



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Lymphovascular space invasion in endometrial carcinoma

Peters, E.E.M.

Citation

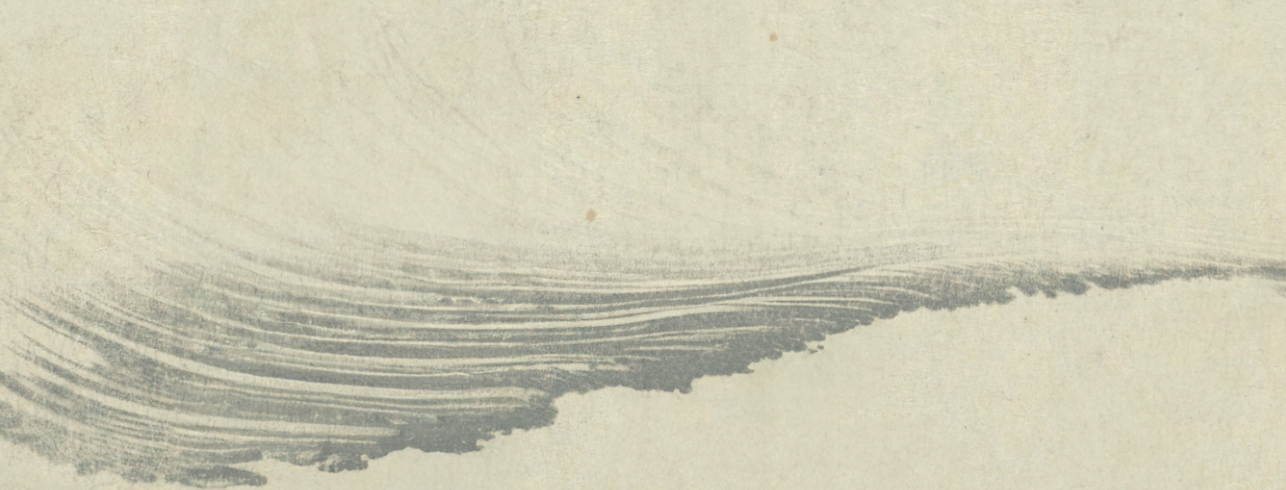
Peters, E. E. M. (2023, October 11). *Lymphovascular space invasion in endometrial carcinoma*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3643441>

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/1887/3643441>

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



APPENDICES

NEDERLANDSE SAMENVATTING
LIST OF PUBLICATIONS
CURRICULUM VITAE



Nederlandse samenvatting

Een ander woord voor endometriumcarcinoom in de Nederlandse taal is baarmoederkanker. Het ontstaat in het slijmvlies aan de binnenkant van de baarmoeder, vooral bij vrouwen na de menopauze en uit zich meestal in een vroege fase van de ziekte met vaginaal bloedverlies. Als de diagnose endometriumcarcinoom gesteld is, vindt in de meeste gevallen een chirurgische behandeling plaats waarbij de baarmoeder, eileiders, eierstokken en soms lymfklieren verwijderd worden. Het hangt af van risicofactoren of er hierna nog aanvullende behandeling nodig is.

Die risicofactoren worden vastgesteld door pathologisch onderzoek van de verwijderde organen. Zo worden het type en de graad van het endometriumcarcinoom vastgesteld, maar ook of, en hoe diep de tumor in de spierlaag van de baarmoeder groeit en of er sprake is van doorgroei in andere organen. Bij microscopisch onderzoek wordt ook beoordeeld of de tumor in de lymfbanen groeit. De groei van tumor in de lymfbanen en bloedvaten heet lymfangioinvasieve groei (LVSI) en dit is een risicofactor. Door de risicofactoren en tumoreigenschappen te combineren met de fase waarin de ziekte zich bevindt, wordt een risicoprofiel opgesteld. Dit risicoprofiel zegt iets over de kans dat de ziekte terugkomt en de kans om eraan te overlijden. Het risicoprofiel wordt bovendien gebruikt om vast te stellen of er aanvullende behandeling nodig is en welke behandeling dit dan zou moeten zijn.

Dit proefschrift gaat voornamelijk over pathologische aspecten van LVSI bij endometriumcarcinoom. In grote lijnen komen de volgende aspecten aan de orde: de wijze waarop de diagnose LVSI wordt gesteld, de betekenis van de diagnose voor de prognose van de patiënt en de onderliggende tumorbiologie van LVSI.

Het belang van LVSI in grote lijnen

LVSI wordt vastgesteld tijdens het microscopisch onderzoek van de tumor door de patholoog. LVSI wordt gedefinieerd als de aanwezigheid van tumorcellen in een lymfvat dat zich bevindt in het normale spierweefsel rondom de tumor. Het vaststellen van LVSI is soms moeilijk, bovendien wordt niet altijd gerapporteerd of het aanwezig is. In de meest recente Europese richtlijn heeft het vaststellen van LVSI en de mate ervan een belangrijke rol gekregen en daarom is het van belang dat pathologen dit structureler en beter gaan rapporteren. Met dit doel is **hoofdstuk 2** geschreven. Het gaat in op belangrijke aspecten bij de pathologische beoordeling van LVSI. Zo wordt uitgelegd dat het vaststellen van de mate van LVSI van groot belang is voor de prognose. Ook wordt uiteengezet wat bekend is over LVSI in relatie tot tumorkenmerken als tumor type, groeipatroon, moleculaire kenmerken en de reactie van weefsel rondom de tumor. Nadat de context van LVSI geschetst is, wordt in het laatste deel van het hoofdstuk ingegaan op praktische aspecten waarmee een patholoog rekening moet houden bij de beoordeling van LVSI en die het makkelijker maken om LVSI te onderscheiden van pseudo-LVSI.

Betekenis van substantiële LVSI voor de prognose

In **hoofdstuk 3** wordt de studie beschreven waarin onderzocht is of de mate van LVSI aanvullende prognostische waarde heeft. Histologische coupes die beschikbaar waren van patiënten die deelnamen aan twee gerandomiseerde klinische studies (PORTEC-1 en PORTEC-2) werden beoordeeld op de aanwezigheid van LVSI volgens verschillende definities. In totaal werden 926 tumoren onderzocht en werden de scores gecorreleerd met gegevens over terugkerende ziekte in lymfklieren of uitzaaiingen. Substantiële LVSI (LVSI in ernstige mate) kwam niet veel voor (4,8% van de patiënten), maar bleek een zeer goede voorspeller van terugkerende ziekte in lymfklieren. Deze voorspelling was onafhankelijk van andere risicofactoren en bovendien bleek dat het risico op terugkerende ziekte op deze plek voorkomen kon worden door uitwendige bestraling van dit gebied na de operatie. Ook bleek substantiële LVSI een verhoogde kans te geven op uitzaaiingen op afstand en afname van de overlevingsduur.

De patiënten die onderzocht werden binnen PORTEC-1 en PORTEC-2 hadden allemaal een hoog-intermediair risicoprofiel. In een vervolgstudie werd onderzocht of het vaststellen van de mate van LVSI volgens dezelfde systematiek ook prognostische waarde heeft voor patiënten met een hoog risicoprofiel. In **hoofdstuk 5** wordt de studie beschreven die werd uitgevoerd op weefsel en klinische gegevens van patiënten met een hoog risicoprofiel afkomstig uit de Deense Gynaecologische Kanker Database (DGCD). Histologische coupes van 376 tumoren werden beoordeeld op aanwezigheid en mate van LVSI. Deze informatie werd gecombineerd met gegevens over terugkerende ziekte en overlevingsduur. Uit de analyses bleek dat substantiële LVSI ook bij patiënten met ongunstige tumorkenmerken leidt tot een verhoogd risico op terugkerende ziekte in de lymfklieren, uitzaaiingen op afstand en afname van zowel ziektevrije als totale overlevingsduur. Zelfs bij patiënten die op het moment dat de diagnose gesteld wordt al lymfklier uitzaaiingen hebben, beïnvloedt substantiële LVSI het ziektebeloop nadelig.

De typering van hooggradige endometriumcarcinomen is moeilijk en uit **hoofdstuk 4** blijkt dat revisie van deze tumoren door gespecialiseerde pathologen zinvol is. Revisie leidt tot een nauwkeuriger diagnose en daarmee een betere inschatting van de prognose. In een enkel geval blijkt de tumor niet hooggradig te zijn en hoeft een patiënt waarschijnlijk minder zware nabehandeling te ondergaan.

Betrouwbaarheid van de diagnose LVSI en het aanscherpen van de definitie

Nu blijkt dat het vaststellen van de mate van LVSI belangrijke informatie verschaft over de prognose van de patiënt, is het van belang om te weten of de diagnose LVSI ook betrouwbaar gesteld kan worden en of onafhankelijke beoordelingen leiden tot dezelfde diagnose. Die vraag werd beantwoord door de interobserver studie in **hoofdstuk 6** waarin enerzijds werd getoetst of pathologen in staat zijn LVSI te onderscheiden van pseudo-LVSI en waarin anderzijds werd getoetst of er in geval van LVSI, overeenstemming was over de mate waarin dit aanwezig was.

De studie werd verricht onder een internationaal panel van experts op het gebied van gynaecologische pathologie. Voor het eerste deel van de studie werden 48 ingescande coupes gepresenteerd waarbij gevraagd werd te beoordelen of er in een specifiek gebied sprake was van LVSI of niet. In het tweede deel van de studie werd gevraagd om de definities van focale en substantiële LVSI toe te passen op een nieuwe selectie van 42 endometriumcarcinomen. De mate van overeenstemming van het panel werd uitgedrukt in de intraclass correlatiecoëfficiënt en was 0,64 (op een schaal van 0 tot 1) in het eerste deel van de studie. De score was 0,62 in het tweede deel van de studie, waarbij de scores voor de mate van overeenstemming in woorden voor beide onderdelen kan worden omschreven als 'voldoende'.

Hoewel uit deze studie bleek dat de definitie voldoende toepasbaar was voor gebruik in de praktijk, werd tijdens presentaties en op congressen toch herhaaldelijk gevraagd om criteria voor substantiële LVSI die makkelijk toepasbaar zijn in de praktijk. Om aan die wens te beantwoorden is een studie verricht met het doel de definitie van substantiële LVSI scherp te stellen, deze wordt beschreven in **hoofdstuk 7**. Voor deze studie werden alle coupes van tumoren met LVSI uit PORTEC-1 en -2 opnieuw beoordeeld en werden details genoteerd over het aantal beoordeelde coupes met tumor, het aantal coupes met LVSI, het aantal lymfvaten met daarin een cluster tumorcellen, het aantal tumorcellen in het grootste cluster. Ook werd de oppervlakte van de spierlaag berekend waarin LVSI kon voorkomen en werden afstanden gemeten tussen het diepste lymfvat met LVSI en de buitenkant (serosa) van de baarmoeder en ten slotte tussen het diepste lymfvat met LVSI en het diepste punt waarin de tumor de spierlaag ingegroeid was. Vervolgens werden berekeningen gemaakt waarbij op verschillende afkappunten de kans op terugkerende ziekte in lymfklieren in het bekken werd berekend. Er werd vastgesteld dat het risico op terugkerende ziekte bij tenminste vier positieve lymfvaten in tenminste één coupe zo groot was dat het ook belastende aanvullende behandeling (uitwendige radiotherapie) zou rechtvaardigen. Vervolgens werd de systematiek herhaald in een onafhankelijke patiëntenpopulatie (DCGD) om te toetsen of de definitie adequaat was. In de onafhankelijke patiëntenpopulatie werden vergelijkbare resultaten behaald waarmee de definitie van substantiële LVSI werd vastgesteld als de betrokkenheid van ten minste vier lymfbanen in tenminste één histologische coupe.

Moleculaire biologie van LVSI

In **hoofdstuk 8** wordt een aanzet gegeven om de biologie die ten grondslag ligt aan het ontstaan van LVSI bloot te leggen. Het DNA van tumorcellen heeft veranderingen ondergaan waardoor onder meer ongeremde celgroei, uitzaaiingen en ontsnappen aan mechanismen mogelijk worden die zouden moeten leiden tot celdood. Bij endometriumcarcinoom kunnen vier groepen worden onderscheiden op basis van veranderingen aan het DNA (moleculaire classificatie): polymerase epsilon (*POLE*)-gemuteerd (*POLE*-mt); mismatch repair deficiënt (MMRd); *TP53*-gemuteerd (p53abn) en tumoren zonder een van deze kenmerken, dus zonder specifiek moleculair profiel (NSMP). De mate waarin LVSI voorkomt verschilt tussen de groepen,

zo komt LVSI het meest voor bij p53abn en MMRd tumoren, nauwelijks bij NSMP en bijna nooit bij POLE-mt. Deze verschillen leiden tot de hypothese dat er ook verschillen zijn in tumor DNA tussen tumoren met en zonder LVSI die aangetoond kunnen worden door genexpressie analyse. Uit een publieke database (cbioportal.org) werd genexpressie data verkregen die vergeleken werd tussen tumoren zonder LVSI (n=88) en substantiële LVSI (n=19). Daarbij werden 94 genen gevonden die in belangrijke mate verschilden in expressie. In een daaropvolgende pilotstudie werd RNA geïsoleerd uit 32 MMRd tumoren zonder LVSI en dit werd vergeleken met RNA van 16 MMRd tumoren met substantiële LVSI waarbij de expressie van 800 genen bestudeerd werd. Hierbij werden geen genen gevonden die in deze vergelijking in belangrijke mate verschillend tot expressie komen.

Concluderende opmerkingen

Samenvattend hebben de studies in dit proefschrift bijgedragen aan de onderkenning van substantiële LVSI als belangrijke prognostische factor bij endometriumcarcinoom. Dit blijkt uit het feit dat substantiële LVSI opgenomen is in de Europese behandelrichtlijn die geldt als leidraad voor behandeling voor vrouwen met endometriumcarcinoom, en recentelijk ook in de nieuwste FIGO 2023 classificatie. Dit proefschrift heeft duidelijk gemaakt dat niet zozeer de aanwezigheid, maar vooral de mate van LVSI belangrijk is bij endometriumcarcinoom. Toekomstige klinische studies zullen laten zien of aanwezigheid van substantiële LVSI consequenties moet hebben voor de aanvullende behandeling. Het is ook denkbaar de mate van LVSI in andere orgaansystemen relevant is, zoals bij vroege dikke darmtumoren.

Daarnaast is de definitie van substantiële LVSI aangescherpt en daardoor beter toepasbaar voor pathologen. Het is te verwachten dat door het aanscherpen van de definitie van substantiële LVSI de betrouwbaarheid van de diagnose verbetert, maar toekomstig onderzoek zal moeten aantonen of dit zo is. De opmars van kunstmatige intelligentie in de pathologie biedt een andere veelbelovende mogelijkheid om de beoordeling van LVSI te verbeteren.

Dit proefschrift heeft niet kunnen bijdragen aan betere inzichten in de tumorbiologie die ten grondslag ligt aan LVSI. Dat het niet gelukt is om op DNA-niveau specifieke veranderingen vast te stellen die vaker voorkomen bij substantiële LVSI, wil niet zeggen dat deze er niet zijn. De wens om het ontstaan van LVSI te begrijpen motiveert om breder te zoeken met andere technieken, in meer en beter geselecteerde tumoren en in samenwerking met fundamenteel onderlegde experts.

