



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## Post operative radiation therapy in endometrial carcinoma : reducing overtreatment and improving quality of life

Nout, R.A.

### Citation

Nout, R. A. (2013, April 17). *Post operative radiation therapy in endometrial carcinoma : reducing overtreatment and improving quality of life*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/20755>

Version: Corrected 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/1887/20755>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/20755> holds various files of this Leiden University dissertation.

**Author:** Nout, Remi Abubakar

**Title:** Post operative radiation therapy in endometrial carcinoma : reducing overtreatment and improving quality of life

**Issue Date:** 2013-04-17

---

## **Nederlandse samenvatting**

## Introductie

In **Hoofdstuk 1** wordt een algemene inleiding gegeven over de achtergrond en behandeling van endometriumcarcinoom (baarmoederkanker). In dit proefschrift worden de resultaten van twee gerandomiseerde trials naar de rol van Post-Operatieve RadioTherapie in de behandeling van EndometriumCarcinoom (PORTEC) beschreven. In de PORTEC-1 trial (1990-1997) werden 714 endometriumcarcinoom patiënten met intermediaire risicofactoren gerandomiseerd tussen postoperatieve uitwendige radiotherapie en geen aanvullende behandeling na de operatie. Uitwendige radiotherapie gaf een significante verlaging van het risico op het optreden van een locoregionaal recidief (in de vagina en/of lymfklieren in het bekken); dit leidde echter niet tot een verbetering in de 5-jaars overleving. Er werden drie belangrijke risicofactoren gevonden voor het optreden van een locoregionaal recidief: leeftijd 60 jaar of ouder, graad 3 en diepe myometriuminvasie. Voor patiënten met twee van deze drie risicofactoren was de verlaging in het risico op een locoregionaal recidief het grootst. Na afloop van deze trial werd de indicatie voor radiotherapie dan ook beperkt tot patiënten met twee van de drie risicofactoren: de zogenaamde 'hoog-intermediaire' risicogroep. Omdat de meeste (75%) recidieven in het diepst gelegen deel van de vagina optraden werd in de daaropvolgende PORTEC-2 trial (2002-2006) de waarde van vaginale brachytherapie (inwendige bestraling) onderzocht. In PORTEC-2 werden 427 endometriumcarcinoom patiënten met hoog-intermediaire risicofactoren gerandomiseerd tussen uitwendige radiotherapie of vaginale brachytherapie.

De doelstellingen van dit proefschrift zijn:

- 1) Onderzoeken van de waarde van vaginale brachytherapie in vergelijking met uitwendige radiotherapie voor patiënten met endometriumcarcinoom met hoog-intermediaire risicofactoren in de PORTEC-2 studie, zowel wat betreft de effectiviteit, behandelingsgerelateerde morbiditeit als door de patiënt gerapporteerde kwaliteit van leven.
- 2) De lange termijn uitkomsten van de PORTEC-1 studie te analyseren, met name wat betreft de kwaliteit van leven van de lange termijn overlevenden.

3) Te onderzoeken of moleculaire prognostische factoren de huidige op klinisch-pathologische factoren gebaseerde risico-inschatting (en indicatiestelling voor adjuvante behandeling) kunnen verbeteren.

**De rol van postoperatieve vaginale brachytherapie in hoog-intermediair risico endometriumcarcinoom patiënten: resultaten van de PORTEC-2 trial.**

**Hoofdstuk 3** beschrijft de uitkomsten van de analyse van de effectiviteit van de behandeling in de PORTEC-2 trial. Met een mediane follow-up duur van 45 maanden waren er zeer weinig vaginale recidieven in beide behandelingsarmen: het geschatte 5-jaars vaginaal recidief risico bedroeg 1.6% na uitwendige radiotherapie en 1.8% na vaginale brachytherapie ( $p=0.74$ ). Ondanks het hogere totaal risico op een lymfklier recidief in het bekken na vaginale brachytherapie (0.5% vs. 3.8%,  $p=0.02$ ), leidde dit niet tot een significant verschil in het 5-jaars locoregionaal recidief risico. Analyse van het eerste recidief toonde aan dat de meeste patiënten (5 van de 8) met een lymfklier recidief in het bekken ook afstandsmetastasen hadden, en dat het 5-jaars risico op een lymfklier recidief in het bekken als enige (solitaire) recidief 0.5% na uitwendige radiotherapie en 1.5% na vaginale brachytherapie ( $p=0.30$ ) bedroeg. Er was geen verschil tussen de behandelingsgroepen in de kans op afstandsmetastasen na 5 jaar (5.7% vs. 8.3%) of de 5-jaars kans op overleving (79.8% vs. 78.6%).

Direct na afloop van de uitwendige radiotherapie werd een toename van de door de artsen gerapporteerde graad 1 en 2 gastro-intestinale morbiditeit gevonden (53% na uitwendige radiotherapie vs. 12% na vaginale brachytherapie), die vervolgens afnam tijdens de verdere follow-up, terwijl er na vaginale brachytherapie geen toename gevonden werd in vergelijking met het uitgangsniveau voor start van de behandeling. Veranderingen in het vaginaslijmvlies door de radiotherapie werd geobjectiveerd tijdens het gynaecologisch onderzoek, en liet een toename zien van graad 1 en 2 atrofie in beide behandelingsarmen, met meer graad 2 atrofie vanaf 6 maanden na vaginale brachytherapie in vergelijking met uitwendige radiotherapie. Er waren weinig ernstige (graad 3) bijwerkingen (darmobstructie waarvoor operatief

ingrijpen in 4 uitwendig bestraalde patiënten vs. 1 patiënt na vaginale brachytherapie; uitgesproken vaginale atrofie met of zonder verkorting of vernauwing in 1 vs. 4 patiënten).

De resultaten van de door de patiënten zelf gerapporteerde kwaliteit van leven tijdens de eerste twee jaar na de behandeling zijn beschreven in hoofdstuk 2, en de vervolg analyse tot 5 jaar na de behandeling inclusief een vergelijking met een voor leeftijd gecorrigeerde Nederlandse normpopulatie is beschreven in **hoofdstuk 6**. Met een hoge (81%) respons op de kwaliteit van leven vragenlijsten werden markante verschillen gevonden in de kwaliteit van leven tussen beide behandelgroepen. Darm symptomen zoals diarree en verlies van beetjes ontlasting waren significant toegenomen na uitwendige radiotherapie in vergelijking met vaginale brachytherapie. Na afloop van uitwendige radiotherapie rapporteerden 15.4% en 7.3% van de patiënten “nogal” en “heel erg” diarree, terwijl dit na vaginale brachytherapie 2.8% en 2.8% bedroeg. Verlies van beetjes ontlasting werd na uitwendige radiotherapie door 3.4% van de patiënten als “nogal” en door 1.7% als “heel erg” gerapporteerd, vergeleken met 0.7% en 0% na vaginale brachytherapie. Alhoewel de darmsymptomen afnamen tijdens de verdere follow-up, bleef een hoger percentage van de uitwendige bestraalde patiënten hier last van houden vergeleken met vaginale brachytherapie en de normpopulatie. Na vaginale brachytherapie werd geen toename in darmsymptomen gerapporteerd in vergelijking met de uitgangssituatie voor de start van de behandeling, en de darmsymptomen bleven op het niveau van de normpopulatie. Van belang hierbij is dat bij uitwendig bestraalde patiënten de darmsymptomen leidden tot een sterkere noodzaak om in de buurt van een toilet te blijven, tot meer beperkingen van dagelijkse activiteiten en tot lager sociaal functioneren, hetgeen aanhield tot 5 jaar na de behandeling. Algemene kwaliteit van leven en functioneren waren op het laagste niveau bij de uitgangsmeting na de operatie (voor de start van de bestraling), en herstelden in de eerste 6 maanden na de behandeling tot het niveau van de normpopulatie. Deze resultaten tonen aan dat voor de meeste vrouwen de stressvolle periode van diagnose en behandeling voor endometriumcarcinoom een duidelijke maar voorbijgaande invloed heeft op het algemeen functioneren.

Door deze populatie van oudere vrouwen werd een toename van seksuele activiteit (ten opzichte van kort na de operatie) gerapporteerd tijdens de eerste 6 maanden na de behandeling, zonder verschillen in seksueel functioneren of symptomen tussen de behandelgroepen. Desondanks was de seksuele activiteit in beide groepen lager dan die van de voor leeftijd gecontroleerde normpopulatie.

### **Vijftien-jaars resultaten van de PORTEC-1 trial en kwaliteit van leven van de lange termijn overlevenden.**

In hoofdstuk 4 wordt de kwaliteit van leven analyse van de lange termijn overlevenden van de PORTEC-1 trial beschreven. De respons op de kwaliteit van leven vragenlijst was 70% met een mediane follow-up duur van 13 jaar. Na uitwendige radiotherapie rapporteerden significant meer patiënten darm- en blaassymptomen vergeleken met patiënten die geen aanvullende behandeling kregen. Deze darm- en blaassymptomen bestonden uit een toegenomen aandrang voor urine, verlies van beetjes ontlasting of urine, en diarree. Deze toename in symptomen bleek ook duidelijk uit het toegenomen gebruik van incontinentiemateriaal: na uitwendige radiotherapie droeg 43% van de patiënten dag en nacht incontinentiemateriaal, vergeleken met 15% van de patiënten die alleen de operatie hadden ondergaan. Patiënten die waren behandelend met uitwendige radiotherapie rapporteerden meer beperkingen in de dagelijkse activiteiten door darm- en blaas symptomen, en scores voor lichamelijk functioneren waren lager. Er was geen verschil tussen de behandelingsgroepen met betrekking tot seksueel functioneren en symptomen.

Zoals verwacht waren er in de groep patiënten die geen aanvullende behandeling hadden ondergaan, meer patiënten die een locoregionaal recidief hadden overleefd en daar een meer uitgebreide behandeling voor hadden ondergaan. Deze patiënten rapporteerden vaker aandrang en verlies van beetjes ontlasting, met een trend voor frequentere aandrang en ongewild verlies van urine, met scores die vergelijkbaar waren met die van de patiënten die uitwendig bestraald waren.

De zeer lange termijn uitkomsten met betrekking tot de primaire en secundaire eindpunten van de PORTEC-1 trial zijn beschreven in **hoofdstuk 5**. Ten tijde van de analyse waren 426 patiënten in leven, met een mediane follow-up van 13 jaar. Het 15-jaars locoregionale recidief risico was 6% na uitwendige radiotherapie versus 16% na geen aanvullende behandeling na de operatie ( $p < 0.0001$ ), terwijl zowel het 15-jaars risico op afstandsmetastasen (9% vs 7%,  $p = 0.25$ ) en de 15-jaars overleving (52% vs 60%,  $p = 0.14$ ) gelijk waren. De meeste (74%) locoregionale recidieven in de groep patiënten die geen aanvullende behandeling na de operatie hadden ondergaan waren gelokaliseerd in het diepst gelegen deel van de vagina, en de meeste werden alsnog succesvol behandeld. Multivariate analyse bevestigde het prognostische belang van leeftijd ouder dan 60 jaar, graad 3 en diepe myometriuminvasie voor het risico op locoregionaal recidief en endometriumcarcinoom gerelateerd overlijden, waarmee het belang van de hoog-intermediaire risico criteria voor patiëntselectie bevestigd werd. Voor patiënten met hoog-intermediaire risicofactoren die geen radiotherapie hadden ondergaan was het locoregionaal recidief risico 20% na 5 en 10 jaar, vergeleken met 5% na uitwendige radiotherapie. Ook voor de patiënten met hoog-intermediaire risicofactoren was er geen verschil tussen de behandelingsgroepen in risico op afstandsmetastasen en kans op overleving. De 10-jaars overleving na een vaginaal recidief was 51% in de groep die geen aanvullende behandeling na de operatie had ondergaan (en dus alsnog bestraald kon worden), versus 25% in de groep die uitwendige radiotherapie had ondergaan na de operatie. 10-jaars overlevingspercentages na een lymfklier recidief in het bekken waren 18% vs. 0%, en na afstandsmetastasen 8% vs. 4%. Deze resultaten geven aan dat behandeling van vaginale recidieven effectief is met goede genezingskansen, terwijl lymfklier recidieven in het bekken een slechtere uitkomst hebben, vergelijkbaar met afstandsmetastasen.



## **De rol van moleculaire prognostische factoren voor risicobepaling en indicatiestelling voor adjuvante therapie bij het endometriumcarcinoom.**

De resultaten van een pilotstudie die het prognostische belang onderzocht van veranderingen in de voornaamste signaaltransductieroutes (PI3K-AKT, Wnt/ $\beta$ -catenin, microsatelliet-instabiliteit en TP53 mutatie) die betrokken zijn bij de carcinogenese van het endometrioïde type endometriumcarcinoom, worden beschreven in **hoofdstuk 7**.

Paraffineblokken met in formaline gefixeerd tumormateriaal van 65 geselecteerde patiënten die in de PORTEC-2 trial hadden deelgenomen werden geanalyseerd. P53 expressie en microsatelliet-instabiliteit waren de sterkste individuele moleculaire prognostische factoren voor een lagere kans op ziektevrije overleving, terwijl sterke PI3K-AKT signaaltransductie een trend voor een lagere ziektevrije overleving liet zien en  $\beta$ -catenine geen prognostisch effect liet zien. Echter, de combinatie van meerdere geactiveerde signaaltransductieroutes was de sterkste onafhankelijke prognostische factor voor een lagere kans op ziektevrije overleving. Activatie van meerdere signaaltransductieroutes werd gevonden in 8% van de patiënten en was sterk geassocieerd met een agressief ziektebeloop. In tegenstelling tot deze groep hadden de 40% patiënten zonder een verandering in de onderzochte signaaltransductieroutes een zeer lage kans op ziekteprogressie. Deze resultaten geven aan dat moleculaire prognostische factoren gebruikt kunnen worden om het huidige systeem voor risicoclassificatie te verfijnen, en zo in de toekomst tot een verdere afname van zowel over- als onderbehandeling kunnen leiden, door een meer individuele risicovoorspelling en therapiebepaling.

## **Discussie**

**Hoofdstuk 8** bespreekt de voornaamste bevindingen van de studies die in dit proefschrift worden gepresenteerd, inclusief een toekomstvisie voor de behandeling van en onderzoek naar endometriumcarcinoom. De 15-jaars resultaten van de PORTEC-1 trial bevestigden het belang van de hoog-intermediaire risicofactoren leeftijd, graad en myometriuminvasie, die bij ongeveer 30% van de endometriumcarcinoom patiënten aanwezig zijn. Uitwendige bestraling leidt tot een belangrijke reductie in het risico op een

locoregionaal recidief (met name door het voorkomen van vaginale recidieven), zonder dat dit leidt tot overlevingswinst vergeleken met geen aanvullende behandeling na de operatie. De PORTEC-2 trial heeft laten zien dat uitwendige radiotherapie en vaginale brachytherapie beide tot een zeer laag risico op een vaginaal recidief leiden, met gelijke overlevingskansen. Tegelijkertijd had vaginale brachytherapie duidelijk gunstigere uitkomsten met betrekking tot behandelingsgerelateerde morbiditeit en kwaliteit van leven, zonder verslechtering ten opzichte van een leeftijdsgecontroleerde normpopulatie. Het is duidelijk geworden dat uitwendige radiotherapie geassocieerd is met lange termijn darmklachten die een impact kunnen hebben op het dagelijks leven en lichamelijk functioneren bij een kwart van de (ex-)patiënten, zelfs 10-15 jaar na de behandeling. Vaginale brachytherapie is derhalve de huidige behandeling van keuze voor patiënten met hoog-intermediaire risicofactoren. Men kan stellen dat vaginale brachytherapie nog steeds overbehandeling is, omdat ongeveer 7 patiënten met hoog-intermediaire risicofactoren vaginale brachytherapie moeten ondergaan om 1 recidief te voorkomen, terwijl postoperatieve radiotherapie niet leidt tot een verbetering in de overlevingskans. Indien voor geen aanvullende behandeling na de operatie wordt gekozen, worden alleen de 20% patiënten die een recidief ontwikkelen blootgesteld aan radiotherapie, meestal een combinatie van uitwendige radiotherapie en vaginale brachytherapie, wat meer morbiditeit en impact op de kwaliteit van leven heeft dan vaginale brachytherapie alleen. Om de vraag te beantwoorden of een afwachtend beleid beter is dan vaginale brachytherapie na de operatie, wat betreft de uiteindelijke uitkomst, vermindering van overbehandeling, gezondheidsimpact en kosten, is de PORTEC-4 trial geïnitieerd. In PORTEC-4 trial worden endometriumcarcinoom patiënten met hoog-intermediaire risicofactoren gerandomiseerd (2:1) tussen vaginale brachytherapie of geen aanvullende behandeling na de operatie. Daarnaast worden de patiënten in de vaginale brachytherapie groep gerandomiseerd (1:1) tussen de standaard dosis van 21 Gy in 3 fracties van 7 Gy of een lager dosisniveau (3 fracties van 5 Gy), om de vraag te beantwoorden of een lagere dosis even effectief is vergeleken met de standaard dosis.

Uitwendige radiotherapie is tegenwoordig alleen nog geïndiceerd voor 15% van de endometriumcarcinoom patiënten met hoog risico kenmerken. Lopende trials (PORTEC-3, GOG#249 en GOG#258) onderzoeken de rol van chemotherapie en de combinatie van chemotherapie met radiotherapie voor deze patiënten.

Een andere manier om over- en onderbehandeling van endometriumcarcinoom te verminderen is het integreren van nieuwe moleculaire prognostische factoren in het huidige systeem van risicoclassificatie, dat gebaseerd is op klinisch-pathologische factoren. De pilotstudie in 65 geselecteerde PORTEC-2 patiënten liet zien dat P53 expressie en microsatelliet-instabiliteit de sterkste individuele genetische prognostische factoren waren. Echter, de combinatie van multiple geactiveerde signaaltransductieroutes was de sterkste onafhankelijke ongunstige prognostische factor met een lagere ziektevrije overleving. Deze bevindingen zullen in een grote groep patiënten gevalideerd moeten worden. Voor dit doel zijn studies gepland die gebruik zullen maken van het tumormateriaal van patiënten uit de PORTEC-1 en PORTEC-2 trial. Daarnaast zal een toekomstige analyse van het tumormateriaal uit de PORTEC-3 trial inzicht geven in moleculaire veranderingen die het gedrag van hoog-risico endometriumcarcinoom bepalen, en factoren die de respons op chemotherapie kunnen voorspellen, zowel voor endometrioïde als non-endometrioïde tumoren, en mogelijk ook leiden tot toepassing van nieuwe (doelgerichte) middelen.

In de nabije toekomst zullen verbeteringen in de techniek van beeldgestuurde radiotherapie leiden tot een verdere afname van behandelingsgerelateerde morbiditeit. Hiernaast zal door het gebruik van moleculaire prognostische factoren het individuele risico op recidief beter ingeschat kunnen worden. Hierdoor kan de afweging voor behandeling met radiotherapie, rekening houdend met de individuele voorkeuren van de patiënt, beter worden gemaakt. Dit zal er toe leiden dat minder laag risico patiënten worden blootgesteld aan onnodige behandelingsgerelateerde morbiditeit, en dat de behandelingsuitkomsten bij hoog risico patiënten verder kunnen worden verbeterd.

