

Synopse

TITEL	Bewertung der präoperativen klinischen und translationalen Auswahlkriterien für die zytoreduktive Chirurgie bei Endometriumkrebs - Eine retrospektive multizentrische Studie mit einem begleitenden translationalen Projekt
STUDIENCODE	AGO-OP.11/ ENGOT-en22/ STREAM-I S urgical T reatment in Advanced and R ecurrent E ndometrial C Ancer M anagement
SPONSOR	AGO Research GmbH, AGO Studiengruppe
KOOPERATION	Pathologisches Institut Ludwig-Maximilians-Universität (LMU)
KOORDINIERENDER PRÜFER	Prof. Dr. med. Fabian Trillsch
INDIKATION	Fortgeschrittenes oder rezidivierendes Endometriumkarzinom
RATIONALE	<p>Das Endometriumkarzinom (EC) ist die häufigste gynäkologische Krebserkrankung in Europa mit einer Inzidenz von etwa 73.000 im Jahr 2020 [1]. In Deutschland wird eine relative 10-Jahres-Überlebensrate von 74% geschätzt [2]. Bei der Erstdiagnose befinden sich ca. 20 % bereits in fortgeschrittenen Stadien (FIGO III-IV) und bis zu 15 % der Patientinnen erleiden einen Rückfall, was die Prognose mit einer geschätzten 5-Jahres-Überlebensrate von nur 17 % erheblich beeinträchtigt [3-5]. Während beim Ovarialkarzinom die zytoreduktive Chirurgie (CRS) als Standardbehandlung bei der Erstdiagnose und im Falle eines Rezidivs gilt, fehlen verlässliche Daten zur CRS bei fortgeschrittenem und rezidivierendem EC, und die Indikation für die CRS basiert weitgehend auf einer Einzelfallentscheidung [6]. Im Allgemeinen können die Gründe für CRS bei Eierstockkrebs auch für fortgeschrittene Eierstockkrebserkrankungen gelten. Residuale Tumorerkrankungen mit Bereichen schlecht vaskularisierter Zellen können für eine systemische Behandlung schwer zugänglich sein, können aber durch CRS entfernt werden. Verbleibendes Tumorgewebe hingegen würde höhere Chemotherapiedosen erfordern und könnte eine Quelle für eine spätere Chemoresistenz sein. Durch die Verkleinerung des Tumors kann das Wirtsimmunsystem aktiviert werden, was bei EC, das häufig als immunogener Krebs beschrieben wird, von besonderer Bedeutung sein könnte [7].</p> <p>Bisher gibt es nur wenige Studien zum CRS bei fortgeschrittenem und rezidiviertem EC. Die meisten retrospektiven Studien, die an einem einzigen Zentrum durchgeführt wurden, zeigten einen Vorteil durch CRS, aber alle Studien hatten nur kleine Patientengruppen und es wurde eine Spanne von 18-75% für eine</p>

	<p>vollständige Zytoreduktion beschrieben, abhängig vom FIGO-Stadium und anderen, meist unbekanntem Faktoren [8-14].</p> <p>Die Schaffung einer soliden Grundlage für die Bewertung der Auswirkungen von CRS bei fortgeschrittenem EC erscheint sehr wichtig, um die Evidenz für Behandlungsentscheidungen in der klinischen Routine zu verbessern. Die Aufstellung von Hypothesen und eines spezifischen Scores auf der Grundlage klinischer Merkmale zur Identifizierung von Patienten, die am ehesten von einem radikalen chirurgischen Ansatz profitieren, könnte eine vielversprechende Perspektive für künftige prospektive Studien zum CRS bei fortgeschrittenem EC sein.</p> <p>Kürzlich wurden neue Untergruppen des Endometriumkarzinoms anhand von molekularen Klassifizierungen auf der Grundlage der The Cancer Genome Atlas (TCGA)-Datenbank erstellt, die zusätzliche prognostische Faktoren liefern und dabei helfen, therapeutische Strategien auf einer translationalen Basis zuzuschneiden [15].</p> <p>Für rezidivierende Erkrankungen wurde gezeigt, dass Patienten mit Tumoren, die eine Mismatch-Repair-Defizienz (dMMR) aufweisen, signifikant von einer Immuntherapie mit PD-1-Inhibitoren profitieren, aber Informationen über die chirurgischen Auswirkungen dieser molekularen Klassifizierung fehlen völlig.</p> <p>Bislang konzentrierten sich die Studien ausschließlich auf Patienten mit messbarer Erkrankung, und alle Patienten mussten zuvor eine platinbasierte Chemotherapie erhalten haben. Nach einer vollständigen Zytoreduktion kommen jedoch auch Patienten für eine postoperative Behandlung in Frage, die eine intraabdominale Verteilung ohne klare Resektionsränder aufweisen. Molekulare Klassifizierungen könnten weitere Informationen und Auswahlkriterien für CRS sowie für die systemische Behandlung nach vollständiger Zytoreduktion liefern, was angesichts der potenziellen Nebenwirkungen beider Behandlungsmodalitäten für die Patienten von Vorteil sein könnte.</p> <p>Daher wird die Rolle des CRS bei fortgeschrittenem und rezidiviertem EC in dieser internationalen multizentrischen, retrospektiven Studie im Rahmen des Europäischen Netzwerks für gynäkologische Onkologie-Studiengruppen (ENGOT) untersucht, die von der Studiengruppe der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) initiiert und geleitet wird. Nach der Weiterentwicklung des Protokolls im Rahmen des Workshops der Gynaecological Cancer Academy (GCA) im Dezember 2022 für eine europäische und zukünftige Perspektive werden europäische Krebszentren, die Patienten mit fortgeschrittenem oder rezidiviertem EC chirurgisch behandeln, ihre Patientendaten einbeziehen, um eine profunde Datenbank für diese spezifische Patientenkohorte zu erstellen. Die retrospektive klinische</p>
--	--

	Datenerfassung wird von einem translationalen Ansatz für Patienten begleitet, bei denen formalinfixiertes, in Paraffin eingebettetes (FFPE) Tumorgewebe verfügbar ist.
STUDIENDESIGN	Europäische, offene, retrospektive, deskriptive, nicht-interventionelle, multizentrische Studie
ZIELGRUPPE	Erwachsene Patientinnen, die sich in europäischen Krebszentren einer zytoreduktiven Operation bei fortgeschrittenem Endometriumkrebs mit peritonealen Metastasen (FIGO IV) oder bei rezidivierendem Endometriumkrebs unterzogen haben
ZIELE	<p>Aufstellung von Hypothesen und spezifischen Auswahlkriterien auf der Grundlage klinischer und/oder translationaler Merkmale zur Identifizierung von Patientinnen, die am ehesten von einer radikalen Zytoreduktion, d. h. einer vollständigen Resektion, profitieren, was als Grundlage für künftige prospektive Studien zur zytoreduktiven Chirurgie bei Endometriumkrebs dienen könnte.</p> <p>Primäres Ziel</p> <ul style="list-style-type: none"> – Identifizierung von klinischen Auswahlkriterien zur Vorhersage einer vollständigen Zytoreduktion bei Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom <p>Sekundäre Ziele</p> <p><u>Klinischer Teil:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Bewertung prognostischer Faktoren, die den Nutzen einer zytoreduktiven Operation bei fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom vorhersagen – Identifizierung von Prognosemarkern für das klinische Ergebnis <p><u>Translationaler Teil:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Bewertung des prädiktiven Werts der molekularen Klassifizierung nach TCGA für das Operationsergebnis bei Endometriumkarzinom – Identifizierung von biologischen und molekularen Expressionsprofilen zur Vorhersage einer vollständigen Zytoreduktion bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom und deren prognostische Bedeutung <p>Explorative Ziele</p> <p>Beschreibung der aktuellen Behandlungspraktiken in den teilnehmenden europäischen Ländern bei fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom</p>
EINSCHLUSSKRITERIEN	<ol style="list-style-type: none"> 1. Die Patientin unterzog sich einer zytoreduktiven Operation (CRS) zwischen 01/2011 und 12/2020 2. Alter der Patientin bei CRS \geq18 Jahre

	<p>3. Eines der folgenden Kriterien muss erfüllt sein:</p> <p>a. Primäre Diagnose eines fortgeschrittenen Endometriumkarzinoms und Peritonealmetastasen (FIGO IV) mit zytoreduktiven Operation</p> <p>ODER</p> <p>b. Diagnose eines rezidivierenden Endometriumkarzinoms mit zytoreduktiver Operation</p> <p><u>Optional, aber für den translationalen Teil dringend empfohlen:</u> Verfügbarkeit von FFPE-Tumormaterial aus zytoreduktiven Chirurgie</p>
AUSSCHLUSSKRITERIEN	<ol style="list-style-type: none"> 1. Patienten mit einer medizinischen Vorgeschichte, die eine radikale zytoreduktive Operation beeinträchtigt 2. Patienten, die ausschließlich zu palliativen Zwecken operiert werden 3. Patienten mit sekundären bösartigen Erkrankungen, die eine abdominal-chirurgische Behandlung erfordern
INTERVENTION UNTERSUCHUNGEN	<p>KEINE.</p> <p>Die Daten werden retrospektiv erhoben.</p> <p>Bereitstellung vorhandener FFPE-Tumorblöcke aus der zytoreduktiven Operation und Dokumentation der Patientencharakteristika und früheren Behandlungsmodalitäten.</p>
STUDIENDAUER	Die Daten- und Stichprobenerhebung für die retrospektiven Fälle wird sich über einen Zeitraum von 18 Monaten erstrecken.
VARIABLEN UND ERGEBNISSE	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Baseline: <ul style="list-style-type: none"> Demografische Daten Krankheitsmerkmale Medizinische Vorgeschichte ▪ Primäre Erkrankung: <ul style="list-style-type: none"> Tumordaten Therapeutische Daten ▪ Rezidivierende Erkrankung: <ul style="list-style-type: none"> Lokalisation Therapeutische Daten ▪ Ergebnis- und Überlebensdaten <ul style="list-style-type: none"> ▪ FFPE-Tumorblöcke aus zytoreduktiver Chirurgie: <ol style="list-style-type: none"> a. pathologische Begutachtung durch Experten und molekulare Klassifizierung b. Erstellung von TMAs c. DNA/RNA-Isolierung für die translationale Forschung <p>Die einzelnen Variablen sind in Kapitel 6.4 aufgeführt.</p>

STATISTISCHE ANALYSE	<p>Primäre Analyse:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Eine multiple logistische Regression der vollständigen Resektion auf klinische, potenziell prädiktive Co-Varianten wird mittels einer schrittweisen Co-Variantenauswahl erstellt. <p>Sekundäre Analysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Multiple logistische Regression der vollständigen Resektion auf klinische und translationale Co-Varianten. ▪ Multiple Cox-Regressionen des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens auf klinische und/oder translationale Co-Varianten.
----------------------	--

Literatur

1. ECIS. European Cancer Information System. Estimates of cancer incidence and mortality in 2020.
2. RKI. Robert-Koch-Institut. Zentrum für Krebsregisterdaten. Cancer in Germany. 2021.
3. Hong JH, Cho HW, Ouh YT et al. Genomic landscape of advanced endometrial cancer analyzed by targeted next-generation sequencing and the cancer genome atlas (TCGA) dataset. J Gynecol Oncol 2022.
4. Huijgens AN, Mertens HJ. Factors predicting recurrent endometrial cancer. Facts Views Vis Obgyn 2013; 5: 179-186.
5. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. CA: A Cancer Journal for Clinicians 2021; 71: 7-33.
6. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. Int J Gynecol Cancer 2021; 31: 12-39.
7. O'Malley DM, Bariani GM, Cassier PA et al. Pembrolizumab in Patients With Microsatellite Instability-High Advanced Endometrial Cancer: Results From the KEYNOTE-158 Study. J Clin Oncol 2022; Jco2101874.
8. Albright BB, Monuszko KA, Kaplan SJ et al. Primary cytoreductive surgery for advanced stage endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. Am J Obstet Gynecol 2021; 225: 237.e231-237.e224.
9. Ayhan A, Taskiran C, Celik C et al. The influence of cytoreductive surgery on survival and morbidity in stage IVB endometrial cancer. Int J Gynecol Cancer 2002; 12: 448-453.
10. Barlin JN, Puri I, Bristow RE. Cytoreductive surgery for advanced or recurrent endometrial cancer: a meta-analysis. Gynecol Oncol 2010; 118: 14-18.
11. Bristow RE, Zerbe MJ, Rosenshein NB et al. Stage IVB endometrial carcinoma: the role of cytoreductive surgery and determinants of survival. Gynecol Oncol 2000; 78: 85-91.
12. Lambrou NC, Gómez-Marín O, Mirhashemi R et al. Optimal surgical cytoreduction in patients with Stage III and Stage IV endometrial carcinoma: a study of morbidity and survival. Gynecol Oncol 2004; 93: 653-658.
13. Rauh-Hain JA, Del Carmen MG. Treatment for advanced and recurrent endometrial carcinoma: combined modalities. Oncologist 2010; 15: 852-861.
14. van Wijk FH, Huikeshoven FJ, Abdulkadir L et al. Stage III and IV endometrial cancer: a 20-year review of patients. Int J Gynecol Cancer 2006; 16: 1648-1655.
15. Cancer Genome Atlas Research N, Kandoth C, Schultz N et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. Nature 2013; 497: 67-73.