



## UvA-DARE (Digital Academic Repository)

### Advances in endoscopic resection and radiofrequency ablation of early esophageal neoplasia

van Vilsteren, F.G.I.

**Publication date**  
2013

[Link to publication](#)

#### **Citation for published version (APA):**

van Vilsteren, F. G. I. (2013). *Advances in endoscopic resection and radiofrequency ablation of early esophageal neoplasia*.

#### **General rights**

It is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), other than for strictly personal, individual use, unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

#### **Disclaimer/Complaints regulations**

If you believe that digital publication of certain material infringes any of your rights or (privacy) interests, please let the Library know, stating your reasons. In case of a legitimate complaint, the Library will make the material inaccessible and/or remove it from the website. Please Ask the Library: <https://uba.uva.nl/en/contact>, or a letter to: Library of the University of Amsterdam, Secretariat, Singel 425, 1012 WP Amsterdam, The Netherlands. You will be contacted as soon as possible.

## **SAMENVATTING** *(Verklarende woordenlijst, zie pagina 242)*

### **Introductie**

Dit proefschrift beschrijft de recente ontwikkelingen op het gebied van de endoscopische behandeling van vroege neoplasie in de oesofagus. Endoscopische behandeling is een bewezen effectief en minder invasief alternatief voor chirurgie voor patiënten met vroege neoplasie in Barrett oesofagus. Barrett patiënten hebben een veranderd slokdarmslijmvlies, wat gepaard gaat met een hoger risico op de ontwikkeling van een adenocarcinoom van de oesofagus. Daarom krijgen zij eens per één tot drie jaar een controle-endoscopie. Als er vroege neoplasie wordt gediagnosticeerd, wordt al het Barrett epitheel (intestinale metaplasie) verwijderd, om de kans op een recidief te reduceren. Momenteel gaat de voorkeur uit naar combinatietherapie van endoscopische resectie (ER) van de zichtbare afwijkingen, gevolgd door radiofrequente ablatie (RFA) van het resterende Barrett epitheel.

### **Deel Een: Endoscopische Resectie**

Het eerste deel van het proefschrift gaat over endoscopische resectie (ER). ER van zichtbare afwijkingen is de hoeksteen van de endoscopische behandeling van patiënten met vroege neoplasie van de oesofagus. Bij ER wordt weefsel opgezogen in een doorzichtige kapje op het einde van de endoscoop en vervolgens weggesneden. Dit resulteert in een resectiepreparaat voor histopathologische beoordeling en stadiëring. Patiënten met ongunstige tumorkenmerken worden alsnog aangemeld voor chirurgie vanwege de grotere kans op lymfekliermetastasen. ER dient hiermee zowel een therapeutisch als een diagnostisch doel. ER is echter een complexe techniek die training en expertise vereist, niet alleen om de afwijkingen op een veilige en effectieve manier te verwijderen, maar ook om eventuele complicaties zoals bloedingen of een perforatie van de oesofagus te kunnen behandelen.

**Hoofdstuk 1** bevat een studie waarin de leercurve van de ER techniek werd onderzocht. Wij evalueerden de veiligheid en effectiviteit van de ER in de oesofagus tijdens een intensief en gestructureerd trainingsprogramma in ER. Van zes endoscopisten die deelnamen aan het trainingsprogramma onderzochten wij de eerste 20 ER procedures. In het totaal van 120 ER procedures werd in 93% van de gevallen complete endoscopische verwijdering van de gemarkeerde afwijkingen bewerkstelligd. Het percentage slokdarmperforaties was 5% in de 120 procedures; relatief hoog vergeleken met eerdere studies van onze onderzoeksgroep. Wij vonden geen leercurve effect in de huidige studie met betrekking tot de ER techniek. Ondanks dat alle perforaties adequaat behandeld werden, lijkt het uitvoeren van 20 ER procedures onvoldoende om de piek in de leercurve te bereiken. Het relatief hoge aantal perforaties tijdens dit ER trainingsprogramma weerspiegelt waarschijnlijk de complexiteit van de ER procedure met de daarbij behorende lange leercurve.

In **Hoofdstuk 2** zochten wij naar de belangrijkste leerpunten tijdens de training in de ER techniek. Hiervoor vroegen wij de zes deelnemers van het ER trainingsprogramma om een

vragenlijst in te vullen met betrekking tot hun leerpunten tijdens het trainingsprogramma. Daarnaast analyseerden wij 33 commentaren op ER behandelingen op video, die door de deelnemers werden verricht zonder supervisie van een docent. De 33 commentaren waren van de hand van de docenten van het trainingsprogramma. Uit deze gegevens selecteerden drie endoscopisten met ervaring in ER de vijf belangrijkste leerpunten tijdens het ER trainingsprogramma, namelijk: het optimaliseren en zekerstellen van het endoscopische zicht door middel van het schoonmaken van het gebied in de slokdarm waar de ER moet worden verricht; door de best beschikbare kwaliteit endoscoop te gebruiken; het roteren van de endoscoop totdat de afwijking zich op de zes-uur positie in het endoscopische beeld bevindt voorafgaand aan ER; het markeren van de afwijking met electrocoagulatie om zo een preprocedureel plan te creëren; en het uitvoeren van een test-suctie, d.i. het opzuigen van weefsel in het kapje voorafgaand aan elke resectie om te kunnen beoordelen welk gebied in de slokdarm zal worden weggesneden met als doel teveel overlap of resterende weefselranden te voorkomen. Deze studie resulteerde in een bruikbare lijst van 'do's and don'ts in ER', die van waarde is voor endoscopisten die ER willen leren of hun techniek willen verbeteren.

In **Hoofdstuk 3** vergeleken we twee verschillende ER technieken voor de endoscopische behandeling van vroege neoplasie van de oesofagus in een gerandomiseerde multicenter studie, namelijk de ER-cap techniek en multiband mucosectomie (MBM). De ER-cap techniek vereist submucosale injectie voor 'lifting' en het plaatsen van een snaar in de rand van het doorzichtige kapje op het uiteinde van de endoscoop. Hierdoor is deze techniek moeilijk en tijdsintensief. In de nieuwere MBM techniek wordt een gemodificeerde rubber band ligator gehanteerd waarbij het te verwijderen weefsel in een elastiekje wordt gevangen. Hierbij is submucosale injectie en het plaatsen van de snaar in het kapje niet nodig. Er waren geen verschillen in veiligheid en effectiviteit bij de 84 patiënten die 'piecemeal' ER ondergingen met een van beide technieken. MBM resulteerde niet in meer complicaties, ondanks dat er tijdens MBM geen submucosale lifting wordt verricht. Wel was piecemeal ER met MBM sneller en goedkoper dan de ER-cap techniek. Deze studie laat zien dat MBM de voorkeur verdient boven ER-cap voor piecemeal ER van vroege neoplasie in Barrett oesofagus.

## Deel Twee: Radiofrequente ablatie

Het tweede deel van het proefschrift draait om radiofrequente ablatie (RFA). RFA behandeling resulteert in het oppervlakkig wegbranden van het slokdarm-slijmvlies van 0.5 tot 1mm diep. RFA wordt gebruikt als monotherapie voor vlakke dysplasie, of als een aanvulling op ER, na ER van zichtbare afwijkingen in de oesofagus.

De technische achtergrond van RFA wordt beschreven in **Hoofdstuk 4**. Na circumferentiële ablatie met de HALO<sup>360</sup>-ballon-elektrode, wordt focale ablatie verricht met de kleinere HALO<sup>90</sup>-elektrode. Over het algemeen zijn drie RFA behandelingen voldoende om complete verwijdering van de vroege neoplasie en intestinale metaplasie te bewerkstelligen bij respectievelijk 86-100% en 77-100% van de patiënten. RFA wordt geassocieerd met een laag percentage van stenosering en Barrett epitheel begraven

onder het normale plaveiselepitheel (buried Barrett's') vergeleken met andere ablatie-technieken zoals fotodynamische therapie en argon plasma coagulatie.

In **Hoofdstuk 5** vergeleken wij stapsgewijze radicale endoscopische resectie (SRER) met de combinatietherapie van ER gevolgd door RFA voor de complete verwijdering van Barrett oesofagus met vroege neoplasie. Vóór de introductie van RFA was SRER de standaard endoscopische behandeling voor vroege Barrett neoplasie. SRER is een techniek waarin het complete Barrett segment wordt verwijderd tijdens achtereenvolgende ER behandelingen met intervallen van twee maanden. SRER heeft het theoretische voordeel ten opzichte van RFA dat het resulteert in een compleet resectiepreparaat voor histopathologische beoordeling. SRER is echter moeilijk en wordt geassocieerd met stenosering. Zevenenveertig patiënten met vroege neoplasie met een Barrett lengte van maximaal 5 cm participeerden in deze gerandomiseerde multicenter studie. Beide technieken behaalden een vergelijkbaar hoog succes percentage: complete verwijdering van vroege neoplasie bij 100% van de patiënten na SRER en 96% na ER/RFA en complete verwijdering van intestinale metaplasie in respectievelijk 92% en 96% van de gevallen. Het percentage patiënten met een stenose was daarentegen significant hoger na SRER, namelijk bij 88% versus 14% van de patiënten na ER/RFA. Dit resulteerde in een significant hoger aantal behandelsessies in de SRER groep (zes versus drie) door de benodigde dilatatiebehandelingen. Concluderend kunnen wij stellen dat voor Barrett patiënten met vroege neoplasie en een maximale Barrett lengte van 5 cm heeft de gecombineerde behandeling van ER gevolgd door RFA de voorkeur heeft boven SRER.

**Hoofdstuk 6** beschrijft een serie van 26 patiënten met een Barrett segment met vroege neoplasie van minimaal 10 cm lengte, waarin de uitvoerbaarheid van RFA bij patiënten met zeer lange Barrett segmenten werd onderzocht. Deze studie toonde aan dat RFA voor langere Barrett segmenten lastig kan zijn; de RFA behandeling werd in 15% van de gevallen gestaakt door slechte genezing of onvoldoende regressie van het Barrett epitheel, wat mogelijk de ernst van gastro-oesofageale refluxziekte in deze groep reflecteert. Desondanks werd complete verwijdering van neoplasie en intestinale metaplasie bereikt bij 83%, respectievelijk 79% van alle patiënten, zonder ernstige complicaties en met eenzelfde aantal RFA behandelingen als nodig is voor kortere Barrett segmenten. Deze studie laat zien dat RFA, al dan niet voorafgegaan door ER, veilig en effectief is voor langere Barrett segmenten.

Gezien de goede resultaten van RFA en ER voor vroege neoplasie in Barrett oesofagus, verwachten wij dat deze benadering ook geschikt zou kunnen zijn voor vroege neoplasie van het plaveiselepitheel van de oesofagus. In **Hoofdstuk 7** rapporteren wij een prospectieve studie van 13 opeenvolgende patiënten met vroege plaveiselneoplasie van de oesofagus die werden behandeld met de combinatietherapie van ER gevolgd door RFA. Alle patiënten hadden tenminste één niet-aankleurende afwijking tijdens Lugol-kleuring van de oesofagus met hooggradige dysplasie of mucosaal plaveiselcelcarcinoom. In het geval van een niet-vlakke afwijking werd ER verricht voor histopathologische stadiëring en om de mucosa vlak te maken voorafgaand aan RFA. Alle 13 patiënten bereikten complete verwijdering voor vroege neoplasie na een mediaan aantal van twee RFA-behandelingen. Alle patiënten bleven recidivevrij tijdens een mediane follow-up duur van 17 maanden. Deze

studie laat zien dat de gecombineerde behandeling van ER gevolgd door RFA uitvoerbaar en effectief is voor vroege neoplasie van het plaveiselepitheel van de oesofagus.

Om RFA makkelijker en sneller te maken, ontwikkelden wij simpelere ablatie regimes voor zowel circumferentiële als focale RFA. De huidige ablatie regimes zijn tijdsintensief en onpraktisch, omdat deze meerdere introducties van de elektrodes en de endoscoop noodzakelijk maken. Dit komt doordat de huidige ablatieregimes een schoonmaakstap bevatten, waarbij het verbrande weefsel van het geableerde oesofagus oppervlak en de ablatie-elektrode wordt verwijderd tussen de eerste en de tweede ablatie per behandelingsessie.

**Hoofdstuk 8** beschrijft 57 patiënten die werden behandeld met drie verschillende ablatieregimes voor circumferentiële ablatie (c-RFA) met de HALO<sup>360</sup>-elektrode in een gerandomiseerde multicenter studie. Wij introduceerden twee versimpelde c-RFA regimes, waarin de schoonmaakstap in zijn geheel achterwege werd gelaten of waarin het geableerde oppervlak alleen werd schoongemaakt na de eerste ablatie. Drie maanden na de eerste c-RFA behandeling was de mediane regressie van het Barrett epitheel van de drie regimes vergelijkbaar. Echter de versimpelde regimes waren significant sneller met minder introducties van de endoscoop en elektrodes. Deze studie laat zien dat c-RFA sneller en makkelijker kan door de schoonmaakstap tussen de eerste en de tweede ablatie achterwege te laten, zonder daarbij afbreuk te doen aan de veiligheid en effectiviteit.

In **Hoofdstuk 9** evalueerden wij een versimpeld regime voor focale RFA met de HALO<sup>90</sup>-elektrode in een gerandomiseerde multicenter studie. Bij een groep van 40 patiënten werd één Barrett eiland behandeld met het versimpelde regime voor focale ablatie en een tweede eiland met het standaard regime. De studie toont aan dat het voorgestelde versimpelde regime voor focale RFA ( $3 \times 15 \text{ J/cm}^2$  zonder schoonmaakstap) niet inferieur is aan het standaard regime ( $2 \times 2 \times 15 \text{ J/cm}^2$  met een schoonmaakstap) voor het verwijderen van Barrett eilanden, terwijl er minder introducties nodig zijn en de proceduretijd korter is. Om deze reden raden wij het versimpelde regime aan voor focale RFA voor de behandeling van resterende Barrett eilanden.

Om inzicht te krijgen in het profiel van de kleine groep van patiënten die een slechte respons hebben op RFA behandeling, evalueerden wij de eigenschappen van 278 patiënten die werden behandeld met RFA in een Europese cohort studie, beschreven in **Hoofdstuk 10**. Slechte initiële respons was gedefinieerd als minder dan 50% regressie van het Barrett epitheel qua oppervlak, gebaseerd op de beoordeling van endoscopiefoto's door twee expert endoscopisten. Patiënten met een slechte initiële respons na c-RFA (13%) hadden een significant lager succes percentage voor de complete verwijdering van neoplasie en intestinale metaplasie en hadden meer behandelingsessies nodig tijdens een langere behandelperiode. Vier onafhankelijke voorspellende factoren voor slechte initiële respons werden geïdentificeerd: actieve reflux-oesofagitis, regeneratie van het ER litteken met Barrett epitheel, relatieve vernauwing van de oesofagus voorafgaand aan RFA en neoplasie in de Barrett oesofagus gedurende een langere tijd. Deze bevindingen zullen moeten worden bevestigd in andere studiepopulaties. Meer onderzoek naar voorspellers van slechte respons na RFA is noodzakelijk om deze kleine groep patiënten met een

slechte respons vroeg in het behandelingstraject te kunnen herkennen. Mogelijk zijn andere behandelmodaliteiten voor deze patiëntengroep gunstiger dan RFA.

### Deel Drie: RFA en ER in één behandeling

In het laatste deel van het proefschrift onderzochten wij de toepasbaarheid van RFA en ER in één enkele behandeling. Sommige patiënten hebben een uitgebreide resectie nodig om voorafgaand aan RFA alle zichtbare afwijkingen te verwijderen. Er zijn echter laceraties van de oesofagus waargenomen op het niveau van het ER litteken tijdens circumferentiële RFA (c-RFA) na een uitgebreide ER. Ook kan vernauwing van de oesofagus na uitgebreide ER resulteren in een suboptimaal contact tussen de elektrode en het Barrett epitheel. Onze hypothese was dat een gecombineerde behandeling van c-RFA en ER in één enkele behandelsessie deze negatieve gevolgen van ER zou kunnen vermijden. Er zijn twee opties: c-RFA gevolgd door ER (RFA-ER) en ER gevolgd door c-RFA (ER-RFA). Bij RFA-ER is de histopathologische beoordeling van het resectiepreparaat mogelijk bemoeilijkt door het geableerde oppervlak van het preparaat. Daarentegen kan bij ER-RFA de ablatie van de verse resectiewond mogelijk bijdragen aan een verhoogd risico op slokdarmperforatie.

In **Hoofdstuk 11** hebben wij de uitvoerbaarheid van 'c-RFA en ER in één behandeling' onderzocht in een diersmodel. Op basis van een eerste experiment waarin ER-RFA werd verricht in zes varkens, werd  $2 \times 10 \text{ J/cm}^2$  geselecteerd als het optimale energieniveau voor ER-RFA. In een tweede experiment met acht varkens, werd een viertal behandelgebieden per varken behandeld met ER-RFA, alleen RFA, alleen ER of RFA-ER na randomisatie van de gebieden per varken. Er traden twee late perforaties op in experiment 1 en 2 na ER-RFA. In de resterende varkens van experiment 2 werd een ernstige stenose gezien in alle zeven ER-RFA en RFA-ER gebieden, versus vijf van de zeven gebieden die alleen met RFA waren behandeld, versus géén van de gebieden na alleen ER. Wij concludeerden dat de ER-RFA variant van 'c-RFA en ER in één behandeling' niet veilig was in het varkensmodel en dat het onethisch lijkt om dit verder te onderzoeken bij patiënten. Daarnaast is het de vraag, gezien het hoge stenose percentage zelfs na alleen c-RFA, of het varkensmodel valide is als model voor de menselijke oesofagus.

**Hoofdstuk 12** bevat een studie bij 24 opeenvolgende patiënten die werden behandeld met c-RFA gevolgd door ER in één behandeling voor vroege neoplasie in Barrett oesofagus met een zichtbare afwijking. Drie maanden na c-RFA-ER was de mediane regressie van het Barrett epitheel oppervlak 95%, en had geen van de patiënten een tweede circumferentiële RFA behandeling nodig. Hoewel complete verwijdering van neoplasie en Barrett epitheel werd bereikt bij respectievelijk 100% en 95% van de patiënten, bleek een herhaalde ER van een zichtbare afwijking tijdens de behandelperiode noodzakelijk in 40% van de gevallen. Wij concludeerden dat c-RFA gevolgd door ER in dezelfde behandelsessie uitvoerbaar is, maar dat de procedure moeilijk is en gepaard gaat met een substantieel aantal complicaties en herhaalde ER procedures. Deze benadering moet daarom gereserveerd blijven voor streng geselecteerde patiënten die een ernstige stenose riskeren na een uitgebreide ER, uitgevoerd door ervaren endoscopisten.

## Verklarende woordenlijst

<i>Ablatie:</i>	wegbranden
<i>Adenocarcinoom:</i>	type kanker dat kan ontstaan in Barrett slijmvlies
<i>Barrett oesofagus:</i>	slok darm waarin het normale slokdarmtype slijmvlies (plaveiselepitheel) is veranderd in maagtype slijmvlies (kubisch epitheel) met slijmbekercellen, ook wel intestinale metaplasie genoemd
<i>Circumferentiële ablatie:</i>	wegbranden van de binnenomtrek van de slokdarm
<i>Dilatatie:</i>	oprekken van een vernauwing
<i>Dysplasie:</i>	onrustige cellen, voorstadium van kanker
<i>Electrocoagulatie:</i>	wegschroeien
<i>Endoscoop:</i>	flexibele slang met een camera en een lampje aan het uiteinde voor inwendige inspectie
<i>Endoscopie:</i>	het van binnen bekijken van het lichaam via een natuurlijke ingang
<i>Endoscopist:</i>	iemand die endoscopie verricht, bijvoorbeeld een maag-darm-leverarts
<i>Epitheel:</i>	meest oppervlakkige cellaag van de slokdarmwand
<i>Focale ablatie:</i>	lokaal wegbranden
<i>Gastro-oesofageale refluxziekte:</i>	'zuurbranden': het terugstromen van maagzuur naar de slokdarm
<i>Gerandomiseerde multicenter studie:</i>	onderzoek in meerdere ziekenhuizen waarbij patiënten middels loting een behandeling krijgen toegewezen
<i>Histopathologie:</i>	het bekijken van weefsel onder de microscoop om een diagnose te stellen
<i>Invasief:</i>	het lichaam binnengaan
<i>Intestinale metaplasie:</i>	verandering van het normale slokdarmtype slijmvlies (plaveiselepitheel) naar maagtype slijmvlies (kubisch epitheel) met slijmbekercellen
<i>Laceratie:</i>	scheur
<i>Lugol-kleuring:</i>	het besproeien van slokdarmslijmvlies met een jodium-oplossing waardoor voor kanker verdachte afwijkingen zichtbaar worden doordat deze geen kleurstof opnemen
<i>Mucosa:</i>	slijmvlies, binnenste weefsellaag van de slokdarmwand, bevat onder andere het epitheel.
<i>Mucosectomie:</i>	het wegsnijden van de binnenste weefsellaag

<i>Neoplasie:</i>	nieuwvorming; <i>vroege neoplasie:</i> hooggradige dysplasie (voorstadium van kanker) of oppervlakkige kleine tumor (kanker)
<i>Oesofagus:</i>	slokdarm
<i>Piecemeal resectie:</i>	wegsnijden in meerdere stukjes
<i>Plaveiselcelcarcinoom:</i>	type kanker dat ontstaat uit plaveiselcellen
<i>Resectie:</i>	wegsnijden
<i>Rubber band ligator:</i>	hulpmiddel waarmee weefsel in een elastiekje kan worden gevat
<i>Stadiëring:</i>	bepalen in welk stadium van kanker een patiënt is om de meest geschikte therapie te kunnen kiezen
<i>Stenose:</i>	vernauwing
<i>Submucosa:</i>	bindweefsellaag van de slokdarmwand, onder de mucosa gelegen.