

FDG-PET/CT ter vermindering van het aantal schildwachtklieprocedures bij vroeg stadium mondholtcarcinomen.

Gepubliceerd: 27-09-2023 Laatst bijgewerkt: 30-01-2025

Deze voorgestelde prospectieve multicenter studie heeft als doel om te onderzoeken of een FDG-PET/CT het aantal (positieve) schildwachtklieprocedures kan verminderen bij patiënten met een vroeg stadium mondholtcarcinoom.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON53440

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PETNO

Aandoening

- Metastasen

Synoniemen aandoening

Mondholtcarcinoom, mondholtanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: KWF

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: FDG-PET/CT, Hoofd-hals plaveiselcelcarcinomen, Mondholtecarcinomen, Schildwachtlierprocedure

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat is reductie van het aantal (positieve) schildwachtlierprocedures in patiënten met een vroeg stadium mondholtecarcinoom.

Secundaire uitkomstmaten

- Het optimaliseren van scoringscriteria voor de detectie van (occulte) lymfekliermetastasen door FDG-PET/CT met een hoge positieve voorspellende waarde.
- Het beoordelen van de sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde, negatief voorspellende waarde en diagnostische accuratesse voor verschillende scoringscriteria.
- Onderzoeken van inter-observer variabiliteit voor en na het vaststellen van de scoringscriteria.
- Het vergelijken van de kwaliteit van leven en de kosten in drie verschillende diagnostische scenario's 1) PET/CT, 2) schildwachtlierprocedure, en 3) PET/CT en, alleen indien negatief, schildwachtlierprocedure.
- Inzicht verkrijgen in de voorkeuren en ervaringen van patiënten met betrekking tot de diagnostische procedures.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In Nederland werden in 2020 3017 patiënten gediagnosticeerd met plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-halsgebied, waarvan 920 met een plaveiselcelcarcinoom van de mondholte. Detectie van lymfekliermetastasen van plaveiselcelcarcinomen in het hoofd-halsgebied is van groot belang omdat adequate behandeling van de hals, d.w.z. halsklierdissectie en/of radiotherapie, mogelijk is. De schildwachtprocedure kan occulte lymfekliermetastasen in vroeg stadium (cT1-2N0) bij mondholtecarcinomen betrouwbaar opsporen en is inmiddels opgenomen in veel nationale richtlijnen. Echter, de behandeling van de hals op basis van de schildwachtprocedure heeft enkele beperkingen. De schildwachtprocedure is een invasieve chirurgische procedure met de daarbij behorende morbiditeit. Een aanvullende halsklierdissectie is noodzakelijk in 30% van de patiënten en moet tijdig plaatsvinden, dit kan een logistiek probleem geven. Bovendien is een aanvullende halsklierdissectie een grotere uitdaging dan een electieve halsklierdissectie en geeft het in vergelijking een hoger risico op complicaties.

Hoewel veelbelovende resultaten zijn gemeld, is de rol van FDG-PET/CT om occulte lymfekliermetastasen op te sporen bij plaveiselcelcarcinomen in het hoofd-halsgebied nog onduidelijk. Studies zijn moeilijk te vergelijken: er zijn verschillende scanprotocollen, definities van de cN0-hals, criteria voor PET-positiviteit, manieren om scans te lezen en referentiestandaarden gebruikt. Routinematig histopathologisch onderzoek van het specimen van de halsklierdissecties kan micrometastasen missen, terwijl stapsgewijze doorsnijdingen en immunohistochemie (zoals uitgevoerd bij de schildwachtprocedure) het detecteren van metastasen met maar liefst 15,2% kan verhogen. Daarom is de meest betrouwbare referentiestandaard, die nog niet eerder in PET/CT-onderzoeken is gebruikt, de schildwachtprocedure en aansluitend follow-up zonder behandeling van de hals in geval van een negatieve schildwachtprocedure. Aangezien de PET-beeldvorming aanzienlijk is verbeterd dankzij de technische vooruitgang die integratie van PET- en CT-apparatuur mogelijk maakt, verbeteringen in de detectormogelijkheden die een hogere beeldresolutie opleveren en optimalisering van de acquisitieparameters voor het hoofd-halsgebied, zijn prospectieve studies benodigd.

Het aantal schildwachtklieren kan worden verminderd door direct een halsklierdissectie uit te voeren bij patiënten waarbij (occulte) lymfekliermetastase(n) kunnen worden voorspeld met een zeer hoge positief voorspellende waarde aan de hand van de FDG-PET/CT scan. Door het variëren van afkapwaardes kunnen scoringscriteria worden ontwikkeld om zo de aanwezigheid van lymfekliermetastasen te voorspellen met een hoge positief voorspellende waarde in plaats van een hoge sensitiviteit. Wanneer men zich richt op hoge

positief voorspellende waarde zal de sensitiviteit waarschijnlijk lager zijn, maar gemiste lymfekliermetastasen zullen dan door de schildwachtklierprocedure worden gedetecteerd wanneer deze wordt uitgevoerd na een negatieve FDG-PET/CT scan.

Doel van het onderzoek

Deze voorgestelde prospectieve multicenter studie heeft als doel om te onderzoeken of een FDG-PET/CT het aantal (positieve) schildwachtklierprocedures kan verminderen bij patiënten met een vroeg stadium mondholtcarcinoom.

Onderzoeksopzet

Deze studie is opgezet als een prospectieve Nederlandse multicenter cohortstudie. In totaal zullen 159 patiënten met een vroeg stadium mondholtcarcinoom (cT1-3, cN0, M0), die gepland staan voor een transorale tumorresectie met schildwachtklierprocedure, worden geïncludeerd om te evalueren of het aantal schildwachtklierprocedures mogelijk verminderd kan worden aan de hand van nieuw ontwikkelde scoringscriteria voor de FDG-PET/CT scan en om de diagnostische accuratesse van de FDG-PET/CT voor detectie van occulte lymfekliermetastase in cN0 patiënten te evalueren met of zonder het gebruik van scoringscriteria.

Patiënten met een vroeg stadium mondholtcarcinoom (cT1-3, cN0, M0; de tumorlocatie zal beperkt blijven tot de intra-orale gebieden van de lip mucosa, buccale mucosa, onderste alveolaire richel, bovenste alveolaire richel, retromolar gingiva, trigonum retromolare, mondbodem, palatum durum en het mobiele deel van de tong) die gepland staan voor een transorale tumorresectie met schildwachtklierprocedure zullen worden gevraagd deel te nemen aan de studie. Nadat de informed consent is getekend zal binnen maximaal 3 weken voorafgaand aan de schildwachtklierprocedure een FDG-PET/CT scan worden gemaakt. Er zal gestreefd worden naar een kortere tijdsperiode van één week. In de praktijk zal dit in de meeste gevallen ook haalbaar zijn.

PET/CT scan zal worden verkregen met behulp van speciale EANM Research Ltd. (EARL2) geaccrediteerde apparatuur. De voorbereiding van de patiënt, de kalibratie van de scanner, de beeldvorming en de reconstructie worden uitgevoerd volgens de EANM-normen. Patiënten dienen ten minste 6 uur voor toediening van de intraveneuze injectie met FDG nuchter te zijn. Ongeveer 60 minuten na de toediening van de tracer worden PET-low dose CT beelden gemaakt van het hoofd-halsgebied, thorax en bovenbuik waarna een CT-scan met contrast van het hoofd-halsgebied volgt. Indien patiënten eerder een allergische reactie gehad hebben op contrastvloeistof, dan zullen zij alleen de PET-low dose CT krijgen en worden zij geëxcludeerd voor de CT met contrast. Om fout-positieve resultaten door echogeïde cytologische punctie te voorkomen, moet de PET/CT worden uitgevoerd vóór de echogeïde cytologische punctie. Patiënten met een

positieve echogeïde cytologische punctie worden uitgesloten voor verdere analyse omdat het geen klinische negatieve hals betreft. Met een prevalentie van 27% en een sensitiviteit van 15,4% wordt verwacht dat 4,2% van de patiënten om deze reden zal moeten worden uitgesloten.

Resultaten van de FDG-PET/CT scan zullen niet gebruikt worden voor de behandeling van de hals. Institutionele nucleair geneeskundigen zullen de PET/CT scan beoordelen op afwijkingen in de thorax en bovenbuik. Relevante bevindingen zullen worden teruggekoppeld aan de behandelend arts (denk aan een infectie of een mogelijke tumorlocatie in de long). Na de schildwachtlierprocedure zal elke PET/CT scan worden beoordeeld op mogelijke (occulte) lymfekliermetastasen in de hals door een panel van vijf ervaren nucleair geneeskundigen zonder vooropgestelde richtlijnen. Alle lymfeklieren met verhoogde FDG opname worden gescoord als zeker positief, waarschijnlijk positief, dubieus, waarschijnlijk negatief. Deze resultaten worden vergeleken met de resultaten van de schildwachtlierprocedure en follow-up als de referentiestandaard.

Bij histopathologisch onderzoek van de halsklierdissectie moet worden getracht de FDG-positieve klieren te identificeren en deze te onderzoeken zoals de schildwachtlier. Indien er geen halsklierdissectie wordt verricht, zal de hals worden geobserveerd middels een 12 maanden follow-up om de eventueel gemiste metastasen te detecteren.

De schildwachtlierprocedure zal worden uitgevoerd volgens de praktische en consensus richtlijnen. De patiënten ondergaan lymfoscintigrafie (inclusief SPECT-CT) na peritumorale injectie van [^{99m}Tc]Tc-nanocolloïd(-ICG) (dit is afhankelijk van wat gebruikelijk is in het deelnemende centrum), de dag voor de operatie of de dag van de operatie. Patiënten met een positieve schildwachtlier ondergaan een aanvullende halsklierdissectie. Bij een negatieve schildwachtlierprocedure worden de patiënten tijdens de follow-up geobserveerd volgens de nationale richtlijnen.

De follow-up zal ten minste 12 maanden na de schildwachtlierprocedure zijn om gemiste occulte lymfekliermetastasen klinisch te detecteren. Verwacht wordt dat 80% van de gemiste lymfekliermetastasen (fout-negatief) in de eerste 12 maanden zich klinisch manifesteren. Hoewel niet opgenomen in dit onderzoeksproject (wegens tijdsbeperkingen), zullen geïncludeerde patiënten worden gevraagd om deel te nemen aan een lange termijn follow-up studie, met ten minste twee jaar follow-up, om late regionale recidieven te beoordelen en de referentiestandaard nog verder te verbeteren.

Daarnaast zullen semi-gestructureerde interviews worden afgenomen om inzicht te krijgen in de voorkeuren en ervaringen van de patiënten met diagnostische modaliteiten. Deze semi-gestructureerde interviews zullen alleen worden afgenomen bij patiënten in het UMC Utrecht tot data verzadiging is bereikt.

Inschatting van belasting en risico

1) De patiënten ondergaan vóór de behandeling een aanvullende FDG-PET/CT. De schildwachtklieprocedure is standaardzorg voor deze patiënten in de deelnemende centra. Patiënten met een vroeg stadium mondholtectarcinoom ondergaan meestal geen FDG-PET/CT. Een FDG-PET/CT kan andere tumorplaatsen opsporen. Patiënten kunnen hier baat bij hebben omdat mogelijke andere tumorlocaties, meestal na aanvullend onderzoek, direct behandeld kunnen worden. Echter, kan het ook nadelen opleveren indien het geval van fout-positieve bevindingen. Dit kan leiden tot ander aanvullend onderzoek ter bevestiging van de FDG-PET/CT-bevindingen zonder dat dit achteraf noodzakelijk blijkt te zijn.

2) Met de FDG-PET/CT worden deelnemers blootgesteld aan radioactieve straling. FDG-PET/CT wordt beschouwd als een veilige procedure, met beperkte blootstelling aan straling. Daarom concluderen wij dat het risico voor dit onderzoek volgens de NFU-richtsnoeren te verwaarlozen is.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584 CX
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584 CX
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)

- Nieuw gediagnosticeerd vroeg stadium mondholtecarcinomen, klinisch gedefinieerd als cT1-3, N0 (alleen indien T3 gebaseerd is de afmeting van de tumor van >2cm en ≤4 cm met DOI >10 mm)
- De patiënt is ≥18 jaar op het moment dat toestemming wordt gegeven.
- De patiënt heeft geen palpabele lymfeklieren in de hals (cN0).
- Klinische stadiering van lymfeklieren (cN0) is bevestigd middels echografie, CT, en/of MRI indien uitgevoerd (geen vereiste).
- De patiënt is kandidaat voor transorale tumorexcisie en schildwachtklierprocedure.
- De patiënt heeft een handgeschreven toestemming afgegeven voor deelname aan de studie.
- Patiënten met eerdere maligniteiten van het hoofd-halsgebied zijn toegestaan, mits de patiënt aan beide onderstaande criteria voldoet:
 - a. Onderging potentieel curatieve therapie voor alle eerdere hoofd-hals maligniteiten en wordt geacht een laag risico op herhaling te hebben; en
 - b. Geen hoofd-hals maligniteit in de afgelopen drie jaar en geen bewijs van recidief.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Exclusie criteria:

- De patiënt heeft een mondholtecarcinoom met een andere pathologie dan plaveiselcelcarcinoom.
- De patiënt is in de voorgeschiedenis behandeld aan zijn of haar hals (halsklierdissectie en/of radiotherapie).
- De patiënt heeft een positieve echogeleide cytologische punctie voor lymfekliermetastasen.
- De patiënt heeft slecht geregelde diabetes mellitus.
- De patiënt weigert pre-operatieve beeldvorming.

Een mogelijke deelnemer die voldoet aan de volgende criteria zal worden

geëxcludeerd voor de CT hals met contrast (Inclusie voor PET/low dose CT van de hals tot bovenbuik is wel mogelijk):

- De patiënt heeft eerder een allergische reactie gehad na toediening van contrast vloeistof.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 22-01-2024

Aantal proefpersonen: 159

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-09-2023

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-09-2024

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	NL83442.041.22