

Poortwachtklierprocedure bij patiënten met slokdarmkanker in een vroeg stadium met lymfekliermetastasen: SNAP-IV studie

Gepubliceerd: 24-03-2020 Laatste bijgewerkt: 05-10-2024

Het doel van deze studie is het valideren van de accuraatheid van de schildwachtklierprocedure (lymfoscintigrafie met radioactieve tracer en near-infrarood technologie met indocyanine groen) voor het detecteren van tumorpositieve lymfeklieren in...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Maagdarmsstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON50168

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

SNAP-IV studie

Aandoening

- Maagdarmsstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG

Synoniemen aandoening

Slokdarmvroegadenocarcinoom; vroege slokdarmkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Behandeling, Schildwachtklierprocedure, Slokdarmadenocarcinoom, Slokdarmvroegcarcinoom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat voor deze studie is het percentage patiënten waarbij tumorpositieve lymfeklieren worden gedetecteerd als schildwachtklier, door middel van SPECT/CT, endoscopische probe of near-infrarood camera.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire uitkomstmaten voor deze studie zijn:

- 1) Percentage patiënten met een detecteerbare schildwachtklier, door middel van SPECT/CT, endoscopische probe of near-infrared camera.
- 2) Aantal verwijderde schildwachtklieren per lymfeklierstation.
- 3) Ratio tussen het aantal verwijderde schildwachtklieren en het aantal gedetecteerde schildwachtklieren op imaging.
- 4) Aantal tumorpositieve verwijderde schildwachtklieren per lymfeklierstation.
- 5) Ratio tussen het aantal tumorpositieve verwijderde schildwachtklieren en het aantal gedetecteerde schildwachtklieren op imaging.
- 6) Overeenstemming tussen preoperatieve SPECT/CT en peri-operatieve detectie op basis van probe en ICG van schildwachtklieren.
- 7) Meerwaarde in detectie van schildwachtklieren op basis van ICG in vergelijking met detectie van schildwachtklieren met technetium.
- 8) Aantal detecteerbare schildwachtklieren, door middel van SPECT/CT, endoscopische probe of near-infrarood camera, welke niet verwijderd konden

worden tijdens operatie, per lymfeklierstation en met reden.

9) Proceduretijd van de schildwachtprocedure.

10) Incidentie en ernst van alle adverse events.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De incidentie van adenocarcinomen van de slokdarm neemt toe in de Westerse wereld. Slokdarmadenocarcinoom ontwikkelt zich vanuit Barrett epitheel van de slokdarm door een geleidelijke transitie van het normale plaveiselcel epitheel, naar intestinale metaplasie, vervolgens laag- en hooggradige dysplasie tot uiteindelijk invasieve kanker. Om deze reden ondergaan patiënten met een Barrett slokdarm regelmatig een gastroscopie (endoscopische surveillance). Surveillance met biopsie protocollen en additionele ontwikkelingen van nieuwe endoscopen hebben geleid tot een verhoogde detectie van slokdarmadenocarcinoom in een vroeg stadium.

Patiënten met een submucosaal slokdarmadenocarcinoom worden wereldwijd chirurgisch behandeld omdat het risico op lymfekliermetastasen hoog wordt geacht. Het risico op lymfekliermetastasen in submucosale slokdarmadenocarcinoom hangt af van verschillende histopathologische kenmerken, zoals tumor infiltratie diepte, aanwezigheid van lymfangio-invasie, en tumor differentiatie graad. Op basis van deze histopathologische kenmerken, zijn submucosale slokdarmadenocarcinomen in te delen in twee risicogroepen. Als het om een laag-risico T1b slokdarmadenocarcinoom gaat (dat wil zeggen oppervlakkige submucosale invasie $<500\mu\text{m}$, niet slecht gedifferentieerd, en afwezigheid van lymfangio-invasie), wordt een endoscopische resectie als een curatieve behandeling beschouwd, aangezien de kans op lymfogeen metastasering zeer klein is ($<2\%$). De lange termijn uitkomsten voor endoscopische behandelde patiënten met een laag-risico T1b slokdarmadenocarcinoom zijn uitstekend met gerapporteerde ziektevrije overleving en totale overleving van respectievelijk 84% en 85% na 5 jaar follow-up. In het geval van een hoog-risico T1b slokdarmadenocarcinoom (dat wil zeggen diepe submucosale invasie $>500\mu\text{m}$, slechte differentiatie en/of lymfangio-invasie), wordt het risico op lymfekliermetastasen aanzienlijk geacht en is de standaard behandeling een slokdarmresectie met buismaagreconstructie indien de klinische conditie van patiënt dit toelaat. Bij patiënten met een hoog-risico T1b slokdarmadenocarcinoom die chirurgisch behandeld zijn, zijn de 5-jaars ziektevrije overleving en totale overleving respectievelijk 78-89% en 68-70%. Een slokdarmresectie is echter een invasieve operatie geassocieerd met significante morbiditeit (tot 45%), mortaliteit (2-4%) en verminderde kwaliteit van leven postoperatief.

Daarom onderzoekt onze studiegroep stapsgewijs een nieuw, minder invasief en slokdarmbesparend behandelalgoritme voor patiënten met een hoog-risico T1b slokdarmadenocarcinoom, bestaande uit een endoscopische radicale (R0) resectie van de tumor, in combinatie met een selectieve lymfeklierdissectie door middel van een schildwachtklierprocedure. Dit nieuwe behandelalgoritme kan van groot belang zijn voor de behandeling van vroege vormen slokdarmkanker, omdat dit een patiëntgerichte behandeling is en mogelijk leidt tot minder morbiditeit, mortaliteit en een verbeterde kwaliteit van leven postoperatief in vergelijking met de standaardbehandeling door het minder invasieve karakter van de procedure. Daarnaast blijft het maagdarmkanaal intact.

De schildwachtklierprocedure is een concept dat reeds uitgebreid wordt toegepast in de behandeling van borstkanker en melanomen. Een schildwachtklier is de eerste lymfeklier waarop een tumor draineert. Om de schildwachtklieren te identificeren wordt een radioactieve tracer rondom de tumor of rondom het resectielitteken van een endoscopische resectie geïnjecteerd. Macrofagen in de schildwachtklier absorberen de radioactieve deeltjes en middels een SPECT/CT-scan kan de radioactiviteit in beeld worden gebracht en is detectie van de schildwachtklieren mogelijk. Deze scan dient als gids voor de chirurg tijdens de operatie om met de gamma probe schildwachtklieren te identificeren en te verwijderen.

Histologische evaluatie van de schildwachtklieren laat zien of er sprake van tumorcellen. Aangenomen wordt dat de histologische evaluatie van de schildwachtklier de status van de daaropvolgende lymfeklieren voorspelt. De uitgebreidheid van de lymfeklierdissectie kan dan worden bepaald op basis van de status van de schildwachtklieren. In het geval van tumor negatieve schildwachtklieren dan kan de uitgebreidheid van de lymfeklierdissectie mogelijk geminimaliseerd worden. Verschillende studies hebben laten zien dat een schildwachtklierprocedure toepasbaar is bij slokdarmadenocarcinoom en geassocieerd is met hoge detectie en accuratesse rates (88-100% en 78-100%, respectievelijk) en een hoge sensitiviteit (78-100%). Voor vroege vormen van slokdarmkanker (T1) zijn de beste resultaten beschreven. Patiënten met tumoren in een verder gevorderd stadium zijn geen geschikte kandidaten, omdat de tumor en eventuele neo-adjuvante therapie de lymfevaten al teveel schade hebben toegebracht.

De huidige studie volgt logischerwijs op onderzoek dat eerder door ons is uitgevoerd. Preklinische studies laten zien dat scopische lymfeklierdissectie toepasbaar is in menselijke kadavers en veilig in een dierproefstudie met varkens. Het concept van een scopische lymfeklierdissectie is onderzocht in een pilotstudie bij patiënten met een reeds geplande slokdarmresectie met buismaagreconstructie. Hierbij werd een mediaan van 30 lymfeklieren verwijderd, wat vergelijkbaar is met het aantal verwijderde lymfeklieren tijdens de standaardbehandeling. Er werden aan het eind van de lymfeklierresectie echter wel tekenen van ischemie van de slokdarm gezien. Dit kan betekenen dat een uitgebreide lymfeklierresectie zonder daaropvolgende slokdarmresectie bij patiënten niet zo veilig is als verondersteld op basis van data van onze dierproefstudie. Dit komt mogelijk door beschadiging van de

vasculatuur van de slokdarm. Idealiter wordt een beperkte lymfeklierresectie uitgevoerd en worden alleen de relevante lymfeklieren verwijderd om zo de bloedvaten van de slokdarm zo min mogelijk te beschadigen. Om deze lymfeklieren te identificeren hebben wij het gebruik van de schildwachtklierprocedure onderzocht.

Een recente studie van onze onderzoeksgroep heeft de toepasbaarheid en accuraatheid van de schildwachtklierprocedure met behulp van CT-lymfoscintigrafie gecombineerd met per-operatieve gamma probe onderzocht in 5 patiënten met een hoog-risico T1b slokdarmadenocarcinoom en geplande slokdarmresectie met buismaagreconstructie. In deze patiënten werd door middel van endoscopie een radioactieve stof geïnjecteerd in de submucosa rondom het endoscopische resectielitteken. In alle patiënten konden de schildwachtklieren geïdentificeerd en verwijderd worden (mediaan van 4 schildwachtklieren). Echter, bij histologische evaluatie bleek 1 lymfeklier uit het peritumorale gebied, welke niet geïdentificeerd was als schildwachtklier, tumorcellen te bevatten. Door de grote hoeveelheid radioactieve tracer op de injectieplek rondom het resectielitteken, is het lastig om de schildwachtklieren te identificeren die rondom de tumor liggen; dit wordt ook wel het *shine-through* effect genoemd.

Daarom wordt aanvullend indocyanine groen (ICG) geïnjecteerd rondom de tumor of het resectielitteken. ICG is een tricarboyanine kleurstof, die reeds wordt toegepast voor onderzoek op het gebied van de lever, retinale angiografie en cardiovasculaire functie onderzoeken. Het is een niet specifiek contrast agens, geschikt om het bloed- en lymfevaten stelsel te onderzoeken. ICG bindt aan plasma eiwitten en eiwitgebonden ICG zendt licht uit op een golflengte van 830 nanometer als het wordt beschienen met near-infrared (NIR) licht. Dit kan worden gevisualiseerd tijdens de operatie met een NIR camera waardoor de lymfeklieren in met name het peritumorale gebied gevisualiseerd kunnen worden. Het combineren van deze twee technieken (scintigrafie plus ICG/NIR) om schildwachtklieren te identificeren heeft veelbelovende resultaat

Doel van het onderzoek

Het doel van deze studie is het valideren van de accuraatheid van de schildwachtklierprocedure (lymfoscintigrafie met radioactieve tracer en near-infrarood technologie met indocyanine groen) voor het detecteren van tumorpositieve lymfeklieren in patiënten met een vroege vorm van slokdarmadenocarcinoom met regionale lymfeklierbetrokkenheid (klinische stadiëring als T1N1).

Onderzoeksopzet

In deze multicenter, prospectieve pilotstudie willen we maximaal 5 patiënten includeren met een vroege vorm van slokdarmadenocarcinoom en verdenking op regionale lymfekliermetastasen, klinische stadiëring als T1N1.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten zullen een schildwachtklieprocedure ondergaan. De dag voorafgaand aan de schildwachtklieprocedure zullen patiënten een endoscopie ondergaan voor submucosale injectie van de radioactieve stof (technetium) en indocyanine groen in vier kwadranten rondom de tumor of het endoscopische resectielitteken. Na injectie van de radioactieve stof en kleurstof zal een lymfoscintigrafie en SPECT/CT vervaardigd worden, welke de locatie van de schildwachtklieën zal laten zien en dus dient als gids voor de chirurg tijdens de schildwachtklieprocedure. Tijdens de operatie zullen de schildwachtklieën gedetecteerd worden met behulp van een laparoscopische gamma probe en een laparoscopische near-infrared camera, gevolgd door een selectieve, schildwachtklie geleide, lymfeklierdissectie. Na de schildwachtklieprocedure wordt een lymfeklierdissectie en slokdarmresectie met buismaagoperatie uitgevoerd (standaardbehandeling).

Inschatting van belasting en risico

De geïnccludeerde patiënten hebben geen enkel direct voordeel van deelname aan deze studie, behoudens dat zij bijdragen aan het ontwikkelen van een nieuwe, minder invasieve en slokdarmbesparende behandeling voor vroege vormen van slokdarmadenocarcinoom en daarmee mogelijk patiënten met slokdarmkanker in de toekomst helpen.

De schildwachtklieprocedure wordt uitgebreid toegepast in de behandeling van borstkanker en melanomen. Mogelijke risico's van de schildwachtklieprocedure zijn een allergische reactie op de radioactieve stof en bijbehorende hulpstoffen. Echter, in voorgaande feasibility studies ontwikkelde geen van de in totaal 10 geïnccludeerde patiënten een allergische reactie. Patiënten zullen blootgesteld worden aan radioactieve straling vanwege de lymfoscintigrafie en SPECT/CT. Additionele blootstelling aan straling kan mogelijk leiden tot een minimaal verhoogd risico op het ontwikkelen van kanker. Echter, de hoeveelheid extra stralingsbelasting in deze studie is laag en daarmee het geassocieerde risico acceptabel. De mogelijke risico's van endoscopie zijn verwaarloosbaar.

Het resultaat van de chirurgische procedure zal niet verschillen van de dagelijkse klinische praktijk: er zullen geen extra incisies gemaakt worden en het oncologische resultaat zal hetzelfde zijn als bij de standaardbehandeling. De proceduretijd van de operatie zal iets langer zijn. We schatten dat de operatie tot maximaal 60 minuten langer zal duren in vergelijking tot een operatie zonder schildwachtklieprocedure.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100 Heidelberglaan 100
Utrecht 3584 CX
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100 Heidelberglaan 100
Utrecht 3584 CX
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)

Slokdarmadenocarcinoom, klinische stadiëring als T1N1M0 met een indicatie voor slokdarmresectie

Klinische conditie waarbij endoscopie en chirurgie mogelijk is

Ouder dan 18 jaar ten tijde van informed consent

Getekend informed consent

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Slokdarmplaveiselcelcarcinoom

Klinische stadiëring als T>1, N>1 en/of M1

Neoadjuvante (chemo)radiatie therapie

Bekende allergie voor de radioactieve tracer (technetium) of kleurstof (indocyanine groen)

Comorbiditeit waardoor endoscopie en/of chirurgie niet mogelijk is

Weigeren of niet in staat getekend informed consent te verstrekken

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland

Status: Zal niet starten

Aantal proefpersonen: 5

Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: 99m-technetium-nannocolloid

Generieke naam: Nanocoll

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-03-2020

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-04-2020

Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC NedMec

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

ID: 29572

Bron: Nationaal Trial Register

Titel:

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2020-000878-15-NL
CCMO	NL72398.041.19

Resultaten

Totaal aantal deelnemers: 0

Samenvatting resultaten

Trial never started