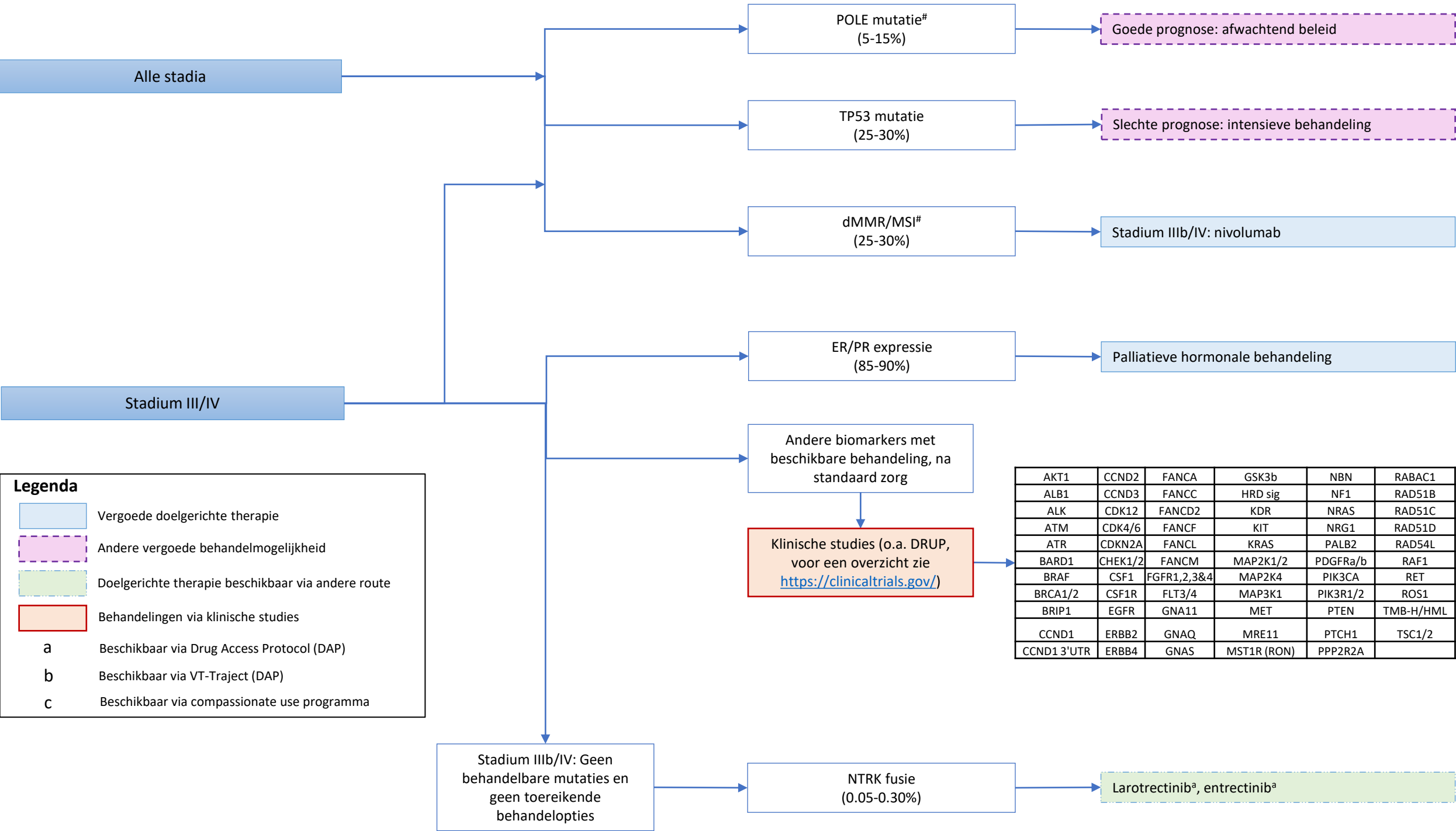


Disclaimer: Op basis van deze slide kunnen geen rechten worden ontleend aan de inzetbaarheid en vergoeding van getoonde middelen.

Diagnostische moleculaire bepalingen die worden verricht in het kader van het stellen van de diagnose zijn buiten beschouwing gelaten.

Endometriumcarcinoom

Voor eventuele verwijzing naar klinische geneticus op basis van moleculaire analyse zie [Leidraad voor verwijzing na DNA-onderzoek in \(tumor\)weefsel | Arts en Genetica](#)
Advies voor verwijzing (mogelijk in combinatie met aanvullend criterium)



Voor referenties en extra informatie zie het begeleidend document van de lijsten Minimaal Klinisch Noodzakelijke Targets (MKNT).

De meest recente versie is te vinden op <https://www.nvmo.org/zorg/moleculaire-diagnostiek/>

Endometriumcarcinoom

In Nederland krijgen jaarlijks ongeveer 2,000 patiënten de diagnose endometriumcarcinoom. Hiervan heeft ongeveer 80% een endometrioïd histologische type en 10% stadium IV ziekte (n=200) (1).

Richtlijnen met betrekking tot moleculaire diagnostiek

De Nederlandse richtlijn uit 2021 benoemt binnen endometriumcarcinoom geen moleculaire diagnostiek. Er wordt wel aanbevolen om bij een recidief endometriumcarcinoom, voor start van hormonale therapie, de Progesteron receptor/Estrogeen receptor (PR/ER) status te bepalen om de respons op hormonale behandeling beter te kunnen inschatten (2). In de richtlijn erfelijke darmkanker wordt aanbevolen alle endometriumcarcinomen onder de 70 jaar te testen op Mismatch Repair (MMR)/MSI als screening voor Lynch syndroom. Alle patiënten met Mismatch Repair deficiëntie (dMMR) danwel MSI-High onder de 70 moeten worden verwezen naar de klinisch geneticus, tenzij hypermethylering van de MLH1-promoter is aangetoond (3). ESMO raadt aan om bij endometriumcarcinoom, onafhankelijk van het stadium, te testen voor *POLE*- en *TP53*-mutaties, evenals MSI status (4). Op basis van de uitkomsten hiervan kunnen patiënten worden onderverdeeld in vier subgroepen: *POLE*-gemuteerd, MSI-High, *TP53*-gemuteerd of geen van deze afwijkingen. Op basis hiervan dient de therapie te worden aangepast.

Vergoede zorg en bijbehorende biomarkers

MSI-High of dMMR (incidentie is afhankelijk van het histologische type, met een incidentie van 40% in endometrioïde tumoren, 2% in sereuze tumoren (5) en een algemene incidentie van 25-30% (6)):

1. Behandeling van lokaal gevorderde of gemetastaseerde tumoren met MSI-High of dMMR die hebben gefaald op standaardbehandelingen: nivolumab is tumor-agnostisch verkrijgbaar (7).

Progesteron receptor/Estrogeen receptor (PR/ER) expressie, immunohistochemisch (85-90% (8)):

1. Behandeling van graad III/IV gerecidiveerd endometriumcarcinoom, zeker bij PR/ER-positieve tumoren: palliatieve hormonale behandeling met bijvoorbeeld megestrol-acetaat of tamoxifen (2).

Overige biomarkers met behandelconsequenties

POLE-mutatie (incidentie afhankelijk van het histologische type, met een incidentie van 8.5% in het endometrioïd subtype en 1% in andere subtypes (9)):

1. Tumoren met een *POLE* mutatie hebben een goede prognose waardoor een afwachtend beleid gevoerd kan worden, dit geldt voor alle stadia tumoren (4).

TP53/P53 mutatie (incidentie is afhankelijk van het histologische type, met een incidentie van 11% in endometrioïd en 90% in sereus endometriumcarcinoom (5)):

1. Tumoren met een *TP53* mutatie hebben een slechte prognose waarbij een intensief beleid gevoerd kan worden, dit geldt voor alle stadia tumoren (4).

Beschikbare zorg en bijbehorende biomarkers (niet vergoed via basispakket)

NTRK1/2/3 fusies (incidentie van 0.05% tot 0.30% (10), (11)):

1. Behandeling van lokaal gevorderde of gemetastaseerde tumoren met een *NTRK1/2/3* fusie zonder andere toereikende behandelopties: larotrectinib (12) en entrectinib (13) zijn tumor-agnostisch beschikbaar in het VT-Traject (binnen DAP (14)).

Disclaimer: Op basis van deze tekst kunnen geen rechten worden ontleend aan de inzetbaarheid en vergoeding van getoonde middelen, hiervoor verwijzen we naar de G-standaard.

Binnenkort verwachte biomarkers en doelgerichte geneesmiddelen met bijbehorende biomarkers: enkele voorbeelden

MSI-High of dMMR (incidentie is afhankelijk van het histologische type, met een incidentie van 40% in endometriïde tumoren, 2% in sereuze tumoren (5) en een algemene incidentie van 25-30% (6)):

1. Monotherapie dostarlimab is door de EMA voorwaardelijk goedgekeurd voor behandeling van gerecidiveerd of gevorderd endometriumcarcinoom met dMMR dan wel MSI-High.
2. Een recente studie laat zien dat dostarlimab in combinatie met carboplatin en paclitaxel meerwaarde heeft in vergelijking met placebo bij stadium III, IV of recidiverend endometriumcarcinoom met dMMR ofwel MSI-High (15).
3. Een recente studie laat zien dat pembrolizumab in combinatie met carboplatin en paclitaxel meerwaarde heeft in vergelijking met placebo in patiënten met stadium III, IV of recidiverend endometriumcarcinoom, zowel in de dMMR/MSI-High als in de pMMR populatie (16).

ERBB2/HER2 amplificatie (17-33% (4)):

1. Een recente studie laat zien dat het toevoegen van trastuzumab aan carboplatin-paclitaxel meerwaarde heeft bij patiënten met een HER2 geamplificeerd sereus endometriumcarcinoom (17).

Bibliografie:

1. IKNL. Endometriumcarcinoom in Nederland 2012-2016 [Internet]. 2018. Available from: https://iknl.nl/getmedia/bf8029a0-6fad-4ae9-bb77-84072a06bc32/rapport_endometrium_2012-2016.pdf
2. NVOG. Endometriumcarcinoom Nederlandse richtlijn [Internet]. 2021. Available from: https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/endometriumcarcinoom/startpagina_-_endometriumcarcinoom.html
3. IKNL. Erfelijke darmkanker Nederlandse richtlijn. 2015.
4. Oaknin A, Bosse TJ, Creutzberg CL, Giordelli G, Harter P, Joly F, et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022 Sep;33(9):860–77.
5. The Cancer Genome Atlas Research Network, Levine DA. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature*. 2013 May 2;497(7447):67–73.
6. Bonneville R, Krook MA, Kautto EA, Miya J, Wing MR, Chen HZ, et al. Landscape of Microsatellite Instability Across 39 Cancer Types. *JCO Precis Oncol*. 2017 Nov;(1):1–15.
7. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch rapport nivolumab (Opdivo®) bij de behandeling van dMMR/MSI solide tumoren na standaardbehandeling [Internet]. 2022. Available from: <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/standpunten/2022/06/23/standpunt-nivolumab-opdivo-bij-dmmr--of-msi-tumoren>
8. Paleari L, Pesce S, Rutigliani M, Greppi M, Obino V, Gorlero F, et al. New Insights into Endometrial Cancer. *Cancers*. 2021 Mar 24;13(7):1496.
9. Jumaah AS, Al-Haddad HS, McAllister KA, Yasseen AA. The clinicopathology and survival characteristics of patients with POLE proofreading mutations in endometrial carcinoma: A systematic review and meta-analysis. Patankar MS, editor. *PLOS ONE*. 2022 Feb 9;17(2):e0263585.
10. Forsythe A, Zhang W, Phillip Strauss U, Fellous M, Korei M, Keating K. A systematic review and meta-analysis of neurotrophic tyrosine receptor kinase gene fusion frequencies in solid tumors. *Ther Adv Med Oncol*. 2020 Jan;12:175883592097561.
11. Westphalen CB, Krebs MG, Le Tourneau C, Sokol ES, Maund SL, Wilson TR, et al. Genomic context of NTRK1/2/3 fusion-positive tumours from a large real-world population. *NPJ Precis Oncol*. 2021 Jul 20;5(1):69.
12. NVMO-commissie BOM. Larotrectinib bij solide tumoren met een NTRK-genfusie. 2022.

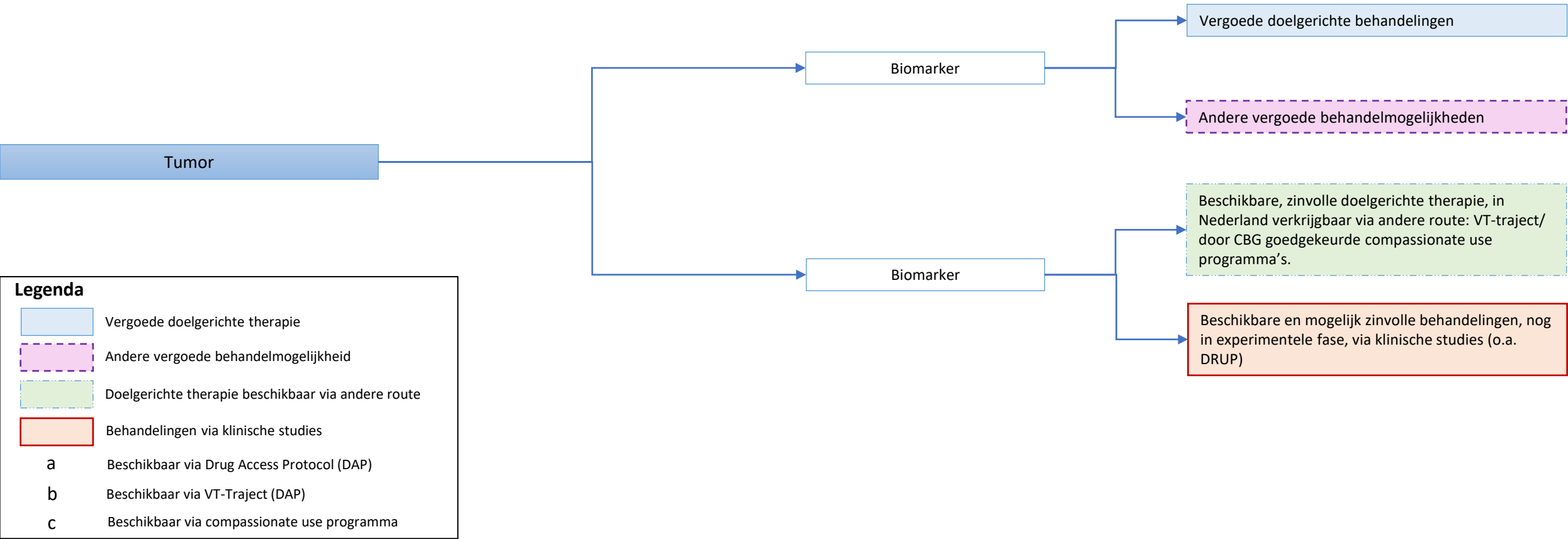
Disclaimer: Op basis van deze tekst kunnen geen rechten worden ontleend aan de inzetbaarheid en vergoeding van getoonde middelen, hiervoor verwijzen we naar de G-standaard.

13. NVMO-commissie BOM. Entrectinib bij solide tumoren met een NTRK-genfusie [Internet]. 2022. Available from: <https://www.nvmo.org/bom/entrectinib-bij-solide-tumoren-met-een-ntrk-genfusie/?meta>
14. Laurien Zeverijn EV. Harmonising patient-access programmes the Dutch DRUG Access Protocol platform. 2022.
15. Mirza MR, Chase DM, Slomovitz BM, dePont Christensen R, Novák Z, Black D, et al. Dostarlimab for Primary Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. N Engl J Med. 2023 Mar 27;NEJMoa2216334.
16. Eskander RN, Sill MW, Beffa L, Moore RG, Hope JM, Musa FB, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Endometrial Cancer. N Engl J Med. 2023 Mar 27;NEJMoa2302312.
17. Fader AN, Roque DM, Siegel E, Buza N, Hui P, Abdelghany O, et al. Randomized Phase II Trial of Carboplatin-Paclitaxel Versus Carboplatin-Paclitaxel-Trastuzumab in Uterine Serous Carcinomas That Overexpress Human Epidermal Growth Factor Receptor 2/neu. J Clin Oncol. 2018 Jul 10;36(20):2044–51.

Disclaimer: Op basis van deze tekst kunnen geen rechten worden ontleend aan de inzetbaarheid en vergoeding van getoonde middelen, hiervoor verwijzen we naar de G-standaard.

TOEKOMST MOLECULAIRE DIAGNOSTIEK: WERKGROEP MOLECULAIRE DIAGNOSTIEK IN DE ONCOLOGIE

Disclaimer: Op basis van deze slide kunnen geen rechten worden ontleend aan de inzetbaarheid en vergoeding van getoonde middelen. Diagnostische moleculaire bepalingen die worden verricht in het kader van het stellen van de diagnose zijn buiten beschouwing gelaten.



Leeswijzer:

Vanwege de snelle ontwikkeling van doelgerichte geneesmiddelen bestaat de noodzaak om te testen voor biomarkers en hiervoor moleculaire diagnostiek te verrichten. De inzet van minimaal klinisch noodzakelijke moleculaire diagnostiek verschilt per tumortype. Onder regie van Zorginstituut Nederland (ZiNL) hebben gemandateerde leden van de NVMO, NVALT, NVVP en VKGL lijsten met Minimaal Klinisch Noodzakelijke Targets (MKNT) opgesteld. Deze lijsten zijn in tripartiete werkoverleggen afgestemd met vertegenwoordigers van de CieBAG en de NFK.

Doel

Voor de samenstelling van de MKNT-lijsten is per tumortype een overzicht gemaakt van biomarkers (“targets”) met consequenties voor de behandeling. Het doel hiervan is om de bekendheid van de minimaal te testen biomarkers onder behandelaren én pathologen te vergroten. Tevens dienen de lijsten als basis voor snelle actualisatie in een zeer dynamisch veld.

Scope

De lijsten richten zich enkel op de biomarkers met behandelconsequenties (de zogenoemde prognostische en predictieve diagnostiek). Daarbij vallen de diagnostische moleculaire bepalingen die worden verricht in het kader van het stellen van de diagnose buiten de scope van deze lijsten. Het is belangrijk om te benoemen dat de MKNT-lijsten en het begeleidend document dienen als overzicht van de biomarkers die minimaal getest moeten worden, en níet als lijsten van biomarkers die uitsluitend vergoed moeten worden.

De lijsten bevatten naast doelgerichte geneesmiddelen die beschikbaar zijn via het verzekerde pakket ook geneesmiddelen die via andere routes in Nederland beschikbaar zijn, zoals het DRUG Access Protocol (DAP), het Voorwaardelijke Toelating (VT) traject, en door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen goedgekeurde compassionate use programma’s. Daarnaast worden biomarkers genoemd welke behandelconsequenties hebben anders dan het geven van doelgerichte geneesmiddelen.