

Een Endometriale Elegie

PhD dr. Ruben Heremans, gynaecoloog

Probleemstelling

Endometriumkanker (EK) treft jaarlijks 382 000 vrouwen wereldwijd en is daarbij de derde doodsoorzaak bij vrouwen in de geïndustrialiseerde wereld. De incidentie stijgt gestaag en zal dit allicht blijven doen in de komende decennia, waardoor een toenemende hoeveelheid vrouwen blootgesteld zal worden aan ziekte- en therapiegerelateerde risico's.

De meeste endometriumkankers worden vroegtijdig gediagnosticeerd omdat ze gepaard gaan met abnormaal uterien bloedverlies (AUB). Deze vroegtijdige bevinding is erg sensitief, maar weinig specifiek. De huidige literatuur spreekt zich onvoldoende uit over de impact van intensiteit, duur en frequentie van AUB ten aanzien van het risico op EK.

Onderzoeksstelling

In dit proefschrift onderzochten we welke (andere) symptomen onderliggende maligniteit doen vermoeden. Uit een literatuurnazicht bleek

immers dat er momenteel weinig kennis is over mogelijke diagnostische symptomen. Verder onderzoek is nodig om de waarde van verschillende symptomen te beoordelen om EK in of uit te sluiten. Anderzijds bestaat het risico dat de impact van individuele antropometrische of levensstijlfactoren tot op heden overschat werd. Er is nood aan een correcte verwijfsstrategie voor een tijdige diagnose en correcte benadering.

Aanpak

In dit proefschrift ontwikkelen we een model dat de risicofactoren blootlegt bij vrouwen met AUB. We bekeken verschillende clinico-anamnestiche variabelen en vonden dat leeftijd, BMI en pariteit volstaan om een goede risicoschatting te maken. Andere klinische informatie bood slechts een geringe meerwaarde. In een volgende stap kan het endometrium beoordeeld worden met behulp van transvaginale echografie met color/power Doppler beeldvorming.

De diagnostische accuraatheid kan in sommige gevallen geoptimaliseerd worden door vocht in te brengen in de baarmoederholte. Vocht ageert als anechoogeen contrast en duwt het langsliggende endometrium opzij.

Bij deze procedure kunnen er endometriumcellen afschilferen en doorheen de eileiders intra-abdominaal terechtkomen. We voerden een in vitro gerandomiseerd onderzoek uit om gel hierin te vergelijken met water. We stelden vast dat gel geassocieerd is met een geringere transtubaire flow en daarom een veiliger eerstelijnsalternatief is voor echografie met waterinstillatie of hysteroscopie.

We maakten gebruik van de Internationale Endometriale Tumor Analysegroep (IETA) richtlijnen om de endometriale bevindingen van vrouwen met en zonder AUB te beschrijven. Met behulp van deze variabelen valideerden we het voorgaande en genereerden nieuwe predictiemodellen die de klinische praxis kunnen ondersteunen. We stelden vast dat deze modellen de diagnostische capaciteit bij deze vrouwen aanzienlijk verhoogde. Bij patiënten met histologische bevestiging van EK, hebben studies reeds meerdere echopatronen in verband gebracht met EK met verschillende histologische graad, invasiepatroon en ziektestadium.

Met behulp van de echografische patronen en de biopsieresultaten, kan het risico op lymfeklier aantasting ingeschat worden. De lymfeklier aantasting beïnvloedt zowel de chirurgische planning, als ziekteherstel, -progressie, en ziektegerelateerde overleving.

Met behulp van de opvolgdata van een observationeel cohort, wendden we vervolgens een combinatie aan van demografische, echografische en histologische factoren om het risico op ziekteherstel of overlijden ten gevolge van endometriumkanker te voorspellen.

Onze modellen stelden ons in staat correct te voorspellen welke vrouwen een hogere ziektelast torsen. Om beter te begrijpen hoe deze hoogrisicopopulatie zich verhoudt tot deze met gunstiger ziekteverloop, is het belangrijk te weten welke factoren het ziekteproces bepalen.

Ondanks uitgebreid onderzoek met betrekking tot de pathogenese van EK, blijven cellulaire en moleculaire mechanismen grotendeels onderbelicht, en is de therapeutische efficiëntie

“

"Endometriumkanker treft jaarlijks 382.000 vrouwen wereldwijd en is daarmee de derde doodsoorzaak bij vrouwen in de geïndustrialiseerde wereld. Er is nood aan een correcte, tijdige verwijfsstrategie en diagnose."

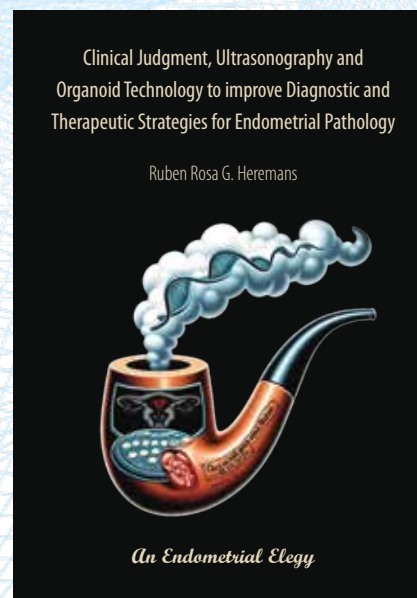
Dr. Ruben Heremans,
gynaecoloog



alsook het overlevingspercentage (al zeker voor patiënten in een gevorderd ziektestadium) niet substantieel gestegen over het afgelopen decennium. Dit is voornamelijk te wijten aan een gebrek aan betrouwbare preklinische modellen. De huidige modellen (zoals kankercellijnen en xenotransplantaten) bootsen de ziekte niet waarheidsgetrouw na of ze bestrijken niet het volledige spectrum van EK. Een nieuw, veelbelovend en krachtig in vitro model voor het bestuderen van humane ziekten, is organoïdtechnologie.

Organoïden zijn drie-dimensionele zelfvormende in vitro reconstructies van gezonde of zieke organen. Deze groeien verder uit (kanker)stamcellen onder specifieke Wntless/int (WNT)-activerende cultuurcondities. We ontwikkelden en karakteriseerden een organoïdmodel voor het bestuderen van poliepen, hyperplasie en kanker van het endometrium. De organoïden leken erg op het oorspronkelijke, gezonde of zieke orgaan (zowel qua histologie, cellulaire samenstelling, genomisch en transcriptomisch). Ze konden gedurende lange tijd in cultuur gehouden en gecryopreserveerd

worden zonder verlies aan fenotype- of genotypische eigenschappen. Door deze aan te wenden als platform voor medicatieonderzoek, zagen we dat ze een vergelijkbare gevoeligheid vertoonden als in vivo. We konden een organoïdbiobank samenstellen die verdere studies kan aanvoeren en die kan dienen als waardevol platform voor het testen van nieuwe medicatie of biomarkers. ■



Titel:

Klinisch Oordeel, Echografie en Organoidtechnologie ter verbetering van Diagnostische en Therapeutische Strategieën ten aanzien van Endometriumpathologie - Een Endometriale Elegie

Datum presentatie

en universiteit:

18.03.2024 KU Leuven

(Co)promotoren:

Promotor: Prof. dr. Thierry Van den Bosch, MD PhD

Co-Promotor: Prof. dr. Dirk Timmerman, MD PhD

Co-Promotor: Prof. dr. Hugo Vankelecom, MPharm PhD