggradige cervicale afwijking; CIN 2/3). Van deze groep vrouwen ontwikkelt ongeveer 10 tot 15% een residu/recidief na behandeling (rCIN). Binnen de Nederlandse richtlijnen worden behandelde vrouwen cytologisch vervolgd op 6, 12 en 24 maanden na behandeling. Het doel hiervan is om rCIN op te sporen. Cytologisch onderzoek heeft echter een lage

sensitiviteit en specificiteit om rCIN te detecteren. Verder completeren niet alle vrouwen het gehele follow-up schema. De lage positief voorspellende waarde van cytologisch onderzoek voor rCIN leidt tot onnodige diagnostische procedures, zoals herhalingsstrijken en colposcopische onderzoeken.

Een infectie met een hoog-risico type van het humaan papillomavirus is noodzakelijk voor de ontwikkeling van baarmoederhalskanker. Het toevoegen van het testen op dit virus op de controle uitstrijk 6 maanden na behandeling leidt tot een aanzienlijke verbetering van de sensitiviteit om rCIN op te sporen, terwijl de negatief voorspellende waarde van een dubbel negatieve test (normaal cytologisch onderzoek en hrHPV afwezig) 99% is. De positief voorspellende waarde van de hrHPV test is echter beperkt, waaruit blijkt dat de specificiteit van moleculaire testen voor het detecteren van rCIN verdere verbetering nodig heeft.

Deze specificiteit zou mogelijk verbeterd kunnen worden door het gebruik van methyleringsmarkers; dit zijn markers van welke de methyleringsstatus van de promotor van gastheercel genen zoals bijvoorbeeld CADM1 en MAL een essentiële rol spelen in de ontwikkeling van baarmoederhalskanker. De uitschakeling van deze beide tumorsuppressorgenen (met name door methylering van de promotor) is voorspellend voor de ontwikkeling van baarmoederhalskanker.

Onderzoek toonde aanzienlijk meer methylering van de promotor van CADM1 en MAL in afwijkingen $\geq$ CIN3 ten opzichte van $\leq$ CIN1 lesies ($p < 0.001$). Tevens was promotormethylering van CADM1 en MAL significant vaker aanwezig in hrHPV positieve strijkjes van vrouwen die hooggradige cervix afwijkingen (CIN 2/3) ontwikkelden dan in vrouwen die geen hooggradige afwijking ontwikkelden en had tevens een hogere sensitiviteit dan cytologie

Hierdoor hebben wij de hypothese geformuleerd dat het toevoegen van het testen van de methyleringsstatus van o.a. de promotor van CADM1 en MAL in de follow-up van vrouwen behandeld voor CIN 2/3, een aanzienlijke verbetering teweeg kan brengen in de specificiteit van het opsporen van rCIN.

Tevens hebben recente studies aangetoond dat moleculaire testen op materiaal verzameld door een thuis-test een betrouwbaar alternatief is voor regulier cytologisch onderzoek binnen het bevolkingsonderzoek. Wij willen onderzoeken of dit mogelijk ook geldt voor de follow-up van vrouwen behandeld voor een cervicale afwijking.

Doel van het onderzoek

Ons primaire doel is om te bepalen of het testen op moleculaire markers, zoals hrHPV, en de methylering van o.a. CADM1 en MAL of een combinatie hiervan een hogere sensitiviteit en specificiteit kan behalen voor het voorspellen van rCIN in vergelijking tot cytologisch onderzoek.

Onderzoeksopzet

de studie is opgezet als een prospectieve multicenter klinische cohort studie.

Korte beschrijving van de procedure:

- Controleren inclusie en exclusiecriteria en tekenen informed consent
- Toekennen studienummer
- Gynaecologische anamnese en invullen vragenlijst
- bij behandeling afnemen extra uitstrijkje voor genmethylering en hrHPV bepaling
- Op 6 maanden; Afnemen van uitstrijkje ten behoeve van cytologisch onderzoek, genmethylering en hrHPV test op de polikliniek. Hiervoorafgaand het thuis laten afnemen van een thuistest voor genmethylering en hrHPV test.
- Indien afwijkende cytologische uitslag en/óf hrHPV positieve/ methyleringsuitslag in het door de arts afgenomen materiaal op 6 maanden na behandeling, volgt een colposcopie waarin minimaal 1 biopt wordt afgenomen. Op 13 maanden is een verplichte colposcopie met biopsie voor alle deelnemers.
- Indien rCIN gediagnostiseerd wordt, zullen deze vrouwen volgens de nationale richtlijnen behandeld worden.
- 24 Maanden na behandeling. Afnemen van uitstrijkje ten behoeve van cytologisch onderzoek, genmethylering en hrHPV test op de polikliniek. Hiervoorafgaand het thuis laten afnemen van een thuistest voor genmethylering en hrHPV test.

Indien normale cytologie maar een afwijkende HPV-test moeten beide testen herhaald worden 36 maanden na behandeling.

Bij normale cytologie en een HPV-negatieve uitslag afwijkende cytologische uitslag en/óf hrHPV positieve/ methyleringsuitslag in het door de arts afgenomen materiaal op 6 maanden na behandeling kan de vrouw terug naar het bevolkingsonderzoek.

Inschatting van belasting en risico

De belasting van deelnemers aan dit onderzoek is direct gekoppeld aan de procedures beschreven in het protocol, zoals cytologisch onderzoek en colposcopisch onderzoek. Ondanks dat deze (routine) procedures zullen worden uitgevoerd door medisch gekwalificeerd en kundig personeel, is het mogelijk dat de bijwerkingen of ongemak optreedt bij de deelnemer.

Wij verwachten echter dat deze mild en van korte duur zullen zijn.

De thuis-test is gebruiksvriendelijk en hiervan verwachten wij geen extra belasting voor de deelnemers.

Contactpersonen

Publiek

Vrije Universiteit Medisch Centrum

de Boelelaan 1117
Amsterdam 1081 HV
NL

Wetenschappelijk

Vrije Universiteit Medisch Centrum

de Boelelaan 1117
Amsterdam 1081 HV
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)

- Histologisch bevestigden CIN2/3 lesie, welke behandeld zal worden door middel van lis-excisie of conisatie.
- Getekend informed consent.
- kennis van de Nederlandse taal.
- minimaal 18 jaar.
- De bereidheid om alle procedures, omschreven in het protocol op te volgen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen

(Exclusiecriteria)

- zwangerschap (of minder dan 3 maanden geleden zwanger geweest)
- in het verleden prophylactische of therapeutische HPV vaccinatie ontvangen
- diagnose van cervix carcinoom in conisatie of lis-excisie

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Preventie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 26-01-2010

Aantal proefpersonen: 360

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-12-2009

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-09-2010

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-02-2011

Soort: Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-02-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	NL29589.029.09