

Schildwachtklieprocedure bij patienten met een vroeg adenocarcinoom van de slokdarm: de SNAP-studie

Gepubliceerd: 27-02-2015 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

Het doel van onze studie is om de feasibility en accuracy van de schildwachtklieprocedure te onderzoeken in patiënten met vroege vorm van slokdarmkanker.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON44799

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

SNAP-studie

Aandoening

- Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG

Synoniemen aandoening

slokdarmvroegadenocarcinomen, vroege slokdarmkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: adenocarcinomen, behandeling, schildwachtklieprocedure, slokdarmvroegcarcinomen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Percentage patiënten met een detecteerbare schildwachtklie, op SPECT/CT, dmv de endoscopische probe en dmv near-infrared camera
- Overeenstemming tussen preoperatieve SPECT/CT en perioperatieve probe-based en indocyanine groen (ICG)-based detectie van schildwachtklieën
- Aantal verwijderde schildwachtklieën, per lymfeklierstation
- Aantal verwijderde (niet-schildwachtklie) lymfeklieren, onderverdeeld per lymfeklierstation
- Ratio tussen het aantal verwijderde schildwachtklieën en het aantal gedetecteerde schildwachtklieën op imaging (SPECT/CT en lymfoscintigrafie) en peroperatief met de near-infrared camera en ICG
- Meerwaarde in detectie van schildwachtklieën op basis van ICG in vergelijking met detectie van schildwachtklieën met technetium.

Secundaire uitkomstmaten

- Proeduretijd van de schildwachtklieprocedure
- Aantal tumor-positieve lymfeklieren, onderverdeeld per lymfeklierstation
- Complicaties

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De incidentie van adenocarcinomen van de slokdarm (EAC) neemt toe in de Westerse wereld. EAC ontwikkelt zich vanuit Barrett epitheel (BE) van de slokdarm. EAC ontstaat door een geleidelijke transitie van het normale plaveiselcel epitheel, naar intestinale metaplasie, vervolgens laag- en hooggradige dysplasie tot uiteindelijk invasieve kanker. Patiënten met een Barrett slokdarm ondergaan om deze reden ook regelmatig een gastroscopie (endoscopische surveillance). Recente ontwikkelingen, zoals ontwikkeling van nieuwe endoscopen, in combinatie met verbeterde herkenning en meer oplettendheid op vroege neoplastische afwijkingen in BE, hebben geleid tot een verhoogde detectie van EAC in een vroeg stadium. Vroege vormen van EAC kunnen behandeld worden door middel van een endoscopische resectie, zoals een endoscopische mucosale resectie (EMR) of een endoscopische submucosale dissectie (ESD). Als het om een laag-risico vroeg EAC gaat (dat wil zeggen resectieranden vrij van tumor, een mucosale tumor, niet slecht gedifferentieerd en afwezigheid van lymphangio invasie), wordt een endoscopische resectie als een curatieve behandeling beschouwd, aangezien de kans op lymfogene metastasering zeer klein is ($<2\%$). In het geval van diepe (> 500 micrometers) submucosale invasie, positieve diepe snijvlakken, slechte differentiatie of lymphangio-invasie, is het risico op lymfekliermetastasen aanzienlijk en is de standaard behandeling een slokdarmresectie met buismaagreconstructie indien de klinische conditie van patiënt dit toelaat. Een slokdarmresectie is echter een invasieve operatie geassocieerd met significante morbiditeit (tot 40%), mortaliteit ($2-4.5\%$) en verminderde kwaliteit van leven postoperatief. Onze studiegroep onderzoekt een nieuw behandelalgoritme voor hoog-risico vroege EAC, bestaande uit een endoscopische radicale (R0) resectie van de tumor, in combinatie met een beperkte, sentinel node geleide, endoscopische lymfeklierdissectie. Preklinische studies laten zien dat endoscopische lymfeklierdissectie feasible is in menselijke cadavers en veilig in een dierproefstudie met varkens. Dit nieuwe behandelalgoritme kan van groot belang zijn voor de behandeling van vroege vormen van slokdarmkanker, omdat dit een patiëntgerichte behandeling is en mogelijk leidt tot minder morbiditeit, mortaliteit en een verbeterde kwaliteit van leven postoperatief in vergelijking met de standaardbehandeling door het minder invasieve karakter van de procedure. Daarnaast blijft het maagdarmkanaal intact. Het concept van een endoscopische lymfeklierdissectie is recent onderzocht in een pilotstudie bij patiënten met een reeds geplande slokdarmresectie met buismaagreconstructie. Hierbij werd een mediaan van 30 lymfeklieren verwijderd, wat vergelijkbaar is met het aantal verwijderde lymfeklieren tijdens de standaardbehandeling. Er werden aan het eind van de lymfeklierresectie echter wel tekenen van ischemie van de slokdarm gezien. Dit kan betekenen dat een uitgebreide lymfeklierresectie zonder daaropvolgende slokdarmresectie bij patiënten niet zo veilig is als verondersteld op basis van data van onze dierproefstudie. Dit komt mogelijk door beschadiging van de vasculatuur van de slokdarm. Idealiter wordt een beperkte lymfeklierresectie uitgevoerd en worden alleen de relevante lymfeklieren verwijderd om zo de bloedvaten van de slokdarm zo min mogelijk te beschadigen. Om deze lymfeklieren te identificeren hebben wij het gebruik van de schildwachtklierprocedure onderzocht.

De schildwachtklierprocedure (SNNS) is een concept, wat reeds uitgebreid wordt toegepast in de behandeling van borstkanker en melanomen. Een schildwachtklier is gedefinieerd als de eerste lymfeklier waarop een tumor draineert. Aangenomen wordt dat de histologische evaluatie van de schildwachtklier de status van de daaropvolgende lymfeklieren voorspelt. De verdere behandeling van de patiënt kan dan worden bepaald op basis van de status van de schildwachtklieren. Om de schildwachtklieren te identificeren wordt een radioactieve tracer rondom de tumor geïnjecteerd tijdens een gastroscopie (of rondom het resectielitteken als er reeds een endoscopische resectie van de tumor heeft plaatsgevonden). Macrofagen in de schildwachtklier absorberen de radioactieve deeltjes en middels een SPECT/CT-scan kan de radioactiviteit in beeld worden gebracht en is detectie van de schildwachtklieren mogelijk. Deze scan dient als gids voor de chirurg tijdens de operatie om met de gamma probe schildwachtklieren te identificeren en te verwijderen. Histologische evaluatie van de schildwachtklieren laat zien of er sprake is van (micro)metastasen. Door de grote hoeveelheid radioactieve tracer op de injectieplek rondom de tumor (of het resectielitteken als er reeds endoscopische resectie heeft plaatsgevonden), is het lastig om de schildwachtklieren te identificeren die rondom de tumor gelegen zijn; dit wordt ook wel het **shine-through** effect genoemd. Daarom wordt aanvullend peroperatief indocyanine groen (ICG) geïnjecteerd rondom de tumor (of rondom het resectielitteken). ICG is een tricarboxyanine kleurstof, die reeds klinisch wordt toegepast voor onderzoek op gebied van de lever, retinale angiografie en cardiovasculaire functie onderzoeken. Het is een niet-specifiek contrast agens, geschikt om het bloed- en lymfevaten stelsel te onderzoeken. ICG bindt aan plasma eiwitten en eiwitgebonden ICG zendt licht uit op een golflengte van 830nm als het wordt beschienen met een near-infrared (NIR) licht. Dit kan worden gevisualiseerd tijdens de operatie met een NIR camera en dit draagt bij aan de visualisatie van lymfeklieren in met name het peritumorale gebied. Het combineren van deze twee technieken om schildwachtklieren te identificeren heeft veelbelovende resultaten laten zien op het gebied van maagkanker, maar is nog niet geëvalueerd voor slokdarmkanker. Wel zijn er meerdere onderzoeken die laten zien dat SNNS feasible is voor slokdarmkanker en geassocieerd met hoge detectie en accuracy rates (88-100% en 78-100%, respectievelijk) en een hoge sensitiviteit (78-100%). Vroege vormen van slokdarmkanker (T1-tumoren) zijn de beste resultaten beschreven. Patiënten met tumoren in een verder gevorderd stadium zijn geen geschikte kandidaten, omdat de tumor en eventuele neo-adjuvante therapie de lymfevaten dan al teveel schade hebben toegebracht. Er zijn tot op heden nog geen studies verricht naar de waarde van de schildwachtklierprocedure bij patiënten, die een endoscopische resectie hebben ondergaan van een vroege EAC. Daarnaast zijn er weinig studies die gebruik maken van een laparoscopische gamma probe en daaropvolgend een minimaal invasieve slokdarmresectie uitvoeren. Wij denken dat de schildwachtklierprocedure van toegevoegde waarde is voor vroege vormen van slokdarmkanker, met name voor hoog-risico vroege EAC (T1b-tumoren). Een behandelalgoritme bestaande uit een endoscopische resectie van de tumor, gecombineerd met een beperkte, sentinel node geleide lymfeklierresectie, kan patiënten met tumor negatieve schildwachtklieren in de toekomst een

slokdarmresectie, en de daarmee geassocieerde morbiditeit en mortaliteit, besparen. Voordat dit gehele behandelalgoritme kan worden toegepast, moet eerst de schildwachtklierprocedure worden gevalideerd in deze patiëntengroep en zal het team van chirurgen moeten worden getraind in het uitvoeren van deze procedure.

Doel van het onderzoek

Het doel van onze studie is om de feasibility en accuracy van de schildwachtklierprocedure te onderzoeken in patiënten met vroege vorm van slokdarmkanker.

Onderzoeksopzet

Pilotstudie waarin we in totaal 10 patiënten includeren met een vroeg adenocarcinoom van de slokdarm (T1-stadium)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Schildwachtklierprocedure, gevolgd door slokdarmresectie en buismaagreconstructie (standaardbehandeling) Schematisch overzicht van de schildwachtklierprocedure (zie ook paragraaf 5.2.1 in het studieprotocol). Dag voor de operatie: 1. Endoscopische submucosale injectie van 0.5cc technetium-99m nanocolloid (totaal van 100MBq) 1 dag voor de operatie (maximaal 24 uur van tevoren) in elk kwadrant van de submucosa rond de tumor of het resectielitteken indien er reeds een endoscopische resectie heeft plaatsgevonden. 2. Tweemaal een lymfoscintigrafie, na 15-30 en 120 minuten na het injecteren van de radioactieve tracer. 3. SPECT/CT van thorax en abdomen 2 uur na injecteren van de radioactieve tracer. De SPECT/CT maakt het mogelijk de schildwachtklieren goed te lokaliseren en dient als gids voor de chirurgen tijdens de operatie. Dag van de operatie: 1. Endoscopische submucosale injectie van 0.5cc indocyanine groen in elk kwadrant van de submucosa rond de tumor of het resectielitteken indien er reeds een endoscopische resectie heeft plaats gevonden. 2. Detectie schildwachtklieren met een laparoscopische gammaprobe (Europrobe 3 system, PI medical) en een laparoscopische near-infrarood (NIR) camera. Te beginnen met identificatie in één compartiment (thorax of abdomen, afhankelijk van het type anastomose na de slokdarmresectie). 3. Scopische resectie van de schildwachtklieren in het eerste compartiment 4. Ex-vivo identificatie van de verwijderde schildwachtklieren met de gammaprobe en NIR-camera 5. Resectie overige lymfeklieren in het eerste compartiment 6. Herpositionering van patiënt 7. Detectie schildwachtklieren met een laparoscopische gammaprobe (Europrobe 3 system, PI medical) en een laparoscopische near-infraroodcamera (NIR) in het andere compartiment (thorax of abdomen). 8. Scopische resectie van de schildwachtklieren in het tweede compartiment 9. Ex-vivo identificatie van de verwijderde schildwachtklieren met de gammaprobe en NIR-camera 10. Resectie overige lymfeklieren in het tweede compartiment en slokdarmresectie met buismaagreconstructie. 11. Ex-vivo bevestiging van afwezigheid schildwachtklieren in het slokdarmresectie preparaat met de gamma probe en de NIR-camera. 12. Onderzoek van de thorax en abdomen op achtergebleven schildwachtklieren met de gamma probe en NIR-camera. 13. Afronden

operatie

Inschatting van belasting en risico

Patienten moeten twee extra endoscopieën ondergaan. De eerste endoscopie is voor injectie van de radioactieve tracer. De tweede endoscopie (op de dag van de operatie, als patiënt onder narcose is) is voor het injecteren van indocyanine groen. Het risico van een endoscopie is verwaarloosbaar, en bestaat met name uit een gevoelige keel door introductie van de endoscoop, een mogelijke allergische reactie op slaapmedicatie, de radioactieve tracer of indocyanine groen, of een hematoom op de injectieplek van het infuus. De schildwachtklieprocedure (SWK) is al een bestaand en gewaardeerd instrument in de behandeling van borstkanker en melanomen. Omdat we nu puur de werking van de schildwachtklieprocedure evalueren, zullen we niet de uitgebreidheid van de lymfeklierdissectie al aanpassen op de uitslag van de SWK. Alle lymfeklieren die tijdens een standaard procedure worden verwijderd, zullen worden verwijderd. Het oncologische resultaat is dus niet anders dan de standaard behandeling. De narcoseduur zal iets verlengd worden door toevoeging van de SWK, we verwachten maximaal 90 minuten langer bezig te zijn.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105AZ
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105AZ
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)

- slokdarmadenocarcinoom, vroege stadium (T1)
- klinische conditie waarbij een slokdarmresectie mogelijk is
- getekend informed consent

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- plaveiselcelcarcinoom van de slokdarm
- neo-adjuvante (chemo)radiatietherapie
- andere primaire tumor buiten het slokdarmcarcinoom
- bekende allergie voor radioactieve tracer of kleurstof (indocyanine groen)
- comorbiditeit die een slokdarmresectie verhindert.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	28-11-2015
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-02-2015
Soort:	Eerste indiening
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	NL51882.018.14