

# Orgaansparende chirurgie met schildwachtklieprocedure voor het stadium I coloncarcinoom

Gepubliceerd: 26-08-2024 Laatste bijgewerkt: 30-01-2025

Het verlagen van het aantal onnodige oncologische resecties door het aanbieden van een orgaansparende optie binnen de colonchirurgie aan patiënten met een laag risico op lymfekliermetastasen (endoscopisch radicaal verwijderd hoog-risico T1 of laag...

|                             |                                                           |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                                           |
| <b>Status</b>               | Werving gestart                                           |
| <b>Type aandoening</b>      | Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek                                     |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON56976

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

SENTRY

## Aandoening

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

### Synoniemen aandoening

coloncarcinoom, dikke darm kanker

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Meander Medisch Centrum

**Overige ondersteuning:** Meander Medisch Centrum

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** coloncarcinoom, fluorescentie, orgaansparende chirurgie, schildwachtklieprocedure

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomst van fase II is het percentage succesvolle wigresecties en schildwachtklieprocedures.

De primaire uitkomst van fase III is het proportie recidieven (locoregionaal of metastase op afstand) na 3 jaar, waarbij wigresectie en schildwachtklieprocedure wordt vergeleken met een standaard segmentresectie.

### Secundaire uitkomstmaten

Fase II:

- Aandeel van patiënten met een voorkeur voor een van beide behandelingen, en aandeel van patiënten zonder voorkeur
- Operatietijd van orgaansparende chirurgie versus oncologische resectie
- Intraoperatieve complicaties
- Percentage patiënten met een positieve schildwachtklie

Fase III:

- Morbiditeit na 90 dagen postoperatief (Clavien-Dindo-classificatie)
- Mortaliteit na 90 dagen postoperatief
- Proportie recidieven na 5 jaar
- 3-jaars overleving
- 5-jaars overleving

-Kwaliteit van leven

-Kosten

-Percentage upstaging van schildwachtklieren als gevolg van ultrastaging

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Door de invoering van het bevolkingsonderzoek darmkanker wordt het coloncarcinoom steeds meer in een vroeg stadium ontdekt. Indien de MDL-arts tijdens een coloscopie een afwijking vindt die verdacht is voor een T1 carcinoom zal, indien technisch haalbaar, een endoscopische resectie plaatsvinden. Vervolgens is het beleid afhankelijk van de pathologie-uitslag. In het geval van een radicaal verwijderd T1 carcinoom zonder histopathologische risicofactoren (differentiatiegraad, lymfangio invasie, tumor budding) is de patiënt curatief behandeld en wordt er geen aanvullende oncologische resectie verricht. Indien er wel 1 of meerdere risicofactoren zijn, of indien het toch een T2 tumor betreft is een aanvullende resectie met meenemen van de regionale lymfeklieren het advies. Dit komt doordat de kans op lymfekliermetastasen groter is bij risicofactoren of bij een T2 tumor. De kans op lymfekliermetastasen bij een hoog-risico T1 en laag-risico T2 coloncarcinoom is alsnog relatief laag (5-15%). Dit betekent dat circa 85-90% van deze patiënten overbehandeld wordt met een oncologische resectie, omdat ze geen lymfekliermetastasen hebben. Een oncologische colonresectie gaat helaas gepaard met significante morbiditeit en mortaliteit. Studies met grote patiëntaantallen laten het volgende zien: 33% van de patiënten krijgt minstens één complicatie, 19% wordt opgenomen op de IC, 8% ligt langer dan 21 dagen opgenomen en 7% wordt heropgenomen. De mortaliteit postoperatief ligt tussen de 1.5-3%. Het is bekend dat deze morbiditeit een grote impact heeft op de kwaliteit van leven van patiënten met darmkanker.

De te onderzoeken procedure bestaat uit een endoscopisch-geassisteerde wigresectie in combinatie met een sentinel lymph node (SLN) procedure met indocyanine groen (ICG). De hypothese is dat deze procedure geen slechtere oncologische uitkomst zal hebben voor patiënten met een reeds radicaal verwijderd hoog-risico T1 of laag-risico T2 carcinoom, terwijl de morbiditeit daalt doordat een oncologische resectie bij de meerderheid van de patiënten niet nodig zal zijn.

### Doel van het onderzoek

Het verlagen van het aantal onnodige oncologische resecties door het aanbieden

van een orgaansparende optie binnen de colonchirurgie aan patiënten met een laag risico op lymfekliermetastasen (endoscopisch radicaal verwijderd hoog-risico T1 of laag risico T2 coloncarcinoom), die noch een watchful waiting beleid willen, noch een oncologische resectie met kans op postoperatieve morbiditeit en mortaliteit willen ondergaan.

## **Onderzoeksopzet**

De SENTRY-trial is ontworpen om de oncologische veiligheid van een wigresectie en een afwachtend beleid bij een tumor-negatieve schildwachtklier te bepalen.

Daarom zullen we een prospectieve multicentrische, non-inferiority, partially randomised patient preference trial (RPPT) uitvoeren. Patiënten die in aanmerking komen worden toegewezen aan ofwel een oncologische resectie (standaardzorg) of aan de wigresectie en schildwachtklierprocedure, inclusief afwachtend beleid bij een negatieve schildwachtklier. Dit zal geschieden volgens de voorkeur van de patiënt of 1:1 randomisatie in het geval dat de patiënt geen voorkeur heeft.

De voorkeur van patiënten leidt tot een aanzienlijk deel van de patiënten die weigeren om te worden gerandomiseerd. De voorkeur van patiënten heeft echter geen invloed op de primaire uitkomst van een RPPT, maar vergroot wel de participatie (variërend van 48-100%), wat de externe validiteit verbetert in vergelijking met een klassiek gerandomiseerd onderzoek, omdat specifieke patiëntengroepen mogelijk minder geneigd zijn om deel te nemen aan een RCT. Bovendien laat een cohort met een patient preference opzet minder crossover zien en minder loss to follow-up in vergelijking met deelnemers binnen het gerandomiseerde cohort. Op die manier verbetert de interne validiteit en kunnen de resultaten beter worden geïnterpreteerd [Wasmann et al].

Het onderzoek is ontworpen als een sequentieel fase II-III-onderzoek, waarbij de feasibility van schildwachtklierprocedure en de patiëntvoorkeuren in fase II wordt geëvalueerd (40 patiënten in experimentele groep). De feasibility is bereikt als een SLN wordt gedetecteerd bij  $\geq 80\%$  van de patiënten. Vervolgens zullen we doorgaan met de fase III-trial om de non-inferiority op het primaire eindpunt te bepalen. Op basis van de voorlopige gegevens van de fase II-trial kunnen we onze power berekening aanpassen. Als tijdens fase II  $< 80\%$  van de SLN's wordt gedetecteerd, wordt de studie stopgezet. De DSMB kan de stopregel snel evalueren na de inclusie van de 40ste patiënt in de experimentele groep, omdat het een intraoperatieve uitkomst is.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Interventie (wigresectie en schildwachtklierprocedure): Patiënten worden geïdentificeerd door het multidisciplinaire team en gevraagd om deel te nemen aan het onderzoek op de polikliniek. Patiënten worden gepland voor een wigexcisie. Darmvoorbereiding vindt een dag

voor de operatie plaats. Identificatie van schildwachtklieren: 4. Na inspectie van de buikholte, wordt een colonoscopie uitgevoerd. Vervolgens zal de MDL-arts vier blebs rond de tumor creëren met 0,9% NaCl. Daarna zal de MDL-arts ICG injecteren in de vier blebs om spill van ICG te minimaliseren. De near infrared laparoscopus/robot wordt gebruikt om de schildwachtklier te visualiseren, waarna die zal worden verwijderd. Als er meerdere schildwachtklieren verschijnen, worden de eerste vier schildwachtklieren verwijderd. Wigresectie: 6. Een hechting wordt geplaatst met intraluminale endoscopische visualisatie van het litteken na de eerdere endoscopische resectie. 7. Er wordt tractie uitgeoefend op de hechting en een stapler wordt gepositioneerd 8. De doorgankelijkheid van het darmlumen en volledige inclusie van het litteken worden gecontroleerd door de MDL-arts voordat er een staplerij wordt gemaakt. 9. Het preparaat wordt in een endobag geplaatst, waarna de MDL-arts en chirurg het colon controleren op tekenen van bloeding of perforatie voordat de procedure wordt beëindigd. Postoperatieve procedures: 10. De postoperatieve zorg op de afdeling zal volgens de standaardzorg verlopen. Pathologisch onderzoek wordt uitgevoerd met behulp van hematoxyline en eosine (H&E). Als de schildwachtklier negatief is, wordt de schildwachtklier onderzocht met behulp van serial sectioning en vervolgens immunohistochemie. Als alle schildwachtklieren negatief zijn, wordt een follow-up schema gevolgd. Als een schildwachtklier positief is, wordt een aanvullende oncologische resectie geadviseerd, gevolgd door adjuvante chemotherapie en follow-up conform standard of care.

### **Inschatting van belasting en risico**

Een van de risico's bij te onderzoeken interventie is de kans op gemiste lymfekliermetastasen. We schatten dat de SLN-procedure met behulp van submucosale injectie en near infrared camerasystemen een sensitiviteit heeft van 80% (conform onze meta-analyse) voor de detectie van lymfekliermetastasen in de onderzoekspopulatie, waarbij we dus accepteren dat we 20% van de metastasen zullen missen in een populatie met een overall risico van 10% op positieve klieren, wat overeenkomt met een absoluut risico van 2% dat een lymfekliermetastase onopgemerkt blijft. Bovendien zouden tumor deposits (TD's) potentieel gemist kunnen worden wanneer patiënten worden behandeld met de schildwachtklierprocedure en wigresectie. Echter, in een grote cohortstudie van 103.755 patiënten waren slechts 111 van de 24.927 patiënten (0,45%) met stadium I-ziekte TD-positief.

Verder zullen de proefpersonen in de interventiegroep van deze studie ICG toegediend krijgen. Het risico op anafylaxie bij ICG is ongeveer 1 op 42.000. Indien zich een anafylactische reactie voordoet, zal de benodigde medicatie beschikbaar zijn op de operatiekamer.

## **Contactpersonen**

## Publiek

Meander Medisch Centrum

Maatweg 3  
Amersfoort 3813 TZ  
NL

## Wetenschappelijk

Meander Medisch Centrum

Maatweg 3  
Amersfoort 3813 TZ  
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)

- Mondelinge en schriftelijke toestemming
  - 18 jaar of ouder
  - Geschikt voor zowel orgaansparende chirurgie als colectomie
  - Pathologisch bevestigd hoogrisico T1 of laagrisico T2 adenocarcinoom van de dikke darm na R0/R1/Rx endoscopische resectie
  - De littekenvorming na lokale excisie wordt verwacht duidelijk herkenbaar te zijn bij endoscopie, hetzij door een tatoeage, hetzij door het detecteren van een litteken in het colorectale segment waar geen andere polypectomieën zijn uitgevoerd.
- Hoogrisico kenmerken voor T1-T2 colorectaal carcinoom zijn:
- Slechte differentiatiegraad of ongedifferentieerd

- Positieve tumorbudding (tumorbudding graad 2-3)
- Aanwezigheid van lymfovasculaire invasie

## **Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)**

- Laesie gelegen <25 cm van de anus op basis van endoscopische meting
- Aanwezigheid van afstandsmetastase
- Mucineus of zegelringcel carcinoom
- Lynch syndroom
- Voor andere maligniteit behandeld gedurende de 5 jaar voorafgaand aan diagnose coloncarcinoom, behalve curatief behandeld prostaat-, mamma-, huid- en cervixcarcinoom
- Tumoren die >50% van de omvang van het colon beslaan voor endoscopische resectie
- Tumoren ter plaatse van de ileocaecaalklep
- Zwangerschap, borstvoeding of een geplande zwangerschap gedurende de studieperiode
- Bekende allergie voor een van de stoffen die worden gebruikt voor SLN-identificatie (ICG, jodium of natriumjodide)
- Eerdere colonchirurgie (met uitzondering van appendectomie)
- Contra-indicatie voor laparoscopische of robotchirurgie
- Ernstig nier- of leverfalen
- Hyperthyreoïdie of een autonoom functionerend schildklieradenoom

## **Onderzoeksopzet**

### **Opzet**

|                  |                         |
|------------------|-------------------------|
| Type:            | Interventie onderzoek   |
| Onderzoeksmodel: | Anders                  |
| Toewijzing:      | Gerandomiseerd          |
| Blinding:        | Open / niet geblindeerd |
| Controle:        | Geneesmiddel            |
| Doel:            | Behandeling / therapie  |

### **Deelname**

|           |                 |
|-----------|-----------------|
| Nederland |                 |
| Status:   | Werving gestart |

(Verwachte) startdatum: 12-12-2024  
Aantal proefpersonen: 325  
Type: Werkelijke startdatum

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO  
Datum: 26-08-2024  
Soort: Eerste indiening  
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

## 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     | NL84875.100.23 |