

## SYNOPSIS

TITEL	Prävalenz von somatischen und Keimbahnmutationen bei Patientinnen mit primärem oder rezidiertem Endometriumkarzinom (Protokoll-Code: AGO-TR 2)
SPONSOR	AGO Research GmbH, AGO Studiengruppe
KOOPERATION	Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs, Uniklinik Köln, Deutschland
PROJEKTLEITER	Prof. Dr. med. Nikolaus de Gregorio, Heilbronn
INDIKATION	Primäre und rezidierte Endometriumkarzinome
RATIONALE	<p>Zielgerichtete Therapien spielen in der modernen Onkologie eine immer wichtigere Rolle. Weitere Fortschritte bei der Behandlung onkologischer Erkrankungen werden durch die Einbeziehung molekularbiologischer und immunologischer Ansätze in die translationale Forschung erwartet. Dabei ermöglicht die Erstellung von Molekularprofilen, die Identifizierung neuer potentiell arzneimittellwirksamer Aberrationen und therapeutische Ziele. Viele neue und etablierte Wirkstoffe erzielen die beste therapeutische Wirkung bei Patientinnen mit bestimmten genetischen Mutationen. Darüber hinaus können viele dieser Mutationen auch als Prädiktoren und/oder prognostische Faktoren für das Ansprechen auf die Therapie dienen.</p> <p>Neben therapeutischen Aspekten kann die Entdeckung von Keimbahnmutationen wichtige Auswirkungen auf nachfolgende Generationen haben. Durch Präventionsstrategien und/oder prophylaktische Maßnahmen könnten bösartige Erkrankungen, die auf Keimbahnveränderungen zurückzuführen sind, verhindert werden oder zumindest zur Früherkennung entsprechender bösartiger Erkrankungen führen.</p> <p>Mit Ausnahme des Ovarialkarzinoms gibt es für gynäkologische Tumore nur wenige Daten zur Prävalenz von Keimbahn- oder somatischen Genmutationen. Für Deutschland gibt es unseres Wissens nach fast keine Daten.</p> <p>Metastasierende Endometriumkarzinome haben in der Regel eine schlechte Prognose. Für diese heterogene Patientengruppe stehen nur begrenzte systemische Therapieoptionen zur Verfügung und die Ansprechraten sind im Allgemeinen niedrig.</p> <p>Mehrere Studien haben eine vielversprechende Wirkung von Checkpoint-Inhibitoren bei Tumoren mit hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) oder Mismatch-Reparatur-Defizit (dMMR) gezeigt. Unabhängig von der histologischen Tumorart (1).</p>

	<p>Man geht davon aus, dass die Rate der nachgewiesenen MSI bei Endometriumkrebs bis zu 40% beträgt.</p> <p>Ziel dieser prospektiven, translationalen Studie ist es, die Prävalenz verschiedener Keimbahn- und somatischer Genmutationen bei Patientinnen mit primärem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom zu untersuchen.</p> <p>Darüber hinaus, sollten die genetischen und Tumor-molekularen Ergebnisse mit relevanten klinischen Daten, Patienten- und Tumormerkmalen sowie Therapien und Krankheitsverläufen korreliert werden, um weitere potentiell prädiktive und prognostische Faktoren zu ermitteln.</p>
STUDIENDESIGN	National, multizentrisch, nicht-randomisiert, prospektiv, nicht-interventionell
PATIENTENANZAHL	400 Patientinnen (400 Endometriumkarzinome; mind. 200 Karzinome im fortgeschrittenen Stadium (> T1 und/oder N+) oder Rezidivkarzinome und bis zu 200 Patientinnen mit Erkrankung im Frühstadium).
ZIELPOPULATION	Erwachsene Patientinnen mit primärem oder rezidivierendem invasivem Endometriumkarzinom (alle Subtypen), welches innerhalb der letzten 6 Monate diagnostiziert wurde und verfügbarer Tumorprobe.
ENDPUNKTE	<p><b>Primärer Endpunkt:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nachweis von genetischen Keimbahn- und somatischen Mutationen bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom</li> </ul> <p><b>Sekundäre Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DNA- und IHC-Analysen zur Einteilung in Tumorgruppen (p53, POLE, MMR, hohe und niedrige Kopienzahl)</li> <li>• Zusammenhang zwischen genetischen Keimbahn- und somatischen Mutationen, Krebsbehandlung, progressionsfreiem Überleben, Gesamtüberleben sowie der Entwicklung von Sekundärmalignomen</li> <li>• Bewertung der Lebensqualität anhand validierter Fragebögen (EORTC QLQ-30 und dessen Modul EN24)</li> <li>• Familienanamnese von erblichen Krebsyndromen mit Hilfe von Tools für BRCA und HNPCC</li> <li>• Bewertung der PD-1/PD-L1-Tumorexpression</li> <li>• Schätzung der Häufigkeit und prognostische Bedeutung der L1-CAM- und HER-2-Expression bei allen Patientinnen bzw. bei Patientinnen mit seröser Histologie</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Quantifizierung der MLH1-Promotor-Methylierung</li> <li>• Nachweis des HRD-Phänotyps</li> <li>• Beschreibung der genetischen Unterschiede zwischen primären und rezidierten Tumorproben</li> </ul>
EINSCHLUSS KRITERIEN	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Unterschriebene schriftliche Einwilligung nach Aufklärung</li> <li>2. Patientinnen <math>\geq 18</math> Jahre mit primärem oder rezidiertem Endometriumkarzinom (alle Subtypen), die innerhalb der letzten 6 Monate diagnostiziert oder behandelt wurden</li> <li>3. Verfügbare Tumorprobe (Tumorgewebeprobe der Erstdiagnose und/oder des rezidierten Karzinoms falls vorhanden). Bei Erkrankungen im Frühstadium: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Priorität <math>\rightarrow</math> Tumor aus einer Hysterektomie-Probe.</li> </ol> <p>Wenn keine ausreichende Tumorlast vorhanden ist,</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>2. Priorität <math>\rightarrow</math> Tumor aus Dilatation und Küttelage (D&amp;C). Bei Rezidiv-Patientinnen wird eine Tumorprobe vom Zeitpunkt des Rezidivs bevorzugt.</li> </ol> </li> </ol>
AUSSCHLUSS KRITERIEN	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nicht-invasive Karzinome oder Präkanzerosen (eine frühere bösartige Erkrankung ist zulässig)</li> <li>2. Keine Tumorprobe verfügbar</li> <li>3. Fehlende schriftliche Einwilligung</li> <li>4. Jeder medizinische Zustand der eine Zustimmung verhindert</li> <li>5. Nicht-Einwilligung in die Registrierung, Speicherung, keine Bereitschaft zur Aufbewahrung oder Handhabung von persönlichen Informationen, Blut- oder Tumorproben oder fehlende Bereitschaft zur Teilnahme an der Erfassung der Familiengeschichte</li> </ol>
INTERVENTIONELLE UNTERSUCHUNGEN	Keine. Klinische Untersuchungen, Bereitstellung von Tumorproben, Blutproben und Dokumentaion von Patientenmerkmalen und früheren Behandlungsmodalitäten
STUDIENDAUER	<p>Start: Q4 2022</p> <p>Rekrutierung: N=400 konsekutive Patientinnen warden über einen Zeitraum von 9 Monaten in diese Studie aufgenommen.</p> <p>Nachbeobachtung: 36 Monate</p> <p>First-Patien-In bis Last-Patient-Out: Q4 2022 – Q3 2026</p>
VARIABLEN UND ERGEBNISSE	<p>Demographie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Geburtsjahr</li> <li>• Ethnie</li> </ul> <p>Krankheitsmerkmale:</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Datum der ersten Diagnose</li> <li>• Datum des Wiederauftretens (falls zutreffend)</li> <li>• FIGO-Stadium, TNM, Grading, Histologie/Subtyp</li> </ul> <p>Anamnese :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorbestehende Erkrankungen und frühere bösartige Tumore/präkanzeröse Läsionen</li> <li>• Familienanamnese von erblichen Krebsyndromen</li> <li>• Frühere Therapielinien, einschließlich Chirurgie (chirurgischer Zugang (Laparotomie oder minimalinvasiv), einzelne chirurgische Schritte), Strahlentherapie, Chemotherapie, antihormonelle oder zielgerichtete Wirkstoffe, Dosis, Anzahl der Zyklen, Beginn der Therapie, Ende der Therapie, palliative Behandlung</li> </ul> <p>Behandlungsmodalitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktuelle und nachfolgende Behandlungen von Endometriumkrebs</li> <li>• Beispielhafte Beurteilungen: Keimbahn- und somatische Mutationen, von denen erwartet wird, dass sie das Fortschreiten der Krankheit oder die Pathogenese beeinflussen</li> <li>• Immunohistochemie</li> <li>• Ausgang: Progressionsfreies Überleben (Bewertung der Progression, Datum der Progression)</li> <li>• Gesamtüberlebensrate (Datum des Todes)</li> <li>• Auftreten von sekundären Malignomen</li> </ul>
<p>BERECHNUNG DER PATIENTENANZAHL/ STATISTISCHE ANALYSE</p>	<p>Es ist geplant, insgesamt 400 Patienten einzuschließen. Diese Entscheidung beruhte auf Machbarkeit/ Durchführbarkeit. Der primäre Endpunkt, die Prävalenz der verschiedenen Keimbahn- und somatischen Mutationen, wird in Form von Proportionen zusammen mit 95% Konfidenzintervallen angegeben.</p>

**LITERATUR**

1. Ana Oaknin, Anna V Tinker, Lucy Gilbert, et al. Clinical Activity and Safety of the Anti-Programmed Death 1 Monoclonal. *JAMA Oncol.* 2020, doi:10.1001/jamaoncol.2020.4515.