

Herkennen van patiënten met (risico op) endometriumcarcinoom; de rol van vetverdeling en inflammatie bij ontstaan van endometriumcarcinoom, een studie met focus op preventie en predictie

Gepubliceerd: 20-07-2021 Laatste bijgewerkt: 04-04-2024

Wij verwachten dat het BMI en het type vetverdeling in belangrijke mate van invloed zijn op de verandering in hormoonspiegels, vet metabolisme en systemische inflammatie spiegels na bilaterale salpingo-oophorectomie. Hierbij zal naar verwachting bij...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Voortplantingsorgaanneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd, vrouwelijk
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON52042

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ENDOCRINE (ENDOmetriuum Carcinoom pReventie eN prEdictie)

Aandoening

- Voortplantingsorgaanneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd, vrouwelijk

Synoniemen aandoening

baarmoederkanker, Baarmoederslijmvlieskanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: endometriumcarcinoom, inflammatie, preventie, vetverdeling

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Hormoonspiegels en inflammatie markers na BSO afhankelijk van BMI

Secundaire uitkomstmaten

Effect van vetverdeling op hormoonspiegels en inflammatie markers

Effect van BSO op klachten van patiënte (afhankelijk van BMI)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Endometriumcarcinoom is in de de rijkere landen de meest voorkomende maligniteit bij vrouwen. De incidentie van het endometriumcarcinoom neemt toe, dit onder invloed van toenemende levensverwachting en toenemende obesitas. Van alle maligniteiten is het endometriumcarcinoom het sterkst positief gecorreleerd aan een body mass indec (BMI), en is er bij iedere toename van 5 BMI-eenheden 50% meer risico op het ontwikkelen hiervan. De onderliggende mechanismen tussen obesitas en kanker zijn complex. Voor het endometriumcarcinoom speelt langdurige oestrogeenstimulatie een reeds lang gekende rol door onder meer verhoogde aromatase activiteit in het perifere vet. Daarnaast blijkt obesitas-gerelateerde inflammatie en insuline resistentie van belang. Dit laatste is mogelijk ook een verklaring dat niet enkel het endometrioide (traditioneel beschouwd als oestrogeen gevoelige) subtype, maar ook de niet-endometrioide subtyen van het endometriumcarcinoom een verhoogde incidentie tonen bij gewichtstoename. Deze obesitas gerelateerde inflammatie speelt ook een rol bij het ontstaan van andere ziekten, zoals hart- en vaatziekten en type 2 diabetes.

Door de toenemende obesitas wereldwijd en in de rijkere landen in het bijzonder, is de verwachting dat de incidentie van het endometriumcarcinoom

sterk zal blijven stijgen, ook bij premenopauzale vrouwen. De meeste vrouwen met endometriumcarcinoom hebben een gunstige prognose doordat de ziekte in een vroeg stadium tot klachten leidt van abnormaal bloedverlies. Echter, endometriumcarcinoom dient zeker bij de groep obese vrouwen ook gezien te worden als een uiting van 'unhealthy patient environment', en gaat gepaard met co-morbiditeiten zoals diabetes en hypertensie. Dit wordt verklaard door overlap in onderliggende mechanismen zoals de bovengenoemde inflammatie. De onvoldoende door oestrogenen verklaarde stijging van de niet-endometrioiden endometriumcarcinomen, die worden gekenmerkt, door slechtere prognose, illustreert het kennis hiaat over de relatie van obesitas en endometriumcarcinoom.

Obesitas wordt vaak uitgedrukt in BMI (WHO), een makkelijk toepasbare, maar grove, indicator welke geen recht doet aan de complexiteit van overgewicht en gewichtsverdeling (appel/peer figuur) en de verdeling tussen subcutaan en visceraal vet. Internationaal wordt het belang van vetverdeling binnen ontstaan van het endometriumcarcinoom onderzoek meer herkend, zoals ook onderzoek van de beide aanvragers, waarin BMI en vetverdeling op CT gecorreleerd lijken aan hormonale spiegels en tumor inflammatie als ook tumor pathway activatie. Maar ongeacht de mate van beoordelen van het overgewicht is er overeenstemming in de literatuur betreffende de sterke, positieve relatie tussen BMI en incidentie endometriumcarcinoom.

Het vetweefsel is een zeer complex orgaan dat hormonen zoals adiponectine en leptine produceert, maar ook steroïden die invloed hebben op het ontstaan en verloop van endometriumcarcinoom. Het visceraal vet is metabool actiever, en daardoor mogelijk prognostisch slechter dan subcutaan vetophopen, terwijl het subcutaan vet belangrijker lijkt voor oestrogeenproductie bij vrouwen met een normaal BMI. Echter, na de menopauze is het perifere vetweefsel de belangrijkste producent door de aanwezigheid van aromatase, een enzym dat androgenen omzet in oestrogenen. Tenslotte reguleert de uterus zelf ook deels zijn lokale oestrogeen metabolisme (intracrinologie), bestaande uit een complex mechanisme van en interactie tussen multiple enzymen, welke bij het endometriumcarcinoom een belangrijke rol speelt. Deze expertise is specifiek binnen het MUMC+ ruim aanwezig getuige klinisch en preklinisch onderzoek.

In het licht van de verschillen in het type vet (visceraal versus subcutaan), lijkt de verschuiving naar een relatieve toename van centrale adipositas (visceraal vet) door de menopauzale transitie van belang.

De primaire behandeling van het endometriumcarcinoom bestaat uit hysterectomie met verwijdering van de ovaria (bilaterale salpingo-oophorectomie, BSO). Verwijdering van de ovaria heeft een tweeledig doel; 1. Het is onderdeel van de stadiering van het endometriumcarcinoom. Het leidt tot vermindering van de resterende oestrogeen en androgeen productie en daarmee verlagen van de kans op recidief.

De impact van BMI en vetverdeling (subcutaan versus visceraal) op hormoonspiegels, metabolisme en inflammatie bij ontstaan en progressie van endometriumcarcinoom is echter niet duidelijk, maar wel direct relevant voor

beter begrip en behandeling van het endometriumcarcinoom bij obese patienten. De routine operatieve behandeling van het endometriumcarcinoom, waarbij men, naast toegang tot de tumor, direct toegang heeft tot zowel het subcutane als viscerale vetweefsel, geeft echter mogelijkheid deze belangrijke relaties te onderzoeken.

Doel van het onderzoek

Wij verwachten dat het BMI en het type vetverdeling in belangrijke mate van invloed zijn op de verandering in hormoonspiegels, vet metabolisme en systemische inflammatie spiegels na bilaterale salpingo-oophorectomie. Hierbij zal naar verwachting bij de patienten met endometriumcarcinoom de systemische inflammatie hoger zijn dan bij controles en er in verhouding meer visceraal dan subcutaan vet aanwezig zijn. Tevens is de verwachting dat bso bij obese patienten slechts leidt tot een relatief kleine afname in oestrogeenspiegels.

De resultaten helpen allereerst om de impact van inflammatie en obesitas op endometriumcarcinoom beter te begrijpen. Dit is een groot kennishiaat en gezien de enorme stijging van obesitas zeer relevant voor de toekomst. Deze kennis kan bijdragen aan de besluitvorming tav de routinematige verwijdering van de ovaria bij obese vrouwen met endometriumcarcinoom en geeft daardoor mogelijkheden tot innovatie binnen de behandeling van het endometriumcarcinoom. Daarnaast kunnen deze inzichten een betere risicostratificatie van obese vrouwen met abnormaal vaginaal bloedverlies faciliteren. Voor deze groep kunnen dan gericht preventieve maatregelen geadviseerd worden zoals gewichtsreductie en bevorderen van fysieke activiteit. Juist omdat er grote overlap is met de onderliggende mechanismen van obesitas en obesitas-gerelateerde inflammatie met hart en vaatziekten en diabetes type 2, kan deze kennis breder worden ingezet.

Onderzoeksopzet

Dit is een prospectief observationele studie (pilot)

Inclusiecriteria

-CASES (n=80): Proefpersonen met endometriumcarcinoom en endometrium hyperplasie met atypie die een hysterectomie ondergaan inclusief BSO Bij inclusie zal worden gestratificeerd naar BMI en menopauzale status.

- pre- en perimenopauzaal BMI ≥ 32 (n=20)
- pre- en perimenopauzaal BMI 18-25 (n=20)
- postmenopauzaal BMI ≥ 32 (n=20)
- postmenopauzaal BMI 18-25 (n=20)

CONTROLES (n=80): Proefpersonen die om niet oncologische redenen bilaterale salpingo-oophorectomie (BSO) ondergaan. Hiervoor zullen patiënten worden benaderd die een proeflaparotomie ondergaan waarbij de ovaria verwijderd

worden, en uiteindelijk een benigne diagnose hebben. Leeftijd >40 jaar ivm matchbaarheid met cases.

- pre- en perimenopauzaal BMI ≥ 32 (n=20)
- pre- en perimenopauzaal BMI < 25 (n=20)
- postmenopauzaal BMI ≥ 32 (n=20)
- postmenopauzaal BMI < 25 (n=20)

Exclusie criteria:

Andere maligniteit <5 jaar voorafgaand aan inclusie, met uitzondering van basaalcelcarcinoom

Gebruik van hormonale therapie <12 maanden

Onvoldoende begrip van de Nederlandse taal

Proefpersonen die geen CT mogen ondergaan

Studie activiteiten

Preoperatief

- Bloedafname voor oestrogeen spiegels en systemische inflammatiemarkers
- CT voor vetsegmentatie
- Taille/heupomtrek en bmi
- Vragenlijst tav comorbiditeit, fysieke activiteiten niveau, en aanwezigheid van menopauzale klachten
- indien nog herkenbare cyclus aanwezig: cyclusedag uitvragen.

Peroperatief

Verzamelen van vetweefsel subcutaan, omentum en darm epiploica + tumor

Postoperatief (6 weken)

Verzamelen klinische data betreffende tumor (subtype, stadium en behandeling)

- Oestrogeenspiegels, systemische inflammatiemarkers
- Vragenlijst naar (veranderingen in) menopauzale klachten (opvliegers)
- Follow up voor oncologische uitkomstmaten gedurende drie jaar

Analyses:

De analyses zijn gericht op vergelijken van de serum oestrogeenspiegels en inflammatiemarkers VOOR en NA verwijdering van de ovaria en waarbij de verschillende groepen worden vergeleken:

- Pre-/perimenopauzaal en postmenopauzaal
- BMI 18-25 en ≥ 32
- Endometriumcarcinoompatienten en controles

Karakteriseren van de systemische oestrogenen (middels multiplex systeem steroid analyse) en systemische inflammatiemarkers en cytokines (C-reactief proteïne (CRP), interleukine 1 beta (IL1 β), interleukine 6 (IL6), tumor necrosis factor alpha (TNF α), insuline-lijkend groeifactor 1(IGF1) vóór en na operatie. Daarnaast wordt spijs serum opgeslagen voor evt verdere analyses.

Analyseren van het vet en vetmetabolisme op de diverse gestandaardiseerde vet lokalisaties dmv begrensd paneel aan celtypen en adipokines die in de literatuur van belang zijn gebleken voor inflammatie en hormoonproductie

(macrofagen, T cellen: TNF- α , IL-6, and IL-1 β , oestron, aromatase, adiponectine, resistine, leptine).

Correleren van de uitkomsten aan de diverse typen vetverdeling (visceraal en subcutaan) zoals gevisualiseerd op CT. Hierbij wordt tevens heup taille omtrek en body image (appel/peerfiguur) meegenomen.

Inschatting van belasting en risico

De belasting en de risico's voor de proefpersonen zijn minimaal.

Extra ziekenhuisbezoek: Nee.

Extra invasieve procedures (inclusief venapunctie): Ja, eenmaal extra venapunctie ten tijde van nacontrole

Biologisch materiaal afname:

- bloed: Tegelijk met routine venapunctie en tijdens nacontrole.
 - Weefsel: Tijdens routine operatie:
 - Tumor/metastasen: restmateriaal.
 - Subcutane vetbiopt: wordt bereikt bij openen buik: biopt zonder risico.
 - vetschort biopt: Routine bij agressieve subtypes; niet-agressieve subtypes: afname biopt. risico: klein: minimaal bloedverlies
 - Het darm-vet biopt: geen routine handeling bij het baarmoederslijmvliescarcinoom: met nadruk geen biopt van de darm zelf.
- Risico's: 1. klein: bloedverlies; 2. minimaal/verwaarloosbaar: darmschade (nb is er geen vetrijke plek, wordt geen biopt genomen).

Contactpersonen

Publiek

Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

P. Debyelaan 25
Maastricht 6229 HX
NL

Wetenschappelijk

Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

P. Debyelaan 25
Maastricht 6229 HX
NL

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)

Cases: Proefpersonen met endometriumcarcinoom/hyperplasie met atypie die een hysterectomie met bilaterale salpingo-oophorectomie ondergaan

Controles: Proefpersonen die bilaterale salpingo-oophorectomie ondergaan en geen maligniteit hebben en ouder zijn dan 40 jaar

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Andere maligniteit <5 jaar voorafgaand aan inclusie, met uitzondering van basaalcelcarcinoom

Gebruik van hormonale therapie <12 maanden

Onvoldoende begrip van de Nederlandse taal

Proefpersonen die geen CT mogen ondergaan

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Onderzoeksmodel: Anders

Toewijzing: Niet-gerandomiseerd

Blindering:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	08-11-2021
Aantal proefpersonen:	160
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-07-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

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

CCMO

Ander register

ID

NL76255.068.21

NL9622