

Capsule endoscopie bij Lynch Syndroom voor screening op dunne darm tumoren: de CELSIUS study

Gepubliceerd: 16-12-2008 Laatste bijgewerkt: 11-05-2024

Primair doel: Het primaire doel van de studie is om de prevalentie en incidentie van neoplastische afwijkingen in de dunne darm van patiënten met aanleg voor LS te bepalen met behulp van capsule endoscopie, zonodig gevolgd door dubbeleballon-...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON32285

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CELSIUS

Aandoening

- Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG

Synoniemen aandoening

HNPCC, Lynch syndroom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: Acertys BV, Given Imaging, KWF Kankerbestrijding

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Capsule-endoscopie, Dubbeleballon-enteroscopie, Dunnedarmkanker, Lynch syndroom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Eindpunten

Het primaire eindpunt is het aantal neoplastische dunnedarmafwijkingen, met bepaling van grootte, lokatie en histologische karakteristieken op baseline en bij follow-up na 2 jaar.

Grootte

De grootte van alle lesies zal worden bepaald door de patholoog (na verwijdering).

Lokatie

De lokatie van alle lesies zal worden geregistreerd, onderverdeeld in duodenum, jejunum en ileum.

Histologie

Biopten en verwijderde lesies zullen worden onderzocht door de lokale patholoog, met gastrointestinale afwijkingen als aandachtsgebied. Lesies zal worden geclassificeerd volgens de WHO criteria, als normale mucosa, hyperplastische poliep, adenomateuze poliep of carcinoom. Adenomateuze poliepen zullen worden geclassificeerd als 'serrated', tubulair, tubulovilleus of villeus. De mate van dysplasie zal worden geclassificeerd als laaggradig of hooggradig. Adenomateuze poliepen of carcinoom zullen worden beschouwd als neoplastische lesies. Alle lesies zullen centraal worden beoordeeld door een

patholoog (Prof Morreau, Leids Universitair Medisch Centrum).

Secundaire uitkomstmaten

Het secundaire eindpunt is het aantal complicaties na endoscopische procedures: percentages van capsuleretentie en postpoliepectomie bloedingen en perforaties. Onmiddellijke bloeding na een poliepectomie kan meestal direct adequaat endoscopisch worden behandeld. Postpoliepectomie bloedingen zijn gedefinieerd als latere bloeding na de endoscopische procedure. Patientten zullen worden geïnstrueerd over de mogelijkheid van postpoliepectomie bloeding en worden geïnstrueerd om naar het ziekenhuis te komen als dit gebeurt. Postpoliepectomie perforaties presenteren zich meestal enige tijd na de procedure, met buikpijn en peritoneale prikkeling. De meeste patientten herstellen met conservatieve therapie. Patientten zullen worden geïnstrueerd over de mogelijkheid van een postpoliepectomie perforatie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Lynch syndroom (LS), tot voor kort bekend als hereditaire nonpolyposis colorectaal carcinoom (HNPCC), is een autosomaal dominant overervende aandoening, gekenmerkt door een sterk verhoogd risico op de ontwikkeling van kanker, met name van de dikke darmkanker en het endometrium, maar ook van de maag, eierstokken, urogenitaal, galwegen, pancreas en de dunne darm [1]. LS wordt veroorzaakt door een kiembaanmutatie in een van de mismatch repair (MMR) genen, meestal hMLH1, hMSH2 en hMSH6. Recent is in meerdere studies, waaronder 1 uit Nederland, het cumulatieve 'lifetime' risico op dunnedarmkanker bij LS berekend op circa 4 % [2-6]. Dit is vergelijkbaar met het risico op dikkedarmkanker in de algemene bevolking, waarvoor in verschillende landen screening plaatsvindt [7]. Het risico op dunnedarmkanker stijgt met de leeftijd, met een geschatte prevalentie van 1:500 op de leeftijd van 40 jaar, oplopend tot 1:70 op de leeftijd van 60 jaar. Vergeleken met de algemene bevolking presenteren LS patientten met dunnedarmkanker zich 10-20 jaar eerder

[8]. Dunnedarmkanker bij LS is even vaak gelokaliseerd in het duodenum en het jejunum, en minder vaak in het ileum [8]. Tot nu toe is screening van de dunne darm niet opgenomen in de richtlijnen voor de behandeling van patiënten met LS [9,10]. Met de recente introductie van 2 nieuwe technieken om de dunne darm te visualiseren is de vraag of screening van de dunne darm waardevol zou kunnen zijn actueel. Capsule-endoscopie (CE) is een veilige, patient-vriendelijke techniek waarmee de dunne darm kan worden gevisualiseerd [11]. Daarnaast is dubbeleballon-enteroscopie (DBE) ontwikkeld, een techniek waarmee endotherapeutische interventies kunnen worden verricht [12]. De diagnostische opbrengst van beide technieken is superieur aan de conventionele methoden, zoals push-enteroscopie en enteroclyse. Tot nu toe zijn geen studies verricht naar de waarde van deze technieken als screeningssmethoden voor dunnedarmpathologie bij patiënten met LS.

Deze studie zal gegevens opleveren over de prevalentie en incidentie van dunnedarmafwijkingen bij LS. Uiteindelijk zullen de resultaten een indicatie geven of screening op dunnedarmkanker zinvol is bij patiënten met aanleg voor het LS.

Referenties.

1. Hendriks YM, De Jong AE, Morreau H, et al. Diagnostic approach and management of Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma): a guide for clinicians. *CA Cancer J Clin* 2006;56:213-25.
2. Aarnio M, Mecklin JP, Aaltonen LA, Nystrom-Lahti M, Jarvinen HJ. Life-time risk of different cancers in hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) syndrome. *Int J Cancer* 1995;64:430-33.
3. Vasen HF, Wijnen JT, Menko FH, et al. Cancer risk in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer diagnosed by mutation analysis. *Gastroenterology* 1996;110:1020-27.
4. Rodriguez-Bigas MA, Vasen HF, Lynch HT, et al. Characteristics of small bowel carcinoma in hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma. International Collaborative Group on HNPCC. *Cancer* 1998;83:240-44.
5. Ten Kate GL, Kleibeuker JH, Nagengast FM, et al. Is surveillance of the small bowel indicated for Lynch syndrome families? *Gut* 2007;56:1198-1201.
6. Vasen HF, Stormorken A, Menko FH, et al. MSH2 mutation carriers are at higher risk of cancer than MLH1 mutation carriers: a study of hereditary nonpolyposis colorectal cancer families. *J Clin Oncol* 2001;19:4074-80.
7. Pox C, Schmiegel W, Classen M. Current status of screening colonoscopy in Europe and in the United States. *Endoscopy* 2007;39:168-73.
8. Koornstra JJ, Kleibeuker JH, Vasen HF. Small bowel cancer in Lynch syndrome: is it time for surveillance? *Lancet Oncol* (in press).
9. Lindor NM, Petersen GM, Hadley DW, et al. Recommendations for the care of individuals with an inherited predisposition to Lynch syndrome: a systematic review. *JAMA* 2006;296:1507-17.
10. Vasen HF, Möslin G, Alonso A, et al. Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (hereditary non-polyposis cancer). *J Med Genet* 2007;44:353-62.
11. Westerhof J, Koornstra JJ, Weersma RK. Capsule endoscopy: a review from the

clinician's perspective. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2008;54:189-207.

12. Yamamoto H, Sekine Y, Sato Y, et al. Total enteroscopy with a nonsurgical steerable double-balloon method. *Gastrointest Endosc* 2001;53:216-20.

13. Gay G, Delvaux M, Fassler I. Outcome of capsule endoscopy in determining indication and route for push-and-pull enteroscopy. *Endoscopy* 2006;38:49-58.

14. Cheon JH, Kim YS, Lee IS, Chang DK, Ryu JK, Lee KJ, et al. Can we predict spontaneous capsule passage after retention? A nationwide study to evaluate the incidence and clinical outcomes of capsule retention. *Endoscopy* 2007;39:1046-52.

15. Mensink PB, Haringsma J, Kucharzik T, et al. Complications of double balloon enteroscopy: a multicenter survey. *Endoscopy* 2007;39:613-15.

Doel van het onderzoek

Primair doel:

Het primaire doel van de studie is om de prevalentie en incidentie van neoplastische afwijkingen in de dunne darm van patiënten met aanleg voor LS te bepalen met behulp van capsule endoscopie, zonodig gevolgd door dubbeleballon-endoscopie.

Secondair doel:

Het secundaire doel is om risicofactoren te identificeren voor dunnedarmpathologie die voor de praktijk van waarde zouden kunnen zijn om hoog-risico patiënten te identificeren die baat zouden kunnen hebben van screening en om het risico te bepalen van de therapeutische endoscopische procedures.

Onderzoeksopzet

Het betreft een nationale multi-center studie waarbij de opbrengst van dunnedarm screening door middel van capsule-endoscopie in LS patiënten wordt bestudeerd. De interventie bestaat uit het verrichten van een capsule-endoscopie procedure op baseline en na 2 jaar follow-up. In patiënten met poliepen of maligne ogende afwijkingen bij capsule-endoscopie zal een dubbeleballon-endoscopie worden verricht ten behoeve van endoscopische of chirurgische behandeling van deze afwijkingen. Bij andere onverwachte bevindingen van capsule-endoscopie zal door de behandelend arts in de klinische context worden gehandeld.

Inschatting van belasting en risico

Capsule-endoscopie.

Alle deelnemende ziekenhuizen hebben ervaring met of lokaal toegang tot capsule-endoscopie. Darmvoorbereiding voor capsule-endoscopie zal bestaan uit 2 liter van een polyethyleen glycol electrolyt oplossing (Moviprep®), waarmee over het algemeen adequate inspectie van de dunne darm wordt verkregen. Patiënten mogen weer iets drinken 3 uur na inname van de capsule en een lichte

maaltijd gebruiken 5 uur na inname van de capsule. Capsules zullen worden gebruikt van Given Imaging (Yoqneam, Israel), met een opnametijd van 8 uur, met gebruik van Rapid 5.0 ® software.

Alle capsule-endoscopie procedures zullen worden geevalueerd door een ervaren lokale endoscopist. Daarnaast zullen alle capsule-endoscopie procedures door een centrale onderzoeker worden beoordeeld, na branden van de data op een DVD schijf. Bevindingen van capsule-endoscopie worden geregistreerd. Alleen als capsule-endoscopie een of meer poliepen laat zien of een maligne ogende afwijking zal een dubbeleballon-endoscopie worden verricht. Bij andere onverwachte bevindingen zal de behandelend arts de bevindingen plaatsen in de klinische context en handelen naar bevinden.

Dubbeleballon-endoscopie.

Alle deelnemende ziekenhuizen hebben ervaring met of lokaal toegang tot dubbeleballon-endoscopie. Darmvoorbereiding voor capsule-endoscopie zal bestaan uit 2 liter van een polyethyleen glycol electrolyt oplossing (Moviprep®), waarmee over het algemeen adequate inspectie van de dunne darm wordt verkregen. DBE kan worden verricht door met een benadering door de mond (antegraad) of door de anus (retrograad). De keuze van benadering zal worden bepaald door de bevindingen bij capsule-endoscopie: als de afwijkingen geïzen zijn in het eerste twee-derde deel van de capsule procedure zal de antegrade benadering worden gekozen [13]. In alle andere gevallen zal de retrograde benadering worden gekozen. Op het verste punt van introductie zal een inktmarkering worden geplaatst. Als geen afwijkingen worden gezien met de ene benadering zal de andere benadering worden gekozen in een tweede procedure. Als de lesie(s) wordt bereikt zullen biopsies worden afgenomen voor routine histologie, en indien mogelijk ook voor vers ingevroren opslag. Endoscopische verwijderbare afwijkingen zullen worden verwijderd. Mocht dit niet mogelijk zijn zal een inktmarkering worden geplaatst om chirurgische identificatie en resectie te faciliteren. Alle mucosale lesies zullen worden geregistreerd met betrekking tot de lokatie (duodenum, jejunum, ileum).

Verwachte complicaties.

Eerdere studies hebben aangegeven dat de kans op complicaties van capsule-endoscopie erg laag is. De klinisch meest relevante complicatie van capsule-endoscopie is dat van capsuleretentie, wat optreedt in tot 2.5 % van de procedures [14]. De belangrijkste risicofactor hiervoor is M.Crohn. Als capsuleretentie optreedt is dit meestal een uiting van een vernauwing in de darm, waarvoor sowieso endoscopische of chirurgische interventie nodig zou zijn. Patienten met een mogelijke capsuleretentie zullen worden geevalueerd met een X-BOZ. Het risico op complicaties van DBE is laag, zeker bij diagnostische procedures. In een recent multicenter onderzoek, waarbij 2362 DBE procedures werden bekeken, traden complicaties op bij 0.8 % van de diagnostische DBE procedures en 4.3 % van de therapeutische DBE procedures [15].

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Postbus 30001
9700 RB Groningen
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Postbus 30001
9700 RB Groningen
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)

- Bewezen mutatie dragers van een mutatie in het hMLH1, hMSH2 of hMSH6 gen, zonder klachten
- met een leeftijd tussen 35 en 70 jaar
- die schriftelijke toestemming hebben verleend

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Personen met een sterk vermoeden op een dunne darm strictuur
- Personen met dunne darm chirurgie in het verleden
- Zwangerschap
- Elke psychologische, familiale, sociale of geografische toestand die compliance met het protocol en de follow-up verhindert

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland

Status: Werving nog niet gestart

(Verwachte) startdatum: 01-10-2008

Aantal proefpersonen: 200

Type: Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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	NL23088.042.08