



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Adjuvant treatment for endometrial cancer: efficacy, toxicity and quality of life

Boer, S.M. de

Citation

Boer, S. M. de. (2019, November 12). *Adjuvant treatment for endometrial cancer: efficacy, toxicity and quality of life*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/80330>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/80330>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The following handle holds various files of this Leiden University dissertation:
<http://hdl.handle.net/1887/80330>

Author: Boer, S.M. de

Title: Adjuvant treatment for endometrial cancer: efficacy, toxicity and quality of life

Issue Date: 2019-11-12

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Introductie

Endometriumcarcinoom (baarmoederkanker) is de meest voorkomende gynaecologische kanker in ontwikkelde landen. Door de vergrijzing en de toenemende obesitas onder de bevolking is de incidentie de afgelopen jaren gestegen. In 2017 kregen in Nederland 2025 vrouwen de diagnose endometriumcarcinoom en overleden 493 vrouwen aan deze ziekte. Door het optreden van vroege symptomen zoals postmenopauzaal bloedverlies presenteert de meerderheid van vrouwen zich met een vroeg stadium. Bij ongeveer 30% zijn er intermediaire risicofactoren en slechts 15-20% heeft bij diagnose hoog-risico kenmerken van het endometriumcarcinoom.

De standaard operatie bij vrouwen met endometriumcarcinoom bestaat uit een totale abdominale of laparoscopische hysterectomie met bilaterale salpingo-oophorectomie (TAH/TLH-BSO), en op indicatie wordt een pelviene en/of para-aortale lymfeklierdissectie verricht.

Adjuvante behandeling bij endometriumcarcinoom wordt gegeven om de kans op een recidief te verlagen. De indicatie hiervoor wordt bepaald aan de hand van de risicofactoren van de primaire tumor. Op basis van het stadium, het histologisch type, de tumor graad, diepte van myometrium invasie, leeftijd en lymfangioinvasie (LVSI) worden vrouwen met endometriumcarcinoom onderverdeeld in laag risico, intermediair risico en hoog risico. Stadium I endometriumcarcinoom graad 3 met diepe myometrium invasie en/of met substantiële LVSI wordt als hoog risico beschouwd, evenals stadium II-III endometriumcarcinoom, en non-endometrioïde tumoren zoals sereus en clear cell endometriumcarcinoom.

De PORTEC studies

De Post-Operatieve Radiotherapie bij Endometrium Carcinoom (PORTEC) studies zijn nationale en internationale gerandomiseerde studies voor vrouwen met endometriumcarcinoom. Uit de PORTEC-1 studie is gebleken dat voor stadium I endometriumcarcinoom postoperatieve radiotherapie het risico op een recidief in het bekkengebied significant vermindert, echter zonder verschil in overleving. Sinds de PORTEC-1 studie is de indicatie voor radiotherapie gelimiteerd tot vrouwen met een hoog-intermediair risico, hetgeen tot een reductie in het gebruik van postoperatieve radiotherapie bij vrouwen met endometriumcarcinoom heeft geleid. De tweede PORTEC studie heeft aangetoond dat vaginale brachytherapie (inwendige bestraling) een gelijkwaardig hoge vaginale controle geeft, met minder toxiciteit en een betere kwaliteit van leven vergeleken met uitwendige bestraling van het bekken.

Standaard adjuvante behandeling in Nederland van vrouwen met hoog-risico endometriumcarcinoom bestaat uit uitwendige radiotherapie van het bekkengebied (EBRT). Om

de prognose van deze vrouwen te verbeteren hebben studies adjuvante chemotherapie met EBRT vergeleken. In deze studies werd geen verschil in progressie-vrije of totale overleving gevonden. In retrospectieve series werd een verhoogd risico op bekkenrecidief gevonden na adjuvante behandeling met alleen chemotherapie. Dit was aanleiding voor meerdere groepen om de combinatie van chemotherapie en radiotherapie te onderzoeken. Twee fase III studies hebben vrouwen met hoog-risico endometriumcarcinoom gerandomiseerd tussen EBRT alleen, en EBRT gecombineerd met chemotherapie. Een gecombineerde analyse van deze twee studies liet een significante verbetering in de progressie-vrije overleving en een trend voor een betere totale overleving zien. In deze studies werden verschillende chemotherapie combinaties en verschillende volgorde van chemotherapie en radiotherapie gebruikt. Een fase II pilot studie onder patiënten met hoog-risico endometriumcarcinoom met EBRT met gelijktijdig chemotherapie, gevolgd door adjuvante chemotherapie liet naast veelbelovende resultaten zien dat de gecombineerde behandeling goed verdragen wordt door patiënten. Beide behandelmodaliteiten werden in dit schema dus kort na operatie gestart.

Om de waarde van de combinatie van chemotherapie en radiotherapie bij hoog-risico endometriumcarcinoom te onderzoeken met een eenduidig schema en met goede registratie van toxiciteit en kwaliteit van leven werd de gerandomiseerde, internationale PORTEC-3 studie geïnitieerd. Vrouwen met hoog-risico endometriumcarcinoom werden gerandomiseerd tussen EBRT alleen (RT), of EBRT gecombineerd met 2 gelijktijdige kuren cisplatin, gevolgd door 4 adjuvante kuren carboplatin en paclitaxel (CTRT). In dit proefschrift worden de uitkomsten van de PORTEC-3 studie, alsmede de lange termijn kwaliteit van leven in de PORTEC-2 studie beschreven.

Lange termijn kwaliteit van leven in de PORTEC-2 studie

In de PORTEC-1 studie heeft lange termijn kwaliteit van leven analyse laten zien dat zelfs na 10-15 jaar patiënten die uitwendig bestraald zijn meer frequent darmsymptomen rapporteerden en dat er in de loop van de tijd meer blaasklachten ontstonden vergeleken met patiënten die niet bestraald zijn. Na 5 jaar follow up in de PORTEC-2 studie werd gezien dat patiënten met uitwendige bestraling gemiddeld meer darmklachten hadden dan patiënten die behandeld waren met inwendige bestraling. In hoofdstuk 2 wordt de lange termijn kwaliteit van leven in de PORTEC-2 studie beschreven, 7-10 jaar na deelname in de studie. Deze analyse laat zien dat EBRT een langdurige en klinisch relevante impact heeft. Vrouwen rapporteerden voornamelijk darm-gerelateerde klachten met matig tot ernstige beperking in het dagelijks leven in 10% van de vrouwen. Voornaamste klinisch relevante klachten na behandeling met EBRT waren diarree (8%), gering verlies van ontlasting of strepen in het ondergoed (11%) en verhoogde aandrang (23%). Daarnaast werd op de lange termijn een trend voor meer blaasklachten, zoals fre-

quente aandrang beschreven. Deze symptomen leiden niet tot een significant verschil in algehele gezondheid of totale kwaliteit van leven.

Centrale pathologie revisie

Omdat de indicatie voor adjuvante behandeling voor een groot deel afhangt van de histologische pathologie diagnose is het belangrijk dat dit op eenzelfde, reproduceerbare manier beoordeeld wordt. Eerdere studies hebben laten zien dat voor gynaecologische tumoren vaak sprake is van discordantie tussen twee beoordelingen van een histologisch preparaat. In de PORTEC-1 en PORTEC-2 studie is achteraf revisie van de pathologie preparaten verricht. Na de revisie bleek 23.6% van de patiënten in de PORTEC-1 en 14% van de patiënten in de PORTEC-2 studie achteraf niet aan de inclusiecriteria te voldoen. In de PORTEC-3 studie vormde de beoordeling van de regionale patholoog een eerste indicatie voor geschiktheid voor deze studie, waarna centrale pathologie revisie plaatsvond door een gespecialiseerde gynaecopatholoog. Deze diagnose bepaalde de uiteindelijke geschiktheid en toelating tot de studie. In hoofdstuk 3 worden de resultaten van de vergelijking tussen de lokale en centrale pathologie beoordeling in Nederland en het Verenigd Koninkrijk beschreven. In 43% van de gevallen verschilde de centrale pathologie beoordeling op één of meerdere items ten opzichte van het eerdere verslag. De grootste mate van discrepantie werd gevonden voor histologisch graad en type. Deze discrepanties zorgden er voor dat bij 8% van de revisies de patiënt niet meer in aanmerking kwam voor de PORTEC-3 studie. Het meest frequent was dit door een verschil in het histologisch type, endocervicale stromale betrokkenheid of histologische graad. Door de revisie zijn deze patiënten niet in de studie geïnccludeerd, waardoor patiënten een potentieel belastende behandeling werd bespaard en de studie populatie uit echte hoog-risico endometriumcarcinoom patiënten bestond.

In de literatuur wordt een betere overeenkomst in pathologische beoordelingen beschreven bij aanvullende immunohistochemische kleuringen, die zeer beperkt werden gebruikt in de PORTEC-3 studie. Tijd en kosten bemoeilijken centrale pathologiebeoordeling, al zal de overgang naar digitale pathologie dit makkelijker maken. Door subspecialisatie in gynaecopathologie, gebruik van immunohistochemische kleuringen en moleculaire analyse zal de discrepantie naar verwachting verder doen afnemen en de risico inschatting verbeteren.

Toxiciteit en kwaliteit van leven in de PORTEC-3 studie

In hoofdstuk 4 worden de kwaliteit van leven en toxiciteit in de PORTEC-3 studie tijdens behandeling en de eerste 2 jaar na randomisatie beschreven. Tijdens de behandeling en de eerste 6 maanden daarna werd bij patiënten die behandeld waren met chemotherapie en radiotherapie significant meer toxiciteit gerapporteerd en werd een verminderde kwaliteit van leven gemeten dan bij patiënten met alleen radiotherapie. Tijdens behan-

deling werd graad ≥ 3 toxiciteit gerapporteerd door 61% van de patiënten die waren behandeld met CTRT (voornamelijk hematologische toxiciteit) vergeleken met 13% van de patiënten die alleen RT kregen. Zes maanden na randomisatie werd onder de vrouwen die met CTRT behandeld werden een significant slechtere score in het algemeen functioneren en hogere symptoom scores beschreven. Deze scores verbeterden in het eerste jaar: op 12 en 24 maanden na randomisatie was de kwaliteit van leven vergelijkbaar tussen de 2 groepen, alleen het fysiek functioneren was nog iets verminderd in de CTRT groep. Ook qua toxiciteit werd in het eerste jaar na randomisatie duidelijk herstel gezien: na 12 en 24 maanden werd geen significant verschil in graad ≥ 3 toxiciteit meer gerapporteerd. Het enige symptoom dat significant verschillend bleef op 24 maanden na randomisatie is graad 2 sensorische neuropathie: 10% vs $<1\%$ ($p < 0.0001$). Ook een latere, beknopte toxiciteit update (beschreven in Hoofdstuk 6) toont significant meer sensorische neuropathie bij patiënten die met CTRT behandeld zijn, 8% vs 0% ($p < 0.001$) op 60 maanden. Dit werd ook door vrouwen zelf gerapporteerd: 2 jaar na randomisatie gaf 25% van de vrouwen behandeld met CTRT klachten van matig ernstig tot ernstige tintelingen en doof gevoel te hebben, vergeleken met 6% van de vrouwen na alleen RT.

Recidief en overleving in de PORTEC-3 studie

In hoofdstuk 5 worden de primaire uitkomsten totale overleving en recidief vrije overleving beschreven. Omdat de overleving in de PORTEC-3 hoger was dan bij aanvang van de studie werd verwacht en het beoogde aantal events mogelijk pas in of na 2019 gehaald zou worden werd de analyse op basis van follow-up tijd in plaats van het aantal events verricht. Bij een mediane follow-up van 60.2 maanden werd een significant betere 5-jaars recidiefvrije overleving (FFS) gevonden voor vrouwen behandeld met CTRT: 76% na CTRT versus 69% na RT (HR 0.71, $p=0.022$). Er werd een verschil van 5% in de 5-jaars totale overleving gevonden, dat echter statistisch niet significant was: 82% (CTRT) versus 77% (RT, HR 0.76, $p=0.11$). Voor de analyse naar de frequentie en type recidieven en de overleving en behandeling na recidief werden de primaire eindpunten met een mediane follow-up van 72 maanden opnieuw geanalyseerd waarbij 75% van de deelnemende vrouwen 5 jaar follow up heeft bereikt. Deze analyse is beschreven in hoofdstuk 6. Deze geüpdate (post-hoc) analyse laat een statistisch significante verbetering van zowel de overleving als de recidief vrije overleving zien met de combinatie van chemotherapie en radiotherapie vergeleken met radiotherapie alleen: 5% verbetering in totale overleving (HR 0.70, $p=0.034$) en 7% in recidief vrije overleving (HR 0.70, $p=0.016$). Bij de meeste vrouwen was in de PORTEC-3 studie het eerste recidief een metastase op afstand; een geïsoleerd recidief in de vagina of bekken was zeldzaam. De lokale controle was in beide armen hoog, wat verklaard kan worden door het geven van EBRT in beide behandelarmen. Vrouwen in de radiotherapie arm van de studie werden voor hun eerste

recidief vaker met chemotherapie behandeld. De overleving na een recidief was 1.4 jaar en was niet significant verschillend tussen de beide armen.

Omdat hoog-risico endometriumcarcinoom een heterogene groep patiënten omvat, van zowel vroeg stadium endometrioïd endometriumcarcinoom met ongunstige prognostische kenmerken, hogere stadia, als non-endometrioïde tumoren zoals sereus en clear cell carcinoom, worden in hoofdstuk 6 subgroep analyses naar stadium en histologisch type beschreven.

Vrouwen met stadium III endometriumcarcinoom hadden een significant hoger risico op recidief of overlijden vergeleken met vrouwen met stadium I-II ziekte, ongeacht behandeling. Voor vrouwen met stadium I-II ziekte bleek de winst van toevoeging van chemotherapie beperkt: 2% absolute winst in totale overleving en 4% absolute winst in recidief-vrije overleving. Voor vrouwen met stadium III endometriumcarcinoom werd echter een verbetering in totale en recidief-vrije overleving gevonden van respectievelijk 10% en 12.5% absoluut verschil in het voordeel van de combinatie van radiotherapie en chemotherapie.

Uitgesplitst naar histologisch type, hebben vrouwen met sereus type endometriumcarcinoom de slechtste prognose vergeleken met vrouwen met andere histologische typen. Deze patiënten bleken een groot voordeel van de toevoeging van chemotherapie aan radiotherapie te hebben met 19% absoluut voordeel in totale overleving (71.4% vs 52.8%) en 12% in recidief-vrije overleving (59.7% vs 47.9%).

Discussie

In Hoofdstuk 7 worden de belangrijkste bevindingen in het perspectief van de bestaande literatuur geplaatst en worden de belangrijke vraagstukken en toekomstperspectief besproken. Twee Amerikaanse studies van de Gynecologic Oncology Group (GOG) die gelijktijdig met de PORTEC-3 patiënten hebben geïnccludeerd zijn de GOG-249 en 258. In de GOG-249 zijn vrouwen met stadium I-II endometriumcarcinoom met hoog(-intermediair) risico gerandomiseerd tussen EBRT alleen versus vaginale brachytherapie (VBT) gevolgd door 3 kuren carboplatin en paclitaxel. De combinatie van VBT en chemotherapie gaf geen verbetering van progressie-vrije overleving, noch van de totale overleving, terwijl significant meer lymfklier recidieven in het bekken en/of para-aortaal werden gezien. Voor deze groep patiënten met stadium I-II endometriumcarcinoom lijkt op basis van de PORTEC-3 en GOG-249 studies de winst van toevoeging van chemotherapie te beperkt te zijn om de toename in bijwerkingen en de verminderde kwaliteit van leven te rechtvaardigen. Derhalve blijft het advies voor deze groep van patiënten postoperatieve uitwendige bestraling van het bekkengebied.

In de GOG-258 studie werden vrouwen met stadium III-IV endometriumcarcinoom gerandomiseerd tussen dezelfde combinatie van EBRT en chemotherapie als in de

PORTEC-3 studie, versus alleen chemotherapie (6 kuren carboplatin en paclitaxel). Er werd geen verschil gevonden in recidief-vrije overleving, noch in totale overleving. Er werden ook in deze studie significant meer lymfekliermetastasen in het bekken en/of para-aortaal en vaginale recidieven gezien in de groep die alleen chemotherapie kreeg. Gebaseerd op de GOG-258 en PORTEC-3 studie lijkt de combinatie van chemotherapie en radiotherapie voor patiënten met stadium III endometriumcarcinoom te zorgen voor een optimale recidief-vrije overleving met een goede locoregionale controle.

Toekomstperspectieven

Belangrijk voor de toekomstige behandeling zijn een betere selectie en het individualiseren van adjuvante behandeling. Gezien de heterogeniteit van het hoog-risico endometriumcarcinoom is het waarschijnlijk dat het voordeel van chemotherapie meer uitgesproken zal zijn bij specifieke patiëntengroepen. In 2013 publiceerde 'The Cancer Genome Atlas' groep (TCGA) een nieuwe indeling van endometriumcarcinoom op basis van moleculair-genetische kenmerken en de belangrijkste 'driver' mutatie: (1) de groep met polymerase-epsilon (POLE) mutatie, (2) de groep met mismatch repair deficiëntie (MRD), (3) de groep met TP53 mutatie, en (4) een 'copy number low' groep zonder specifieke moleculaire kenmerken (NSMP). Deze vier groepen hebben een sterke prognostisch voorspellende waarde en kunnen in combinatie met andere risicofactoren als L1-CAM overexpressie, substantiële LVSI en CTNNB1-mutatie de kans op recidief beter voorspellen. Dit geïntegreerde moleculaire profiel wordt momenteel prospectief getest in de gerandomiseerde PORTEC-4a studie. In deze studie worden patiënten met hoog-intermediair risico stadium I-II endometriumcarcinoom gerandomiseerd (1:2) tussen standaard vaginale brachytherapie (VBT) en adjuvante behandeling gebaseerd op een moleculair geïntegreerd risicoprofiel.

Ook bij het hoog-risico endometriumcarcinoom is uit een pilot studie gebleken dat de TCGA moleculaire subgroepen een sterk onderscheid maken tussen patiënten met een (zeer) gunstige prognose (POLE-mutant), intermediaire prognose (MRD), wat minder gunstige prognose (NSMP), en degenen met een ongunstige prognose (P53-mutant). In de PORTEC-3 studie is van bijna 65% van de internationale patiënten FFPE weefselmateriaal verzameld in een gemeenschappelijke biobank, waarop de komende jaren translationeel onderzoek zal worden verricht binnen het TransPORTEC consortium. Uitgebreide moleculaire analyse van dit groot, prospectief gerandomiseerd cohort hoog-risico endometriumcarcinoom patiënten met complete follow-up zal veel informatie geven over de prognostische waarde van de moleculaire subgroepen, waarbij ook het effect van adjuvante chemotherapie op de specifieke groepen zal worden bekeken. Daarnaast zal er gezocht worden naar moleculaire veranderingen of andere kenmerken zoals DNA repair afwijkingen en genoom instabiliteit die voor gerichte (targeted) therapie gebruikt kunnen worden.

De afgelopen jaren is de techniek van bestraling sterk verbeterd waarbij de dosis aan de omliggende organen steeds meer beperkt kan worden. Dit is belangrijk om de bijwerkingen tijdens de bestraling maar ook op de lange termijn zoveel mogelijk te beperken. Met de ontwikkelingen in de beeldgestuurde radiotherapie en onderzoek naar protonentherapie voor gynaecologische tumoren zal in de nabije toekomst een verdere verbetering van de bestraling-gerelateerde bijwerkingen te verwachten zijn. Samen met een betere risicostratificatie kan dit er toe leiden dat minder patiënten worden blootgesteld aan onnodige bijwerkingen van de behandeling.

Deze factoren zijn belangrijk omdat endometriumcarcinoom een ziekte is die voornamelijk oudere vrouwen betreft en deze patiënten frequent comorbiditeiten hebben zoals obesitas, hypertensie en andere cardiovasculaire aandoeningen. Met iedere patiënt moet daarom de afweging worden gemaakt tussen de winst in progressie-vrije en totale overleving aan de ene kant, en de toename in bijwerkingen, verminderde kwaliteit van leven en (veel) langere behandelduur aan de andere kant. Translationeel onderzoek zal in de nabije toekomst meer informatie geven over de moleculaire kenmerken van hoog-risico endometriumcarcinoom en de respons op chemotherapie, en dit zal artsen en patiënten verder helpen in de besluitvorming. Door de integratie van moleculaire kenmerken in het risicoprofiel kan de risico-inschatting verbeterd worden en zal de adjuvante behandeling verder geïndividualiseerd worden.

