

Risico stratificatie bij patienten met Barrett slokdarm: Een pilot studie naar het gebruik van biomarkers in de patientenzorg.

Gepubliceerd: 16-06-2014 Laatst bijgewerkt: 21-04-2024

Primaire doelHet verzamelen van informatie over de haalbaarheid van een prospectieve, internationale multicenter studie, waarbij op basis van risico stratificatie naar aanleiding van biomarker expressie, patienten met een hoog risico op...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON41809

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ASGE Biomarkers Studie

Aandoening

- Maagdarmstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG

Synoniemen aandoening

Barrett slokdarm onrustige cellen, slokdarmkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: The American Society of Gastrointestinal Endoscopy (ASGE)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Barrett slokdarm, Biomarkers, Risico stratificatie, Slokdarmkanker

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- 1) Benodigde tijd om biomarker resultaten te verkrijgen
- 2) Consistentie van biomarker prevalentie tussen de verschillende centra
(Verenigde Staten en Europa)
- 3) Het percentage patiënten dat in de hoog risico groep wordt ingedeeld

Secundaire uitkomstmaten

nvt

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Barrett slokdarm is de voorloper van adenocarcinoom van de slokdarm, de incidentie van deze vorm van kanker is sinds 1970 met >500% gestegen. Door slechte risico stratificatie is effectieve preventie van slokdarmkanker moeilijk. De enige veel gebruikte prognostische factor is de dysplasie, welke slecht reproduceerbaar is en inaccuraat. Recent ontwikkelde biomarker panels zorgen mogelijk voor een meer precieze risico stratificatie, zodat Barrett patiënten met een hoog risico op maligne progressie vroeg geïdentificeerd kunnen worden voor endoscopische interventie.

Slokdarmkanker neemt hard toe in incidentie en heeft een zeer slechte 5-jaars overleving van minder dan 15%. Eerder onderzoek heeft aangetoond dat een vroege diagnose de uitkomst kan verbeteren. Een dergelijke vroege diagnose zou ook haalbaar moeten zijn, gezien de aanwezigheid van een premaligne aandoening, Barrett slokdarm. De voordelen van surveillance bij deze patiënten zijn echter controversieel door het lage conversie percentage van Barrett slokdarm naar kanker en door problemen met sampling bias en de histologische beoordeling van biopten. Op basis van kosten-effectiviteitsanalyses is duidelijk geworden dat alleen patiënten met een hoog risico op het ontwikkelen van kanker in aanmerking zouden moeten komen voor profylactische behandeling. Aangezien de histologische beoordeling bij Barrett patiënten tekort schiet bij deze risico

stratificatie, ondergaan alle Barrett patienten, inclusief patienten met een zeer laag progressie risico, momenteel regelmatige surveillance endoscopieën. Bij deze surveillance endoscopieën worden willekeurige bipten genomen om eventuele dysplasie op te sporen. Deze bipten kunnen echter de dysplastische gebieden missen, wat kan leiden tot het onder-diagnosticeren van dysplasie. Daarnaast is dysplasie een zeer subjectieve pathologische diagnose, wat kan leiden tot misclassificatie van patienten. De diagnose dysplasie is echter van doorslaggevend belang voor de behandeling van Barrett patienten, waarbij patienten zonder dysplasie onder surveillance blijven en patienten met hooggradige dysplasie of intramucosaal carcinoom een therapeutische interventie ondergaan. Patienten met laaggradige dysplasie krijgen soms ook behandeling aangeboden of worden in een intensief surveillance programma opgenomen. Als gevolg van dit algoritme worden veel patienten met een zeer laag risico op maligne progressie onderworpen aan herhaalde endoscopieën, welke risico's en psychologische stress meebrengen, als ook aanzienlijke kosten. Aan de andere kant worden hoog risico patienten mogelijk gemist door sampling bias, misclassificatie van dysplasie of inadequate surveillance door slechte compliantie of gebrek aan capaciteit. Het huidige beleid bij patienten met Barrett slokdarm schiet dus tekort en gaat gepaard met buitensporige kosten.

Wanneer we in staat zijn om te bepalen welke Barrett patienten het grootste risico op progressie naar slokdarmkanker hebben, dan kan de uitkomst bij deze patienten, als ook de kosten-effectiviteit van de zorg sterk verbeteren. In een retrospectieve validatie studie heeft de huidige groep onderzoekers een biomarker panel ontdekt en gevalideerd, dat in deze studie zal worden gebruikt om patienten met een hoog risico op slokdarmkanker te identificeren. Met deze pilot studie wordt informatie verzameld over de haalbaarheid van een internationale, prospectieve validatie studie. Deze prospectieve validatie studie zal Barrett patienten zonder dysplasie of met laaggradige dysplasie, met een hoog risico op progressie op basis van biomarker expressie, randomiseren naar een endoscopische interventie of reguliere surveillance. Patienten met een laag risico op basis van biomarker expressie zullen gewoon onder surveillance blijven. Hierbij zal de progressie uitkomst worden vergeleken tussen de hoog risico surveillance groep en de laag risico surveillance groep (om de nauwkeurigheid van het panel te bepalen voor het voorspellen van risico) en zal de progressie uitkomst worden vergeleken tussen de hoog risico behandel groep en de hoog risico surveillance groep (om te bepalen of een endoscopische behandeling van juist geselecteerde patienten het risico op maligne progressie kan verminderen). Een dergelijke benadering zal een nieuw paradigma aankondigen, waarbij het beleid bij deze patienten wordt bepaald op basis van hun toekomstige risico op het krijgen van kanker, gebruik makend van objectieve, makkelijk te bepalen markers. Als dit succesvol blijkt, dan kunnen we onze middelen richten op hoog risico patienten en dus patienten met een laag risico op kanker onnodige, invasieve en dure interventies besparen, terwijl tegelijkertijd het risico op kanker in de hoog risico groep kan worden verlaagd. De huidige technische ontwikkelingen in biomarker onderzoek en veilige en effectieve endoscopische behandelmodaliteiten (endoscopische

resectie en radiofrequente ablatie) maken de tijd rijp voor het uitvoeren van een dergelijke studie.

Doel van het onderzoek

Primaire doel

Het verzamelen van informatie over de haalbaarheid van een prospectieve, internationale multicenter studie, waarbij op basis van risico stratificatie naar aanleiding van biomarker expressie, patiënten met een hoog risico op slokdarmkanker worden gerandomiseerd naar radiofrequente ablatie (RFA) of endoscopische surveillance (jaarlijks oesophagogastroduodenoscopie), en patiënten met een laag risico op slokdarmkanker reguliere endoscopische surveillance ondergaan.

Secundaire doel

Het ontwikkelen van protocollen, standard operating procedures, en andere zaken die nodig zijn voor het indienen van een beursaanvraag bij de National Cancer Institutes voor een multicenter studie naar ablatietherapie bij Barrett patiënten.

Onderzoeksopzet

De onderzoekers hebben eerder een validatie studie afgerond, waarin ze een biomarker panel hebben geïdentificeerd dat, bij Barrett patiënten zonder dysplasie of met laaggradige dysplasie, kan voorspellen welke patiënten progressie naar slokdarmkanker zullen vertonen. Dit biomarker panel, bepaald door het lab van Fitzgerald, omvat ploïdie (m.b.v. image cytometrie), AOL (immunohistochemie (IHC)), p53 (IHC), cycline A (IHC) en dysplasie. Deze markers zijn gevalideerd en het is bewezen dat ze zeer goed progressie naar slokdarmkanker kunnen voorspellen, als ook de aanwezigheid van occulte maligniteit elders in het Barrett segment kunnen aantonen. Het uiteindelijke panel van gevalideerde biomarkers zal in deze studie worden gebruikt om patiënten te identificeren die een hoog risico op slokdarmkanker hebben.

Voor deze studie zullen 100 patiënten worden gerekruteerd, verdeeld over 5 centra (Universiteit van North Carolina, University Hospitals Case Medical Center, Cambridge University Hospital, Academisch Medisch Centrum Amsterdam en het Medisch Centrum Alkmaar). De specifieke doelen van deze pilot studie zijn:

- 1) Aantonen dat het internationale, multicenter team samen kan werken,
- 2) De logistiek bepalen rondom het *real-time* aantonen van de biomarkers, zodat in de toekomstige interventie studie de resultaten invloed kunnen hebben op het bepalen van het klinisch beleid, en
- 3) Data aanleveren om een power berekening te kunnen doen voor de interventie studie

Deelnemers aan de studie zullen een vragenlijst invullen, waarin wordt gevraagd

naar de hypothetische bereidheid om deel te nemen aan een studie waar bij gerandomiseerd wordt tussen endoscopische behandeling (RFA) en surveillance.

Bij de deelnemende patienten zullen bipten worden afgenomen, welke zullen worden getest op alle biomarkers in het panel. De uitkomst van het biomarker onderzoek zullen niet worden teruggekoppeld aan de centra. In lijn met het huidige klinische beleid, zullen patienten met laaggradige dysplasie behandeling met RFA aangeboden krijgen. Patienten met laaggradige dysplasie die niet opteren voor behandeling zullen binnen een jaar hernieuwde endoscopische surveillance ondergaan. Patienten zonder dysplasie zullen, volgens de geldende richtlijn, na 3-5 jaar opnieuw een surveillance endoscopie ondergaan.

De doelen van deze pilot studie zijn om te bepalen hoe groot het aandeel patienten is dat in de hoog risico groep ingedeeld wordt, om aan te tonen dat biomarker analyse in een grote groep patienten efficiënt verricht kan worden, om aan te tonen dat het verrichten van de endoscopische interventie (RFA) haalbaar is, om 1-jaars follow-up gegevens te genereren aangaande maligne progressie in de hoog risico groep (om te gebruiken in de sample size berekening voor de grote prospectieve interventie studie), en om het samenwerkingsverband tussen de deelnemende centra te beschrijven.

Inschatting van belasting en risico

Volgens de huidige internationale richtlijnen ondergaan patienten met Barrett slokdarm regelmatig endoscopien met bipten om de aanwezigheid van dysplasie te bepalen. Tijdens deze endoscopien hebben deze patienten een zeer klein risico op het krijgen van een bloeding als gevolg van de bipten. Voor deze studie zullen deelnemende patienten geen extra endoscopien ondergaan, anders dan voorgeschreven in de geldende richtlijnen. Tijdens de endoscopien die worden verricht voor deze studie worden echter extra bipten genomen uit het Barrett segment (uit elke twee centimeter van het Barrett segment worden 2 extra bipten genomen). Naast de 4 standaard surveillance bipten per 2 centimeter van het Barrett segment die voor diagnostiek worden afgenomen, zullen de extra bipten voor deze studie geen significante toename van het bloedingsrisico teweeg brengen.

Het endoscopisch onderzoek kan 10-15 minuten langer duren, in vergelijking met een reguliere surveillance endoscopie.

Patienten zal worden een gevraagd om een korte vragenlijst in te vullen. Hierop wordt gevraagd naar de hypothetische bereidheid om deel te nemen aan een onderzoek waarbij gerandomiseerd zal worden tussen endoscopische behandeling (RFA) of reguliere surveillance. Daarnaast dienen patienten een kwaliteit van leven vragenlijst in te vullen, waarmee de gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven wordt gemeten, als ook perceptie van gezondheid en angst voor maligne progressie worden gemeten. Deze kwaliteit van leven vragenlijst zal slechts 15 minuten in beslag nemen. Daarnaast bevat deze geen vragen die inbreuk maken op de persoonlijke integriteit van de proefpersonen.

Gezien de zeer minimale extra belasting en risico*s voor deelnemende patienten, in verhouding tot reguliere endoscopische surveillance, lijkt ons het uitvoeren van deze studie gerechtvaardigd.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Airport Drive 104
Chapel Hill NC 27599-1350
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Airport Drive 104
Chapel Hill NC 27599-1350
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) In staat om het informed consent formulier te lezen, begrijpen en in te vullen.
- 2) Leeftijd tussen 18 en 80.

3) Gediagnosticeerd met ten minste 3 centimer Barrett slokdarm EN geen dysplasie of laaggradige dysplasie na beoordeling door patholoog.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- 1) Zwangere vrouwen.
- 2) Huidig gebruik van bloedverdunnende medicatie zoals coumarine, warfarine, heparine en/of laag moleculair gewicht heparine (stopzetten van deze medicatie is noodzakelijk 5 dagen voor en 6 dagen na endoscopische onderzoek).
- 3) Gediagnosticeerd met stollingsstoornis.
- 4) Status na een gedeeltelijke of complete slokdarmresectie.
- 5) Huidige of eerdere diagnose van invasief slokdarmcarcinoom (een eerder intramucosaal carcinoom is geoorloofd, mits verwijderd door endoscopische mucosale resectie met histologisch bewezen radicaliteit in het laterale en verticale resectievlak).
- 6) Eerdere ablatietherapie van de slokdarm, inclusief radiofrequente ablatie (RFA), photodynamische therapie (PDT), cryotherapie en andere vormen van ablatie therapie. Eerdere endoscopische mucosale resectie (EMR) is geoorloofd.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Organisatorisch/zorgonderzoek

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 25-08-2014

Aantal proefpersonen: 40

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-06-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-08-2014
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	NL48802.018.14