

Profylactische pectoralis major lap ter compensatie van een verhoogd risico op faryngocutane fistelvorming bij laryngectomie patiënten met een lage skeletspiermassa

Gepubliceerd: 29-04-2020 Laatste bijgewerkt: 30-01-2025

Met deze prospectieve gerandomiseerde klinische studie willen we onderzoeken of bij TLE-patiënten met een hoog risico voor FCF vanwege een laag SSM het gebruik van profylactische myofasciale pectoralis major lap (PMMF) ter versterking van de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Hoofd en nek therapeutische verrichtingen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON52422

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PECTORALIS

Aandoening

- Hoofd en nek therapeutische verrichtingen

Synoniemen aandoening

lage skeletspiermassa, laryngectomie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: KWF subsidie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Faryngocutane fistel, Laryngectomie, Pectoralis major lap, Skeletspiermassa

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

In een gerandomiseerde klinische studie zal de toevoeging van PMMF-flap als versterking voor patiënten met lage SSM worden onderzocht. Patiënten die zijn gepland voor een TLE zonder PMMC voor reconstructie van het mucosale defect zal worden gevraagd om deel te nemen aan dit onderzoek. Na geïnformeerde toestemming wordt SSM gemeten met behulp van routinematig uitgevoerde CT of MRI van het hoofdhalshals gebied. Patiënten met een lage SSM worden gerandomiseerd tussen PMMF reconstructie op het moment van TLE of niet. De incidentie van FCF wordt gescoord voor de drie groepen: patiënten met lage SSM met PMMF als versterking voor versterking, patiënten met lage SSM zonder PMMF en patiënten zonder lage SSM. De hypothese is dat het gebruik van PMMF de FCF-incidentie kan verlagen tot een niveau vergelijkbaar met TLE-patiënten zonder lage SSM.

SSM wordt gemeten op voorbehandeling CT- of MRI-scans van het hoofd-hals gebied op het niveau van C3 met behulp van de eerder gepubliceerde methode. Waar mogelijk werd de CT-scan gebruikt in plaats van MRI. In het kort, de eerste slide op het niveau van C3 bij het scrollen van caudale naar craniaal waarop zowel de processen transversus als de gehele wervelboog staan, wordt

geselecteerd voor segmentatie van skeletspier (SS) weefsel. Voor CT-scan wordt skeletspiermassa (SSM) gebied gedefinieerd als het pixelgebied binnen een radiodensiteit tussen -29 en +150 Hounsfield Units (HU), die specifiek is voor SS-weefsel. Voor MRI wordt SS-weefsel zorgvuldig gesegmenteerd en intramusculair vetweefsel wordt handmatig uitgesloten. Segmentatie van SS-weefsel werd handmatig uitgevoerd met behulp van de in huis of in de handel verkrijgbaar softwarepakket SliceOmatic (Tomovision, Canada). Na een leerperiode vereist de meting van SSM 5 tot 10 minuten per CT-scan en tot 15 minuten per MRI-scan.

Van SSM-gebied op C3, wordt SSM-gebied op het niveau van L3 voorspeld met behulp van de eerder gepubliceerde formule 1. Het SSM-gebied op L3 wordt vervolgens voor de hoogte genormaliseerd om de lumbale skeletspierindex (lumbale SSI) te berekenen, zoals weergegeven in formule 2. Lage SSI wordt gedefinieerd als een lumbale SSI lager dan 43,2 cm² / m². Deze recent gepubliceerde afkapwaarde werd vastgesteld in een afzonderlijk cohort van patiënten met hoofdhalsskanker.

Formule 1:

$$\text{CSA at L3 (cm}^2\text{)} = 27.304 + 1.363 * \text{CSA at C3 (cm}^2\text{)} - 0.671 * \text{Age (years)} + 0.640 * \text{Weight (kg)} + 26.442 * \text{Sex (Sex=1 for female, 2 for male)}$$

Formule 2:

$$\text{Lumbar SMI (cm}^2\text{/m}^2\text{)} = \text{CSA at L3 /length (m}^2\text{)}$$

Bij patiënten die FDG-PET / CT hebben ondergaan als onderdeel van de diagnostische work-up, zal als een controle van SSM-meting op het niveau van C3, ook SSM worden gemeten op het niveau van L3. Aangezien de meting op L3 de meest gebruikte methode is, wordt deze als een controle van SSM-meting op het niveau van C3 gebruikt.

Secundaire uitkomstmaten

Alle patiënten wordt gevraagd om de vragenlijsten in te vullen. Functietesten zullen afhankelijk van de capaciteit van elk deelnemend centrum worden uitgevoerd. De volgende functietesten zullen in minimaal 3 centra worden uitgevoerd: patiënten met lage SSM zullen getest worden op schouder- en nekmorbiditeit, slikfunctie en stemkwaliteit. Ook patiënten met een secundaire PM-lap (voor de behandeling van FCF) zullen deze testen ondergaan. Een sub analyse zal worden uitgevoerd om te onderzoeken of er een verschil in morbiditeit is tussen profylactische en secundaire PM-lap.

Schouder- en nekfunctie

Vragenlijsten (secundaire studieparameters)

De schouder-invaliditeitsvragenlijst (SDQ) is een gevalideerde pijn-gerelateerde invaliditeitsvragenlijst met 16 items die veelvoorkomende aandoeningen beschrijven die symptomen kunnen veroorzaken bij patiënten met schouderaandoeningen. Alle items verwijzen naar de voorgaande 24 uur. Opties zijn "ja", "nee" en "niet van toepassing". De categorie 'niet van toepassing' moet worden gebruikt wanneer de genoemde aandoening zich niet heeft voorgedaan in de voorafgaande 24 uur. Een definitieve score wordt berekend door het aantal

ja gescoorde items te delen door het totale aantal toepasselijke items.

Vervolgens het vermenigvuldigen van de score met 100 resulteert in een eindscore die varieert tussen 0 (geen handicap) en 100 (alle toepasselijke items scoorden 'ja'). Hoe hoger de score, hoe groter de waardevermindering was.

Alle patiënten wordt gevraagd om de vragenlijsten voor zowel de linker- als de rechterschouder afzonderlijk in te vullen.

De schouderfunctie wordt ook gemeten met de schouderpijn- en invaliditeitsindex, Nederlandse taalversie (SPADI-DLV). Deze vragenlijst bestaat uit 13 items, 5 gerelateerd aan pijn en 5 gerelateerd aan functie.

Pijn in de schouder wordt beoordeeld op een visuele analoge schaal (VAS: 0-100 millimeter). Patiënten wordt gevraagd om de gemiddelde schouderpijnintensiteit van de afgelopen week aan te geven.

Patiënten wordt ook gevraagd of ze de afgelopen week stijfheid van de schouder hebben ervaren (ja of nee).

De Neck Disability Index (NDI) is een vragenlijst die elementen van nekhandicap vastlegt, zoals pijn, werk en hoofdpijn. De NDI bestaat uit een Likert-schaalvraag met 10 punten.

Functie testen (onderdeel van de hoofdstudie; participatie afhankelijk van de capaciteit in elk deelnemend centrum)

Het actief bewegingsbereik (AROM) van de schouder wordt onderzocht met behulp van een inclinometer volgens een gestandaardiseerd protocol. Voorwaartse flexie en abductie worden gemeten in het bereik van 0-180 °. Het gemiddelde van twee opeenvolgende metingen wordt gebruikt voor verdere analyse. Om endorotatie en

exorotatie te onderzoeken kan een inclinometer niet worden gebruikt omdat dit gecombineerde bewegingen zijn. Deze worden gemeten met een goniometer. De actief gemeten bewegingsuitslagen met de lateroflexie, rotatie, extensie en flexie van de nek worden gemeten met de digitale inclinometer.

Slikfunctie

Vragenlijsten (secundaire studieparameters)

De Dysphagia Severity Scale (DSS) en Dysphagia Quality of Life Scale (DQOL) zijn beide niet-gevalideerde door TLE patiënten in te vullen schalen die vrij eenvoudig de mate van dysfagie kunnen meten.

Patiënten kunnen op de specifieke gevisualiseerde analoge schaal (VAS) aangeven hoe ze vandaag slikken. De schaal varieert van *niet kunnen slikken* tot *normaal kunnen slikken* in het geval van de DSS. Met de DQOL zullen patiënten antwoorden op de vraag in hoeverre hun dagelijks leven vandaag wordt beïnvloed door de slikstoornis. Antwoorden variëren van *maximale last of beperking* tot *normale / geen last of beperking.*

De slikfunctie bij patiënten na laryngectomie wordt gemeten met behulp van de zelf gerapporteerde patiënten vragenlijst, de Swallow Outcomes After Laryngectomy (SOAL). Deze vragenlijst is nog niet gevalideerd voor de Nederlandse taal, maar is wel met name specifiek voor gelaryngectomeerden. Deze vragenlijst bestaat uit 17 vragen over de slikstatus en moeilijkheden bij het slikken. Patiënten kunnen antwoorden met 'nee', 'een beetje' of 'veel'. Omdat we de SOAL-vragenlijst voor de Nederlandse taal willen valideren, zullen we de

M.D. Anderson Dysphagia Inventory (MDADI) gebruiken om de validiteit te vergelijken. MDADI is een zelf-gerapporteerde vragenlijst voor patiënten met hoofd-halskanker en gevalideerd voor de Nederlandse taal. De impact van dysfagie op de kwaliteit van leven wordt geëvalueerd. Patiënten kunnen antwoorden of ze het er helemaal mee eens zijn, 'mee eens', 'geen mening*', 'niet mee eens' of 'helemaal niet mee eens' met uitspraken over het slikvermogen van de patiënt.

De functionele orale inname schaal (FOIS) voor dysfagie is de enige door de onderzoeker gerapporteerde uitkomstvragenlijst. Het is een gestandaardiseerde 7-puntsschaal om het niveau van intake te meten (1 = volledige sondevoeding - niets oraal, 7 = alle intake via orale route zonder beperkingen). De vragenlijst is niet specifiek ontworpen voor TLE-patiënten, maar geeft toch een goede beschrijvende maat.

Functie testen (zijstudie; participatie afhankelijk van de capaciteit in elk deelnemend centrum)

Om het type en de omvang van een slikstoornis aan te tonen, is de Video Fluoroscopic Swallow Study (VFSS) de meest gebruikte test. De VFSS geeft gedetailleerde informatie over de slikstoornis. Aanbevelingen met betrekking tot de voedingswijze van de patiënt kunnen naderhand worden gegeven. Deze radiologische procedure wordt enkel 6 maanden na de TLE uitgevoerd.

Stemkwaliteit

Vragenlijsten (secundaire studieparameters)

Met behulp van de Voice Handicap Index (VHI), worden de psychosociale gevolgen van stemstoornissen gekwantificeerd. Deze vragenlijst is gevalideerd voor de Nederlandse taal en gebaseerd op verklaringen van mensen waarmee ze hun stemkwaliteit en het effect van de stem op het dagelijks leven beschrijven. TLE-patiënten kunnen antwoorden als ze 'nooit', 'bijna nooit', 'soms', 'bijna altijd' of 'altijd' deze uitspraken zelf ervaren. Er zal gebruik worden gemaakt van de VHI-30.

Kwaliteitsindex (zijstudie; participatie afhankelijk van de capaciteit in elk deelnemend centrum)

De door de onderzoeker gerapporteerde uitkomstmaat zal de Acoustic Voice Quality Index (AVQI) zijn. Deze index is ontwikkeld in 2010 en is een van de eerste indexen om de kwaliteit van de stem te meten met een langdurige gevoiceerde en gecontinueerde spraak. AVQI is een multiparameter model waarin de resultaten van zes akoestische parameters worden gemeten en samengevoegd tot één objectieve maat voor de ernst van de spraakkwaliteit. Stemmen van patiënten worden pre- en postoperatief opgenomen.

Kwaliteit van leven (secundaire studieparameters)

De volgende vragenlijsten zullen worden gebruikt om de kwaliteit van leven te meten: EORTC QLQ-C30, EORTC-QLQ-H&N35, specifiek voor patiënten met hoofd-halskanker en EQ-5D-5L. De EORTC-QLQ vragenlijsten zijn specifiek

ontworpen voor kanker, multidimensionaal van structuur, geschikt voor 'zelf invullijsten' en toepasbaar in een reeks culturen. Deze vragenlijsten zijn gevalideerd voor de Nederlandse situatie en Nederlandse referentiewaarden zijn beschikbaar. De EQ-5D is een gestandaardiseerd en gevalideerd instrument dat kan worden gebruikt als een kwantitatieve maat voor de gezondheidssuitkomst bij een breed scala van gezondheidsproblemen en behandelingen, en weerspiegelt het eigen oordeel van de patiënt. Vragenlijsten worden gevraagd in te vullen vóór en 6 maanden na laryngectomie. De EQ-5D-5L wordt ook na 3 maanden afgenomen.

Ervaring van patiënten (secundaire studieparameters)

De ervaring van patiënten met de noodzakelijke revalidatie van schouder- en nekfunctie met betrekking tot verstrekte informatie en fysiotherapie zal worden onderzocht door kwalitatief onderzoek met semi-structurele interviews. Vragen zullen zich richten op de

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In Nederland ondergaan ongeveer 160 patiënten per jaar een totale laryngectomie (TLE). Postoperatieve complicaties, waaronder het optreden van een faryngocutane fistel (FCF), komen vaak voor en zijn moeilijk te behandelen. In een nationaal Nederlands onderzoek met 324 TLE-patiënten was het FCF-percentage 25,9%. FCF kan extra chirurgie vereisen, de afhankelijkheid van een voedingssonde verlengen, orale voeding en stemrevalidatie vertragen of onderbreken, opnameduur in het ziekenhuis verlengen en de kosten ophogen. FCF geeft een hoog risico op postoperatieve infecties, weefsel afbraak en daaropvolgende schade aan nabijgelegen weefsel en structuren, inclusief mogelijke blow-out van de halsslagader. FCF kan ook vertraging van postoperatieve (chemo) radiotherapie veroorzaken, waardoor optimale oncologische behandeling in het gevaar komt. Chirurgische sluiting van FCF is

geïndiceerd in de helft van de gevallen. Meestal wordt een myocutane pectoralis major flap (PMMC) gebruikt om het mucosale defect te herstellen. Deze operatie gaat vaak gepaard met complicaties vanwege de slechte weefselkwaliteit als gevolg van infectie en blootstelling aan speeksel.

Een chirurgische strategie om FCF-ontwikkeling na TLE te minimaliseren, is het brengen van een pectoralis major myofasciale flap (PMMF) naar de hals voor versterking van de faryngeale naad. Systematic reviews tonen aan dat een profylactische myofasciale flap het risico op FCF bij TLE-patiënten aanzienlijk vermindert. Het gebruik van deze PMMF op de faryngeale sluiting wordt aanbevolen voor patiënten met een hoog risico op FCF.

Lage skeletspiermassa (SSM) is in verband gebracht met negatieve uitkomsten bij verschillende tumortypes en behandelingen. Bij oncologische patiënten wordt SSM meestal beoordeeld op beeldvorming van de abdominale computertomografie (CT) op het niveau van de derde lendenwervel (L3). Abdominale CT-beeldvorming wordt niet routinematig uitgevoerd bij hoofd-hals kankerpatiënten en is vaak alleen beschikbaar in een vooraf geselecteerde patiëntengroep met gevorderde ziekte en een hoog risico voor metastase op afstand. Onlangs is een nieuwe meetmethode op het niveau van de derde halswervel (C3) gepubliceerd. Beeldvorming op het niveau van C3 is bijna altijd beschikbaar bij TLE-patiënten, waardoor de routinematige beoordeling van SSM mogelijk is zonder extra kosten voor de patiënt of zorggerelateerde kosten.

Preoperatieve lage skeletspiermassa is in een tweetal studies gerapporteerd als een significante voorspeller voor faryngocutane fistelvorming bij patiënten die een totale laryngectomie ondergaan. Daarnaast werd in een serie van 235 patiënten de voorspellende waarde van SSM op het ontwikkelen van een FCF na TLE al dan niet met reconstructie van de keelholte middels een PMMC / PMMF onderzocht. De skeletspiermassa werd gemeten op C3 van de CT hals waarbij bij 46.4% van de patiënten een lage SSM werd getoond. Deze patiënten hadden meer frequent een FCF dan patiënten met een normale SSM (34.9% vs. 20.6%, $p=0.019$) en een verlengde opnameduur (mediaan 17 vs. 14 dagen, $p<0.001$). De multivariate logistische regressie analyse toonde dat een lage skeletspiermassa een significante voorspeller voor faryngocutane fistelvorming bleef (OR1.950). Na exclusie uit deze database van de patiënten die een TLE met reconstructie van de keelholte middels een PMMC of PMMF ondergingen, was het FCF-percentages bij patiënten met een lage skeletspiermassa 31.0%. Twee systematische reviews van Paleri et al en Sayles et al. beschrijven een verminderd risico op fistelvorming bij patiënten die een primaire TLE met de profylactische PMMC- of PMMF-lap hebben ondergaan. De incidentie van FCF was verlaagd (47/156 tot 11/114), met een relatief risico van 0.32.

Doel van het onderzoek

Met deze prospectieve gerandomiseerde klinische studie willen we onderzoeken of bij TLE-patiënten met een hoog risico voor FCF vanwege een laag SSM het gebruik van profylactische myofasciale pectoralis major lap (PMMF) ter versterking van de faryngeale naad, het risico op PCF kan verlagen tot een niveau van TLE-patiënten zonder lage SSM. We veronderstellen dat bij patiënten met een

lage SSM het gebruik van PMMF voor versterking het FCF-percentages na TLE kan verlagen van 31.0% naar 9.9%.

Onderzoeksopzet

In een multicenter gerandomiseerd klinisch onderzoek zullen patiënten die zijn gepland voor een TLE zonder myocutane pectoralis major lap (PMMC) voor reconstructie van het slijmvliesdefect worden gevraagd om aan dit onderzoek deel te nemen. SSM wordt gemeten op een CT of MRI-scan vóór de behandeling op het niveau van C3 met behulp van de eerder gepubliceerde methode. Honderd achtentwintig patiënten met een lage SSM zullen worden gerandomiseerd tussen profylactische PMMF op het moment van TLE of niet. De incidentie van FCF wordt gescoord in de volgende groepen: patiënten met lage SSM met PMMF als versterking, patiënten met lage SSM zonder PMMF en patiënten zonder lage SSM. Daarnaast worden patiënten die onverwachts en peroperatief een PMMC krijgen ter reconstructie van de farynx ook gevolgd op fistelvorming. Bij patiënten met lage SSM zal de schoudermorbidity, de slik- en de stemfunctie worden onderzocht door vragenlijsten en functietesten vóór en 6 maanden na TLE. De ervaring van patiënten zal worden onderzocht door kwalitatief onderzoek met semi-structurele interviews. De kwaliteit van leven wordt gemeten met behulp van EORTC-vragenlijsten. Er zal een kosten-batenanalyse worden uitgevoerd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

PMMF bij TLE-patiënten met lage SSM die worden gerandomiseerd voor interventie-arm

Inschatting van belasting en risico

Lasten: Patiënten in de interventie-arm krijgen PMMF met potentiële schoudermorbidity. Aan patiënten met een lage SSM wordt gevraagd om alle vragenlijsten in te vullen vóór en 6 maanden na TL. De EQ-5D-5L zal ook na 3 maanden worden afgenomen. Schouder- en nekfunctie testen, de stemopname en de slikvideo zullen afhankelijk van de capaciteit van het deelnemend centrum worden uitgevoerd. De schouderfunctietest zal pre- en 6 maanden postoperatief worden uitgevoerd en is onderdeel van de hoofdstudie. De slikvideo en stemopname enkel 6 maanden na de TLE. De stralendosis tijdens de slikvideo zal ongeveer <1.5 mSv, vele malen minder dan een routinematig uitgevoerde CT-thorax (4mSv). Het invullen van de vragenlijsten zal naar verwachting ongeveer 50 minuten duren. De functietesten ongeveer 45 minuten. De vragenlijsten en functietesten zullen beiden gedurende een routinematig ziekenhuisbezoek worden uitgevoerd. Additionele operatieduur voor het oogsten van de PM-lap zal 30 minuten duren. Verwacht wordt dat het gebruik van PMMF zal resulteren in minder en beperkte (qua duur en omvang) FCF, kortere ziekenhuisopname, minder vertraging in adjuvante behandeling, lagere kosten en verbeterde kwaliteit van leven. PMMC voor fistelsluiting wordt waarschijnlijk geassocieerd met meer morbiditeit dan profylactische PMMF. Voor TLE-patiënten kan deze studie als

basis dienen voor een vermindering van FCF, wat een moeilijk te behandelen probleem is en geassocieerd wordt met ernstige complicaties en vermindering van de kwaliteit van leven. Preventie van FCF is essentieel bij TLE-patiënten.

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)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Gepland voor een TLE
- 18 jaar of ouder en wilsbekwaam

- Voldoende kennis van de Nederlandse taal om informed consent te geven

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Gepland voor TLE met faryngectomie en reconstructie van de farynx met PMMC.
- Geplande TLE met faryngectomie en reconstructie met jejunum interponaat of gastric pull-up.
- Geplande TLE na behandeling met chemoradiotherapie (cisplatine/carboplatin) voor een eerder gediagnosticeerd hoofd-halscarcinoom.
- Belangrijke (FDG-PET/CT- of MRI-artefacten, waardoor nauwkeurige identificatie van skeletspiermassa op beeldvorming niet mogelijk is.
- Interval tussen TLE en beeldvorming > 2 maanden.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	24-09-2020
Aantal proefpersonen:	246
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-04-2020
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-06-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-12-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-01-2025
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: 26043

Bron: Nationaal Trial Register

Titel:

In overige registers

Register

CCMO

ID

NL72319.041.20