

Real-time gebruik van kunstmatige intelligentie (CAD EYE) binnen het darmkanker surveillance programma voor patiënten met het Lynch syndroom - een internationale multicenter studie

Gepubliceerd: 09-08-2023 Laatste bijgewerkt: 30-01-2025

Primaire doelstelling:- Vergelijken van adenoom detectie percentage (ADR) met en zonder assistentie van kunstmatige intelligentie (CAD EYE, Fujifilm). Secundaire doelstellingen:- Vergelijken van de grootte, morfologie en histologie van adenomen die...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON53384

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CADLY II

Aandoening

- Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG

Synoniemen aandoening

colorectale poliepen, darmpoliepen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitätsklinikum Bonn

Overige ondersteuning: Department of Internal Medicine I; Universitätsklinikum Bonn (afdeling Inwendige Geneeskunde Universiteitsziekenhuis Bonn)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Colorectaal carcinoom, Colorectale polyp, Kunstmatige intelligentie, Lynch syndroom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaat:

- Adenoom detectie ratio (ADR)

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten:

- Totaal/gemiddeld aantal en grootte van gedetecteerde adenomen.
- Opsporingspercentage, gemiddeld en totaal aantal poliepen
- Opsporingspercentage, gemiddeld en totaal aantal gevorderde adenomen
- Opsporingspercentage en aantal adenomen in relatie tot de morfologie (volgens de Paris classificatie)
- Opsporingspercentage en aantal colorectale carcinomen
- Opsporingspercentage, gemiddeld en totaal aantal sessiel serrated laesies
- Opsporingspercentage, totaal en gemiddeld aantal proximale serrated poliepen
- Opsporingspercentage, totaal en gemiddeld aantal proximale adenomen
- Detectiegraad, totaal en gemiddeld aantal sessiel serrated laesies, adenomen en carcinomen in de context van interval sinds vorige coloscopie, bevindingen bij vorige coloscopie en onderliggende pathogene variant

- Detectiegraad, totaal en gemiddeld aantal sessiel serrated laesies, adenomen en carcinomen in de context eerdere CAD EYE ervaring (van de endoscopist) en/of centrum
- Gemiddelde onderzoeks-/procedureduur met en zonder CAD EYE systeem (onderzoekstijd en tijd van endoscopische therapie)
- Specificiteit en gevoeligheid van de poliepdifferentiatiemodus van het CAD EYE systeem
- Optreden van (ernstige) bijwerkingen
- Percentage fout-positieven van het CAD EYE systeem

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Colorectaalcarcinoom (CRC) is een van de meest voorkomende vormen van kanker, met naar schatting ongeveer 61.000 nieuwe diagnoses en meer dan 25.000 sterfgevallen per jaar in Duitsland. Het Lynch-syndroom (LS) is het meest voorkomende erfelijke colorectale kankersyndroom en is verantwoordelijk voor circa 3% van alle gevallen van CRC. Deze autosomaal dominante aandoening wordt veroorzaakt door kiembaanmutaties in DNA-mismatch herstelgenen (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 en EPCAM). Naar schatting is ongeveer 1 op de 279 personen drager van een mutatie in één van deze genen. Naar verwachting zullen in Duitsland dus bijna 300.000 personen LS hebben. Het verhoogde risico op CRC in patiënten met LS relateert aan de potentiële versnelde progressie van colorectale adenomen (voorloper laesies van CRC) naar daadwerkelijke CRC. Waar bij de meeste mensen de progressie van een adenoom naar CRC ongeveer 15 jaar duurt, is dit voor Lynch patiënten 2-3 jaar. Vanwege de versnelde progressie van adenoom naar CRC bij LS is het bijzonder belangrijk adenomen bij patiënten met LS in een vroeg stadium op te sporen en te verwijderen om zo het ontwikkelen van CRC te voorkomen. Dit kan gedaan worden met behulp van surveillance coloscopieën.

De huidige richtlijnen adviseren om bij patiënten met LS elke 1 tot 2 jaar een surveillance coloscopie uit te voeren. Bewezen is dat middels het regelmatig endoscopisch opsporen en verwijderen van adenomen het risico op CRC significant wordt gereduceerd. Verschillende studies hebben echter aangetoond dat een relevant deel van de adenomen wordt gemist, zelfs wanneer de onderzoeken worden

uitgevoerd door ervaren endoscopisten. Met name vlakkere laesies blijken frequent gemist te worden, terwijl deze laesies juist typisch zijn voor patiënten met LS (mogelijk ontstaan uit MMR-deficiënte crypt foci, zonder dat er sprake is van polypoïd groeipatroon). Gemiste adenomen worden beschouwd als een mogelijke reden waarom patiënten met het Lynch-syndroom, ondanks regelmatige endoscopische surveillance, toch een zeer hoog risico lopen op CRC: de geschatte cumulatieve 10-jaars incidentie van CRC is 8%, ondanks endoscopische surveillance.

Epidemiologische studies hebben gemeld dat het cumulatieve percentage LS patiënten dat uiteindelijk CRC heeft ontwikkeld op 70-jarige leeftijd op kan lopen tot 46% voor MLH1, 35% voor MSH2, 20% voor MSH6 en 10% voor PMS2 mutatiedragers. Retrospectieve beschrijvende studies die post-colonoscopie CRC (CRC die optreedt ondanks surveillance coloscopieën) evalueren, laten associaties zien tussen het optreden van CRC en onvolledige coloscopie, inadequate darmvoorbereiding en mogelijke onvolledige resectie van laesies. Daarbij zijn in verscheidene back-to-back colonoscopie studies hoge percentages gemiste colorectale laesies gerapporteerd (12%-74%) en wordt volgens een recente meta-analyse bijna één derde (28%) van de kleine adenomen gemist. Derhalve kan worden geconcludeerd dat bij personen met LS niet altijd wordt voldaan aan de hoge kwaliteitsnormen voor coloscopie.

Om de endoscopische detectie van laesies te verbeteren, en daarmee het risico op CRC te reduceren, zijn er over afgelopen jaren verschillende endoscopische technieken ontwikkeld. Dit betreft onder andere chromo-endoscopie en virtuele chromo-endoscopie. Met betrekking tot chromo-endoscopie stelt de recente richtlijn van de De European Society for Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) dat "het gebruik van chromoendoscopie van voordeel kan zijn bij personen met het Lynch-syndroom die een colonoscopie ondergaan; routinegebruik moet echter worden afgewogen tegen kosten, benodigde training en praktische bezwaren". Voornaamste reden hiervoor is dat in een recente meta-analyse met gebruik van individuele patient data geen duidelijke toename in detectie van adenomen (adenoma detection rate, ADR) toont voor chromo-endoscopie in vergelijking met reguliere (wit licht) coloscopie. Ook voor virtuele chromo-endoscopie is nog geen overtuigend bewijs: de meest recente studie van Houwen et al. toonde geen effect op poliepdetectie als primair eindpunt, maar wel op adenoomdetectie (ADR) als secundair eindpunt.

De nieuwste technische innovaties voor het verbeteren van adenoomdetectie betreffen computersystemen met kunstmatige intelligentie software: terwijl beperkingen in de menselijke visuele waarneming en andere menselijke eigenschappen zoals vermoeidheid, afleiding en aandachtsniveau tijdens het onderzoek invloed kunnen hebben op de capaciteiten van een endoscopist om laesies te detecteren, zijn computersystemen niet onderhevig aan dit soort factoren. Deze automatische intelligentiesystemen kunnen gemakkelijk worden geactiveerd via een knop op de endoscoop. De systemen zijn in staat om in real-time de colon mucosa te *scannen* en afwijkingen die kunnen duiden op de

aanwezigheid van een poliep te detecteren. Één van de op dit moment beschikbare kunstmatige intelligentie systemen is ontwikkeld door Fujifilm (Tokyo, Japan), en is bekend onder de naam CAD EYE. Het CAD EYE systeem is in staat om de endoscopist te ondersteunen in het opsporen en karakteriseren van poliepen tijdens colonoscopie. Hiervoor maakt CAD EYE gebruik van Fujifilm's medische AI-technologie genaamd REiLi. Wanneer een afwijking suspect voor een poliep wordt gedetecteerd binnen het endoscopische beeld, geeft een detectiebox het gebied aan waar de verdachte poliep is gedetecteerd, vergezeld van een geluidssignaal. Bovendien kan het ook onderscheid maken tussen *neoplastische* en *hyperplastische* poliepen aan de hand van analyse van het fenotype van de polyp.

In de afgelopen jaren hebben verschillende klinische studies in de algemene bevolking aangetoond dat coloscopie met hulp van AI veelbelovend is: verschillende studies laten een aanzienlijke verbetering zien in de detectie adenomen en poliepen in vergelijking met standaard coloscopie. Het gebruik van kunstmatige intelligentie (ofwel *artificial intelligence* [AI]) zou derhalve mogelijk een uitkomst kunnen bieden om ook de detectie van adenomen en poliepen in het hoog-risico patiëntencohort van patiënten met LS te verbeteren. Met het oog op dit doel is er recentelijk een pilot studie verricht met gebruik van CAD EYE binnen een groep patiënten met LS. In deze studie werden patiënten gerandomiseerd tussen endoscopie met en zonder hulp van CAD EYE. In de groep die een reguliere endoscopie onderging werden adenomen ontdekt bij 12/46 patiënten, terwijl dit bij 18/50 patiënten het geval was in de AI-groep (26,1% [95% CI 14,3-41,1] vs. 36,0% [22,9-50,8]; $p=0,379$).

Daar de groepsgrootte niet adequaat was om een betrouwbare uitspraak te kunnen doen over de statistische significantie van een eventueel verschil, is er vervolgonderzoek nodig op grotere schaal. Het doel van de huidige studie is dan ook om op grotere schaal te evalueren of het gebruik van kunstmatige intelligentie (CAD EYE) daadwerkelijk kan bijdragen aan hogere adenoom- en poliepdetectie in patiënten met Lynch syndroom. Het verhogen van de adenoom- en poliepdetectie kan het risico op CRC voor deze kwetsbare groep patiënten potentieel verder helpen reduceren.

Nota bene: dit betreft een verkorte variant van achtergrond van het onderzoek in het Engels.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

- Vergelijken van adenoom detectie percentage (ADR) met en zonder assistentie van kunstmatige intelligentie (CAD EYE, Fujifilm).

Secundaire doelstellingen:

- Vergelijken van de grootte, morfologie en histologie van adenomen die in beide studie armen worden gedetecteerd en geresecteerd wat betreft het

gemiddelde/absoluut aantal adenomen en anatomische lokalisatie (proximaal/distaal).

- Vergelijken van de grootte, morfologie en histologie van gevorderde adenomen die in beide studie armen worden gedetecteerd en gereceerd wat betreft het gemiddelde/absoluut aantal adenomen, detectie percentage en anatomische lokalisatie (proximaal/distaal).
- Vergelijken van de grootte, morfologie en histologie van serrated poliepen (sessiel serrated laesies, hyperplastische poliepen, traditionele serrated adenomen) die in beide armen van de studie zijn gedetecteerd en gereceerd wat betreft het gemiddelde/absoluut aantal poliepen, opsporingspercentage en anatomische lokalisatie (proximaal/distaal).
- Vergelijken van de grootte, morfologie en histologie van de poliepen die in beide armen van de studie zijn gedetecteerd en gereceerd wat betreft het gemiddelde/absolute aantal adenomen, het opsporingspercentage en de anatomische lokalisatie (proximaal/distaal).
- Vergelijken van het detectiepercentage en het gemiddelde/absolute aantal adenomen en serrated poliepen (sessiele serrated laesies, hyperplastische poliepen, traditionele serrated adenomen) met en zonder CAD EYE, afhankelijk van het centrum en eerdere ervaring (van endoscopist) met kunstmatige intelligentie systemen.
- Vergelijken van de detectiepercentage van colorectaalcarcinoom met en zonder CAD EYE.
- Onderzoeks- en proceduretijden vergelijken met en zonder CAD EYE.
- Beoordelen van het risico op vorming van sessiele serrated laesies/adenomen/carcinomen afhankelijk van het interval tot de laatste coloscopie, van de bevindingen van het vorige onderzoek en de onderliggende pathogene variant.
- Beoordelen van de specificiteit/gevoeligheid van de poliepdifferentiatiemodus van het CAD EYE systeem.
- Onderzoeken van aantallen/percentages fout-positieve laesies door het CAD EYE-systeem.

Onderzoeksopzet

Het onderzoek is een prospectief, internationaal, multicenter, gerandomiseerd, gecontroleerd, open-label, twee-armig onderzoek dat wordt uitgevoerd door ervaren endoscopisten in expertise centra. Deelnemende proefpersonen worden gerandomiseerd ingedeeld in $e \times n$ van de twee onderzoekarmen. Asymptomatische patiënten met de diagnose Lynch-syndroom kunnen in deze studie participeren. Alle proefpersonen worden gerandomiseerd naar 1 van de 2 behandelingsgroepen in een verhouding van 1:1. De randomisatie zal worden gestratificeerd op basis van eerdere colorectale kanker (ja of nee), onderliggende (waarschijnlijk-) pathogene variant (MLH1, MSH2 (EPCAM), MSH6, PMS2), centrum, geslacht (man/vrouw) en interval tot laatste colonoscopie (12-23 maanden, 24-36 maanden, index colonoscopie of >36 maanden). Randomisatie-armen: - Arm 1: standaard high-definition witlichtendoscopie (HD-WLE) zonder real-time assistentie van kunstmatige intelligentie software (CAD EYE) voor poliepdetectie, wel voor

poliepkarakterisatie. - Arm 2: standaard high-definition witlichtendoscopie (HD-WLE) met real-time assistentie van kunstmatige intelligentie software (CAD EYE) voor zowel poliepdetectie als poliepkarakterisatie.

Inschatting van belasting en risico

Geen extra risico of belasting voor patiënt verbonden aan deelname aan het onderzoek.

Contactpersonen

Publiek

Universitätsklinikum Bonn

Venusberg-Campus 1
Bonn 53127
DE

Wetenschappelijk

Universitätsklinikum Bonn

Venusberg-Campus 1
Bonn 53127
DE

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)

Algemene inclusiecriteria:

- Leeftijd ≥ 18 jaar
- Schriftelijke toestemming van de proefpersoon voor vrijwillige deelname aan het onderzoek
- Proefpersonen moeten in staat zijn de studie-instructies op te volgen en naar verwachting alle benodigde studie bezoeken bij te wonen en voltooien

Indicatie-specifieke inclusiecriteria:

- Diagnose Lynch-syndroom (aanwezigheid van een (waarschijnlijk) pathogene kiembaanvariant in MLH1, MSH2, MSH6, PMS2; deletie in de 3` regio van het EPCAM-gen).
- Surveillance coloscopie

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Algemene exclusiecriteria:

- Proefpersoon die niet in staat wordt geacht de aard, de omvang, het belang en de gevolgen van participatie in de studie te begrijpen
- Patiënten met een fysieke of psychiatrische aandoening / een systemische ziekte die naar het oordeel van de onderzoeker de veiligheid van de proefpersoon in gevaar kan brengen, de onderzoeksresultaten kan verstoren, de deelname van de proefpersoon aan deze klinische studie kan belemmeren of voldoende naleving van studieprotocol kan verhinderen
- Gelijktijdige deelname aan een klinische studie waarbij in onderzoeksverband een geneesmiddel is toegediend in 30 dagen voorafgaand aan het onderzoek

Exclusiecriteria specifiek voor vrouwen:

- Zwangerschap

Indicatiespecifieke exclusiecriteria:

- Voorgeschiedenis met uitgebreide colorectale chirurgie (proctocolectomie of colectomie met ileorectale anastomose)
- Surveillance coloscopie minder dan 12 maanden geleden
- Aanwezigheid van symptomen zoals rectaal bloedverlies, veranderd ontlastingspatroon, onverklaarbaar gewichtsverlies, bloedarmoede
- Inflammatoire darmziekte

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	30-10-2023
Aantal proefpersonen:	200
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam:	CAD EYE
Registratie:	Geregistreerd voor gebruik zoals toegepast in onderzoek

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-08-2023
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

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
Ander register	DRKS00030695
CCMO	NL83630.018.23