

Lanorec studie: laterale lymfklier recidief in rectumcarcinoom

Gepubliceerd: 03-11-2020 Laatste bijgewerkt: 08-04-2024

Het doel van de LaNoReC studie is om een eenduidige behandeling in te voeren bij patiënten met endeldarmkanker met vergrote laterale lymfeklieren om zo het risico op plaatselijke terugkeer van de endeldarmkanker te verkleinen. Daarnaast kan door...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON52811

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

LaNoReC

Aandoening

- Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG
- Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
- Maagdarmsel therapeutische verrichtingen

Synoniemen aandoening

Lateraal lymfklier recidief, uitgezaaide endeldarmkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vrije Universiteit Medisch Centrum

Overige ondersteuning: KWF subsidie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: lateraal klier recidief, rectum carcinoom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Onderzoeken of optimale CRT en geïndiceerde LLND het aantal laterale lokale klierrecidieven kan verlagen tot 6%: primaire uitkomst is laterale lokaal recidief na 3 jaar (patiënten waarbij een minimaal invasie TME operatie en/of zenuwsparend LLND niet mogelijk is vallen uit de primaire studiecohort en gaan verder in de registratie arm)

Door middel van gestandaardiseerde radiotherapie is de verwachting dat er meer krimping zal zijn van de laterale lymfeklieren en daardoor zullen minder vaak uitgebreidere operaties nodig zijn. Door wel een uitgebreidere operatie te doen bij onvoldoende krimping en deze door expert chirurgen uit te laten voeren, kan de terugkeer van endeldarmkanker terug gedrongen worden en de kwaliteit van leven zo hoog mogelijk gehouden worden.

Secundaire uitkomstmaten

- Evaluatie van QoL, functionele uitkomsten na rectumchirurgie, morbiditeit

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Tijdens een operatie voor endeldarmkanker wordt de endeldarm verwijderd, samen met het omliggend vetweefsel waarin zich lymfeklieren bevinden. Deze operatietechniek voorafgegaan door bestraling, evt. in combinatie met chemotherapie tabletten(chemoradiatie) heeft gezorgd voor een verlaging van het

risico op terugkeer van de endeldarmkanker. Naast de endeldarm en het omliggende vet bevinden zich nog andere lymfeklieren, diep in het bekken (laterale lymfeklieren), maar deze worden niet standaard verwijderd tijdens de operatie. Helaas zien wij uit recente studies, dat bij de groep patiënten waarbij deze laterale lymfeklieren vergroot zijn, een zeer groot deel van de patiënten terugkeer krijgt van de endeldarmkanker op de plek waar deze klieren zich bevinden. Uit nieuwe resultaten is zelfs gebleken dat in de helft van de gevallen de plaatselijke terugkeer van de endeldarmkanker wordt veroorzaakt door de vergrote laterale lymfeklieren.

Er is recent een groot onderzoek uitgevoerd met 1216 patiënten uit 12 ziekenhuizen in 7 landen met een laaggelegen endeldarmkanker. De MRI-beelden van deze patiënten werden opnieuw beoordeeld. Hieruit bleek dat 16% van deze patiënten vergrote laterale lymfeklieren (≥ 7 mm) hadden. Van deze patiënten met vergrote laterale lymfeklieren kreeg 19.5% terugkeer van de ziekte diep in het bekken ondanks dat zij chemoradiatie hadden gekregen. Wanneer tijdens de operatie ook de laterale klieren werden verwijderd, daalde het risico naar 5.7%. Het hebben van een vergrote laterale lymfeklier gaf daarnaast geen verhoogd risico op uitzaaiingen elders in het lichaam.

Het onderzoek wat hierop volgde heeft gekeken naar het effect van de krimp van de laterale lymfeklieren na chemoradiatie op het risico op terugkeer van de endeldarmkanker. Hieruit bleek dat wanneer deze klieren voldoende respons hadden (≥ 4 of ≥ 6 mm, afhankelijk van de locatie), de endeldarmkanker bij deze patiënten niet was teruggekomen, en een uitgebreidere operatie dus niet nodig was. Echter, wanneer de klieren onvoldoende waren gekrompen, hadden deze patiënten een enorm hoog risico van 52% op terugkeer van endeldarmkanker in het bekken. Indien bij deze patiënten de laterale klieren werden verwijderd tijdens de operatie, daalde het risico naar 8.7%.

Concluderend vormen vergrote laterale lymfeklieren een groot risico op lokale terugkeer van de endeldarmkanker maar lijken geen risico te geven op uitzaaiingen elders in het lichaam. Indien deze klieren voldoende krimpen na de chemoradiatie, is het veilig om deze klieren te laten zitten en kan een uitgebreidere operatie met bijbehorende risico's voorkomen worden. Echter, als de klieren onvoldoende krimpen is het risico op terugkeer van de ziekte enorm hoog, maar door een uitgebreidere operatie en deze lymfeklieren mee te nemen wordt dit risico aanzienlijke verkleind.

In deze recente studie hebben de onderzoekers teruggekeken in de tijd en hebben ze informatie verzameld uit de patiëntendossiers. Het is daardoor mogelijk dat er veel variatie is geweest in de bestraling en de operatietechniek. Het kan zijn dat bij een deel van de patiënten het gebied waarin deze laterale lymfeklieren liggen niet geheel bestraald is en dat daardoor de vergrote laterale lymfeklieren onvoldoende straling hebben gekregen. Dit geldt ook voor de operatie, mogelijk zijn er bij de patiënten onvoldoende laterale klieren verwijderd tijdens de operatie. Ook in Nederland bestaan er verschillen tussen

bestralingsvelden, worden de operaties van de laterale klieren anders of niet uitgevoerd en wordt het gevaar van vergrote laterale klieren onderschat. Het is daarom erg belangrijk dat er een eenduidige behandeling komt voor patiënten met endeldarmkanker en vergrote laterale lymfeklieren om zo het risico op terugkeer van de ziekte te verkleinen. Ook is het belangrijk dat de operatie zenuw-sparend wordt uitgevoerd, want tussen de endeldarm en de laterale klieren liggen grote zenuwbundels die naar de blaas en de voortplantingsorganen lopen en deze dienen tijdens de operatie herkend en gespaard te worden om functionele stoornissen te voorkomen.

Doel van het onderzoek

Het doel van de LaNoReC studie is om een eenduidige behandeling in te voeren bij patiënten met endeldarmkanker met vergrote laterale lymfeklieren om zo het risico op plaatselijke terugkeer van de endeldarmkanker te verkleinen.

Daarnaast kan door middel van vragenlijsten op meerdere momenten voor en na de behandeling, beter inzicht worden verkregen in de functionele uitkomsten en wat belangrijk is voor patiënten die dit traject moeten ondergaan.

Onderzoekopzet

Indien er op de MRI-beelden vergrote laterale lymfeklieren worden gezien en een patiënt in aanmerking komt voor deelname aan de LaNoReC studie, zal eerst de MRI opnieuw beoordeeld worden door een expert-panel om er zeker van te zijn dat de laterale klieren vergroot zijn. Alle patiënten met vergrote laterale lymfeklieren zijn in principe geschikt voor deelname.

De patiënten zullen radiotherapie krijgen volgens een vast protocol, zodat de vergrote laterale lymfeklieren de juiste hoeveelheid straling krijgen en daardoor de maximale kans krijgen op krimp. Indien de laterale lymfeklieren onvoldoende gekrompen zijn (>4 of >6 mm, afhankelijk van de locatie), zal er geadviseerd worden deze klieren tijdens de endeldarmoperatie te verwijderen. De studie opzet is een zogenaamde registratie studie, waarbij patiënten behandeld worden zoals dat in de dagelijkse praktijk ook zou gaan. Wanneer een patiënt bijvoorbeeld de uitgebreidere operatie toch niet ziet zitten, kan de patiënt hiervan af zien zoals dat ook normaal gesproken zou gaan. Het gebied waar zich de endeldarm en de laterale lymfeklieren bevinden, is een lastig gebied waarin veel belangrijke bloedvaten en zenuwen zitten. Deze operatie zal daarom in een beperkt aantal ziekenhuizen en alleen door expert chirurgen uitgevoerd gaan worden. Er kan dus eventueel een verwijzing plaatsvinden naar een ziekenhuis met chirurgen met veel ervaring in deze procedure. De operaties worden voor de studie allemaal opgenomen en deze video's worden in een beveiligde database opgeslagen, zodat er gecontroleerd kan worden dat de zenuwen gespaard zijn en al het klierweefsel is verwijderd.

Patiënten waarbij de tumor te uitgebreid en invasief is om een minimaal invasief rectumoperatie te ondergaan en/of een zenuwsparend LLND vallen uit het studiecohort en worden vanaf dat moment in de registratiearm geregistreerd. Zij zullen een uitgebreidere operatie aangeboden krijgen volgens advies van hun behandelend chirurg om hun invasieve tumor goed te bestrijden.

Patiënten worden 3 jaar gevolgd in deze studie, zoals normaal de follow-up ook plaats zou vinden. Het enige verschil is dat in deze studie de patiënten een MRI van het bekken krijgen 2 jaar na de operatie om eerder te kunnen controleren of er terug keer van de ziekte is. Patiënten hoeven hiervoor niet extra naar het ziekenhuis, omdat zij al naar het ziekenhuis moeten komen voor ander onderzoek.

Tijdens het onderzoek zullen we voorafgaand aan de behandeling en in de jaren na de behandeling op meerdere momenten vragenlijsten afnemen, om meer inzicht te krijgen in de kwaliteit van leven en hoe patiënten functioneren na hun bestraling en operatie. Hiermee hopen wij beter inzicht te krijgen in de functionele resultaten en de kwaliteit van leven.

De voorgestelde behandeling op basis van de veranderingen/geen veranderingen van lymfeklieren op de restadierings-MRI:

Indien iliaca interna klieren <4mm en clinical complete response (cCR) =>

Watch& Wait + FU

Indien iliaca interna klieren <4mm en GEEN clinical complete response (cCR) => TME

Indien iliaca interna klieren >4mm en GEEN clinical complete response (cCR) => TME + verwijzing naar VUmc voor een LLND

Indien obturator klieren <6mm en clinical complete response (cCR) => Watch& Wait + FU

Indien obturator klieren <6mm en GEEN clinical complete response (cCR) => TME

Indien obturator klieren >6mm en GEEN clinical complete response (cCR) => TME + verwijzing naar VUmc voor een LLND

Patienten zullen volgens normaal lokaal protocol op FU terugkomen, op hun controle moment op 2 jaar zal een MRI worden voorgesteld om de nauwkeurigheid te vergroten en beter te kunnen beoordelen of er een recidief is.

Na 6, 12 en 36mnd zullen 4 QoL vragenlijsten worden afgenomen.

Inschatting van belasting en risico

Patienten zullen uiteraard goed voorgelicht worden over de studie voorafgaand aan deelname. Patienten zullen in principe de standaard CRT ondergaan, behalve dat CRT op gestandaardiseerde manier wordt uitgevoerd via protocol. Dit verschilt nu nog wel eens voor deze populatie tussen centra.

Vervolgens zullen patiënten, net als normaliter, een MRI scan ondergaan ter restlagering van de tumor en LLN. Hierna kunnen patiënten een LLND ondergaan, mochten zij daartoe in aanmerking komen (dit is een verwijzing naar VUmc en bepaalt de behandelend arts samen met de patient). Dit is uiteraard een extra operatie, maar wel met het doel de ziekte beter te behandelen. Bovendien gebeurt dit ook al eens in NL, maar wordt dit nu op gedegen manier onderzocht en in een gespecialiseerde centra gedaan.

Patiënten zullen nadien 4x een QoL enquête invullen en een extra MRI scan ondergaan na 2jr (deze controle is niet op een extra moment, patiënten komen sowieso op 2 jaar, maar krijgen vaak een X-thorax en endoscopie, wij stellen voor om een MRI te maken om de nauwkeurigheid te verbeteren). Deze extra MRI is wellicht belastend, maar kan ook geruststellend zijn gezien zij een extra MRI aangeboden krijgen.

De risico's hangen met name samen met de operatie. In de literatuur wordt met name zenuw schade beschreven (oa plexus hypogastricus), maar juist door laparoscopisch te opereren zijn deze complicaties een stuk lager dan voorheen beschreven in literatuur. Dit proberen wij te minimaliseren door de procedure alleen te laten uitvoeren door geschoolde en ervaren chirurgen.

Contactpersonen

Publiek

Vrije Universiteit Medisch Centrum

de boelelaan 1117
Amsterdam 1081HV
NL

Wetenschappelijk

Vrije Universiteit Medisch Centrum

de boelelaan 1117
Amsterdam 1081HV
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)

Inclusie criteria zijn:

- Patienten met rectumcarcinoom
- en minimaal 1 vergrote laterale lymfklieren; met korte as >7mm in iliaca of obturator loge, gemeten op MRI

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Exclusiecriteria zijn als volgt:

- jonger dan 18jr
- Patienten met eerdere bekken radiotherapie in voorgeschiedenis
- Patienten die eerder LLND hebben ondergaan voor maligniteit in het kleine bekken
- Patienten met synchrone afstandsmetastasen
- Synchrone coloncarcinoom waarbij colon een hoger stadium heeft dan de rectumcarcinoom
- Andere maligniteiten in afgelopen 3 jaar (deze patiënten bespreken met studieteam en studie team beslist of in- of exclusie van patient)
- Absolute contraindicatie voor algehele anesthesie
- Patienten met familiar adenomatous polyposis (FAP)
- Zwangerschap

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 09-11-2020

Aantal proefpersonen: 145

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-11-2020

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-05-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-08-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-01-2022

Soort: Amendement

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	NL72626.029.20
Ander register	NL8593