

Endoscopische behandeling van patiënten met een hoog risico T1a of T1b N0M0 adenocarcinoom van de slokdarm: een prospectieve multicenter registratie studie

Gepubliceerd: 12-06-2017 Laatste bijgewerkt: 24-05-2024

Veiligheid van endoscopische behandeling gevolgd door strikte endoscopische follow-up voor patiënten met een hoog risico mucosaal of submucosaal adenocarcinoom van de slokdarm onderzoeken.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON54809

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PREFER studie

Aandoening

- Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG

Synoniemen aandoening

slokdarmkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Endoscopische behandeling, Endoscopische follow-up, Hoog risico mucosaal EAC, Hoog risico T1a EAC, submucosaal EAC, T1b EAC

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- 1) 5-jaar ziekte-specifieke mortaliteit/survival
- 2) overall survival

Secundaire uitkomstmaten

1. lymfeklier metastasen, cytologisch en/of histologisch bevestigd
2. lokaal tumorrecidief, endoscopisch behandelbaar
3. lokaal tumorrecidief waarvoor chirurgische behandeling noodzakelijk is
4. afstandsmetastasen, cytologisch en/of histologisch bevestigd
5. kwaliteit van leven

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Gedurende de afgelopen twee decennia heeft er een shift plaatsgevonden in de behandeling van patiënten met een vroege vorm van adenocarcinoom van de slokdarm. Voorheen werden alle vroege vormen van slokdarmkanker, ook hooggradige dysplasie (een voorstadium van kanker), chirurgisch behandeld (slokdarm resectie met een buismaagreconstructie en lymfadenectomie). Een slokdarmresectie is een invasieve en belastende procedure die geassocieerd is met hoge morbiditeit (30-50%) en mortaliteit (2-4%). Zowel mucosale (T1a) als submucosale (T1b) adenocarcinomen van de slokdarm kunnen verwijderd worden middels endoscopische resectie, een lokale behandeling. De keuze voor endoscopische dan wel chirurgische behandeling hangt dan ook met name af van

het risico op lymfeklier metastasen. Van laag risico mucosale tumoren is de laatste jaren bekend geworden dat endoscopische behandeling effectief en veilig is. Het risico op lymfekliermetastasen in deze tumoren is nagenoeg 0%. Daarom worden nu alle patie*nten met een laag risico mucosaal adenocarcinoom enkel endoscopisch behandeld. Van hoog risico mucosale tumoren (met histologische risicofactoren zoals lymfovasculaire invasie en/of slechte differentiatie) is eigenlijk geen literatuur bekend. Voor deze relatief kleine groep patie*nten bestaat een relatieve indicatie voor endoscopische behandeling en follow-up. Echter, een recente retrospectieve studie van onze onderzoeksgroep, waarbij we het risico op lymfekliermetastasen en EAC gerelateerde mortaliteit hebben geanalyseerd in patie*nten met hoog risico T1a EAC, laag risico T1b EAC en hoog risico T1b EAC, liet zien dat het risico op lymfekliermetastasen juist in de hoog risico T1a groep onverwacht hoog was. Voor oppervlakkige submucosale tumoren (zonder andere histologische risicofactoren) is sinds kort een endoscopische benadering (endoscopische resectie gevolgd door strikte endoscopische follow-up) een geaccepteerd alternatief voor de chirurgische benadering omdat recente studies hebben aangetoond dat het risico op lymfeklier metastasen in deze patie*nten groep erg laag is (<2%) [Alvarez Herrero 2010, Manner 2013, Scho*Ivinck 2016]. Voor submucosale tumoren met histologische risicofactoren of diepe submucosale tumoren is de gouden standaard momenteel nog steeds chirurgie in verband met het veronderstelde hoge risico op lymfekliermetastasen. Dit hoge lymfekliermetastasen risico (oplopend tot 46%) is gebaseerd op cijfers uit veelal oudere chirurgische retrospectieve studies [Buskens 2004, Westerterp 2005]. Echter, recente endoscopische series laten een lager risico op lymfeklier metastasen zien in deze patie*nten categorie (16%) [Scho*Ivinck 2016, Manner 2014]. Mogelijk bestaat er in de chirurgische series een overschatting van de tumorinfiltratie diepte en hierdoor een overschatting van het bijbehorende lymfekliermetastasen risico omdat de chirurgische slokdarmresectie preparaten minder nauwkeurig worden beoordeeld dan de endoscopische resectie preparaten. In praktijk wordt er bij sommige patie*nten vanwege co-morbiditeit, beperkte levensverwachting of voorkeur van de patie*nt al gekozen voor endoscopische behandeling gevolgd door strikte endoscopische follow-up. Een recente retrospectieve analyse van onze onderzoeksgroep laat zien dat het risico op lymfkliermetastasen mogelijk nog lager ligt dan de cijfers van de recente endoscopische series: gedurende een mediane follow-up van 24 maanden ontwikkelde geen van onze 26 patie*nten lymfekliermetastasen. De chirurgische behandeling wordt in deze patie*nten categorie verricht vanwege het feit dat er een kans is op lymfeklier metastasen (de primaire tumor is immers endoscopisch radicaal verwijderd): per definitie ondergaat dus ongeveer 80% van de patie*nten onnodig aanvullende chirurgie. De endoscopische benadering (endoscopische behandeling gevolgd door strikte endoscopische follow-up), waarbij frequent endoscopiee*n en EUS onderzoeken plaatsvinden om lokale recidieven of lymfekliermetastasen in een vroeg stadium te kunnen ontdekken, is minder invasief en belastend, en het risico op complicaties is lager. Hierdoor is de kwaliteit van leven mogelijk hoger dan na een slokdarmresectie.

Doel van het onderzoek

Veiligheid van endoscopische behandeling gevolgd door strikte endoscopische follow-up voor patiënten met een hoog risico mucosaal of submucosaal adenocarcinoom van de slokdarm onderzoeken.

Onderzoeksopzet

Prospectief internationaal multicenter cohort onderzoek.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Endoscopische follow-up bestaande uit frequente endoscopische onderzoeken (gastroscopie + EUS). De intervallen van de endoscopische follow-up is als volgt: jaar 1 en 2: 3-4-maandelijks gastroscopie + EUS. 1 jaar na baseline endoscopie éénmalige CT-thorax/abdomen. jaar 3 + 4: 6-maandelijks gastroscopie + EUS jaar 5: 1x per jaar gastroscopie + EUS

Inschatting van belasting en risico

Patiënten zullen na het endoscopisch verwijderen van de tumor frequente endoscopische follow-up ondergaan in plaats van een aanvullende slokdarmresectie (met buismaagreconstructie) en een lymfadenectomie. Een slokdarmresectie is geassocieerd met hoge morbiditeit en mortaliteit en hierdoor minder kwaliteit van leven. Verder volgt er na een slokdarmresectie minstens een week opname in het ziekenhuis. De risico's van de endoscopische onderzoeken (gastroscopie en EUS) en éénmalige CT-scan zijn verwaarloosbaar (zie pagina 22 van het studieprotocol).

De chirurgische behandeling wordt in deze patiënten categorie verricht vanwege het feit dat er een kans is op lymfeklier metastasen (de primaire tumor is immers endoscopisch radicaal verwijderd): per definitie ondergaat het merendeel (ongeveer 80%) van de patiënten onnodig aanvullende chirurgie. Door het verrichten van endoscopische follow-up zullen de meeste patiënten een slokdarmresectie (met de nadelige gevolgen) bespaard blijven. De endoscopische benadering (endoscopische behandeling gevolgd door strikte endoscopische follow-up), waarbij frequent endoscopieën en EUS onderzoeken plaatsvinden om lokale recidieven of lymfekliermetastasen in een vroeg en nog curatief stadium te kunnen ontdekken, is minder invasief en belastend, en het risico op complicaties is lager. Hierdoor is de kwaliteit van leven mogelijk hoger dan na een slokdarmresectie.

Bij een klein deel van de patiënten bestaat de kans dat er tijdens de endoscopische follow-up een recidief of lymfeklier/afstandsmetastasen worden gevonden:

Indien er een lokaal recidief ontstaat zal dit in eerste instantie endoscopisch behandeld worden en mocht dit niet mogelijk zijn, dan zal de patiënt alsnog een in opzet curatieve slokdarmresectie ondergaan. In dit geval is de operatie dus

alleen uitgesteld.

Indien er lymfekliermetastasen ontdekt worden tijdens de endoscopische follow-up, dan zal de patiënt besproken worden in een MDO en alsnog aanvullende therapie ontvangen (in opzet curatieve slokdarmresectie met lymfadenectomie, in opzet curatieve neo-adjuvante CRT + slokdarmresectie met lymfadenectomie, of in opzet curatieve definitieve CRT).

Als er tijdens de follow-up afstandsmetastasen gevonden worden, zal de patiënt tevens in een MDO besproken worden om het verdere beleid te bepalen (bijvoorbeeld palliatieve chemotherapie).

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)

1. patiënten met een hoog risico mucosaal of submucosaal adenocarcinoom van de slokdarm gediagnosticeerd obv het ER preparaat door een expert patholoog
2. toestemming voor deelname

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. slokdarmkanker (invasiediepte gelijk of dieper dan T1sm of HR T1a) in de voorgeschiedenis
2. synchroon plaveiselcelcarcinoom van de slokdarm
3. tijdens de baseline onderzoeken verdenking op lymfekliermetastasen of afstandsmetastasen op basis van het EUS van de slokdarm, echo van de hals, CT thorax/abdomen of PET-CT.
4. irradicale resectie (tumor positieve diepe resectiemarges van het ER/ESD preparaat).
5. geen toestemming voor deelname

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 22-08-2017

Aantal proefpersonen: 175

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-06-2017

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-07-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-11-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-03-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 30-08-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-07-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-07-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)

Kamer G4-214

Postbus 22660

1100 DD Amsterdam

020 566 7389

mecamc@amsterdamumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-05-2024

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)

Kamer G4-214

Postbus 22660

1100 DD Amsterdam

020 566 7389

mecamc@amsterdamumc.nl

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
ClinicalTrials.gov	NCT03222635
CCMO	NL61165.018.17