

Nieuwe beeldvormende technieken bij HIPEC voor peritonitis carcinomatosa van colorectale origine; een studie naar de haalbaarheid

Gepubliceerd: 07-03-2016 Laatste bijgewerkt: 19-03-2025

Primair doel:-Evalueren of de sensitiviteit en specificiteit van tumor weefsel met het gebruik van de volgende beeldvormende modaliteiten verbeterd:1. narrow-band imaging (NBI)2. fotodynamische diagnose met 5-aminolevulinezuur (5-ALA)3. near...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Peritoneale en retroperitoneale aandoeningen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON44157

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Geavanceerde technieken voor detectie van peritoneale metastasen

Aandoening

- Peritoneale en retroperitoneale aandoeningen
- Metastasen
- Maagdarmsstelsel therapeutische verrichtingen

Synoniemen aandoening

buikvliesuitzaaiingen, Peritonitis Carcinomatosa

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vrije Universiteit Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Beeldvorming, Colorectale metastases, HIPEC

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Om de sensitiviteit van NBI, ICG, 5-ALA of ICB in de detectie van maligne lesies te bepalen.

Of er meer maligne lesies gevonden worden met NBI, ICG, 5-ALA of ICB vergeleken met conventionele wit licht laparoscopie.

Secundaire uitkomstmaten

Operatietijd

Bloedverlies

Peritoneal carcinomatosis index (PCI) score

(Ernstige) bijwerkingen

Patient karakteristieken

Tumor karakteristieken

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Peritonitis carcinomatosa (PC) van colorectale origine komt voor in 13% van de patienten ten tijde van de diagnose colorectaal carcinoom en 25% van de patienten presenteert zich met PC bij terugkeer van de ziekte. The prognosis

voor PC zonder agressieve therapie is zeer slecht. Zonder behandeling is de mediane overleving ongeveer 3 maanden. Cytoreductieve chirurgie (CRS) gecombineerd met Hypertherme Intraperitoneale Chemotherapie (HIPEC) heeft goede resultaten op gebied van overleving voor gastro-intestinale en gynaecologische gemetastaseerde kanker. Mediane overleving van patienten met PC van colorectale origine is verbeterd naar 21 tot 30 maanden met een 5-jaars overleving van 40%.

CRS gevolgd door HIPEC is een procedure met hoge mortaliteit en morbiditeit. Een multi-institutionele studie van 1290 (523 colorectaal carcinoom) patienten die behandeld zijn met CRS gevolgd door HIPEC liet een morbiditeit van 33.6% en een mortaliteit van 4.1% zien. Een zorgvuldige beslissing moet gemaakt worden per patient om te kijken of zo'n belastende operatie het waard is.

De 'peritoneal carcinomatosis index' (PCI) is een belangrijk instrument voor de prognose en om te kijken of volledige cytoreductie mogelijk is. Het peritoneum is ingedeeld in 13 regio's. Elke regio kan een score krijgen tussen de 0 en 3, afhankelijk van de tumorgrootte. Een studie heeft een verschil aangetoond in algehele overleving en ziekte-vrij-overleving tussen patienten met een PCI < 15 en een PCI $\geq$ 15. Een andere grote studie heeft aangetoond dat de overleving afhangt van de compleetheid van de cytoreductie.

Het stadieren van de ziekte is belangrijk om een goede beslissing te maken of je een patient een dergelijk invasieve procedure wilt aandoen. Een zorgvuldige afweging dient per patient gemaakt te worden tussen de oncologische winst en de morbiditeit en mortaliteit. De operatie kan alleen succesvol zijn als al het maligne weefsel >2mm is verwijderd alvorens de HIPEC spoeling begint. Nieuwe beeldvormende modaliteiten zoals narrow-band imaging, near-infrared imaging met ICG, photodynamic diagnosis met 5-ALA en spray-dye chromoendoscopy hebben in eerdere onderzoeken en andere medische velden aangetoond dat ze lesies beter in beeld kunnen brengen. Voornamelijk kleine, platte en moeilijke detecteerbarer lesies. Daarom moeten we deze beeldvormende modaliteiten verder bestuderen om de overleving van deze groep patienten te verlengen door een meer complete cytoreductie.

Doel van het onderzoek

Primair doel:

-Evalueren of de sensitiviteit en specificiteit van tumor weefsel met het gebruik van de volgende beeldvormende modaliteiten verbeterd:

1. narrow-band imaging (NBI)
2. fotodynamische diagnose met 5-aminolevulinezuur (5-ALA)
3. near-infrared imaging met indocyanine groen (ICG)
4. spray-verf chromoendoscopy met indigo karmijn (ICB)

Onderzoeksopzet

Preoperatieve procedure:

Patienten die aan de inclusiecriteria voldoen zullen tijdens hun preoperatieve poliklinische afspraak gevraagd worden voor mondelijke en geschreven informed consent. Patienten worden geïnstrueerd over de procedure, de alternatieve en de mogelijke bijwerkingen. Ook de anesthesiologische screening vindt plaats op de polikliniek.

Preoperatieve voorbereiding wordt uitgevoerd volgens het algemene protocol 'preoperatieve zorg' van de afdeling chirurgie van het VUmc. Zes uur voor de operatie mogen patienten niets meer eten en 2 uur van tevoren ook niets meer drinken. 5-aminolevulinezuur (5-ALA) drank wordt 3 uur voor de inleiding door de anaesthesie aan de patient gegeven. De dosis hiervan is afhankelijk van het lichaamsgewicht (20mg/kg).

Intraoperatieve procedure:

Patienten worden in de supiene positie geplaatst en ontvangen de algehele anaesthesie. Er wordt of laparoscopisch of open gestart, afhankelijk van de voorkeur van de operator. Indien laparoscopisch wordt gestart:

- Een 12-mm trocar en flexibele laparoscoop wordt geplaatst nadat een periumbilicale incisie is gemaakt. Nog twee 5-mm trocars worden geplaatst om de laparoscoop te assisteren.

Indien open wordt gestart:

- Een midline incisie van xyfoïd tot het os pubis wordt gemaakt. Vervolgens wordt met laparoscopische instrumenten op een open manier het peritoneum gevisualiseerd.

De peritoneale holte wordt eerste met normaal wit licht geïnspecteerd. De regio's (volgens de PCI) die aangedaan zijn zullen verder geïnspecteerd worden met de beeldvormende modaliteiten. Voor kanker verdachte laesies worden gebiopteerd, gedocumenteerd en gefotografeerd.

Na inspectie met normaal wit licht, zullen de aangedane regio's bekeken worden met NBI, ICG, 5-ALA en ICB. 5-ALA en ICG zullen nooit tegelijk worden gebruikt in één patiënt. Van nieuw gevonden laesies zullen bipten worden genomen en foto's worden gemaakt. Ook zullen van gezond weefsel 2 cm naast de laesies bipten worden genomen voor de negatieve controle.

ICG is een groene kleurstof die tijdens de operatie via het infuus wordt toegelicht om zo de vascularisatie van het peritoneum beter in beeld te brengen. Dit gaat met een dosis van 0,25mg/kg lichaamsgewicht en wordt 3 uur preoperatief via het infuus toegediend.

5-ALA wordt drie uur voor de operatie gedronken door de patiënt met een dosis van 20mg/kg lichaamsgewicht. ICG en 5-ALA zullen nooit in dezelfde patient worden gebruikt in verband met mogelijke interacties en mogelijke achtergrondstoring van de fluorescentie.

Voor de spray-dye chromoendoscopy met ICB wordt via een steriel spray-kathetertje het peritoneum besprayed met ICB om zo de architectuur van tumorweefsel beter in beeld te brengen.

Na de diagnostische inspectie met de beeldvormende modaliteiten zal de chirurg

verdergaan met de electieve HIPEC procedure. Dit kan zowel laparoscopisch als open zijn, naar oordeel van de chirurg voor optimale cytoreductie.

Postoperatief:

Na de procedure worden alle foto's en bipten gesorteerd naar PCI regio en de gebruikte modaliteit. De patholoog en onderzoekers zullen de bipten histologisch inspecteren voor maligniteit. Het resultaat van het pathologisch rapport wordt gecorreleerd aan de verschillende beeldvormende modaliteiten. Voor elke modaliteit wordt het volgende gecheckt:

- Is de foto die van de mogelijk maligne lesie is genomen gecorreleerd aan een positieve pathologische bevinding?
- Is de foto die van de mogelijk maligne lesie is genomen gecorreleerd aan een negatieve pathologische bevinding?

Alle modaliteiten zullen worden gebruikt in de eerste twintig patienten (met uitzondering van ICG en 5-ALA, die nooit in dezelfde patient worden gebruikt). Na de eerste twintig patienten zal er een significant verschil te zien zijn welke beeldvormende modaliteiten de beste tumor detectie hebben. De modaliteiten met de beste tumor detectie zal verder onderzocht worden in een nieuwe studie. In deze nieuwe studie van dit onderzoek, zullen alle regio's van het peritoneum (volgens de PCI) worden gevisualiseerd en zal ook naar overleving worden gekeken.

Als een van de beeldvormende modaliteiten al eerder van geen enkele waarde blijkt te zijn, dan zal deze modaliteit voortijdig uit de studie worden verwijderd. Dit wordt besloten door de project leider. Indien er geen significante verschillen tussen de modaliteiten zijn, zal de keuze voor de vervolgstudie worden gemaakt op basis van patientveiligheid, gebruikersgemak, effectiviteit en kosten-effectiviteit.

Postoperatieve zorg:

Postoperatieve zorg wordt verleend zoals staat beschreven in het algemene protocol voor 'postoperatieve zorg' van het VUmc. Extra postoperatieve zorg wordt gegeven zoals vermeld in de 'HIPEC protocol' van het VUmc. Dit houdt onder andere in dat de patiënt 2 dagen op de IC of MC zal verblijven.

Inschatting van belasting en risico

Extra risico:

Deelname aan dit onderzoek geeft vier extra handelingen*

- 1) Het gebruik van de verschillende beeldvormende modaliteiten verlengt de operatijd en dus de tijd onder narcose.
- 2) Mogelijke bijwerkingen van ICG, mogelijke daling van nier- en/of leverfunctie
- 3) Mogelijke bijwerkingen van ICG
- 4) Mogelijke bijwerkingen van 5-ALA
- 5) Extra bipten van verdachte tumor laesies en gezond weefsel ter negatieve controle worden afgenomen

6) Het ontbreken van kennis

* Vier extra handelingen omdat patient of ICG of 5-ALA krijgen toegediend.

Frequentie/schade

The kans op schade ten gevolge van deelname aan dit onderzoek is laag. Wij schatten dit laag in omdat we voor een aantal mogelijke risico's hebben geanticipeerd door patienten met verhoogde risico's op bijwerkingen van ICG, ICB en 5-ALA te excluderen:

2) Patienten met een jodium allergie worden geexcludeerd. Patienten met een verminderde nier- (eGFR<55) en/of leverfunctie (ASAT, ALAT, AF, yGT > 2x maximale normale waarde) worden geexcludeerd.

3) Patienten met hypertensie, cardiale ischemie en/of hartfalen worden geexcludeerd. Patienten met een eerdere hypersensitiviteitsreactie op ICB worden geexcludeerd.

4) Patienten met acute of chronische porfyrie worden geexcludeerd. Patienten met een eerdere hypersensitiviteitsreactie op 5-ALA of porfyrinen worden geexcludeerd.

Patienten krijgen ICG, ICB of 5-ALA intraoperatief of tijdens de opname preoperatief toegediend. Patienten worden nauwkeurig in de gade gehouden en mochten bijwerkingen optreden dan kunnen onmiddellijk de juist maatregelen getroffen worden, die vermeld staan in de SPC's.

Bekende risico's

1) Verlengde tijd onder narcose. Extra tijd onder narcose wordt geschat op 15 minuten.

- 15 minuten extra onder narcose op een operatie van 360 minuten zal geen extra schade veroorzaken voor de patient.

2) In 1/10.000 patienten treedt een allergische reactie op na ICG injectie.

- De schade hierdoor veroorzaakt is matig en reversibel.

- Mocht een allergische reactie optreden, dan kan de anaesthesist onmiddellijk maatregelen treffen.

3) ICB kan een tijdelijke stijging van de bloeddruk met reflexmatige bradycardie veroorzaken na intraveneuze of orale toediening. In patienten met een eGFR < 10 mL/min is de klaring van ICB vertraagd.

- De schade veroorzaakt door deze bijwerking is licht en reversibel.

- Patienten met ongecontroleerde hypertensie, cardiale ischemie en hartfalen worden geexcludeerd. Patienten met een eGFR < 55mL/min worden geexcludeerd.

4) 5-ALA verhoogd de fotosensibiliteit van de huid en ogen 24 uur na toediening.

- De schade veroorzaakt door deze bijwerking is matig en reversibel

- Patienten worden niet blootgesteld aan direct zonlicht 24 uur na inname van 5-ALA

5) Bloeding kan ontstaan ten gevolge van het nemen van bipten

- De schade die hierdoor wordt veroorzaakt is licht en reversibel

- Een bloeding kan direct worden gecoaguleerd of geligeerd door de opererende arts.

Geen toegevoegde lichamelijk, psychische of sociale belasting wordt veroorzaakt

door dit onderzoek voor de patienten.

Synthese

Wij zijn overtuigd dat deze studie in het voordeel van patienten zal werken. Betere tumor visualisatie is gecorreleerd aan langere overleving. Intraveneus ICG wordt al in veel velden van chirurgie gebruik en is goedgekeurd door de FDA. Zeer weinig bijwerkingen zijn gerapporteerd, vooral in lage doses. Er is in de literatuur nog maar 1 case report verschenen over het sprayen van ICB op het peritoneum. We weten niet precies hoe veel van de ICB zal diffunderen door het peritoneum. Directa het sprayen en fotograferen van de laesie zal de ICB van het peritoneum worden afgespoeld en opgezogen. Wij stellen daarom dat zeer weinig ICB zal worden opgenomen in de bloedstroom, en geen bijwerkingen zal geven.

5-ALA verhoogd de gevoeligheid van de huid en ogen 24 uur na toediening. Patienten zullen de eerste 24 uur na inname niet aan direct zonlicht worden blootgesteld en we verwachten dat photosensibele bijwerkingen niet zullen optreden.

Tijdens de operatie zijn patienten onder constante bewaking van de anaesthesioloog en zijn assistenten. Mocht een bijwerking optreden, zoals een verandering in bloeddruk, verandering in hartfrequentie of ademhalingsproblemen, dan zal de anaesthesist hierop anticiperen. Wij zijn van mening dat de risico's van deze studie niet opwegen tegen de voordelen.

Na een gestructureerde risico analyse, volgens de standaarden van de NFU, concluderen wij dat de schade die mogelijk veroorzaakt wordt door dit onderzoek licht is en de kans op complicaties laag; daarom een verwaarloosbaar risico.

Contactpersonen

Publiek

Vrije Universiteit Medisch Centrum

Boelelaan 1117
Amsterdam 1081HZ
NL

Wetenschappelijk

Vrije Universiteit Medisch Centrum

Boelelaan 1117
Amsterdam 1081HZ

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)

- Mondelijke en getekende informed consent
- 18 jaar en ouder
- Electieve cytoreductieve chirurgie gevolgd door HIPEC
- Reguliere preoperatieve work-up
- Laparoscopische of open benadering

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- ASA score van meer dan 3
- Patienten die eerder een grote open buik operatie hebben gehad
- Contraindicaties voor ICG, 5-ALA of ICB
- Medicatie met interacties voor ICG, 5-ALA en ICB
- Chronisch nierfalen (eGFR < 55)
- Chronisch leverfalen

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 12-05-2016

Aantal proefpersonen: 20

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Gliolan

Generieke naam: 5-aminolevulinezuur

Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: ICG-Pulsion

Generieke naam: Indocyanine Groen

Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Indigo Carmine

Generieke naam: Indigotindisulfonaat Natrium Injectie

Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-03-2016

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 30-03-2016
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

ID: 27102

Bron: Nationaal Trial Register

Titel:

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2014-003932-38-NL
CCMO	NL50797.029.15
OMON	NL-OMON27102

Resultaten

Einddatum onderzoek: 15-05-2018

Totaal aantal deelnemers: 28