



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Towards personalized treatment for high risk endometrial cancer

Post, C.C.B.

Citation

Post, C. C. B. (2023, June 13). *Towards personalized treatment for high risk endometrial cancer*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3620169>

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/1887/3620169>

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



Appendices

Nederlandse samenvatting

List of publications and conference abstracts

Curriculum vitae

Dankwoord

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Introductie

Endometriumcarcinoom (baarmoederkanker) is de meest voorkomende gynaecologische kanker in ontwikkelde landen. Endometriumcarcinoom komt het meest voor bij vrouwen van 60 tot 85 jaar. Vooral door vergrijzing en toename van obesitas is de incidentie de afgelopen decennia gestegen. De meerderheid van de vrouwen presenteert zich in een vroeg stadium, met het optreden van postmenopauzaal bloedverlies. Vanwege de vroege detectie is de prognose doorgaans goed. De standaard operatie bij vroeg stadium endometriumcarcinoom bestaat uit het operatief verwijderen van de baarmoeder, eileiders en eierstokken, meestal laparoscopisch ('kijkoperatie'). De adjuvante (aanvullende) behandeling hangt af van het risico op recidief.

Op basis van verschillende tumorkenmerken kan het recidief risico worden ingeschat; de belangrijke tumorkenmerken hiervoor zijn het stadium van ziekte, histologisch type, differentiatiegraad, diepte van ingroei in het myometrium, lymfangio-invasieve groei en de meer recent ontdekte specifieke moleculaire veranderingen. Er is de afgelopen decennia veel kennis vergaard over deze laatstgenoemde moleculaire veranderingen die leiden tot het ontstaan van verschillende typen endometriumcarcinoom. De basis werd gelegd door het moleculair-genetische onderzoek van 'The Cancer Genome Atlas' (TCGA) in 2013. Er werden vier moleculaire subgroepen van endometriumcarcinoom onderscheiden: (1) de groep gedreven door polymerase-epsilon (*POLE*)-mutatie met een goede prognose; (2) 'mismatch repair'-deficiënte groep (MMRd) veroorzaakt door een verandering in een van de mismatch repair-genen met een intermediaire prognose; (3) een 'copy number low'-groep zonder specifieke moleculaire kenmerken (NSMP) met een intermediaire prognose; en (4) de 'copy number high' of 'p53 abnormal' (p53abn) groep gedreven door een *TP53*-mutatie met een relatief slechte prognose.

Ongeveer 15 tot 20% van de vrouwen heeft een endometriumcarcinoom met hoog risico kenmerken. Dit betreft slecht gedifferentieerde tumoren in een vroeg stadium, tumoren met niet-endometrioïde histologie en tumoren met meer gevorderd ziektestadium. Binnen deze groep met hoog risico kenmerken is het moleculaire classificeren bijzonder relevant. Niet alleen voor het voorspellen van de recidiefkans, maar ook voor het individualiseren van de behandeling.

In de internationale PORTEC-3 studie werd voor 660 vrouwen met hoog risico endometriumcarcinoom de standaard adjuvante radiotherapie vergeleken met adjuvante radiotherapie gecombineerd met chemotherapie tijdens en na de

radiotherapie (chemoradiotherapie). Er werd een 5-jaars overlevingsvoordeel van 5% (76% versus 81%) en een verbetering van de 5-jaars recidief vrije overleving van 7% (69% versus 76%) gevonden met de gecombineerde chemoradiotherapie. De grootste overlevingswinst (van meer dan 10%) werd gevonden bij vrouwen met sereuze tumoren en bij stadium 3 ziekte. In het kader van de moleculaire classificatie toonde onderzoek op weefselmateriaal van deelnemers aan de PORTEC-3 studie dat vrouwen met p53abn endometriumcarcinoom een significant en klinisch relevant voordeel hadden van chemoradiotherapie, en leken patiënten met NSMP endometriumcarcinoom ook baat te hebben bij chemoradiotherapie. Voor MMRd endometriumcarcinomen werd echter geen voordeel gevonden van chemotherapie, en patiënten met een *POLE*-mutatie (*POLEmut*) hadden een uitstekende prognose, waarbij er geen verschil was tussen de twee adjuvante behandelingen.

Naast de voordelen van verbetering van de (recidief vrije en algehele) overleving zijn er ook negatieve effecten van adjuvante behandeling voor vrouwen met hoog risico endometriumcarcinoom, die hierna beschreven zullen worden.

Kwaliteit van leven en behandelkeuze

Voor elke individuele patiënte moet het mogelijke voordeel van de adjuvante behandeling worden afgewogen tegen de "kosten" in de zin van een langere behandelingsduur, toename van kans op nadelige effecten en de mogelijk negatieve invloed op de kwaliteit van leven op zowel de korte als lange termijn. Bijwerkingen zijn het meest frequent en ernstig tijdens de behandeling, maar sommige klachten kunnen blijvend zijn, en deze aanhoudende bijwerkingen mogen niet worden onderschat. Uitwendige radiotherapie van het bekken kan bijvoorbeeld gepaard gaan met bijwerkingen van de darmen en blaas. Ook op lange termijn kunnen sommige bijwerkingen aanhouden, zoals meer frequente aandrang voor ontlasting of lichte urine-incontinentie.

Het toevoegen van chemotherapie aan de uitwendige bestraling in de adjuvante behandeling van vrouwen met hoog risico endometriumcarcinoom blijkt een aanzienlijke invloed te hebben op het bijwerkingsprofiel. In **hoofdstuk 2** worden de kwaliteit van leven en toxiciteit in de PORTEC-3 studie tot 5 jaar na behandeling beschreven. Tijdens en kort na chemoradiotherapie traden er frequenter en meer ernstige bijwerkingen op dan bij radiotherapie alleen, met invloed op het lichamenlijk en rol-gebonden functioneren van de patiënt. De meeste bijwerkingen verdwenen binnen het eerste jaar na behandeling. De belangrijkste aanhoudende bijwerking was sensorische perifere neuropathie. Dit werd door artsen bij 6% van de patiënten die behandeld waren met gecombineerde chemoradiotherapie gescoord als graad 2 bijwerking (invloed hebbend op dagelijkse

bezigheden), in vergelijking tot 0% na alleen radiotherapie. Sensorische neuropathie uit zich met name in tintelingen of gevoelloosheid in handen en/of voeten; 24% van de patiënten gaf in de kwaliteit van leven vragenlijst aan hier “nogal” of “heel erg” last van te hebben 5 jaar na behandeling met adjuvante chemoradiotherapie, vergeleken met 9% van de patiënten die alleen met adjuvante radiotherapie waren behandeld. In de eerste 3 jaar na chemoradiotherapie werd ook vaker een negatieve invloed op het fysieke en rol-gebonden functioneren gerapporteerd, en/of gevoel van zwakte in armen of benen; na 5 jaar waren de scores verbeterd en vergelijkbaar met die van de groep met alleen radiotherapie. De 5-jaars algemene gezondheid/kwaliteit van leven scores waren vergelijkbaar in beide onderzoeksgroepen.

De resultaten beschreven in **hoofdstuk 3** geven meer inzicht in hoe het overlevingsvoordeel en de bijwerkingen van chemoradiotherapie ten opzichte van radiotherapie alleen tegen elkaar opwegen vanuit het perspectief van patiënten behandeld voor hoog risico endometriumcarcinoom, en van hun behandelend artsen. Tevens werd onderzocht welke factoren de behandelkeuze beïnvloeden. Om adjuvante chemoradiotherapie te verkiezen boven radiotherapie hadden patiënten een hoger overlevingsvoordeel nodig dan artsen (mediaan 10% versus 5% overlevingsvoordeel). Echter, de variatie binnen de twee groepen was groot. Oudere patiënten en patiënten met comorbiditeit hadden een lagere voorkeur voor chemoradiotherapie, terwijl patiënten met betere rekenvaardigheden of een voorgeschiedenis met chemoradiotherapie een hogere voorkeur hadden voor chemoradiotherapie. Zowel patiënten als artsen vonden het overlevingsvoordeel het zwaarst wegen bij de besluitvorming. Dit werd gevolgd door de (blijvende) bijwerkingen op langere termijn.

MMRd en Lynch syndroom

Immunohistochemische kleuring van de MMR eiwitten kan, naast de bijdrage aan de moleculaire classificatie door de identificatie van MMRd tumoren, ook worden gebruikt als screeningmethode voor identificatie van patiënten die mogelijk het Lynch syndroom hebben. Lynch syndroom is een erfelijke aandoening met een afwijking in een van de MMR genen, waarbij er een verhoogde kans is op het ontwikkelen van darmkanker, endometriumcarcinoom en sommige andere kankersoorten. De meeste gevallen van MMRd-gerelateerd endometriumcarcinoom worden veroorzaakt door niet-erfelijke hypermethylering van de promotor van het *MLH1*-gen waardoor het gen zijn functie niet meer kan uitvoeren; slechts een klein deel wordt veroorzaakt door het Lynch syndroom. Het vaststellen van Lynch syndroom is van belang voor verdere behandelkeuzes en screening op (darm)kanker, zowel voor de patiënte zelf als voor haar familie.

In de studie beschreven in **hoofdstuk 4** wordt de oorzaak van MMRd-endometriumcarcinoom onderzocht in een groot, gecombineerd cohort van de PORTEC-1, -2 en -3 studies met in totaal 1336 patiënten met endometriumcarcinomen, waarvan 410 een MMRd tumor hadden. De meerderheid (72%) van deze MMRd-endometriumcarcinomen werd veroorzaakt door hypermethylering van de *MLH1*-promoter. Lynch syndroom werd vastgesteld in 9.5% van de MMRd tumoren, corresponderend met 3% van alle vrouwen met endometriumcarcinoom. Van de resterende 18.5% MMRd tumoren konden de meesten worden verklaard door een andere sporadische (niet erfelijke) oorsprong, door meerdere veranderingen in de tumor.

Alhoewel patiënten met endometriumcarcinoom veroorzaakt door Lynch syndroom over het algemeen jonger waren, was meer dan de helft ouder dan 60 jaar. Patiënten met endometriumcarcinoom veroorzaakt door het Lynch syndroom bleken doorgaans een betere ziektevrije overleving te hebben dan patiënten met endometriumcarcinoom veroorzaakt door *MLH1*-hypermethylatie (92% versus 79% bij 5 jaar), maar ook een hoger risico op het ontwikkelen van een tweede primaire maligniteit (12% versus 2% bij 10 jaar).

Gemetastaseerd of gerecidiveerd endometriumcarcinoom

De prognose voor gemetastaseerd of gerecidiveerd endometriumcarcinoom is slecht. Voor vrouwen met afstandsmetastasen van een endometriumcarcinoom bedraagt de 5-jaarsoverleving 10-20%. De eerstelijns systemische therapie bestaat uit platinum-bevattende chemotherapie of hormonale therapie. Er is geen standaard vervolgbehandeling. Moleculaire tumoreigenschappen zouden een aangrijpingspunt kunnen zijn voor een meer op de individuele tumor aangepaste behandeling. Zo heeft immuuntherapie goede effecten laten zien bij vrouwen met MMRd endometriumcarcinoom en kan dit al worden gebruikt voor de tweedelijns behandeling van MMRd gemetastaseerd of gerecidiveerd endometriumcarcinoom. Een andere meer specifieke doelgerichte behandeling is poly-(ADP-ribose) polymerase (PARP)-remming. PARP-remmers blokkeren een eiwit dat kankercellen gebruiken om DNA te herstellen. Uit preklinisch onderzoek is gebleken dat de combinatie van immuuntherapie en PARP-remming een versterkend effect kan hebben. In **hoofdstuk 5** wordt ingegaan op de moleculaire basis van deze middelen in de behandeling van gevorderd endometriumcarcinoom en wordt een overzicht gegeven van gepubliceerd, lopend en gepland klinisch onderzoek met deze middelen als mono- of combinatietherapie.

In **hoofdstuk 6** wordt de meer doelgerichte benadering in een klinische setting onderzocht en worden de resultaten van de DOME (‘Durvalumab and Olaparib in Metastatic/recurrent Endometrial Cancer’)-studie beschreven. De DOME-studie was

een Nederlands, prospectief, multicenter, fase 2 onderzoek naar de werkzaamheid van immuuntherapie door middel van de PD-L1-remmer durvalumab (elke vier weken 1.500 mg intraveneus) in combinatie met de PARP-remmer olaparib (tweemaal daags 300 mg tablet) bij 55 patiënten met gemetastaseerd of gerecidiveerd endometriumcarcinoom. Deze combinatiebehandeling werd goed verdragen, maar met een progressie vrije overleving na 6 maanden van 34% was de behandeling onvoldoende effectief om aan te bevelen voor een fase 3-studie in een vergelijkbare patiëntpopulatie. Desalniettemin vertoonden sommige patiënten een langdurige respons en werden zij op de sluitingsdatum van de studie na 2 jaar nog steeds behandeld. Er lijken dus patiënten te zijn die mogelijk wel baat hebben bij deze combinatiebehandeling, maar op dit moment is nog onvoldoende duidelijk welke biomarkers een goede respons op deze combinatie behandeling zouden kunnen voorspellen.

Discussie

In de discussie in **hoofdstuk 7** worden de belangrijkste bevindingen in het perspectief van bestaande literatuur geplaatst en worden implicaties voor de klinische praktijk en toekomstperspectief besproken. In dit proefschrift werd aangetoond dat adjuvante chemoradiotherapie op lange termijn nadelige gevolgen kan hebben voor patiënten met hoog risico endometriumcarcinoom, met name door perifere sensorische neuropathie. Het is essentieel om deze bevinding te bespreken in de afweging van voor- en nadelen van aanvullende chemotherapie. De waarden en ervaringen van de individuele patiënte zijn van belang om gezamenlijk tot een weloverwogen behandelbeslissing te komen.

Het belang van de moleculaire classificatie van endometriumcarcinoom reikt verder dan de prognostische waarde en kan tevens een basis zijn voor de beslissing over de beste behandeling, zowel in de adjuvante als gemetastaseerde setting. De integratie van de moleculaire classificatie in de dagelijkse praktijk en in toekomstige onderzoeken is daarom essentieel. Specifieke behandeling voor elke moleculaire groep is de basis voor het RAINBO umbrella programma, dat bestaat uit in totaal vier klinische onderzoeken met een gerichte onderzoeksvraag voor elke moleculaire subgroep. Het ultieme doel van toekomstig onderzoek is om voor elke patiënte een optimale balans te vinden tussen de effectiviteit van de behandeling en de bijkomende symptomen met de daarbij horende invloed op kwaliteit van leven. Voor de subgroepen MMRd, p53abn en NSMP is verdere verfijning van de moleculaire subgroepen gewenst om de behandeling in de toekomst nog verder te kunnen individualiseren.

Gecombineerde MMR-immunohistochemische kleuring en *MLH1*-hypermethylatie analyse kan effectief patiënten met vermoedelijk Lynch syndroom identificeren. Op basis van ons onderzoek wordt deze screening aanbevolen voor alle patiënten met de diagnose endometriumcarcinoom, ongeacht hun leeftijd. De moleculaire basis van MMRd heeft een prognostisch voorspellende waarde binnen de MMRd-subgroep en heeft daarnaast mogelijk voorspellende waarde voor de respons op immuuntherapie.

Immuuntherapie en gerichte therapieën zijn in opkomst, zowel in de adjuvante setting van hoog risico endometriumcarcinoom als in de gemetastaseerde setting. De combinatie van durvalumab en olaparib toonde onvoldoende werkzaamheid in de niet op moleculaire factoren geselecteerde groep patiënten met gemetastaseerd endometriumcarcinoom in de DOME trial. Desalniettemin kan deze combinatie een interessante behandeling zijn voor vrouwen met p53abn endometriumcarcinoom met homologe recombinatie deficiëntie in de adjuvante of gemetastaseerde setting. Toekomstig onderzoek naar doelgerichte therapieën voor vrouwen met gemetastaseerd endometriumcarcinoom is noodzakelijk om nieuwe aanvaardbare behandelingsmogelijkheden te vinden voor deze patiënten met een ongunstige prognose.