

Verbetering van de beoordeling van endometriumkanker door de nieuwe techniek van GENomische profilering te combineren met chirurgische beoordeling van extra-uteriene ziekten

Gepubliceerd: 07-05-2025 Laatste bijgewerkt: 16-05-2025

EUGENIE wil de kenniskloof dichten. Omdat tot nu toe het ziektestadium de belangrijkste prognostische factor was, willen we het moleculaire risicoclassificatiesysteem verbeteren door het ziektestadium te integreren in de moleculaire subgroepen. Als...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Metastasen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON57465

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

EUGENIE

Aandoening

- Metastasen

Synoniemen aandoening

kanker van het endometrium

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: UZ Leuven

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Endometrium kanker, genomische profilering, Uterine

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Doelstellingen van de studie:

De primaire doelstelling van de studie is om het verspreidingspatroon van de ziekte voor elke moleculaire groep te onderzoeken. Deze kennis zal chirurgische stadiëringsprocedures op maat maken en de begeleiding van adjuvante behandeling optimaliseren. De secundaire doelstelling is om de associatie tussen ziektestadium en prognose in elke moleculaire subgroep te onderzoeken.

Daarnaast streven we ernaar om het huidige risicoclassificatiesysteem te verbeteren door ziektestadium en moleculaire classificatie te integreren, wat een nauwkeurigere schatting van het risico op recidief of algehele overleving bij EC-patiënten mogelijk maakt.

Tot slot willen we de associatie tussen moleculair subtype en locatie van metastase (lymfeklieren, peritoneum, omentum en/of systemisch) onderzoeken, waarbij we zowel metastase bij diagnose als recidief in overweging nemen.

Primaire doelstelling:

De primaire doelstelling is om de associatie tussen moleculaire classificatie en ziektestadium te bepalen.

Moleculair type bestaat uit vier moleculaire subgroepen (POLE-ultra gemuteerd (POLE), p53 abnormaal (p53abn), mismatch repair deficiënt (MMRd) en niet-specifiek moleculair profiel (NSMP).

Ziektestadium is gebaseerd op het aantal en type van de voorgemetastaseerde ziekte en bevat de volgende niveaus: IA-IB; II A-II B; III A IIIB IIIC; IVA IV B

Het primaire eindpunt is de prevalentie van de ziektestadia bij diagnose in elke moleculaire subgroep.

Secundaire uitkomstmaten

Het secundaire doel is om te evalueren of en hoe het stadium van de ziekte in elk van de moleculaire subgroepen verband houdt met de prognose.

De bestudeerde eindpunten zijn de tijd tot recidief en de algehele overleving.

De tijd tot recidief is de tijd tussen de diagnose en het eerste recidief of overlijden van welke oorzaak dan ook. Patiënten die leven en zonder recidief worden gecensureerd bij hun laatste follow-up.

De algehele overleving is de tijd tussen de diagnose en het overlijden van welke oorzaak dan ook. Patiënten die leven worden gecensureerd bij hun laatste follow-up.

De plaats van recidief wordt bestudeerd als een verkennend eindpunt voor de tijd tot gebeurtenis. Dit eindpunt wordt gedefinieerd als de tijd tussen de diagnose en het eerste recidief, met de plaats van recidief (lymfeklieren, peritoneum, omentum en/of systemisch) als concurrerende gebeurtenissen.

Patiënten zonder recidief worden gecensureerd bij hun laatste follow-up.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Endometriumkanker (EC) is de meest voorkomende gynaecologische maligniteit in ontwikkelde landen. In België krijgen jaarlijks ~1500 patiënten de diagnose EC. De huidige behandeling voor EC omvat een hysterectomie met bilaterale salpingo-oöforectomie. Verdere chirurgische stadiëringsprocedures (lymfadenectomie, peritoneum- en/of omentumbiopsieën) kunnen worden uitgevoerd, kunnen metastasen detecteren en het stadium van de ziekte bepalen. Het type en de omvang van deze chirurgische stadiëring zijn afhankelijk van een preoperatieve risicobeoordeling en sturen adjuvante behandeling (chemo- of radiotherapie). Deze preoperatieve risicobeoordeling op basis van histologie en beeldvorming is echter relatief onnauwkeurig. Deze strategie is om verschillende redenen verre van optimaal. Ten eerste vertoont preoperatieve histologie een hoge intersubjectieve variabiliteit, wat leidt tot een slechte reproduceerbaarheid bij het toekennen van histotype, met name bij tumoren met een hoge graad.(1) Bovendien is de overeenstemming tussen preoperatieve histologie en uiteindelijke histologie slecht, aangezien deze in ongeveer 33% van de gevallen niet overeenkomt, hoogstwaarschijnlijk als gevolg van oppervlakkige bemonstering en tumorheterogeniteit.(2,3) Bovendien zijn preoperatieve beeldvormingsmodaliteiten duur, tijdrovend, gehinderd door niet-perfecte nauwkeurigheden, vereisen ze gespecialiseerde expertise of vertonen ze beperkingen in reproduceerbaarheid en beschikbaarheid.(4) Als gevolg hiervan leidt dit tot een onjuiste risicoschatting van metastasen bij diagnose bij EC-patiënten. Met name het risico op metastasering bij patiënten met een laag en gemiddeld risico (80% van de EC-patiënten) wordt onderschat, aangezien 10-15% van deze patiënten een recidiverende ziekte ontwikkelt.(5-8) Bovendien presenteren niet alle patiënten met een gemiddeld tot hoog en hoog risico zich met metastasen bij diagnose, en ~50% van deze patiënten krijgt geen recidief. De suboptimale risicoschatting van metastasen bij diagnose resulteert in een belangrijke over- en onderbehandeling van patiënten (2, 3) en onnauwkeurige klinische onderzoeken.(9,10) Er is dus een dringende behoefte om risicostratificatiestrategieën te ontwikkelen die de aanwezigheid en lokalisatie van metastasen bij EC-patiënten beter voorspellen, en daarom chirurgische stadiëringsprocedures efficiënter afstemmen.

In 2013 ontwikkelde het Cancer Genome Atlas (TCGA) Research Network een nieuw moleculair gestuurd classificatiesysteem, dat EC-tumoren verdeelt in vier moleculaire subgroepen (POLE-ultra gemuteerd (POLE), p53 abnormaal (p53abn), mismatch repair deficiënt (MMRd) en niet-specifiek moleculair profiel (NSMP). De moleculaire classificatie heeft aangetoond histologische subtypering en gradering te overtreffen om de prognose efficiënter te voorspellen en heeft het potentieel om een **paradigmaverschuiving te vertegenwoordigen in het beheer van EC-patiënten.(11)

De relatie tussen de vier moleculaire subgroepen en het risico op

tumorverspreiding buiten de baarmoeder bij diagnose is echter tot nu toe onvoldoende onderzocht. Er is gesteld dat de toekomst moleculair is en dat chirurgische stadiëring minder relevant zal zijn. Als gevolg hiervan wordt de nieuwe classificatie snel opgenomen en wordt het gebruik van stadiëringschirurgie om de aanwezigheid van metastasen te beoordelen, afgeraden. Dit is onbegrijpelijk, aangezien de aanwezigheid en lokalisatie van metastasen (ziekestadium) tot nu toe de belangrijkste voorspeller van prognose, en de impact ervan op elk van de vier risicosubgroepen is tot nu toe niet bekend.

Wij geloven dat de toekomst ligt in het integreren van morfologische en moleculaire bevindingen, dus de preoperatieve diagnose zal ook nauwkeurige chirurgische besluitvorming ondersteunen. Als de nieuwe moleculaire classificatie volledig wordt geïmplementeerd zonder het belang van het ziekestadium bij diagnose in elk van de moleculaire subgroepen te kennen, zal het extreem moeilijk, zo niet onmogelijk, zijn om dit in de toekomst te onderzoeken. Door de traditionele classificatie (gebaseerd op histotype en stadium) te vervangen door alleen de moleculaire classificatie, zullen we belangrijke informatie verliezen en stellen we daarom voor om stadium en moleculaire classificatie te integreren.

Doel van het onderzoek

EUGENIE wil de kenniskloof dichten. Omdat tot nu toe het ziekestadium de belangrijkste prognostische factor was, willen we het moleculaire risicoclassificatiesysteem verbeteren door het ziekestadium te integreren in de moleculaire subgroepen. Als eerste stap verzamelen we prospectief de unieke gegevens van een groot cohort EC-patiënten die allemaal volledig gestadieerd zijn. Vervolgens evalueren we of het ziekestadium geassocieerd is met het moleculaire type. Dit bepaalt de geïndiceerde chirurgische procedure in elke subgroep. Ten tweede beoordelen we hoe de informatie over het stadium in combinatie met het moleculaire type zich verhoudt tot de prognose. Deze gegevens informeren ons over de noodzaak van adjuvante behandeling voor elke combinatie van stadium en moleculaire subgroep. De resultaten van het project zullen uiteindelijk leiden tot een geïntegreerd, gepersonaliseerd management van alle EC-patiënten.

Onderzoeksopzet

EUGENIE is een prospectieve multicenterstudie met 1.000 EC-patiënten. Patiënten worden opgenomen gedurende de eerste vier jaar van de studie en de follow-up duurt twee tot zes jaar. Patiënten met FIGO-stadium I-IV EC worden opgenomen. Er wordt een chirurgische stadiëringsprocedure uitgevoerd, waaronder een hysterectomie met bilaterale salpingo-oophorectomie (BSO) en beoordeling van lymfeklier- en peritoneale/omentale metastasen. De moleculaire classificatie wordt bepaald op basis van het tumormonster. Adjuvante behandeling wordt voorgesteld op basis van patiëntkenmerken, pathologie en stadium, volgens

Europese richtlijnen en lokale praktijk. Follow-up is zoals in de routinepraktijk en wordt ten minste twee jaar na de behandeling gedocumenteerd. Het primaire doel is om de associatie te bepalen tussen moleculaire classificatie en het ziektestadium. Het secundaire doel is de associatie tussen het ziektestadium in elk van de moleculaire subgroepen en de prognose.

Inschatting van belasting en risico

De omvang van de last en het risico die gepaard gaan met deelname zijn minimaal.

Er is een dringende behoefte aan het ontwikkelen van risicostratificatiestrategieën die de aanwezigheid en lokalisatie van metastasen bij EC-patiënten beter voorspellen en daarom chirurgische stadiëringsprocedures efficiënter kunnen afstemmen.

Contactpersonen

Publiek

UZ Leuven

Herestraat 49
Leuven 3000
BE

Wetenschappelijk

UZ Leuven

Herestraat 49
Leuven 3000
BE

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)

1. Voorafgaand aan eventuele screeningprocedures is vrijwillige schriftelijke geïnformeerde toestemming van de deelnemer of zijn wettelijke vertegenwoordiger verkregen
2. Vrouwen $\geq$ 18 jaar
3. Eerste diagnose van EC, alle ziektestadia en alle histotypes

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Deelnemer heeft een voorgeschiedenis van bekken- of para-aorta lymfeklierdissectie of -monsterring, eerdere bekken- (en/of para-aorta) radiotherapie, eerdere neoadjuvante chemotherapie
2. Elke aandoening die naar de mening van de onderzoeker de veiligheid van de deelnemer of de naleving van het protocol in gevaar zou kunnen brengen
3. Elke eerdere of gelijktijdige behandeling(en) die de veiligheid van de deelnemer in gevaar zou kunnen brengen of die de integriteit van het onderzoek in gevaar zou brengen

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland

Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	15-12-2024
Aantal proefpersonen:	160
Type:	Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-05-2025
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec

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
ClinicalTrials.gov	NCT06354738
CCMO	NL88029.041.24