

Regionale studie naar de prestatie en kosten-effectiviteit van de "simple ultrasound-based rules" in vergelijking met de als huidige standaard gebruikte Risk of Malignancy Index (RMI) in de diagnosestelling van ovarium carcinoom.

Gepubliceerd: 02-07-2014 Laatste bijgewerkt: 25-04-2024

Het onderzoek wordt primair uitgevoerd ter vergelijking van de diagnostische prestatie en kosteneffectiviteit van verschillende methoden die gebruikt kunnen worden om ovariële massa's voorafgaand aan de operatie te classificeren als benigne of...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Voortplantingsorgaanneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd, vrouwelijk
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON41648

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Nieuwe diagnosemogelijkheden (zgn. Simple Rules) bij cysten in de adnexe.

Aandoening

- Voortplantingsorgaanneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd, vrouwelijk
- Ovarium- en eileideraandoeningen

Synoniemen aandoening

eierstokkanker, ovarium carcinoom

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Diagnose, Echografie, Ovarium carcinoom, Risk of Malignancy Index

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaten zijn:

1. Sensitiviteit;
2. Specificiteit;
3. Positieve en negatieve voorspellende waarden; en
4. Positieve en negatieve likelihood ratios

voor het correcte onderscheid tussen benigne en maligne massa's in de adnexeën.

De diagnose wordt gebaseerd op histologie (gouden standaard) en, in het geval van een maligniteit, het chirurgisch stadium.

Op basis van de resultaten van deze uitkomstmaten zullen een kosteneffectiviteitsanalyse en een budget impact analyse worden uitgevoerd.

Secundaire uitkomstmaten

Niet van toepassing.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ovarium carcinoom is de op één na meest voorkomende gynaecologische kanker en stond in 2008 op de 7e plaats in de lijst van doodsoorzaken van vrouwen wereldwijd. Het succes van de behandeling van ovariumcarcinoom is afhankelijk van een vroege diagnosestelling. De ziekte veroorzaakt in een vroeg stadium echter weinig klachten, waardoor ongeveer 2/3 van de vrouwen al in International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)- stadium III/IV zitten wanneer de diagnose gesteld wordt. Patiënten gediagnosticeerd in FIGO-stadium I-IIb hebben een vijfjaarsoverleving van 75-100%, terwijl patiënten gediagnosticeerd in stadium III of IV een vijfjaarsoverleving hebben van 20-60%. De diagnostische evaluatie van vrouwen met een massa in de adnexeën bestaat uit een grondige anamnese en lichamelijk onderzoek, gevolgd door een echografie en laboratoriumonderzoek naar tumor markers. De definitieve diagnose kan echter pas gesteld worden door histopathologisch onderzoek van de massa, welke volgt na chirurgie.

Het inschatten van het risico op een maligniteit is essentieel voor de behandeling van een massa in de adnexeën. In het geval van een maligniteit is het nodig uitgebreide chirurgische stadiëring en cytoreductieve (debulking) chirurgie te ondergaan. Bovendien zouden patiënten behandeld moeten worden door een gynaecologisch oncoloog voor een optimale chirurgische behandeling, aangezien dat leidt tot een betere overleving. Daar staat tegenover dat wanneer een maligniteit niet te verwachten valt, de massa - in de klinische praktijk - conservatief behandeld kan worden of met een laparoscopie, mits de massa niet te groot is. Hierdoor zal de morbiditeit beperkt blijven en worden kosten bespaard; laparoscopische stadiëring veroorzaakt minder bloedverlies, zorgt voor een kortere opname in het ziekenhuis, minder postoperatieve complicaties en een verbeterde kwaliteit van leven en snellere terugkeer naar het normale functioneren. Vanwege deze voordelen van laparoscopie ten opzichte van laparotomie, zal overbehandeling plaats vinden wanneer een benigne massa ten onrechte wordt aangezien voor een maligne massa. Als gevolg hiervan zullen de morbiditeit, angst en kostprijs stijgen. Aan de andere kant is het zo dat wanneer een maligne massa niet als zodanig herkend wordt, en ten onrechte een laparoscopie plaatsvindt, lekkage van cystevocht kan optreden, wat de prognose van de patiënt verslechterd.

Er bestaan verschillende methoden om onderscheid te maken tussen benigne en maligne massa's in de adnexeën. De methode die in de dagelijkse praktijk het meest gebruikt wordt is de Risk of Malignancy Index (RMI). De RMI is een scoringssysteem dat wordt aanbevolen door verschillende internationale richtlijnen met betrekking tot de differentiaal diagnose van ovariële massa's, waaronder ook de Nederlandse richtlijn. Het voordeel van de RMI is dat deze makkelijk te gebruiken is, vanwege zijn eenvoud. Het scoringssysteem combineert het serum CA125, echografie en menopauzale status tot een index score, welke gebruikt kan worden om - voorafgaand aan chirurgie - het risico op ovarium

carcinoom te voorspellen. In de klinische praktijk wordt doorgaans een afkapwaarde van 200 gebruikt om vast te stellen of er een hoog risico op ovariumcarcinoom bestaat.

De formule van dit scoringssysteem is $U \times M \times \text{serum CA125}$, waarbij U staat voor ultrasound (echografie), M voor de menopauzale status van de patiënt (pre- of postmenopauzaal) en het serum CA125 niveau wordt gemeten in U/ml. De echografie score is gebaseerd op 5 karakteristieken; multiloculaire cysten, bewijs van solide gebieden, bewijs van metastasen, aanwezigheid van ascites en bilaterale laesies. Er zijn drie verschillende RMI formules (RMI-I, RMI-II en RMI-III), die verschillen wat betreft het aantal punten dat wordt toegekend aan de verschillende echografie variabelen en de menopauzale status van de patiënt. In Nederland heeft het RMI-III algoritme de voorkeur voor het differentiëren tussen benigne en maligne massa's. De gerapporteerde sensitiviteit en specificiteit van de RMI bij een afkapwaarde van 200 is resp. 75-80% en 85-90%.

Recentelijk werd een andere methode voorgesteld voor het onderscheiden van benigne en maligne massa's, waarbij alleen de morfologische kenmerken van de massa worden gebruikt. Deze methode heet de simple ultrasound-based rules (simple rules), en maakt gebruik van verschillende morfologische echokenmerken van massa's in de adnexen (zonder daarbij de menopauzale status of het niveau van het serum CA125 mee te nemen). Met deze methoden hebben Timmerman et al. (2008) de bedoeling gehad om simpele en klinisch bruikbare op echografie gebaseerde regels af te leiden, die onderscheid kunnen maken tussen benigne en maligne massa's in de adnexen. Er werden 10 simpele regels gekozen die van toepassing zijn op een groot aantal tumoren en een hoge sensitiviteit en specificiteit hebben; 5 regels om te voorspellen of er sprake is van een maligniteit (M-regels) en 5 regels om te voorspellen of sprake is van een benigne massa (B-regels).

Wanneer voldaan wordt aan één of meer M-regels, terwijl aan geen van de B-regels wordt voldaan, is er sprake van een maligne massa. Andersom, als voldaan wordt aan één of meer B-regels, terwijl niet voldaan wordt aan de M-regels, wordt de massa als benigne geclassificeerd. Als er zowel aan de M- als B-regels voldaan wordt, of als de B- en M-regels beide niet van toepassing zijn, geeft de test geen uitsluitsel. Dit is het geval bij ongeveer 20% van de patiënten.

Recent onderzoek toont aan dat de simple rules beter presteren dan de RMI.

Bij ovariële massa's waarbij de simple rules geen uitsluitsel bieden, kan subjectieve beoordeling van de van de beelden door de echoscopist ofwel *patroonherkenning* gebruikt worden als een aanvullende test om een zo optimaal mogelijke diagnostische prestatie te leveren.

Het nadeel van subjectieve beoordeling is dat deze afhankelijk is van de ervaring van de echoscopist; des te meer ervaring de echoscopist heeft, des te beter subjectieve beoordeling kan plaatsvinden. Desalniettemin wordt er over het algemeen vanuit gegaan dat subjectieve beoordeling de beste methode is om ovariële massa's te beoordelen voorafgaand aan de operatie. Verschillende studies hebben aangetoond dat subjectieve beoordeling superieur is aan het

gebruik van scoringssystemen of wiskundige modellen, zoals de RMI of simple rules, bij het maken van het onderscheid tussen benigne en maligne massa's. Helaas kan de expertise van ervaren echoscopisten niet gemakkelijk worden overgebracht op minder ervaren echoscopisten. Daarom wordt in veel nationale richtlijnen omtrent de diagnostiek en behandeling van ovariële massa's het gebruik van de RMI aangeraden voor het beoordelen deze massa's. Zodoende is de RMI nog steeds het meest gebruikte model in de klinische praktijk. Bovengenoemd probleem kan echter worden omzeild door subjectieve beoordeling in een twee-trapsmodel te gebruiken, waarbij de simple rules de eerste stap zijn in het beoordelen van de massa en subjectieve beoordeling slechts in tweede instantie gebruikt wordt bij de massa's die moeilijk te beoordelen zijn.

Een andere optie is om de zogenoemde Diffusie Gewogen Magnetic Resonance Imaging (DW-MRI) te gebruiken als aanvullende test wanneer de simple rules geen uitsluitel bieden. Het voordeel van deze methode is dat een volledige lichaamsscan niet alleen het onderscheid kan maken tussen een benigne en een maligne massa, maar ook eventuele metastasen kan opsporen wanneer sprake is van een maligne massa. Daarnaast kan de DW-MRI worden gebruikt voor het opsporen van niet-operabele tumoren, zodat een selectie kan worden gemaakt van patiënten die beter behandeld kunnen worden met neoadjuvante chemotherapie. Wanneer de interpretatie plaatsvindt door gespecialiseerde radiologen, is de DW-MRI is een beter hulpmiddel bij het maken van onderscheid tussen benigne en maligne ovariële massa's dan de RMI.

Motivering

De doelstelling van deze studie is het testen van de hypothese dat de simple rules, zo nodig aangevuld met subjectieve beoordeling door een ervaren echoscopist of DW-MRI, een betere diagnostische prestatie en kosteneffectiviteit heeft dan de RMI en daarmee zal zorgen voor een verbeterde diagnostiek en behandeling van vrouwen met een massa in de adnexe. Daarnaast schatten we dat deze tweetraps triage test een potentieel kosten besparend effect heeft van ongeveer $\approx 1,3$ miljoen per jaar in Nederland.

Aangezien de RMI momenteel uitgebreid gebruikt wordt, kan iedere uitkomst in het voordeel van de tweetraps triage test mogelijk de toekomstige klinische praktijk wijzigen. De informatie die met deze studie vergaard wordt, kan dan ook worden gebruikt om zowel nationale als internationale richtlijnen te updaten of om nieuwe richtlijnen op te stellen.

Aangezien de ervaring met zowel echografie als DW-MRI van verschillend niveau zal zijn in verschillende ziekenhuizen, is besloten om zowel de subjectieve beoordeling door een ervaren echoscopist als de DW-MRI te vergelijken met de huidige klinische standaard (RMI). In het geval van een positieve studie-uitkomst (een verschil in prestatie ten nadele van de RMI), kunnen zowel de simple rules in combinatie met subjectieve beoordeling door een ervaren echoscopist, als de simple rules in combinatie met DW-MRI worden gebruikt, afhankelijk van de ervaring aanwezig in elk ziekenhuis of in elke regio.

Doel van het onderzoek

Het onderzoek wordt primair uitgevoerd ter vergelijking van de diagnostische prestatie en kosteneffectiviteit van verschillende methoden die gebruikt kunnen worden om ovariële massa's voorafgaand aan de operatie te classificeren als benigne of maligne; RMI in vergelijking met:

- a) Simple ultrasound based rules als een eerste test en subjectieve beoordeling door een ervaren echoscopist voor die gevallen waarin de simple rules geen uitsluitel bieden; én
- b) Simple ultrasound based rules als een eerste test en DW-MRI voor die gevallen waarin de simple rules geen uitsluitel bieden.

Secundaire doelstellingen zijn:

- Het uitvoeren van een subgroepanalyse voor pre- en postmenopauzale vrouwen voor de hierboven genoemde vergelijkingen;
- Het uitvoeren van een subgroepanalyse om de diagnostische prestatie van subjectieve beoordeling door een ervaren echoscopist te vergelijken met DW-MRI voor die gevallen waarin de simple rules geen uitsluitel bieden;
- Het vaststellen van de interobserver-overeenkomst bij de interpretatie van de simple rules tussen primaire echografie en de expert echografie;
- Het vaststellen van de interobserver-overeenkomst bij de interpretatie van de subjectieve indruk tussen primaire echografie en de expert echografie;
- Het vaststellen van de interobserver-overeenkomst bij de interpretatie van de DW-MRI beelden door verschillende radiologen;
- Het uitvoeren van translationeel onderzoek en het valideren van nieuwe biomarkers in de diagnosestelling van ovarium carcinoom.

Onderzoeksopzet

Een prospectieve, multicenter cohort studie in 5 centra (Laurentius ziekenhuis Roermond, Maastricht Universitair Medisch Centrum+, Orbis Medisch Centrum, St. Jans gasthuis Weert, VieCuri Venlo).

Inschatting van belasting en risico

De belasting van dit onderzoek is zeer laag. Ongeveer 80% van de patiënten (de gevallen waarin de simple rules uitsluitel bieden) hoeven bij deelname aan het onderzoek geen extra onderzoeken te ondergaan, noch worden er andere extra handelingen verricht.

Aan ongeveer 20% van de deelnemers aan het onderzoek (waarbij de simple rules geen uitsluitel bieden) zal gevraagd worden om naar het MUMC+ te komen voor ofwel enkel een DW-MRI (patiënten geïnccludeerd in Maastricht) ofwel om zowel een extra echografie door een ervaren echoscopist én een DW-MRI te ondergaan (overige patiënten). Verder wordt aan deze deelnemers gevraagd om een buisje bloed te mogen afnemen. De tijd die patiënten hiermee kwijt zijn is gering (naar schatting ongeveer 2,5 uur plus de reistijd).

De risico's van deelname aan het onderzoek zijn verwaarloosbaar klein. Risico's van een venapunctie zijn: hematoom, pijn, nabloeden, bij immuungecompromiteerden bestaat er een zeer klein risico op infectie. Risico's van een MRI zijn: claustrofobie en hierdoor opgelopen letsels, bloeding of brandwond door de aanwezigheid van metalen objecten en eventueel duizeligheid en evenwichtsstoornissen.

Kortom, de belasting en risico's van het onderzoek zijn zeer laag.

Contactpersonen

Publiek

Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

P. Debyelaan 25
Maastricht 6229 HX
NL

Wetenschappelijk

Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

P. Debyelaan 25
Maastricht 6229 HX
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)

Vrouwelijke patiënten;

De patiënten zijn gediagnosticeerd in 1 van de deelnemende centra met minimaal één massa in het pelvis die waarschijnlijk van ovariële origine is.

Patiënten zullen chirurgie ondergaan, waarmee een definitieve histologische diagnose verkregen kan worden;

Patiënten zijn 18 jaar of ouder.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patiënten die voldoen aan de volgende criteria worden uitgesloten voor deelname aan het onderzoek:

- Zwangere patiënten;
- Patiënten jonger dan 18 jaar;
- Patiënten waarbij geen chirurgische behandeling plaatsvindt, of waarbij chirurgie pas 120 dagen na toepassen van de RMI en simple rules plaatsvindt;
- Patiënten die eerder een bilaterale oöforectomie (verwijdering van beide eierstokken) hebben ondergaan;
- Patiënten waarvan onvoldoende data aanwezig is, of waarbij data mist;
- Patiënten die geen informed consent geven, of niet in staat zijn informed consent te geven;
- Patiënten die niet naar het center ziekenhuis (MUMC+ in Maastricht) kunnen of willen reizen om aanvullende diagnostiek te ondergaan.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 24-10-2014
Aantal proefpersonen: 270
Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 02-07-2014
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 05-09-2014
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

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	NL44181.068.13

Resultaten

Einddatum onderzoek: 05-10-2015

Totaal aantal deelnemers: 55

Samenvatting resultaten

Trial ended prematurely