

Een multicenter prospectieve cohortstudie die random biopten vergelijkt met Wide-Area Transepithelial Brush-Sampling (WATS) voor surveillance van patiënten met een Barrett's oesofagus.;De WATS-EURO2 studie

Gepubliceerd: 01-11-2022 Laatste bijgewerkt: 02-05-2025

Doel van het onderzoek is om de kans van ontwikkeling tot hooggradige dysplasie (HGD) of vroege adenocarcinoom van de slokdarm (EAC) te onderzoeken (biopsie gediagnosticeerd) in patiënten met een verhoogd risico op progressie (na endoscopische...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON53667

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

De WATS-EURO2 studie

Aandoening

- Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG

Synoniemen aandoening

Barrett slokdarm, onrustige cellen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Onderzoeksgroep

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Barrett oesofagus, Random bipten, surveillance, WATS3D brush

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De overeenstemming /onverenigbaarheid voor de diagnose HGD/EAC tussen willekeurige bipten en WATS-brushes verzameld bij de baseline endoscopie en follow-up endoscopieën.

Secundaire uitkomstmaten

- Het percentage progressie naar HGD/EAC zoals gediagnosticeerd op endoscopische bipten (gericht of willekeurig) of endoscopische resectiespecimens gedurende een follow-up van maximaal 3 jaar, na een baseline WATS-positieve-biopsie-negatieve diagnose voor HGD/EAC.
- Het bestuderen van de overeenstemming / onverenigbaarheid tussen willekeurige bipten en WATS borstels verzameld bij de baseline endoscopie en bij follow-up endoscopieën voor de diagnose intestinale metaplasie.
- Het percentage diagnoses van intestinale metaplasie in endoscopische bipten tijdens follow-up bestuderen, na een baseline WATS-positieve-biopsie-negatieve diagnose voor intestinale metaplasie.
- Het beoordelen van de mate van progressie naar HGD/EAC in endoscopische bipten (gericht of willekeurig) of endoscopische resectie specimens tijdens follow-up, na een baseline diagnose WATS3D brush crypt dysplasie.

- Nagaan of een positieve bevinding van HGD/EAC met behulp van het WATS-systeem reproduceerbaar is bij latere endoscopieën.
- Het percentage patiënten dat HGD/EAC ontwikkelt bij BE-patiënten met een hoog risico op progressie (d.w.z. na endoscopische resectie van zichtbare laesies die HGD/EAC bevatten en/of een diagnose van LGD) en bij BE-patiënten die standaard endoscopisch toezicht ondergaan.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Slokdarmadenocarcinoom (EAC) is een ziekte met een slechte prognose in een gevorderd stadium. Door oesofageaal adenocarcinoom in een vroeg stadium te vinden, is endoscopische behandeling mogelijk om de mortaliteit en morbiditeit van deze behandelde patiënten te verminderen. Adequate surveillancestrategieën met passende risicostratificatie zijn daarom essentieel .

Het huidige endoscopische surveillancprotocol berust op systemische biopsie in vier kwadranten op intervallen van 2 cm van het BE-segment, met aanvullende gerichte biopsieën van zichtbare afwijkingen. Het nemen van willekeurige biopten is tijdrovend en resulteert in het beste geval in het bemonsteren van minder dan 5% van het Barrett-oppervlak (BE-segment). Een aanzienlijke steekproeffout is dus onvermijdelijk. Het BE-segment samplen met een borstel heeft het theoretische voordeel van oppervlakte vegroting en zou daardoor de detectie van dysplasie kunnen vergroten.

In de Europese WATS-studie ("Euro-WATS1") werd het WATS-systeem vergeleken met willekeurige biopsieën in een cohort van patiënten met laaggradige dysplasie (LGD), hooggradige dysplasie (HGD) of vroege kanker na verwijdering van alle zichtbare afwijkingen. In aanmerking komende gevallen ondergingen willekeurige biopsieën en WATS-borstelbeurten na randomisering van de volgorde van afname. Het onderzoek toonde geen significante verschillen in het detectiepercentage voor HGD of EAC tussen willekeurige biopsieën en WATS-borstelbeurten. Met de borstel werden 39/48 HGD/EAC-gevallen opgespoord tegenover 30/48 voor willekeurige biopsieën ($p=0,12$). De waarde van de WATS-3D brush als aanvulling op willekeurige tangbiopsieën was echter 48/147 vs 30/147; verschil 12%, met een number needed to treat van 8. Bovendien had de brush een significant kortere proceduretijd dan willekeurige biopsieën met een groter verschil in

langere BE-segmenten. Een ander sterk punt van de WATS-borstel, in vergelijking met willekeurige biopsieën, is dat het de weg vrijmaakt voor een (toekomstige) trans-orale samplen in plaats van endoscopische sampling. Een belangrijk element in de aanvullende waarde van WATS is de klinische relevantie van "WATS-positief-biopsy-negatief". Men kan aanvoeren dat de morfologische veranderingen van dysplasie-positieve WATS-monsters duidelijk overeenkomen met die welke dysplasie definiëren in biopsiemonsters en daarom slechts verschillende weergaven zijn van dezelfde ziekte die nu in een vroeger stadium wordt gediagnosticeerd. Anderen beweren dat het WATS-systeem, doordat het gevoeliger is om dysplasie op te sporen, het ziekereservoir gewoon verdunt met klinisch minder ernstige gevallen die niet dezelfde therapeutische aanpak rechtvaardigen als in gevallen met een op biopsie gebaseerde diagnose van dysplasie. De natuurlijke geschiedenis van "WATS-positieve-biopsy-negatieve" gevallen kan echter niet worden onderzocht in de EURO-WATS1-studie omdat dit een transversale studie was zonder follow-up achteraf en waarbij de grote meerderheid van de gevallen een ablatietherapie heeft ondergaan op basis van hun verwijzingsdiagnose en/of het resultaat van de endoscopische resectie van zichtbare laesies. Een andere beperking van de EURO-WATS1-studie was het relatief hoge percentage WATS-borstelingen die niet in aanmerking kwamen voor beoordeling van de uitstrijkjes. In de studie hadden 23/172 (13%) van de gevallen suboptimale WATS-monsters, ondanks het feit dat de overeenkomstige celblokken voldoende cellulair waren.

Daarom zal een tweede Europese WATS-studie ("WATS EURO 2-studie") worden uitgevoerd waarin, na de baseline-endoscopie met WATS-borstelen en willekeurige biopsieën, de endoscopische follow-up wordt voortgezet totdat op basis van een biopsie de diagnose HGD of kanker wordt gesteld. De WATS EURO 2-studie zal ons derhalve in staat stellen de natuurlijke geschiedenis van WATS-positieve-biopsy-negatieve gevallen te bestuderen, zal ons in staat stellen de rol van de WATS-3D borstel als een potentiële vervanging voor willekeurige monsterneming opnieuw te evalueren, na optimalisering van de monsterafname en -voorbereiding in de studie. Ten slotte zullen de in deze studie verzamelde monsters ons ook in staat stellen toekomstige biomarkerstudies uit te voeren op zowel het borstel- als het biopsiemateriaal, om de beste bemonsteringsmethode te vinden voor biomarker-risicostratificatie in de toekomst.

Doel van het onderzoek

Doel van het onderzoek is om de kans van ontwikkeling tot hooggradige dysplasie (HGD) of vroege adenocarcinoom van de slokdarm (EAC) te onderzoeken (biopsie gediagnosticeerd) in patiënten met een verhoogd risico op progressie (na endoscopische resectie van zichtbare afwijkingen die HGD of EAC bevatten of een diagnose van laaggradige dysplasie (LGD)). Tevens onderzoeken waar we de waarde van een WATS-diagnose voor HGD en EAC. De studie stelt ons ook in staat weefsel te verzamelen voor toekomstige biomarkerstudies die kunnen helpen progressie naar HGD/EAC te voorspellen bij afwezigheid van morfologische kenmerken van

dysplasie.

Onderzoeksopzet

Multicenter prospectief cohort studie in 11 Europese centra met een tertiaire verwijfsfunctie voor detectie en behandeling van vroege Barrett slokdarm neoplasie.

Inschatting van belasting en risico

Onze studiepopulatie bestaat uit patiënten met ofwel een vlakke Barrett's slokdarm (BE) met laaggradige dysplasie (LGD) of hooggradige dysplasie (HGD) of een vlakke BE na verwijdering van zichtbare laesies met LGD, HGD of vroegcarcinoom. Bij aanvang wordt een uitvoerige endoscopische inspectie uitgevoerd en na bevestiging van afwezigheid van zichtbare laesies, worden van het Barrett-segment WATS-borstels afgenomen, gevolgd door willekeurige slokdarmbipten in 4 kwadranten, om de 2 cm (standaard zorg; Seattle protocol). Als de bipten vervolgens HGD of slokdarmadenocarcinoom (EAC) vertonen, heeft de patiënt het eindpunt van de studie bereikt en wordt de patiënt behandeld volgens de zorgstandaard van de instelling.

Als de bipten tijdens de baseline LGD, onduidelijke dysplasie (IND) of niet-dysplastische BE tonen, zal de patiënt geen ablatietherapie ondergaan, maar zal hij worden ingepland voor endoscopische follow-up. In geval van eerdere endoscopische resectie voor een zichtbare laesie die HGD / EAC bevat, bestaat het follow-upschema uit endoscopieën na (3), 6, (9), 12, (18), 24 en 36 maanden. Voor patiënten met een verwijzingsdiagnose van LGD bestaat de follow-up uit endoscopieën na 6 en 12 maanden en daarna jaarlijks.

Het is onbetwist dat bij patiënten verwezen met LGD, HGD of EAC, alle zichtbare laesies moeten worden verwijderen middels endoscopische resectie. In het algemeen zal het endoscopische resectie materiaal een diagnose van HGD of vroege kanker vertonen. Vervolgstudies hebben aangetoond dat de kans op de ontwikkeling van metachrone HGD / EAC in het resterende BE-segment ongeveer 10% per jaar is. Daarom wordt ablatietherapie geadviseerd voor het resterende BE-segment. Hetzelfde jaarlijkse progressiepercentage van 10% naar HGD / EAC is van toepassing op patiënten met een bevestigde diagnose van LGD. Voor deze categorie suggereren richtlijnen dat ablatietherapie geïndiceerd kan zijn voor gevallen waarin deze diagnose, behalve bevestigd door een patholoog, ook wordt gereproduceerd in daaropvolgende endoscopieën. De feitelijke beslissing om het resterende segment te verwijderen na endoscopische resectie van HGD / EAC of om profylactisch te ablateren voor LGD, is patient afhankelijk, waarbij leeftijd en comorbiditeit de belangrijke te overwegen factoren zijn.

Follow-up studies na endoscopische resectie van zichtbare afwijkingen met hooggradige dysplasie (HGD) of adenocarcinoom van de slokdarm (EAC) hebben aangetoond dat alle metachrone HGD/EAC lesies endoscopisch kunnen worden

behandeld en dat bij de meerderheid van patiënten de diagnose HGD of EAC zich niet zal herhalen.

Hetzelfde geldt voor profylactische ablatie in het geval van een laaggradige dysplasie. Bij een significant deel van de patiënten zal er geen progressie optreden. Sterker nog, bij een aanzienlijk deel van de patiënten zal de bij de index gestelde diagnose laaggradige dysplasie in vervolg gastroscopieën niet meer gevonden worden. In de SURF studie kon bij 30% van de bevestigde laaggradige dysplasie patiënten de diagnose in 4 vervolg endoscopieën gedurende 3 jaar follow-up, niet gereproduceerd worden. Bovendien werd in de SURF studie geconcludeerd dat alle patiënten met een progressie naar HGD/EAC werden gediagnosticeerd tijdens een endoscopisch behandelbaar stadium van de ziekte.

Tevens is het van belang te melden dat radiofrequente ablatie (RFA) gepaard kan gaan met bijwerkingen als slokdarmvernauwingen. De behandeling van slokdarmvernauwingen behoeft veelvuldige ziekenhuisbezoeken.

Zelfs bij volledige endoscopische behandeling van al het Barrett weefsel van de slokdarm schrijven richtlijnen voor om patiënten te surveilleren op dezelfde frequentie als patiënten die niet profylactisch zijn behandeld.

Daarom is het, onder strikte surveillance houden van patiënten met Barrett's slokdarm na endoscopische resectie voor zichtbare afwijkingen of voor vlakke laaggradige dysplasie, een zeer acceptabele behandelingsstrategie die niet afwijkt van de huidige richtlijnen

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)

- Leeftijd van de patiënt: ≥ 18 jaar
- BE met een circumferentiële extentie van ≥ 2 cm en een totale maximale Extentie van ≤ 18 cm (in geval van voorafgaande ER: BE lengte wordt gemeten na ER). Of een circumferentiële extentie van 0-1 cm met een maximale omvang van ≥ 4 cm.
- Cohort 1: Patiënten verwezen voor work-up van IND, LGD, HGD of laag-risico kanker (m1 tot sm1, zonder lymfe-vasculaire invasie en slechte differentiatie), gediagnosticeerd in willekeurige bipten of in een voorafgaand endoscopisch resectie specimen binnen 18 maanden voorafgaand aan de basislijn endoscopie
- Cohort 2: Patiënten met bekende BE zonder een diagnose van dysplasie in de afgelopen 18 maanden, die zijn opgenomen in endoscopische surveillance programma's
- In staat om schriftelijke, geïnformeerde toestemming te geven en de verantwoordelijkheden van deelname te begrijpen

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Patiënten met zichtbare laesies volgens de Paris-classification op het moment van de WATS en random bipten (voorafgaande endoscopische resectie is toegestaan)
- Patiënten met kanker met een hoog risico na endoscopische resectie: sm2/3-invasie, slechte differentiatie, lymfo-vasculaire invasie, of verticale R1-resectiemarge
- Patiënten binnen zes weken na endoscopie met biopsie en/of ER
- voorgeschiedenis van slokdarm- of maagchirurgie m.u.v. Nissen fundoplicatie

- voorgeschiedenis van ablatie-therapie
- Aanwezigheid van oesofageale varices
- De proefpersoon heeft een bekende geschiedenis van onopgeloste drugs- of alcoholverslaving die het vermogen zou beperken om instructies met betrekking tot geïnformeerde toestemming, instructies voor na de behandeling of opvolgrichtlijnen te begrijpen of op te volgen

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: 07-11-2022

Aantal proefpersonen: 239

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-11-2022

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-02-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-06-2023

Soort: Amendement

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	NL81868.018.22