

CT gecontroleerde geavanceerde navigatie technieken voor transbronchiale pulmonaire laesies; evaluatie van de diagnostische opbrengst van geaugmenteerde fluoroscopie gebaseerde bronchoscopie navigatie.

Gepubliceerd: 20-12-2017 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

De diagnostische opbrengst en de accuraatheid van navigatie van een combinatie van commercieel verkrijgbare endobronchiale navigatie en beeldvormende technieken zullen worden geëvalueerd in een patiëntengroep bekend met perifere pulmonaire nodules....

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Luchtwegneoplasmata
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON44276

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CONTROL-A

Aandoening

- Luchtwegneoplasmata

Synoniemen aandoening

perifere long nodules, vroeg stadium longkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Radboud Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Pentax Medical, Philips, Radboudumc afdeling Longziekten en MITeC

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Interventie longziekten, Kanker, Longziekten, Perifere nodule

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire onderzoeksdoel is het exploratief bestuderen van de diagnostische opbrengst en accuraatheid van de gecombineerde beeldvormende en navigatie

studie modaliteiten. De accuraatheid van de navigatie techniek zal worden

geëvalueerd om te bekijken of het in deze combinatie van modaliteiten

mogelijkheden bied om in alle gevallen de perifere long laesie te bereiken.

Wanneer het bereiken middels de studie modaliteiten niet mogelijk blijkt of

wanneer een onrepresentatieve diagnose aan de hand van deze modaliteiten

gevonden wordt, zal er getracht worden een correlatie van laesie

kenmerken (locatie, grootte, pathologie) gemaakt te worden met procedure

uitkomst.

Secundaire uitkomstmaten

Het tweede doel van dit onderzoek is het bestuderen van veiligheid en

kosten-effectiviteit van deze diagnostische procedures. Om de

kosten-effectiviteit, veiligheid en de integratie binnen het diagnostisch

traject te kunnen analyseren wordt een vergelijking gemaakt met het huidige

conventionele diagnostische standaard traject (initiele transbronchiale biopsie door middel van rEBUS en fluoroscopy met daarbij behorende follow up). Het vergelijk zal hierbij gemaakt worden door het modelleren van de studie procedure en conventionele work-up. Hiervoor zullen meerdere parameters verzameld worden op een quantitative manier (zie ook het studie protocol). In geval van gedeeltelijk missende data in continue variabelen zal data ge-extrapoleerd worden vanuit andere opgenomen procedures. Standaard deviaties en gemiddelden zullen gebruikt worden voor het ontwikkelen van een wiskundig model. De kosten-effectiviteit van de conventionele procedure zal berekend worden uit Radboudumc database onderzoek en literatuur onderzoek.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Rationale: Longkanker behoort tot een van de meest frequent voorkomende vormen van kanker en is een maligniteit met de grootste mortaliteit in Nederland. De mortaliteit is hoog omdat de ziekte al vaak in een geavanceerd stadium verkeerd op het moment dat de diagnose gesteld wordt. Om de overleving te verbeteren zien we een verandering van de richtlijnen, welke langzaam richting een CT-screening van een hoge risico populatie gaan (U.S. Preventive Services Task Force, 2014). In de Amerikaanse nationale long screening trial (NLST) werd er een 20% verminderde mortaliteit gevonden als gevolg van CT-screening. In 39.1% van de participerende NLST deelnemers werd echter tenminste één perifere pulmonaire laesie (PPL) gevonden die meer dan 4mm in diameter was. Van deze patiënten onderging uiteindelijk 72.1% additionele diagnostische procedures om verdere informatie te verkrijgen. Deze CT-scans leiden dus tot de detectie van ontzettend veel nieuwe perifere pulmonaire laesies (PPLs), waardoor de vraag naar veilige en accurate minimaal invasieve diagnostiek en therapeutische procedures dramatisch toeneemt.

De historisch beschikbare fluoroscopie geleide trans bronchiale biopsy (TBB) is ondanks zijn lage gemiddelde diagnostische opbrengst van 31.1% de huidige eerste keuze voor (minimaal invasieve) diagnostiek in PPLs (Gould et al., 2013). Meer recentelijk zijn echter meerdere nieuwe technieken beschikbaar gekomen en vinden hun intrede in gespecialiseerde centra. Deze endobronchiale

beeldvormde technieken bestaan uit endobronchial radiaire ultrasound mini-probes (rEBUS), ultradunne bronchoscopen (UB) en beeldverwerkingsalgoritmes of hardware welke de mogelijkheid geven tot virtuele navigatie bronchoscopie (VNB) of elektromagnetische navigatie bronchoscopie (EMN). Een meta-analyse door Wang et al. (2012) liet zien dat de individuele diagnostische opbrengst van deze technieken varieerde van 67% tot 73.2%. Tezamen genomen gaven ze ongeveer in 70% van de gevallen een diagnostische opbrengst (Wang Memoli, Nietert, & Silvestri, 2012). Alhoewel deze technieken dus een grote verbetering van diagnostische opbrengst ten opzichte van de conventionele standaard dienen, laat een diagnostische opbrengst van 70% zien dat er nog steeds veel ruimte tot verbetering is gezien de klinische noodzaak. Wanneer transbronchiale technieken geen uitsluitsel geven over de aard van deze perifere laesies is bij voldoende kans op maligniteit additionele meer invasieve diagnostiek geïndiceerd: indien mogelijk is de volgende stap dan een CT geleide trans thoracale biopsie (gewogen gemiddelde sensitiviteit 90%, specificiteit 96-98%, valse positieven 22% (Rivera, Mehta & Wahidi, 2013)). Indien punctie niet mogelijk is of geen adequaat weefsel gaf wordt overgegaan op chirurgische biopsie. Met een gerapporteerd complicatie risico van 25% voor een pneumothorax en 10% parenchym bloedingen zoals bevonden in een recente Radboudumc en UMC Groningen studie (abstract RSNA 2017) blijkt het verloop van een CT geleide punctie vaak gecompliceerd. Een chirurgisch biopt kent een ernstiger complicatie risico met een gerapporteerde mortaliteit tot wel 4.2% binnen 90 dagen (British Thoracic Society Pulmonary Nodule Guideline Development Group, 2015). Daarentegen zijn de gemiddelde complicatie risico's van een endobronchiale procedure met 1.6% in verhouding laag (Wang Memoli et al., 2012; Wiener, Schwartz, Woloshin, & Gilbert Welch, 2011). Het is daarom belangrijk om de diagnostische opbrengst en accuratesse van de endobronchiale benadering te verbeteren waardoor deze sequentiele diagnostische aanpak met toenemend invasieve technieken voorkomen kan worden. Nieuwe exploratieve studies laten zien dat het combineren van meerdere nieuwe endobronchiale modaliteiten een oplossing kan bieden met een diagnostische opbrengst hoger dan 80% (Eberhardt, Anantham, Ernst, Feller-Kopman, & Herth, 2007; Lamprecht et al., 2012; Loo, Halligan, Port, & Hoda, 2014). Als een accurate en zekere transbronchiale diagnose gesteld kan worden door meerdere technieken te combineren, dan zou een volgende stap zijn om daarop meteen transbronchiaal te kunnen gaan behandelen.

Doel van het onderzoek

De diagnostische opbrengst en de accuraatheid van navigatie van een combinatie van commercieel verkrijgbare endobronchiale navigatie en beeldvormende technieken zullen worden geëvalueerd in een patiëntengroep bekend met perifere pulmonaire nodules. De kosten-effectiviteit en veiligheid van de studie modaliteit zal door de prospectieve verzameling van gegevens gemodelleerd worden. De doelstelling van deze studie is het verzamelen van data voor de ontwikkeling van diagnostische algoritmen die deze groeiende patientgroep

kosten-effectief en op een veilige manier een accurate diagnose kan geven. Daarnaast kan met behulp van deze studie de benodigdheden voor technologische innovatie voor toekomstige platformen welke naast diagnose ook tegelijkertijd kunnen behandelen geëvalueerd worden. Dit onderzoek dient dus voor onderzoek naar een richtlijn voor strategische work-up en pre-selectie van patienten welke gebaat zijn bij bepaalde diagnostiek alsook verkenning van toekomstige behandel perspectieven voor patienten met bevonden maligne perifere nodules.

Onderzoeksopzet

In deze adaptieve klinische studie zullen we de diagnostische opbrengst van een combinatie van commercieel beschikbare beeldvormende en navigatie technieken onderzoeken voor het bereiken van perifere long laesies. De twee onderzochte technieken zijn hierbij rEBUS tezamen met geaugmenteerde fluoroscopie gebaseerde virtuele bronchoscopie navigatie, een vorm van virtuele navigatie bronchoscopie.

Middels CT beeldvorming en rEBUS zal er confirmatie verkregen worden van toegang tot de doel laesie. Rapid On-Site Evaluation (ROSE) van cytopathologie wordt gebruikt om een per-procedurele uitkomst te geven over representativiteit van het biopt. Indien de lesie niet bereikt wordt via transbronchiale route zal direct een CT-geleide punctie worden uitgevoerd (gouden standaard) indien technisch mogelijk. Voor het verifiëren dat de doel laesie bereikt is zal (cb)CT beeldvorming van de gebruikte instrumenten binnen de nodule als gouden standaard dienen (per-procedureel beschikbaar).

Onderzoeksproduct en/of interventie

NVT, diagnostisch onderzoek met (nieuwe) combinatie van (commercieel beschikbare) technieken; zie boven en voor gedetailleerde uitleg ook het onderzoeksprotocol voor verdere uitleg.

Inschatting van belasting en risico

Binnen de patientengroep welke binnen het conventionele diagnostische traject TBB (fluoroscopie en rEBUS geleid) zouden ontvangen, gelden de volgende voordelen:

- Een op literatuur gebaseerde toegenomen diagnostische opbrengst, zonder een toegenomen risico op complicaties zoals in de TBB procedure. De gewogen gemiddelde diagnostische opbrengst van de gebruikte nieuwe modaliteiten is ongeveer 70%. De conventionele TBB procedure heeft een opbrengst van ongeveer 30% (Gould et al., 2013; Wang Memoli et al., 2012). Het risico op complicaties bij zowel TBB als de nieuwere diagnostiek is ongeveer 1.5%, waarvan de meerderheid toe te kennen is aan het ontstaan van pneumothoraces (Wang Memoli et al., 2012).
- De conventioneel temporeel gescheiden procedures TBB & CT geleide TTNA (indien TBB niet diagnostisch is) kunnen binnen deze studie worden

gecombineerd, zodat ze indien nodig op hetzelfde tijdstip plaats kunnen vinden. Indien de studie procedure met de nieuwere technieken de lesie niet bereiken zal indien technisch mogelijk een directe conversie naar een CT geleide TTNA gedaan worden. Een tweede procedure en de wachttijd (gemiddeld 2-3 weken) hiervoor wordt daarmee voorkomen.

- De noodzaak tot conversie naar CT geleide TTNA is naar verwachting lager vanwege een op literatuur gebaseerde toename in diagnostische opbrengst (Gould et al., 2013; Wang Memoli et al., 2012). Het gewogen gemiddelde risico van pneumothorax na TTNA is ongeveer 25%, en in 10% van de gevallen van TTNA treedt daarnaast een bloeding op (gebaseerd op Radboudumc en UMC Groningen data, welke ingestuurd is voor publicatie naar RSNA 2017). Het gerapporteerde complicatie risico van deze nieuwere modaliteiten is daarentegen ongeveer 1.5% (Wang Memoli et al., 2012). Het totale risico op complicaties is lager voor de overgrote hoeveelheid van de studie patiënten.

Binnen de patientengroep welke binnen het conventionele diagnostische traject TBB (fluoroscopy en rEBUS geleid) zouden ontvangen, gelden de volgende nadelen:

-De initiële stralingsdosis van de studie procedure is hoger in vergelijking tot de conventionele TBB procedure. De stralingsdosis is hoger als gevolg van CT en fluoroscopie geleide kalibratie/navigatie/confirmatie in de studie procedures in vergelijking tot alleen C-arm fluoroscopie voor geleiding en confirmatie in de conventionele setting. Een per-procedurele low dose cbCT van de thorax is benodigd voor kalibratie van het navigatie systeem (2.4 mSv). Mogelijkerwijs is een 2e low dose cbCT benodigd voor het verifiëren dat het biopsie instrument in de doel laesie (2.4 mSv) verkeerd indien de conventioneel gebruikte fluoroscopie i.c.m. navigatie software geen uitsluitsel kan geven (voldoende nauwkeurigheid). Vanwege een toegenomen diagnostische opbrengst ten opzichte van conventioneel kunnen echter mogelijkerwijs meer invasieve procedures (met in het geval van CT geleide TTNA ook de daarbij behorende stralingsdosis van meerdere (low dose) CT-scans) voorkomen worden. Alhoewel de stralingsdosis van de studie procedure vergeleken met conventioneel dus hoger wordt, kunnen we verwachten dat de totale hoeveelheid stralingsdosis binnen de patiëntenpopulatie slechts minimaal toeneemt. De overgrote hoeveelheid van de betrokken patiënten is >50 jaar oud, en indien deze studie procedures een hogere diagnostische opbrengst kunnen geven weegt dit veel zwaarder dan de toegenomen hoeveelheid stralingsdosis.

- Alle patienten welke deelnemen aan deze studie zullen diep gesedeerd worden. In het huidige lokale protocol worden alle patiënten welke een indicatie hebben voor TBB gepland voor procedurele sedatie middels propofol. Wanneer het standaard protocol gevolgd wordt is het sedatie niveau in deze procedure mild in ongeveer 60% van de gevallen en diep in 40% van de gevallen. Bij diepere sedatie wordt een larynx masker of endotracheale tube gebruikt voor veilige ventilatie en optimale monitoring van de patiënt. Vanwege de veiligheid binnen deze studie zullen we diepe sedatie gebruiken bij alle patiënten, wat tegelijkertijd ook een toegenomen beeldvormingskwaliteit gedurende TTNA of endobronchiale biopsie geeft. Dit masker of deze buis kan in zeldzame gevallen lijden tot milde keelpijn en heesheidsklachten. De bijwerkingen van de diepere

slaap zijn gelijk met die van de huidige standaard procedure. De kans erop wordt echter iets groter doordat we meer van dit middel zullen gebruiken (langere procedure en diepere slaap). Mogelijke bijwerkingen zijn (slaap) apneu en spier spasmen.

- Door het gebruik van additionele technieken in deze gecombineerde procedure, het gebruik van stuurbare catheters en de mogelijke benodigde extra tijd voor het uitvoeren van een directe conversie naar TTNA zal de procedure welke plaatsvindt op de interventie radiologie gemiddeld ongeveer 30 minuten extra duren ten opzichte van conventioneel (huidige standaard procedure tijd is 75 minuten; ongeveer 45 minuten voor bronchoscopy en 30 minuten voor TTNA). De subgroup van patiënten welke conventioneel initieel direct verwezen zouden worden voor chirurgische biopsie zou baat kunnen hebben bij deelname aan deze studie. Wanneer een diagnose gesteld kan worden middels het hier voorgestelde studie protocol kan een thoracoscopische of open chirurgische procedure voorkomen of versimpeld worden. Wanneer op dit moment geen diagnose verkregen kan worden voorafgaand aan de chirurgische procedure wordt er een CT geleide marker achtergelaten en/of on-site pathologie uitgevoerd, en, het risico op conversie van VATS naar open chirurgie is groter. De procedures zullen plaatsvinden in een omgeving optimaal uitgerust voor het vinden en behandelen van complicaties. Patiënten die deelnemen aan deze studie zullen geen financiële compensatie ontvangen.

Contactpersonen

Publiek

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein zuid 10
Nijmegen 6525GA
NL

Wetenschappelijk

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein zuid 10
Nijmegen 6525GA
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)

In order to be eligible to participate in this study, a subject must meet all of the following criteria:

Voor studie participatie eligibiliteit, moet er aan alle volgende criteria voldaan worden:

- * ASA fysieke status 1-3.
- * Leeftijd 18 jaar of ouder.
- * Een pulmonale laesie welke wordt omringd door longweefsel met een indicatie voor diagnostische evaluatie zoals voorgeschreven door de huidige richtlijnen en/of bepaald door het Multi-disciplinaire team (overleg).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Een potentiële onderzoekskandidaat welke aan een of meerdere van de volgende criteria voldoet wordt uitgesloten van deelname in deze studie:

- * Bloedingsstoornissen
- * Minder dan 18 jaar oud.
- * Contra-indicatie voor tijdelijke stopzetting van anti-coagulatie therapieën (acenocoumarol, warfarine, therapeutische doses van laag moleculair gewicht heparine, clopidrogel, analogen daarvan, of andere nieuwe orale anti coagulanten).
- * Bekende allergie voor lidocaine.
- * Ongecontroleerde pulmonaire hypertensie.
- * Recente en/of ongecontroleerde cardiale ziekten.
- * gecompromiteerde bovenste luchtweg (bijvoorbeeld hoofd en nek kanker of centrale luchtweg stenoses) welke ervoor zorgen vanwege elke reden dan ook dat endobronchiale toeging onveilig is).
- * ASA classificatie groter dan of gelijk aan 4.
- * zwangerschap
- * Niet in staat tot het geven van toestemming.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 14-03-2018

Aantal proefpersonen: 40

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam: geaugmenteerde fluoroscopy voor virtuele navigatie gedurende een bronchoscope;radiele endobronchial

Registratie: Geregistreerd voor gebruik zoals toegepast in onderzoek

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-12-2017

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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
ClinicalTrials.gov	NCT03274609
CCMO	NL63109.091.17