

De Vlinder-studie: De Detectie van Schildklierkanker middels VOCs gebruikmakend van GC-IMS

Gepubliceerd: 26-04-2021 Laatste bijgewerkt: 04-04-2024

Het doel van het onderzoek is het differentiëren tussen benigne en maligne schildkliernoduli met behulp van GC-IMS detectie van ziekte specifieke VOC's in een multicenter studie en hiermee de onnodige schildklier operaties te verminderen.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Schildklieraandoeningen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON51970

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

De Vlinder-studie

Aandoening

- Schildklieraandoeningen

Synoniemen aandoening

Schildklierkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

Overige ondersteuning: KWF kankerbestrijding

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Diagnostische nauwkeurigheid, Gas-Chromotograaf en Ion Mobiliteit Spectrometer, Schildklierkanker, vluchtige organische stoffen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaten zijn sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde, negatief voorspellende waarde, en ROC-AUC (Area Under the Curve of the Receiver Operating Characteristics curve) van de GC-IMS apparaten om middels uitgeademde lucht onderscheid te maken tussen maligne en benigne schildkliernoduli.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten: Er zal een database worden bijgehouden met patiëntkarakteristieken, vragenlijsten over kwaliteit van leven en emotionele last, en operatieve complicaties (hypoparathyreoïdie, nabloeding, wondinfectie, beschadiging stemband zenuw, opname duur) met bijbehorende clavien-dindo classificatie. Het afzien van deelname aan het onderzoek zal worden bijgehouden om de acceptatie van de eNose bij patiënten te evalueren. Deelnemende patiënten zullen aan de hand van een VAS schaal het gemak van het blazen in de eNose aangeven. Sensitiviteit en specificiteit van moleculaire diagnostiek middels BRAF/TERT, op het bij cytologie van schildklier puncties, de reguliere bloedafname, en operatie voor pathologie verkregen weefsel van de patiënten zal worden onderzocht.

Aanvullende informatie voor de database zal uit het SAP-systeem worden gehaald.

Aan de hand van de EQ-5D-5L en lastmeter/probleemlijst vragenlijst zal respectievelijk het kwaliteit van leven en de emotionele last worden geëvalueerd bij deelnemende patiënten op twee verschillende momenten, namelijk pre- en postoperatief. Preoperatief zal plaatsvinden tijdens poli bezoek aan de chirurg (op welk moment ook in de eNose geblazen zal worden). Het postoperatief invullen van de vragenlijsten zal 3 maanden na de operatie plaatsvinden bij poli bezoek bij de chirurg.

Moleculaire diagnostiek zal worden toegepast op het bij de reguliere zorgmomenten (zoals de cytologie van de schildklierpunctie, urine en de bloedafname van de patiënten) verkregen lichaamsmateriaal. Hierdoor verandert er dus niks aan het behandeltraject van de deelnemende patiënten.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Schildklierkanker is wereldwijd het meest voorkomende type kanker in een hormoonproducerend orgaan. In de laatste 30 jaar is de incidentie van schildklierkanker fors toegenomen. Dit is deels omdat schildklierkanker vaker voorkomt, maar ook omdat de diagnostiek steeds beter wordt. Er worden verschillende vormen van schildklierkanker onderscheiden, waarvan de goedgedifferentieerde folliculaire en papillaire vormen van schildklierkanker het vaakst voorkomen. Beiden zorgen samen voor 85% van alle gevallen van schildklierkanker. Patiënten met de verdenking op schildklierkanker presenteren zich vaak met een schildkliernodulus (nodus). Van een schildkliernodus wordt doorgaans eerst een echo gemaakt, waaruit de Thyroid Imaging Reporting And Data System (TI-RADS) volgt. Dit is een risicostratificatie systeem voor schildkliernoduli gebaseerd op echografische kenmerken. Vervolgens wordt meestal een (echogeleide) cytologische punctie verricht, waarbij een kleine hoeveelheid cellen uit de nodus wordt weggenomen. Hieruit volgt de zogenaamde Bethesda classificatie, waarin het risico op maligniteit op basis van cytologie wordt beschreven. De cytologische punctie wordt gezien als gouden standaard

voor diagnostiek. Vanaf een Bethesda III cytologie wordt operatieve verwijdering van de aangedane helft van de schildklier (diagnostische hemithyreoidectomie) overwogen. In het geval van Bethesda III cytologie blijken 82-94% van de operaties achteraf onnodig omdat het bij histopathologische bevestiging een benigne nodus betreft. Bij Bethesda IV is dit het geval in 60-90%, en bij Bethesda V cytologie in 40-55% van de operaties. In een aanzienlijk aantal gevallen worden patiënten dus onnodig blootgesteld aan risico's van schildklierchirurgie.

Om dit aantal in de toekomst te verminderen is een nieuwe diagnostische tool nodig met een betere positief dan wel negatief voorspellende waarde. Een veelbelovende ontwikkeling in de detectie van kanker heeft de laatste jaren plaatsgevonden op het gebied van volatile organic compounds (VOCs). De gouden standaard voor de detectie van deze VOCs kan worden geanalyseerd d.m.v. Gas-Chromatografie Ion-Mobiliteit Spectrometrie, afgekort GC-IMS. Hiermee kunnen specifieke VOC*s worden gedetecteerd om op die manier te onderzoeken of er ziekte specifieke VOC*s aanwezig zijn in de uitgeademde lucht van schildklierkanker patiënten. Achteraf wordt de histopathologische diagnose van de patiënt gekoppeld aan de GC-IMS analyse waarmee naar verschillen kan worden gezocht tussen schildklier kanker patiënten en patiënten met benigne afwijkingen.

De huidige diagnostiek leidt dus tot een groot aantal onnodige schildklieroperaties en extra belasting voor de patiënt. Om dit te verminderen dient de diagnostiek verbeterd te worden. Onnodige schildklieroperaties gaan gepaard met hoge kosten en risico's op complicaties. De belangrijkste complicaties bij schildklierchirurgie zijn schade aan de stembandzenuw en/of de bij schildklieren. Het aantal onnodige schildklieroperaties verminderen zal resulteren in het verlagen van de kosten en het verbeteren van de kwaliteit van leven van patiënten met een schildkliernodus.

(page 11 METC-protocol)

Doel van het onderzoek

Het doel van het onderzoek is het differentiëren tussen benigne en maligne schildkliernoduli met behulp van GC-IMS detectie van ziekte specifieke VOC's in een multicenter studie en hiermee de onnodige schildklier operaties te verminderen.

Onderzoeksopzet

Het betreft een prospectieve, observationele (multi-center) studie, welke uitgevoerd wordt in tien ziekenhuizen in Nederland. Voor een proof-of-principle zijn in totaal 200 patiënten met histopathologisch bewezen gedifferentieerde schildklierkanker nodig. Uitgaande van een prevalentie van schildklierkanker bij vermoedelijke schildklierknobbeltjes van 20%, zijn in totaal 1000 patiënten nodig zijn voor de proof-of-principle studie.

Elke patiënt met een vermoedelijke schildklierknobbeltje, geïndiceerd voor

aanvullende diagnostische procedures inclusief een echo van de schildklier (TIRADSclassificatie) en/of een fijne naald aspiratie voor cytologie (FNAC; Bethesda-classificatie), zal worden gevraagd om deel te nemen. We verwachten dat de FNAC, de patronen van de VOC*s het meest kan beïnvloeden. Patiënten in deze studie zullen daarom participeren voordat FNAC plaatsvindt.

Inschatting van belasting en risico

Deze studie heeft geen specifieke voordelen voor de deelnemende patiënten. De risico's van het vullen van de speciale luchtzakken is erg gering. Mogelijke bijwerkingen tijdens het vullen van de zakken zijn duizeligheid en misselijkheid, meestal door hyperventilatie. Andere bijwerkingen zijn hypo- of hyper-speekselvloed tijdens metingen. Bloed wordt afgenomen tijdens de reguliere pre en post operatieve bloedafname momenten, waardoor er geen extra prikmoment is. Verder zullen twee snel te beantwoorden vragenlijsten en een kort casusrapportformulier (CRF) worden ingevuld door de deelnemende patiënten. Het gebruik van analyse van de uitademingslucht, urine en bloed middels GC-IMS als een niet-invasief, snel en goedkoop diagnostisch hulpmiddel zou een groot voordeel kunnen zijn voor patiënten met schildklierknobbeltjes vanwege het snellere en minder invasieve diagnostische proces. Voordelen voor patiënten met goedaardige schildklieraandoeningen zijn onder meer de mogelijkheid om af te zien van onnodige invasieve behandelingen zoals (diagnostische) chirurgie.

In het EMC zal enkel de uitademingslucht worden verzameld. Hierdoor zal bij patiënten aldaar geen bloed en urine worden afgenomen. De bijbehorende wijzigingen zijn doorgevoerd in het PIF/IC document voor het EMC.

Contactpersonen

Publiek

Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

P. Debyelaan 25
Maastricht 6229 HX
NL

Wetenschappelijk

Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

P. Debyelaan 25
Maastricht 6229 HX
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)

- Schildkliernodus die aanvullende diagnostiek behoeft (TI-RADS/Bethesda)
- Patiënten met schildklierproblematiek waarvoor chirurgie (bijv. struma)
- Luchtzak opblazen vóór ondergaan van cytologische punctie of minimaal 3 dagen na cytologische punctie pre-operatief blazen.
- ≥ 18 jaar
- Getekend informed consent

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Andere onderliggende maligniteit, (minder dan 5 jaar geleden) basaalcelcarcinoom niet meegerekend
- Door comorbiditeiten niet in staat tot deelname (bijv. COPD)
- Niet begrijpen van de informatie

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Onderzoeksmodel: Anders

Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	15-09-2021
Aantal proefpersonen:	1500
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam:	BreathSpec & FlavourSpec
Registratie:	Geen registratie

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-04-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-11-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-09-2022
Soort:	Amendement

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
Ander register	https://www.kanker.nl/trials/1085
CCMO	NL76036.068.21