

Lymfadenectomie op maat met behulp van schildwachtklierprocedure bij patiënten met een hoog-risico (sub)mucosaal adenocarcinoom van de slokdarm: SNAP-III studie

Gepubliceerd: 02-01-2020 Laatste bijgewerkt: 16-11-2024

Het doel van deze studie is het evalueren van de toepasbaarheid en veiligheid van een nieuw slokdarmbesparend behandelalgoritme voor patiënten met een hoog-risico T1a of T1b EAC bestaande uit radicale endoscopische resectie van de tumor, gevolgd...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON49789

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

SNAP-III studie

Aandoening

- Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG

Synoniemen aandoening

Slokdarmvroegadenocarcinoom; vroege slokdarmkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Subsidie KWF Kankerbestrijding

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Behandeling, Schildwachtklieprocedure, Slokdarmadenocarcinoom, Slokdarmvroegcarcinoom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaten voor deze studie zijn:

- 1) Chirurgische morbiditeit, gedefinieerd als elk klinisch relevant adverse event gerelateerd aan de schildwachtklieprocedure
- 2) Functioneren van slokdarm en maag, gedefinieerd als elk verschil in het functioneren van slokdarm en maag 3 maanden na de schildwachtklieprocedure in vergelijking tot baseline, waargenomen door hoge-resolutie manometrie of maagontledigingsonderzoek

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire uitkomstmaten voor deze studie zijn:

- 1) Incidentie van lokaal recidief na behandeling met endoscopische resectie en schildwachtklieprocedure, histopathologisch bewezen
- 2) Incidentie van lymfekliermetastase na behandeling met endoscopische resectie en schildwachtklieprocedure, cytologisch en/of histopathologisch bewezen
- 3) Incidentie van afstandsmetastase na behandeling met endoscopische resectie en schildwachtklieprocedure, cytologisch en/of histopathologisch bewezen
- 4) Percentage van patiënten met een detecteerbare schildwachtklie, op SPECT/CT, door middel van de endoscopische probe of near-infrared camera

- 5) Overeenstemming tussen preoperatieve SPECT/CT en peri-operatieve detectie op basis van probe en indocyanine groen van schildwachtklieren
- 6) Aantal verwijderde schildwachtklieren per lymfeklierstation
- 7) Aantal gedetecteerd schildwachtklieren, op SPECT/CT, door middel van de endoscopische probe of near-infrared camera, welke niet verwijderd konden worden, per lymfeklierstation en met reden.
- 8) Ratio tussen het aantal verwijderde schildwachtklieren en het aantal gedetecteerde schildwachtklieren op imaging
- 9) Aantal tumorpositieve lymfeklieren per lymfeklierstation
- 10) Proceduretijd van de schildwachtklierprocedure
- 11) Incidentie en ernst van alle adverse events
- 12) Duur van ziekenhuisopname (dagen) na de schildwachtklierprocedure
- 13) Kwaliteit van leven
- 14) Chirurgische mortaliteit, gedefinieerd als mortaliteit binnen 30 dagen na de schildwachtklierprocedure
- 15) Ziektevrije overleving
- 16) Overall overleving

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De incidentie van adenocarcinomen van de slokdarm neemt toe in de Westerse wereld. Slokdarmadenocarcinoom ontwikkelt zich vanuit Barrett epitheel van de slokdarm door een geleidelijke transitie van het normale plaveiselcelepitheel, naar intestinale metaplasie, vervolgens laag- en hooggradige dysplasie tot uiteindelijk invasieve kanker. Om deze reden ondergaan patiënten met een Barrett slokdarm regelmatig een gastroscopie (endoscopische surveillance).

Surveillance met biopsie protocollen en additionele ontwikkelingen van nieuwe endoscopen hebben geleid tot een verhoogde detectie van slokdarmadenocarcinoom in een vroeg stadium.

Bij patiënten met een vroege vorm van slokdarmadenocarcinoom wordt chirurgische behandeling overwogen op basis van het risico op lymfekliermetastasen. Het risico op lymfekliermetastasen bij een vroege vorm van slokdarmadenocarcinoom hangt af van verschillende histopathologische kenmerken, zoals tumor infiltratie diepte, aanwezigheid van lymfangio-invasie, en tumor differentiatie graad. Op basis van deze histopathologische kenmerken, zijn vroege slokdarmadenocarcinomen in te delen in verschillende risicogroepen. Als het om een laag-risico mucosaal slokdarmadenocarcinoom of laag-risico T1b slokdarmadenocarcinoom gaat (dat wil zeggen oppervlakkige submucosale invasie $<500\mu\text{m}$, niet slecht gedifferentieerd, en afwezigheid van lymfangio-invasie), wordt een endoscopische resectie als een curatieve behandeling beschouwd, aangezien de kans op lymfogene metastasering zeer klein is ($<2\%$). De lange termijn uitkomsten voor endoscopische behandelde patiënten met een laag-risico T1b slokdarmadenocarcinoom zijn uitstekend met gerapporteerde ziektevrije overleving en totale overleving van respectievelijk 84% en 84% na 5 jaar follow-up. In het geval van een hoog-risico T1b slokdarmadenocarcinoom (dat wil zeggen diepe submucosale invasie $>500\mu\text{m}$, slechte differentiatie en/of lymfangio-invasie), wordt het risico op lymfekliermetastasen aanzienlijk geacht en is de standaard behandeling een slokdarmresectie met buismaagreconstructie indien de klinische conditie van patiënt dit toelaat. Bij patiënten met een hoog-risico T1b slokdarmadenocarcinoom die chirurgisch behandeld zijn, zijn de 5-jaars ziektevrije overleving en totale overleving respectievelijk 78-89% en 68-70%. De derde risicogroep bestaat uit hoog-risico T1a slokdarmadenocarcinomen (dat wil zeggen mucosale invasie met slechte differentiatie en/of aanwezigheid van lymfangio-invasie), waarbij recent is gebleken dat het risico op lymfekliermetastasen groter is dan aanvankelijk gedacht. Hoewel er nog geen consensus bestaat over wat voor deze risicogroep de beste behandeloptie is, worden sommige patiënten met een hoog-risico T1a tumor verwezen voor chirurgie. Een slokdarmresectie is echter een invasieve operatie geassocieerd met significante morbiditeit (tot 45%), mortaliteit (2-4%) en verminderde kwaliteit van leven postoperatief.

Daarom onderzoekt onze studiegroep stapsgewijs een nieuw, minder invasief en slokdarmbesparend behandelalgoritme voor patiënten met een hoog-risico T1 slokdarmadenocarcinoom, bestaande uit een endoscopische radicale (R0) resectie van de tumor, in combinatie met een selectieve lymfeklierdissectie door middel van een schildwachtklierprocedure. Dit nieuwe behandelalgoritme kan van groot belang zijn voor de behandeling van vroege vormen 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.

De schildwachtklierprocedure is een concept wat reeds uitgebreid wordt toegepast in de behandeling van borstkanker en melanomen. Een schildwachtklier is de eerste lymfeklier waarop een tumor draineert. Om de schildwachtklieren te

identificeren wordt een radioactieve tracer rondom de tumor of rondom het resectielitteken van een endoscopische resectie geïnjecteerd. Macrofagen in de schildwachtkliertumor absorberen de radioactieve deeltjes en middels een SPECT/CT-scan kan de radioactiviteit in beeld worden gebracht en is detectie van de schildwachtkliertumoren mogelijk. Deze scan dient als gids voor de chirurg tijdens de operatie om met de gamma probe schildwachtkliertumoren te identificeren en te verwijderen.

Histologische evaluatie van de schildwachtkliertumoren laat zien of er sprake is van tumorcellen. Aangenomen wordt dat de histologische evaluatie van de schildwachtkliertumor de status van de daaropvolgende lymfeklieren voorspelt. De uitgebreidheid van de lymfeklierdissectie kan dan worden bepaald op basis van de status van de schildwachtkliertumoren. In het geval van tumor negatieve schildwachtkliertumoren dan kan de uitgebreidheid van de lymfeklierdissectie mogelijk geminimaliseerd worden. Verschillende studies hebben laten zien dat een schildwachtklierprocedure toepasbaar is bij slokdarmadenocarcinoom en geassocieerd is met hoge detectie en accuratesse rates (88-100% en 78-100%, respectievelijk) en een hoge sensitiviteit (78-100%). Voor vroege vormen van slokdarmkanker (T1) 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 al teveel schade hebben toegebracht.

De huidige studie is mogelijk de laatste stap voordat het volledige behandelalgoritme in de klinische praktijk gebruikt kan worden en volgt op onderzoek dat eerder door ons is uitgevoerd. Preklinische studies laten zien dat scopische lymfeklierdissectie toepasbaar is in menselijke kadavers en veilig in een dierproefstudie met varkens. Het concept van een scopische lymfeklierdissectie is 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.

Een recente studie van onze onderzoeksgroep heeft de toepasbaarheid en accuraatheid van de schildwachtklierprocedure met behulp van CT-lymfoscintigrafie gecombineerd met per-operatieve gamma probe onderzocht in 5 patiënten met een hoog-risico T1b slokdarmadenocarcinoom en geplande slokdarmresectie met buismaagreconstructie. In deze patiënten werd door middel van endoscopie een radioactieve stof geïnjecteerd in de submucosa rondom het endoscopische resectielitteken. In alle patiënten konden de schildwachtkliertumoren geïdentificeerd en verwijderd worden (mediaan van 4 schildwachtkliertumoren).

Echter, bij histologische evaluatie bleek 1 lymfeklier uit het peritumorale gebied, welke niet geïdentificeerd was als schildwachtklier, tumorcellen te bevatten. Door de grote hoeveelheid radioactieve tracer op de injectieplek rondom het resectielitteken, is het lastig om de schildwachtklieren te identificeren die rondom de tumor liggen; dit wordt ook wel het *shine-through* effect genoemd. Daarom wordt aanvullend indocyanine groen (ICG) geïnjecteerd rondom het resectielitteken. ICG is een tricarboxyanine kleurstof, die reeds wordt toegepast voor onderzoek op het gebied van de lever, retinale angiografie en cardiov

Doel van het onderzoek

Het doel van deze studie is het evalueren van de toepasbaarheid en veiligheid van een nieuw slokdarmbesparend behandelalgoritme voor patiënten met een hoog-risico T1a of T1b EAC bestaande uit radicale endoscopische resectie van de tumor, gevolgd door een schildwachtklierprocedure met selectieve lymfeklierresectie.

Onderzoeksopzet

In deze multicenter, prospectieve pilotstudie willen we in totaal 10 patiënten includeren met een hoog-risico T1a of T1b slokdarmadenocarcinoom.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten zullen een schildwachtklierprocedure ondergaan. De dag voorafgaand aan de schildwachtklierprocedure zullen patiënten een endoscopie ondergaan voor submucosale injectie van de radioactieve stof (technetium) en indocyanine groen in vier kwadranten rondom het endoscopische resectielitteken. Na injectie van de radioactieve stof en kleurstof zal een lymfoscintigrafie en SPECT/CT vervaardigd worden, welke de locatie van de schildwachtklieren zal laten zien en dus dient als gids voor de chirurg tijdens de schildwachtklierprocedure. Tijdens de operatie zullen de schildwachtklieren gedetecteerd worden met behulp van een laparoscopische gamma probe en een laparoscopische near-infrared camera, gevolgd door een selectieve, schildwachtklier geleide, lymfeklierdissectie zonder aanvullende slokdarmresectie. Na de schildwachtklierprocedure start de follow-up fase gedurende 24 maanden. In het geval van tumor negatieve schildwachtklieren (meest waarschijnlijk het geval), zullen patiënten starten met een strikt endoscopisch surveillance programma met behulp van endoscopie en endoscopische echografie. Om het effect van de schildwachtklierprocedure op de motiliteit van de slokdarm en maag te beoordelen, wordt het functioneren van het maagdarmkanaal vooraf aan en drie maanden na de schildwachtklierprocedure beoordeeld door middel van een manometrie en maagontledigingsonderzoek. Als laatste, zal ook de kwaliteit van leven beoordeeld worden door middel van vragenlijsten.

Inschatting van belasting en risico

In eerdere chirurgische onderzoeken, werden lymfekliermetastasen in 40% van de patiënten met een hoog-risico submucosaal slokdarmadenocarcinoom gerapporteerd. Deze studies overschatten mogelijk het risico en hebben de slokdarmtumor te laag gestadieerd. In recentere studies, waarbij patiënten met een hoog-risico slokdarmadenocarcinoom chirurgisch of endoscopisch werden behandeld, werd een incidentie van 16% gevonden. Bovendien, het aantal tumor-gerelateerde sterfgevallen in beide groepen (chirurgische vs. endoscopische behandeling) was gelijk (12%) en een aantal patiënten ontwikkelde gemetastaseerde ziekte ondanks invasieve chirurgische behandeling. Recent heeft onze onderzoeksgroep een cohort van 18 patiënten met een hoog-risico submucosaal slokdarmadenocarcinoom onderzocht welke endoscopisch behandeld waren en nadien endoscopisch vervolgd werden. Na een mediane follow-up van 23 maanden, had geen van deze patiënten lymfekliermetastasen ontwikkeld. Daarom verwachten wij dat het risico op lymfekliermetastasen lager is dan aanvankelijk gerapporteerd in de chirurgische studies en dat daarmee een selectieve lymfeklierresectie met behulp van de schildwachtklierprocedure gerechtvaardigd is.

In patiënten met een hoog-risico mucosal slokdarmadenocarcinoom, heeft een recente retrospectieve analyse van onze studiegroep laten zien dat het risico op lymfekliermetastasen vergelijkbaar is met het risico van patiënten met een hoog-risico submucosaal slokdarmadenocarcinoom. Gedurende een mediane follow-up van 31 maanden, werden 6 van de 27 patiënten (22%) gediagnosticeerd met lymfekliermetastasen. Hoewel het risico op lymfekliermetastasen in deze specifieke patiëntengroep hoger is dan aanvankelijk gedacht, zal het merendeel van deze patiënten met een hoog-risico mucosale slokdarmadenocarcinoom geen lymfekliermetastasen ontwikkelen. Daarom denken wij dat deze patiënten ook voordeel zullen hebben van een selectieve lymfeklierresectie met behulp van de schildwachtklierprocedure.

We weten echter niet zeker wat het risico is op het ontwikkelen van lymfekliermetastasen na resectie van tumor negatieve schildwachtklieren. We verwachten dat dit risico zeer laag is (in overeenstemming met de literatuur over de schildwachtklierprocedure bij borstkanker en melanoom). Hoe dan ook zullen we de patiënten onder strikte endoscopische follow-up houden middels gastroscopie en EUS waarbij lymfekliermetastasen zo vroeg mogelijk gedetecteerd kunnen worden. Als er lymfekliermetastasen ontstaan, dan zullen patiënten in een multidisciplinair overleg besproken worden alwaar de best passende vervolgbehandeling bepaald zal worden.

Mogelijke risico's van de schildwachtklierprocedure zijn een allergische reactie op de radioactieve stof en bijbehorende hulpstoffen, hoewel dit zeer zeldzaam is, en blootstelling aan radioactieve straling, waarvan de maximaal toegestane hoeveelheid niet overschreden wordt. De mogelijke risico's van endoscopie, functietesten van het maagdarmkanaal en PET/CT zijn verwaarloosbaar.

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)

Hoog-risico mucosaal of submucosaal slokdarmadenocarcinoom, klinische stadiëring als T1N0M0
Tumorfrij diep verticaal resectievlak in het endoscopisch resectie preparaat
Klinische conditie waarbij endoscopie en chirurgie mogelijk is
Getekend informed consent

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Slokdarmplaveiselcelcarcinoom

Neo-adjuvante (chemo)radiatie therapie

Andere primaire tumor met levensverwachting <3 jaar

Bekende allergie voor de radioactieve tracer (technetium) of kleurstof (indocyanine groen)

Comorbiditeit waardoor endoscopie en/of chirurgie niet mogelijk is

Niet in staat getekend informed consent te verstrekken

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Beëindigd

(Verwachte) startdatum: 30-01-2020

Aantal proefpersonen: 10

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-01-2020

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-11-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-11-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

ID: 25137

Bron: Nationaal Trial Register

Titel:

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL71361.041.19