

Schildwachtklieprocedure in patienten met dikke darm kanker met behulp van een radioactieve en fluorescente tracer

Gepubliceerd: 27-06-2014 Laatst bijgewerkt: 07-02-2025

Doel van dit onderzoek is om te bepalen of een combinatie van een radioactieve en fluorescente tracer de sensitiviteit en specificiteit van de schildwachtklieprocedure in dikke darm kanker kan verbeteren. Dit wordt onderzocht door een radioactieve...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Maagdarmselselaandoeningen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON41306

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

SLN-dikke darm kanker

Aandoening

- Maagdarmselselaandoeningen NEG
- Maagdarmselselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
- Maagdarmselsel therapeutische verrichtingen

Synoniemen aandoening

Dikke darm kanker, schildwachtklie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vrije Universiteit Medisch Centrum

Overige ondersteuning: CCA VUmc,Olympus

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Beeldvorming, dikkedarm kanker, Rectum kanker, Schildwachtklier

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Identificatie van de schildwachtklier met behulp van preoperatieve PET-CT beeldvorming en peroperatieve door middel van NIR fluorescente beeldvorming in patiënten met dikke darm kanker.

Secundaire uitkomstmaten

- Preoperatieve mate van detectie van de schildwachtklier dmv PET-CT scan
- Aantal en locatie van de schildeachtklieren gedetecteerd dmv PET-CT scan op de verschillende tijdstippen na injectie
- Toegevoegde waarden van de preoperatieve PET-CT beelden bij het detecteren van de schildwachtklier tijdens de operatie
- Aantal en lokatie van de schildwachtklieren gedetecteerd met NIR fluorescente beeldvorming in vivo en ex vivo
- Bepalen van het optimale volume 89Zr-Nanocoll
- Bepalen van het optimale moment van injectie van 89Zr-Nanocoll
- Visualiseren van de lymfebanen en de mogelijkheid om te differentiëren tussen de eerste en tweede echelon klier
- Pathologische status van de (schildwacht) klieren
- Hoeveelheid metastasen in positieve lymfklieren.
- Is er een verschil in kinetiek van de tracer tussen colon en rectum tumoren
- Is er een verschil een de mate van detectie van de schildwachtklier tussen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In Nederland worden jaarlijks meer dan 10.000 patiënten gediagnosticeerd met colorectaal carcinoom (CRC). Het aantal patiënten met deze ziekte zal de aankomende jaren sterk toenemen als gevolg van de vergrijzing, toename van de bevolking en het starten van het nationale screeningsprogramma. Door het laatste zal met name de incidentie van *vroege stadia* colorectale tumoren (Tis-T1-T2) toenemen. De huidige behandeling van deze tumoren bestaat uit een uitgebreide resectie van de tumor met bijbehorende lymfklieren, bij voorkeur laparoscopisch. Deze resectie brengt meerdere risico's met zich mee zoals infectie. Daarnaast ontwikkelt 10% van de patiënten een naadlekkage waarbij het noodzakelijk is om een permanent stoma aan te leggen.

De postoperatieve behandeling wordt grotendeels bepaald door de stadiering van de lymfklieren. Patiënten met een of meer positieve lymfklieren (N1/N2) hebben onafhankelijk van het T-stadium, een dramatisch slechtere prognose ten opzichte van patiënten met negatieve lymfklieren (N0). De 5-jaarsoverleving van T1/T2 tumoren zonder lymfkliermetastasen is 93%. Dit percentage daalt naar 60-83% bij patiënten met positieve regionale klieren. Voor patiënten met uitgebreide lymfkliermetastasen is de 5-jaarsoverleving nog verder gedaald naar 27-44%. Patiënten met een of meer positieve lymfklieren ontvangen een postoperatieve adjuvante behandeling met chemotherapie. Hiermee neemt de overleving met ongeveer 30-40% toe.

Momenteel wordt ongeveer 50% van de patiënten gediagnosticeerd met een T1 of T2 tumor. De 5-jaarsoverleving van patiënten met T1 of T2 tumoren is relatief gunstig (respectievelijk 90% en 75%). Echter 30% van deze patiënten ontwikkelt afstandmetastasen en overlijden ten gevolge hiervan. Dit is waarschijnlijk het gevolg van lymfkliermetastasen die gemist zijn bij de pathologische screening na primaire resectie van de tumor. Het huidige pathologische onderzoek van de lymfklier bestaat uit het halveren van de klier waarna op beide snijvlakken een H&E kleuring wordt uitgevoerd. Metastasen buiten dit snijvlak worden hiermee niet gedetecteerd. Betere lymfklierstadiering door middel van aanvullend pathologisch onderzoek, zoals immuunhistochemie (IHC) of RT-PCR, zou een betere overleving kunnen geven. Echter gemiddeld worden per resectie ongeveer tussen de 10-30 lymfklieren gevonden. Aangezien de beschreven aanvullende technieken duur en tijdrovend zijn, is het niet wenselijk deze toe te passen op alle geïdentificeerde lymfklieren in de dagelijkse praktijk. Het opsporen van de schildwachtklier in deze patiënten zou het mogelijk maken om op deze 1-4 klieren wel deze uitgebreide screening te doen.

Tevens biedt het identificeren van de schildwachtklier de mogelijkheid om middels geavanceerde histopathologische technieken, zoals de OSNA (one-step

nucleic acid amplification) peroperatief deze klier te stadieren. Een tumorpositieve schildwachtklier is dan een indicatie voor uitgebreide resectie zoals deze nu standaard uitgevoerd wordt, in combinatie met adjuvante chemotherapie. Een negatieve schildwachtklier zou pleiten voor een kleinere, locale (endoscopische) resectie met minder complicaties dan de huidige behandeling.

De schildwachtklierprocedure is een standaard toegepaste techniek bij het stadieren van verschillende soorten kanker zoals bij melanomen, borstkanker en tumoren in het hoofd/hals gebied. Bij dikke darm kanker wordt de schildwachtklierprocedure nog niet standaard toegepast. Een van de grootste problemen bij deze procedure is het ontwikkelen van de optimale techniek. In 2011 hebben wij een meta-analyse gepubliceerd naar de diagnostische waarde van de huidige schildwachtklierprocedure. Hierbij werden 52 studies geselecteerd met in totaal 3767 schildwachtklierprocedures; 2961 bij colon carcinomen en 806 bij rectum carcinomen. Tussen de studies waren grote verschillen in techniek, type en hoeveelheid dye, aantal uitgevoerde procedures, patiënt selectie en pathologische beoordeling van de geoogste lymfeklieren. De cumulatieve mate van detectie was 0.94 (0.95% CI 0.92-0.95) en sensitiviteit 0.76 (0.72-0.80). De minimale heterogeniteit bedroeg $\chi^2=286.08$, $df=51$ $p=0.003$. Uit deze studie werden 8 *high-qualified* studies geselecteerd. Hieruit bleek dat in colon tumoren de mate van detectie verhoogd kon worden naar 0.96 (0.99% CI 0.90-0.95) en sensitiviteit naar 0.90 (0.86-0.93). Bij rectum carcinomen was er een toename van de mate van detection naar 0.95 (CI 0.75-0.90) en sensitiviteit 0.82 (0.60-0.93) (1). Door deze verbetering in sensitiviteit en specificiteit concludeerde wij dat de schildwachtklierprocedure een waardevolle techniek kan zijn bij colorectale chirurgie mits de procedure gestandaardiseerd wordt.

Ten eerste moeten tumoren in het colon en rectum gezien worden als twee aparte vormen van kanker. Het metastaseringspatroon, en de behandeling van deze twee type tumoren is te verschillend om ze als een type tumor te kunnen beschouwen. Tevens is veel variatie in de tracer die gebruikt is voor deze procedure. Blue dye* is de meest beschreven optische dye voor de schildwachtklierprocedure bij CRC. Door de kleine molecuul grote van blue dye passeert deze zeer snel de lymfebanen en lymfklieren waardoor identificatie van de ware schildwachtklier vrijwel onmogelijk is. Tevens is de zichtbaarheid van blue dye zeer beperkt en kan deze stof niet stabiel gekoppeld worden aan een andere (radioactieve) tracer. Het grote nadeel van een radioactieve tracer is de *overstraling* van de injectieplaats ten opzichte van de lymfklier. Tevens is een radioactieve tracer tijdens de operatie niet visueel waar te nemen. Hierdoor is het moeilijk om de radioactieve lymfklieren peroperatief te detecteren.

In 2011 zijn wij in het VUmc gestart met het opsporen van de schildwachtklier bij CRC middels een Near-Infrared (NIR) dye. NIR-dyes hebben het voordeel dat de zichtbaarheid beter is ten opzichte van normaal licht of blue dye. Tevens is het goed zichtbaar tijdens de operatie waardoor de lymfklieren relatief makkelijk te identificeren zijn. Als eerste zijn wij gestart met een dierproefstudie in geiten. Hieruit bleek dat SLN identificatie met de NIR-dye Indocyanin Green (ICG) mogelijk was. Echter ook hierbij bleek dat ICG alleen de

SLNs te snel passeerden om deze goed te detecteren. Een oplossing bestaande uit ICG, NaCl (0.9%) en humaan albumine (200 mg/ml) deed dit probleem overkomen. Hierna zijn wij gestart met een feasibility studie in patiënten met colon en rectum carcinomen. Hierbij hebben wij met name de injectietechniek verbeterd. De eerste 14 geïncludeerde patiënten kregen peroperatief $\pm$ 1 ml ICG-oplossing toegediend. Deze oplossing werd afhankelijk van de tumorgrote ,in 1-4 peritumorale injecties aan de subserosale zijde van de darm ingespoten. In alle 14 patiënten die subserosaal de NIR-dye kregen toegediend identificeerden wij fluorescente klieren. In 10 patiënten werden geen metastasen gevonden in deze fluorescente schildwachtklieren en ook niet in klieren geïdentificeerd door de patholoog. In vier patiënten werden er echter wel tumorpositieve klieren geïdentificeerd door de patholoog die niet fluorescent waren (zie tabel 1). Het grootste probleem tijdens deze procedure bleek de grote mate van *spill* te zijn tijdens de injectieprocedure. Hierdoor werden alle omliggende weefsels fluorescent waardoor het onmogelijk was fluorescentie klieren te identificeren. In de daarop volgende dertien patiënten hebben wij het ICG endoscopisch aan de submucosale zijde geïnjecteerd. In elf patiënten werd minimaal één fluorescente klier geïdentificeerd. Deze waren in zeven patiënten negatief voor metastasen. In een van de resterende drie patiënten werd een tumorpositieve fluorescente lymfklier geïdentificeerd. In twee patiënten werden in de fluorescente klieren geïsoleerde tumorcellen aangetroffen, als enige aanwijzing voor metastasering in lymfklier

Doel van het onderzoek

Doel van dit onderzoek is om te bepalen of een combinatie van een radioactieve en fluorescente tracer de sensitiviteit en specificiteit van de schildwachtklierprocedure in dikke darm kanker kan verbeteren. Dit wordt onderzocht door een radioactieve component voor preoperatieve beeldvorming (PET-CT) en fluorescente beeldvorming tijdens de operatie te combineren. Door gebruik te maken van deze twee beeldvormende technieken verwachten wij de schildwachtklieren beter te kunnen identificeren. De resultaten van deze studie (scan protocol, hoeveelheid conjugaat etc.) worden gebruikt om een studie op te zetten met een groot aantal patiënten.

Onderzoeksopzet

Monocenter prospectieve pilot studie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Het onderzoek wordt uitgevoerd aan het VU medisch centrum in Amsterdam, Nederland. Patiënten die voldoen aan de inclusie criteria worden gevraagd mee te doen aan het onderzoek tijdens hun bezoek aan de polikliniek. In dit onderzoek wordt gebruik gemaakt van de radioactieve tracer ^{89}Zr -nanocoll en de fluorescente tracer ICG. Uit de SLN procedure bij borstkanker en huidkanker weten we dat de combinatie van deze tracer het meest optimaal

is om de SLN te vinden. Toediening van ^{89}Zr -Nanocoll en ICG De ^{89}Zr -Nanocoll tracer zal worden geïnjecteerd door middel van coloscopie $\pm$ 48 uur voor aanvang van de operatie. De dag voor toediening van de tracer moet de darm schoongemaakt worden. Hiervoor dienen patiënten oraal Klean-Prep 4L of Moviprep 2L in te nemen. Voor injectie gebruiken we een coloscopische scleroseringsnaald. Een al eerder uitgevoerde 'plaktest' liet zien dat 90% van de activiteit wordt geïnjecteerd. Een totaal van 0.5-4.0 ml, maximaal 5.0 MBq ^{89}Zr -Nanocoll zal worden geïnjecteerd in 1-4 injecties aan de basis van de tumor afhankelijk van de grootte van de tumor. Het volume kan worden verhoogd indien het radioactieve signaal niet voldoende is 24 danwel 48 uur na injectie. Indocyanine Green 25 mg zal worden opgelost in 9 ml 0.9% NaCl en 1 ml 200 g/l humaan albumine. Dit wordt geïnjecteerd tijdens de chirurgische procedure wanneer patiënten onder algehele anesthesie zijn. Ook voor deze coloscopie dient het colon schoon te zijn. Patiënten dienen vanaf de eerste coloscopie een vezelarm dieet aan te houden en krijgen de avond en ochtend voor de operatie nog een klysma. In deze studie ondergaan patiënten drie low-dose PET-CT scans, onafhankelijk van de gebruikte tracer. De eerste PET-CT vindt plaats direct na toediening van de tracer. De tweede $\pm$ 24 uur na injectie en de derde net voor de operatie, $\pm$ 48 uur na toediening van de tracer. De PET-CT beelden worden met elkaar vergeleken op aantal en lokatie van de lymfklieren en, als dat mogelijk is, lymfklierbanen. Gedurende de operatie zullen de PET-CT beelden zichtbaar zijn op een externe monitor. Deze beelden worden tijdens de operatie gebruikt als leidraad voor het lokaliseren van de schildwachtklieren tijdens de operatie. Alle patiënten ondergaan laparoscopische chirurgie. Toegang tot het abdomen wordt verkregen volgens de standaard laparoscopische methode. Het abdomen wordt bekeken op metastasen en het aangedane deel van het colon wordt gemobiliseerd. Dan wordt er gestart met de intraoperatieve schildwachtklierprocedure. Het aangedane segment wordt geïnspecteerd op fluorescente klieren met de NIR-laparoscoop. Deze fluorescente klieren worden gemarkeerd met een hechting. Hierna worden de PET-CT beelden door de operateur bekeken. Bepaalt wordt welke klieren er zichtbaar zijn op de PET-CT beelden en of deze ook gedetecteerd zijn met de NIR-camera. Deze klieren worden ook gemarkeerd met een (andere kleur) hechting. Onderscheidt wordt gemaakt tussen klieren die zowel met de NIR-camera als op de PET-CT beelden zichtbaar zijn en klieren die maar met een van de twee technieken kunnen worden gedetecteerd. Hierna wordt het hele aangedane deel van het colon met bijbehorende regionale lymfklieren uitgenomen op de conventionele manier. Ex vivo wordt het resectiepreparaat geïnspecteerd op fluorescente en radioactieve klieren die niet gedetecteerd zijn in vivo. Het aantal geïdentificeerde nodes gedurende de operatie worden vergeleken met het aantal klieren wat ex vivo is gedetecteerd. Het uitgenomen segment wordt onderzocht door de patholoog. Deze verwijdt de gemarkeerde klieren en bewaart deze apart. Alle geïdentificeerde fluorescente of radioactieve schildwachtklieren worden gekleurd met H&E. Wanneer deze negatief zijn na standaard H&E kleuring, worden ze opgedeeld in meerdere delen en geëxamineerd met immunohistochemie met de specifieke marker CAM5.2. Hierna gebruikt de patholoog palpatie om de overgebleven niet-fluorescente/ radioactieve klieren te identificeren. Klieren die gevonden worden bij palpatie worden gescreend op fluorescentie door de NIR-laparoscoop en radioactiviteit door deze op de tip van de gamma-probe te leggen. Lymfklieren met metastasen worden geanalyseerd met de Q-prodit (Leica, Cambridge, UK) om de bepalen hoeveel tumorweefsel er in deze klieren zit.

Inschatting van belasting en risico

De resectie die plaatsvindt en de follow-up bij patiënten die deelnemen aan de studie is gelijk aan de conventionele methode. Het belangrijkste doel van deze studie is het optimaliseren van de schildwachtklieprocedure in patiënten met dikke darm kanker. Wanneer we de juiste schildwachtklie kunnen identificeren kan dit leiden tot een betere stadiering en daarmee overleving van patiënten. Patiënten ondergaan een of twee coloscopien, afhankelijk van de gebruikte tracer, en drie extra low dose PET-CT scans. Omdat de coloscopie ongeveer 48 uur voor de operatie plaatsvindt gevolgd door de drie PET-CT scans, wordt het verblijf in het ziekenhuis verlengd met een dag. De hoeveelheid straling die patiënten extra krijgen door de PET-CT is berekend en verwaarloosbaar klein.

Contactpersonen

Publiek

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081 HV
NL

Wetenschappelijk

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081 HV
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)

- Mondeling en schriftelijke toestemming
- 18 jaar of ouder
- Dikke darm kanker (Tis-T1-T2-T3)
- Laparoscopische resectie van de tumor
- Rectum kanker zonder indicatie voor neoadjuvante behandeling

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Patienten jonger dan 18 jaar
- Patienten die niet in staat zijn om toestemming te geven
- Massale lymph node metastasen
- Doorgroei van de tumor in omliggend weefsel
- Afstandmetastasen
- T4 stadium of metastasen ontdekt tijdens de operatie
- Contraindicatie voor laparoscopische chirurgie
- Patienten met een hoog risico op anafylactische reacties
- Zwangerschap
- Recent myocardinfarct
- Jodium allergie
- Claustrofobie
- Rectum kanker met indicatie voor neoadjuvante therapie

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland

Status:	Zal niet starten
(Verwachte) startdatum:	01-07-2014
Aantal proefpersonen:	12
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam:	Coloscopie
Registratie:	Geregistreerd voor gebruik zoals toegepast in onderzoek
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	89Zirconium-Nanocoll
Generieke naam:	89Zirconium-Nanocoll
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	ICG-Pulsion
Generieke naam:	Indocyanine Groen
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-06-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-01-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-09-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-10-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum: 21-01-2016
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
EudraCT	EUCTR2014-000304-96-NL
CCMO	NL47648.029.14