



Global
GIST-Network

Patiëntenboek GIST

(Gastro Intestinale Stroma Tumor)

Deutsch

English

Español

Français

Italiano

Nederlands

Norsk

Polski

Português



Markus Wartenberg / Peter Reichardt

Mede mogelijk gemaakt
door een bijdrage van:



Sarcoma
Patients
EuroNet



www.globalgist.net

*Opgedragen aan alle GIST-patiënten
en hun naasten, wereldwijd*

Meer dan vijf jaar geleden kwamen wij voor het eerst in een kleine groep bijeen, om de informatievoorziening over GIST in Duitsland, Zwitserland en Oostenrijk te verbeteren. Uit de toenmalige visie op een ‘GIST-patiëntenvereniging’ ontstond – mede door een unieke samenwerking van patiënten, mensen die geen GIST hebben, medici uit alle mogelijke richtingen die ervaring hadden met GIST en vertegenwoordigers van de farmaceutische bedrijven die onderzoek doen naar deze aandoeningen – het huidige *Das Lebenshaus* (vergelijkbaar met de Nederlandstalige Stichting voor GIST-patiënten: *Contactgroep GIST Nederland-België*). Sinds de oprichting in juni 2003 hebben wij voor de patiënten en hun familie veel weten te bereiken – vooral op het gebied van de informatievoorziening. Een belangrijk onderdeel was bijvoorbeeld de publicatie van het eerste GIST-boek in augustus 2005. Dit GIST-boek, een wereldprimeur, vond een enorme weerklank in Duitstalig gebied – maar dankzij de vertalingen in het Frans en het Engels ook daarbuiten.

Met de oprichting van *Das Lebenshaus* knoopte onze organisatie vriendschapsbanden aan met andere organisaties van GIST-patiënten over de hele wereld – zoals de Life Raft Group (VS). Uit die samenwerking ontstond in de lente van 2005 het idee om een wereldwijd netwerk op te richten. De vertegenwoordigers van de bestaande GIST-organisaties over de hele wereld richtten op 19 juni 2005 in Dublin het *Global GIST-Network* (www.globalgist.net) op. Dit is een informele overkoepelende organisatie van alle organisaties van GIST-patiënten. De organisatie heeft de volgende twee doelstellingen:

- verbetering van de wereldwijde uitwisseling van medische kennis en informatie over GIST (tijdig, betrouwbaar en begrijpelijk), ook op het gebied van klinische studies

- ondersteuning van patiëntenvertegenwoordigers bij het vormen van nieuwe organisaties voor GIST-patiënten in andere landen; de al bestaande organisaties willen daarbij hun ervaringen graag doorgeven en delen.

De Nederlandse versie van het GIST-boek dat u nu in handen heeft, is gebaseerd op de Duitse versie van het GIST-boek van *Das Lebenshaus*, die eind 2007 is verschenen. Dankzij de financiële steun van Novartis kon deze tekst in acht talen worden vertaald. Daarvoor willen wij, uit naam van de wereldwijde GIST-gemeenschap, Novartis hartelijk danken.

Wij hebben vrijwillig aan de totstandkoming van deze acht projecten meegewerkt, om zo onze bijdrage aan de wereldwijde GIST-gemeenschap te leveren. De deskundige patiënten in de verschillende organisaties voor GIST-patiënten in de diverse landen zorgden voor correcties en aanvullingen. Wij willen hier dan ook al onze partners en vrienden die zich hebben ingezet voor dit project extra bedanken voor hun persoonlijke betrokkenheid.

Het nu voor u liggende boek moet in de allereerste plaats een actueel, uitgebreid en begrijpelijk antwoord geven op veel van uw vragen. De beide auteurs en de leden van het *Global GIST-Network* kijken uit naar uw feedback: naar positieve kritiek, maar ook naar onderwerpen die we nog beter zouden kunnen behandelen of naar antwoorden die u nog mist. Heeft u nog persoonlijke vragen of eigen ervaringen voor andere GIST-patiënten, dan staan de nationale vertegenwoordigers van uw organisatie voor GIST-patiënten natuurlijk altijd voor u klaar. Overeenkomstig het motto: ‘Want niemand is alleen met GIST...’

Namens Das Lebenshaus en het Global GIST-Network,

De auteurs

Beste lezers: GIST-patiënten, hun naasten en andere belangstellenden

Voor u ligt de bewerkte Nederlandse vertaling van het informatieboek over GIST dat de Duitse patiëntenvereniging Das Lebenshaus geschreven heeft.

Het is dankzij de inzet van velen dat dit boek voor u ligt. Het bevat een schat aan nuttige informatie. Het is tegelijk belangrijk te weten dat deze informatie het gesprek met uw behandelend arts niet kan vervangen. Immers, wat specifiek op u van toepassing is, hoeft net niet precies in dit boek te staan. Dat komt ook doordat het boek in een bepaalde periode is geschreven, en nieuwe bevindingen weer kunnen leiden tot aanvullende inzichten.

We zijn op weg naar het vieren van een decennium waarin imatinib zijn intrede heeft gedaan voor patiënten met GIST. Het is goed om daar bij stil te staan, want de fantastische werking van dit doelgerichte middel heeft een doorbraak betekend, niet alleen voor GIST-patiënten, maar in feite voor iedereen die zich inzet voor patiënten met kanker. Sinds het begin van de 21e eeuw zoeken we nog harder naar geneesmiddelen die de signalen die een kankercel tot groei aanzetten, kunnen uitschakelen.

De succesvolle behandeling van GIST heeft ertoe geleid dat we voorzichtig nadenken over kanker als chronische ziekte en niet langer als een ziekte met een louter slechte levensverwachting op de korte termijn. We weten nog lang niet alles, en als dokters willen we altijd nog veel betere behandelingen, maar een belangrijk nieuw begin is er!

Ik wens u al het goede en hoop dat dit boek u op een aangename wijze wegwijs zal maken in de wereld van GIST!

prof. dr. Winette van der Graaf
Nijmegen, oktober 2009

Inhoud

Overzicht	5
1 Inleiding	9
2 Genetica/biologie	17
3 Pathologie/diagnose	22
4 Therapeutische mogelijkheden	32
5 Chirurgische behandeling	42
6 Behandeling met imatinib	50
7 Progressief ziekteverloop	60
8 Behandeling met sunitinib	66
9 Klinische studies	72
10 GIST bij kinderen	85
11 Nazorg / laboratoriumwaarden	87
12 Verklarende woordenlijst	90
De Bad Nauheim Verklaring	96

Bijlagen

Global GIST-Network	99
Stichting Contactgroep GIST Nederland-België	101
Dankwoord	102
Verantwoording	102

GIST (Gastro Intestinale Stroma Tumor)

De geneeskunde van vandaag de dag onderscheidt zo'n 200 verschillende soorten kanker. Ondanks de enorme verscheidenheid, beginnen de meeste kankervormen op dezelfde manier: een gezonde cel wordt, via een proces dat uit meerdere stappen bestaat, een kankercel die zich ongecontroleerd vermeerdert. Dat is ook het geval bij de ziekte die de naam GIST draagt.

GISTen zijn tumoren van de weke delen of het zachte weefsel in het maag-darmkanaal, die pas sinds enkele jaren eenduidig kunnen worden gediagnosticeerd. In de meeste gevallen (50-70%) ontstaat een GIST in de maag (gastro), gevolgd door ongeveer 20-30% in de dunne darm (intestinaal). Veel zeldzamer zijn de tumoren die hun oorsprong vinden in de dikke darm, de twaalfvingerige darm of de slokdarm. Ongeveer de helft van de patiënten met nieuw gediagnosticeerde GIST hebben bovendien uitzaaiingen (metastasen). Zoals bij de meeste vormen van kanker betekent dit dat tumorcellen via de bloedstroom in andere organen terechtkomen en daar nieuwe kwaadaardige 'dochtergezwellen' vormen. GIST-uitzaaiingen vindt men meestal in de lever of in de buikholte (peritoneum) – erg zelden in andere organen zoals longen, botten, hersenen of lymfeklieren.

Het verraderlijke is dat GISTen in vroege stadia van ontwikkeling vaak onopgemerkt blijven, omdat deze tumoren zich sluipend ontwikkelen. De ziekte ontstaat meestal op een leeftijd tussen de 55 en 65 jaar. Het optreden van de ziekte bij mensen jonger dan 40 is zeldzaam. Toch zijn er ook enkele gevallen gemeld bij kinderen en jongeren (zie hoofdstuk 10). De ziekte komt iets vaker voor bij mannen dan bij vrouwen. De experts gaan uit van

15 nieuwe gevallen per 1 miljoen inwoners – dat betekent dus naar schatting 240 nieuwe gevallen per jaar in Nederland.

Symptomen

Aangezien GISTen bijna geen symptomen vertonen, zijn ze meestal al erg groot voordat ze ontdekt worden. De eerste tekenen bij patiënten met GIST hangen af van de grootte van de tumor en de plaats in het lichaam waar de primaire tumor zich bevindt. Vaak worden de tumoren tijdens een noodoperatie, of een routine-ingreep, of een routine-onderzoek ontdekt. De meest voorkomende symptomen bij tumoren in de maag en de twaalfvingerige darm zijn een vol gevoel, pijn, bloedingen in het maag-darmkanaal (zwart gekleurde ontlasting!) of misselijkheid. Tumoren in de dunne darm zijn meestal al behoorlijk groot voordat ze – doordat andere organen in de knel komen – pijn, bloedingen of verstopping veroorzaken. Bloed in de ontlasting of verstopping kunnen signalen zijn van tumoren in de dikke darm. Wanneer er zich een primaire tumor voordoet in de slokdarm, kunnen onder bepaalde omstandigheden ook slikstoornissen ervoor zorgen dat men een arts raadpleegt.

Oorzaak

De trigger, of met andere woorden de reden waarom een GIST zich ontwikkelt, is tot op heden nog niet ontdekt. Oorzaak voor het ontstaan van een GIST is een defect gen, dat tot een verandering van een zogenoemde receptor aan het oppervlak van bepaalde cellen leidt. De meeste GISTen vertonen mutaties in het KIT-gen – bij enkele zijn er mutaties te vinden in het PDGFR-gen. Beide genen hebben de opdracht de desbetreffende KIT-receptor respectievelijk PDGF-receptor te vormen.

Deze receptoren, een soort antennes, dienen als bindingsplaats voor groeistoffen en

dus als 'schakelaar'. Wanneer een dergelijke groei- of boodschapperstof bijvoorbeeld aan de KIT-receptor bindt, wordt het enzym geactiveerd en de celdeling gestimuleerd. Wanneer deze binding aan de receptor weer verdwijnt (schakelaar 'uit') wordt de receptor als het ware gedeactiveerd en de cel deelt zich niet meer verder. In het geval van een defect is dit enzym – het zogenoemde tyrosinekinase – echter voortdurend actief en laat zich niet meer 'uitschakelen'. Het gevolg is dan ongecontroleerde celgroei: er ontstaat een GIST en omliggend weefsel wordt verstoord. Met wat we nu weten kunnen we zeggen dat GISTen sporadisch optreden en niet erfelijk zijn. Wereldwijd werden er tot op heden maar enkele families geïdentificeerd waar bij meerdere familieleden GIST voorkwam (zie paragraaf 1.8 – Familiaire GIST).

Plaatsen waar de tumoren ontstaan

De ontdekking dat men GIST aan de hand van de zogenoemde KIT-receptor kan aantonen, heeft geholpen om vast te stellen dat GISTen zich uit de zogenoemde *cellen van Cajal* of gemeenschappelijke voorlopercellen ontwikkelen. Dit zijn kleine cellen, die in de buitenste wand van het spijsverteringskanaal voorkomen. GISTen ontstaan daarom in de wand van de spijsverteringsorganen. Van daaruit breiden ze zich ongehinderd in de buikholte uit, maar meestal niet in de andere organen. Vandaar dat ze vaak erg laat ontdekt worden en dan soms al zeer groot zijn.

Diagnose

Diagnostiek, behandeling en controle van het verloop van GIST vragen om een goede interdisciplinaire samenwerking tussen artsen met verschillende specialismen. De belangrijkste disciplines zijn: pathologie, radiologie, gastro-enterologie, chirurgie en oncologie.

Er zijn twee hoofdcriteria die doorslaggevend zijn om te kunnen bepalen of een tumor in de weke delen een GIST is.

Enerzijds de *lokalisatie*, met andere woorden de plaats in het lichaam waar de tumor zich genesteld heeft, en anderzijds het defecte (gemuteerde) gen, het zogenoemde *positieve c-KIT* (CD117). Om dit defecte gen onmiskenbaar aan te kunnen tonen, zijn de moderne methoden van de pathologie – het onderzoek van weefselbiopsieën (weggenomen stukjes weefsel) – van groot belang.

Pathologen die ervaring hebben met GIST zijn in staat GIST van andere mesenchymale tumoren (andere tumoren die op GIST lijken) te onderscheiden, *c-KIT*-negatieve GIST te diagnosticeren (slechts ongeveer 5% van alle gevallen) en een mutatieanalyse (onderzoek naar afwijkingen in DNA/genetisch materiaal) uit te voeren. Deze zogenoemde *exonbepaling* stelt de plaats van de mutatie op de receptor vast en zal in de toekomst steeds belangrijker worden bij het inschatten van het ziekteverloop, bij het bepalen van de mogelijkheden voor behandeling en bij het voortschrijden van de ziekte. Zo weet men nu dat patiënten met een exon 11-mutatie het beste reageren op een medicamenteuze behandeling met imatinib en dat patiënten met een exon 9-mutatie vanaf het begin met een hoge dosis imatinib van 800 mg/dag behandeld moeten worden.

Ziektestadia

Bij GIST is er, in tegenstelling tot de meeste andere vormen van kanker, geen classificatie van de stadia van de ziekte. Toch vindt men in publicaties, richtlijnen (guidelines) en onderzoeksresultaten vaak steeds terugkerende beschrijvingen voor de afzonderlijke ziektestadia (zie paragraaf 1.5).

Risico-evaluatie

In principe mag het woord *benigne* (goed-aardig) niet gebruikt worden in verband met GIST, aangezien alle GISTen potentieel *maligne* (kwaadaardig) zijn, dat wil zeggen dat alle GISTen – ook de hele kleine – zich in de loop der jaren tot uitzaaiingen ontwikkelen.

Er worden vele factoren besproken die tot kwaadaardigheid kunnen leiden. De risico's worden momenteel ingedeeld op basis van een schema van de Amerikaanse arts Christopher D.M. Fletcher (2002) – dat loopt van een erg laag (*very low*) tot een erg hoog (*very high*) risico.

Doorslaggevend bij de risico-evaluatie zijn de grootte van de primaire tumor en de zogenoemde mitosesnelheid. Mitosen zijn cellen die zich in het deelstadium bevinden van het proces van celdeling en vernieuwing. Ze kunnen door de patholoog onder de microscoop bekeken en geteld worden. De mitosesnelheid is de waarde die aangeeft hoe snel de cellen zich delen en zegt dus ook iets over de tumorgroei. Het aantal mitosen wordt per 50 HPF (*High Power Field*) aangegeven, een eenheid voor metingen onder de microscoop.

Therapieën

Tot in het jaar 2000 was de chirurgische verwijdering (operatie/resectie) van GIST de enige behandelmogelijkheid voor deze zeldzame tumoren. Aangezien deze tumoren uiterst resistent bleken voor de klassieke chemotherapie en bestraling, was een succesvolle behandeling tot die tijd erg problematisch en dat maakte deze vorm van kanker tot een van de moeilijkst te behandelen vormen. De gemiddelde overlevingstijd van patiënten met een uitgezaaide GIST bedroeg – voordat de nieuwe medicamenteuze therapieën met imatinib verkrijgbaar waren – ongeveer 19 maanden.

Operatie

In het behandelingsconcept van GIST heeft chirurgische behandeling – operatie of resectie genoemd – net als vroeger nog altijd een centrale rol. De zogenoemde *R0-resectie* (R-nul), operatie waarbij de tumor of tumoren geheel verwijderd kunnen worden, geeft tot op heden volgens alle onderzoeken nog steeds de beste prognose. Wanneer een complete verwijdering op basis van de gegevens mogelijk is, moeten (operabele) tumoren dan ook altijd chirurgisch verwijderd worden. Vaak echter kan een operatie alleen GIST niet genezen. De ervaring is dat bij meer dan 50% van alle patiënten ook na een volledige resectie de ziekte terugkeert (recidief) of dat er uitzaaiingen komen. De vijfjaarsoverleving bedraagt circa 50%. Daarom is het uitermate belangrijk dat patiënten regelmatig en op lange termijn gecontroleerd worden, zelfs na een succesvolle verwijdering van de tumor. GIST-patiënten mogen in geen geval na een geslaagde operatie 'genezen' worden verklaard en moeten levenslang onder controle blijven staan (nazorg).

Momenteel weten we nog niet veel over het effect van neoadjuvante (voorafgaand aan de operatie) of adjuvante (na afloop van de operatie) toepassing van imatinib (en tot op heden alleen in het kader van klinische studies). De eerste resultaten van een Amerikaanse studie tonen aan dat een adjuvante therapie met imatinib – na een geslaagde R0-resectie – zinvol zou kunnen zijn. Volgens deze gegevens profiteren patiënten met een hoogrisico-GIST ('high-risk'; primaire tumor ≥ 6 cm) het duidelijkst van een adjuvante behandeling (imatinib slikken na de operatie) door een langere progressievrije overleving (zonder tumorgroei).

Doelgerichte therapieën

De jongste ontwikkeling bij kanker-geneesmiddelen zijn de zogenaamde *doelgerichte therapieën* met signaaltransductie-remmers (remmers van de informatieoverdracht binnen de cel). Het gaat hier om een groep geneesmiddelen die in het laboratorium ontwikkeld werden om heel gericht speciale 'doelen' (*targets*) in de zieke tumorcellen te treffen. Met de werkzame stoffen imatinib en sunitinib zijn er onder-tussen voor de behandeling van GIST twee werkzame doelgerichte therapieën beschikbaar gekomen.

Eerste lijn: behandeling met imatinib

Met de werkzame stof imatinib (handels-naam Glivec® of Gleevec™, onderzoeks-benaming STI 571), die bij de behandeling van chronische myeloïde leukemie (CML) al met succes werd toegepast, worden sinds 2001 indrukwekkende resultaten behaald bij de behandeling van uitgezaaide en inoperabele GIST. Imatinib is een 'fenylaminopyrimidinederivaat' in tabletvorm, waarvan het werkingsmechanisme uit een blokkade van de ATP-bindingsplaats van specifieke tyrosinekinasen bestaat. Het be-

wijs dat het ontstaan van GIST op een verandering in de KIT-receptor (CD117) berust, zorgde ervoor dat imatinib ook bij GIST werd ingezet. Met 400 mg/dag imatinib staat er een medicamenteuze basis-therapie ter beschikking van de GIST-patiënten, die vanwege de uitstekende werking (responspercentage van meer dan 80%) en de zeer goede verdraagbaarheid voor een duidelijke winst qua levensduur en kwaliteit van leven zorgt. Er zijn patiënten met uitgezaaide en/of inoperabele GIST, die ondertussen al veel langer dan zes jaar van de behandeling met imatinib profiteren.

Ondanks de werkzaamheid van imatinib bij GIST ziet men bij een deel van de patiënten in de loop van de tijd toch progressie optreden (de ziekte zet zich verder door). De eerste maatregel die genomen wordt als men progressie vermoedt bij een patiënt die met imatinib behandeld wordt, is het nauwkeurig observeren van de progressie. Dat betekent: nauwkeurig vaststellen of het daadwerkelijk om een progressie gaat en of deze systemisch is (in alle aanwezige tumoren) dan wel lokaal voorkomt (in slechts één of enkele van de aanwezige tumoren). Volgens de huidige kennis bestaat de eerste stap van de behandeling dan uit een verhoging van de dosis van imatinib van 400 mg naar 800 mg/dag. Met 800 mg imatinib per dag kan bij ongeveer een derde van de patiënten met progressie opnieuw stabilisatie van de ziekte worden bereikt.

Tweede lijn: behandeling met sunitinib

Met de multifunctionele tyrosinekinasere-mmer sunitinib (handelsnaam Sutent®, onderzoeksbenaming SU 11248) is er voor de patiënten met uitgezaaide en/of inoperabele GIST, die resistent (ongevoelig) zijn voor imatinib of dit niet (meer) verdragen, nog een effectieve behandeling beschik-

baar. De Amerikaanse FDA (Food and Drug Administration) en de Europese EMEA (European Medicines Agency), die beslissen over het toelaten van geneesmiddelen, hebben respectievelijk in januari 2008 en in juli 2006 hun goedkeuring gegeven voor gebruik bij patiënten met GIST bij wie imatinib niet langer aanslaat wegens resistentieproblemen of die de behandeling met imatinib moeten onderbreken omdat zij deze niet (meer) verdragen.

In tegenstelling tot imatinib – dat continu (dagelijks) ingenomen moet worden – wordt sunitinib (volgens de registratie) in een cyclus van zes weken (vier weken behandeling, gevolgd door twee weken pauze) in een dosering van 50 mg/dag toegediend. In de klinische praktijk wordt sunitinib echter steeds vaker gebruikt in een continue dosering van 37,5 mg/dag.

Aanslaan van de therapie

Oncologen zijn er al jaren aan gewend dat de effecten van een therapie – het aanslaan van de behandeling als het ware – zich uit in afname van de grootte van de tumor. Bij de nieuwe doelgerichte therapieën met imatinib of sunitinib is de situatie echter anders. Aanvullend op de criteria van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) of de RECIST-criteria, volgens welke het positief reageren van de tumoren op de computertomografie (CT-)scan uitsluitend op basis van de vermindering van de grootte wordt beoordeeld, hebben dr. Choi uit Houston en dr. Antoch uit Essen nieuwe criteria ontwikkeld voor de radiologische beoordeling van GIST. Deze criteria zijn gebaseerd op het meten van de tumordichtheid, aangezien bij ongewijzigde tumorgrootte doch gelijktijdige

afname van de tumordichtheid, ervan uitgegaan wordt dat de behandeling aanslaat. De tumordichtheid wordt door middel van een CT-scan in HU (Hounsfield Units) gemeten. Bovendien is het belangrijk te weten dat bijvoorbeeld uitzaaingen in de lever pas bij afnemende dichtheid zichtbaar kunnen worden. Dit mag niet verward worden met progressie.

Klinische studies – nieuwe werkzame stoffen

Vandaag de dag zijn er buiten imatinib en sunitinib geen andere geneesmiddelen geregistreerd voor de behandeling van GIST. Talrijke wereldwijd lopende klinische studies en klinische studies die zich nog in het planstadium bevinden met nieuwe werkzame stoffen zoals AMN 107 (nilotinib, Tasigna[®]), RAD 001 (everolimus, Afinitor[®]), dasatinib, masitinib of nieuwe therapieconcepten zoals de HSP90-inhibitoren, geven uitzicht op mogelijk nieuwe behandelmogelijkheden.

Nazorg/verloopcontrole

Aangezien de recidieven (terugkeer van de kanker) bij zo'n 40% van de gevallen in de loop van de eerste twee jaar optreden, is een regelmatige controle van GIST-patiënten met medicamenteuze therapie absoluut noodzakelijk. Goede nazorg vraagt een interdisciplinaire aanpak, dat wil zeggen een goede samenwerking met andere medici en paramedici. De nazorgperiodes – elke drie tot zes maanden – zijn gericht op de risicogroepen, de onderzoeksmethoden op de lokalisering van de primaire tumor en de uitzaaingen. De belangrijkste gangbare onderzoeksmethoden daarbij zijn: algemeen lichamenlijk onderzoek,

sonografie/echografie (wordt beperkt gedaan), bloedonderzoek/labwaarden en vooral de CT-scan van de buik. Afhankelijk van de situatie van de patiënt en de plaats van de primaire tumor kunnen extra onderzoeksprocedures worden ingezet.

Richtlijnen (guidelines)

De volgende richtlijnen voor diagnose, behandeling en nazorg bij GIST staan momenteel ter beschikking en zijn wereldwijd aanvaard: :

- ESMO Guidelines (European Society for Medical Oncology) – Europese richtlijnen uit 2008
- NCCN Guidelines (National Comprehensive Cancer Network) – Amerikaanse richtlijnen uit 2007 met deelname van verscheidene Europese GIST-experts.

Dergelijke richtlijnen worden in zogenoemde consensusconferenties gezamenlijk door GIST-medici van internationale naam en faam ontwikkeld – waarbij de consensus ook altijd een gemeenschappelijk compromis betekent. Zo is het mogelijk dat afzonderlijke aspecten van de GIST-behandeling door verschillende experts in de verschillende landen anders gezien worden.

Als gemeenschappelijke verklaring van alle GIST-patiëntenorganisaties is er sinds de zomer van 2007 de *Bad Nauheim Declaration* (de verklaring van Bad Nauheim). Deze verklaring is bedoeld om de toegang tot een effectieve behandeling en ondersteuning van GIST-patiënten waar ook ter wereld te bevorderen. De verklaring werd ontwikkeld en ondertekend door vertegenwoordigers van actieve GIST-patiëntenorganisaties tijdens de internationale conferentie van 29 juni tot 1 juli 2007 in Bad Nauheim, Duitsland.



TIP

Guidelines/richtlijnen

U vindt de tekst van de Bad Nauheim Declaration na hoofdstuk 12 van dit boek. De NCCN en ESMO Guidelines kunt u op het internet vinden.

1. Inleiding

1.1. Sarcomen en GIST

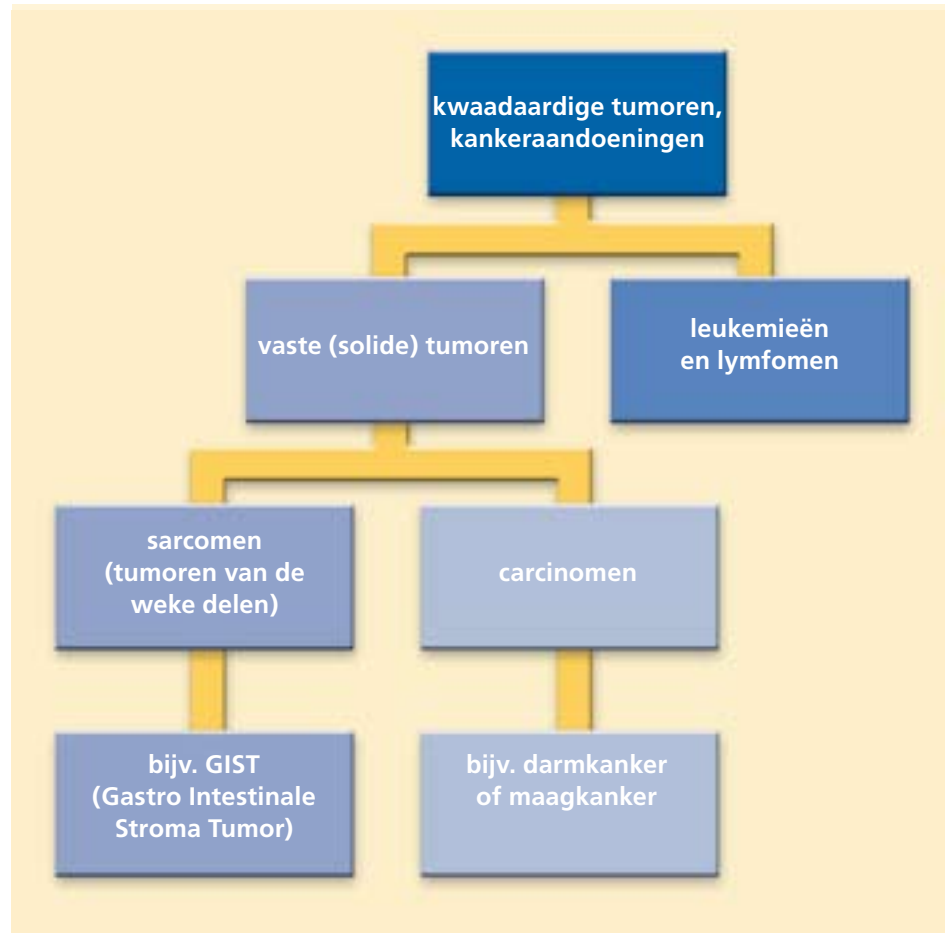
De afkorting GIST staat voor Gastro Intestinale Stroma Tumor. Het gaat hierbij om sarcomen (tumoren) van de weke delen die op elke plaats van het maag-darmkanaal (vandaar gastro-intestinaal) kunnen voorkomen. Sarcomen zijn een groep van verschillende kwaadaardige tumoren, die zich kunnen vormen in bind- en steunweefsel en in de botten of het spierweefsel.

Andere kankervormen – zoals long-, darm- of borstkanker – ontstaan uit epitelcellen. Dat zijn de cellen waaruit de klierorganen bestaan. Dit verschil is erg belangrijk, aangezien deze kankervormen zich anders gedragen en ook helemaal anders behandeld moeten worden.

Sarcomen zijn met 1% van alle kwaadaardige tumoren veel zeldzamer dan carcino- men. Door die zeldzaamheid zijn er helaas ook maar weinig oncologen die zich gespecialiseerd hebben in de behandeling van sarcomen. Ongeveer 10-15% van de sarcomen vinden hun oorsprong in het maag-darmkanaal.

Het merendeel van de ‘mesenchymale gastro-intestinale tumoren’ behoort tot GIST, die pas in 1998 als zelfstandige tumorsoort erkend en gedefinieerd werd.

De trigger, de ontstaansreden, van GIST is – zoals trouwens bij veel kankersoorten – tot op heden niet ontdekt. Simpel gezegd gaat het om een verandering van het erfelijk materiaal (KIT, PDGFR) van de stamcellen. Deze ‘mutaties’ zorgen voor een niet-geplande activering van bepaalde receptoren, de permanente activering van signalen en dus voor een permanente tumorceldeling.



Enkele cijfers over GIST

geschat voorkomen	15 gevallen per miljoen, per jaar
gemiddelde leeftijd bij aanvang van de ziekte	55 tot 65 jaar
gemiddelde leeftijd in Das Lebenshaus	58 jaar
geschatte verdeling per geslacht	mannen: 54%, vrouwen: 46%
wereldwijd bekende gevallen van GIST bij kinderen	ongeveer 60

Grootte van de primaire tumor bij diagnose ($n^* = 147$)

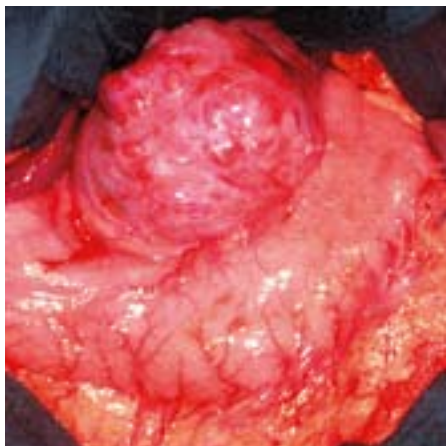
kleiner dan 5 cm	ca. 30%
groter dan 5 cm	ca. 70%

*n = aantal.

1. Inleiding

1.2. Lokalisatie

Ongeveer 50-70% van alle GISTen ontstaat in de maag, 20-30% in de dunne darm, 5-15% in de dikke darm en de endeldarm. In zeldzame gevallen (<5%) vindt men ook GISTen in de slokdarm of in de buikholte. Belangrijkste prognostische parameters (belangrijke gegevens voor het inschatten van het ziekteverloop) zijn de grootte van de tumor en de mitose-index of het aantal mitosen (een maat voor de snelheid van de celdeling). GISTen komen het vaakst voor tussen het 50e en 60e levensjaar.



Lokaal begrensde primaire GIST in de maag



Lokaal begrensde primaire GIST in de dunne darm



INFO

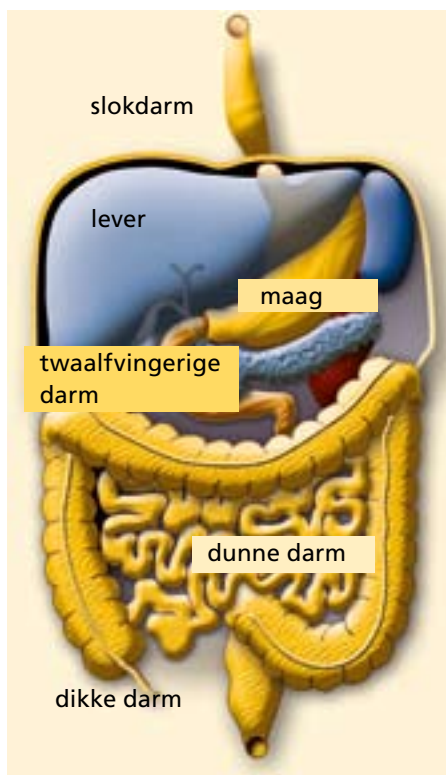
Orgaan/orgaandeel	Duur dat het voedsel op die plek blijft
slokdarm (oesofagus)	2 tot 3 seconden
maag maagingang J-vormige holle elastische zak poort	2 tot 4 uur
darm	
dunne darm (lengte 3 tot 5 meter) twaalfvingerige darm (duodenum) nuchtere darm (jejunum) kronkeldarm (ileum - met ileocaecale klep)	1 tot 4 uur
dikke darm (lengte ca. 1,5 meter) karteldarm (colon = 4 verschillende snijvlakken) blindedarm/wormvormig aanhangsel endeldarm (rectum) anus	10 uur tot enkele dagen
buikvlies (peritoneum)	
band uit buikvlies (mesenterium)	
weefselnet (omentum)	

Lokalisatie bij verschillende patiëntengroepen

	n* = 147	n* = 486	uit de literatuur
maag	62%	45%	39-70%
dunne darm	27%	41%	20-35%
twaalfvingerige darm	n.a.	4%	n.a.
dikke darm	8%	7%	5-15%
slokdarm	3%	1%	< 5%

* n = aantal; n.a. = niet aangetoond

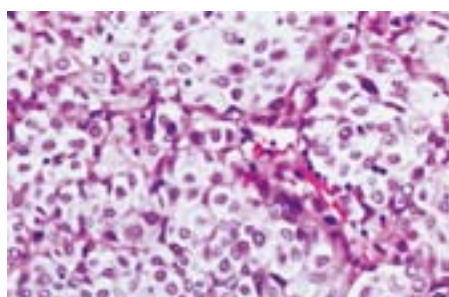
Het type GIST-cellen varieert van voornamelijk spoelvormige cellen (70-80%) tot epitheloïde (20-30%) en zelden pleiomorfe (gemengde) groeivoorbeelden. De frequentie van voorkomen hangt af van het orgaan waarin de cel haar oorsprong vindt.



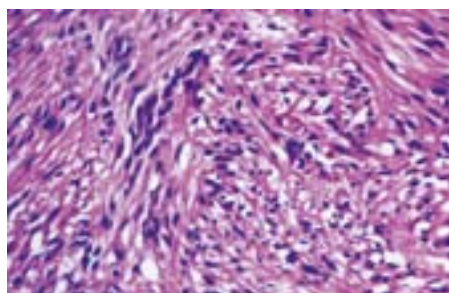
1.3. Geschiedenis en criteria

De wetenschappers Golden en Stout wezen reeds in 1941 op het bestaan van tumoren van de weke delen in het maag-darmkanaal. In de daarop volgende jaren hebben andere wetenschappers zoals Martin, Brown en Pike zich beziggehouden met de zeldzame tumoren in het maag-darmkanaal. Tegelijkertijd met de voortschrijdende kennis werden ook de namen en classificaties gewijzigd. Zo vindt men in publicaties van de afgelopen zestig jaar wat wij nu GIST noemen onder de noemer 'leiomyomateuze neoplasiën' of ook onder 'leiomyoblastomen'.

De naam GIST werd voor het eerst in 1983 door Mazur en Clark gebruikt. Maar pas in 1998 werd het sarcoom in het maag-darmkanaal geïdentificeerd, nadat Hirota, een patholoog uit Japan, had vastgesteld dat GISTen mutaties van de *c-KIT* vertonen. Voor het jaar 2000 werden GISTen geïdentificeerd onder de verschillende sarcomen van het zachte weefsel. Ook de zogenaamde 'Gastrointestinale Autonome Nerven Tumor' (GANT) (de gastro-intestinale zenuwtumor) wordt nu als GIST geïdentificeerd aangezien deze ook de *KIT*-mutatie vertoont.



Epitheloïde GIST-cellen onder de microscoop



Spoelvormige GIST-cellen onder de microscoop



Professor S. Hirota – rechts naast dr. P. Reichardt – op een internationaal congres

Twee hoofdcriteria zijn bepalend of een tumor van de weke delen als GIST wordt geïdentificeerd: aan de ene kant de *lokalisatie*, de plaats dus waar de tumor zich voor het eerst openbaart (primaire tumor), en aan de andere kant het defecte (gemuteerde) gen, het zogenaamde *c-KIT* (CD117). Om doeltreffende therapieën tegen GIST te kunnen instellen, is het erg belangrijk dat bij patiënten met een tumor van de weke delen in het maag-darmkanaal de tumorcellen op *c-KIT* (CD117) getest worden. Dat moet door een ervaren patholoog gebeuren die op de hoogte is van GIST.

Bovendien schijnt – naast een bewezen CD117 (*c-KIT*) – ook een activerende mutatie in de *KIT*-receptor van de zogenaamde exonen van doorslaggevend belang te zijn. Deze leidt tot een voortdurende activiteit van tyrosinekinase. Gevolgen van deze voortdurende activering zijn ongecontroleerde celdeling en bescherming tegen celdood (apoptose). Verdere uitleg hierover volgt later.

We willen hier toch al wijzen op het feit dat ongeveer 5% van alle GIST geen *c-KIT* vertonen; dat wil zeggen dat het in deze gevallen om een *c-KIT*-negatieve GIST gaat.

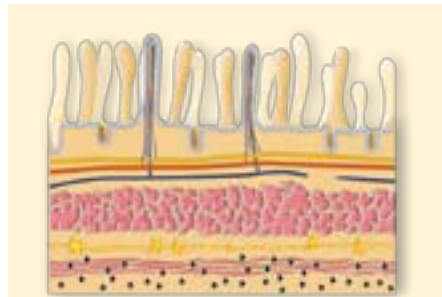


INFO
KIT komt van het Engelse woord kitten (poesje). CD117 of *c-KIT* is het cellulaire homoloog (vergelijkbaar in vorm en functie) van het oncogen (kankerverwekkend gen) *v-KIT*, dat voor het eerst in 1986 in het HZ4-kattensarcoomvirus werd gevonden.

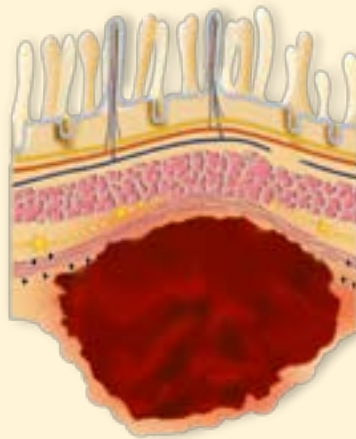


Santiago Ramón y Cajal:

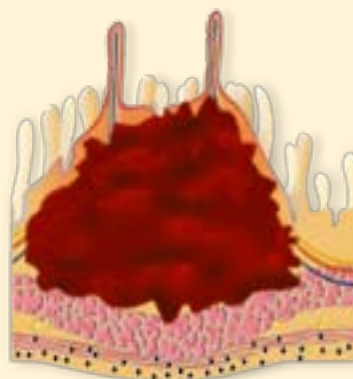
De cellen van Cajal werden genoemd naar de Spaanse anatoom en Nobelprijswinnaar Santiago Ramón y Cajal (1852-1934). Ze stimuleren de beweging van het maag-darmkanaal, zorgen daardoor voor golvende bewegingen en leiden op die manier het verteerde voedsel door het maag-darmkanaal heen (de zogeheten peristaltiek).



Dwarsdoorsnede van de gezonde maagwand



GIST ontstaat in de buitenste lagen van de maagwand

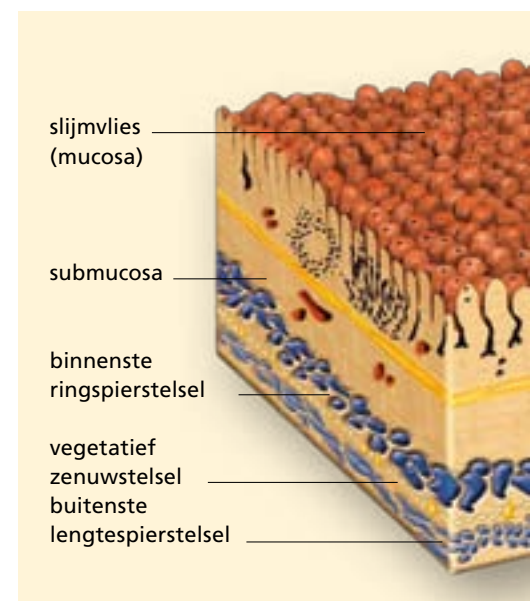


Maagkanker ontstaat in de binnenste lagen van de maagwand

1.4. Ontstaansplek

Vandaag de dag begrijpt de geneeskunde GIST veel beter dan enkele jaren geleden het geval was. Vroeger werd aangenomen dat een GIST uit de gladde spiercellen van het maag-darmkanaal ontstond. De ontdekking dat bij GIST het c-KIT-eiwit aangetoond kan worden, hielp bij de vaststelling dat een GIST niet uit het gladde spierweefsel ontstaat. Met wat we nu weten, denken we dat een GIST uit de *interstitiële cellen van Cajal* of de voorlopercellen daarvan ontstaat.

De cellen van Cajal zijn kleine cellen die rondom de zenuwbanen in de buitenste wand van het spijsverteringskanaal voorkomen. Het zijn een soort pacemakercellen voor de cellen van het maag-darmkanaal. Een GIST ontstaat dus in de wand van de spijsverteringsorganen en breidt zich dan ongehinderd uit in de buikholtte, en niet in de omliggende organen. Daarom wordt GIST vaak pas laat gediagnosticeerd en zijn de tumoren vaak al erg groot.



1.5. Ziektestadia

GISTen komen in allerlei vormen voor.

De verschijningsvormen gaan van:

- kleine, bijna onzichtbare tumoren van 1-2 cm
- naar goed ingekapselde, operabele tumoren
- naar grote, sterk doorbloedde weefselwoekeringen
- tot parelvormige uitzaaiingen die overal in het hele buikweefsel terug te vinden zijn.

In het algemeen geldt, net als bij vele andere tumorsoorten: hoe vroeger een GIST ontdekt en vakkundig behandeld wordt, des te beter de prognose.

Bij GIST is er – in tegenstelling tot bij bepaalde andere kankeraandoeningen – geen officiële classificatie (typering) van de ziektestadia. Toch vindt men in publi-

caties, richtlijnen (guidelines) en studieresultaten meestal de volgende omschrijvingen voor de afzonderlijke ziektestadia:

- kleine, submucoze GIST (onder het slijmvlies gelegen)
- lokaal begrensde, operabele primaire tumor
- inoperabele GIST – en/of
- uitgezaaide GIST (ook vergevorderde GIST) met afzonderlijke afstandsmetastasen of uitgebreide metastasering
- lokaal recidief of lokale progressie: de ziekte ontwikkelt zich verder op de plaats van de primaire tumor of de afzonderlijke metastasen of ze vormt nieuwe metastasen
- systemische progressie: de ziekte zet zich verder door in het hele lichaam
- familiale GIST (zie paragraaf 1.8)
- GIST bij kinderen (zie hoofdstuk 10) bijzondere vormen zoals EGIST (Extra Gastro Intestinale Stroma Tumor) of Carney Triad (zie paragraaf 1.10).

1.6. GIST en metastasen (uitzaaiingen)

Ongeveer bij de helft van de patiënten met een nieuw gediagnosticeerde GIST worden ook uitzaaiingen gevonden. Zoals bij de meeste kankervormen komen de tumorcellen via de bloedstroom in de andere organen terecht en vormen daar nog meer kwaadaardige ‘dochtergezwellen’, metastasen genaamd. GIST-metastasen vindt men vaak in de lever of de buikholte en ze zijn, onder bepaalde omstandigheden, soms gevaarlijker dan de primaire tumor. Ze kunnen bijvoorbeeld orgaanfuncties verstoren en zijn meestal moeilijker te behandelen. Ze kunnen een netwerk vormen, zich uitbreiden, groeien en schade aanrichten. Metastasen in de lymfeklieren, de longen, de botten of de hersenen komen bij GIST zelden voor.



GIST-metastasen bij de diagnose

Intra-abdominaal (in de buikholte)	~ 90%
lever	50-65%
peritoneum (vooral de lever)	20-35%
lymfeklieren	4-6%
Extra-abdominaal (buiten de buikholte)	~ 10%
botten	6%
longen	2%
huid/onder de huid	<1%



INFO

Uitzaaiingen (metastasen):

Het hart pompt per minuut zo'n 5 à 6 liter bloed door het lichaam. Dat betekent dat tumorcellen die in het bloed terechtkomen, heel snel door het hele lichaam verspreid worden. Tumorcellen komen in het bloed terecht als bijvoorbeeld de tumor doorbreekt of inwendige bloedingen veroorzaakt. Dat kan eventueel gebeuren wanneer men een tumor te laat ontdekt of wanneer een operatie of biopsie (het wegnemen van wat weefsel) onzorgvuldig wordt uitgevoerd. Daarom is het zo belangrijk dat GIST-operaties en biopsieën door chirurgen met oncologische ervaring worden uitgevoerd.



Botuitzaaiingen van GIST

Deze uitzaaiingen komen niet heel veel voor (6%). Het lijkt erop dat botuitzaaiingen uiterst zelden voorkomen bij een eerste diagnose. In een latere fase van de ziekte, wanneer de ziekte al langere tijd voortwoekert (progressie), worden ze echter vaker aangetroffen.

Wat de behandel mogelijkheden voor botuitzaaiingen betreft, zijn er tot op heden over de hele wereld slechts weinig resultaten bekend. Hier gaat men dan meestal af op de ervaringen die zijn opgedaan met botuitzaaiingen bij andere kankervormen. Zo kan bestraling in veel gevallen pijnverlichting brengen of zelfs tot verkleining van de uitzaaiingen leiden. Men dient daarbij ook na te gaan of er na de bestraling een mogelijkheid tot opereren is.

Medicamenteus gesproken wordt bij botuitzaaiingen in het algemeen de werkzame stof zoledroninezuur gegeven (een bisfosfonaat, merknaam Zometa® van Novartis). We hebben nog maar weinig gegevens en beschikken over weinig ervaring om te weten of deze therapie inderdaad bij GIST werkt en zo ja, in welke mate. Bij enkele CML-behandelrichtlijnen vertoonde zoledroninezuur een antitumorwerking in combinatie met imatinib.

1.7. GIST en de lever

Er zijn twee redenen waarom de lever bij GIST zo in de belangstelling van artsen staat:

1. u heeft waarschijnlijk wel gelezen of u weet van uw eigen diagnose dat GIST-uitzaaiingen (dochtercellen) vaak in de lever te vinden zijn
2. geneesmiddelen zoals imatinib en sunitinib worden in de lever omgezet (gemetaboliseerd). Meer hierover in de hoofdstukken over de behandelingen.

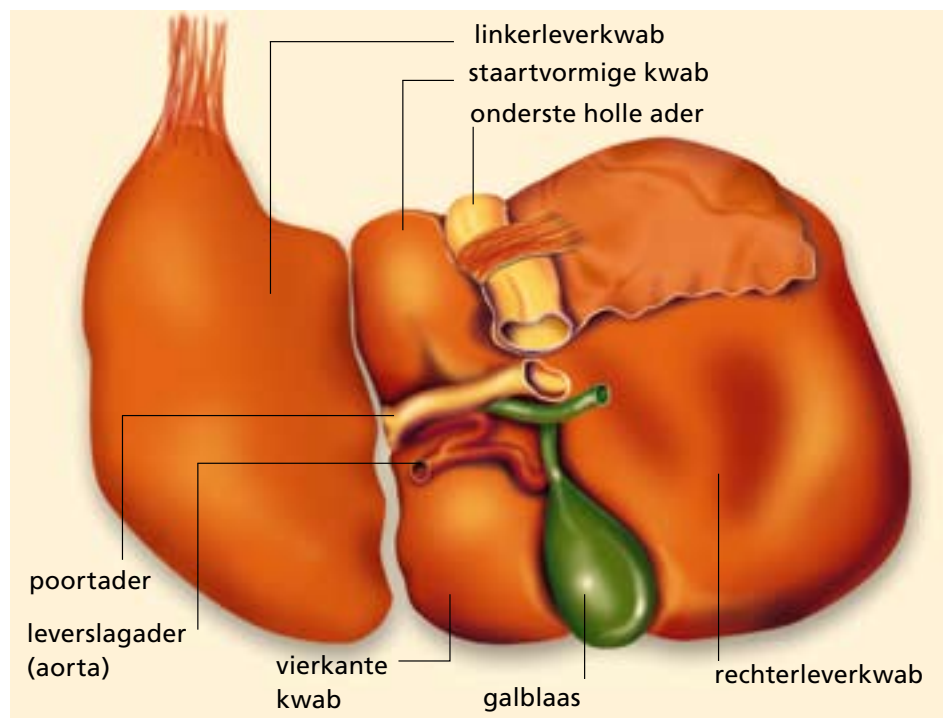


GIST-metastase in de lever

GIST-uitzaaiingen in de lever

De lever is bij de meeste gastro-intestinale tumoren het orgaan waar zich de uitzaaiingen van de oorspronkelijke tumor nestelen. Zo ook bij GIST. Het bloed dat de maag en de darm verlaat, vloeit rechtstreeks naar de lever. Aangezien de lever het bloed filtert, kunnen ook microscopisch kleine GIST-cellen via de bloedstroom in de lever belanden. Er kunnen dan bepaalde factoren in de lever aanwezig zijn die het innestelen, overleven en groeien van afzonderlijke tumorcellen bevorderen.

Vaak lezen of horen patiënten bij de resultaten het begrip cyste. Een cyste is een afgesloten holle weefselruimte die uit één of meer kamers kan bestaan en een vloeistof bevat. Ze kunnen door allerlei oorzaken ontstaan en de vloeistof kan weefselvocht (interstitiële vloeistof), bloed of pus zijn. Levercysten komen relatief vaak voor en



zijn volkomen onschadelijk (ze komen bijvoorbeeld ook voor in de nier, als niercysten).

De uitdaging bij GIST is om de grens te bepalen tussen volkomen goedaardige cysten en tot cysten getransformeerde GIST-uitzaaiingen. Hier kan echter vaak het ziekteverloop tot dat moment en/of een second opinion van een arts die ervaring heeft met GIST, een oplossing bieden.

Heel vaak duikt bij GIST en de lever de vraag op, of men het risico op het ontstaan van leveruitzaaiingen kan verkleinen en of men zich bijvoorbeeld door een bepaald dieet daartegen kan beschermen. Er zijn echter nog geen overtuigende bewijzen dat een bepaald dieet effect zou kunnen hebben. In het algemeen raden artsen een evenwichtige, gezonde voeding aan en adviseren het vermijden van overmatig alcoholgebruik.



BELANGRIJK

Wanneer GIST naar de lever uitzaait, gaat het nog altijd om een GIST en niet om een levertumor. De uitgezaaide GIST-leverkanker komt voort uit de GIST-cellen en moet daarom ook als GIST behandeld worden. Leverkanker is een ander soort kanker die in de lever ontstaat. Overigens kan geen enkele arts aan een patiënt voorspellen of de GIST zich in de loop van de tijd naar de lever zal gaan uitzaaien.

1.8. Familiaire GIST

Het merendeel van alle GIST-patiënten heeft de tot ziekte leidende mutatie niet van zijn ouders geërfd. Op een bepaald moment is er in hun leven sprake geweest van een beginnende verandering in het KIT-gen of soms in het PDGFRA-gen. Deze verandering zette een reeks gebeurtenissen in gang, waaruit zich dan op een bepaald moment een GIST ontwikkelde. Belangrijk: bij deze patiënten treden de mutaties alleen in de tumorcellen op. Alle andere lichaamscellen hebben ook het KIT- en PDGFRA-gen, maar die zijn onveranderd. Patiënten met familiale GIST – een erg zeldzame vorm – nemen het veranderde gen van een van de ouders over. Anders dan bij ‘normale GIST’ komen de mutaties in het KIT-gen of soms ook in het PDGFRA-gen bij deze patiënten voor in elke lichaamscel. Zo kan GIST in families door zogeheten kiembaanmutaties vaker voorkomen. Bij familiale GIST is de uitgangsmutatie dus al in alle lichaamscellen aanwezig, wat betekent dat de eerste stap in de richting van GIST al vóór de geboorte is gezet. Waarschijnlijk zullen zij, onder bepaalde omstandigheden, zelfs al op jongere leeftijd GIST ontwikkelen dan bij een normaal optredende GIST.



BELANGRIJK

Familiaire GIST betekent niet dat de dragers van het gemuteerde (gewijzigde) gen ook daadwerkelijk GIST zullen ontwikkelen. Wereldwijd zijn er minder dan twintig gedocumenteerde gevallen van familiale GIST, vooral in Frankrijk en Japan.



1.9. EGIST – Extra Gastro Intestinale Stroma Tumor

Af en toe komt men in publicaties nog de term EGIST tegen. De E staat voor Extra-gastro-intestinaal en betekent dat de tumor niet in het maag-darmkanaal maar in de buikholte gelokaliseerd is. Tegenwoordig classificeren artsen GIST echter steeds minder als EGIST, maar als een stadium van de normale GIST. Daarbij gaat het dan meestal om meerdere primaire tumoren of om uitgebreide metastasevorming in de buikholte (peritoneum).

Enkele bevindingen in verband met EGIST zijn:

- EGISTen zijn in ongeveer 80% van de gevallen in het buikvlies gelokaliseerd
- EGISTen kunnen ook een spoelvormige differentiatie vertonen
- het idee dat EGISTen voornamelijk bij jong-volwassenen zouden optreden is onjuist
- de behandeling die de voorkeur verdient bij een niet-vergevorderde of gemetastaseerde EGIST is resectie
- een medicamenteuze behandeling met imatinib moet bij een vergevorderde of gemetastaseerde EGIST in elk geval overwogen worden.



1.10. De Carney Triad

Nog een benaming die men tegenkomt in verband met GIST is de zogenoemde *Carney Triad*. Deze triad komt eerder bij jongere patiënten voor en werd voor het eerst in 1977 door dr. J. Aidan Carney – toen nog in samenhang met leiomyosarcomen van de maag – beschreven. Bij de Carney-triad gaat het om een bijzondere combinatie van ziektebeelden: een GIST, een extra-adrenaal paraganglioom (zeldzame vaatrijke tumor aan de bijnieren) en een pulmonaal chondroom (longchondroom).

Een paraganglioom

Een paraganglioom (syn. chemodectoom, chroomaffiene tumor) is een meestal goedaardige neuro-endocriene tumor (ontstaan uit cellen die hormonen produceren), die uit een autonoom ganglion (paraganglion) ontstaat. De oorsprong kan zowel het parasympathische als ook het sympathische zenuwstelsel zijn. Afhankelijk van de lokalisatie is 10-40% van de paragangliomen kwaadaardig en ze kunnen tot uitzaaiingen (metastasen) leiden. Er zijn echter nog geen betrouwbare criteria die een kwaadaardig verloop kunnen voorspellen.

Pulmonale chondromen (longchondromen)

Pulmonale chondromen zijn goedaardige, kraakbeenachtige longtumoren. Ze veroorzaken weinig symptomen – af en toe wat hijgen of kortademigheid. Carney berichtte in 1999 dat 76% van zijn patiënten chondromen ontwikkelde. De tumoren worden normaal gesproken operatief behandeld – kleine asymptomatische tumoren kunnen onbehandeld blijven omdat ze goedaardig zijn. Vogl en collega's berichtten in 2004 ook over de geslaagde thermoablatie (het vernietigen van kankercellen door verhitte) van chondromen.

Bij dit in de literatuur weinig gedocumenteerde syndroom kan beeldvorming een belangrijke bijdrage leveren om aan te tonen of uit te sluiten of er sprake is van een gelijktijdig of opeenvolgend optreden van ten minste twee van de drie tumortypen.

Sommige van deze patiënten ontwikkelen bovendien ook nog andere tumoren

- bijnierschorsadenomen (goedaardige tumoren van de bijnieren)
- leiomyoom van de slokdarm (goedaardige tumor).

In 1999 berichtte Carney over 79 patiënten, van wie

- 22% alle drie de tumorsoorten had ontwikkeld
- 53% GIST en chondromen vertoonde
- 24% GIST en paragangliomen vertoonde
- 1% chondromen en paragangliomen vertoonde – zonder GIST.

Vaak was er bij die patiënten meer dan vijf jaar voorbijgegaan voordat zij een tweede tumor ontwikkelden. Veel patiënten ontwikkelden zelfs pas na twintig jaar een tweede tumor. De Carney-triad schijnt geen familiale ziekte te zijn die van generatie op generatie wordt doorgegeven. In het algemeen komt de Carney-triad vooral voor bij patiënten jonger dan 35 jaar. Hier schijnt de GIST-component eerder te lijken op GIST bij kinderen. Voor patiënten met de Carney-triad zijn de prognose en de behandelmethoden niet anders dan die voor patiënten met GIST als enige diagnose.



Dr. J. Aidan Carney



INFO

Een mogelijke alomvattende definitie voor GIST:

Niet-epitheliale, mesenchymale tumoren (tumoren van de weke delen/sarcomen) van het maag-darmkanaal, die noch onder myogene (afkomstig van de spieren), noch onder neurogene (van zenuwweefsel afkomstig) tumoren vallen. Ze ontstaan uit de *interstitiële cellen van Cajal* (of de voorlopercellen daarvan) en worden gekenmerkt door de gemeenschappelijke, immunohistologisch te bepalen, marker (herkenningspunt): CD117/c-KIT (>95%).

2. Genetica / biologie

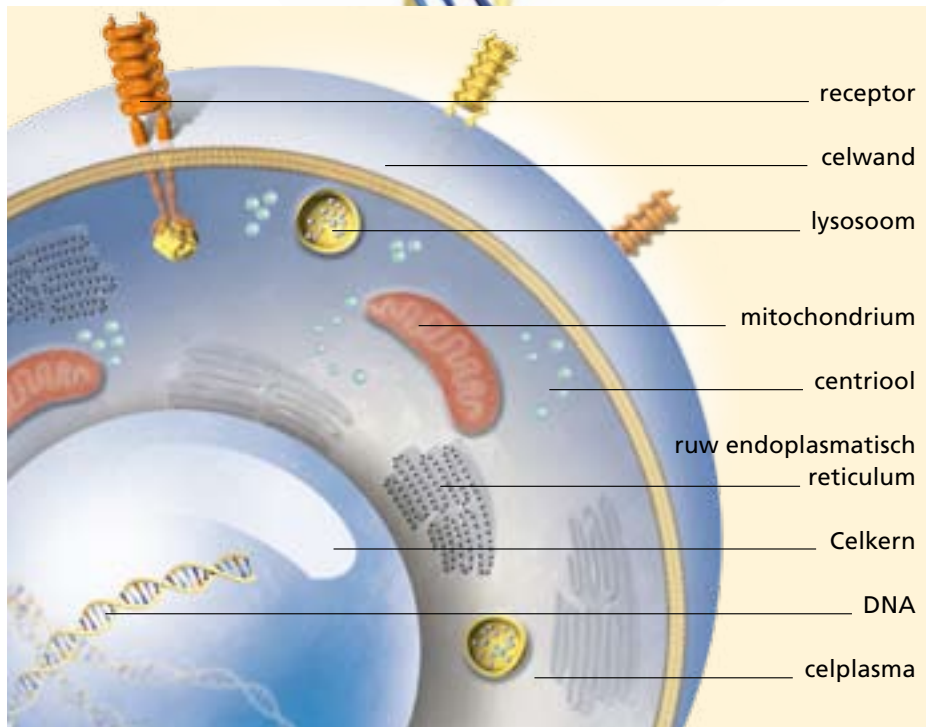
2.1. Genen en receptoren

Het menselijk genetisch materiaal bestaat uit zo'n 30.000 verschillende genen. Elk van deze genen zit in het DNA (de drager van de genetische informatie) van elke lichaamscel.

Genen zorgen er bijvoorbeeld voor dat cellen specifieke soorten proteïnen (eiwitten) vormen. Enkele van deze proteïnen communiceren met andere cellen of genen. Cellen gebruiken onder andere receptorproteïnen (vergelijkbaar met antennes), die helpen om de berichten op te nemen die door andere proteïnen worden verstuurd. De receptoren worden gebouwd volgens een plan dat door het desbetreffende gen van de eigen cel ter beschikking wordt gesteld. Het KIT-gen bijvoorbeeld bevat een soort bouw- en gebruiksaanwijzing die de cel vertelt hoe de KIT-receptoren moeten worden gemaakt.

Wanneer een dergelijke cel een beschadigd KIT-gen bevat, krijgt de cel de opdracht defecte proteïnen (KIT-receptoren) te bouwen, wat dan uiteindelijk tot GIST leidt.

De trigger, de reden waarom een gen-defect en dus GIST ontstaat, is – zoals trouwens bij vele vormen van kanker – tot op heden onbekend.



BELANGRIJK

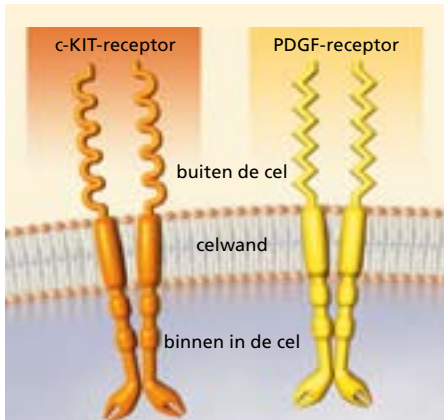
En dat is erg belangrijk voor u als GIST-patiënt!

Er zijn geen antwoorden op de vragen: Waarom krijg uitgerekend *ik* GIST? Wat was de trigger, de aanleiding, in mijn leven? Wat heb ik fout gedaan? Er zijn geen bewijzen voor de stelling dat GIST of kanker in het algemeen door bepaalde persoonlijkheidskenmerken of door pijnlijke ervaringen in het leven veroorzaakt kunnen worden. Zelfs wanneer u door een bepaalde levenswijze de nog niet wetenschappelijk bewezen risico's voor kanker gelopen zou hebben, zoals roken, is het voor uw verdere leven met GIST belangrijk dat u zich niet schuldig voelt.



INFO

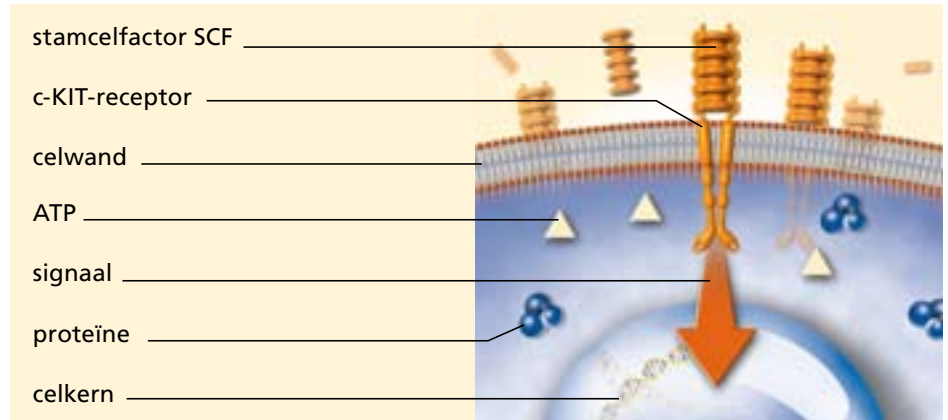
In de celkern bevinden zich de chromosomen, de dragers van het erfelijk materiaal. Elke menselijke cel bevat 46 chromosomen – 23 zijn van de moeder afkomstig en 23 van de vader. De chromosomen bestaan uit DNA (desoxyribonucleïnezuur), dat weer uit nucleotiden bestaat (base, suiker, fosforzuur). Nucleotidenparen vormen een gen.



2.2. KIT- en PDGFRA-receptoren

De meeste GISTen hebben hun defecten (mutaties, veranderingen) in het KIT-gen – enkele hebben hun mutatie in het PDGFRA-gen, en bij nog weer andere zeldzamere vormen van GIST is er geen mutatie te vinden (wild-type). KIT en PDGFRA behoren beide tot een grotere familie van proteïnen – de receptortyrosinekinasen. In het menselijk lichaam zijn ongeveer 90 van dergelijke receptorproteïnen bekend, elk met verschillende functies en opdrachten.

Het KIT-gen bevat – zoals hierboven reeds beschreven – de informatie voor de bouw van het KIT-receptoreiwit; het PDGFRA-gen bevat het bouwplan voor het PDGFRA-receptoreiwit. GIST-cellen vertonen mutaties/veranderingen in de genen en zorgen zo voor de defecte KIT-respectievelijk PDGFRA-receptoreiwitten. Deze afwijkingen in KIT en PDGFRA dragen bij aan de volgende processen in GIST-cellen:

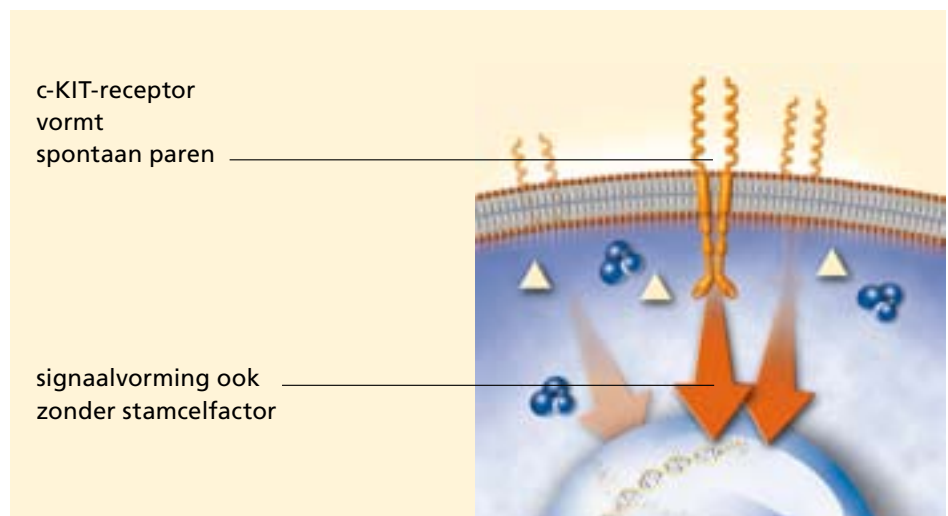


- ongecontroleerde celgroei, zodat de tumoren groter worden
- onderdrukking van de signaalwegen die belangrijk zijn voor de celdood, zodat GIST-cellen niet uit zichzelf afsterven
- hoge opname van suiker, zodat constante celgroei ondersteund wordt
- migratie van GIST-cellen naar verder gelegen plaatsen, zodat er zich nieuwe tumoren kunnen vormen.

KIT-receptoren en PDGFRA-receptoren zijn honderden proteïnen (antennes) in de buitenste cellaag. Een deel van de receptoren bevindt zich buiten de cel (extracellu-

lair domein) en een deel bevindt zich binnen in de cel (intracellulair domein). Beide domeinen zijn door de celmembran (velletje) met elkaar verbonden (transmembraan domein).

In een normaal functionerende cel met KIT-receptoren binden andere proteïnen, boodschapperstoffen die *groei- of stamcellfactoren* genoemd worden (hier SCF), zich aan het buitenste deel van de receptoren. Daardoor verbinden twee KIT-receptoren zich en vormen een paartje. Deze paarvorming activeert een 'motor', een zogenoemde tyrosinekinase, die zich in het intracellulaire domein van de receptor



“ VOORBEELD

Een eenvoudige vergelijking: we nemen even aan dat een gezonde cel een huis is met veel schakelaars voor de deurbel (= KIT-receptoren). Om in het huis de bel te laten gaan, moet tegelijkertijd op twee naast elkaar gelegen schakelaars KIT1 en KIT2 worden gedrukt. Wanneer u gelijktijdig met één vinger op beide belschakelaars KIT1 en KIT2 drukt, activeert u een soort transformator (tyrosinekinase), die signalen naar de bel in het centrum van het huis (celkern) stuurt. De bel gaat, de cel deelt zich. Een tijdje later komt dan weer een impuls van buiten, die het bellen – de deling – stopt.

Voor de defecte cel – de GIST-cel – betekent dat: de belschakelaars KIT1 en KIT2 zijn verkeerd geconstrueerd en geven – zonder dat er van buitenaf op gedrukt wordt – automatische impulsen aan de transformator. Die stuurt signalen naar de bel in het centrum van het huis: de bel gaat. Maar de bel gaat permanent. Dat betekent: de belschakelaars zijn defect en staan voortdurend op ‘AAN’, er komen geen andere impulsen van buiten die het bellen – dus het delen – stopt. De GIST-cel deelt zich voortdurend.

bevindt, en die verscheidene chemische reacties in de cel (signaalcascade) in gang zet. Wanneer de KIT-receptoren geactiveerd worden, wordt er een signaal naar de celkern gestuurd, dat celdeling/celgroei veroorzaakt en voor het overleven van de cel zorgt. Normaal is dit groeisignaal slechts een korte impuls, die dan onmiddellijk weer uitgeschakeld wordt. PDGFRA-receptoren worden door interactie met een andere groeifactor, PDGF (*Platelet-Derived Growth Factor*), geactiveerd. In een GIST-cel is KIT in 85-90% van de gevallen gemuteerd (veranderd). Wanneer het KIT-gen gemuteerd is, kunnen de KIT-receptoren niet perfect gevormd worden. Mutaties in c-KIT resulteren in een verandering van de functie van de KIT-receptoren. Gemuteerde KIT-receptoren vormen spontaan paren, wat tot een voortdurende en niet meer controleerbare activiteit van de tyrosinekinase leidt. Dit betekent dat ook zonder groei-/stamcellfactoren (SCF of PDGF) – het normale groeisignaal – de receptoren de GIST-cellen stimuleren om zich te delen en dus te overleven.

Juist deze doelwitten, zoals KIT en PDGFRA, vormen de uitdaging voor nieuwe therapeutische middelen. De moderne geneeskunde heeft hiervoor doelgerichte werkzame geneesmiddelen ontwikkeld. De targeted therapies met imatinib, sunitinib of nilotinib blokkeren het signaal dat naar de celkern gestuurd wordt volledig en verhinderen op die manier het ongecontroleerd doorgroeien van de tumorcellen. Dat betekent – om op het voorbeeld hiernaast met ‘de bel’ terug te komen – dat de targeted therapies zich onder andere richten op onze transformator (de tyrosinekinase) op de receptor in het binnenste van de cel. Meer hierover vindt u in de hoofdstukken over de behandeling met imatinib, sunitinib en nilotinib.

2.3. Primaire mutaties bij GIST

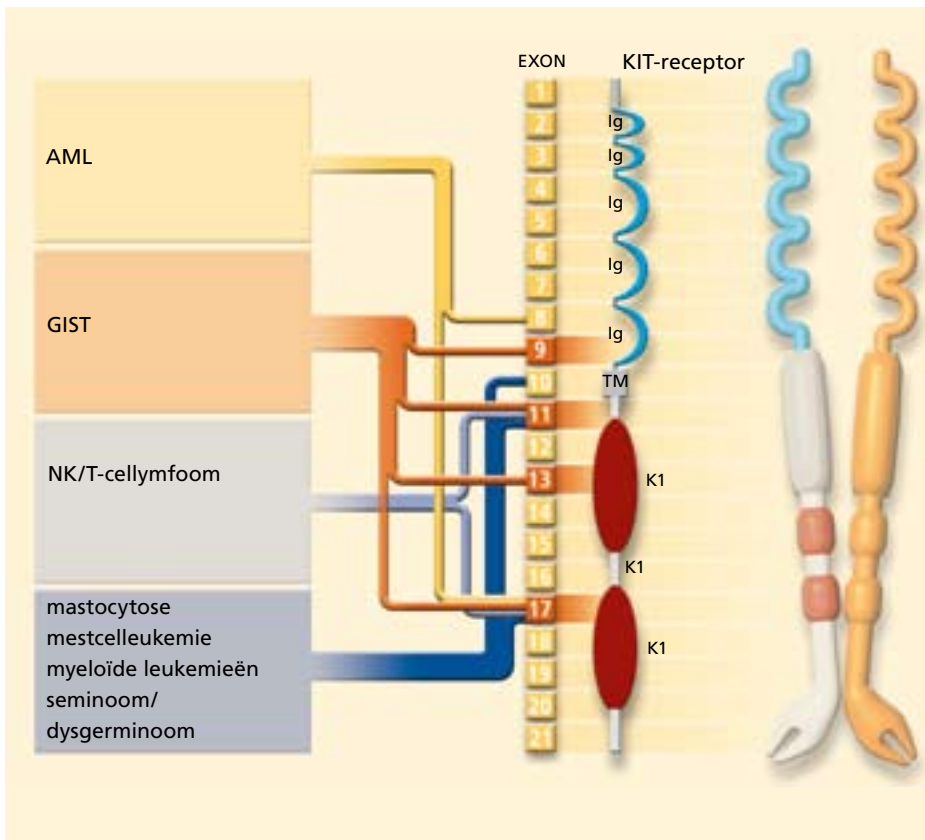
Wanneer bij een patiënt een nieuwe diagnose GIST wordt gesteld, kunnen in principe de volgende mutaties aanwezig zijn:

- mutatie in het KIT-gen – in ongeveer 80-85% van de gevallen
- mutatie in het PDGFRA-gen – in ongeveer 5-10% van de gevallen
- rest: geen mutatie (wild/type) – in ongeveer 10% van de gevallen – of de mutatie werd niet opgemerkt.

Men weet nu wel dat verschillende patiënten verschillende mutaties/veranderingen kunnen hebben, maar bij één patiënt met een primaire tumor is er slechts sprake van één mutatie/verandering. Dat wordt ook wel een primaire mutatie genoemd; de mutatie/verandering dus die bij een eerste diagnose – voordat er met welke behandeling dan ook is begonnen – gevonden werd. Deze primaire mutaties in de KIT- of PDGFRA-gen treden op in bepaalde (genummerde) plaatsen in de genen, de zogenoemde *hotspots*.

Weet u nog, het DNA aan het begin van dit hoofdstuk? Het DNA van een gen kan onder bepaalde omstandigheden tamelijk lang zijn en er zijn slechts enkele stukken – de zogenoemde exonen – nodig om een receptorproteïne te bouwen. Deze hotspots of exonen zijn genummerd zoals de huizen in een lange straat. De wetenschap gebruikt die nummering om heel nauwkeurig te kunnen beschrijven waar de mutatie/verandering in het gen of in de bijbehorende receptor zit. Het KIT-gen is bijvoorbeeld in 21 exonen ingedeeld. Bij GIST vindt men het vaakst de KIT-mutaties/veranderingen in de exonen 9, 11, 13 en 17, in het PDGFRA-gen in de exonen 12, 14 en 18.





Zoals gezegd, zijn er GISTen waarin geen mutaties aangetoond kunnen worden: de zogenaamde *wild-type* GIST. Bijna alle GIST bij kinderen evenals GIST die samen met een andere ziekte – neurofibromatose – voorkomen, zijn primair GIST van het wild-type. Hier is dan sprake van tot op heden nog onbekende mutaties/veranderingen in andere genlocaties die in deze gevallen de oorzaak van GIST zijn.

De hotspots of exonen zijn genummerd zoals de huizen in een lange straat. De wetenschap gebruikt deze adressering om heel nauwkeurig te kunnen beschrijven waar de mutatie/verandering in het gen of in de bijbehorende receptor zit.

Mutaties (genetische veranderingen in c-KIT en PDGFR)

Mutatie	Frequentie in %	Respons op imatinib	Celtype	Lokalisatie
KIT	80-85%			
exon 9	10%	gemiddeld	meestal spoelvormig	vooral in dunne darm
exon 11	60-70%	hoog		maag-darmkanaal
exon 13	1%	laag		maag-darmkanaal
exon 17	1%	laag		maag-darmkanaal
PDGFRA	5-10%			
exon 12	1%	laag	meestal epitheloïd of gemengd	doorgaans
exon 14	<1%	onbekend		in de maag
exon 18	6%	geen		
wild-type	10%			
geen KIT of PDGFRA		laag	meestal spoelvormig	

2.4. Angiogenese en groeifactor VEGF

Angiogenese (angio = Grieks voor bloedvat, genese = Grieks voor vorming) betreft de groei van de kleine bloedvaten (capillairen) door het ontstaan uit een vooraf bestaand capillair systeem. Het gaat om een zeer complex proces, waarbij de voor de vorming van de bloedvaten noodzakelijke cellen, onder andere door de groeifactor VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) geactiveerd worden.

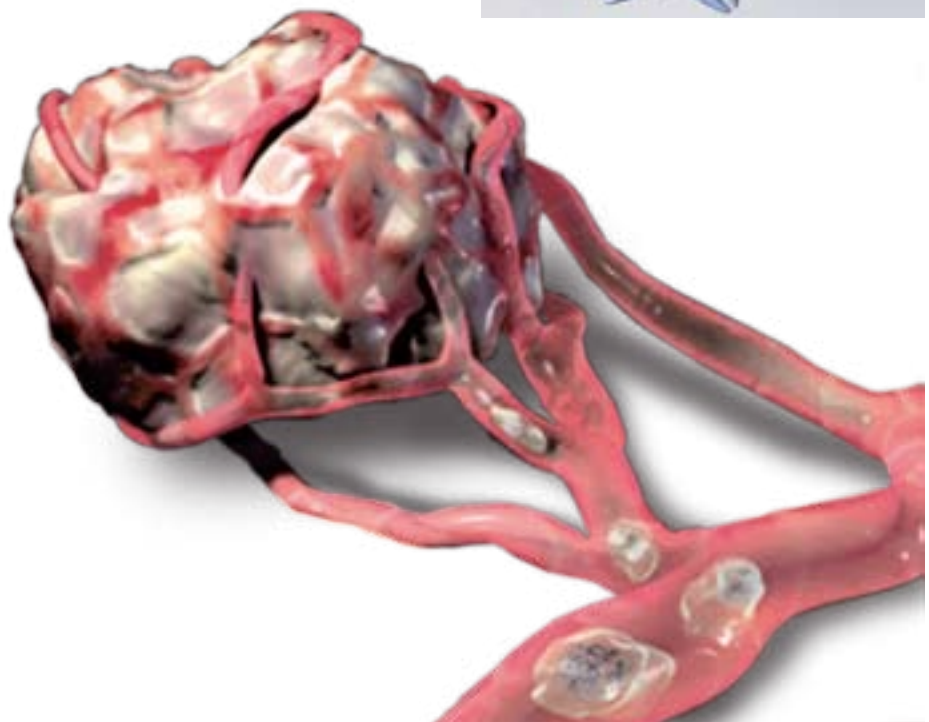
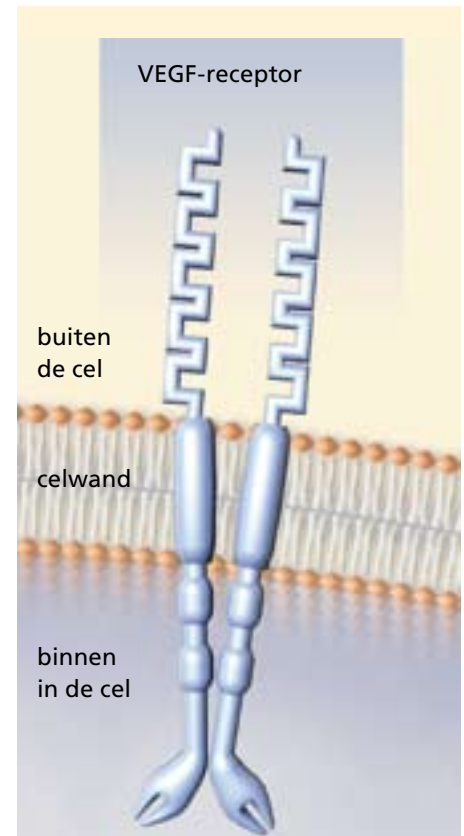
Een volwassene heeft in principe alle bloedvaten die hij nodig heeft – uitzonderingen zijn de wondheling en de foetusontwikkeling. In gezond weefsel stopt de vorming van nieuwe bloedvaten automatisch en ook dit proces wordt in gang gezet of beëindigd door signalen die cellen onderling uitwisselen.

De aanleg van bloedvaten (angiogenese) is bij kanker van groot biologisch en medisch belang. Solide tumoren zijn afhankelijk van een meegroeiend capillair netwerk dat de tumor van zuurstof en voedingsstoffen voorziet. Hoe groter de tumor wordt, hoe groter het aantal bloedvaten dat de tumor voorziet van zuurstof en voedingsstoffen. GISTen kunnen voortdurend nieuwe bloedvaten vormen, zodat de tumoren inderdaad afmetingen van meer dan 30 cm diameter kunnen hebben.

Deze abnormale angiogenese van tumoren wordt door een eigen signaaloverdracht van de tumorcellen naar de normale omliggende cellen overgebracht. Hierbij sturen de tumorcellen een eiwit – de groeifactor VEGF, die de groei van bepaalde cellen stimuleert – om nieuwe bloedvaten te vormen.

Een methode om te voorkomen dat er bij tumoren nieuwe bloedvaten worden gevormd, heet anti-angiogenese (angiogenese-remming). Aangezien de tumor zonder nieuwe bloedvaten niet verder kan groeien, probeert men met werkzame stoffen in de vorm van angiogenese-remmers de vorming van nieuwe bloedvaten te verhinderen. Hierbij wordt de signaaloverdracht verstoord van de GIST-cellen aan de VEGF-receptoren van de toekomstige cellen die de bloedvaten vormen. Deze strategie is bijvoorbeeld onderdeel van de behandeling met de multikinaseremmer sunitinib.

De groeifactor VEGF stimuleert de vorming van nieuwe bloedvaten in en naar de tumor. Deze voorzien de tumor van zuurstof en voedingsstoffen, die de tumor nodig heeft voor zijn eigen groei en de vorming van uitzaaiingen.



3. Pathologie / diagnose

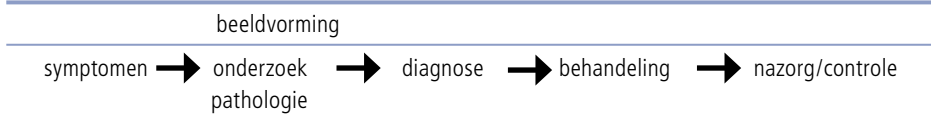
Diagnose en behandeling van GIST vragen om een interdisciplinaire aanpak, en vooral om samenwerking tussen de gastro-enterologie (maagdarmsstelsel), de radiologie, de pathologie (ziekteleer), de chirurgie en de oncologie.

Intussen zetten GIST-patiëntenorganisaties over de hele wereld zich in voor duizenden GIST-patiënten. De weg die patiënten gaan en waar, wanneer en hoe de diagnose GIST gesteld wordt, zijn bijzonder verschillend en in sommige gevallen zelfs avontuurlijk te noemen. Afhankelijk van de situatie – bijvoorbeeld een noodgeval, duidelijke klachten/symptomen of routineonderzoeken – kwamen en komen de patiënten ook nu nog in eerste instantie met de meest uiteenlopende medische specialismen in contact. Vaak zijn dan de kennis over GIST of het ontbreken daarvan, evenals de interdisciplinaire samenwerking van doorslaggevende betekenis voor het verloop van de diagnose, behandeling en mogelijk ook voor de prognose.

BELANGRIJK

Alle GIST-patiëntenorganisaties over de hele wereld pleiten ervoor dat GIST-patiënten – omdat GIST zo zeldzaam is – behandeld worden door artsen met ervaring in GIST, in gespecialiseerde centra.

De meeste kankeraandoeningen verlopen op dezelfde of vergelijkbare wijze



Overzicht van de symptomen (afhankelijk van de tumorplaats)

niet-gespecificeerde pijn (o.a. een soort steken in de zij), buikpijn, vol gevoel, verstopping (tot aan darmafsluiting), voelbare massa in de buik, misselijkheid	50-70%
bloedingen (evt. gepaard gaand met anemie = bloedarmoede)	20-50%
GIST in de slokdarm: slikstoornissen	

INFO

Second opinion:

Veel patiënten willen graag de mening van een tweede arts horen. Dat is begrijpelijk, vooral wanneer er belangrijke beslissingen over de behandeling genomen moeten worden of als het gaat om ingrepen die een zware impact hebben op het leven van de patiënt.

Patiënten, ongeacht hoe zij verzekerd zijn, hebben het recht de mening van een tweede arts te vragen. De meest directe weg is de behandelende arts om een doorverwijzing te vragen. Meestal hebben oncologen, specialisten en huisartsen hier begrip voor en zien ze deze wens niet als kritiek.

TIP

Diagnose, operatie, therapie, progressie, nazorg of klinische studie?

Wilt u graag een second opinion hebben? Uw eigen GIST-patiëntenorganisatie geeft u graag de namen van de artsen die veel ervaring hebben met GIST.

Bedenk wel dat aangezien GIST een zeldzame levensbedreigende kankersoort is, er niet altijd een GIST-expert zich bij u in de buurt bevindt. Echter, omdat het om uw gezondheid en uw leven gaat mag afstand geen rol spelen om bijvoorbeeld een second opinion te vragen, goede nazorg te krijgen of aan een klinische studie deel te nemen.

3.1. Symptomen bij GIST

De eerste aanwijzingen dat patiënten GIST hebben, hangen af van de grootte van de tumor en de plaats in het lichaam waar de tumor voor het eerst optreedt (lokalisatie). Een belangrijk deel van de tumoren wordt tijdens een spoedoperatie, of een routine-ingreep, of een routine-onderzoek ontdekt. Aangezien GISTen weinig symptomen geven, zijn ze vaak al erg groot voordat ze ontdekt of gediagnosticeerd worden.

Ongeveer een derde wordt bij toeval ontdekt, vooral tijdens routineonderzoeken, bij een maag- of darmonderzoek (endoscopie), bij computertomografie (CT-scan) of tijdens een chirurgische ingreep. De patiënt had tot dan geen klachten. Een resectie is vaak mogelijk of kan zelfs onder bepaalde omstandigheden in het kader van een reeds geplande operatie uitgevoerd worden.

Ongeveer een derde wordt wegens minder ernstige klachten (nog niet te laat) door middel van CT-onderzoek gevonden. Een geslaagde operatie is dan vaak nog mogelijk.

Ongeveer een derde wordt zeer laat ontdekt, wanneer de tumor of meerdere tumoren al zo groot zijn dat ze duidelijk voelbaar zijn en klachten geven. In deze gevallen gaat het vaak om een inoperabele en/of gemetastaseerde GIST.



INFO

In principe zijn er drie pijlers waar de diagnose op gebaseerd wordt:

- Subjectieve waarnemingen van de patiënt, zoals:
 - verminderde prestaties, uitputting, verlies van eetlust, zweten, nachtelijk zweten, jeuk, angst.
- Objectieve waarnemingen van de patiënt:
 - zichtbare bevindingen (bijvoorbeeld huidverkleuringen)
 - tastbare bevindingen (bijvoorbeeld knobbels en verhardingen)
 - functie-uitval (bijvoorbeeld botbreuken).
- Onderzoeksbevindingen van de arts:
 - voorgeschiedenis
 - lichamelijk onderzoek (tastbare bevindingen)
 - laboratoriumonderzoek
 - diagnostische beeldvorming (röntgen, CT, PET, MRI, nucleaire geneeskunde);
 - weefselonderzoek/pathologie.



INFO

De volgende onderzoeksmethoden kunnen in de dagelijks klinische praktijk in de fase van de diagnosestelling bij GIST ingezet worden:

- sonografie/echografie (beeldvorming door ultrageluidsgolven)
- endoscopie/endosonografie (letterlijk 'binnenin kijken', via flexibele slang)
- oesofago-, gastro-, duodenografie (doorlichten van slokdarm, maag, twaalfvingerige darm)
 - met monocontrast (met jodium als contrastmiddel)
 - met dubbel contrast (met barium als contrastmiddel, hypotonie = lucht aanbrengen)
- CT (Computer Tomografie: beeldvorming met zeer lage röntgenstraling)
- MRI (Magnetic Resonance Imaging of kernspintomografie, hierbij wordt gebruik gemaakt van een magneetveld en radiogolven, er komen géén röntgenstralen aan te pas)
- angiografie (bloedvatenonderzoek) eventueel contrastvloeistof
- skelet-scintigrafie (nucleaire botscan)

- PET (Positron Emissie Tomografie: zichtbaar maken van de celstofwisseling)
- histologisch onderzoek (bestuderen van weefsels en organen)
- onderzoek van de labwaarden (van bloed of ander lichaamsmateriaal).

3. Pathologie / diagnose

3.2. Klinische en beeldvormende diagnostiek

Het eerste klinische onderzoek moet in feite de volgende vragen beantwoorden

- Is dit een GIST (c-KIT/CD117) of gaat het om een andere tumorsoort?
- Bij GIST: CD117-positieve of CD117-negatieve GIST?
- Morfologie (type cellen): spoelvormig, epitheloïd of beide?
- Mitosegraad per 50 HPF (celdelings-snelheid) en risicoclassificatie volgens Fletcher?
- Mutatiestatus = plaats van de mutatie (welk exon is gemuteerd – minimaal bepaling exon 9 en exon 11)?
- Lokalisatie – de plaats van de primaire tumor?
- Tumorgrootte/-uitbreiding?
- Uitzaaiingen (metastasering) en zo ja, in welke mate?
- Operabel: in hoeverre kunnen de tumor en eventuele uitzaaiingen verwijderd worden?
- Hoe zijn de bloed-, lever- en nierwaarden?
- Is er sprake van speciale vormen van GIST – familiair, pediatrisch, EGIST, Carney Triad?

Aangezien GISTen met niet-specifieke symptomen in het gehele spijsverteringskanaal voor kunnen komen – van de slokdarm tot de endeldarm en in de buikholte en het mesenterium – kunnen soms meerdere verschillende diagnostische procedures noodzakelijk en zinvol zijn. Aangezien GISTen meestal vanuit de wand van het maag-darmkanaal in de buikholte groeien, vallen ze bij de conventionele (gebruikelijke) diagnostische onderzoeken van de maag en darm pas op wanneer ze al een behoorlijke grootte hebben.

Het eerste onderzoek om de diagnose GIST te kunnen stellen, omvat meestal de volgende punten

- intensief vraaggesprek van de arts aan de patiënt
- lichamelijk onderzoek
- bloedonderzoek/labwaarden: bloed-, lever- en nierwaarden
- histologie (weefsel en organen) en immunohistochemisch (aantonen van antigenen in cellen en weefsels) onderzoek op c-KIT/CD117
- abdomensonografie, endosonografie, endoscopie (onderzoek van organen in de buik)

- beeldvorming thorax (longfoto)
- speciale onderzoeksmethoden, afhankelijk van de lokalisatie en de klachten
- computertomografie (CT-scan) of magnetic resonance imaging (MRI-scan)
- in uitzonderlijke gevallen: PET-scan (positronemissietomografie)
- chirurgische beoordeling.

Endoscopie

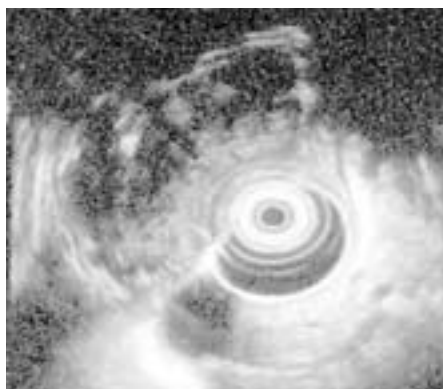
Endoscopie is belangrijk bij de diagnose van de primaire tumor. Ondertussen weet men echter ook dat sommige tumoren niet via endoscopie kunnen worden opgespoord, bijvoorbeeld:

- de tumoren die van de buitenste lagen van de wand van het maag-darmkanaal uitgaan, die bijvoorbeeld submucosus, dus onder de slijmvliezen liggen en die niet naar binnen maar naar buiten in de buikholte groeien
- de tumoren die in het onderste deel van de dunne darm gelokaliseerd zijn en dus zowel bij een maag-darmonderzoek als bij een onderzoek van het colon onopgemerkt kunnen blijven.

Tijdens de endoscopie kunnen eventueel ook stukjes weefsel weggenomen worden voor onderzoek (biopsie).



Endoscopie



Endosonografie



CT (computertomografie)

CT

De computertomografie (onderzoek met behulp van röntgenstralen en contraststof) is bij GIST de meest toegepaste onderzoeksmethode bij het stellen van de diagnose, bij de beoordeling, bij het opstellen van een operatieplan en bij de controle.

Een CT-onderzoek van de buik en de borstkas is noodzakelijk om de diagnose duidelijk te kunnen stellen en vast te kunnen stellen of er al dan niet sprake is van uitzaaiingen. In het algemeen wordt dit onderzoek gebruikt bij:

- diagnose van de primaire tumor
- beoordeling van de uitbreiding van de primaire tumor
- aantonen van uitzaaiingen
- beoordeling van het aanslaan van de behandeling
- uitsluiten van tumorrecidieven (terugkeer van de tumor)– controle van het ziekteverloop
- grondige controle of er sprake is van progressie (voortschrijden van de ziekte).

Tumoren en uitzaaiingen kunnen er op een CT-scan erg verschillend uitzien:

- aan de ene kant zijn er kleine, goed af te bakenen tumorlaesies (aangetast weefsel), die homogeen (éénsoortig) contrastmiddel opnemen

- aan de andere kant zijn er grote, slecht af te bakenen tumorlaesies, die vaak niet-homogeen contrastmiddel opnemen; gedeeltelijk al met bijvoorbeeld necroseplaatsen (afgestorven weefsel) of luchtinsluitingen.

MRI

De MRI (magnetic resonance imaging of ook kernspintomografie genoemd – een beeldvormingstechniek die gebruik maakt van een magneetveld) is een alternatief voor de CT.

Voordelen: geen röntgenstralen, kan ingezet worden als sprake is van allergie voor contrastmiddel, vaak betere beeldvorming van bepaalde organen.

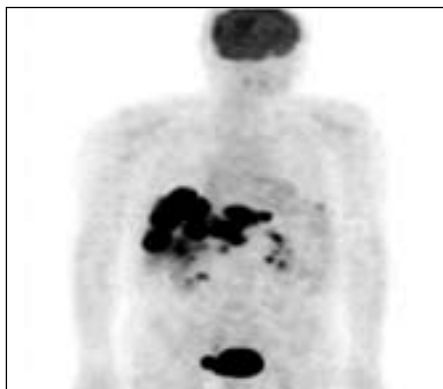
Nadelen: duur en tijdrovend, niet geschikt voor patiënten met claustrofobie of patiënten die een pacemaker of metalen onderdelen in het lichaam hebben, niet gestandaardiseerd voor het bepalen van het aanslaan van de therapie (meting in Hounsfield-Units).

PET

Positronemissietomografie is een beeldvormende techniek waarmee de stofwisselingsactiviteit in het lichaam zichtbaar gemaakt wordt. Dit gebeurt door de verdeling van een licht radioactief gemarkeerde stof in het organisme. Kankercellen nemen druivensuiker (glucose) veel sneller op dan het meeste gezonde weefsel. De glucose wordt gelabeld met een licht radioactieve stof (*tracer*). Aangezien tumorcellen meer gelabelde glucose opnemen dan de meeste gezonde weefsels, geven de PET-beelden informatie op welke plaatsen in het lichaam de ziekte mogelijk aanwezig is.



Bewijs voor talrijke levermetastasen op een CT-scan



Bewijs voor metastasen op een PET-scan



PET (positronemissietomografie)



3. Pathologie / diagnose

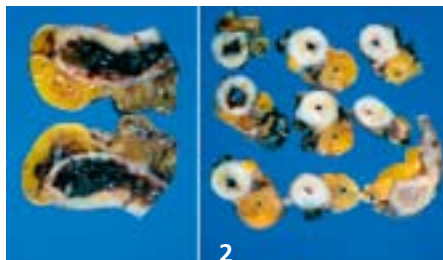
3.3. Punctie (biopsie)

Voor een definitieve diagnose GIST is weefselonderzoek onontbeerlijk. Hiervoor wordt de reeds operatief verwijderde tumor of een weggenomen stukje weefsel (= biopsie, Oud-Grieks voor 'leven' en 'zien') gebruikt.

Bij een punctie probeert de arts tumorweefsel of weefselvloeistof te verkrijgen. Dit weefsel of deze vloeistof wordt dan vervolgens onder een microscoop bekeken en histologisch onderzocht op de aanwezigheid van kankercellen/GIST-cellen. Een preoperatieve biopsie is niet aangewezen wanneer een tumorsectie (verwijdering) makkelijk kan worden uitgevoerd.

Aangezien GISTen zacht, gevoelig en sterk doorbloed zijn, kan een biopsie een risico op bloeding voor de patiënt betekenen. Andere mogelijke risico's zijn het barsten van de tumor (ruptuur) waardoor tumorcellen zich kunnen verspreiden. Dit betekent dat de strategie voor het winnen van weefsel wordt opgesteld afhankelijk van de plaats waar de tumor zich bevindt, het risico op bloeding en de graad van kwaadaardigheid van de tumor die de arts vermoedt. Men geeft de voorkeur aan biopsie via endoscopie boven de percutane biopsie (door de huid heen).

Vorbereiding van tumorweefsel op de afdeling pathologie:
van foto 1 (linksonder) – het oorspronkelijke weefsel – tot foto 4 – een flinterdun weefselschijfje voor de latere diagnosestelling onder de microscoop.



Bij GIST worden puncties/biopsiën onder andere uitgevoerd bij

- De eerste diagnose: dat betekent dat weefsel via een punctie kan worden afgenomen, om vast te stellen of het hier daadwerkelijk om GIST gaat
- Diagnose van vermoeden van GIST: er wordt gedacht aan een neoadjuvante behandeling met imatinib (voordat de operatie plaats gaat vinden)
- Differentiaaldiagnostische onzekerheid: bijvoorbeeld bij vragen als 'GIST versus goedaardige verandering?' of 'GIST versus andere tumorsoort?'
- Onder bepaalde omstandigheden voor het onderzoek naar de mutatiestatus bij progressie (voortschrijden van de ziekte) en/of in het kader van studies.

3.4. Histologische diagnose (pathologie)

Het begrip pathologie vinden we al terug rond het jaar 200 na Chr. Het komt van het Griekse woord páthos = lijden en lógos = leer – wat dus zoveel betekent als 'de leer van het lijden'.

Pathologie is dus de leer van de ziekten – preciezer uitgedrukt – van de ziekelijke veranderingen van de cellen, weefsels en

organen. Het identificeren van de cel waaruit de kanker ontstaat is een wetenschap op zich. De artsen die dit werk doen, noemt men pathologen. Tot de taken van de patholoog behoren de exacte morfologische, dus pathologische diagnosestelling, en een bijdrage leveren aan het bepalen van de prognose. Een correcte behandeling hangt af van het soort kanker; daarom is de patholoog een soort 'loods van de diagnostiek' en daar is de behandeling bij GIST dan weer van afhankelijk.

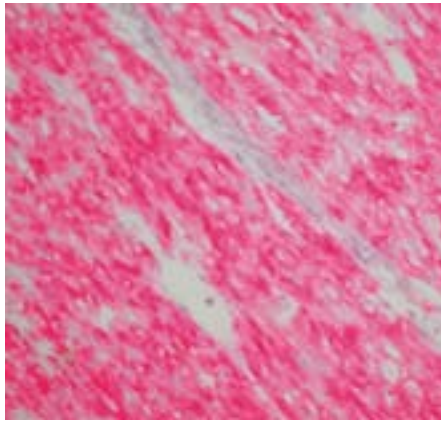
De pathologie en behandeling van GIST worden nog maar sinds enkele jaren beter begrepen. Aangezien de conclusie van de patholoog zo belangrijk is, zou een patiënt die juist de diagnose GIST te horen heeft gekregen, er goed aan doen de mening van een tweede patholoog te vragen, tenzij de eerste patholoog heel veel ervaring heeft met GIST. Veel pathologen kunnen vandaag de dag GIST diagnosticeren, maar voorspellen hoe GIST zich zal gedragen is erg moeilijk; hier is veel ervaring voor nodig.

De rol van de patholoog bij GIST

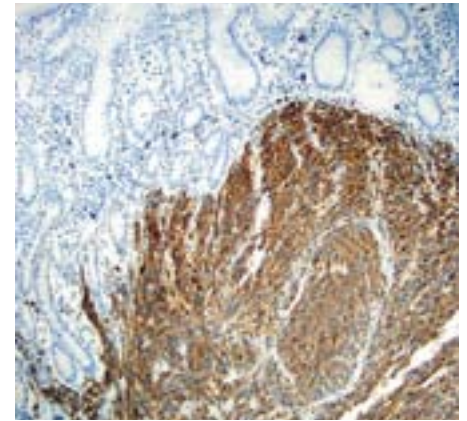
- Eerste diagnose (door onderzoek van operatief verwijderde tumor of het weefsel van de biopsie):
 - het stellen van een eenduidige diagnose GIST (c-KIT/CD117)
 - differentiëring van andere tumoren in het maag-darmkanaal



Patholoog aan de microscoop



Immunohistochemische kleuring van tumorweefsel om CD117 (c-KIT) aan te tonen ten behoeve van de diagnose GIST



Kleuring van c-KIT-positief weefsel onder de microscoop

- differentiaaldiagnose c-KIT/CD117-negatieve GIST
- risicoclassificatie volgens Fletcher (50 HPF)
- mutatieanalyse of exonbepaling van de primaire mutatie (minstens exon 11 en 9 – aangezien die relevant zijn voor de behandeling).
- Tijdens de operatie (een snel weefselonderzoek om vast te kunnen stellen of er nog meer weefsel weggenomen moet worden):
 - onderzoek van de snijranden op mogelijke tumorresten



- onderzoek van de regionale lymfeklieren.
- In geval van progressie (voortschrijden van de ziekte):
 - mutatieanalyse of exonbepaling van de secundaire mutatie.
- Overige:
 - vergelijken met vroeger genomen bipten (bijvoorbeeld het opnieuw classificeren van eerder als sarcoom geïdentificeerd tumorweefsel)
 - onderzoek naar andere factoren in het in paraffine ingebed archiefmateriaal ten behoeve van bijvoorbeeld nieuwe behandelmogelijkheden (zo doen pathologen bijvoorbeeld ook werk voor tumordatabanken als het GIST-register).



INFO



In 1858 ontwikkelde Rudolf Virchow de cellulaire pathologie, die vanaf dat moment pathologische veranderingen op het niveau van de lichaamscel kon onderzoeken.

- 'Elke ziekte berust op de verandering van een kleinere of grotere som cellulaire eenheden van het levende lichaam.'
- 'Het veel gezochte wezen van de ziekte is de veranderde cel.'



3.5. Weefselbiopsie en KIT-antilichamen

Een onderzoek van het tumorweefsel is dus essentieel om kanker en GIST te kunnen diagnosticeren. Dit gebeurt, zoals eerder uitgelegd, in het kader van een operatie (resectie) of via een biopsie.

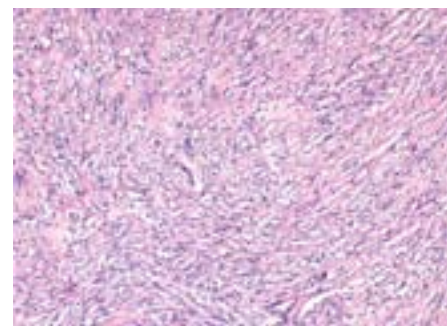
De immunohistochemie is een methode om een weefselmonster te onderzoeken. Bij deze methode brengt de patholoog antilichamen op het weefsel aan. De antilichamen binden aan specifieke eiwitten die zich op het celoppervlak bevinden. Het belangrijkste antilichaam dat bij vermoeden van GIST wordt gebruikt, is het zogenaamde KIT-antilichaam. Wanneer dit antilichaam zich nu bindt aan het specifieke eiwit (de c-KIT-receptor) op het celoppervlak, ontstaat er een vlek of een kleurverandering in het weefselpreparaat. Wanneer na toevoeging van het KIT-antilichaam de aanwezigheid van de KIT-proteïne wordt aangetoond, wordt het weefsel als 'c-KIT-positief' bestempeld. Dat betekent dat de cellen c-KIT-receptoren op het oppervlak hebben.

Immunohistologisch gezien, kan men GIST als volgt samenvatten

KIT CD117	positief	>95%
CD34	positief	60-70%
SMA	positief	30-40%
Desmin	positief	<1-2%
S-100	positief	5%

3.6. Risicobepaling

Er zijn veel pogingen ondernomen om GIST te classificeren en het *maligne* (kwaadaardige) gedrag te bestuderen. In principe mag het woord *benigne* (goed-aardig) niet gebruikt worden in samenhang met GIST, aangezien alle GISTen potentieel maligne zijn; dat wil zeggen dat alle GISTen – ook de hele kleintjes – in de loop van de jaren kunnen uitzaaien. Er zijn veel risicofactoren besproken voor het ontstaan van uitzaaiingen (metastasen). De twee factoren die het vaakst genoemd worden zijn de tumorgrootte en de celdelingsactiviteit.



Diagnose: GIST

De volgende tabel werd opgesteld in een GIST-workshop

Risicogroep	Tumorgrootte	Aantal mitosen/50 HPF*	Frequentie**
erg laag risico	<2 cm	<5	12%
laag risico	2-5 cm	<5	33%
middelmatig risico	<5 cm	6-10	20%
	5-10 cm	<5	
hoog risico	>5 cm	>5	23%
	>10 cm	ongeacht aantal mitosen >10	
ongeacht grootte			

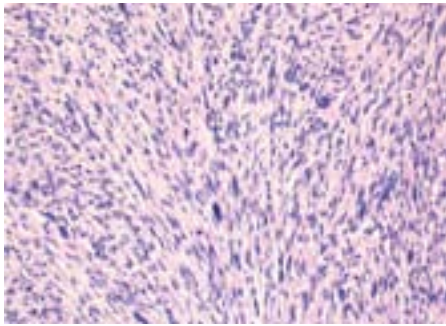
Bron: Fletcher CDM et al. 2002; * High Power Field; ** Kindblom, 2003

De grootte van de primaire tumor en de zogenaamde mitosesnelheid zijn dus van doorslaggevend belang bij de risicobepaling. Mitosen zijn cellen die zich in het celdelingsstadium bevinden van het groeien celvernieuwingproces. De mitosesnelheid is de waarde voor de snelheid van celdeling en dus ook voor de tumorgroei. Die wordt door de patholoog in HPF (High Power Field) aangegeven – een eenheid van meting onder de microscoop.

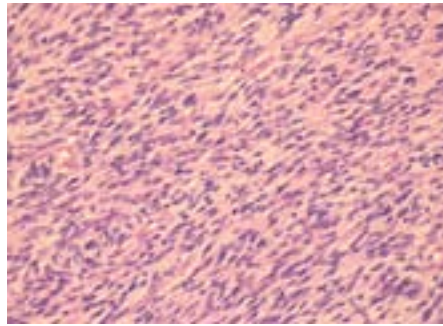


BELANGRIJK

Volgens ervaren GIST-pathologen moet de telling absoluut met 50 HPF (gezichtsvelden) gebeuren. Het zou fundamenteel onjuist zijn slechts 10 HPF (gezichtsvelden) te tellen en het resultaat gewoon met vijf te vermenigvuldigen.



Diagnose: leiomyosarcoom



Diagnose: maligne perifere zenuwschedetumor

Risicobepalingen zijn klinisch zeker zinvol. Ze kunnen aanwijzingen geven dat het risico op een latere terugval (recidief of progressie) bestaat en dat om die reden de patiënten voor onbepaalde tijd regelmatig goed gecontroleerd moeten worden.

3.7. Herclassificaties

Wanneer voor 2001 tumorweefsel pathologisch onderzocht werd, was het mogelijk dat er niet op c-KIT getest werd. Deze patiënten hadden mogelijk een GIST, maar kregen destijds een andere diagnose, zoals een leiomyosarcoom.

In het kader van nieuwere en meer gedifferentieerde diagnosemogelijkheden heeft men de weefselbiopten van patiënten met sarcomen in de maag-darmkanaal nogmaals onderzocht. Als resultaat van dergelijke herclassificaties, die door ervaren pathologen werden uitgevoerd, bleken er van de 100 sarcoomdiagnosen ongeveer 30 als GIST te kunnen worden geïdentificeerd. Men gaat er vanuit dat er nog steeds patiënten kunnen zijn die een tot op heden niet-gediagnosticeerde GIST hebben. De nieuwe mogelijkheden voor diagnostiek en therapie zouden deze patiënten betere levens- en overlevingsperspectieven kunnen bieden.



INFO

Weke delen tumoren (sarcomen) die in werkelijkheid op GIST kunnen lijken:

leiomyoom, leiomyosarcoom, leiomyoblastoom, neurofibroom, schwannoom, neurinoom, neurogeen sarcoom, tumor van de granulaire cellen, maligne mesenchymale tumor, maligne perifere zenuwschedetumor, fibroom.

3.8. Prognose vóór het imatinib-tijdperk

Geen enkele arts met kennis van GIST zal bij de diagnose GIST een voorspelling van de resterende levensverwachting geven. De ene GIST is de andere niet. De ontwikkeling van een GIST hangt van verschillende factoren af, zoals de plaats van de primaire tumor, de tumorgrootte, het celtype, de celdelingsactiviteit, de mutatiestatus (exon), de omvang van de verwijdering bij resectie, de mate van metastasering. Daarom is het ook uiterst moeilijk de verdere ontwikkeling van een GIST te voorspellen, laat staan een prognose te geven.

Uit statistieken vóór het imatinib-tijdperk

Vijfjaarsoverleving

alle patiënten	28-35%
patiënten met R0-resectie	ca. 42-54%
metastasen, inoperabel, lokaal recidief	<10%

De gemiddelde overlevingstijd

R0-resectie	66 maanden
R1/2-resectie	22 maanden
bij gemetastaseerde ziekte	19 maanden
bij een lokaal recidief (= plaatselijk heroptreden)	12 maanden



BELANGRIJK

Wanneer u als patiënt of familielid van een patiënt in publicaties of bij lezingen geconfronteerd wordt met overlevingscurven (Engels: *survival*), bedenk dan wel dat het hier om historische statistische gegevens gaat van veel patiënten – en *niet* om een prognose die op u persoonlijk van toepassing is. Het is dan ook niet juist om uit die cijfers een prognose voor uw eigen ziekteproces te halen.



Van cruciaal belang voor GIST-patiënten is het volgende: de prognose van GIST is door operaties, moderne geneesmiddelen zoals imatinib of sunitinib, richtlijnen voor diagnostiek en behandeling en door regelmatige controles enorm verbeterd. Sinds de eerste patiënte in maart 2000 in Helsinki bij wijze van experiment behandeld werd met imatinib is er veel gebeurd, zowel op gebied van onderzoek naar GIST als in de klinische praktijk. De gemiddelde overlevingstijd van een patiënt met een uitgezaaide ziekte was vóór de introductie van imatinib 19 maanden (zie de tabel). Nu zijn er veel patiënten die met een medicamenteuze behandeling het na ruim 6 jaar nog steeds erg goed maken.

3.9. Zoektocht naar prognostische markers

Ondanks de tot op heden gedefinieerde histologische criteria (het voorhanden zijn van c-KIT/CD117 evenals risicoclassificatie = tumorgrootte en mitosesnelheid volgens Fletcher – zie de tabel) is het voorstellen van het gedrag van de tumor voor patiënten met GIST nog een grote uitdaging voor de pathologen. Zo is een van de belangrijkste uitdagingen nog altijd het zoeken naar ‘alternatieve markers’, wat er uiteindelijk toe moeten leiden dat men betere prognoses kan opstellen.

3.10. Onderzoek van de mutatiestatus

De exonen, weet u nog? Deze hotspots zijn adressen, om nauwkeurig te kunnen beschrijven waar de mutatie/verandering in het gen of in de daartoe behorende receptor zit. Zo wordt het KIT-gen bijvoorbeeld in 21 exonen onderverdeeld. Bij GIST vindt men meestal mutaties/veranderingen in het KIT-gen in de exonen 9, 11, 13 en 17 en in het PDGFRA-gen in de exonen 12, 14 en 18.

Sommige GIST-patiënten kennen de plaats van hun primaire mutatie, andere kennen die niet. Het onderzoek van de mutatiestatus in het weefselbiopt (exonbepaling) was in de beginperiode van de GIST-diagnostiek een tijdrovend en duur laboratoriumonderzoek. Het werd uitsluitend in het kader van klinische studies en (in Duitsland) voor het GIST-register in pathologische instituten gedaan die daar ervaring mee hadden.

Helaas is het nog altijd zo dat exonbepaling niet in alle gevallen routinematig bij de eerste diagnose van GIST gebeurt. In veel landen wordt die ook niet door de zorgverzekeraar vergoed. In Nederland wordt de mutatieanalyse door de zorgverzekeraar betaald.

Dergelijke onderzoeken zullen in de toekomst van grote waarde kunnen zijn, wanneer er meer geneesmiddelen voor GIST beschikbaar komen die bij verschillende mutaties goed werken. Op die manier zou men voor een bepaalde mutatie een geschikt en werkzaam geneesmiddel of een combinatie van geneesmiddelen kunnen inzetten.

Wanneer u graag alsnog de mutatie van uw primaire tumor zou willen weten, wendt u zich dan tot uw behandelende arts met het verzoek de exonbepaling van de primaire tumor uit te voeren. Het ziekenhuis waar de diagnose GIST gesteld werd, heeft uw tumorweefsel bewaard (ingeboden in zogenoemde paraffineblokken). Uw arts kan altijd materiaal opvragen en bij een afdeling pathologie die ervaring heeft met GIST een mutatieanalyse laten uitvoeren.



INFO

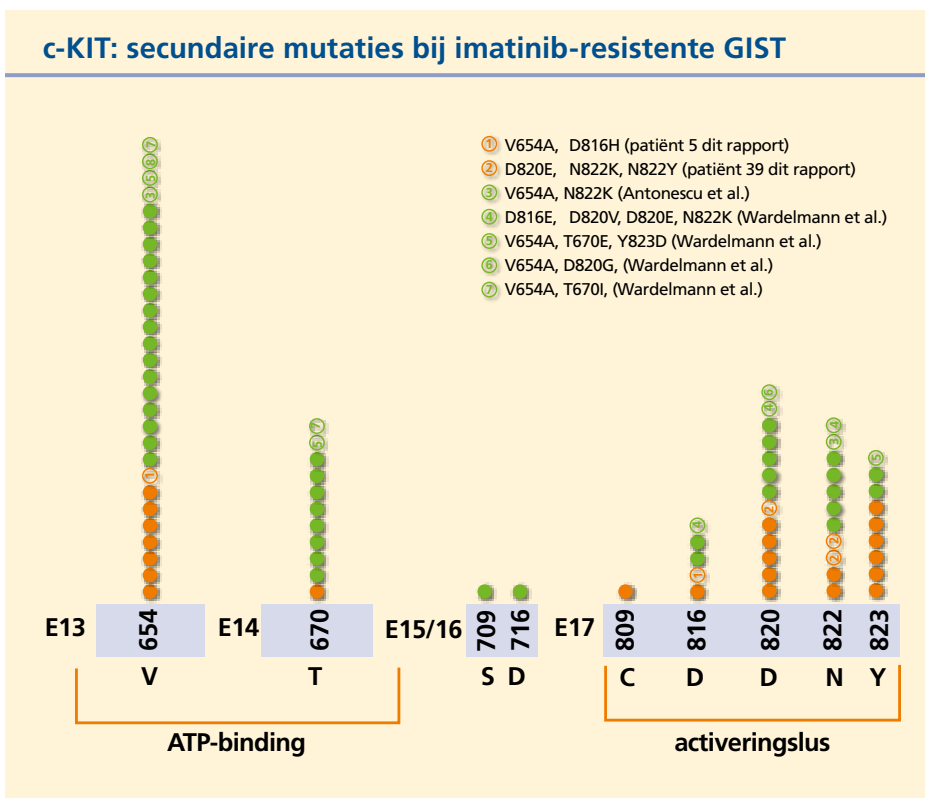
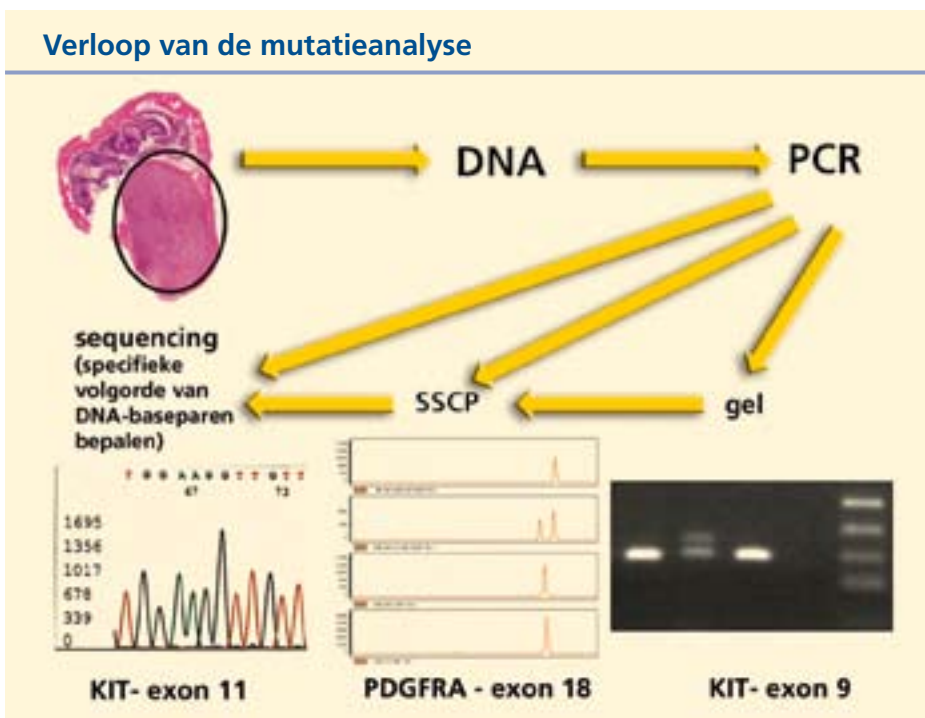
In Engelstalige publicaties vindt men voor mutatieanalyse of exonbepaling ook de term *genotyping*. Het genotype is de erfelijke informatie over de eigenschappen van een organisme en geeft de exacte genetische samenstelling weer, dus de individuele set genen die het organisme in de celkernen in zich draagt. Het begrip genotype werd in 1909 door de Deense geneticus Wilhelm Johannsen geïntroduceerd. Bij GIST gaat het om de mutatie (verandering) in de KIT- en PDGFRA-genen tot op het niveau van verandering in een exon (deel van een gen).

3.11. Rol van de secundaire mutatie

Later – in hoofdstuk 7 – zult u nog een en ander lezen over progressie en resistentie tegen imatinib. Een van de redenen waarom imatinib op een bepaald ogenblik niet meer voldoende werkt en de ziekte voortschrijdt (progressie), zijn nieuwe mutaties. In ongeveer 50% van de gevallen treedt bij behandeling ‘genetische resistentie’ op als gevolg van deze zogenoemde secundaire mutaties.

De momenteel bekende secundaire KIT-mutaties bij imatinib-resistentie zijn: 816H – exon 11 en exon 17: het gaat hier om een soort subadressen in de respectievelijke exonen.

Het is mogelijk om met mutatieanalyse secundaire mutaties in exonen te bepalen. Weefsel van de progressieve tumor of van de uitzaaiing wordt dan in een arbeidsintensief en vaak meerdere dagen in beslag nemende procedure geanalyseerd op secundaire mutaties. De procedure wordt momenteel alleen toegepast in het kader van klinische studies en is niet relevant voor de behandeling. Zoals u in hoofdstuk 9 kunt lezen, zijn er tot op heden (in de VS) maar heel weinig studies waar middelen worden uitgetest die specifiek gericht zijn op secundaire mutaties.



4. Therapeutische mogelijkheden

Voordat de zogenoemde targeted therapies met imatinib en sunitinib beschikbaar kwamen, was de keuze aan behandel mogelijkheden voor GIST-patiënten erg beperkt. Bovendien was het succes ervan gering. Gemetastaseerde GIST was bijna altijd dodelijk. Er was dringend behoefte aan andere behandelmethoden voor deze patiënten.

4.1. Bestralingstherapie en chemotherapie

GISTen reageren nauwelijks op bestraling. Daarom is bestraling bij GIST geen optie, tenzij er botmetastasen zijn. Veel patiënten met een gemetastaseerde GIST ondergingen vroeger, ondanks het geringe succes, meerdere chemokuren omdat er gewoonweg geen alternatief bestond. Verschillende chemotherapieën zoals doxorubicin of dacarbazine, interferon- α of thalidomide voor de behandeling van nog achtergebleven tumoren hadden maar beperkt resultaat (de therapie sloeg in minder dan 5% van de gevallen aan). Toen de targeted therapies beschikbaar kwamen, zag de tot op dat moment sombere prognose er plotseling heel anders uit.

4.2. Operatie / resectie

Bij de behandeling van GIST speelt de chirurgische behandeling – operatie of resectie genaamd – nog altijd een belangrijke rol. De zogenoemde *R0-resectie* geeft volgens alle analyses tot nu toe nog steeds de beste prognose. Wanneer op basis van de bevindingen een volledige verwijdering mogelijk is, moeten operabele tumoren daarom altijd chirurgisch verwijderd worden. Meer informatie over de chirurgische behandelingen – ook in combinatie met de imatinib-therapie – vindt u in het volgende hoofdstuk.

4.3. Lokaal ablatieve therapieën

Afhankelijk van de plaats, de omvang en de grootte van de metastasen zijn er voor lokale behandeling van bijvoorbeeld GIST-metastasen in de lever verschillende mogelijkheden. Momenteel worden volgende methoden gebruikt:

- operatie / resectie frequent
- thermische procedures met hitte of koude:
 - RFA (radiofrequente ablatie; verhitting) frequent,
 - LITT (lasergeïnduceerde thermotherapie) regelmatig,
 - cryoablatie (bevriezing) erg zelden
- chemo-embolisatie zelden
- inspuiten van alcohol erg zelden.

De afzonderlijke procedures worden in hoofdstuk 5 uitvoeriger besproken.



RFA-elektrode



Inzetten van RFA, vastgelegd op CT

4.4. Targeted therapies

De ontwikkeling van Glivec® (werkzaam bestanddeel imatinibmesilaat, merknaam in de VS Gleevec™, onderzoekscode STI 571) door de firma Novartis en de registratie hiervan waren niet alleen mijlpalen bij de behandeling van leukemie en GIST, maar vormden ook een nieuwe impuls voor een geheel nieuwe generatie kanker-geneesmiddelen – de targeted therapies.

Tot op dat moment kon voor de behandeling van kanker gekozen worden uit de volgende 'klassieke behandel mogelijkheden':

lokale behandelingen:

operatie, bestraling, ablatie

daartussenin:

chemo-embolisatie

systemische behandelingen:

chemotherapieën, biologische therapieën.

De medicamenteuze behandeling met imatinib en sunitinib wordt nog steeds – ten onrechte – beschouwd als chemotherapie. Het is een andere en nieuwe soort behandeling, de targeted therapies – wat zoveel betekent als 'doelgerichte kanker-geneesmiddelen'.

Maar wat betekent dat precies?

Bij een chemotherapie (meestal via een injectie of infuus) geeft men de patiënt een geneesmiddel (een zeer toxisch – giftig – cytostaticum) en hoopt men dat dit geneesmiddel de sneldelende tumorcellen zal aanpakken. Tegelijkertijd tast het geneesmiddel echter ook de snelgroeiende gezonde cellen aan, verzwakt het het immuunsysteem van de patiënt en geeft het, soms erg zware, bijwerkingen.

Imatinib en sunitinib en andere targeted therapies zijn geneesmiddelen die na

onderzoek ontwikkeld werden om bepaalde doelen in zieke tumorcellen te treffen. Daarom veroorzaken ze – vergeleken met chemotherapie – veel minder bijwerkingen. Andere bekende werkzame stoffen die momenteel bij GIST uitsluitend in het kader van studies ingezet worden, zijn bijvoorbeeld nilotinib, dasatinib, sorafenib, vatalanib en masitinib. Alleen al aan dezelfde woorduitgang ‘-nib’ kan men zien dat ze tot dezelfde groep werkzame stoffen behoren, die van de tyrosinekinaseremmers of de multikinaseremmers.

tijd dat een normale levensverwachting bereikt kan worden – met bovendien uiteraard een aanvaardbare kwaliteit van leven.

Door deze ‘multimodale behandeling van GIST’ wordt nog maar eens duidelijk hoe belangrijk de interdisciplinaire samenwerking is tussen pathologen, radiologen, gastro-enterologen, chirurgen en oncologen die ervaring hebben met GIST. Op deze manier krijgt een patiënt een juiste diagnose en het meest geschikte behandelplan.

4.5. Multimodale behandeling

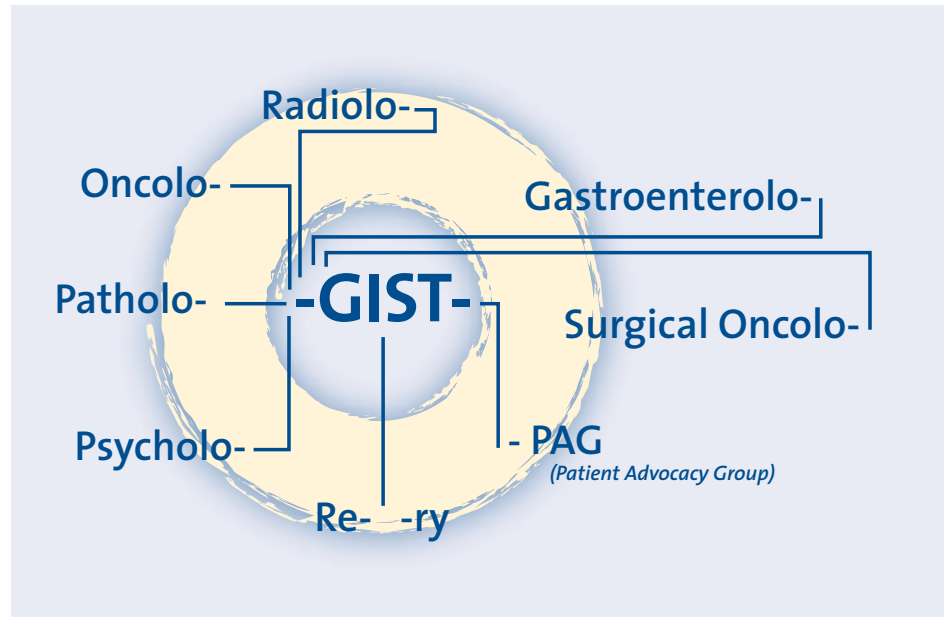
De therapeutische procedure bij GIST noemt men ook ‘multimodale behandeling van GIST’. Dit betekent niets anders dan dat men

- chirurgische behandelmogelijkheden targeted therapies met imatinib en sunitinib, en
- mogelijke klinische studies stap voor stap, afwisselend en zinvol met elkaar combineert.

Tot op heden is genezing van de chronische aandoening GIST niet mogelijk. Het gaat er bij de therapeutische doelstelling dus om:

- de ziekte onder controle te houden
- de patiënt tumorvrij te krijgen
- een recidief – het opnieuw optreden van GIST – te verhinderen, respectievelijk zo lang mogelijk uit te stellen
- verdere groei van de tumor te verhinderen, te beperken of te vertragen
- te vermijden dat de tumor verder in het omliggende weefsel doordringt of naar andere organen metastaseert.

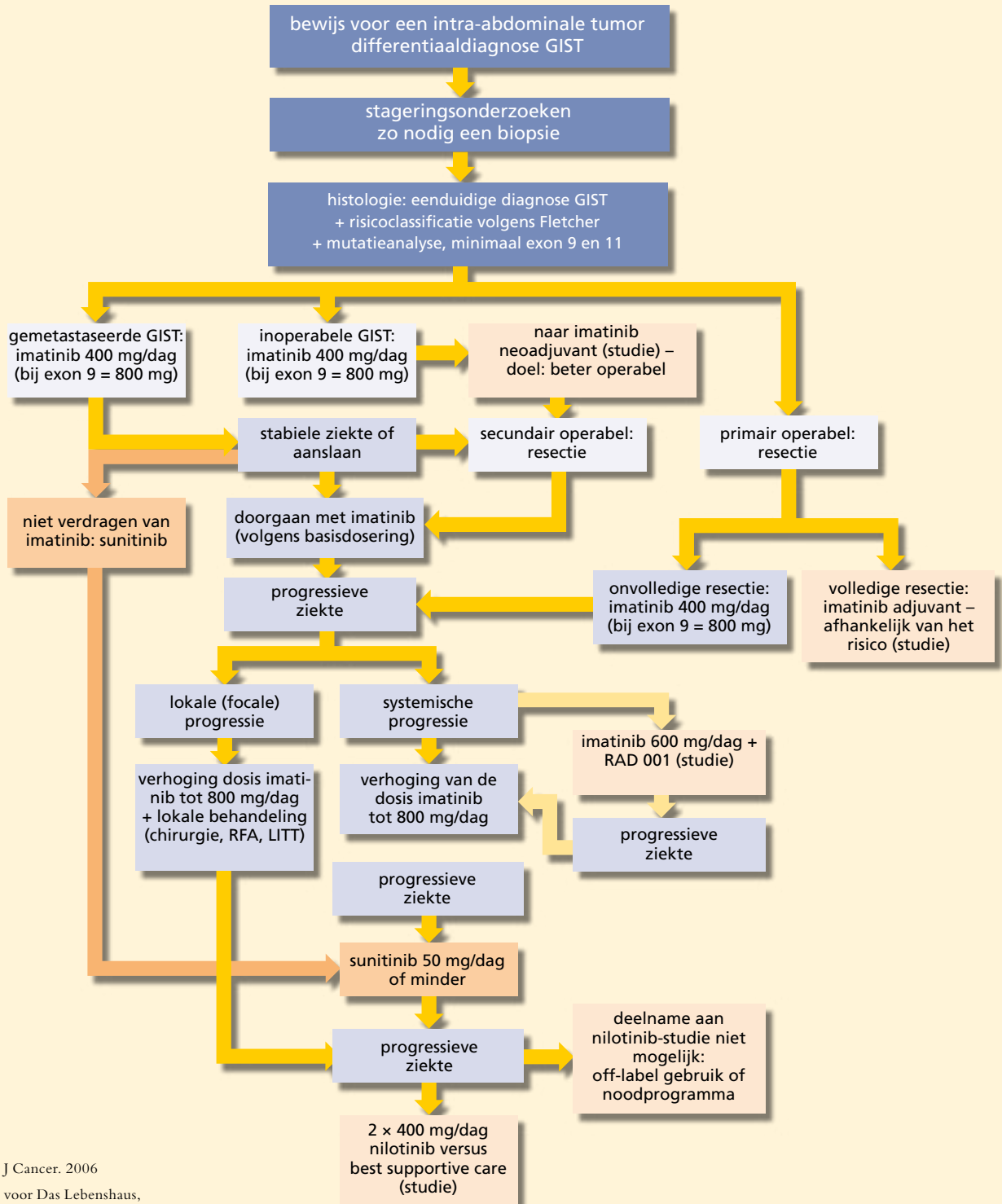
Afhankelijk van de leeftijd, de algehele toestand, het stadium van de ziekte en de bevindingen probeert men zoveel mogelijk tijd te winnen voor de patiënt. Zoveel



Het hierna volgende door dr. Peter Reichardt ontwikkelde diagnose- en behandelplan bij GIST biedt een goed overzicht.



4. Therapeutische mogelijkheden



Reichardt, Eur J Cancer. 2006
(geactualiseerd voor Das Lebenshaus,
september 2007)

Op de volgende bladzijden vindt u een door de auteurs ontwikkeld overzicht van de aanbevolen behandelmogelijkheden. Dit overzicht is gebaseerd op de thans geldende richtlijnen (NCCN Guidelines) en ervaringen. Patiënten moeten er rekening mee houden dat de tabel niet alle mogelijke situaties gedetailleerd kan beschrijven en dat hier algemene aanbevelingen worden gegeven, waarvan in individuele gevallen kan worden afgeweken.

Hebt u vragen over behandelingsmogelijkheden in een bepaalde situatie, dan dient u die met uw behandelend arts te bespreken.



4. Therapeutische mogelijkheden

Ziektestadia en therapiemogelijkheden

Ziektestadia	OPERATIE / RESECTIE / INTERVENTIE			GOED
	resectie, open	laparoscopische operatie	lokaal-ablatieve procedure	imatinib 400 mg eerste lijn
kleine, submuceuze GIST	anders observatie	anders observatie		
lokaal begrensd, operabele primaire tumor < 5 cm	doel R0	doel R0		
lokaal begrensd, operabele primaire tumor > 5 cm	doel R0			
inoperabele GIST – afhankelijk van status, risico, grootte en plaats				
gemetastaseerde GIST – enkele metastasen op afstand	uitsluitend bij dreigende complicaties	uitsluitend bij dreigende complicaties		
gemetastaseerde GIST – veel metastasen	uitsluitend bij dreigende complicaties	uitsluitend bij dreigende complicaties		
lokaal recidief – na R0		wanneer kleiner dan 5 cm		
lokaal recidief – met imatinib		wanneer kleiner dan 5 cm		
lokale progressie met 400 mg imatinib	afhankelijk van de status, grootte, locatie	afhankelijk van de status, grootte, locatie	afhankelijk van de status, grootte, locatie	
lokale progressie met 800 mg imatinib	afhankelijk van de status, grootte, locatie	afhankelijk van de status, grootte, locatie	afhankelijk van de status, grootte, locatie	
systemische progressie met 400 mg imatinib	uitsluitend bij dreigende complicaties	uitsluitend bij dreigende complicaties	uitsluitend bij dreigende complicaties	
systemische progressie met 800 mg imatinib	uitsluitend bij dreigende complicaties	uitsluitend bij dreigende complicaties	uitsluitend bij dreigende complicaties	
systemische progressie met sunitinib	uitsluitend bij dreigende complicaties	uitsluitend bij dreigende complicaties	uitsluitend bij dreigende complicaties	

groen = standaardtherapie

blauw = mogelijk – in gedachten houden

oranje = nee, niet zinvol

Therapiemogelijkheden						
GEKEURDE THERAPIEËN		MOGELIJKHEDEN IN DE PRAKTIJK	KLINISCHE STUDIES			CONTROLE
imatinib 800 mg eerste / tweede lijn	sunitinib 50 mg / cyclisch tweede lijn	sunitinib 37,5 mg / dag voortdurend	neoadjuvante therapie + eventueel operatie / resectie	adjuvante therapie na operatie / resectie	studies met nieuwe stoffen	follow-up / nazorg
				afhankelijk van het risico – tot 12 weken na de operatie		
				afhankelijk van het risico – tot 12 weken na de operatie		
bij exon 9	bij imatinib-resistentie	bij imatinib-resistentie of ernstige bijwerkingen bij 50 mg				
bij exon 9	bij imatinib-resistentie	bij imatinib-resistentie of ernstige bijwerkingen bij 50 mg				
bij exon 9	bij imatinib-resistentie	bij imatinib-resistentie of ernstige bijwerkingen bij 50 mg				
verhogen tot 800 mg	bij imatinib-resistentie	bij imatinib-resistentie of ernstige bijwerkingen bij 50 mg				
		bij ernstige bijwerkingen bij 50 mg				
verhogen tot 800 mg	bij imatinib-resistentie	bij ernstige bijwerkingen bij 50 mg				
		bij ernstige bijwerkingen bij 50 mg				

4. Therapeutische mogelijkheden

4.6. Targeted therapies en criteria voor het aanslaan van de therapie

In het algemeen wordt het succes van een therapie in de oncologie beschreven met de term 'aanslaan'. Met andere woorden: of de behandeling voor de tumor van een patiënt aanslaat en tot remissie leidt (vermindering van de ziekte). (Remissie = begrip voor de beoordeling van het resultaat van een behandeling/therapie.)

Men maakt daarbij onderscheid tussen een volledige (complete) remissie, waarbij de tumor helemaal verdwenen is, en een gedeeltelijke (partiële) remissie, waarbij de therapie een goed resultaat oplevert maar er toch nog tumorresten aanwezig zijn. Ook een stabilisering van de ziekte (*stable disease*), waarbij de groei van een tumor kan worden stopgezet, wordt als een succes beschouwd.



INFO

Remissie:

Begrip voor de beoordeling van het resultaat van een behandeling/therapie. Men maakt onderscheid tussen volledige (complete) remissie, waarbij er geen tumor meer gevonden wordt, en gedeeltelijke (partiële) remissie, waarbij vele maar niet alle aanwijzingen voor aanwezige tumoren verdwenen zijn.

Aanslaan van de therapie volgens de WHO-criteria:

CR (complete remission) = volledige remissie

PR (partial remission) = partiële, dus gedeeltelijke remissie

SD (stable disease) = stabiele ziekte

PD (progressive disease) = voortschrijdende ziekte.

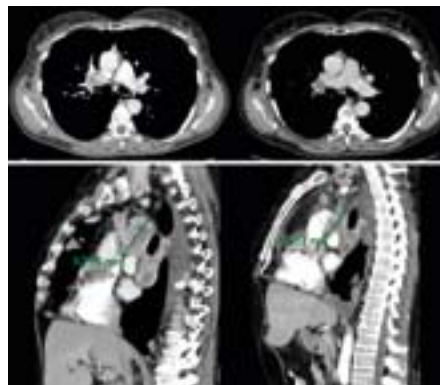
Bij de behandeling van GIST moesten en moeten de artsen anders leren denken wat het aanslaan van de therapie betreft. Wanneer we bij targeted therapies met imatinib of sunitinib van succes spreken, betekent aanslaan niet meer alleen een afname van de tumorgrootte. Zo gelden bij GIST niet uitsluitend de WHO- of RECIST-criteria (vereenvoudigde versie van de WHO-criteria) voor de beoordeling van het aanslaan van de therapie. De radiologen dr. Choi uit Houston en dr. Antoch uit Essen hebben nieuwe criteria voor de beoordeling van het aanslaan van een behandeling bij GIST ontwikkeld.

Deze criteria gaan ook bij afname van de dichtheid van de tumor uit van het aanslaan van de therapie, zelfs wanneer de grootte van de tumor op de CT niet verkleind is. De dichtheid van de tumor (contrast, helderheid) is het wezenlijke criterium. Dit wordt gemeten in HU (Hounsfield-Units). Het betekent dat de grootte van de tumor tussen twee CT-scans (voor

de start van de therapie en bijvoorbeeld na vier weken therapie) dezelfde kan zijn. Wanneer echter de dichtheid/het contrast in HU minder geworden is, wordt dit toch al beschouwd als het aanslaan van de therapie. Het is op dit moment nog niet duidelijk hoeveel procent reductie van de dichtheid nodig is alvorens men van aanslaan van de therapie kan spreken. Dit zal zeker in de komende tijd nog nader worden gedefinieerd.



GIST voor de behandeling met imatinib



Tot op heden in de oncologie: afname van de grootte als criterium voor aanslaan van de therapie



GIST tijdens de behandeling met imatinib: geen verandering in de grootte, maar wel een verandering in de weefselstructuur = afname van de dichtheid (cysteuze verandering)

4.7. Targeted therapy en therapieontrouw

In de geneeskunde spreekt men van de compliantie (Engels: *compliance*) van de patiënt. Daarmee wordt bedoeld dat voor de behandeling van aandoeningen actieve medewerking van de patiënt een absolute vereiste is. In medische zin kan men voor compliantie dus therapietrouw gebruiken – bijzonder belangrijk bij chronische aandoeningen zoals GIST als het gaat om het innemen van de geneesmiddelen. Dat wil zeggen dat het juiste tablet in de juiste dosering op het juiste moment (zoals door de arts voorgeschreven) ingenomen wordt. Is dat niet het geval, dan spreekt men ook van *non-compliance* of therapieontrouw. Dit kan ernstige gevolgen hebben voor het welslagen van de behandeling.

Redenen voor therapieontrouw bij GIST kunnen zijn:

- Als gevolg van de therapie:
 - onvoldoende behandeling van de bijwerkingen
 - onwil van de patiënt om de optimale dosis in te nemen als gevolg van de ernstige of ernstiger wordende bijwerkingen
 - ontbreken van maatregelen om de bijwerkingen te behandelen.
- Om psychologische redenen:
 - vergeetachtigheid (als gevolg van leeftijd, stress, enz.) om de dagelijkse dosis in te nemen
 - verdringing: de patiënt wil door de tabletten niet aan de ziekte worden herinnerd
 - de patiënt voelt zich subjectief beter en neemt daarom de tabletten helemaal niet, niet meer of op onregelmatige tijdstippen.

- Als gevolg van foutieve of ontbrekende informatie:
 - ontoereikende kennis van de patiënt over de ziekte, de therapie en de gevolgen van het niet innemen van het geneesmiddel
 - tijdgebrek of onwil van de arts om de patiënt de therapie uitgebreid uit te leggen
 - de patiënt wordt behandeld door een arts die geen ervaring heeft met GIST, en die foutieve of onvoldoende informatie geeft over de therapie en/of de dosering
 - de patiënt is nauwelijks in staat de instructies te lezen of heeft onvoldoende opleiding/medische basiskennis
 - door externe beïnvloeding stapt de patiënt over op alternatieve methoden en geneeswijzen en verwaarloost de therapie of onderbreekt deze zelfs op eigen houtje.

Ook bij targeted therapies gaat het om levenslange behandelingen. Dat wil zeggen dat de behandeling, op voorschrift van een arts die ervaring heeft met GIST en die dan ook de dosering vaststelt, wordt volgehouden zolang als deze werkzaam is of tot er wordt overgegaan op een andere

“ VOORBEELD

Een bepaalde vorm van diabetes mellitus (suikerziekte) kan met een levenslange insuliner therapie behandeld worden. Hierbij moet de patiënt dan op gezette tijden – meestal via een injectie – zichzelf een bepaalde hoeveelheid insuline toedienen. In geval van non-compliance, dus bij het ontbreken van therapietrouw, kan het suikergehalte veel te hoog worden (hyperglykemie), wat een levensbedreigende situatie tot gevolg heeft.

behandelmogelijkheid – eventueel in het kader van een studie. Meer informatie over het onderbreken van de behandeling met imatinib en het zogenaamde ‘flare-up-fenomeen’ – een plotselinge groei van tumoren na het onderbreken van de therapie – vindt u in hoofdstuk 6.



BELANGRIJK

Wanneer u vervelende en/of ernstige bijwerkingen van de behandeling ondervindt, mag u de geneesmiddelen niet op eigen houtje verminderen, maar moet u proberen om met uw behandelende arts oplossingen te vinden. Vaak is er wat tijd en geduld nodig alvorens men samen de juiste maatregelen heeft gevonden.



TIP

Het omgaan met bijwerkingen:

Voor veel bijwerkingen bestaat er een oplossing. Het zou te ver voeren om alle maatregelen in dit boek te belichten. Daarom hebben verschillende GIST-patiëntenorganisaties – in samenwerking met artsen die ervaring hebben met GIST – overzichten ontwikkeld die regelmatig bijgewerkt worden. Neem contact op met uw eigen patiëntenorganisatie of uw behandelend arts.



4.8. Alternatieve geneeskunde

Alternatieve geneeskunde (ook genoemd complementaire geneeskunde) is een verzamelnaam voor allerlei geneeswijzen of diagnostische concepten die een alternatief of een aanvulling (vandaar het begrip complementaire geneeskunde) willen bieden voor de wetenschappelijk georiënteerde geneeskunde. De in onze cultuur bekendste alternatieve geneeswijzen zijn de homeopathie (natuurgeneeskunde) en de acupunctuur.

Heel vaak berusten de procedures van de alternatieve geneeskunde op wat men aanneemt en niet op bewijzen, studies of gegevens. Daar waar de methoden wetenschappelijk konden worden gecontroleerd, kon de werking ervan worden weerlegd of konden er onvoldoende bewijzen voor de werkzaamheid gevonden worden, of was er geen beter resultaat dan de resultaten van het placebo-effect.

Bij GIST-therapie zijn er vier basisaanbevelingen wat betreft de alternatieve geneeskunde

1. Alle procedures mogen er uitsluitend op gericht zijn de reguliere therapieën zoals de targeted therapies te ondersteunen – ze mogen deze in geen geval vervangen. Het gaat hierbij om het verbeteren van het gevoel van welzijn en van de kwaliteit van leven, om het versterken van het immuunsysteem en het behandelen van bijwerkingen.
2. U moet absoluut alle alternatieve of aanvullende therapieën, procedures, maatregelen en dergelijke met uw behandelend arts bespreken, aangezien ze een aanzienlijke invloed op het verloop van de therapie kunnen hebben. In het slechtste geval werken ze niet alleen niet, maar wordt het resultaat van de behandeling zelfs negatief beïnvloed. Een arts-patiëntrelatie is gestoeld op wederzijds vertrouwen – in beide richtingen. Praat dus open en eerlijk met uw arts over uw gedachten, wensen en voornemens.

3. In de wereld van kankerbehandelingen worden helaas ook vele niet-serieuze therapieën aangeboden, die niet gericht zijn op uw gezondheid maar wel op uw portemonnee. Vaak vinden deze ‘pseudotherapieën’ vooral bij die patiënten gehoor voor wie de reguliere therapieën niet voldoende uitkomst meer bieden en die vaak naarstig op zoek zijn naar andere mogelijkheden. Helaas zijn er geen resultaten of bewijzen voor dat GIST door speciale diëten, vitaminecocktails, meditatie, acupunctuur, esoterie of nog andere behandelingen kunnen genezen of onder controle gebracht kunnen worden. U kunt op ons vertrouwen; wanneer er dergelijke resultaten beschikbaar zouden zijn, dan zouden de GIST-experts dat weten en zouden deze behandelingen zeer zeker in het voordeel van de patiënt worden ingezet.
4. Vaak krijgt men als GIST-patiënt uit de familie- of vriendenkring de meest fantastische therapievoorstellen. De een heeft dit gelezen, de ander dat gehoord en oma zweert bij een antikankerbehandeling met abrikozenpitten. Vaak zijn deze goedbedoelde raadgevingen voor u, de patiënt, alleen maar een belasting, onder het motto: ‘Als je het niet doet, zul je wel zien wat ervan komt!’ U alleen bent de deskundige manager van uw ziekte – uiteraard samen met uw behandelend arts. Laat zien dat u zelfbewust bent als het gaat over het omgaan met uw ziekte. Het is aan u om dergelijke ‘raadgevers’ vroegtijdig de mond te snoeren of hun enthousiasme af te remmen.





BELANGRIJK

Het gaat hier niet om een algemene afwijzing van de alternatieve geneeskunde. Deze kan als begeleiding bij de gevestigde reguliere kankerbehandeling ingezet worden.

Maar: alternatieve geneeskundige behandelingen zijn niet in staat kankercellen te beïnvloeden.

Men heeft wel gemerkt dat de kwaliteit van leven en het algemeen welbevinden door de alternatieve therapieën – naast de eigenlijke therapie – vaak verbeterd kunnen worden. Bovendien kunnen soms dankzij de gecombineerde therapie bijwerkingen en ongewenste effecten verminderd worden.



5. Chirurgische behandeling

Chirurgie (Grieks: handwerk) is het medisch specialisme dat zich bezighoudt met de behandeling van ziekten en verwondingen door middel van directe manuele of instrumentele behandeling van het lichaam van de patiënt (operatie). In de chirurgie worden zieke organen volledig (–ectomie, zoals bijvoorbeeld in gastrectomie = volledige verwijdering van de maag) of gedeeltelijk (resectie) verwijderd. Geblokkeerde orgaan-systemen worden weer doorgeankelijk gemaakt, nieuwe organen of prothesen worden geïmplant.

Chirurgie kent als aandachtsgebieden de vaatchirurgie, thoraxchirurgie, ongevalchirurgie (of traumachirurgie), gastro-enterologische chirurgie en – afhankelijk van de organisatiestructuur – ook de algemene chirurgie. Er is ook een onderverdeling in specialismen zoals hartchirurgie, neurochirurgie, plastische chirurgie, oncologische chirurgie, enzovoort. De gastro-enterologische chirurgie omvat de operatieve behandeling van buikorganen, dat wil zeggen het hele spijsverteringskanaal met inbegrip van de slokdarm, de maag, de dunne en de dikke darm, de endeldarm, de lever, de alveesklier en de milt. De afgelopen jaren kent deze chirurgie ook steeds meer minimaal invasieve of laparoscopische ingrepen.



INFO

De stadia (radicaliteit) van de operatie/resectie:

R0: microscopisch tumorvrije resectieranden (snijvlakken) en afwezigheid van metastasen

R1: resectieranden microscopisch niet tumorvrij en afwezigheid van metastasen

R2: macroscopisch residuele tumor in resectieranden of bewezen afstandsmetastasen



5.1. Operatie/resectie van GIST

Bij GIST wordt de chirurgische behandeling – operatie of resectie genoemd – nog steeds een centrale rol toebedeeld. Belangrijk zijn de volgende uitgangspunten:

- een operatie alleen kan GIST niet altijd genezen
- een volledige resectie is bij ongeveer 85% van alle patiënten met primaire tumoren mogelijk
- ongeveer de helft van de GISTen zijn nog niet uitgezaaid (gelokaliseerd) en kunnen daarom operatief worden verwijderd, maar de mogelijkheden om de tumor te verwijderen worden vaak pas echt duidelijk tijdens een operatie.

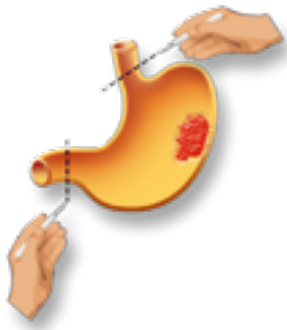
De operatie/resectie is de eerste keus bij gelokaliseerde of potentieel verwijderbare GIST. Wanneer een volledige verwijdering mogelijk lijkt, moeten operabele tumoren daarom altijd chirurgisch verwijderd worden. De zogenoemde *R0-resectie* (met een intact pseudokapsel) lijkt tot op heden – volgens alle analyses – nog altijd de beste prognose te bieden.

Een pseudokapsel is een ogenschijnlijk kapsel van platgedrukt omgevend weefsel; als dit niet intact is heeft de tumor zich meestal microscopisch door de omgeving heen uitgebreid.

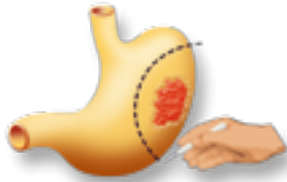
Bij GIST bestaat er een erg hoog risico dat de tumor opnieuw in de buikholte verschijnt (een zogenoemd recidief) – zelfs bij patiënten bij wie de tumor verwijderd werd en er microscopisch tumorvrije randen te zien waren (een *R0-resectie*). Ten minste 50% van de patiënten, zo leert de ervaring, krijgt na een volledige resectie een terugval (recidief) of metastasen. De vijfjaarsoverleving ligt op ongeveer 50% (dat wil zeggen dat 50% van de mensen vijf jaar na de operatie nog in leven is). De chirurgische behandeling van de primaire tumoren hangt af van:

- de grootte
- de lokalisatie
- de uitbreiding en het gebied eromheen (bloedvaten)
- de algehele toestand van de patiënt.

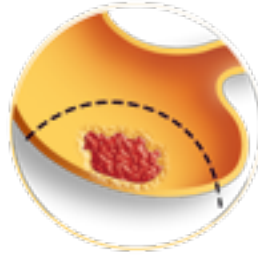
In principe wordt ernaar gestreefd om uitsluitend de tumor en niet het gehele orgaan operatief te verwijderen. Voldoende insnijding in gezond weefsel (experts spreken dan van een marge van 1–2 cm) is absoluut noodzakelijk. Ideaal gezien moet de operatie slechts leiden tot een geringe morbiditeit (een beperkte belasting). Wanneer het preoperatief verkleinen van de tumor de chirurgisch morbiditeit kan verbeteren, moet een preoperatieve (neoadjuvante) behandeling met imatinib overwogen worden (dus imatinib slikken voordat er geopereerd kan worden).



Operatie bij maagcarcinoom (maagkanker)



Operatie bij GIST



Veiligheidsmarge (insnijding in gezond weefsel)

Ook bij patiënten die vanwege het gevorderde stadium van hun ziekte met imatinib behandeld worden, moet men nagaan of de GISTen door de medicamenteuze behandeling eventueel verwijderbaar/operabel geworden zijn. Nauwe samenwerking tussen chirurg en oncoloog

is nodig om de beste mogelijkheden (het beste moment) voor een operatie vast te stellen na het aanslaan van de therapie of na een stabiel ziektebeeld.



BELANGRIJK

Het belangrijkste doel van een operatie moet zijn dat de tumor in zijn geheel (dus niet gebarsten of in afzonderlijke delen) verwijderd wordt. GISTen zijn meestal omgeven door een pseudokapsel, vergelijkbaar met een dunne huid, dat bij de operatie niet mag barsten. Een zogenaamde tumorruptuur kan de prognose sterk verslechteren, aangezien de tumorcellen dan vrij in de buikholte terechtkomen (*tumor spill*) en daar tot uitzaaiingen (metastasen) kunnen leiden. Bij uitgezaaide aandoeningen zijn er telkens weer patiënten bij wie men in het operatieverslag kan lezen dat er tijdens de operatie een dergelijke ruptuur is opgetreden. De biopsie (weefselafname) hebben we reeds in hoofdstuk 3 behandeld.



BELANGRIJK

Een patiënt met een uitgezaaide en/of inoperabele GIST bij wie de ziekte door de behandeling met imatinib onder controle is gebracht of zelfs operabel geworden is, moet met een chirurg die ervaring heeft met GIST praten over een mogelijke operatie. Natuurlijk is een operatie altijd een psychische en fysieke belasting. Maar van de andere kant weten wij – ondanks alle succesvolle resultaten met imatinib – dat resistentie voor imatinib kan optreden. Een operabele laesie die verwijderd kan worden is een gevaar minder – een dergelijke weefselbeschadiging zou resistent kunnen worden en is op dat moment niet meer behandelbaar. Het gaat niet om de keuze medicijnen of het mes. Het gaat om de – in het vorige hoofdstuk genoemde – ‘multimodale behandeling van GIST’: door een zinvolle combinatie van chirurgische en medicamenteuze therapieën mogelijk tijd winnen.



TIP

Wat betreft de chirurgie van uitzaaiingen bij de behandeling met imatinib is er in Europa een studie gepland: EORTC 62063. Zodra de GIST-gemeenschap meer informatie hierover krijgt, zullen de resultaten via de verschillende patiëntenorganisaties gepubliceerd worden.

Hierbij moet altijd het volgende in aanmerking worden genomen:

- nauwkeurige, zorgvuldige controle
- geen beslissing op korte termijn, aangezien het geen noodsituatie is
- kansen en risico's afwegen
- weefselonderzoek na operatie – eventueel belangrijk voor de toekomst.

Overige ervaringen betreffende GIST en operaties

- Belangrijk voor alle operaties is een goede beeldvorming via echoscopie, CT of MRI.
- Niet alleen de grootte van de tumor is bepalend of een kleine tumor verwijderd wordt, maar ook de snelheid van de celdeling. Ook kleine tumoren kunnen een hoog risico met zich meebrengen en moeten verwijderd worden (zie paragraaf 4.6).
- Lokaal begrenste, kleine submuceuze (onder het slijmvlies bevindende) tumoren kunnen minimaal invasief – dat wil zeggen endoscopisch/laparoscopisch (via een kijkoperatie) – verwijderd worden. Vaak zijn kleine tumoren geniepig wanneer er slechts een klein gedeelte zichtbaar is en het grootste gedeelte zich buiten het orgaan bevindt (een soort ‘ijsbergeffect’).
- Grotere tumoren worden bij voorkeur via een open operatie verwijderd.



5. Chirurgische behandeling

- Bij GIST in de maag hangen de snijvlakken af van de grootte van de primaire tumor. Bij kleine tumoren (tot ongeveer 3 cm) kan een maagwandsectie, afhankelijk van de plaats van de tumor eventueel laparoscopisch verwijderd, voldoende zijn. Grotere tumoren moeten (met of zonder preoperatieve behandeling met imatinib) door middel van de juiste operatie verwijderd worden. Een volledige operatieve maagverwijdering is afhankelijk van de grootte van de tumor, maar is geen voldongen feit.
- Bij GIST in de dunne darm volstaat een verwijdering van het gedeelte waar de tumor zich bevindt, met een veiligheidsmarge van 2 tot 5 cm. Het uitgebreid verwijderen van lymfeklieren of het verwijderen van nog meer darm is niet nodig, omdat uitzaaiing via de lymfevaten slechts heel zelden voorkomt.



TIP

Bij de operatie van een grotere GIST kan vaak een volledige maagverwijdering noodzakelijk zijn. Eten en drinken kan dan voor de patiënt een dagelijks terugkerend probleem worden. In de Duitstalige patiëntenbrochure 'Eten en drinken na maagverwijdering' worden bijvoorbeeld alle problemen die kunnen optreden na een maagverwijdering (gastrectomie), gedetailleerd besproken en uitgelegd; er worden eveneens voedings- en gedragstips aangeboden. Er zijn ook algemene patiëntenbrochures over voeding beschikbaar die patiënten na een maagverwijdering verder helpen.



5.2. Minimaal invasieve of laparoscopische chirurgie

Minimaal invasieve chirurgie (MIC, ook wel sleutelgatchirurgie of kijkoperatie genoemd) is een operatie waarbij de ingreep gebeurt met een zo klein mogelijke verwonding van huid en weke delen. Begin jaren negentig begon men met de laparoscopische verwijdering van de galblaas, later werden ook complexere operaties in de buikholte op die manier uitgevoerd.

Kleinere wonden en minder beschadiging van de weke delen leiden meestal tot een pijnlozer en sneller herstel na de operatie en een sneller 'op de been komen'. Daartegenover staan eventuele nadelen zoals:

- geringere overzichtelijkheid van het operatieveld
- meestal asymptomatische (zonder duidelijke ziekteverschijnselen), maar toch aanwezige grotere verwondingen van de weke delen
- verlengde operatietijd en vertraging als er ingegrepen moet worden bij een dreigende complicatie zoals een sterke bloeding in het operatieveld.

De ingreep kent voor- en tegenstanders. Een chirurg die ervaring heeft met laparoscopie zal zeggen dat hij bij laparoscopische ingrepen meer overzicht heeft en dat hij minder tijd nodig heeft dan bij een open ingreep.

In de eerste jaren van de GIST-therapie werd de minimaal invasieve methode als operatieprocedure bij GIST nog afgewezen. Ondertussen is zij aanvaard en afhankelijk van de grootte en de lokalisatie van de bevinding wordt ze ook uitgevoerd.

De volgende voorwaarden komen momenteel voor

- Een minimaal invasieve operatie bij een tumorgrootte tot 5 cm – soms zijn ook resecties van grotere tumoren mogelijk. In het algemeen wordt een maximum gesteld aan de tumorgrootte, niet vanwege de operatie, maar vanwege de beschikbare opening waardoor de tumor verwijderd kan worden.
- Operatie volgens de zogenoemde 'no-touch-techniek' – dus zonder de tumor aan te raken.
- Operatie uitsluitend uit te voeren door chirurgen die veel ervaring hebben met GIST en laparoscopie.

5.3. Nazorg na de operatie

Regelmatige controle van patiënten is van groot belang, ook op de lange termijn, zelfs wanneer de tumor met succes verwijderd is. In geen geval mogen GIST-patiënten na een geslaagde operatie ‘genezen’ worden verklaard en zonder follow-up (regelmatige controles) ontslagen worden (meer over nazorg vindt u in hoofdstuk 11).

5.4. Behandeling van uitzaaiingen in de lever

Afhankelijk van de plaats, omvang en de grootte van de uitzaaiingen zijn er voor GIST-uitzaaiingen in de lever verschillende behandelmogelijkheden. De eerste keuze is een behandeling met imatinib – dat betekent starten met een behandeling met imatinib of in geval van tumorgroei eventueel verhogen van de dosering imatinib. Er kunnen ook nog andere behandelingen (ook aanvullend op imatinib) ingezet worden.

Operatie / resectie

Theoretisch kan tot 80% van de lever verwijderd worden, omdat het leverweefsel (tenminste gedeeltelijk) kan regenereren (zichzelf herstellen). In bepaalde situaties lijkt het echter niet zinvol om GIST-uitzaaiingen operatief te verwijderen, bijvoorbeeld:

1. wanneer er zich meerdere uitzaaiingen in verschillende delen van de lever bevinden – een operatie is dan vaak niet mogelijk, omdat men teveel leverweefsel zou moeten verwijderen
2. wanneer na een eerdere leveroperatie opnieuw uitzaaiingen optreden
3. wanneer vele uitzaaiingen zo ongunstig liggen, dat een operatie niet mogelijk is zonder de vitale delen van de lever te beschadigen



RFA (Radio Frequente Ablatie)

4. wanneer er een andere belemmering voor een operatie aanwezig is, zoals de algehele toestand van de patiënt of andere ernstige ziekten (bijvoorbeeld hartaandoeningen).

RFA (Radio Frequente Ablatie)

Bij RFA wordt een elektrode, die eruitziet als een dikke punctienaald, in de te behandelen uitzaaiing geplaatst. Dat gebeurt onder CT-geleide beeldvorming. Kleine antennes die (als een soort van paraplu) op de punt van het instrument uitgeschoven worden, geven dan radiogolven af (een soort wisselstroom) waardoor het weefsel in enkele minuten sterk verhit wordt. De uitzaaiing wordt gekookt en om een veiligheidsmarge in acht te nemen wordt gezond weefsel, uitsluitend in het randbereik, weggesmolten. Om de radiogolvensonde in de lever te brengen volstaat het in de buik te prikken, waarna meestal zelfs geen hechting meer nodig is. In principe is alleen plaatselijke verdoving noodzakelijk. Meestal kan de patiënt een dag na de ingreep alweer naar huis.

Ook kan deze behandeling plaatsvinden onder algehele narcose.

Kenmerken van RFA

- De procedure is eenvoudig, ontziet de patiënt en is weinig belastend.
- De risico's kunnen goed ingeschat worden: de meest voorkomende bijwerking is lichte koorts, omdat het verstoorde celmateriaal een ontstekingsreactie in het lichaam van de patiënt veroorzaakt. Het gevaar dat kankercellen verspreid worden bestaat eigenlijk niet, want bij het afsluiten van de ingreep wordt ook het insteekkanaal verhit.
- Momenteel kunnen alleen uitzaaiingen met een grootte van maximaal 5 cm behandeld worden.
- Wanneer er meerdere uitzaaiingen moeten worden behandeld, mogen de afzonderlijke haarden niet groter zijn dan 3,5 cm.
- Behalve dat met RFA een goede lokale controle van de tumor bereikt kan worden, is gebleken dat RFA ook met geringe morbiditeit en mortaliteit gepaard gaat (weinig kans op extra ziekteverschijnselen of op overlijden als gevolg van de behandeling)

“ VOORBEELD

Bij een patiënte werden twee levermetastasen operatief verwijderd – een derde, die erg ongunstig lag in het resectiegebied (snijgebied), werd via thermoablatie (RFA) verwijderd. Helaas kreeg de patiënte daarna geen imatinib. Na twaalf maanden werd een recidief (terugkeer van de tumor) in de lever gediagnosticeerd – niet op de plaats van de thermoablatie maar ernaast; het betrof een nieuwe uitzaaiing. Dit toont aan dat RFA als lokale therapie doeltreffend kan zijn om bestaande laesies (weefselbeschadigingen) te vernietigen – maar niet zonder gelijktijdige medicamenteuze behandeling.



5. Chirurgische behandeling

LITT (lasergeïnduceerde thermotherapie)

Bij LITT wordt een dunne glasvezel (fiber) rechtstreeks in de uitzaaïng gebracht, waarna laserlicht via de vezel het weefsel lokaal verhit en vernietigt. De benodigde hoeveelheid laserenergie en de duur van de behandeling worden vooraf met een computerprogramma berekend. In de meeste gevallen kan LITT zonder operatie worden uitgevoerd. Na plaatselijke verdoving wordt een dunne naald door de huid heen in de uitzaaïng geschoven. Vervolgens wordt de glasvezel via deze naald ingebracht. De behandeling is niet pijnlijk, maar gaat vaak met een drukkend gevoel of een warmtegevoel gepaard. De totale LITT wordt onder begeleiding van MRI uitgevoerd. Met de MRI kunnen – net als bij CT – beelden van de lever gemaakt worden om het verloop van de behandeling nauwgezet te volgen.

Samengevat moeten voor LITT de volgende voorwaarden aanwezig zijn:

- er zijn GIST-metastasen in de lever
- de metastasen kunnen niet geopereerd worden
- er mogen niet meer dan vijf metastasen in de lever aanwezig zijn
- de diameter van de metastasen mag niet groter zijn dan 5 cm.

Chemo-embolisatie

Daaronder verstaat men het afsluiten van bloedvaten die de tumor voorzien van bloed, door een combinatie van bloedvatvernauwende en cytostatische middelen. Daardoor wordt de bloedtoevoer naar de metastase geblokkeerd, waardoor deze niet meer verder kan groeien. Chemo-embolisatie wordt voornamelijk toegepast bij GIST-patiënten met levermetastasen.

In tegenstelling tot de traditionele chemotherapie zijn er meerdere voordelen, zoals:

- blokkeren van de arteriële (slagaderlijke) bloedtoevoer naar de tumor(en)

- verhoogde toevoer van de chemotherapiemiddelen naar de tumor
- de tumor wordt langer blootgesteld aan het geneesmiddel
- snelle uitscheiding van het geneesmiddel en daardoor minder toxiciteit (vergiftiging).

Levertransplantatie

Wat betreft een levertransplantatie bij GIST zijn er over de hele wereld tot nu toe zeer weinig resultaten bekend. In de enkele bekende gevallen wordt wel bericht over succesvolle transplantaties, maar er zijn amper gegevens te vinden over het effect op de overleving van deze GIST-patiënten op lange termijn.

In principe kan op dit ogenblik een levertransplantatie niet worden aanbevolen.

Betrokken patiënten moeten het volgende in overweging nemen:

- Een transplantatie is een zware, ingrijpende operatieve ingreep. Om die te kunnen ondergaan moet men in relatief goede gezondheid verkeren. Het zou eigenlijk het middel van de allerlaatste keuze moeten zijn, vooral ook omdat leverweefsel, zoals reeds gemeld, tenminste gedeeltelijk kan regenereren (zichzelf herstellen).
- Er moet een voor de patiënt geschikt donororgaan beschikbaar zijn en de patiënt komt dus op een wachtlijst terecht. Niemand kan het moment van de ingreep vooraf exact plannen. Wanneer de patiënt nog andere aandoeningen heeft, wordt de kans om een donororgaan toegewezen te krijgen snel kleiner.
- Na de ingreep moet de patiënt nog extra medicatie innemen (bijvoorbeeld immunosuppressiva; geneesmiddelen die de werking van het afweersysteem remmen), zodat het vreemde orgaan door het lichaam wordt geaccepteerd en niet wordt afgestoten.
- Wanneer de lever is aangedaan is de primaire tumor al uitgezaaid naar de

lever. Er is geen garantie dat er geen nieuwe uitzaaïngen zullen optreden in de getransplanteerde lever.

5.5. Neoadjuvante behandeling met imatinib en operatie

Het begrip *neoadjuvante therapie* (Latijn adjuvare = helpen) duidt op een therapie die gegeven wordt voorafgaand aan een operatie om de tumor te verwijderen. Een neoadjuvante behandeling kan in het algemeen bestaan uit chemotherapie, bestraling, hormoontherapie of in het geval van GIST uit preoperatieve behandeling met imatinib.

Het doel van een neoadjuvante behandeling met imatinib is om de uitgangssituatie voor de operatie beduidend te verbeteren. Dat wil zeggen: de tumor operabel te maken of de omvang van de operatie te beperken. Men spreekt in dit verband dan ook van *downstaging* van een tumor. De preoperatieve behandeling met imatinib moet minimaal 4–6 maanden of nog langer duren voordat het optimale tijdstip voor de operatie – wanneer er sprake is van een maximale respons (dat wil zeggen als de medicamenteuze therapie met imatinib maximaal is aangeslagen) – is bereikt.

“ VOORBEELD

Een patiënt met een GIST in de maag werd enkele maanden lang met imatinib voorbehandeld. Men ziet na enige tijd dan wel een even grote tumor – maar het weefsel is op celniveau door de behandeling met imatinib veranderd. De resttumor moest slechts in een kleine regio van de maagwand uitgesneden worden – dat betekent dat de patiënt geopereerd werd en dat de maag niet verwijderd hoefde te worden.

Situaties waarin men – onder bepaalde omstandigheden – neoadjuvant kan behandelen

- grotere tumoren – die inoperabel lijken – en die men na een operatie ook adjuvant kan behandelen
- patiënten bij wie door een omvangrijke (extensieve, mutilerende = grote beschadigende) operatie mogelijk ernstige postoperatieve beperkingen kunnen optreden. Men probeert dan eerst via medicamenteuze voorbehandeling de tumor kleiner te maken of een verandering in de weefselstructuur te bereiken, om later zo de operatieve ingreep te kunnen beperken.

De gegevens/ervaringen die we tot nu toe ter beschikking hebben, stammen nog uit de periode waarin een uitgezaaide aandoening met imatinib behandeld werd en men later een operatie uitgevoerd heeft. Er waren toen nog geen duidelijke concepten voor neoadjuvante therapie.

“ VOORBEELD

Een GIST in het rectum met een grootte van ca. 6 cm kon door een voorbehandeling met imatinib gedurende een jaar, tot 15 x 25 mm teruggebracht worden. De resttumor kon vervolgens in een lokale resectieprocedure – met behoud van continëntie – verwijderd worden. Er werd een ileostoma (kunstmatige darmuitgang) aangelegd, om een optimale wondheling te verkrijgen. Na drie maanden kon deze weer verwijderd worden.



Nieuwe gegevens geven echter aan dat de R0-resectiequota

in het algemeen bij met imatinib voorbehandelde patiënten	ca. 75% bedraagt
bij neoadjuvant voorbehandelde patiënten	ca. 86% bedraagt

Waarbij men er zelfs van uitgaat dat bij de overige 14% van de patiënten er geen duidelijke stagering (fase waarin het ziekteproces zich bevindt) was; dat wil zeggen dat ze al een peritoneale (buikvlies-)uitzaaiing hadden die aanvankelijk niet was vastgesteld.

INFO

Grote GISTen zijn vaak hypervasculair, hetgeen wil zeggen dat ze meestal sterk doorbloed zijn. Dat kan onder bepaalde omstandigheden de chirurg voor problemen stellen. Door een voorbehandeling met imatinib te geven en daardoor de tumorwoeking uit te schakelen, kunnen dergelijke situaties makkelijker, met minder bloedingen gepaard gaan – en onder bepaalde omstandigheden zelfs zonder het toedienen van bloedtransfusies – aangepakt worden.

Overigens: de grootte van de tumor neemt vaak maar langzaam af, maar de opname van het contrastmiddel voor de CT-scan vermindert erg snel. Dat is bijvoorbeeld een controlemethode wanneer een PET-scan niet kan worden ingezet.

Bij maag- en rectumcarcinomen (andere tumoren dan GIST) zijn neoadjuvante chemotherapieën ondertussen gebruikelijk geworden. Het aanslaan van een neoadjuvante behandeling met imatinib bij GIST scoort – in vergelijking daarmee – duidelijk beter.

! BELANGRIJK

Op basis van steeds meer ervaringen en gegevens zijn toonaangevende specialisten op het gebied van GIST ervan overtuigd dat een meervoudige operatie aan de ingewanden vanwege een primaire GIST geen standaardtherapie meer is en een preoperatieve therapie met imatinib in deze situatie altijd overwogen moet worden.



Apollon-studie

Momenteel zijn er internationaal nog maar weinig neoadjuvante studies met imatinib waar patiënten in opgenomen kunnen worden. Een voorbeeld is de Apollon-studie, een pilotstudie in Duitsland. Hierbij gaat het om een fase II-studie naar de neoadjuvante behandeling van patiënten met lokaal voortgezette GIST. Studie leider is prof.dr. Thomas Licht (uit Oberstaufen). De studie wordt uitgevoerd in verschillende Duitse centra die ervaring hebben met GIST. Om de tumor te verkleinen krijgen patiënten gedurende 4-6 maanden imatinib. Afhankelijk van hoe dit aanslaat en het verloop (en afhankelijk van de mogelijkheden) worden de patiënten dan geopereerd. Na de behandeling in de studie worden de patiënten met regelmatig, vooraf vastgestelde, tussenpozen gecontroleerd.

5.6. Operatie en adjuvante behandeling met imatinib

Adjuvant betekent hier de werking van een behandeling aanvullend ondersteunen. Het gaat dan om een soort 'preventieve behandeling' – ná volledige verwijdering van de tumor ter voorkoming (profylaxe) van een mogelijk recidief (terugkeer van de tumor).

Een adjuvante behandeling is in eerste instantie aangewezen bij hoogrisico-patiënten bij wie het risico op een recidief – ondanks een succesvolle operatie – hoog is. De adjuvante therapie is erop gericht om mogelijk aanwezige maar nog niet zichtbare uitzaaiingen te behandelen en zo de kans op een recidief te verkleinen.

De eerste resultaten van een adjuvante studie in de VS werden tijdens het congres van de American Society of Clinical Oncology (ASCO) gepresenteerd

Adjuvante therapie na volledige verwijdering van de tumor. Studie ACOSOGZ9001 (fase III) (Ronald DeMatteo, VS)

In een gerandomiseerde dubbelblinde studie kregen 708 GIST-patiënten met volledig verwijderde tumoren > 3 cm gedurende een jaar hetzij 400 mg imatinib per dag, hetzij een placebo (schijn geneesmiddel). Wanneer de GISTen opnieuw optraden, konden de patiënten onmiddellijk van de placebo- naar de imatinib-groep overstappen, of de dosis van 400 mg naar 800 mg verhogen. Primair eindpunt van de studie was het overleven zonder recidief (recidiefvrije overleving), het secundaire eindpunt was het overleven op zich (totale overleving). De studie liet voor de groep die behandeld werd met imatinib een duidelijk langere recidiefvrije overlevingsperiode zien vergeleken met de placebo-

groep. Bij de analyse van de subgroepen is te zien dat er bij tumoren van 3-6 cm geen significant (overduidelijk) verschil is tussen imatinib en een placebo. Tumoren van 6-10 cm en vooral tumoren ≥ 10 cm gaven telkens duidelijke verschillen aan bij de behandeling met imatinib in vergelijking met een placebo. De voordelen van deze adjuvante behandeling met imatinib zijn duidelijk. Bij veel GIST-patiënten met volledig verwijderde tumoren kan door een adjuvante therapie met imatinib de recidiefvrije (tumorerugkeervrije) overleving verbeterd worden.

Conclusie: *Hoogrisico-patiënten (met een tumor ≥ 6 cm) hebben duidelijk het meeste profijt (een langere recidiefvrije overleving) van een adjuvante behandeling. Imatinib werd door de meerderheid van de patiënten goed verdragen. Na een jaar adjuvante behandeling is er, zoals verwacht, nog geen verschil in totale overleving vastgesteld.*



BELANGRIJK

Helaas komen er steeds weer nieuw gediagnosticeerde patiënten bij:

- die hun risicogroep niet kennen – en die mogelijk hoogrisico-patiënten zijn
- die door de behandelende chirurg niet worden gewezen op een adjuvante behandeling met imatinib in studieverband.

Wat de lopende studies aangaat, speelt het tijdsaspect een grote rol, aangezien patiënten in beide momenteel in Europa lopende studies uitsluitend binnen twaalf weken na de operatiedatum in de studie kunnen worden opgenomen.



Momenteel lopen er in Europa twee grote klinische studies, die weldra hopelijk duidelijke antwoorden kunnen geven.

Scandinavisch-Duitse studie (fase III):

- deze studie vergelijkt de postoperatieve behandeling met imatinib gedurende 12 maanden of gedurende 36 maanden.

Europese EORTC-studie (fase III):

- deze studie vergelijkt de postoperatieve behandeling met imatinib gedurende een periode van 24 maanden met een intensieve follow-up (standaard nacontroles).



6. Behandeling met imatinib

Imatinib werd voor het eerst bij de indicatie GIST gebruikt bij een 50-jarige patiënte met een naar de lever uitgezaaide GIST, bij wie de gebruikelijke behandelingen zoals chemotherapie, thalidomide en interferon geen succes hadden opgeleverd. In maart 2000 werd de behandeling met imatinib gestart met een startdosis van 400 mg/dag en al na korte tijd was er een indrukwekkende afname te zien van de levermetastasen. Vervolgonderzoeken tot februari 2001 bevestigden het bijna volledig verdwijnen van alle metastasen bij voortgezette therapie met imatinib.

In verschillende studies in Europa, Australië en de VS werd de buitengewone werkzaamheid van imatinib, gepaard gaand met relatief weinig bijwerkingen, bevestigd en op basis van gepubliceerde gegevens werd imatinib op 31 mei 2002 in heel Europa toegelaten voor de behandeling van inoperabele en/of gemetastaseerde GIST.



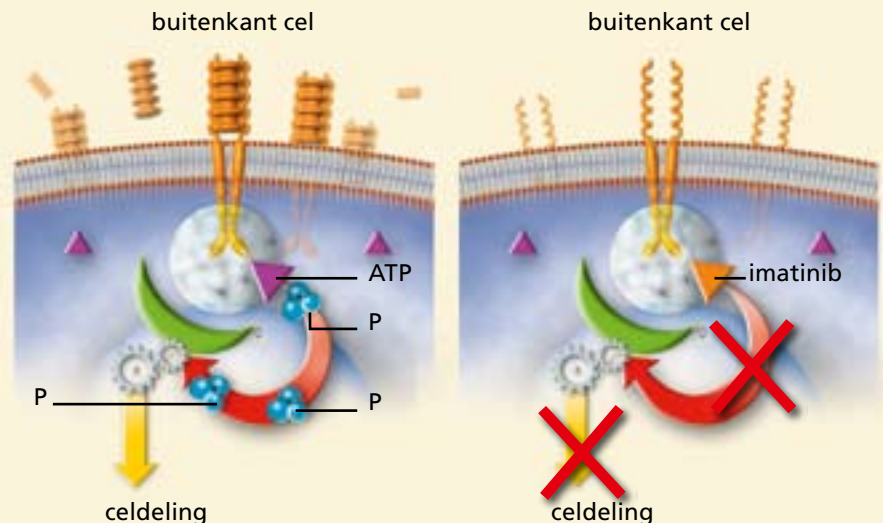
Computersimulatie:
nauwkeurige binding van
imatinib (hier groen) aan de
c-KIT-receptor

Imatinib is een op rationele gronden (dit betekent dat de ontwikkeling gebaseerd is op kennis over en inzicht in de ziekte) ontwikkeld, oraal te gebruiken fenylnopyrimidinederivaat. Door het werkingsmechanisme wordt de ATP-binding (of ook de energieopname) van de KIT-receptortyrosinekinase competitief geblokkeerd. Dat betekent dat het imatinib-molecuul zo werd 'geconstrueerd' dat het heel precies in plaats van ATP past op de bindingsplaats van de receptortyrosinekinase en daardoor deze ook blokkeert. Als gevolg daarvan wordt de permanente celdeling gestopt, omdat de tyrosinekinase geen energie meer krijgt in de vorm van ATP om delingsboodschappen te sturen.

6.1. Werkingsmechanisme

Receptor tyrosinekinasen (proteïnen oftewel eiwitten) dienen voor de overdracht van signalen van buiten de cel naar binnen. De signaaloverdracht gebeurt door de binding van een groeifactor aan het aan de buitenkant van de cel liggende gedeelte van het receptoreiwit (een soort antenne). Deze binding leidt tot een koppeling aan een tweede receptor, waardoor binnenin de cel (met behulp van ATP = energie) een signaalcascade (een opvolgende serie van signalen) in gang gezet wordt. Deze is belangrijk voor de regulering van de celdeling, differentiatie en celdood van een gezonde cel. Bij een GIST-cel – ontstaan door bepaalde genetische defecten (mutaties) – is de signaalcascade ook zonder de aanwezigheid van een groeifactor voortdurend geactiveerd en via de natuurlijke weg wordt deze ook niet meer gestopt. Gevolg: er vindt een permanente celdeling plaats en dus woekering van de tumorcellen.

Tyrosinekinase-inhibitoren (-remmers)



Gezonde cel: met behulp van ATP (= energie) wordt er een signaalcascade (celdeling) in gang gezet.

GIST-cel: het imatinib-molecuul blokkeert competitief de ATP-bindingsplaats. Zonder ATP (= energie) wordt er geen signaalcascade (celdeling) in gang gezet.

Imatinib en innovatieve targeted therapies (vernieuwende doelgerichte medicijnen) zijn dus geneesmiddelen die ontwikkeld werden om speciale doelen in zieke tumorcellen te treffen.

Wat betekent dat precies, of, anders gezegd, hoe werkt imatinib?

Herinnert u zich nog het voorbeeld met het huis, de schakelaars KIT1 en KIT2, de transformator en de bel in huis? Imatinib – ook tyrosinekinase-inhibitor (-remmer) genoemd – verhindert het doorgeven van het signaal naar het binnenste van de cel. Dat betekent, om bij ons voorbeeld met de



VOORBEELD

Laten we aannemen dat het ATP-molecuul een sleutel is en de bindingsplaatsen op de transformator de sloten. Telkens komt er weer een 'ATP-energiesleutel', die gaat in het slot en wordt omgedraaid. Er wordt energie geleverd voor de celgroei en de 'ATP-energiesleutel' gaat weer uit het slot.

Het imatinib-molecuul is zo gemaakt dat het precies in dit slot past. De 'nepsleutel' (in de vorm van imatinib) bezet het slot op de transformator waar de 'ATP-energiesleutel' in wil. Het imatinib-molecuul zit echter in het slot, blokkeert het en blijft steken.

Er wordt zo geen energie geleverd en de verdere cel-/tumorgroei wordt een halt toegeeroepen. Geen energie in de vorm van ATP – geen signaaloverdracht van de transformator naar de bel in het huis. Wanneer er voldoende 'imatinib-sleutels' voorhanden zijn (minimale dosis), dan maken de 'energiesleutels' geen kans.

bel te blijven, dat de behandeling met imatinib zich richt op de energietoevoer van onze transformator (tyrosinekinase) naar de receptor aan de binnenkant van de cel. ATP levert energie voor allerlei processen in het lichaam.

6.2. Dosering

Imatinib wordt in de gebruikelijke doseringen van 400 mg tot 800 mg per dag doorgaans goed verdragen. De behandeling met imatinib met minimaal 400 mg/dag moet na een definitieve diagnose van

- een inoperabele tumor en/of
- bij het optreden van uitzaaiingen onmiddellijk worden gestart en zonder onderbreking worden voortgezet.

Het geneesmiddel wordt bij een minimumdosis van 400 mg/dag eenmaal per dag en bij een dosis van 800 mg tweemaal per dag (2×400 mg/dag) met een groot glas water ingenomen. Veel patiënten verdragen imatinib beter wanneer ze het 's ochtends innemen en anderen wanneer ze het 's avonds innemen. Het maakt niet uit of imatinib 's ochtends of 's avonds wordt ingenomen, maar het tijdstip van inname mag niet aldoor veranderd worden. Wanneer men een keer een dosis vergeten is, dan mag de volgende dag geen dubbele dosis worden ingenomen.

6.3. Aanslaan van de behandeling en werking

In een reageerbuisje had imatinib de volgende invloed op GIST-cellen:

- remming van de tumorceldeling
- inleiding van de geprogrammeerde celdood (apoptose) van de tumorcellen.

Volgens de fase II-studie bereikte imatinib als eerste targeted therapy bij GIST

- tumorverkleining van > 50% bij meer dan de helft van de patiënten (50-60%)
- tumorstilstand bij een vierde tot een derde van de patiënten
- geen effect bij minder dan 20% van de patiënten.

Resultaten van de grote fase III-studies

- volledig verdwijnen van de tumor (CR) ca. 3-6%
- tumorverkleining met minstens 50% (PR) ca. 45-48%
- tumorstabilisatie (grootte onveranderd) (NC/SD) ca. 26-32%
- tumorvergroting van > 25% (PD) ca. 9-26%.

Op basis van de uitstekende resultaten werd imatinib/Glivec® op 31 mei 2002 in Europa via een versnelde procedure toegelaten voor de behandeling van inoperabele en/of uitgezaaide GIST met een dosering van 400 mg/dag.

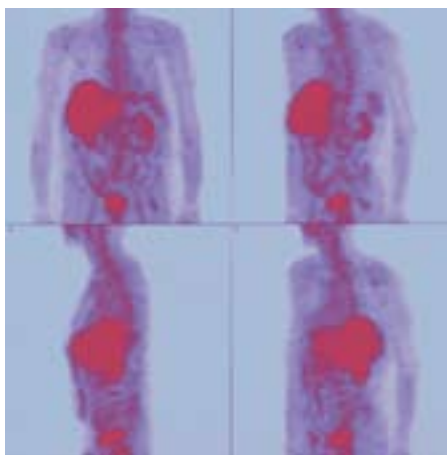
Zoals al geschreven in hoofdstuk 4 is de bepaling van de tumorgrootte via een CT-scan als basis om te beoordelen of de behandeling wel/niet aanslaat vaak misleidend, aangezien bij een cystische verandering of een intratumorale bloeding de grootte van de tumor gelijk kan blijven, terwijl de stofwisseling van de tumor dan toch helemaal stil is komen te liggen. Wanneer men de CT-opnamen van voor en tijdens de therapie met elkaar vergelijkt, ziet men door de andere weefselstructuur soms geen veranderingen in de grootte maar wel in de dichtheid. Vandaar dat bij de beoordeling van CT-scans bij GIST ook het meten en de beoordeling van de dichtheid (in HU = Hounsfield-Units gemeten) belangrijk is (zie paragraaf 4.6).



6. Behandeling met imatinib

Effecten van imatinib

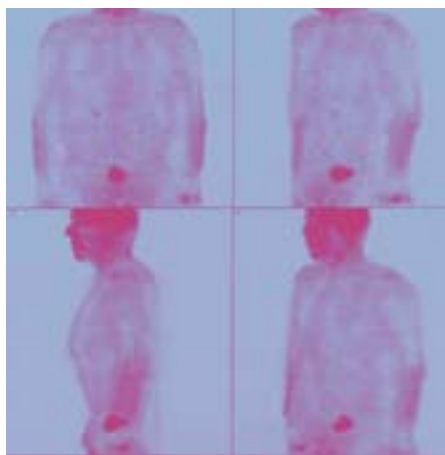
- Imatinib kan bij patiënten met veranderingen (mutaties) in c-KIT of PDGFR werkzaam zijn
- Imatinib werkt het best bij GIST met een c-KIT exon 11- of exon 9-mutatie
- Imatinib kan ook bij patiënten zonder c-KIT-mutatie werkzaam zijn door het remmen van de tumorgroei, maar dit leidt bij deze patiënten dan niet tot een tumorverkleining
- Imatinib leidt meestal na 3-4 maanden tot een maximale tumorverkleining, maar het kan ook een jaar duren.



PET (Positron Emissie Tomografie) wordt als beeldvormingsonderzoek ingezet om de stofwisselingsactiviteit van een tumor (dus de 'levensactiviteit' van de tumor) te meten. Hoe actiever de tumor, des te meer voedingsstoffen (in dit geval een bijzondere vorm van glucose) worden verbruikt. Dat leidt tot het vrijmaken van energierijke deeltjes (positronen). Deze deeltjes maken de film donkerder (vier beelden links: vóór de start van de behandeling).

6.4. Aanslaan van de therapie (respons) afhankelijk van mutatieprofiel

Tijdens ASCO 2005 werd een update gepresenteerd van de resultaten van de mutatieanalyses bij 332 GIST-patiënten die behandeld waren in de Amerikaanse fase III-studie (400 versus 800 mg imatinib per dag). Van de onderzochte tumoren waren er 324 KIT+ (positief). In 86% van die gevallen konden KIT-mutaties aangetoond worden. Zoals vooronderzoeken al eerder hadden laten zien, bevestigde deze grote studie dat het al dan niet aanslaan van de behandeling met imatinib afhankelijk is van het type mutatie. Zo sloeg de therapie aan bij 67% van de patiënten met een mutatie in exon 11 (de KIT-mutatie die ver-



Hoe donkerder, des te actiever de tumor. Imatinib kan binnen enkele dagen of weken de delings- en vermeerderingsactiviteit van de tumor blokkeren. Met een PET-scan kan de afname of het volledig verdwijnen van de donkere plekken worden aangetoond (vier afbeeldingen rechts). De donkere kleur ter hoogte van de blaas wordt ook bij gezonde mensen gezien, aangezien hier de 'PET-kleurstof' wordt uitgescheiden.

uit het meest voorkomt). Bij patiënten die een exon 9-mutatie hadden, sloeg de behandeling slechts in 40% van de gevallen aan. Ook bij tumoren zonder aantoonbare KIT-mutatie (wild-type) sloeg de behandeling in 40% van de gevallen aan. Deze bijzonder significante verschillen zijn ook weer zichtbaar wanneer gekeken wordt naar de periode die verloopt tot het tijdstip waarop de therapie niet meer werkt. Deze bedroeg bij exon 11-mutaties 576 dagen, tegenover 308 dagen bij exon 9-mutaties en 251 dagen bij KIT van het wild-type.

6.5. Aanslaan van de therapie bij KIT-negatieve GIST

In dezelfde presentatie werden er van de 322 onderzochte tumoren 8 als KIT- (negatief) gepresenteerd. Interessant genoeg waren bij 7 van die 8 met behulp van mutatie-analyse GIST-mutaties aantoonbaar. Deze bevonden zich in vier gevallen in KIT, in drie gevallen in PDGFRA (*Platelet Derived Growth Factor Receptor Alpha*; een aan KIT verwante receptortyrosinekinase (antenne)). De periode van progressievrije overleving (geen tumorgroei) was vergelijkbaar met die van patiënten die vergelijkbare mutaties bij KIT+ (positieve) GIST hadden. Dat bevestigt het bestaan van een kleine subgroep van KIT- (negatieve) GIST. Die is aan te tonen door middel van een mutatie-analyse, wat des te belangrijker is als de behandeling met imatinib bij deze patiënten dezelfde therapeutische waarde heeft als bij patiënten met KIT+ (positieve) tumoren.

Overleven

overleving van patiënten met een gemetastaseerde GIST vóór imatinib:
percentage na 2 jaar: 26%

overleving met een gemetastaseerde GIST, met imatinib:
percentage na 2 jaar: 72-76%

6.6. Prognose

Terwijl de gemiddelde overleving van patiënten met een gemetastaseerde ziekte vóór de introductie van imatinib rond 19 maanden lag (zie de tabel in paragraaf 3.8), zijn er nu veel patiënten met wie het nog steeds goed gaat na meer dan zes jaar medicamenteuze behandeling.

De behandeling met imatinib

- maakt dat, vergeleken met de periode vóór imatinib, ongeveer 3 tot 4 keer zoveel patiënten na 2 jaar nog in leven zijn
- geeft een ongeveer 3 tot 4 keer hogere overlevingskans, vergeleken met de resultaten die met klassieke chemotherapie werden behaald
- werkt het best bij GIST-tumoren met een c-KIT exon 11- of exon 9-mutatie. Het positieve effect van imatinib (= verkleining of stabilisatie van de tumor) houdt het langste aan bij patiënten met mutaties in exon 11 of exon 9.

Belangrijk – bij alle meldingen van resultaten en bij alle hoop die op imatinib gesteld is

1. Het geneesmiddel kan GIST-patiënten, voor zover nu bekend, niet genezen. Het belangrijkste doel van de therapie is dan ook om de grootte van de tumor te verkleinen, of om voortschrijden van de ziekte zo lang mogelijk te verhinderen. Citaat van een GIST-patiënt: “Imatinib kan de *GIST-tijger* niet doden, maar kan er wel voor zorgen dat hij zo lang mogelijk braaf in zijn kooi blijft zitten.”
2. Enkele in de GIST-gemeenschap bekende patiënten zijn tot op heden meer dan zes jaar stabiel met imatinib. Bij andere reageren de tumoren weer minder goed op imatinib of treedt er na een

bepaalde tijd toch progressie op (voortschrijdende ziekte). Aanvankelijk is slechts 10–20% van de GIST resistent voor imatinib. Na 2–3 jaar kan echter bij 65% van de patiënten die aanvankelijk met succes werden behandeld, toch een gedeeltelijke of totale resistentie ontstaan.

3. Het is altijd weer belangrijk te bedenken dat elk mens anders is en ook elke GIST anders is. Daarom slaat de therapie bij verschillende patiënten ook anders aan. Dat hangt – zoals hiervoor beschreven – van vele verschillende factoren af.

6.7. Discussie over de dosis

Wat betreft de hoogte van de startdosis (400 mg of 800 mg) zijn er twee verschillende studies beschikbaar – één uit de VS en een Europese. De hamvraag is: hoe ziet, afhankelijk van de dosering van imatinib, de tijd tot aan het voortschrijden van de ziekte (tijd tot progressie, progressievrije overleving) eruit en hoe zit het met de verschillen in de totale overleving?

Simpel gezegd: hoe kan men vanaf het begin zo werkzaam mogelijk doseren?



BELANGRIJK

Wanneer u als patiënt of naaste van een patiënt in publicaties of bij lezingen geconfronteerd wordt met overlevingscurven (Engels: *survival*), bedenk dan wel dat het hier om historische statistische gegevens gaat van veel patiënten – en *niet* om een prognose die op u persoonlijk van toepassing is. Het is dan ook niet juist om uit die cijfers een prognose voor uw eigen ziekteproces te halen.

1. Starten met 400 mg/dag en na progressie verhogen tot 800 mg/dag, of
2. direct starten met 800 mg/dag, om een progressie zo lang mogelijk uit te stellen?

Nieuwe studie – ASCO 2007: dosisvergelijking 400 mg versus 800 mg

In een meta-analyse (gecombineerde gegevens van de beide grote fase III-studies uit de VS en Europa) werd 400 mg imatinib per dag vergeleken met 800 mg per dag voor de behandeling van inoperabele en/of gemetastaseerde GIST. In de analyse van de data van beide studies (EORTC 62005 en SWOG S0033), waarin 1640 patiënten opgenomen waren, liet wat betreft de gemiddelde totale overleving geen van beide doseringen – 400 mg of 800 mg imatinib – een voordeel ten opzichte van de andere zien. Bij de gemiddelde progressievrije overleving had de dosering van 800 mg echter een duidelijk voordeel ten opzichte van de dosering van 400 mg. De mediane follow-up van de patiënten was 45 maanden. Patiënten met een exon 9-mutatie die met 800 mg/dag imatinib behandeld werden, kregen beduidend later een terugval dan diegenen in de vergelijkingsgroep met 400 mg. Er was echter geen verschil in de totale overleving.

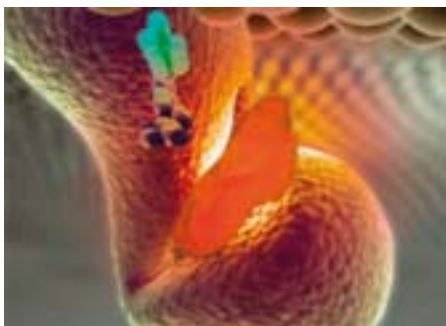
Conclusie: De meta-analyse van beide studies levert een eenduidig bewijs dat de progressievrije overleving bij de behandeling met de hoogste dosis (800 mg) afhankelijk is van de mutatiestatus. Exon 9-patiënten hebben het meeste baat bij de hogere dosering. Voor patiënten bij wie bekend is dat hun GIST een exon 9 bevat, werd daarom tijdens de ASCO de dosering van 800 mg aanbevolen; deze aanbeveling zou ook nog in de NCCN Guidelines en in de Europese richtlijnen verankerd moeten worden.



6.8. Bijwerkingen van imatinib



De geestelijk vader van imatinib, dr. Brian Druker – directeur van het Leukemia Center van de Oregon Health Sciences University (OHSU)



Computersimulatie: werking van imatinib door blokkade van de ATP-bindingsplaats

Hierna worden de meest voorkomende bijwerkingen van imatinib vermeld. Bijwerkingen worden in de Wet op de Geneesmiddelenvoorziening gedefinieerd als ‘bij doelmatig gebruik optredende ongewenste werking van geneesmiddelen’. Dat wil zeggen: wanneer een geneesmiddel ingenomen wordt zoals de fabrikant het voorschrijft (volgens de bijsluiter in de verpakking), kunnen er ongewenste symptomen optreden. Overigens bestaat er geen geneesmiddel dat geen bijwerkingen heeft.

In klinische studies hebben veel patiënten die met imatinib werden behandeld, weinig of althans acceptabele bijwerkingen ervaren. Dit is gedocumenteerd: de meeste patiënten (92%) hadden zo weinig bijwerkingen dat de therapie kon worden voortgezet.

De vaakst voorkomende, meestal niet ernstige bijwerkingen (graad 1-2 volgens NCIC) waren:

oedeem (vasthouden van vocht), misselijkheid, spierkrampen, diarree, huiduitslag, vermoeidheid (fatigue), bloedingen, anemie (bloedarmoede), gewichtsverlies, gevoeligheid voor zonlicht.

Bovendien waren er enkele patiënten die veranderingen in de lever- of nierwaarden vertoonden. De behandelende arts zal/moet regelmatig de bloedwaarden controleren om de gezondheidstoestand na te gaan.

Hierna volgen enkele van de belangrijkste bijwerkingen. Tot op heden zijn de bijwerkingen gebaseerd op de ervaringen die in de loop van zo'n zes jaar zijn opgedaan – vanwege de ‘jeugdige leeftijd’ van imatinib zijn er nog geen studies op langere termijn. Patiënten rapporteren vaak dat de

meeste bijwerkingen enkele weken tot maanden na het innemen van imatinib verminderen of zelfs helemaal verdwijnen.

De bijwerkingen van imatinib zijn

Oedeem (vasthouden van vocht)

Oedeem kan op verschillende plaatsen in het lichaam optreden en dus ook verschillende symptomen geven, zoals:

- zwelling onder de ogen
- gezwollen onderbenen
- toename lichaamsomvang
- ademnood
- gewichtstoename.

Misselijkheid

Misselijkheid treedt vaak kort na de inname van imatinib op. Deze kan gepaard gaan met een neiging tot braken en gebrek aan eetlust.

Spierkrampen of trillen van de spieren

De klachten treden vaak 's nachts op – en gaan meestal met aanvallen gepaard.

Diarree

Treedt meestal in aanvallen op. Opgepast! Bij aanhoudende diarree bestaat het gevaar dat er een grotere hoeveelheid imatinib uitgescheiden wordt. U moet dan onmiddellijk uw arts raadplegen.

Huiduitslag; jeukende huid

De huiduitslag kan op afzonderlijke lichaamsdelen optreden en vermindert vaak naarmate men langer met de therapie bezig is. Het is zeer onaangenaam voor de patiënt, omdat dit dikwijls met erge jeuk gepaard gaat.

Vermoeidheid (fatigue)

Fatigue betekent vermoeidheid/uitputting en treedt vaak op 1-2 uur nadat imatinib is ingenomen. Er zijn echter nog diverse andere oorzaken voor fatigue, bijvoorbeeld:

- anemie (gebrek aan rode bloedcellen)

- hypoglykemie (doet zich voor bij patiënten die gebrek aan eetlust hebben en die te weinig eten)
- depressies, droefheid veroorzaakt door de ziekte
- slaapstoornissen.

Bloedingen

Bloedingen zijn moeilijk te herkennen en door de patiënt aan te duiden. Aanwijzingen voor bloedingen kunnen zijn:

- zwarte ontlasting
- zwellen van de buik
- acute of krampachtige pijn die in golven komt opzetten
- acute bleekheid in het gezicht
- pijnlijke of drukgevoelige buik
- niet werkende darmen
- misselijkheid, braken.

Belangrijk! Bij het minste vermoeden van een bloeding moet u onmiddellijk uw arts raadplegen. Tijd is van het grootste belang.

Anemie (gebrek aan rode bloedcellen)

Een anemie kan zich uiten door een bleke huid en slijmvlieszen, algemene vermoeidheid en zwakte, concentratieproblemen, verminderde prestaties, hoofdpijn, misselijkheid, lage bloeddruk, versnelde hartslag, duizeligheid of ademnood. De anemie kan ook een teken van een inwendige bloeding zijn. Uiteindelijk kan dit alleen door laboratoriumonderzoeken worden vastgesteld.

Gewichtsverlies

Gewichtsverlies treedt vaak op na een zware operatie omdat het lichaam dan verzwakt is, omdat men geen eetlust heeft of omdat men voedingsmiddelen niet verdraagt, bijvoorbeeld na een maag-darmoperatie. Gewichtsverlies kan gepaard gaan met zwakte en een tekort aan vitaminen en mineralen.

Gevoeligheid voor zonlicht

Veel patiënten die met imatinib behandeld worden zijn gevoeliger voor zonlicht.

U moet zichzelf beschermen door gepaste kleding te dragen en een zonnecrème met een hogere beschermingsfactor te gebruiken.



Het omgaan met bijwerkingen:

Voor veel bijwerkingen bestaat een oplossing. Het zou te ver voeren om alle maatregelen in dit boek te belichten. Daarom hebben verschillende GIST-patiëntenorganisaties – in samenwerking met artsen en apothekers die ervaring hebben met GIST – overzichten ontwikkeld die regelmatig bijgewerkt worden. Neem contact op met uw eigen patiëntenorganisatie of uw behandelend arts.

6.9. Niet stoppen met imatinib!

Alle GIST-experts zijn het erover eens dat de behandeling met imatinib in geen geval mag worden gestopt, zolang de patiënt deze behandeling verdraagt en er baat bij heeft.

1. Wanneer imatinib goed aanslaat – verder behandelen

Als de behandeling met imatinib goed aanslaat, moet er volgens een Franse studie (BFR14) niet gestopt worden met het innemen van imatinib. In deze Franse studie werd de hypothese getoetst of tijdelijk stoppen met het geneesmiddel de ontwikkeling van resistentie kon verhinderen.

In de studie werden 48 patiënten, bij wie de GIST met 400 mg imatinib per dag na 12 maanden goed onder controle was (complete/partiële remissie of minstens stabilisatie van de ziekte), in twee groepen gerandomiseerd (toewijzing door loting): bij 25 patiënten werd imatinib stopgezet totdat er progressie (tumorgroei) optrad, terwijl de overige 23 patiënten verder behandeld werden. Na zes maanden was al bij de helft van de patiënten waarbij de behandeling onderbroken was, de tumor weer gegroeid. In de groep waar de behandeling met imatinib was voortgezet, was dit bij geen enkele patiënt het geval. Op grond van dit resultaat werd de studie beëindigd en werd imatinib weer gegeven aan alle patiënten bij wie de behandeling was onderbroken.

Conclusie 1: *Het onderbreken van de behandeling met imatinib na een jaar therapie brengt een groot risico op recidiveren van de ziekte met zich mee. Dit heeft niets te maken met het type respons. Daarom kan een onderbreking van de behandeling op geen enkele manier worden aanbevolen.*



6. Behandeling met imatinib

Conclusie 2: Hoewel er in de testfase van de studie duidelijk meer GIST-patiënten een terugval hadden dan in de groep met patiënten die de inname van imatinib niet onderbraken, had het onderbreken van de behandeling tot aan het optreden van progressie geen ongunstige invloed op de totale overleving. Het onderbreken van de behandeling zou dan ook een mogelijkheid kunnen zijn voor GIST-patiënten die imatinib niet (meer) verdragen, aangezien de tumoren in de studie bij terugkeer van de ziekte in 86% van de gevallen snel weer onder controle gebracht konden worden.

2. Bij resistentie (progressie) niet stoppen

Het komt voor dat de GISTen – na aanvankelijk goed te hebben gereageerd op de behandeling met imatinib – weer verder ontwikkelen, omdat ze blijkaar resistent worden voor het middel. Een onderzoek toont aan dat ook in dergelijke gevallen de toediening van het geneesmiddel in geen geval onderbroken mag worden. In een studie met 11 patiënten werd de ontwikkeling van progressie met behulp van PET-scans gevolgd. Bij 9 patiënten was er na het stoppen met imatinib op de PET-scan een zogenoemde ‘flare-up’ te zien; een toename van de stofwisselingsactiviteit in veel of zelfs alle tumorcellen en uitzaaiingen, wat voor het einde van de behandeling ondanks de progressie niet waar te nemen was. Ook GISTen die tijdens de behandeling met imatinib verder groeien, bevatten blijkaar nog veel tumorcellen die nog altijd op het geneesmiddel reageren. Deze delen van de tumoren laten zich door het continueren van de behandeling blijkaar nog altijd onder controle houden.

3. Nieuwe studie gepresenteerd op ASCO 2007 bevestigt: imatinib niet stopzetten!

Behandeling na drie jaar onderbreken?

Conclusie: Ook het onderbreken van de behandeling met imatinib na 3 jaar brengt voor de patiënten nog bijzonder grote risico's op terugkeer van de ziekte met zich mee. Onderbreking van de behandeling na drie jaar kan daarom, buiten de studies, niet worden aanbevolen.

4. Bij operatie / resectie: niet te lang onderbreken

Bij sommige patiënten die al voor de operatie/resectie imatinib hadden gekregen, werd in de tijd voor en na de operatie te lang gestopt met de inname van imatinib (vaak zelfs tot vier weken lang). GIST-experts adviseren patiënten om imatinib tot vlak voor de operatie en al na 3-5 dagen na de operatie weer in te nemen.

5. Bij verhoogde leverwaarden: stoppen met imatinib is niet altijd noodzakelijk

Het middel imatinib wordt, zoals trouwens de meeste geneesmiddelen, via de lever gemetaboliseerd (reeks van chemische reacties door leverenzymen). Het is daarom erg belangrijk om de leverwaarden in het bloed regelmatig te controleren om er zeker van te zijn dat het geneesmiddel de lever niet schaadt. Bij een erg klein percentage patiënten werden veranderde leverwaarden waargenomen. Er trad een verhoging of verlaging op van de leverenzymen zoals GPT, GOT, bilirubine of albumine. Gelukkig is dit een zeldzaam fenomeen.

Belangrijk: Veranderde leverwaarden betekenen niet noodzakelijkerwijs dat de behandeling met imatinib afgebroken moet worden. De ervaringen tot nu toe tonen aan dat men in heel zeldzame gevallen de dosis moet verminderen of de behandeling zelfs moet onderbreken. Wanneer u verminderde leverwaarden hebt, zal de oncoloog dit nauwkeurig in de gaten houden.

Stoppen met imatinib

Dus alleen:

- bij extreme, niet-behandelbare en/of door gepaste therapeutische maatregelen niet behandelbare bijwerkingen (uitzonderingen)
 - rondom operaties en resecties (tijdelijk kort stoppen)
 - in het kader van klinische studies met nieuwe middelen, bijvoorbeeld na progressie
 - in individuele gevallen, wanneer de situatie van de patiënt hierom vraagt.
- Belangrijk: uitsluitend na ruggespraak met, of op aanwijzing van uw arts. Bij twijfel moet u een second opinion (tweede mening) vragen!

6.10. Wisselwerkingen (interacties)

Middelen als imatinib en sunitinib worden in de lever door bepaalde enzymssystemen (iso-enzym CYP3A4 van de cytochroom P450-familie) afgebroken en zijn inhibitoren (remmers) van andere enzymssystemen. Dat betekent dat het bij imatinib of sunitinib met andere middelen/stoffen tot wisselwerkingen – zogenoemde interacties – kan komen. Daarbij kan zowel de bloedspiegel van het GIST-geneesmiddel als mede de bloedspiegel van het begeleidende geneesmiddel worden verhoogd of verlaagd.

Neemt u al geneesmiddelen in voor andere (bijvoorbeeld eerder ontstane) ziekten, dan moet bij de start van de behandeling met imatinib of sunitinib worden nagegaan in hoeverre die middelen elkaar verdragen en of de geneesmiddelen voor de andere aandoening eventueel vervangen moeten worden.

Middelen die de plasmaspiegel van imatinib kunnen verhogen

Stoffen die de activiteit van het cytochroom P450 iso-enzym CYP3A4 remmen (inhibitoren) zijn bijvoorbeeld: ketoconazol, itraconazol, fluconazol, erytromycine, claritromycine, cimetidine, ciclosporine, verapamil, diltiazem, omeprazol (in geringe mate). Maar ook grapefruit, stervrucht en het sap van die vruchten, kunnen het metabolisme van imatinib (de afbraak van het medicijn in het lichaam) verminderen en de concentratie van imatinib verhogen.

Middelen die de plasmaspiegel van imatinib kunnen verlagen

Stoffen die de activiteit van het cytochroom P450 iso-enzym CYP3A4 bevorderen (inductoren), kunnen de afbraak van imatinib verhogen en de plasmaconcentraties van imatinib verlagen. Bijvoorbeeld: dexamethason, fenytoïne, carbama-

zepine, rifampicine, fenobarbital, progesteron en preparaten van sint-janskruid, kunnen de imatinib-concentratie aanmerkelijk verlagen. Daardoor wordt mogelijk het risico op het mislukken van de therapie vergroot. Gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A4-inductoren en imatinib moet dus worden vermeden.

Kan de combinatie van CYP3A4-inductoren met imatinib of sunitinib niet worden vermeden, dan kan het in overleg met uw behandelende arts nodig zijn om onder zorgvuldige controle van de bijwerkingen de dosis van het GIST-geneesmiddel te verhogen.

Middelen waarvan de plasmaspiegel door imatinib veranderd kan worden

Imatinib remt zelf verschillende cytochromen en kan daardoor de spiegel van andere geneesmiddelen beïnvloeden, zoals coumarinederivaten, calciumkanaalblockers (dihydropyrimidine), paracetamol, statines, ciclosporine, pimozide, carbamazepine, digitoxine, triazolbenzodiazepine, acenocoumarol.

- Aangezien acenocoumarol door CYP3A4 afgebroken wordt, moeten patiënten die anticoagulantia (antistollingsmiddelen) nemen, laagmoleculair of standaardheparine krijgen. Het inzetten van acenocoumarol mag uitsluitend onder streng medisch toezicht gebeuren en alleen in die gevallen waar het absoluut noodzakelijk en onvermijdelijk is.
- In vitro (in een reageerbuis) remt imatinib de O-glucuronidering van paracetamol. Daarom is voorzichtigheid geboden, wanneer imatinib en paracetamol gelijktijdig worden gegeven, vooral bij hoge doses paracetamol.

6.11. Progressie tijdens het gebruik van imatinib

Informatie hierover vindt u in het hoofdstuk 7.



BELANGRIJK

Bespreek altijd het gebruik van alle door u gebruikte geneesmiddelen (zonder uitzondering) met uw behandelend arts om te bekijken in hoeverre deze samen met imatinib of sunitinib kunnen worden gebruikt. Dit geldt trouwens ook voor behandelingen bij andere specialisten, zoals tandartsen. Wanneer overwogen wordt bepaalde geneesmiddelen (pijnstillers, verdovingsmiddelen, enz.) toe te dienen, moet u de arts informeren dat u

- GIST-patiënt(e) bent
- imatinib of sunitinib inneemt en
- er wisselwerkingen/interacties kunnen optreden.



TIP

Omgaan met wisselwerkingen (interacties) van al uw medicijnen:

Neem hierover altijd contact op met uw arts(en) en/of apotheker.



TIP

Bij uw apotheek kunt u een lijst laten afdrucken van de door u gebruikte medicijnen

Maak zelf een lijst van geneesmiddelen die u gebruikt van drogist en/of supermarkt.



6. Behandeling met imatinib

6.12. Vruchtbaarheid en zwangerschap

Vruchtbaarheid: Wereldwijd zijn er momenteel tientallen gezonde ‘Glivec®-kinderen’, die verwekt werden door mannen die een behandeling ondergingen met imatinib. Er zijn geen gevallen bekend van kinderen die met een handicap geboren werden.

In principe is het bij mannen wel zo dat – wanneer er een negatieve invloed bestaat op het sperma – er helemaal geen bevruchting plaatsvindt of andersom, een bevruchting komt meestal slechts tot stand met kwalitatief normaal sperma.

Dierproeven hebben aangetoond dat imatinib niet clastogeen, mutageen of genotoxisch werkt, en dat de spermamobiliteit normaal is. Er is dus geen mutagene respectievelijk genveranderende werking (geen DNA-beschadigingen) van imatinib op de stamcellen bekend.

Nog een (theoretische) mogelijkheid zou zijn het tijdelijk stoppen van imatinib voor de bevruchting. Imatinib heeft een halfwaardetijd van 18 uur, wat inhoudt dat het 18 uur duurt voordat de concentratie in het bloed (plasmaspiegel) is gehalveerd. Vandaar de dagelijkse toediening. Na 7 dagen is ongeveer 81% van de ingenomen dosis uitgescheiden, dat wil zeggen dat er nog slechts 19% in het lichaam aanwezig is

als afbraakproduct. Men zou er dan vanuit kunnen gaan dat uiterlijk twee weken na de laatste dosis ook de afbraakproducten het lichaam verlaten hebben en de man ‘imatinib-vrij’ kinderen kan verwekken.

Zwangerschap: Bij vrouwen is het een ander verhaal. Bij hen kan de c-KIT-remming schade toebrengen aan de deling van de (stam)cellen van de foetus (de ongeboren vrucht). Vrouwen die imatinib nemen wordt ten strengste afgeraden zwanger te worden, omdat men ervan uit moet gaan dat het ernstige schade kan toebrengen aan het ongeboren kind.

6.13. Monitoring – regelmatige controle van het ziekteverloop (follow-up)

Het monitoren van patiënten met GIST en bij medicamenteuze therapieën is absoluut noodzakelijk. Meer informatie vindt u in hoofdstuk 11.



BELANGRIJK

Deze informatie mag niet en kan niet als medische aanbeveling, een aanbeveling van de auteurs of representatief citaat worden aangezien – maar kan voor iemand mogelijk wel de doorslag geven om het risico al dan niet te nemen.



BELANGRIJK

De gevolgen van het stoppen met de behandeling met imatinib zijn (ook in verschillende klinische studies) gedocumenteerd en dus blijft het een erg persoonlijke beslissing die elk echtpaar met kindervens zelf moet nemen.



BELANGRIJK

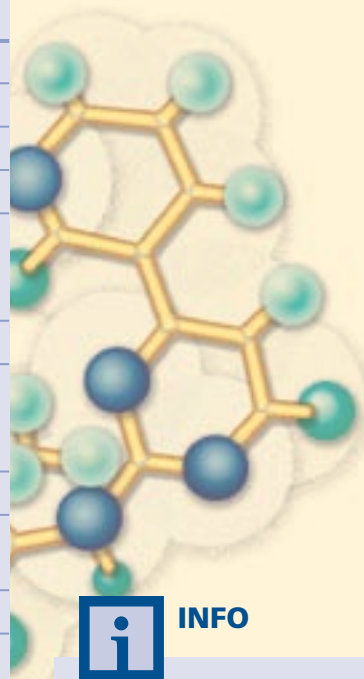
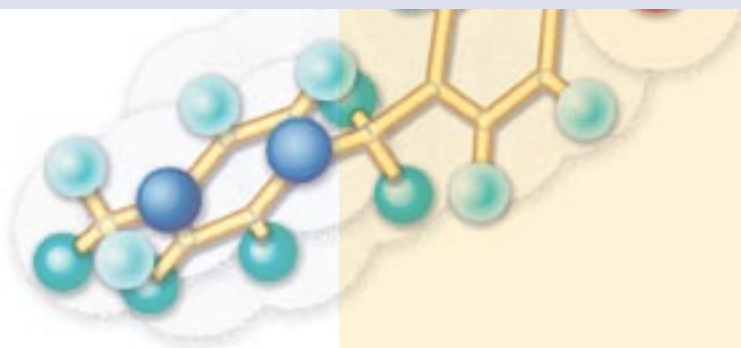
Het plannen van een gezin vraagt om een bijzondere afweging, waarbij verantwoordelijkheidszin een zeer grote rol speelt en waarbij uiteraard ook de prognose van de patiënt betrokken moet worden.



INFO

Cijfers, gegevens en feiten over imatinib/Glivec®

Onderzoekscode:	STI 571
Werkzame stof:	imatinibmesilaat
Productnaam:	Glivec® (in de VS: Gleevec™)
Fabrikant:	Novartis
Registratie:	NL: mei 2001 (voor CML), NL: mei 2002 (voor GIST) NL: april 2009 (adjuvant voor GIST) in meer dan 80 landen ter wereld
Registratie voor GIST:	gemetastaseerde en/of inoperabele GIST
Toekomst GIST:	- neoadjuvante behandeling met imatinib - adjuvante behandeling met imatinib - combinatietherapie met andere stoffen na progressie
Groep:	targeted therapies
Toediening:	oraal (als tablet) – therapie op lange termijn tabletten van 100 en 400 mg
Standaarddosering:	400 mg/dag
Overige doseringen:	- 800 mg/dag bij exon 9 - dosisescalatie na progressie (vergroten dosis na tumorgroei)
Type:	tyrosinekinase-inhibitor = signaaltransductieremmer
Remming:	KIT, PDGFR en Bcr-Abl



INFO

Vele filialen van Novartis over de hele wereld hebben informatiepunten over imatinib voor patiënten, hun naasten en artsen ingericht.

Nederland:
Medical Information Department
Novartis Pharma B.V.
Raapopseweg 1, 6824 DP Arnhem
Tel.: +31 (0)26 3782111
Fax: +31 (0)26 3782486
E-mail: mid-oncology.nlar@novartis.com

België:
Voor inlichtingen in België kunt u zich tot uw behandelend arts wenden.



7. Progressief ziekteverloop

7.1. Beoordelen of er sprake is van progressie (als de tumor weer terugkeert of groeit)

Zoals u kon lezen, werden tot nu toe met imatinib zeer goede resultaten behaald bij de behandeling van niet te opereren en/of uitgezaaide GIST. Sommige patiënten profiteren ondertussen al meer dan zes jaar van de behandeling met imatinib. Bij andere patiënten reageren de tumoren minder goed op imatinib of treedt er na een bepaalde periode progressie op (recidief, voortschrijdende ziekte).

- Initieel is slechts 10-20% van de GIST resistent tegen imatinib (primaire resistentie)
- Na 2-3 jaar kan echter bij tot 65% van de aanvankelijk met succes met imatinib behandelde patiënten gedeeltelijke of volledige resistentie ontstaan (secundaire resistentie, de tumor reageert minder of niet meer op imatinib).

De eerste maatregel in geval van een mogelijke progressie van de ziekte tijdens het gebruik van imatinib is het bevestigen van de progressie.

Gaat het werkelijk om progressie?

Groei van het tumorweefsel:

Een hoeveelheid actieve GIST-cellen



Targeted therapy:

Alle tumorcellen worden door de behandeling met imatinib gecontroleerd



Imatinib-resistentie:

Eén tumorcel is opnieuw actief! Te weinig imatinib? Secundaire mutatie?



Lokale (focale) progressie:

De tumor groeit op één plaats verder



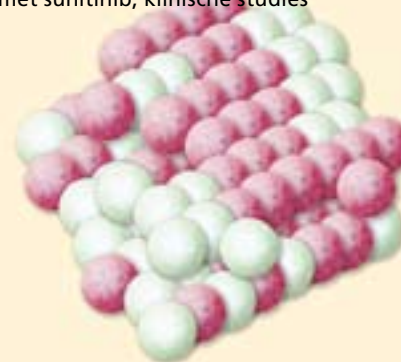
Lokale (focale) progressie:

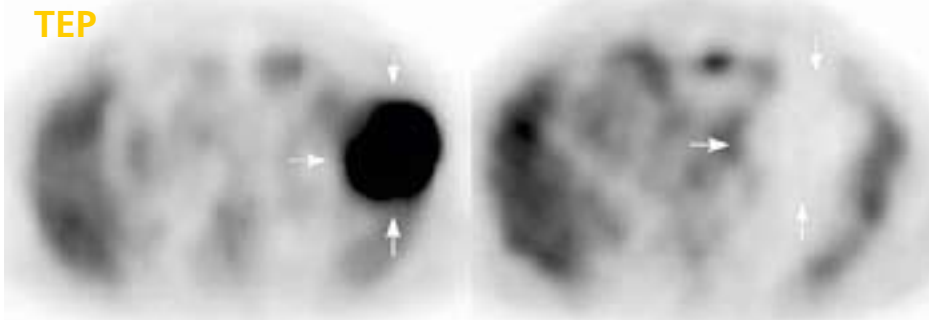
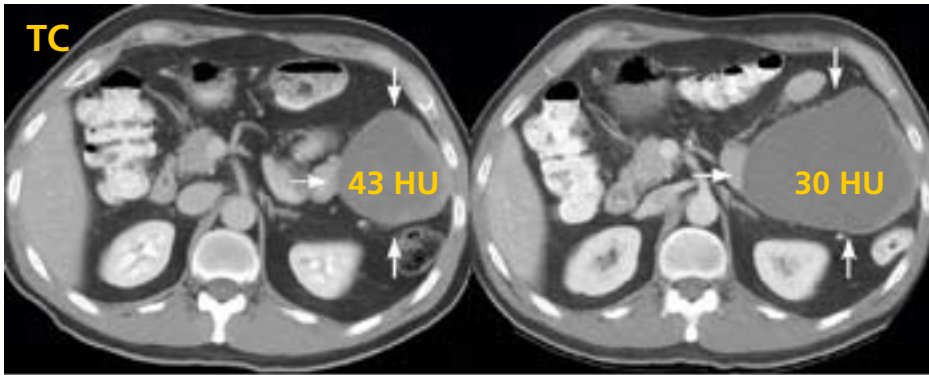
Therapeutische optie? Dosisverhoging tot 800 mg imatinib per dag en bijvoorbeeld een lokaal-ablatieve therapie zoals resectie, RFA, LITT



Systemische (multifocale) progressie:

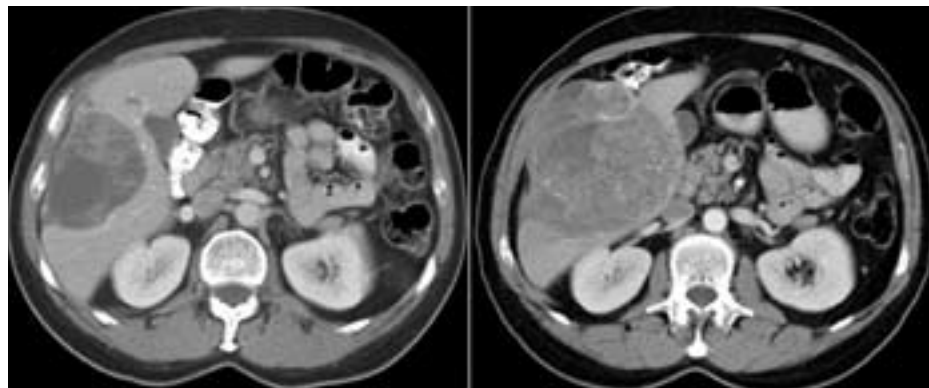
Therapeutische optie? Dosisverhoging tot 800 mg imatinib per dag, overschakeling op een behandeling met sunitinib, klinische studies





Vóór de start met de behandeling met imatinib

Het fenomeen van de pseudo-progressie na 2 maanden behandeling met imatinib: de behandeling slaat duidelijk aan (respons) – geen progressie!



Imatinib-resistentie: voortschrijdende ziekte (progressie)

Hoe gaat men te werk bij het vaststellen van progressie en wat zijn de belangrijkste vragen die gesteld dienen te worden?

1. Is er werkelijk sprake van progressie?

“ VOORBEELD

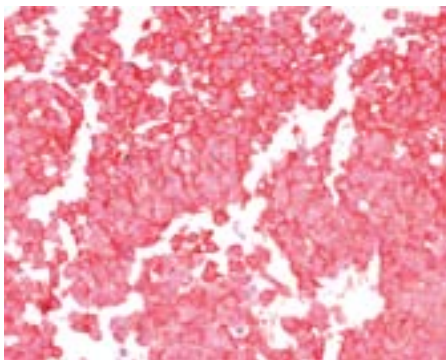
Een grote tumor op een CT-scan, die onder behandeling met imatinib groter lijkt te worden. Wanneer men twee, op verschillende tijdstippen gemaakte, CT-opnamen met elkaar vergelijkt, zonder te weten waarop te letten en zonder de dichtheid op de CT-scan te meten, ziet men dat het weefsel er alleen donkerder uitziet en zou men tot de conclusie kunnen komen dat de tumor groeit en dat er sprake is van voortschrijdende ziekte. In werkelijkheid gaat het echter om een klassieke cysteuze verandering van het tumorweefsel tijdens het gebruik van imatinib, die kan leiden tot een toename in de grootte van de tumor met tegelijkertijd een duidelijke afname van de dichtheid.

Dit fenomeen van de *pseudoprogessie* werd in de beginjaren dat behandeling met imatinib werd toegepast relatief vaak verkeerd geïnterpreteerd. Maar dankzij de toenemende kennis van radiologen en oncologen met betrekking tot de (in paragraaf 4.6 beschreven) criteria van Choi en Antoch, worden deze verkeerde diagnoses gelukkig zeldzamer. Parallel aan de CT-scan toont de beeldvorming door middel van FDG-PET-scan hier aan dat er geen sprake is van progressie. Deze controle met PET is in de regel niet nodig wanneer men op de CT-beelden de dichtheid van de tumoren (gemeten in HU = Hounsfield-Units) vergelijkt.

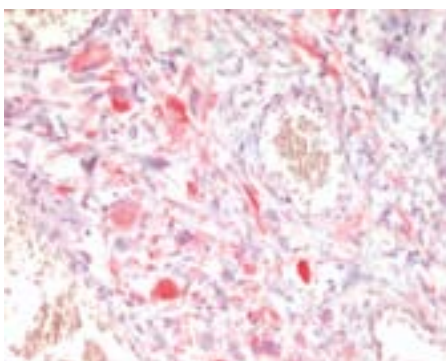


7. Progressief ziekteverloop

Uit dit voorbeeld blijkt duidelijk hoe belangrijk de interdisciplinaire samenwerking en de expertise in de afzonderlijke vakgebieden is (de samenwerking en kennis van verschillende wetenschapsgebieden). Indien de radioloog bijvoorbeeld niet vertrouwd is met GIST, zou hij misschien de diagnose progressie stellen. Indien ook de oncoloog niet vertrouwd is met GIST, of uitsluitend op de diagnose van de radioloog af zou gaan, zonder zelf de beelden te bekijken en op de dichtheid te letten, zou de diagnose progressie snel gesteld zijn: Met alle consequenties voor het verdere verloop van de behandeling van de patiënt!



Diagnose 1: kwaadaardig melanoom (huidkanker)



Diagnose 2: pleiomorf (gemengd) sarcoom

2. Klopt de histologische diagnose GIST eigenlijk wel?

“ VOORBEELD

Wanneer men de twee beelden van het tumorweefsel onder de microscoop bekijkt (links), ziet men dat alle celtypen spoelvormig zijn. De specialisten identificeren beide tumoren als CD117-positief. Maar toch zijn deze histologische bevindingen (gebaseerd op de weefselleer) geen GIST! Afbeelding 1 is een kwaadaardig melanoom en afbeelding 2 is een pleiomorf sarcoom. Aangezien imatinib bij deze beide ziekten niet werkt, is het duidelijk dat patiënten met de pseudodiagnose (verkeerde diagnose) GIST geen baat hebben bij imatinib.

Vanwege de toegenomen actualiteit en bekendheid van GIST worden nu steeds vaker diagnoses van GIST gesteld, terwijl het geen GIST betreft, bijvoorbeeld door niet goed het onderscheid te maken met melanomen (huidtumoren), sarcomen (verschillende soorten tumoren) en desmoiden (tumoren in spier- en bindweefsel). Ook hier wordt opnieuw duidelijk hoe belangrijk de interactie van de verschillende vakgebieden is. Alleen als een patholoog gedegen ervaring heeft met GIST en eenduidig de diagnose GIST kan stellen, kunnen specialisten zoals oncologen of chirurgen vervolgens adequaat therapeutisch handelen.

3. Loopt de patiënt gevaar – moet men onmiddellijk handelen?

Heeft de patiënt eigenlijk wel symptomen of klachten? Vaak vormen paniek en overhaast handelen de grootste problemen bij

het vaststellen van progressie. Soms worden noodoperaties uitgevoerd of de behandeling met imatinib wordt al gestopt als voorbereiding op een nieuwe therapie of studie die er eventueel kan komen. Voor de behandelend arts is het belangrijk dat de volledige klinische stand van zaken netjes wordt doorlopen en dat alle therapeutische opties worden geprobeerd (ook via interdisciplinaire samenwerking en tussen verschillende ziekenhuizen).

7.2. Behandelrichtlijnen in geval van progressie

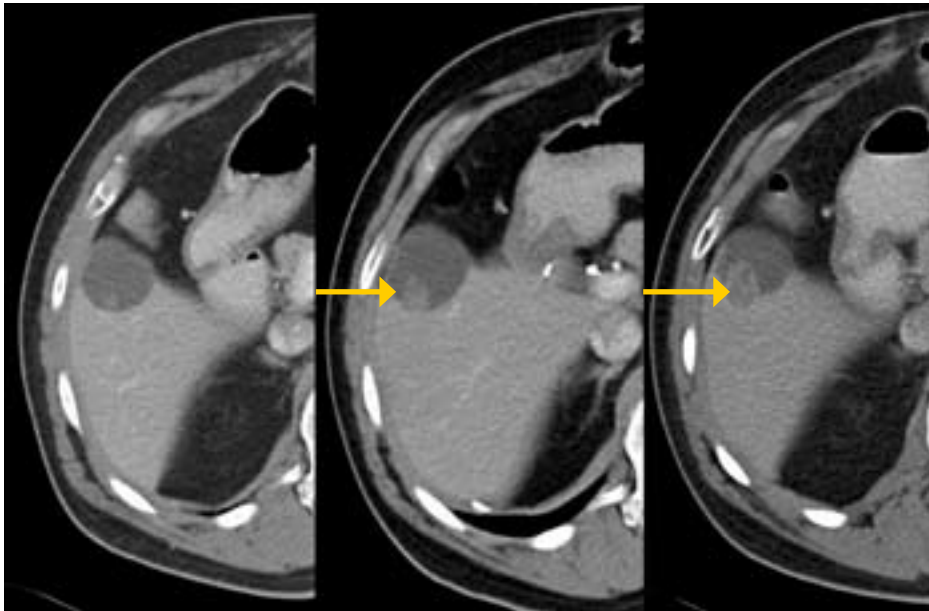
Als progressie radiologisch, histologisch en klinisch is bevestigd, kunnen er twee manieren van progressie worden onderscheiden met verdere behandelingsstappen.

A. Lokale progressie (het voortschrijden van de ziekte op afzonderlijke plaatsen)

In deze situatie past men een dosisverhoging van de systemische therapie met imatinib toe en overweegt men een lokale therapie zoals resectie, RFA (radiofrequente ablatie) of LITT (lasergeïnduceerde thermotherapie).

Noodzakelijk in deze volgorde: dosisverhoging + lokale therapie. Ook wanneer hier in de praktijk andersom over gesproken wordt.

Momenteel bestaan er wereldwijd geen data die aantonen dat in dit ziektestadium het nemen van lokale maatregelen alleen – op lange termijn – een overlevingsvoordeel biedt. De reactie om bij een lokaal probleem slechts lokaal in te grijpen en te verwachten dat hiermee het probleem is opgelost, lijkt misschien logisch, maar wordt echter niet met data bevestigd.



Focale progressie:
een laesie in een laesie

VOORBEELD

Een laesie in een laesie: Hierboven ziet u lokale (focale) progressie tijdens een behandeling met imatinib. Deze bestaat uit een cysteus veranderde, eerdere solide metastase, waarin nu een secundair resistent geworden laesie opnieuw is gaan groeien.

Dat betekent dat een cel resistent is geworden tijdens de behandeling met imatinib. In deze gevallen gaat het meestal om tweede of secundaire mutaties. De eerste (primaire) mutatie blijft bestaan, er komt een tweede (secundaire) mutatie bij.

Deze secundair resistent geworden cel deelt zich en hieruit groeit de secundaire

tumorknobbel. In de oorspronkelijke laesie hebben we nog steeds te maken met imatinib-gevoelig tumorweefsel bijvoorbeeld met een exon 11-mutatie. Deze cellen hebben echter aanvullend op hun primaire mutatie bijvoorbeeld een secundaire exon 17-mutatie ontwikkeld. Deze nieuwe haard is derhalve imatinib-resistent of ongevoelig.

Men kan deze focale laesie met behulp van lokale maatregelen zoals resectie of RFA verwijderen – maar het probleem blijft: bij patiënten met een focale progressie die lokaal behandeld wordt, bedraagt de tijd tot de volgende progressie ongeveer 5-8 maanden. Dat betekent dat wanneer men een lokale progressie uitsluitend lokaal behandelt, men statistisch gezien kan verwachten dat het in het volgende halfjaar tot een verdere progressie komt. De verwijdering van deze ene haard gaat niet samen met de verbetering van de prognose.

Dit is ook één van de redenen waarom men de dosisverhoging van de systemische therapie met imatinib toepast en een lokale therapie uitvoert.

Patiënten met GIST die in de beide grote vergelijkingsstudies (zie paragraaf 6.7) onder 400 mg imatinib per dag progressief waren, kregen de dubbele dosis van 800 mg/dag. Bij ongeveer een derde van de patiënten (29-39%) reageerde de tumor hier meestal opnieuw op – meestal met een stabilisering van de ziekte. Tot 20% van alle patiënten die onder 400 mg/dag progressief waren, heeft meer dan twee jaar van de dosisverhoging geprofiteerd.

B. Systemische progressie (algeheel voortschrijden van de ziekte)

Systemische progressie betekent niets anders dan dat er een groot aantal focale progressies is (multifocaal). Dat betekent een gelijktijdig (simultaan) voortschrijden van de ziekte op verschillende plaatsen. Het moleculair-biologische mechanisme dat hieraan ten grondslag ligt – zo wordt momenteel vermoed – verschilt niet van het mechanisme bij de lokale (focale) progressie.

In deze situatie adviseren de huidige behandelrichtlijnen een dosisverhoging van imatinib tot 800 mg/dag.

Verdere mogelijkheden in geval van systemische progressie zijn:

- overschakelen op een behandeling met sunitinib (Sutent®) (zie hoofdstuk 8)
- opname van de patiënt in een klinische studie met nieuwe middelen of therapieconcepten (zie hoofdstuk 9).



7. Progressief ziekteverloop

7.3. Resistentiemechanismen in geval van progressie

Indien er sprake is van progressie zijn er ondertussen enkele resistentiemechanismen tegen imatinib bekend. De twee belangrijkste zijn:

- A. de farmacokinetische 'schijnresistentie'
- B. de genetische resistentie (secundaire mutaties).

A. Farmacokinetische 'schijnresistentie'

Na meerdere jaren ervaring met de behandeling met imatinib heeft men vastgesteld dat de bijwerkingen van de behandeling na verloop van tijd minder kunnen worden. De intensiteit neemt af – het lichaam went aan het geneesmiddel. Dit is enerzijds aangenaam voor de patiënten, anderzijds rijst snel de vraag hoe het met de werking is gesteld: neemt deze na verloop van tijd ook af? Dit schijnt inderdaad vaak het geval te zijn.

Onderzoek heeft aangetoond dat de klaring van imatinib, met andere woorden de verwijdering van het geneesmiddel uit de bloedbaan, langzaam toeneemt. Nog eenvoudiger gesteld: de ononderbroken inname van 400 mg imatinib per dag betekent bij patiënten op dag 7 een hogere concentratie van de werkzame stof in het bloed dan op dag 365. De handhaving van de dosis leidt tot een steeds verder afnemende bloedspiegel. Dat zou kunnen verklaren:

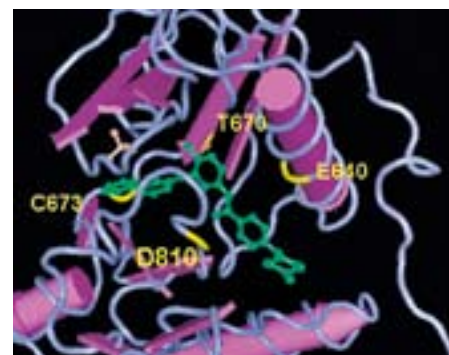
- waarom de bijwerkingen in de loop der tijd afnemen
- dat er mogelijk te weinig werkzame stof in het bloed aanwezig is om de gewenste werkzaamheid te bereiken
- waarom een deel van de patiënten die na verloop van tijd progressief worden, goed reageert op een dosisverhoging.

Wanneer de patiënt een te lage bloedspiegel van een werkzame stof heeft, zal de tumor opnieuw gaan groeien. Niet omdat de tumorcellen resistent zijn tegen imatinib, maar gewoon omdat onvoldoende werkzame stof beschikbaar is voor alle tumorcellen, dat wil zeggen voor de blokkering van alle receptoren. Dit is dan ook eigenlijk geen echte resistentie, maar eerder een farmacokinetische 'schijnresistentie': een vermindering van de werkzame stof door een snellere klaring – dus een afnemende werkzaamheid van de therapie als gevolg van te weinig geneesmiddel.

Eenvoudige oplossing: verhoging van de dosis naar 800 mg/dag

Dit kan een deel van de resultaten van de studie naar dosisescalatie verklaren. Deels zal het hier gaan om patiënten met een exon 9-mutatie, die vanwege nog onbekende redenen een initieel hogere dosis imatinib van 800 mg/dag, dus een hogere bloedspiegelconcentratie, nodig hebben. Deze exon 9-patiënten werden vanaf het begin met een te lage dosis behandeld en profiteren nu – na de dosisverhoging – van de juiste dosis.

Op dit moment zijn er geen data beschikbaar die een leidraad bieden wanneer dosisverhoging toegepast zou moeten worden. Ook het bepalen van bloedspiegels is in dit verband geen standaarddiagnostiek die men betrouwbaar en routinematig kan doorvoeren.



Mogelijke plaatsen van secundaire mutaties in de KIT-receptor



BELANGRIJK

U staat voor een dosisverhoging tot 800 mg/dag? U ondervond onder 400 mg/dag imatinib al aanzienlijke bijwerkingen? Praat erover met uw behandelend arts. Het is vaak mogelijk en verstandig om de dosis niet onmiddellijk tot 800 mg/dag te verhogen, maar geleidelijk aan de dosis met bijvoorbeeld telkens 100 mg te verhogen.

B. Genetische resistentie

Een oorzaak waardoor imatinib op een gegeven moment onder bepaalde omstandigheden niet meer voldoende werkt en het tot progressie komt, is het ontstaan van nieuwe mutaties. Tijdens de behandeling kan dit leiden tot 'genetische resistentie'; er ontstaan zogeheten secundaire mutaties. Tot nu toe zijn twee wezenlijke (intrinsieke) resistentiemechanismen bekend.

37% targetresistentie door nieuwe mutaties (25%) of uitbreiding (amplificatie) (12%)

Wetenschappers noemen het slot de 'KIT-bindingsplaats' (*binding pocket*). Het imatinib-molecuul past plotseling niet meer in de KIT-bindingsplaats. Men dient het molecuul van de werkzame stof zodanig te veranderen dat het weer in de KIT-bindingsplaats past. Helaas zijn ondertussen al diverse secundaire mutaties – dus meerdere veranderde KIT-bindingsplaatsen – bekend. Men kan zich dus makkelijk voorstellen dat het moeilijk is om een werkzame stof te ontwikkelen die tegelijkertijd in alle nieuwe en uiteenlopende KIT-bindingsplaatsen past.

Werkzaamheid van sunitinib/imatinib bij KIT-mutaties in vitro (in een reageerbuis)

Mutaties	Exon(en)	Lokalisatie van de secundaire mutatie	ca. IC ₅₀ (nM)*	
			Sunitinib	Imatinib
V560D	11	-	<50	~100
V560D + V654A	11 + 13	ATP-bindingsplaats	<100	5000
V560D + T670I	11 + 14	ATP-bindingsplaats	<50	10000
V560D + D816H	11 + 17	Activatielus	1000	5000
V560D + N822K	11 + 17	Activatielus	>1000	~1000
V560D + Y823D	11 + 17	Activatielus	>1000	>1000

* = Vereiste hoeveelheid werkzame stof

Heinrich MC et al. J Clin Oncol 2006

13% targetmodulatie door activering van andere kinase(n)

Dit betekent dat ondanks dat KIT en PDGFR blijvend geblokkeerd zijn, het toch komt tot een verdere groei van de tumorcellen. Blijkbaar vinden en activeren deze tumorcellen 'alternatieve routes'.

Belangrijke inzichten tot nu toe

Er komen steeds meer gegevens beschikbaar met aanwijzingen dat ook wanneer er progressie optreedt tijdens een behandeling met een KIT-remmer zoals imatinib, de toename in KIT-activering een zeer belangrijke factor van de ziekte is. Dat wil zeggen dat wanneer men voor de behandeling van GIST, KIT niet meer zou aanspreken als target, dit in de meeste gevallen zou leiden tot het razendsnel optreden van progressie en dus tot het snel voortschrijden van de ziekte. Vandaar dat het vertrekpunt van de therapie in geval van progressie moet zijn KIT blijvend voldoende te blokkeren en nieuwe middelen te geven die zich op andere targets richten.

Bovendien is het belangrijk dat secundaire mutaties niet alleen als afzonderlijke mutaties optreden. Dat wil zeggen dat tumoren – bij een voortschrijdende ziekte – inderdaad meerdere verschillende secundaire mutaties kunnen ontwikkelen. Tot nu toe is ook nog niet duidelijk hoeveel secundaire mutaties eigenlijk kunnen voorkomen, aangezien het methodisch zeer moeilijk is om mutaties die in een zeer lage concentratie optreden aan te tonen.



VOORBEELD

Herinnert u zich nog ons voorbeeld van het slot en de sleutel uit paragraaf 6.1? Hier waren we ervan uitgegaan dat de met de energiesleutel (ATP) concurrerende 'nepsleutel' (imatinib) het slot op de transformator (de tyrosinekinase) blokkeert en zodoende de energielevering voor een verdere tumorgroei verhindert. Helaas ontstaat tijdens de behandeling met imatinib na verloop van tijd een vorm van resistentie, waarbij het slot op de transformator (de tyrosinekinase) verandert. Het gevolg is dat de 'imatinib-sleutel' niet meer in het slot past: de transformator krijgt opnieuw energie en de GIST-cellen groeien verder.



8. Behandeling met sunitinib

Zoals beschreven in hoofdstuk 6 treedt ondanks de goede werkzaamheid van imatinib bij GIST bij een deel van de patiënten progressie op (voortschrijden van de ziekte). Sinds juli 2006 staat voor deze patiënten een tweedelijns therapie ter beschikking: sunitinib (Sutent[®]) – voor velen een tweede belangrijke mijlpaal van hoop in de strijd tegen GIST.

Al in de jaren negentig kon de kankerexpert dr. Axel Ullrich met zijn collega's aan het Max Planck Instituut voor Biochemie in Martinsried aantonen dat tumorweefsels in hun groei belemmerd en gereduceerd kunnen worden wanneer men de vorming van bloedvaten die de tumorcellen voorzien van zuurstof afremt. Hierbij spelen groeifactoren een cruciale rol. Deze groeifactoren brengen door binding aan specifieke tyrosinekinasereceptoren aan de oppervlakte van de bloedvatcellen een intracellulaire cascade van signalen in beweging. Dit leidt tot angiogenese (groei van nieuwe bloedvaten) en bevordert daardoor de tumorgroei. Verder bouwend op dit inzicht, ontwikkelden Axel Ullrich en Josef Schlessinger in een aantal jaren de multifunctionele tyrosinekinaseremmer sunitinib (huidige handelsnaam Sutent[®], fabrikant Pfizer, vroegere studiecodel SU 11248; NB: SU staat voor Schlessinger en Ullrich). Op basis van positieve studieresultaten vond in juli 2006 – na de registratie door de FDA in januari 2006 – de Europese registratie plaats voor de indicaties GIST en niercelcarcinoom.



Per jaar lijden in Nederland meer dan 15.000 mensen aan een niercelcarcinoom. Er is sprake van een stijgende tendens. Sunitinib werd allereerst geregistreerd voor de behandeling van patiënten met gevorderd en/of gemetastaseerd niercelcarcinoom na het falen van een eerstelijnsbehandeling met interferon- α of interleukine-2. Ondertussen liet sunitinib in een vergelijkende studie met interferon- α bij gemetastaseerd niercelcarcinoom een langere progressievrije overleving zien en werd in het voorjaar van 2007 ook geregistreerd als eerstelijnsbehandeling voor gevorderd en/of gemetastaseerd niercelcarcinoom.

toren, van de FLT (*Fetal Liver Tyrosine kinase*)-receptor 3, van de CSF1 (*Colony Stimulating Factor*)-receptoren en van de RET (*Rearranged During Transfection*)-receptoren. Doordat het specifiek meerdere receptor-tyrosinekinasen kan remmen, geeft sunitinib blijk van zowel een directe als een indirecte antitumoractiviteit.

8.3. Dosering

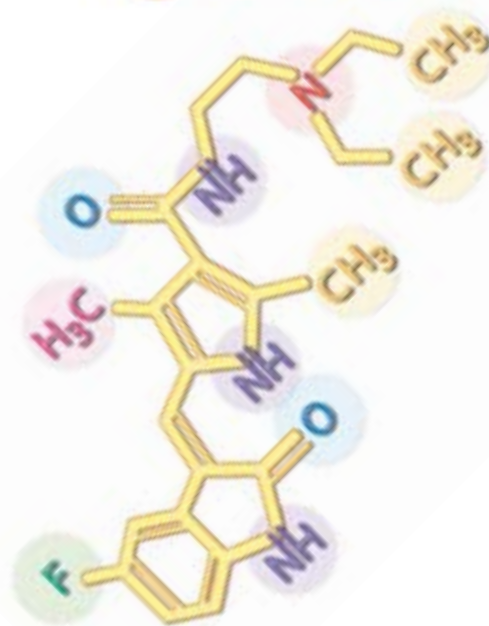
Op basis van studies bedraagt de aanbevolen dosis sunitinib eenmaal per dag 50 mg gedurende vier opeenvolgende weken, gevolgd door een rustperiode (therapiepauze) van twee weken (4/2-schema), zodat een volledige behandelingscyclus zes

8.1. Registratie

Sunitinib is geregistreerd voor de behandeling van patiënten met gevorderde en/of gemetastaseerde GIST na het falen van een eerstelijnsbehandeling met imatinib als gevolg van resistentie of intolerantie.

8.2. Werkingsmechanisme

Bij de in harde capsules beschikbare multikinaseremmer sunitinib gaat het om een klein molecuul dat tegelijkertijd zorgt voor de blokkering van meerdere signalwegen, die zowel voor de groei van de tumor als voor de tumorangiogenese van cruciaal belang zijn. Door competitieve inhibitie (onderdrukking) van de ATP-bindingsplaats remt sunitinib specifiek tyrosinekinase van de PDGF (*Platelet-Derived Growth Factor*)-receptoren- α en - β , van de VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*)-receptoren 1, 2 en 3, van de c-KIT-recep-



weken beslaat. In de klinische praktijk wordt sunitinib echter steeds vaker ingezet in een continue dosering van 37,5 mg – of soms zelfs minder. Of dit net zo werkzaam is, maar eventueel beter verdragen wordt, werd in 2007 in een nieuwe klinische studie onderzocht.

8.4. Aanslaan

In een fase I/II-studie werden 97 GIST-patiënten behandeld met sunitinib. In 8% van de gevallen sloeg de therapie aan en bij nog eens 37% stabiliseerde de ziekte gedurende minstens 6 maanden. De mediane tijd tot progressie (dit betekent de duur van de behandeling tot het moment dat de helft van de groep progressie vertoonde) bedroeg 7,9 maanden en de mediane totale overleving bedroeg 19,8 maanden.

Op grond van deze resultaten werd een internationale fase III-studie uitgevoerd, waarbij een randomisering (loting) tussen sunitinib en placebo plaatsvond. Aan de

studie namen 312 patiënten deel en de studie werd na de eerste geplande interim-analyse (eerste tussenresultaten) vroegtijdig beëindigd wegens het significante voordeel van sunitinib.

Bij patiënten met een imatinib-resistente GIST gaf sunitinib een duidelijke verbetering van de mediane tijd tot het voortschrijden van de ziekte (progressievrije overleving 27,3 vs. 6,4 weken) en een duidelijk langere totale overleving.

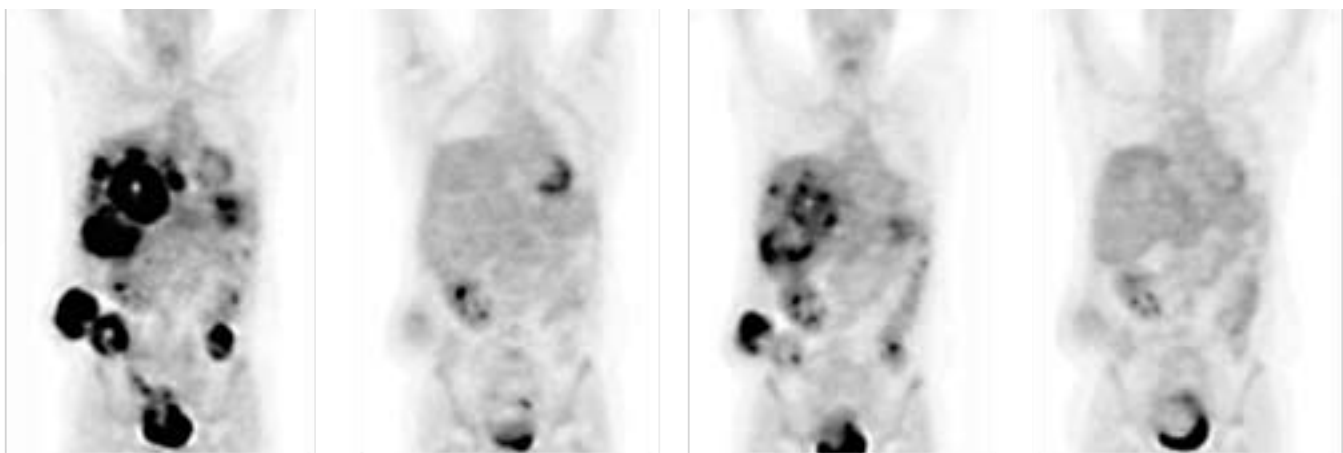
De behandeling met sunitinib leidde tot een gedeeltelijke respons bij 14 patiënten (6,8%) en een stabiele ziekte (22 weken of meer) bij 36 patiënten (17,4%). In vergelijking hiermee werd met een placebo geen gedeeltelijke respons bereikt en een stabiele ziekte werd slechts bij twee patiënten (1,9%) bereikt.

In de imatinib-intolerante groep hadden 4 van de 9 patiënten die via randomisatie (loting) een behandeling met sunitinib kregen, een gedeeltelijke respons; in slechts één geval kwam het tot een voort-

schrijden van de ziekte (progressie). In vergelijking hiermee werd in de placebo-groep bij 3 van de 4 patiënten de ziekte progressief. Gedeeltelijke responsen werden niet waargenomen.

8.5. Bijwerkingen

Bijwerkingen van graad 1-2 komen veel voor tijdens een behandeling met sunitinib, ze bereiken echter zelden graad 3-4. De meest voorkomende ongewenste bijwerkingen die bij meer dan 50% van de patiënten optreden, zijn vermoeidheid (fatigue), diarree, misselijkheid en braken alsmede buikpijn. De meeste van deze en andere bijwerkingen kennen de patiënten al van hun behandeling met imatinib.



Scan 0:
voor het begin van de
therapie, cyclus 1,
dag 0

Scan 1:
met SU 11248,
cyclus 1,
dag 7

Scan 2:
zonder SU 11248,
cyclus 1, laatste dag
van de therapiepauze

Scan 3:
met SU 11248,
cyclus 2



8. Behandeling met sunitinib

Bijwerkingen van de behandeling met sunitinib

(gegevens uit de fase II-studie)

Graad	Elke graad		Graad 3 of 4	
	n	%	n	%
Aantal patiënten n = 83				
vermoeidheid / fatigue	63	74%	7	8%
diarree	56	68%	3	4%
misselijkheid	45	54%	3	4%
huidverkleuringen	33	40%	0	0%
verandering van de lipasewaarden (vetafbrekende enzymen)	25	30%	11	13%
roodheid van de huid, huiduitslag	25	30%	0	0%
stomatitis (ontsteking van het mondslijmvlies)	21	25%	1	1%
hypertensie (verhoogde bloeddruk)	18	22%	9	11%
anemie (vermindering van de concentratie de bloedkleurstof en/of van het aantal rode bloedcellen)	17	21%	4	5%
hand-voetsyndroom (erythemateuze huidveranderingen/rode kleurverandering door vaatverwijding op de handpalmen en voetzolen)	12	15%	4	5%
verminderde activiteit van de schildklier	9	11%	0	0%
neutropenie (vermindering van het aantal witte bloedcellen en zodoende een tekort aan afweercellen in het bloed)	7	8%	4	5%
daling linkerventrieklejectiefraction (LVEF; onderzoek om de hoeveelheid bloed te berekenen die het hart per hartslag uitpomp) bij echocardiografie	6	7%	2	2%

Nieuwe bijwerkingen in de klinische praktijk van sunitinib

- Een verminderde werking van de schildklier treedt op bij ongeveer een derde van de patiënten. Vaak is het noodzakelijk om dit te behandelen, wat eenvoudig te doen is met een schildklierhormoonvervanging in tabletvorm. Aangezien een onbehandelde minder actieve schildklier levensgevaarlijk kan worden, is hier een zorgvuldige controle vereist!
- In 40% van de gevallen komt het tot ontstekingen van de slijmvlies.
- Een zeer problematische bijwerking is het hand-voetsyndroom, dat bij ongeveer 20% van de patiënten optreedt.
- Therapiegerelateerde hoge bloeddruk, die in 20% van de gevallen optreedt, kan soms graad 3 bereiken.

Bij de behandeling van hoge bloeddruk dient men therapeutisch zinvol en aangepast te werk gaan. Het instellen van de bloeddruk tijdens een behandeling dient individueel op de patiënt te worden toegespitst – hiervoor bestaan geen standaardaanbevelingen voor bepaalde middelen of soorten behandelingen. Ook voor de streefwaarden zijn er geen duidelijke richtlijnen.



“ VOORBEELD

Een patiënt van 65 jaar met progressieve ziekte heeft bij de start van de behandeling met sunitinib een bloeddruk met een bovendruk van 200 mmHg. Door de dagelijkse inname van vier verschillende geneesmiddelen ligt de gemiddelde waarde inmiddels ongeveer bij 150. Door afwisseling en nieuwe combinaties probeert men toch nog de bloeddruk verder in de richting van 130 mmHg te krijgen.

! BELANGRIJK

Een verminderde werking van de schildklier treedt bij ongeveer een derde van de patiënten op. Deze moet vaak behandeld worden, wat eenvoudig te doen is met een schildklierhormoonvervanging in tabletvorm. Een te zwakke werking van de schildklier die niet wordt behandeld kan levensgevaarlijk worden, daarom is hier een zorgvuldige controle vereist!

Zoals beschreven wordt hoge bloeddruk veroorzaakt door de behandeling en men kan verwachten dat de bloeddruk na het stopzetten van de behandeling met sunitinib weer normaal wordt. Om die reden is het belangrijk om de bloeddruk met geneesmiddelen te behandelen. Toch ziet men gedeeltelijk ook behandelingssituaties (zie ons voorbeeld) waarin – bijvoorbeeld in samenwerking met cardiologen – geprobeerd wordt om de bloeddruk door combinaties van meerdere medicijnen te verlagen tot ‘ideale waarden’. Dit is zeker niet doelgericht en is onder bepaalde omstandigheden moeilijk voor patiënten. Naast hun voor een deel belastende GIST-diagnose, houden veel patiënten dan ook nog dagelijks angstvallig hun bloeddrukwaarden in de gaten.



TIP

Het omgaan met bijwerkingen:

Voor veel bijwerkingen bestaan er oplossingen. Het zou te ver voeren om alle maatregelen in dit boek te belichten. Daarom hebben verschillende GIST-patiëntenorganisaties – in samenwerking met artsen en apothekers die ervaring hebben met GIST – overzichten ontwikkeld die regelmatig bijgewerkt worden. Neem contact op met uw eigen patiëntenorganisatie of uw behandelend arts.

8.6. Wisselwerkingen

Zoals u al bij imatinib heeft kunnen lezen, gebeurt de metabolisering (het afbreken van de stof) van sunitinib eveneens in de lever. Vandaar dat de plasmaspiegel van sunitinib door talrijke, vaak gebruikte middelen beïnvloed (dus verhoogd of verlaagd) kan worden.

Werkzame stoffen die de plasmaspiegel van sunitinib kunnen verhogen

Onder andere de volgende CYP3A4-inhibitoren kunnen de plasmaconcentratie van sunitinib verhogen: ketoconazol, ritonavir, itraconazol, erytromycine, claritromycine, en ook grapefruit, stervruchten of het sap ervan.

Werkzame stoffen die de plasmaspiegel van sunitinib kunnen verlagen

Dexamethason, fenytoïne, carbamazepine, rifampicine, fenobarbital of preparaten van sint-janskruid.

Aangezien sunitinib de belangrijkste CYP-enzymen niet activeert en slechts minimaal remt, heeft het geen invloed op de plasmaspiegel van andere van de CYP3A4-stofwisseling afhankelijke middelen.



TIP

Omgaan met wisselwerkingen (interacties):

Neem hierover altijd contact op met uw arts(en) en/of apotheker.

8.7. Therapeutische principes

- Voor de behandeling van een operabele GIST vormt de operatie – met als doel de totale tumorverwijdering – als voorheen de ‘gouden standaard’.
- Bij een lokaal gevorderde of gemetastaseerde GIST is de behandeling met imatinib in een dosering van 400 mg/dag de behandeling van eerste keuze. Het toepassen van imatinib als neoadjuvante en adjuvante systemische therapie is momenteel onderwerp van klinische studies.
- In het geval van progressie wordt een onderscheid gemaakt tussen lokale en systemische progressie. Volgens de meest recente studies is een dosisverhoging tot 800 mg imatinib/dag in beide gevallen geïndiceerd. Volgens studies heeft ongeveer een derde van de patiënten daar baat bij.
- Op basis van studies is sunitinib de behandeling van eerste keuze bij een progressie onder 800 mg imatinib of in geval van intolerantie voor imatinib.



8. Behandeling met sunitinib

8.8. Studies van ASCO 2007

A. Sunitinib bij imatinib-resistente GIST-patiënten

Het doel van deze door dr. Peter Reichardt gepresenteerde studie was om patiënten toegang te geven tot sunitinib, wanneer ze vanwege uiteenlopende redenen niet in aanmerking kwamen voor de lopende klinische studies. De bedoeling was ook om meer data met betrekking tot de veiligheid en werkzaamheid van de behandeling met sunitinib te verkrijgen. Sinds 1 maart 2006 krijgen patiënten 50 mg/dag in een cyclus van zes weken. Zo volgen ze het inmiddels geregistreerde zeswekenschema.

Aan deze open, multicentrische studie namen 1012 GIST-patiënten uit 96 centra in 33 landen deel, die imatinib niet meer konden verdragen of wiens GIST niet meer voldoende reageerde op imatinib. Bij 52% van de patiënten moest de behandeling met sunitinib onderbroken worden omdat het niet goed verdragen werd (intolerantie). Bij 33% moest de dosis gereduceerd worden. De meest voorkomende ernstige bijwerkingen waren:

- vermoeidheid (8%)
- abdominale pijn (buikpijn) (9%)
- hand-voetsyndroom (8%)
- maar ook diarree, misselijkheid, uitdroging en duizeligheid.

Conclusie 1: *Het bijwerkingenprofiel van sunitinib is minder mild dan dat van imatinib. Meer dan de helft van de patiënten in deze studie moest de behandeling onderbreken, ongeveer 80% van hen vanwege de bijwerkingen.*

Conclusie 2: *In deze lopende studie, die bij een grote, niet-geselecteerde groep van imatinib-resistente GIST-patiënten werd uitgevoerd, geeft sunitinib blijk van een goede klinische werkzaamheid en aanvaardbare verdraagbaarheid, wat in hoge mate overeenstemt met resultaten van eerdere studies.*

B. Vergelijking van twee doseringsschema's

In deze fase II-studie werd bij 61 patiënten een continue, dagelijkse dosis van $1 \times 37,5$ mg sunitinib vergeleken met het nu geregistreerde zeswekenschema, dat wil zeggen de vierwekelijkse dosis van 50 mg sunitinib per dag met een pauze van twee weken. De helft van de patiënten nam het medicijn 's ochtends in, de andere helft 's avonds. Het primaire eindpunt van de studie was het klinische nut voor de patiënten. Gemiddeld leefden de patiënten van de 'continue' studiegroep 34 weken zonder terugval; terwijl deze periode voor het 'onderbroken' dosisschema gemiddeld 25 weken bedroeg. Tijdens de studie werd bij 25% van de deelnemers vanwege de bijwerkingen de dosis verlaagd tot 25 mg/dag, bij 53% werd de behandeling gestopt. De bijwerkingen bij de continue dosis waren vergelijkbaar met die van het zeswekenschema.

Conclusie: *Sunitinib wordt door GIST-patiënten die resistentie of intolerantie ontwikkeld hebben tegen imatinib, doorgaans goed verdragen. De continue dagelijkse dosering sunitinib van 37,5 mg/dag is met betrekking tot werkzaamheid en bijwerkingen vergelijkbaar met het geregistreerde doseringsschema met cycli van 4 weken 50 mg/dag gevolgd door 2 weken rust. Het blijkt er niet toe te doen of sunitinib 's ochtends of 's avonds wordt ingenomen. Vanwege het hoge aantal therapieonderbrekingen moet sunitinib altijd pas na een optimale behandeling met imatinib gegeven worden.*

8.9. Vooruitblik

Algemeen: Vanwege zijn multifunctionaliteit is de toepassing van sunitinib ook bij andere kankers veelbelovend. Zo lopen er momenteel klinische studies voor andere tumoren, zoals borstkanker, neuro-endocriene tumoren (NET) en niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC). Andere indicaties die klinisch worden onderzocht, zijn bijvoorbeeld maligne (kwaadaardige) tumoren van de darmen, de blaas, de baarmoederhals, eierstokken, prostaat, teelballen, alsook hoofd-halstumoren en melanomen.

Bij GIST: Een nieuwe wereldwijde tweedelijnsstudie met sunitinib in 2008 onderzocht de continue dosis van 37,5 mg/dag sunitinib – al na progressie tijdens 400 mg/dag imatinib.



De geestelijk vader van sunitinib, dr. Axel Ulrich – bij de prijsuitreiking van de 'Deutsche Krebshilfe (DKH) Preis 2005' door de voorzitter van het DKH, prof.dr. Dagmar Schipanski



INFO

Cijfers, gegevens en feiten over sunitinib/Sutent®

Onderzoekscode:	SU 11248
Werkzame stof:	sunitinibmalaat
Productnaam:	Sutent®
Fabrikant:	Pfizer
Registratie:	juli 2006 (voor GIST en RCC) als tweedelijnsbehandeling voorjaar 2007 als eerstelijnsbehandeling bij RCC
Registratie voor:	- gevorderde ziekten <ul style="list-style-type: none">• GIST• niercelcarcinoom (RCC, Renal Cell Carcinoma) - registratie als eerstelijnsbehandeling bij gevorderd en/of gemetastaseerd niercelcarcinoom
Toekomst GIST:	studie: gebruik bij progressie – al onder 400 mg/dag imatinib
Groep:	targeted therapies
Toediening:	oraal (als capsule) – cyclische therapie: 6 weken (4 weken therapie, 2 weken pauze) 12,5 mg, 25 mg en 50 mg capsules van harde gelatine
Standaarddosering:	50 mg/dag gedurende 4 weken (geregistreerd)
Overige doseringen:	37,5 mg/dag continu (klinische praktijk)
Soort:	tyrosinekinaseremmer – multitarget = signaaltransductieremmer
Remming:	KIT, PDGFR, VEGF, FLT, RET, CSF



Wanneer de standaardtherapie met imatinib en sunitinib niet langer aanslaat, kan het op een gegeven ogenblik belangrijk worden aan een klinische studie deel te nemen. Aan patiënten kan ook gevraagd worden om deel te nemen aan een studie die uitgevoerd wordt in combinatie met een operatie/resectie, met andere woorden: aan een neoadjuvante of adjuvante studie. Een andere mogelijkheid is deelname aan studies met nieuwe middelen of nieuwe doseringsschema's, die in verschillende stadia van de ziekte worden uitgetest in vergelijking met de bestaande therapieën. Ongeacht welke studie u aangeboden wordt of aan welke studie u overweegt deel te nemen, de volgende informatie moet u in ieder geval altijd hebben:

- basisinformatie over het onderwerp klinische studies in het algemeen
- informatie over welke GIST-studies waar en wanneer lopen
- de in- en exclusiecriteria (voorwaarden voor toelating of uitsluiting) voor de studie in kwestie
- mogelijke alternatieven/opties voor de geplande studie
- huidige stand van zaken met betrekking tot uw ziekte: geschiedenis, kopieën van bevindingen/verslagen, actuele beeldvorming aan de hand van CT-/PET-scans en, indien voorhanden, uw mutatiestatus (exonbepaling)
- mogelijke bezwaren (wat betreft uw gezondheid, maar ook psychisch, organisatorisch, financieel enz.) waarmee u moet kunnen omgaan (vooral belangrijk bij studiedeelname in het buitenland)
- toereikende antwoorden krijgen op uw persoonlijke vragen aan de studie leider of de persoon die de studie uitvoert.



9.1. Basis: klinische studies

Jaarlijks vinden er op het gebied van de oncologie voor allerlei indicaties honderden studies plaats met duizenden deelnemende patiënten. Klinische studies zijn gecontroleerde, wetenschappelijke onderzoeksprogramma's. Ze moeten de werkzaamheid en de doeltreffendheid van nieuwe stoffen – met andere woorden, van nieuwe mogelijke geneesmiddelen – helpen vast te stellen. Alle succesvolle therapieën zijn uiteindelijk het rechtstreekse resultaat van klinische studies, zoals ook het geval met imatinib. Helaas leidt het idee dat studies altijd experimenten zijn, er nog altijd toe dat in veel landen slechts een gering percentage van alle kankerpatiënten in het kader van een studie behandeld wordt. Bovendien nemen patiënten vaak niet aan klinische studies deel, omdat zij:

- het doel en de opzet van de studie niet begrijpen
- de details van de aangeboden studie niet begrijpen
- de informatie niet snel en toegespitst op hun situatie ontvangen.

Heel vaak hebben nieuwe middelen al laten zien dat ze doeltreffender zijn dan de bestaande behandelingen. Ze worden dan verder getest, om te kijken hoeveel beter ze zijn in vergelijking met de bestaande therapieën. Klinische studies kunnen onder bepaalde omstandigheden voor kankerpatiënten een kwestie van overleven zijn. Daar zullen lezers van dit patiëntenboek het wat imatinib betreft vast me eens zijn. Allerlei veelbelovende stoffen en therapieën tegen kanker worden momenteel over de hele wereld in klinische studies onderzocht. De registratie van imatinib voor CML en GIST leidde tot de ontwikkeling van steeds meer doelgerichte kankertherapieën (targeted therapies). Deze pakken heel gericht uitsluitend de tumorcellen aan zonder daarbij schade aan te richten aan gezonde cellen, zoals dat

bijvoorbeeld bij de klassieke chemotherapie wél gebeurt. Nieuwe, moderne kankertherapieën zijn werkzamer en doeltreffender en ze beïnvloeden de algehele gezondheidstoestand van de patiënt veel minder, omdat ze minder extreme bijwerkingen hebben.

9.2. Vijf fasen op weg naar behandeling

Alvorens een geneesmiddel mensen kan helpen, heeft het al een hele weg afgelegd; gemiddeld ongeveer tien jaar in onderzoek en ontwikkeling. Voordat een stof, een geneesmiddel, aan mensen mag worden voorgeschreven en in de apotheek mag worden verkocht, moeten zeer strenge fasen van onderzoek worden doorlopen.

Preklinische studies

In het laboratorium – dus voor de eerste klinische fase – worden fysische (natuurkundige) en chemische (scheikundige) eigenschappen van de stof getest. Daarbij is het belangrijk erachter te komen hoe deze stof de stofwisseling kan beïnvloeden en welke bijwerkingen mogelijk zijn. Statistisch gezien komt slechts één op de 7000 in het laboratorium geteste stoffen in de volgende fase. Tot de preklinische fase behoren ook alle dierproeven, waarvan het ethische aspect in de samenleving ter discussie staat. Eén ding moet hierbij duidelijk zijn: alleen op die manier kan men uitzoeken of de stof in het levende organisme bijwerkingen veroorzaakt, kankerwekkend is, andere toxische (giftige) reacties veroorzaakt of invloed kan hebben op het ongeboren kind. Wanneer al deze gegevens er veelbelovend uitzien, dan gaat het door naar de volgende fase.

Fase I:

Wanneer één van die 7000 stoffen erin slaagt het 'traject van hoogste veiligheid'

van de preklinische studies te doorlopen, dan wordt deze stof vaak aan een zeer klein aantal gezonde vrijwillige proefpersonen toegediend. Een grote uitzondering vormen werkzame stoffen voor bijzonder ernstige ziekten zoals kanker. Typisch voor dergelijke ernstige ziekten is dat in de fase I-studies alleen patiënten worden toegelaten die geen baat (meer) hebben bij de standaardbehandelingen en voor wie het nieuwe werkzame middel eventueel een kans kan zijn. In deze eerste fase van het onderzoek moet men erachter zien te komen hoe het geneesmiddel in het menselijk lichaam reageert, welke wegen het bewandelt, en hoe het gemetaboliseerd (omgezet) en verdragen wordt. Patiënten en proefpersonen worden zeer nauwgezet gecontroleerd, bijvoorbeeld door zeer regelmatig bloed- en urineonderzoek. In de eerste klinische fase wordt vooral ook onderzocht en getest in welke dosis het geneesmiddel kan worden toegediend (de dosisbepaling).

Fase II:

Wanneer de resultaten uit fase I bevestigen dat een geneesmiddel door het lichaam kan worden verdragen, kan klinisch onderzoek van fase II gestart worden. Het gaat er dan om de therapeutische werkzaamheid te onderzoeken en een optimaal doseerschema te ontwikkelen. Aan een omvangrijke fase II-studie kunnen – afhankelijk van de indicatie – tot 150 patiënten deelnemen. Om een goed beeld te krijgen van de nieuwe, andere (en hopelijk betere) werking van het middel, worden patiënten over twee (of soms drie) groepen verdeeld die ieder een iets andere behandeling krijgen. Die verschillende groepen worden ‘(studie)armen’ genoemd.

Fase III:

Fase III moet de werkzaamheid van het geneesmiddel bevestigen. In elke fase van het onderzoek staat het thema veiligheid op de eerste plaats. Bij een grotere groep

patiënten wordt op een statistisch verantwoorde wijze onderzocht welk therapeutisch nut een nieuw geneesmiddel te bieden heeft. Wanneer er voor het onderzochte ziektebeeld al een goede behandeling bestaat, wordt het nieuwe geneesmiddel in vergelijking daarmee getest en beoordeeld (geëvalueerd). Afhankelijk van de indicatie doen meestal meerdere ziekenhuizen of huisartsenpraktijken in verschillende landen aan een fase III-studie mee.

Registratie:

Alle gegevens van de stof die in de eerste vier testfasen verkregen zijn, worden geanalyseerd en uitgewerkt en overhandigd aan de instanties die in het desbetreffende land verantwoordelijk zijn voor de registratie van geneesmiddelen (bijvoorbeeld de FDA voor de VS, EMEA voor Europa of bijvoorbeeld BfArM voor Duitsland). Dat is ook de reden waarom geneesmiddelen in de diverse landen op verschillende tijdstippen in de handel komen. Experts beslissen erover of het geneesmiddel voor patiënten toegelaten wordt of niet.

Fase IV:

Nadat het geneesmiddel is geregistreerd, kunnen meer gegevens over de werkzaamheid en verdraagbaarheid op lange termijn verzameld worden en worden gedocumenteerd.

9.3. Internet als bron van informatie over studies

Engels is de taal die overal wordt gebruikt bij onderzoek, zowel in de wetenschap als in de geneeskunde. Uiteraard geldt dat ook voor GIST. Daarom zijn de meeste beschrijvingen van studies, studieresultaten en publicaties in het Engels. Bovendien is het zo dat allerlei informatie op internet (vooral die van bedrijven) uitsluitend voor artsen toegankelijk is (bijvoorbeeld met speciale inloggegevens).

A. Kenmerken, afkortingen en codes die u zou moeten kennen

Codenaam, werkzame stof of merknaam
In de eerste fasen van onderzoek wordt meestal een codenaam voor de latere stof gebruikt.

Voorbeeld: STI 571

In volgende fasen van het onderzoek krijgt de stof een beschrijving van het werkzame bestanddeel.

Voorbeeld: imatinib

In latere fasen, in studies vóór de registratie of studies na de registratie, wordt de naam van het geneesmiddel of de handelsnaam (merknaam) gebruikt.

Voorbeeld: Glivec® (in de VS Gleevec™)

Fabrikant/farmaceutisch bedrijf: Novartis.

Andere voorbeelden

Code	Werkzame stof	Naam	Fabrikant
SU 11248	sunitinib	Sutent®	Pfizer
BAY 43-9006	sorafenib	Nexavar®	Bayer
BMS 354825	dasatinib	Sprycel®	Bristol-Myers-Squibb
AMN 107	nilotinib	Tasigna®	Novartis
RAD 001	everolimus	Certican®	Novartis



B. Elke studie heeft een nummer, de studiecode

Voorbeelden:

CRAD001C2454

= progressiestudie RAD 001 + imatinib

SSG XVIII (GIST)

= Scandinavisch-Duitse adjuvante imatinib-studie

EORTC 62024

= Europese adjuvante imatinib-studie.

Studieresultaten worden vaak als een samenvatting (abstract) of poster op kankercongressen (ASCO, ASCO-GI, ESMO, DGHO enz.) gepresenteerd en/of in belangrijke wetenschappelijke tijdschriften gepubliceerd. De beschrijvingen kunnen dan als volgt luiden:

Titel:

Indication and results of surgery following imatinib treatment of locally advanced or metastatic GIST stromal tumors (GIST)

Sub-category: Gastrointestinal Stromal Tumors

Category: Sarcoma

Meeting: 2006 ASCO Annual Meeting

Abstract No: 9500

Citation: Journal of Clinical Oncology, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, No. 18S (June 20 Supplement), 2006: 9500

Author(s): P. Hohenberger, C. Langer, S. Pistorius, I. Iesalnieks, E. Wardelmann, P. Reichardt, Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Onkologie (cao-V)

C. Belangrijke instanties voor de registratie van geneesmiddelen en de veiligheid van geneesmiddelen

VS: FDA

www.fda.gov

Food and Drug Administration (FDA)

Europa : EMEA

www.emea.europa.eu

European Medicines Agency (EMA)

Nederland: CBG

www.cbg-meb.nl

College ter Beoordeling van Geneesmiddelen

Belgie: FAGG-AFMPS

www.fagg-afmps.be

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

D. Zoeken naar studies en studieresultaten

Klinische studies in de eigen taal:

www.trialregister.nl

Klinische studies in het Engels:

www.cancer.gov/clinicaltrials

www.cancerhelp.org.uk/trials/trials

www.centerwatch.com

www.clinicalstudies.info.nih.gov

www.clinicaltrials.gov

www.controlled-trials.com

www.eortc.be/protoc/listsites.asp

www.gistsupport.org

www.liferaftgroup.org

Studieresultaten (abstracts, posters, artikelen):

www.annonc.oxfordjournals.org

www.asco.org

www.esmo.org

www.gastrointestinale-stromatumoren.com

www.gistsupport.org

www.lh-gist.org

www.liferaftgroup.org

(NB: Andere adressen eventueel op:

www.globalgist.net)

9.4. Mogelijk nut van deelname aan een klinische studie

- Uw persoonlijke gezondheidssituatie wordt door toonaangevende GIST-artsen (verbonden aan centra met ervaring in GIST) ondersteund.
- U speelt een actieve rol in de behandeling van uw ziekte.
- U zou baat kunnen hebben bij een nieuwe behandeling.
- U wordt nauwgezet gecontroleerd en onderzocht.
- U levert een waardevolle bijdrage aan het onderzoek naar kanker/GIST.

9.5. Mogelijke risico's van deelname aan een klinische studie

- Met de nieuwe stof kunnen tot op heden onbekende bijwerkingen of risico's optreden.
- Resultaten kunnen slechter, en bijwerkingen kunnen erger zijn dan bij de tot op heden geregistreerde behandelingen.
- De klinische studie zou veel mensen kunnen helpen, maar u misschien niet. In dat geval zou u vooraf duidelijkheid moeten krijgen over de mogelijkheden die voor u openstaan wanneer de studie bij u mislukt. Kunt u, wanneer u deelneemt aan deze studie (na een mogelijke mislukking) nog aan een andere studie deelnemen?
- In principe worden de kosten voor de studie/het onderzoek gedragen door de onderneming die de opdracht voor de studie geeft. Eventuele bijkomende kosten van de studie worden mogelijk niet door de ziektekostenverzekering vergoed. Zo worden kosten voor studies in het buitenland meestal niet vergoed.

9.6. Mogelijke uitsluiting van deelname

- Het aantal patiënten dat voor de studie werd voorzien is bereikt. De studie is al gesloten of wordt gesloten.
- Uw algemene gezondheidstoestand laat deelname niet toe. Dit kan bijvoorbeeld het geval zijn bij lever- of nierinsufficiëntie (vermindering lever- of nierwerking).
- Het protocol (de studiecriteriën dus) laten deelname niet toe. Bijvoorbeeld: eerdere behandeling met andere stoffen of een eerdere behandeling met een ander doseerschema.
- Uw gezondheidstoestand (eventueel door tumorgroei) verslechtert tijdens de studie zo extreem, dat stoppen met de studie noodzakelijk is.
- Het risico dat uw gezondheidstoestand (eventueel door tumorgroei) in een studie met kans op een placebo (geen werkzaam bestanddeel) extreem zou verslechteren, laat een deelname niet toe.
- Soms sluiten andere ziekten deelname aan de studie uit.



INFO

Vaktermen (terminologie) in klinische studies

Controlegroep:

De groep van patiënten die de gebruikelijke of standaardbehandeling krijgt.

Dubbelblinde studie:

Noch de onderzoeker/controlerend arts, noch de patiënt weet of de aan de studie deelnemende patiënt het te onderzoeken middel, of de standaardtherapie, of een placebo toegediend krijgt.

Enkelblinde studie:

De onderzoeker/controlerend arts weet het.

Open studie:

De onderzoeker/controlerend arts en de patiënt weten het.

Studieprotocol:

Strikte wetenschappelijke richtlijnen voor de studie. Deze worden door het farmaceutische bedrijf en controlerend artsen (en soms met medewerking van een patiëntenorganisatie) opgesteld en door een ethische commissie en overheidsinstanties goedgekeurd. Deze richtlijnen bevatten onder andere de volgende informatie:

- Wat is het precieze doel van de studie?
- Hoeveel patiënten kunnen er aan de studie deelnemen?
- Wat zijn de in- en exclusiecriteria (het wel of niet mogen deelnemen)?
- Welke stoffen worden hoe, of in vergelijking waarmee getest?
- Welke onderzoeken worden waar en hoe uitgevoerd?
- Welke informatie wordt er verzameld?

- Wat gebeurt er na het sluiten van de studie? Kan het geneesmiddel, wanneer, hoe, waar, verder worden ingenomen?
- En nog veel meer.

Randomisatie:

Methode waarbij gebruik wordt gemaakt van toeval. Het bij toeval bepalen (loting) welke patiënt in welke groep terechtkomt (de groep die het nieuwe middel krijgt of de groep die de standaardbehandeling of eventueel zelfs een placebo toegediend krijgt).

Therapie-/behandelingsgroep:

De groep patiënten in de studie die het nieuwe middel krijgt.

BSC (Best Supportive Care):

De best mogelijke ondersteunende zorg/behandeling. Dit betekent meestal dat de studiedeelnemer – in het kader van de studie – met de voor hem/haar meest geschikte behandelingsstrategie verder behandeld wordt. Als de ziekte voortschrijdt, kan de patiënt via een zogenaamde *cross-over* (overstap) in de studiearm met het testgeneesmiddel opgenomen worden.





Terminologie bij de afbakening van klinische studies

Off-label-use:

Buiten indicatie voorschrijven. Het voorschrijven van een geregistreerd geneesmiddel anders dan in de registratie is bepaald, bijvoorbeeld wat betreft de ziekte, de dosering of de behandelingsduur. Anders gezegd: een toepassing van een geneesmiddel die buiten de registratiecriteria valt of het gebruik van een geneesmiddel dat buiten de registratievoorwaarden van het geneesmiddel valt.

Orphan drug:

Weesgeneesmiddel. Deze term werd in 1983 voor het eerst voor een geneesmiddel gebruikt dat werd ingezet voor de behandeling van een zeldzame ziekte. Wanneer een farmaceutisch bedrijf voor een preparaat de status van orphan drug toebedeeld krijgt, betekent dit dat deze onderneming tien jaar lang de exclusieve rechten van het nieuwe geneesmiddel krijgt, evenals de vrijstelling van kosten en een versnelde verwerking van de registratieaanvraag.

Compassionate use program:

Het gebruik van een geneesmiddel om redenen van medeleven. Dit is een soort noodprogramma van een

- (nog) niet geregistreerd,
- mogelijk werkzaam,
- dringend noodzakelijk geneesmiddel voor een individuele patiënt.

Het gaat om een toepassing voordat het medicijn geregistreerd is in het kader van een uitzonderlijk programma uit humanitaire overwegingen.

Medisch-rechtelijk: Onder compassionate use wordt verstaan de toepassing in individuele gevallen van een mogelijk werkzaam maar nog niet geregistreerd geneesmiddel bij patiënten in een levensbedreigende situatie of met ernstige aandoeningen die niet of niet meer anders kunnen worden behandeld. Dit alles in het kader van de behandelplicht van de arts en de vrijheid van behandeling.

9.7. Placebogecontroleerde studie

Een placebo (Latijn: ik zal behagen) in precieze betekenis van het woord is een tablet dat geen farmaceutisch werkzaam bestanddeel bevat. Daarom heeft een dergelijke stof per definitie geen farmaceutische werking. De werking van een dergelijke 'neppil' is geen farmacodynamische werking (er zit geen werkzame stof in), maar – zo ze al bestaat – een zuiver psychische.

De farmaceutische werkzaamheid van geneesmiddelen wordt door placebogecontroleerde, gerandomiseerde dubbelblinde studies nauwkeurig onderzocht. Een deel van de patiënten krijgt het te testen geneesmiddel terwijl de controlegroep een op het oog identieke placebo krijgt. In GIST-studies onderzoekt men niet de werkzaamheid van het geneesmiddel ten opzichte van een erkende behandeling, maar in vergelijking met de situatie waarin de patiënt geen geneesmiddel zou toegediend krijgen.

Placebo's worden niet in fase I- of II-studies toegepast en in kankerstudies relatief zelden in fase III-studies. Het belangrijkste in placebogecontroleerde studies bij GIST-patiënten is na te gaan of er in de studie een overstap (*cross-over*) van de placeboarm naar de arm met het onderzochte nieuwe middel (met het werkzame bestanddeel) mogelijk is zodra de ziekte voortschrijdt.

Het toepassen van placebo's in klinische studies is in het algemeen omstreng en ethisch bedenkelijk, en het kan in omstandigheden het succes van een studie – door niet genoeg deelnemende patiënten te vinden – negatief beïnvloeden. Ervaren GIST-specialisten wijzen GIST-studies met placebo's niet principieel af, maar ze informeren de patiënten uitvoerig over alles wat van belang is en bespreken alle voor- en nadelen van een dergelijke procedure met de mogelijke deelnemers.

9.8. Belangrijk om te weten wanneer u aan een studie deelneemt

Volgens de ICH-GCP-richtlijnen (International Conference of Harmonization – Good Clinical Practice), een ethisch-wetenschappelijke kwaliteitsnorm voor het ontwerpen en uitvoeren van klinische studies, is

- nauwkeurige uitleg over de risico's en het nut van deelname aan een studie een absoluut vereiste
- uw handtekening op een toestemmingsformulier noodzakelijk
- het uw goed recht om zonder opgaaf van redenen uit de studie te stappen.

Informed consent

De patiënt moet een schriftelijk document (informatieblad) krijgen, waarin alle mogelijke bijwerkingen, risico's, informatie over eventueel verblijf in het ziekenhuis, de onderzoeken en dergelijke, evenals het verwachte nut vermeld worden. Voor opname in de studie moeten patiënt en studiearts dit document ondertekenen. Hierin moet ook uitdrukkelijk vermeld worden:

- deelname van de patiënt is vrijwillig
- het niet deelnemen aan de studie evenals het later uitstappen uit de studie heeft geen negatieve gevolgen voor de verdere behandeling
- vertrouwelijkheid (discretie) en gegevensbescherming worden gewaarborgd.

Extra toestemming wordt gevraagd voor het nemen van tumorbiopsieën of bloedmonsters.

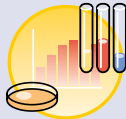


BELANGRIJK

Toonaangevende GIST-experts en verschillende GIST-patiëntenorganisaties van over de hele wereld vragen al langer aan farmaceutische bedrijven, ethische commissies en registratieautoriteiten: 'Geef vorm aan de studie-informatie en de toestemmingsverklaringen en wel op een begrijpelijke en beknopte wijze, zodat patiënten deze binnen een aanvaardbare tijd kunnen lezen en vooral ook begrijpen'. Niet zelden wordt er bij dergelijke studies aan betrokkenen informatie uitgereikt, die bestaat uit twintig bladzijden tekst die alleen door medici en juristen begrepen kan worden.

Van test tot geneesmiddel

Jarenlang testen onderzoekers nieuwe werkzame bestanddelen in het laboratorium en op de mens.



Onderzoekslaboratoria / dierproeven

Op zoek naar een nieuw werkzaam bestanddeel worden er in het laboratorium duizenden stoffen gemaakt.

De meest veelbelovende stof wordt dan op proefdieren getest onder andere op bijwerkingen.



Studies bij mensen (fase I)

Het werkzame bestanddeel wordt toegediend aan gezonde, vrijwillige proefpersonen (met uitzondering van kankergeneesmiddelen).



Studies bij mensen (fase II)

De werkzaamheid van het geneesmiddel wordt bij patiënten onderzocht en de optimale dosering wordt bepaald.



Studies bij mensen (fase III)

Bijwerkingen en werkzaamheid worden vastgelegd door toediening aan veel patiënten.



Registratie

De testfasen nemen meerdere jaren in beslag. Alleen al de registratieprocedure duurt in bepaalde omstandigheden meer dan een jaar.



Toepassing bij kinderen

Kinderen kunnen meestal pas later profiteren van een geneesmiddel nadat eerst volwassenen enkele jaren hiermee behandeld zijn.



9. Klinische studies

Stoffen met werkzaamheid bij GIST?

Onderzoekscade	Werkzaam bestanddeel	Handelsnaam	Fabrikant	Onderzoeksfase
GEREGISTREERD				
STI 571	imatinibmesilaat	Glivec/Gleevec	Novartis	eerste/tweede lijn
SU 11248	sunitinibmalaat	Sutent	Pfizer	tweede lijn
LOPENDE/TOEKOMSTIGE STUDIES IN EUROPA				
BMS 354825	dasatinib	Sprycel	Bristol-Myers Squibb	eerste lijn
AB1010	masitinib	n.n.	ABScience	eerste lijn
RAD 001	everolimus	Certican	Novartis	tweede lijn
AMN 107	nilotinib	Tasigna	Novartis	derde lijn
AMN 107	nilotinib	Tasigna	Novartis	eerste lijn
PTK 787/ZK 222548	vatalanib	n.n.	Novartis/Schering	tweede lijn
STUDIES IN EUROPA (IN HET VERLEDEN)				
AMG 706	n.n.	n.n.	Amgen	tweede lijn
PKC 412	midostaurin	n.n.	Novartis	tweede lijn
STUDIES IN DE VS EN EUROPA NIET VOLTOOID				
BAY 43-9006	sorafenibtosilaat	Nexavar	Bayer	
MLN 518	ook MLN0518, eerder CT53518	n.n.	Millennium Pharma	
AZD 2171	n.n.	n.n.	Astra Zeneca	
OSI 930	n.n.	n.n.	OSI Pharma	
MP 470	n.n.	n.n.	SuperGen	
XL 820	n.n.	n.n.	Exelixis	
CCI-779	temsirolimus (rapamycinederivaat)	n.n.	Wyeth-Ayerst-Labs	
AP 23573	n.n.	n.n.	Ariad Pharma	
IPI-504	n.n.	n.n.	Infinity Pharma	
17 DMAG / 17 AAG	17-allylamino, 17-demethoxygeldanamycine	n.n.	InvivoGen	
CNF1010	n.n.	n.n.	Conforma/Biogen	
CNF2024	n.n.	n.n.	Conforma/Biogen	
SNX-5422	n.n.	n.n.	Serenex	
KRX-0401	perifosine	n.n.	Keryx Biopharm.	
Genasense	oblimersennatrium	n.n.	Genta Inc.	
n.n.	bevacizumab	Avastin	Genentech	
BEZ235	n.n.	n.n.	Novartis	
SF1126	n.n.	n.n.	Semafore	

(NB: Er kan geen aanspraak worden gemaakt op juistheid en volledigheid. Wijzigingen voorbehouden. Kijk op: www.trialregister.nl)

9.9. Stoffen met werkzaamheid bij GIST

De belangrijkste onderzoeksrichting bij GIST is momenteel het ontwikkelen van nieuwe therapeutische mogelijkheden bij progressie (dus bij resistentie tegen imatinib). Omdat men probeert mutaties en resistentiemechanismen beter te begrijpen, worden nu en in de toekomst nieuwe moleculen en werkzame bestanddelen ontwikkeld, wat betekent dat er nieuwe targeted therapies ontwikkeld worden.

Welke onderzoeksbenaderingen zijn er? Hoe kunnen nieuwe stoffen of combinatietherapieën werken wanneer imatinib niet meer volstaat?

Er zijn monotherapieën en combinatietherapieën nodig die:

- KIT, PDGFR en andere receptoren/kinasen beter blokkeren
- ook op verschillende nieuwe adressen van de secundaire mutaties gericht zijn
- mogelijk tot in de kern van de GIST-cel een storende invloed op de signaalcascade uitoefenen
- volgens nieuwe tot op heden onbekende concepten werken of die gericht zijn op nieuwe targets.

Een toekomstvisie op de behandeling van GIST zou dus kunnen zijn dat verschillende geneesmiddelen ter beschikking staan die, afhankelijk van de mutatiestatus van de patiënt (primaire en secundaire mutaties) of andere parameters, gecombineerd of afzonderlijk gegeven kunnen worden.

Wereldwijd lopen er momenteel zo'n dertig klinische studies met meer dan twintig stoffen voor mogelijke toekomstige behandelingen voor GIST. Het zijn vaak fase I- of II-studies, meestal progressiestudies die in de VS lopen, voor patiënten met GIST en/of sarcomen of solide tumoren. Kijkend naar de strategieën die schuilgaan

achter die afzonderlijke middelen, kan men de volgende soorten herkennen:

- A.** Tyrosinekinaseremmers, waarbij het oorspronkelijke imatinib-molecuul gemodificeerd (veranderd) werd. Voorbeeld: nilotinib, AMN 107, Tasigna®.
- B.** Multikinaseremmers die op meerdere doelen gericht zijn; meestal KIT, PDGFR, VEGF en andere kinasen. Voor een deel zijn er al andere doelen gedefinieerd, zoals de adressen van secundaire mutaties of doelen in de signaalcascade naar de celkern. Voorbeeld: AMG 706, dasatinib, Spycel®.
- C.** mTOR-remmers (in combinatie met imatinib). Groep van stoffen die de vermeerdering van tumorcellen tegen gaat door remming van de door mTOR-gedreven signaaltransductiewegen (signaalcascade). Voorbeeld: RAD 001, everolimus, Certican®.
- D.** HSP90-remmers. Chaperone-eiwitten zijn belangrijke eiwitten die tot de *Heat-Shock-Proteïnen* behoren. De naam 'heat-shock' ('hitteschok') is ontstaan omdat men vastgesteld heeft dat cellen die men onder hittestress zet, extra veel van deze proteïnen gaan aanmaken. Naast deze stressreactie nemen ze ook deel aan vele andere belangrijke fysiologische processen, zoals het juist vormen, transporteren, en afvoeren van eiwitten. Een van deze vele Heat-Shock-Proteïnen wordt steeds belangrijker geacht voor de oncologie: de HSP90-proteïne. Men heeft aangetoond dat wanneer men het ontstaan van HSP90 blokkeert (inhibeert), men de activiteit van talrijke tyrosinekinasen kan verminderen. De betekenis daarvan bij de toepassing bij GIST komt uit de mastocytose, een goedaardige huidaandoening. Net als bij GIST is er bij mastocellen sprake van activerende mutaties

van KIT. Naast de primair activerende mutaties zoals in exon 11, treedt bij mastocytose de secundair activerende mutatie in exon 17 op. Zoals u eerder kon lezen, is exon 17 een van de kritische secundaire mutaties, waarbij zelfs hoge concentraties imatinib of sunitinib niet aanslaan. Door toevoeging van een HSP90-remmer kon in eerste proeven aangetoond worden dat binnen 24 uur juist deze zeer secundaire KIT-mutatie helemaal geblokkeerd kon worden. De HSP90-remmers kunnen binnenkort ook het onderwerp van klinische studies in Europa en in het Duitstalige gebied worden.

- E.** Andere concepten, werkzame bestanddelen, moleculen waarmee men probeert nieuwe wegen te bewandelen of die in combinaties met tot op heden werkzame bestanddelen getest worden.

Aangezien een groot deel van deze studies voor Europese patiënten nauwelijks toegankelijk is en ook erg weinig van deze stoffen in de toekomst naar Europa zullen komen, beperken wij ons hier tot de stoffen en studies die relevant zijn voor Europa.



Studies en stoffen in de VS:

Gedetailleerde informatie (in het Engels) over klinische studies en nieuwe stoffen in de VS vindt u bij onze collega's van de Life Raft Group (www.liferaftgroup.org) en GSI – GIST Support International (www.gistsupport.org).



9.10. Eerstelijnsstudies

Dit zijn studies met alternatieve (of gemodificeerde) werkzame bestanddelen of nieuwe behandelconcepten als eerstelijnsbehandeling van GIST-patiënten. Deze stoffen worden vóór het geven van imatinib of in vergelijking met imatinib getest.

Dasatinib (Sprycel®, BMS 354825)

Dasatinib is een potentiële multikinaseremmer van de firma Bristol-Myers Squibb, die de activiteit van ABL, SRC, KIT, PDGFR en andere tyrosinekinasen blokkeert. Deze stof werd met succes toegepast bij leukemiepatiënten die resistent waren tegen imatinib. Sinds 2006 werd het geneesmiddel in veel landen geregistreerd voor de behandeling van patiënten met CML en ALL die resistent of intolerant zijn voor imatinib. Tot op heden zijn er slechts weinig GIST-patiënten met dasatinib behandeld – er zijn nog geen resultaten beschikbaar.

In het voorjaar van 2008 is onder leiding van prof.dr. Serge Leyvraz (uit Lausanne) in samenwerking met enkele Franse en Duitse centra een studie gestart, waarin

patiënten met een nieuw gediagnosticeerde GIST behandeld zullen worden met dasatinib. Tot op heden zijn er nog geen details over de studie gepubliceerd. De verschillende patiëntenorganisaties brengen u in ieder geval tijdig op de hoogte van de resultaten van deze studie.

Masitinib (AB 1010)

Deze Franse fase II-studie die tijdens ASCO werd gepresenteerd, onderzocht de stof masitinibmesilaat als eerstelijnsbehandeling bij 21 patiënten. De groep werd op dat moment gemiddeld 7,6 maanden geobserveerd.

Masitinibmesilaat is een tyrosinekinaseremmer die in vitro (in het laboratorium) vergeleken met imatinib een hogere werkzaamheid vertoonde, vooral tegen de wild-type c-KIT-receptor. Masitinib remt eveneens de receptoren PDGF en FGFR3. De resultaten van een fase I-studie toonden de veiligheid en de verdraagbaarheid bij patiënten met verschillende tumorsoorten aan. Deze aanwijzingen leidden tot de fase II-studie. 26 GIST-patiënten met gevorderde of uitgezaaide GIST, die niet met imatinib behandeld werden, nemen sinds oktober 2006 7,5 mg masitinib/kg/dag.

Momenteel zijn de voorlopige resultaten van 21 van de 26 patiënten bekend. Na gemiddeld 9 maanden had 52,4% van de patiënten een gedeeltelijke respons op de behandeling, 38% was stabiel, 9,5% had een terugval. De meest voorkomende bijwerkingen waren krachtsverlies, oedeemvorming, spierkrampen, duizeligheid, buikpijn, uitslag, diarree en misselijkheid.

Conclusie: *Deze voorlopige resultaten laten de hoge werkzaamheid van masitinib zien in de eerstelijnsbehandeling van gevorderde of uitgezaaide GIST. Een beoordeling van deze therapie is momenteel nog niet mogelijk bij gebrek aan vergelijkingsmateriaal met imatinib. De kans op bijwerkingen schijnt wel hoger te zijn dan bij imatinib het geval is. Voor verdere studies zal de mutatiestatus van de GIST-patiënt in aanmerking worden genomen.*

9.11. Tweedelijnsstudies

Dit zijn studies met gewijzigde doseringen, andere (of gemodificeerde) werkzame bestanddelen of nieuwe behandelmethoden, na progressie met imatinib. Deze middelen worden vóór of na de dosisverhoging van imatinib, òf in combinatie met imatinib òf als monotherapie getest.

Sunitinib (Sutent®)

Momenteel is nog niet duidelijk wat het voordeel is van het toepassen van sunitinib bij patiënten die bij 400 mg imatinib per dag progressie vertonen. In de studies tot nu toe en volgens de indicatie waarvoor sunitinib geregistreerd is, is immers de volgende stap eerst de dosis van imatinib te verhogen naar 800 mg/dag. In het voorjaar van 2008 is een internationale progressiestudie met sunitinib gestart, waaraan patiënten deelnemen met progressieve ziekte na behandeling met 400 mg imatinib. De behandeling met een continue dosering van 37,5 mg sunitinib wordt in deze studie vergeleken met een dosisverhoging van imatinib tot 800 mg/dag.

RAD 001 (everolimus, Certican®)

RAD 001 (mTOR-remmer) is een rapamycinerivaat dat al in enkele Europese landen als transplantatiegeneesmiddel geregistreerd is. (Naar men zegt is rapamycine al dertig jaar geleden in een bodembacterie op Paaseiland gevonden; de naam is afgeleid van Rapa Nui, de inheemse bevolkingsgroep van Paaseiland).

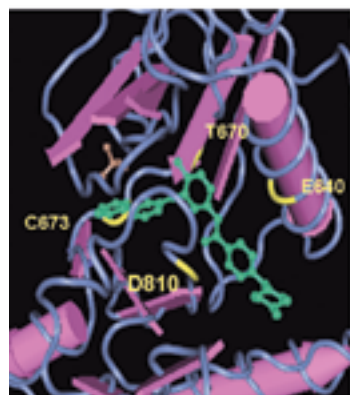
Het middel wordt in de transplantatiegeneeskunde gebruikt tegen de afstoting van getransplanteerde organen en is geregistreerd voor de behandeling van nier- en harttransplantatiepatiënten.

De mTOR-route (celsignaleringsroute) is van belang voor het opvragen van de voedingstoestand van de cellen. Bovendien schijnt het blokkeren van mTOR ook delen van het immuunsysteem te onderdrukken en in de vermeerderingsprocessen van de lichaamscellen in te grijpen.

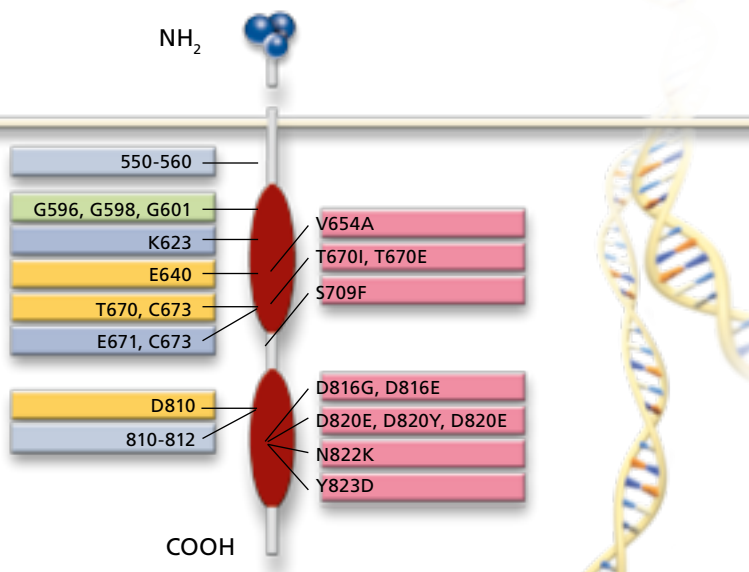
In wetenschappelijke experimenten kon worden aangetoond dat RAD 001 de vermeerdering van lichaamscellen tegengaat door remming van de mTOR-sig-naal-transductieroute. Bij een tumoraandoe-

ning hebben lichaamscellen de controle over de groei geheel of gedeeltelijk verloren en vermeerderen ze zich op ongecontroleerde wijze. Dierproeven hebben aangetoond dat RAD 001 deze groei van de tumorcellen remt. Bovendien hebben klinische studies met patiënten met tumoraandoeningen aangetoond dat de werkzaamheid van de momenteel gebruikte kankergeneesmiddelen door RAD 001 verhoogd kan worden. Momenteel zijn er in klinische studies minstens drie mTOR-remmers in ontwikkeling, namelijk RAD 001 van Novartis, CCI 779 van Wyeth en AP 23573 van Ariad.

De resultaten van een eerste internationale fase I/II-studie bij GIST-patiënten liet bij 6 van de 18 patiënten een ziektevrije overlevingsperiode van meer dan 4 maanden zien, waaronder bij twee patiënten met een partiële remissie. Bij alle patiënten was vóór het starten met de combinatietherapie de ziekte progressief. De eerste resultaten lieten eveneens zien dat de combinatie RAD 001 en imatinib klaarblijkelijk minder geschikt is voor patiënten met exon 9-mutaties, maar eerder geschikt is voor patiënten met exon 11-mutaties.



P-box, ATP-bindingsplaats
ADP-bindingsplaats
C-helix, aangrijpingspunt imatinib
aangrijpingspunt imatinib
ADP-bindingsplaats
aangrijpingspunt imatinib
DFG-motief



Tweedelijnsstudie met RAD 001 bij progressie onder 400 mg imatinib (CRAD001C2454)

Titel:

Een multicentrische, eenarmige, fase II-studie in twee stappen met RAD 001 in combinatie met imatinib bij patiënten met gevorderde GIST die resistent zijn voor imatinib

Studieontwerp en therapieduur

- Inclusiecriteria: progressie tijdens behandeling met 400 mg imatinib per dag.
- Multicentrische, niet-gerandomiseerde, eenarmige fase II-studie in twee stappen.
- Maximaal 53 patiënten kunnen in de studie worden opgenomen.
- De studiefase duurt vier maanden, waarna er een periode van nacontroles (follow-up) van 8 maanden volgt.

Primair studiedoel

- Beoordeling van de werkzaamheid van RAD 001 plus imatinib na 4 maanden behandeling. Werkzaamheid is gedefinieerd als progressievrije overleving (PFS) van 4 maanden.

Behandeling

- 1 × 2,5 mg RAD 001 en 1 × 600 mg imatinib/dag. Bij RAD 001 gaat het – net als bij imatinib – om een oraal geneesmiddel.

Studieleiding

- Dr. Peter Reichardt, Sarkomzentrum Berlin-Brandenburg, HELIOS Klinikum Bad Saarow en HELIOS Klinikum Berlin-Buch.
- Uitvoering: verschillende studiecentra

9.12. Derdelijnsstudies

Dit zijn studies met alternatieve (of gemodificeerde) werkzame bestanddelen of nieuwe behandelconcepten, na verdere progressie tijdens imatinib en sunitinib. Deze stoffen worden als monotherapie in vergelijking met Best Supportive Care (BSC) getest. Hierna kunnen nog vierde- of vijfdeelijnsstudies volgen.

Nilotinib (AMN 107 / Tasigna®)

Over deze stof, een tyrosinekinaseremmer van de tweede generatie (men noemt het officieus ook *de dochter van imatinib*), heeft men tot op heden veel positiefs gehoord bij de behandeling van imatinib-resistente CML-patiënten (chronische myeloïde leukemie).

Nilotinib remt de tyrosinekinaseactiviteit van PDGFRA en KIT. De laboratoriumgegevens tot op heden van GIST-cellijnen met verschillende KIT-mutaties laten zien dat nilotinib een grotere groeiremmende activiteit heeft bij vormen van KIT die gevoelig en resistent zijn voor imatinib, dan imatinib zelf. Wanneer er sprake is van progressie worden vaak nog steeds delen van de tumor door imatinib onder controle gehouden. Nilotinib zou een betere therapie kunnen zijn voor patiënten die resistent zijn geworden voor imatinib en bij wie de behandeling met imatinib daarom minder aanslaat. Zoals enkele jaren geleden al bij Glivec® gebeurde, heeft de Amerikaanse geneesmiddelenautoriteit, de FDA, Tasigna® tot weesgeneesmiddel (orphan drug) verklaard – later in 2007 volgde de registratie voor de indicatie CML in de VS, Zwitserland en de Europese Unie.

Voor Duitse GIST-patiënten met progressie was er een fase I-studie met nilotinib. De eerste positieve resultaten werden

tijdens ASCO 2006 in de vorm van een poster door dr. Peter Reichardt gepresenteerd. Van 18 patiënten die nilotinib als monotherapie kregen, bereikte één patiënt een partiële remissie die ongeveer 6 maanden aanhield. Bij 13 andere patiënten (72%) stabiliseerde de ziekte zich voor een periode die langer dan 4 maanden duurde; bij 4 patiënten stabiliseerde de ziekte zich meer dan 6 maanden. In totaal werd dus bij 14 patiënten (78%) de ziekte onder controle gebracht.

Wereldwijde derdelijnsstudie met nilotinib (CAMN107A2201)

Een gerandomiseerde, multicentrische open-label studie voor de beoordeling van de werkzaamheid van nilotinib (AMN 107) vergeleken met ondersteunende begeleidende therapie met of zonder tyrosinekinaseremmer (beslissing van de controlearts) bij volwassenen met GIST die resistent zijn tegen imatinib en sunitinib.

Deze reeds lang verwachte studie is in de herfst van 2007 wereldwijd opgestart. Nilotinib wordt in deze studie als monotherapie gegeven – dus niet in combinatie met imatinib. Bij de studie gaat het om een internationale registratiestudie in 14 landen in circa 60 centra, waaraan in totaal 280 patiënten deelnemen. Net als bij elke andere klinische studie is in het vooraf vastgestelde studieprotocol vastgelegd wat de in- en exclusiecriteria zijn, die bepalend zijn voor studiedeelname of niet. Eén van de inclusiecriteria is bijvoorbeeld dat alleen patiënten kunnen deelnemen die voordien met imatinib en sunitinib behandeld werden. Helaas kunnen patiënten die eerder reeds nilotinib of andere stoffen kregen, niet deelnemen (exclusiecriteria).

De derdelijnsstudie met nilotinib is in twee respectievelijk drie armen opgebouwd. Eerst worden de patiënten geran-

domiseerd (per computer) om hetzij aan de studiearm met nilotinib (tweemaal daags 400 mg BID), hetzij aan de BSC (Best Supportive Care)-studiearm deel te nemen. Best supportive care betekent dat de studiedeelnemer met imatinib of sunitinib verder behandeld wordt. Als er progressie van de ziekte optreedt, kan de patiënt via een zogenaamde cross-over naar de studiearm met nilotinib overstappen. In het algemeen worden alle deelnemers aan de studie in de eerste twee maanden één keer in de twee weken en daarna één keer in de maand in de desbetreffende studiecentra onderzocht.

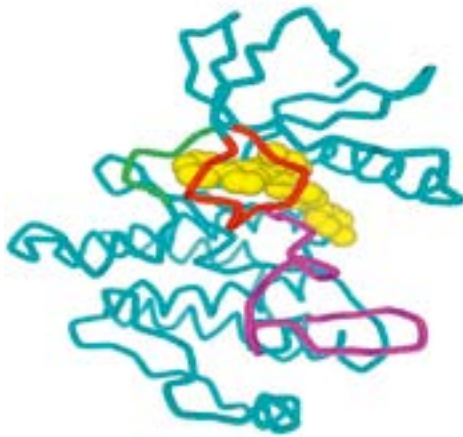
De volgende regelingen zijn belangrijk i.v.m. de voorafgaande behandeling met imatinib en sunitinib

- Belangrijk inclusie criterium: radiologisch bevestigde progressie (volgens de RECIST-criteria) van de ziekte onder behandeling met imatinib met een dosis van 400 mg per dag en een radiologisch bevestigde progressie (volgens de RECIST-criteria) van de ziekte onder behandeling met sunitinib die met 50 mg/dag gestart werd (ook bij later gereduceerde dosis). Dat betekent dat patiënten die met minder dan 50 mg/dag hun behandeling met sunitinib begonnen (bijvoorbeeld 37,5 mg/dag of nog minder), niet kunnen deelnemen aan deze studie.

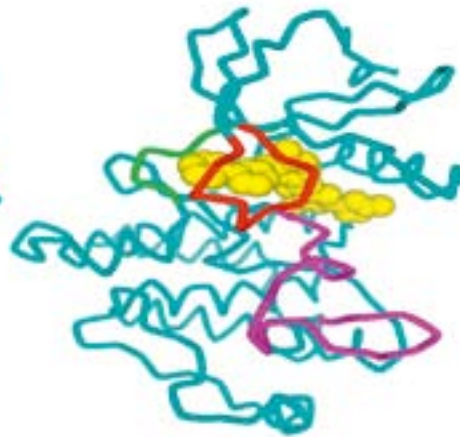
- Patiënten die (via randomisatie) in de BSC-studiearm ingedeeld zijn, hoeven niet persé verder te worden behandeld met het laatst ingenomen geneesmiddel. Dat betekent bijvoorbeeld dat iemand die als laatste middel sunitinib gekregen heeft, dit kan behouden of naar imatinib kan overstappen bij het begin van de studie. Daarover beslist de controlearts.
- De studiedosis mag het ooit genomen maximum niet overschrijden. Dat betekent in de praktijk dat patiënten die in hun ziektegeschiedenis 400 of 600 mg/dag als hoogste dosis imatinib kregen, ook in de BSC-arm niet ineens met 800 mg behandeld worden, maar slechts met de maximale dosis tot dan toe (afhankelijk dus van de eerdere behandeling).

Studieleiding

- Dr. Peter Reichardt, Sarkomzentrum Berlin-Brandenburg, HELIOS Klinikum Bad Saarow en HELIOS Klinikum Berlin-Buch.
- Uitvoering: diverse studiecentra.



Imatinib (geel) in de bindingsplaats (*binding pocket*) van BCR-ABL



Nauwkeuriger inpassen in de bindingsplaats: door verandering van het imatinib-molecuul werd de nieuwe stof nilotinib ontwikkeld

9.13. Overige studies / programma's

Observationele studies

Deze studies worden meestal gedaan met de reeds geregistreerde werkzame bestanddelen imatinib en sunitinib; het doel is in dit verband om meer gegevens en informatie te verzamelen over bijwerkingen, verdraagbaarheid, therapietrouw (compliance), dosering en andere vragen.

Sunitinib (Sutent®) en imatinib (Glivec®)

In het Vanderbilt Ingram Cancer Center, in Nashville, Tennessee, VS, startte in 2007 voor het eerst een studie die imatinib en sunitinib combineert. Het gaat om een fase I/II-studie met maximaal 15 patiënten, die de veiligheid van de combinatie van beide geregistreerde therapieën zal onderzoeken. De vraag is of een combinatie van de stoffen, die beide op KIT gericht zijn, synergetisch kan werken, met andere woorden of beide geneesmiddelen elkaar wederzijds aanvullen. Anders gezegd: zou een combinatie het moment van de resistentie tegen imatinib kunnen uitstellen, zodat men niet de dosis imatinib hoeft te verhogen of op sunitinib hoeft over te stappen?

Neoadjuvante en adjuvante studies

Studies met medicamenteuze therapieën vóór en/of ná operatie/resectie. Deze studies werden reeds in paragraaf 5.5 besproken.



De GOLD ReGISTry:

Bij de GOLD reGISTry gaat het om een registerstudie voor het verzamelen van informatie. Doel is het vaststellen hoe verschillende artsen over de hele wereld patiënten met een vergevorderde GIST behandelen. Aan de studie nemen circa 1000 patiënten deel. Ongeveer 200 artsen in 25 landen in Europa, Latijns-Amerika en Azië voeren gegevens over hun GIST-patiënten in de GOLD reGISTry in. Via een gemeenschappelijk forum kunnen GIST-artsen over de hele wereld GIST-behandelingsconcepten uitwisselen. Op die manier worden er steeds meer gegevens over GIST verzameld. Deze wereldwijde registerstudie staat onder de wetenschappelijke leiding van de GIST-experts prof. J.Y. Blay (Frankrijk), prof. P. Casali (Italië) en dr. P. Reichardt (Duitsland). Patiënten met gevorderde GIST kunnen tot 15 maanden na de diagnosestelling deelnemen. Vanuit Nederland en België doen er geen artsen mee aan deze registerstudie.



Zoals u eerder kon lezen, is de gemiddelde leeftijd van de GIST-patiënt ongeveer 60 jaar. GIST komt echter ook voor bij jongere mensen en zelfs bij kinderen.

Met zo'n 15 nieuwe gevallen per jaar per 1 miljoen inwoners is GIST een erg zeldzame vorm van kanker. GIST bij jongere patiënten (pediatrische GIST) is dus nog veel zeldzamer. Geschat wordt momenteel dat het bij max. 1-2% van alle GIST om pediatrische GIST gaat. Dat zou voor Nederland zo'n 2-5 nieuwe patiënten per jaar betekenen.

Pediatrische GIST wordt momenteel meestal als een subtype van volwassen GIST beschreven. Er zijn echter ook experts die vermoeden dat pediatrische GIST een op zichzelf staande ziekte is. In principe wordt pediatrische GIST sinds 2004 (CTOS) gedefinieerd als GIST bij patiënten jonger dan 18 jaar.

Er zijn enkele wezenlijke verschillen en afwijkingen wanneer men GIST bij kinderen vergelijkt met GIST bij volwassenen. De ziekte treedt vaker op bij meisjes dan bij jongens, meestal tussen 6 en 18 jaar. Er zijn echter ook gevallen beschreven bij jongere patiënten. Het hiernavolgende overzicht vat de belangrijkste resultaten tot op heden samen.

INFO

Een retrospectief onderzoek (terugkijkend naar bestaande gegevens) bij 350 patiënten met GIST in het Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) in New York, VS, noteerde 5 gevallen bij patiënten jonger dan 18 jaar (1,4%) en 10 gevallen (2,9%) bij jongvolwassenen (18 tot 29 jaar).

Overzicht GIST bij kinderen

- Komt vaker voor bij vrouwen/meisjes dan bij mannen/jongens
- Begint meestal in de maag
- Kan zich uiten door meerdere primaire tumoren in de maag (geen uitzaaiingen) – vaak ook als multifocaal beschreven
- Zaait vaker uit naar de lymfeklieren dan GIST bij volwassenen
- Groeit trager, is minder agressief
- Tumorcellen hebben eerder een epitheloïde vorm
- In het algemeen lijkt imatinib minder goed aan te slaan dan bij volwassenen met GIST
- Typisch is dat er geen KIT- of PDGFRA-mutaties zijn, dus wild-type (vooral bij meisjes).

Net als bij volwassenen werd GIST bij jonge patiënten vóór het jaar 2000 vaak als andere sarcomen zoals het leiomyosaroom, leiomyoom, leiomyoblastoom of GANT gediagnosticeerd. Aangezien we nu meer weten over de biologie van GIST, kunnen deze oorspronkelijke diagnoses met de kennis van vandaag ook pediatrische GIST zijn.

Symptomen

De meest voorkomende, overeenstemmende symptomen van GIST bij kinderen zijn:

- anemie – vaak ook bloedarmoede of ijzertekort genoemd
- bloedingen, bijvoorbeeld bloed in de ontlasting
- pijn in de buikholte en vol gevoel.

10. GIST bij kinderen

Ziekteverloop

GISTen bij kinderen groeien trager en zijn minder agressief dan GIST bij volwassenen. Ze komen met één of meer tumoren voornamelijk voor in de maag. Een geresecteerde tumor (operatief verwijderd) kan weer terugkomen – hetzij in de buurt van de oorspronkelijk plaats (lokaal recidief) of op een verder weg gelegen plaats zoals de lever. Een lokaal recidief op de oorspronkelijke plaats kan dan opnieuw uit enkele of meerdere tumorhaarden bestaan – bij een verderaf gelegen recidief gaat het meestal om uitzaaiingen. De risicoclassificering voor GIST bij volwassenen is duidelijk gedefinieerd – volgens de tabel van Fletcher (2002): ze focust op de grootte van de primaire tumor en de uitzaaiingen en de mitosesnelheid (celdelingssnelheid). Eerste onderzoeken lijken aan te tonen dat de tabel van Fletcher als risicoclassificering van GIST bij kinderen mogelijk niet voldoet.

Behandeling

De behandeling van GIST bij kinderen verschilt momenteel nauwelijks van de klassieke GIST-behandeling. Ook voor de behandeling van een jonge patiënt met een primaire tumor is operatie het middel van de eerste keuze. Het doel is ook hier de tumor helemaal te verwijderen en schone, tumorvrije resectievlakken (snijranden) te verkrijgen (R0-resectie). Type en omvang van de operatie hangen natuurlijk af van de plaats en de grootte van de tumor.

GISTen bij kinderen groeien trager, wat betekent dat ze minder agressief zijn. Toch treedt er in de meeste gevallen een recidief (terugval) op. Onder bepaalde omstandigheden kan het zinvol zijn met een interdisciplinair team (chirurg en oncoloog) dat ervaring heeft met GIST, na te denken over het optimale – eventueel latere – tijdstip van een operatie.

Imatinib is de standaardbehandeling voor gemetastaseerde en/of inoperabele GIST. Hoewel er nog maar beperkt resultaten zijn van de behandeling met imatinib van GIST bij kinderen, lijkt het zo te zijn dat imatinib bij kinderen en jongeren minder effectief is. De reden daarvoor is dat de meeste pediatrische GISTen geen mutaties in c-KIT respectievelijk PDGFRA hebben, dus van het wild-type zijn. C-KIT- en PDGFRA-mutaties zijn echter de targets (aangrijpingspunten) voor een behandeling met imatinib.

Nieuwe middelen zoals sunitinib zijn wel al bij enkele jonge GIST-patiënten toegepast, maar het is nog te vroeg om eenduidig vast te kunnen stellen of deze therapie aanslaat en welke bijwerkingen die heeft bij kinderen. Een groot probleem bij het onderzoek naar nieuwe geneesmiddelen voor toepassing bij kinderen is dat bijna alle klinische GIST-studies met nieuwe middelen patiënten jonger dan 18 jaar uitsluiten.

Expertise

Aangezien GIST bij kinderen zo zeldzaam is, is het erg moeilijk – ook voor GIST-experts – om op dat gebied expertise op te bouwen. In Nederland zijn er voor zover wij weten geen GIST-experts of kinderoncologen die zich in het bijzonder bezighouden met pediatrische GIST of die dat tot een zwaartepunt van hun expertise hebben gemaakt.

De Life Raft Group (LRG) houdt zich intensief bezig met het onderwerp GIST bij kinderen. Deze LRG heeft meer dan 60 gevallen, ook internationaal, geïdentificeerd.

In het kader van een door Novartis ondersteund GIST-onderzoeksproject probeert de LRG in samenwerking met twee voor-

aanstaande ziekenhuizen in de VS de kennis over diagnose, therapie en monitoring (controle) bij GIST bij kinderen te vergroten.

Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, NY, VS

www.mskcc.org

Dr. Michael LaQuaglia, kinderchirurg

Dr. Cristina Antonescu, patholoog

Texas Children's Hospital, Houston, TX, VS

www.txccc.org

Dr. Alberto Pappo, kinderoncoloog

Dr. Jed Nuchtern, kinderchirurg



TIP

Ouders van kinderen met GIST raden wij aan contact op te nemen met GIST-experts in hun land. Deze mensen hebben vaak goede contacten in de internationale wereld van GIST-experts en -onderzoekers. Ook wanneer er tot op heden maar weinig ervaring is met pediatrische GIST in uw eigen omgeving, kan via internationale contacten een soort 'virtueel kenniscentrum' tot stand worden gebracht.

De nationale GIST-patiëntenorganisaties helpen u ook graag bij het tot stand brengen van persoonlijke contacten met de Life Raft Group. Wanneer u als ouders van een kind met GIST het Engels goed beheerst, vindt u meer informatie over GIST bij kinderen op internet: www.liferaftgroup.org of www.gistsupport.org. Bovendien hebt u de mogelijkheid om via het mailsysteem van de Life Raft Group in een speciale belangengroep ervaringen uit te wisselen.

11. Nazorg

11.1. Betekenis van nazorg/follow-up

Bij GIST in het algemeen en bij medicamenteuze behandelingen in het bijzonder zijn periodieke controles absoluut noodzakelijk. Volgens de huidige NCCN Guidelines (behandelrichtlijnen) zou:

- elke patiënt met een gelokaliseerde of potentieel verwijderbare GIST,
- elke patiënt wiens GIST volledig verwijderd werd, en
- elke patiënt met een gevorderde of uitgezaaide (gemetastaseerde) GIST

elke 3 tot 6 maanden nauwgezet onderzocht moeten worden en een abdominale CT-scan moeten krijgen.

De doelen van de follow-up

Vroegtijdig herkennen:

- van een lokaal recidief
- van uitzaaiingen (lever, peritoneum)
- van veranderingen = voortschrijden van de ziekte (progressie).

Evaluatie van de therapie, respectievelijk:

- werkzaamheid, het aanslaan van de therapie (niet alleen de grootte, maar ook de dichtheid in HU-eenheden)
- mogelijke bijwerkingen (graad van de bijwerkingen)
- verhouding tussen rode en witte bloedcellen
- lever- en nierfunctie.

11.2. Nazorgintervallen en -methoden

Een goede nazorg/follow-up is interdisciplinair, dat wil zeggen dat er samenwerking is tussen verschillende specialismen.

De frequentie van de follow-up is afhankelijk van de risicogroepen volgens de tabel van Fletcher.

De onderzoeksmethoden zijn ook afhankelijk van de plaats (lokalisatie) van de primaire tumor en de uitzaaiingen (lever, buikholte).

Algemeen: Anamnese (ziektegeschiedenis vastleggen), labwaarden, klinisch onderzoek.

Afhankelijk van de primaire tumor:

Maag, bij gedeeltelijke gastrectomie: CT-abdomen, gastroscopie, endosonografie.

Maag, bij totale gastrectomie: CT-abdomen.

Dunne darm: CT-abdomen.

Colon/dikke darm: CT-abdomen, coloscopie.

Rectum/endeldarm: CT-abdomen, MRI, rectoscopie, endosonografie.



BELANGRIJK

Dit geldt ook voor patiënten bij wie de GIST met succes verwijderd is en die eigenlijk tumorvrij verklaard zijn. Telkens weer zien wij gevallen waar patiënten – na succesvolle verwijdering van de tumor – ‘genezen’ verklaard worden en zonder periodieke controles ontslagen worden. De ervaring leert dat na een volledige resectie minstens 50% van de patiënten een terugval (recidief) krijgt of uitzaaiingen ontwikkelt. Daarom is regelmatige controle van deze patiënten gedurende een langere periode bijzonder belangrijk, ook wanneer de tumor succesvol is verwijderd.

Follow-up frequentie afhankelijk van de risicogroepen volgens de tabel van Fletcher

		Jaar 1-2	Jaar 3-5	Vanaf jaar 6
very low	erg laag	jaarlijks	jaarlijks	jaarlijks
low	laag	elke 6 maanden	elke 6 maanden	jaarlijks
intermediate	middelmatig	elke 3 maanden	elke 6 maanden	jaarlijks
high risk	hoog	elke 3 maanden	elke 6 maanden	jaarlijks

- Gastroscoopie of coloscopie zouden de eerst keer binnen zes maanden moeten gebeuren, vervolgens om de 6 of 12 maanden – dat beslist de behandelend arts.
- CT-scan: In geval van een contra-indicatie of contrastmiddel-allergie kan in bepaalde gevallen een MRI-scan aangewezen zijn.
- PET-scan respectievelijk PET/CT-scan is geen routineprocedure, maar wordt uitsluitend in speciale gevallen gebruikt.



INFO

Ongeveer 10% van de GIST-patiënten heeft in de voorgeschiedenis een andere tumor of ontwikkelt later een tweede tumor. Om die reden adviseren sommige GIST-experts om, ongeacht het risico op een GIST-recidief, jaarlijks een thoraxfoto (röntgenfoto van de borstkas) te laten maken.



BELANGRIJK

Artsen die ervaring hebben met GIST weten welke frequentie van controles en welke onderzoeksmethoden voor de individuele patiënt noodzakelijk en zinvol zijn. De persoonlijke mening van de beide auteurs is de volgende: liever een regelmatige, intensievere nazorg/follow-up dan iets over het hoofd zien of mogelijk zelfs veel te laat ontdekken.

11.3. Nazorg / follow-up targeted therapies

Aanslaan van de therapie

Zoals al herhaaldelijk vermeld, is voor het bepalen van het succes van de targeted therapy de verandering van de tumor-grootte niet het doorslaggevend criterium, maar wel de verandering in de dichtheid (door de verandering van de weefselstructuur). Daarom wordt bij GIST bij de beoordeling van CT-scans aan de meting en beoordeling van de dichtheid (in zogenoemde Hounsfield-Units gemeten) een bijzondere betekenis toegekend.

Bloedonderzoek / labwaarden

In het begin van de behandeling worden bij de patiënten ongeveer elke 6 weken de bloedwaarden bepaald. Lever- en nierwaarden moeten ook regelmatig gecontroleerd worden. In het begin van de therapie moeten deze onderzoeken regelmatig herhaald worden. Wanneer er nog andere geneesmiddelen ingenomen worden, is bloedafname vooral zinvol wanneer die geneesmiddelen ook op de lever en de nieren kunnen inwerken.

De bepaling van de concentratie imatinib in het bloed – de zogenoemde plasmapijgel – is nu geen wezenlijk onderdeel van het routinebloedonderzoek (dat gebeurt normaal gesproken alleen in studies). Deze specialistische bepaling kan momenteel nog maar door weinig laboratoria gedaan worden. Over de zin van het bepalen van plasmapijgels hebt u al een en ander kunnen lezen in hoofdstuk 7.

Sonografie / echo

Echografie is bij GIST in principe mogelijk, maar moet alleen door een arts uitgevoerd worden die veel ervaring heeft met echografie en met GIST. Verder is het van belang dat altijd dezelfde arts de vervolgonderzoeken doet.

CT-scan

Voor patiënten met een uitgezaaide GIST wordt een driemaandelijke controle aanbevolen. Patiënten met GIST bij wie de tumor operatief verwijderd werd en die geen uitzaaiingen (metastasen) hebben, moeten het controleschema dat de oncoloog voorstelt ofwel de tabel van Fletcher volgen.

PET-scans

PET-scans zijn gevoelige, snelle en betrouwbare indicatoren om na te gaan of de behandeling met imatinib aanslaat. Men kan ervan uitgaan dat een respons al na 24 tot 48 uur vastgesteld kan worden.

11.4. Labwaarden

Hierna vindt u de relevante laboratoriumwaarden voor GIST evenals voor targeted therapies in het algemeen. De tabel toont:

- de afkorting/naam van de waarde
- wat er wordt gemeten
- wat de normaalwaarde is
- wat het betekent en welke therapeutische gevolgen/interventies dat met zich meebrengt
- wat u of uw arts voor maatregelen zou moeten nemen.

Hb/hemoglobine: rode kleurstof van het bloed en hoofdbestanddeel van de rode bloedcellen

Ery/erythrocyten: rode bloedcellen

Leukos/leukocyten: witte bloedcellen

Trombos/trombocyten: bloedplaatjes

GPT/ALAT: glutamaatpyruvaat-transaminase (enzym)

GOT/ASAT: glutamaatoxaalacetaat-transaminase (enzym)

Bilirubine: geelbruine galkleurstof, afbraakproduct van hemoglobine, maakt de stoelgang donker

AP: alkalische fosfatase (enzym)

Crea/creatinine: sterk basisch stofwisselingsproduct, dat via de nieren uitgescheiden wordt

TSH: thyroïdstimulerend hormoon (schildklier).



BELANGRIJK

De normale waarden kunnen van lab tot lab verschillen. Informeer daarom bij uw arts. De kritische waarden zijn slechts een waarde bij benadering. Of een waarde voor u kritiek is en wat men zou moeten doen, dient u met uw arts te bespreken.

De tabel mag alleen als referentie gebruikt worden. Voordat u maatregelen neemt, moet u absoluut met uw arts spreken, hij kent u en weet wat in uw geval nodig is.

Belangrijke labwaarden voor GIST-patiënten

Hoe heet de labwaarde?	Waar kan de waarde gemeten worden?	Wat wordt er gemeten	Wat is normaal?	Wat betekent dat?	Wat moet u of uw arts doen?
Hb / hemoglobine	volbloed	rode bloedkleurstof	>14 g/dl	anemie of bloedarmoede, mogelijk veroorzaakt door de GIST of de therapie	een bloedtransfusie kan overwogen worden
Ery / erythrocyten	volbloed	rode bloedcellen	4,5-6 Tpt/l	anemie of bloedarmoede, mogelijk veroorzaakt door de GIST of de therapie	een bloedtransfusie kan overwogen worden
Leukos / leukocyten	volbloed	witte bloedcellen	4-10 Gpt/l	leukopenie, het afweermechanisme is verzwakt, mogelijk veroorzaakt door de therapie	de waarde zorgvuldig controleren, letten op tekenen van infectie, bijv. koorts
Trombos / trombocyten	volbloed	bloedplaatjes	140-400 Gpt/l	trombopenie, verhoogde bloedingsneiging, mogelijk veroorzaakt door de therapie	letten op tekenen van bloeding
GPT / ALAT	bloedserum	leverwaarde	<50 U/l	functiebeperking van de lever, kan veroorzaakt worden door de therapie, andere geneesmiddelen (co-medicatie) of door levermetastasen	co-medicatie zorgvuldig controleren
GOT / ASAT	bloedserum	leverwaarde	<50 U/l		
Bilirubine	bloedserum	leverwaarde	<18 µmol		
AP	bloedserum	leverwaarde	<130 U/l		
Crea / creatinine	bloedserum, 24-uurs-urine	nierwaarde	<120 µmol	functiebeperking van de nier, kan veroorzaakt worden door imatinib	
TSH	bloedserum	schildklierwaarde	0,27-4,2 mU/l	hypothyreose (hypothyreoïdie) of schildklierinsufficiëntie, kan veroorzaakt worden door sunitinib	het innemen van schildklierhormonen moet overwogen worden



12. Verklarende woordenlijst

Abdomen: Buik, abdominaal: de buik betreffend.

Abstract: (Eng.) Schriftelijke samenvatting van een medische presentatie van belangrijke studieresultaten, bijv. op de ASCO-vergadering.

Acuut: Plots optredend, snel verlopend.

Additief: Toegevoegd, met iets anders een geheel vormend.

Adenocarcinoom: Een kwaadaardige (maligne) tumor die uitgaat van klierweefsel.

Adjuvant: De werking van een therapie extra ondersteunend. Bijvoorbeeld een soort 'preventieve behandeling' zoals bij de adjuvante imatinib-studies, na volledige verwijdering van de tumor als profylaxe tegen een mogelijk recidief.

Ambulant: Zonder verblijf in het ziekenhuis.

AMN 107: Onderzoeks-/studienaam van een nieuwe stof van Novartis. Werkzaam bestanddeel nilotinib, handelsnaam Tasigna®. Behoort tot de tyrosinekinaseremmers.

Anamnese: Ziektegeschiedenis. In de omgangstaal ook het resultaat van de bevindingen na bevraging van de patiënt.

Anemie: Bloedarmoede. Ontstaat door een gebrek aan rode bloedcellen of aan rode bloedkleurstof (hemoglobine), bijvoorbeeld door extreem bloedverlies (zoals wanneer een GIST inwendig bloedt).

Angiogenese: (Grieks: ontstaan van bloedvaten) Vorming van nieuwe bloedvaten en lymfen, bijvoorbeeld bij een groeiende tumor.

Anus praeternaturalis: Stoma, kunstmatige darmuitgang in de buikwand.

Apoptose: Celdood, het normale afsterven van een cel aan het eind van z'n levensduur.

Applicatie/appliseren: Manier van toedienen van een geneesmiddel: oraal (tablet, sapje, poeder), rectaal (suppositoria, zetpillen), parenteraal (via bloedvaten of via spieren met een injectie of infuus) of op de huid (zalf, omslag, pleister met werkzame stof). Bij injecties onderscheidt men: intraveneus (in de vene/ader), intramusculair (in de spier), intracutaan (in de huid), subcutaan (in het onderhuidse vetweefsel), intraperitoneaal (in de buikholte).

Ascites: Vloeistof die zich ophoopt in de buikholte.

ASCO: (Eng.) American Society of Clinical Oncology, Amerikaanse vereniging van oncologen (ASCO Meeting is een belangrijk jaarlijks congres).

ATP: Adenosinetriphosfaat. Is nodig bij zowat alle processen in het lichaam waarvoor energie nodig is.

Benigne: Goedaardig. Het tegenovergestelde is maligne (kwaadaardig).

Bijwerkingen: (Eng. side effects): Ongewenste begeleidende effecten van het innemen van geneesmiddelen. Resultaat is dat andere cellen dan de tumorcellen (met dezelfde of vergelijkbare werkingsmechanismen) eveneens door het geneesmiddel beïnvloed worden.

Biopsie: Medisch onderzoek. Weefselafname voor histologisch onderzoek om soort tumor te bepalen (o.a. ook om vast te stellen of een tumor goed- dan wel kwaadaardig is).

Bloedbeeld: Laboratoriumbevindingen als resultaat van een bloedafname. Bijvoorbeeld meting van het gehalte aan rode bloedkleurstof (hemoglobine), telling van rode en witte bloedcellen, bepalen van de onderlinge verhoudingen tussen de verschillende witte bloedcellen en aantal bloedplaatjes.

BMS 354825: Onderzoeks-/studiebenaaming van een nieuwe stof van de firma Bristol-Myers Squibb. Werkzaam bestanddeel dasatinib, handelsnaam Sprycel®. Behoort tot de tyrosinekinaseremmers.

Cajal-cellen: Kleine cellen die zich in de zenuwganglia (zenuwknoopen) in de buitenste wand van het spijsverteringskanaal bevinden. Het zijn een soort pacemakercellen voor de cellen van het maag-darmkanaal. Cajal-cellen brengen het KIT-gen tot uiting (expressie) en zijn waarschijnlijk de oorsprongcellen van GIST.

Carcinoom: Kanker. Kwaadaardige (maligne) epitheliale gezwellen (gezwel van het dekweefsel, bovenste laag van het bekleedsel van organen).

Cardio: Het hart betreffend.

Chemotherapie: De behandeling van kwaadaardige tumoren met chemische stoffen (cytostatica) die de vermeerdering van de kankercellen afremmen en ze doen afsterven. Chemotherapie is een systemische behandeling. Dat betekent dat ze in het hele lichaam werkt. De bijwerkingen van een chemotherapie kunnen de kwaliteit van leven van de betrokken patiënt ernstig beïnvloeden. Het begrip chemotherapie werd in 1906 voor het eerst gebruikt door Paul Ehrlich. Hij ontwikkelde het eerste echte chemotherapeuticum tegen syfilis (besmettelijke geslachtsziekte).

CHOI- (of ANTOCH-)criteria:

Maatstaven (criteria) om vast te stellen in welke mate GISTen op de targeted therapies reageren. Aanslaan van de therapie betekent niet meer de verkleining van de tumoren volgens de WHO-criteria of volgens de RECIST-criteria. Men gaat ervan uit dat de therapie aanslaat – zelfs wanneer de tumor op de CT-scan niet verkleind is – als de dichtheid van de tumor (contrast) afneemt – gemeten in HU (Hounsfield-Units). Die afname in dichtheid is het belangrijkste criterium.

Chronisch: Langere tijd bestaand en aanhoudend. De meerderheid van de kankeraandoeningen behoort tot de chronische aandoeningen.

c-KIT of KIT-receptor: Ook CD117 genoemd. Naast de morfologie en de lokalisatie van de tumor is de positieve c-KIT-kleuring van het tumorweefsel de belangrijkste indicatie voor een GIST. (Wordt door de patholoog aan de hand van weefselstalen onderzocht.) c-KIT is een type III-receptortyrosinekinase. De continue staat van activatie van deze tyrosinekinase moet beschouwd worden als de directe oorzaak voor het ontstaan van GIST.

Colon: Dikke darm; coloscopie: darmspiegeling.

Coloncarcinoom: Dikkedarmkanker. Tumoraandoening die op één na het vaakst voorkomt in Nederland en die meestal ontstaat uit de kliercellen van de darm. Eerst worden er goedaardige poliepen ontwikkeld, die dan in de loop van de tijd ontaarden. Ongeveer een vierde van deze tumoren ontstaat in de endeldarm (rectumcarcinoom, endeldarmkanker).

Colorectaal carcinoom: Overkoepelend begrip voor darmkanker (dikkedarmkanker en endeldarmkanker).

Compassionate use program: Een soort noodprogramma/studie van een farmaceutisch bedrijf om een nieuwe dringend noodzakelijke stof – nog voordat de stof geregistreerd is – voor patiënten beschikbaar te stellen.

Compliance: Therapietrouw. Bereidheid van de patiënt aan diagnostische en therapeutische maatregelen mee te werken of een voorgeschreven therapie vol te houden. Het tegenovergestelde is non-compliance.

Coping: Psychisch kunnen omgaan met een kankeraandoening en de gevolgen ervan. Men spreekt ook van verschillende copingstrategieën om te kunnen omgaan met de ziekte (hulp: psycho-oncologie).

CT (computertomografie): Beeldvormingsprocedure (diagnostisch röntgenonderzoek), waarbij het menselijk lichaam laagje voor laagje doorgelicht wordt.

Curatief: (Lat. curare = genezen) Therapeutische maatregelen die gericht zijn op het genezen van een ziekte.

Cytostatica: De bij de behandeling van kanker gebruikte chemotherapeutica remmen de vermeerdering van de tumorcellen. Daarom worden ze cytostatica genoemd (Grieks: kytos = cel; statikos = tot staan brengend). Afhankelijk van het eventuele aangrijpingspunt of hun werkingsmechanisme worden cytostatica in verschillende groepen ingedeeld.

Diagnose: Ziekteherkenning. Diagnostiek zijn de onderzoeken die tot het vaststellen van de ziekte leiden. Differentiaal-diagnose is onderscheid maken tussen diagnoses die veel van dezelfde karakteristieken gemeen hebben.

Diureticum: Plasmiddel. Verhoogt de uitscheiding van water door de nieren (verhoogde productie van urine).

DNA: Desoxyribonucleïnezuur (Engels: deoxyribonucleic acid). Het menselijke erfelijke materiaal dat in de celkern van elke afzonderlijke cel opgeslagen ligt.

Dosering: Vastgestelde hoeveelheid werkzame stof per tijdseenheid; dus per week, dag, uur enzovoort.

Dubbelblinde studie: Noch de controlearts noch de patiënt weet of de patiënt die aan de studie deelneemt de te testen stof toegediend krijgt dan wel een vergelijkbare stof of een placebo. Enkelblinde studie: de controlearts weet het. Open studie: beiden weten het.

Duodenum: Twaalfvingerige darm.

ECPC: (Eng.) European Cancer Patient Coalition: een Europese koepel van (meer dan honderd) kankerpatiëntenorganisaties. Behartigt de belangen van de Europese kankerpatiënten bij de Europese gezondheidsinstanties en de politiek. Maakt het uitwisselen van praktische ervaringen van de Europese kankerpatiëntenorganisaties mogelijk en bevordert deze.

Ectomie: (Grieks: wegsnijden) Betekent in de chirurgie het verwijderen van een orgaan. Voorbeeld: complete maagverwijdering is gastrectomie.

Embolisatie: Chemo-embolisatie. Het inspuiten van bloedvatafsluitende stoffen in de bloedvaten om de bloedtoevoer naar de tumoren te onderbreken.

EMA: (Eng.) European Medicines Agency. Het Europese geneesmiddelenbureau, autoriteit voor de registratie van geneesmiddelen. Een EMA-registratie betekent bijvoorbeeld dat een geneesmiddel in meerdere landen tegelijkertijd toegelaten wordt.



12. Verklarende woordenlijst

Endofoon: In het lichaam, binnen in het lichaam ontstaan, van binnenuit komend. Tegenovergesteld is exofoon; buiten het lichaam ontstaan, van buitenaf in het organisme binnendringend.

Endoscopie: Onderzoek met behulp van een tuinslangachtig instrument (met lichtbron) van organen zoals de maag en de darm (een endoscoop is letterlijk een binnenin kijker).

EORTC: (Eng.) European Organization for Research and Treatment of Cancer. Europese organisatie voor onderzoek naar de behandeling van kanker. Voorbeeld: EORTC-studie geeft aan dat het om een Europese studie gaat.

Epidemiologie: (Grieks. epi = op, demos = volk, logos = leer) Wetenschappelijke discipline die zich o.a. met de verspreiding en het verloop van ziekten bezighoudt.

ESMO: (Eng.) European Society for Medical Oncology. Europese vereniging voor medische oncologie.

Ethische commissie: Commissie samengesteld uit artsen, theologen, juristen, statistici, verpleegkundigen en leken die bijvoorbeeld in een kliniek waar een studie moet worden uitgevoerd beslist of de studie al dan geen doorgang kan vinden.

Exon: Precies geformuleerd speelt bij GIST de plaats van de mutatie in het c-KIT-gen, dat codeert voor de c-KIT-receptor, een rol. Het c-KIT-gen is ingedeeld in genummerde stukjes DNA, de zogenoemde exonen (een exon komt overeen met een bepaald domein in de c-KIT-receptor). Bij GIST worden mutaties het vaakst gevonden in de exonen 11 of 9, zeldzamer zijn mutaties in de exonen 13 of 17.

Familiaire GIST: Erfelijke GIST. Kan alleen optreden als er sprake is van een genetisch defect in de kiemcellen (kiembaanmutaties). Tot op heden zijn er wereldwijd (Japan en Frankrijk) slechts enkele gevallen beschreven.

Fatigue: (Extrem) vermoeidheid. Een gevolg van de kankeraandoening zelf of een bijwerking (en gevolg) van een therapie.

FDA: (Eng.) Food and Drug Administration. De Amerikaanse autoriteit voor voedsel en geneesmiddelen. Instantie voor registratie van medische producten in de VS.

Gastrectomie: Maagverwijdering.

Gastritis: Ontsteking van het maagslijmvlies.

Gastro: De maag betreffend.

Gastro-intestinaal: Betreft het spijsverteringskanaal: mond, slokdarm, maag, dunne darm en dikke darm.

Gastroscopie: Maagspiegeling – zie ook endoscopie.

Glivec®: Handelsnaam van het werkzame bestanddeel imatinib (in de VS Gleevec™) van de firma Novartis. Oraal geneesmiddel voor de (eerstelijns-)behandeling van inoperabele en/of uitgezaaide (gemetastaseerde) GIST. Nieuwe generatie kanker geneesmiddelen (behoort tot de targeted therapieën ofwel doelgerichte therapieën en niet tot de klassieke chemotherapieën), de zogenaamde tyrosinekinaseremmers of signaaltransductieremmers: remt of blokkeert de signaaloverdracht in de cel door de blokkade van een bepaald deel van het tyrosinekinase, en stopt zo de ongecontroleerde celgroei bij GIST.

Grading: (Eng. to grade = indelen, in een rangorde classificeren. Ned. (tumor-)gradering) Het vaststellen van de differentiatiegraad van kwaadaardige tumoren; de beoordeling van de agressiviteit van een gezwell (vooral in histologische en cytologische opzicht) gebeurt volgens differentiatiegraden (T1 t/m T4).

Hand-voetsyndroom: Pijnlijke roodheid (erytheem) en zwellingen op handpalmen en voetzolen. Afhankelijk van de ernst van deze huidafwijking wordt de patiënt licht tot zeer zwaar beperkt in zijn dagelijks leven.

Hemoglobine: Rode bloedkleurstof.

Hepato: De lever betreffend.

Heterofoon: Bestaande uit ongelijksoortige bestanddelen.

Histologie: Weefselleer. Wetenschap en leer van de (microscopische) bouw en functie van de lichaamsweefsels. Histopathologie: leer van de ziekelijke veranderingen van het weefsel.

Homodimeer: Paarvorming van de antennes (deel van het receptortyrosinekinase) op het celoppervlak, die door stamcellfactor (SCF) verbonden worden.

Hormoon: Lichaamseigen informatieoverdrager die in de kliercellen van bepaalde orgaan systemen gevormd wordt en vervolgens in het bloed wordt afgegeven. Hormonen komen dan bij cellen met speciale 'aanglegplaatsen' (receptoren), waar hun bericht kan worden gelezen. Vanaf het verspreiden van de hormonen tot aan hun werking kunnen er enkele seconden (bijv. adrenaline) tot uren voorbijgaan.

HPF: (Eng.) High Power Field. Het (ronde) veld van het te onderzoeken preparaat dat de patholoog bij sterke vergro-

ting (high power) in de microscoop in eenmaal kan zien. Door genormeerde instellingen en deze maateenheid kan men resultaten (aantal mitosen per HPF) noteren en vergelijken.

HU: (Eng.) Hounsfield-Unit. Maateenheid bij CT-onderzoeken om de dichtheid van het tumorweefsel te bepalen.

Hyperthermie: Warmtebehandeling waarbij lichaamsdelen van 42 °C tot 44 °C opgewarmd worden om de tumorcellen met hitte te bestrijden.

Ileum: Laatste deel van de dunne darm.

Ileus: Darmafsluiting (darmobstructie). Levensbedreigende stoornis in de darm-passagie door vernauwing of verplaatsen van de darm.

Imatinib: Chemische stof: werkzaam bestanddeel van Glivec®.

Immuunsysteem: (Lat. immunis = vrij, verschoond, onberoerd) Functioneel en meerlagig afweersysteem van levende wezens, dat gevaren door ziekteverwekkers, lichaamsvreemde stoffen of ook ontaarde lichaamseigen cellen moet afwenden en bestrijden. Het neutraliseert lichaamsvreemde stoffen en vernietigt cellen die als foute cellen worden herkend. Het immuunsysteem als begrip betekent het samenspel van een complex netwerk, waar meerdere organen, typen cellen en chemische moleculen deel van uitmaken.

Interdisciplinair: Samenwerking tussen medici van verschillende specialismen (chirurg, gastro-enteroloog, hemato-/oncoloog, uroloog, patholoog, radioloog, psycho-oncoloog enz.).

Intestinaal: Met betrekking tot de darm.

Intraperitoneaal: Binnen het buikvlies.

Invasief: Bij kanker spreekt men van een invasieve tumor, wanneer die in omliggend weefsel doorwoekert.

Irreversibel: Niet omkeerbaar. Irreversibele schade is fysieke of psychische schade die niet door lichaamseigen reparatiemechanismen of medische tussenkomst (interventie) ongedaan gemaakt kan worden.

Kernspintomografie: Ook Magnetic Resonance Imaging (MRI) genoemd. Een beeldvormende onderzoeksprocedure om de inwendige organen en weefsels met behulp van magneetvelden en radiogolven zichtbaar te maken.

Kinasen: Enzymen die als overdragers/boodschappers fungeren.

Laparoscopie: Endoscopisch onderzoek van de buikholtte (operatieve opening = laparotomie), via sneetje in de buikwand.

Ligand: Bindend molecuul.

Lokaal recidief: Heroptreden van de ziekte op dezelfde plaats.

Lymfeklieren: Het lymfestelsel bevindt zich in het gehele lichaam, net als het bloedvatstelsel. Het lymfestelsel is belangrijk voor de lichaamseigen afweer. Lymfeklieren bevinden zich overal in het lichaam en moeten ziekteverwekkers, vreemde stoffen of kankercellen onschadelijk maken.

Lymfocyten: Cellen in het bloed die tot de zogenoemde witte bloedcellen behoren (leukocyten).

Maligne: Kwaadaardig. Tegenovergestelde is benigne (goedaardig). Kwaadaardige tumoren respecteren – in tegenstelling tot goedaardige – de natuurlijke weefselgrenzen niet, maar groeien ofwel infiltrerend of verstorend door in andere

weefsels en kunnen uitzaaiingen (metastasen) in andere delen van het lichaam/andere organen vormen.

Mesenterium: Ingewanden. Een plooi van het buikvlies (peritoneum), uitgaande van de achterste buikwand.

Metaboliseren: (Grieks metabolismós = stofwisseling) Opname, transport en chemische omzetting van stoffen in een organisme, evenals de afgifte van stofwisselingsproducten aan de omgeving.

Metastasen: Uitzaaïingen (dochtercellen) van een tumor die zich in andere delen van het lichaam zoals in de buikholtte of in andere organen nestelen. Bij GIST vindt men het vaakst metastasen in de lever en in het buikvlies (peritoneum).

Mitosen: Cellen die zich net aan het delen zijn tijdens het proces van celdeling en -vernieuwing. De mitose-index is een maat voor de snelheid waarmee de cellen zich delen en dus ook voor de tumorgroei.

Monitoring: (Eng.) Controle. Permanente nazorg/follow-up van tumorpatiënten. Moet bij GIST (afhankelijk van de risicogroep) idealiter om de drie maanden gebeuren – ten minste een gesprek, labwaarden, echo en CT- of MRI-scan. Ook na de operatie/resectie van een GIST (zonder medicamenteuze therapie) moet de nazorg nauwgezet gebeuren vanwege de mogelijkheid van een recidief (terugkeer van de tumor) of de vorming van uitzaaiingen.

Morbiditeit: Frequentie van vóórkomen van een bepaalde ziekte in de totale bevolking.

MRI: Magnetic Resonance Imaging of kernspinspinresonantietomografie. Beeldvormende procedure.



12. Verklarende woordenlijst

Multicentrische studie: Een studie of onderzoek waaraan meerdere centra (studielocaties) en meerdere onderzoekers (medisch specialisten) deelnemen.

Multimorbide: Ook wel comorbide. Aan meerdere ziekten lijdend.

Mutaties: Veranderingen van het genetische materiaal op moleculair niveau, spontaan opgetreden of geïnduceerd door invloeden van buitenaf (straling, vergiftiging, enz.). Mutaties kunnen tot veranderingen of verlies van functie van de genen leiden en dus het gedrag van cellen beïnvloeden.

Neoadjuvant: Therapieondersteunende preoperatieve maatregel. Bij GIST aangewend – vóór het verwijderen van de tumor, zoals bij de neoadjuvante imatinib-studie APOLLON – met het doel de tumor te verkleinen en daarmee het verwijderen van de tumor te vergemakkelijken.

Nilotinib: Chemische stof, werkzaam bestanddeel van Tasigna®.

Oedeem: Ophoping van vocht in weefsel.

Omentum: (Lat.) Net, vetschort. In de geneeskunde en de anatomie worden twee constructies in de buikholte zo genoemd. Het omentum majus (grote net, grote buikvliesplooï) en het omentum minus (kleine net, kleine buikvliesplooï).

Oncologie: Leer van gezwellen, tumoren. Specialisme van de inwendige geneeskunde dat zich, vaak interdisciplinair, bezighoudt met onderzoek naar de behandeling van kanker. Specialist: (internist-) oncoloog.

Orale therapie: Geneesmiddelen om in te slikken (tabletten, drankje, enz.).

Palliatief: Verzachtend, niet genezend (niet curatief), bijvoorbeeld pijnstilling. Medisch specialisme: palliatieve geneeskunde.

Pathogenese: Ontstaan, ontwikkeling van een ziekte.

Pathologie: Ziekteleer, dat wil zeggen onderzoek van wetmatigheden van het ziekteproces. Pathologische anatomie: weefsel-/orgaanveranderingen. Pathologische histologie: veranderingen van de structuur van weefsel. Pathologische fysiologie: verandering in orgaanfunctie. Specialist: patholoog.

PDGFR A + B: (Eng.) Platelet Derived Growth Factor Receptor Alpha en Bèta.

Pediatrie: Kindergeneeskunde. Bij GIST: pediatrie GIST. De gemiddelde leeftijd bij GIST-patiënten is ca. 60 jaar. Er zijn echter ook gevallen bekend van GIST bij kinderen.

Perforatie: Opening van een gesloten lichaamsholte, hetzij spontaan (door necrose; celdood door een ontsteking) of traumatisch (door een beschadiging).

Peritoneum: Buikvlies. Slijmvlies dat alle ingewanden (buikorganen) en de buikholte bekleedt.

PET: Positron Emissie Tomografie. Beeldvormingsprocedure waarmee de stofwisselingsactiviteit van tumorweefsel kan worden aangetoond. Wordt bij GIST primair ingezet bij de evaluatie van het effect (de werkzaamheid) van de therapie, maar ook voor het lokaliseren en bepalen van de uitgebreidheid van de tumoren.

Placebo: Nepgeneesmiddel (onschadelijk poeder, zonder werkzame bestanddelen).

Plasmaspiegel: De concentratie van een geneesmiddel/werkzaam bestanddeel in het lichaam/bloed.

Preparaat: Weefselstaal (monster) die voor onderzoek aan de patholoog overhandigd wordt.

Primaire tumor: Oorspronkelijk gezwel/oorspronkelijke tumor.

Progressie: Voortschrijden van de ziekte. De tumor van de patiënt of het verloop is progressief (neemt toe). Progressie kan lokaal/focaal (dus plaatselijk) of systemisch/multifocaal (verspreid) optreden.

RAD 001: Studiecode voor een geneesmiddel van Novartis. Reeds gebruikt als immunosuppressivum: everolimus (werkzaam bestanddeel), Certican® (handelsnaam). Wordt bij GIST na progressie – in studieverband – als combinatietherapie met imatinib toegepast.

Randomisering: Willekeurige toewijzing van patiënten aan verschillende behandelgroepen in een studie (studiearmen).

Receptor: Een voor bepaalde stimuli (prikkel) gevoelige doelmolecuul van een cel en in bredere zin een 'signaal' dat op specifieke invloeden reageert binnen een orgaan of een orgaansysteem. Een soort aanlegplaats (antenne) op het celoppervlak, waarop de boodschapperstof of het hormoon aanleggen en dan na geslaagd contact in de cel een speciaal signaal ontketenen.

Recidief: Vooral bij kankersoorten die laat ontdekt worden kan na de eerste behandeling van de kanker in de loop van de tijd een terugval (recidief) optreden. Dit recidief kan op de plaats van de eerste

(primaire) tumor optreden (lokaal recidief) of als uitzaaing (metastasen, dochtergezwellen) in andere organen.

RECIST-criteria: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors. Vastgestelde criteria voor het inschatten van het succes van de therapie, om bevindingen uit de metingen van de tumorgrootte in het verloop door middel van beeldvormende technieken te kunnen interpreteren.

Reclassificatie: Nieuw (onder bepaalde omstandigheden jaren later) onderzoek van tumorweefsel met het doel een andere diagnose te krijgen. Bijvoorbeeld GIST-reclassificatie. In Scandinavië en Duitsland waren ca. 30% van 100 gereclassificeerde sarcomen GIST.

Rectum: Endeldarm. Rectaal: uitgaande van de endeldarm, betrekking hebbend op de endeldarm.

Remissie: Voorbijgaande reductie of zelfs voorbijgaand verdwijnen van de symptomen van de kankeraandoening, zonder echter genezing te bereiken.

Resectie: Operatieve uitsnijding, bijvoorbeeld tumorverwijdering.

Resistentie: Ongevoeligheid (tegenover een werkzaam bestanddeel).

Reversibel: Omkeerbaar, te genezen. Schade of beperkingen die zonder blijvende tekenen genezen.

Sarcoom: Kwaadaardige bindweefsel-tumor/weke delen tumor. GIST behoort tot de sarcomen.

Screening: (Eng. rastering) Systematische (geordende) testprocedure die gebruikt wordt om binnen een gedefinieerd (bepaald) testbereik – meestal bestaand uit een groot aantal monsters of personen

(patiënten) – bepaalde eigenschappen van de te onderzoeken objecten vast te stellen.

Solide (vaste) tumoren: Tumoren uit vast weefsel (in tegenstelling tot niet-solide tumoren, kwaadaardige aandoeningen van het bloedvormend systeem zoals leukemie).

Stamcelfactor: Boodschapperstof.

Stationair: In het ziekenhuis/betrekking hebbend op verblijf op de afdeling.

STI 571: Onderzoeks-/studiebenaming van het geneesmiddel Glivec® in de vroege ontwikkelingsfase.

SU 11248: Onderzoeks-/studiebenaming van het geneesmiddel Sutent® in de vroege ontwikkelingsfase.

Sunitinib: Chemische stof, werkzaam bestanddeel van Sutent®.

Supportief: Ondersteunend, begeleidend (bijvoorbeeld supportieve therapieën).

Sutant®: Handelsnaam van een in 2006 geregistreerd geneesmiddel van de firma Pfizer. Werkzaam bestanddeel sunitinib, onderzoekscode SU 11248. Behoort tot de multi-kinaseremmers (targeted therapies). Wordt gebruikt wanneer imatinib niet verdragen wordt of wanneer de patiënt er een resistentie tegen heeft ontwikkeld, dus bij het voortschrijden van de ziekte. Doelen (targets) zijn – naast KIT en PDGF – ook VEGF-receptoren, FLT, CSF en RET.

Tasigna®: Handelsnaam van een nieuw geneesmiddel van de firma Novartis. Werkzaam bestanddeel nilotinib, onderzoekscode AMN 107. Behoort tot de tyrosinekinaseremmers. Tasigna is inmiddels geregistreerd voor de behandeling van CML (chronische myeloïde leukemie); bij

GIST is een nieuwe wereldwijde studie naar het inzetten van nilotinib als derde-liniesbehandeling opgestart.

Therapie: Behandeling. Een ziekte is therapie-refractair (therapie-ongevoelig) wanneer de therapie niet aanslaat.

Toxiciteit: Giftigheid, gifgehalte van een stof.

Tumor: Elk omschreven gezwell (zowel goed- als kwaadaardig).

Tumorlokalisatie: Plaats respectievelijk ontstaan van een tumor.

Tumormarker: Eiwitten of andere biologische substanties in het bloed of andere lichaamsvloeistoffen waarvan de verhoogde concentratie een indicatie is voor een tumor of een recidief van een dergelijke tumor. Alle tumormarkers worden ofwel door de ontaarde cellen zelf gevormd ofwel door gezond weefsel als reactie op de groei van tumoren.

Tyrosinekinasen: Enzymen respectievelijk biokatalysatoren (lichaamseiwitten die de stofwisselingsprocessen stimuleren) die als antennes op de buitenkant van de celmembranen zitten en als schakelaar fungeren. Ze worden geactiveerd door boodschapperstoffen en geven zelf op hun beurt signalen door naar de celkern (signaaltransductie).

Wild-type: (Eng.) Een GIST zonder vast te stellen verandering in een exon (geen mutatie in KIT of PDGFR bekend).

Wisselwerkingen: Ook interactie. Weerzijdse beïnvloeding van geneesmiddelen op hun werking. Zo kan de plasmaspiegel van een geneesmiddel door interactie verhoogd of verlaagd worden of kan een geneesmiddel de Spiegel van andere geneesmiddelen verhogen of verlagen.



Een internationale verklaring gepubliceerd op 1 juli 2007 door het Global GIST-Network om ervoor te zorgen dat iedere GIST-patiënt, waar ook ter wereld, toegang krijgt tot een adequate behandeling.

Opgesteld, overeengekomen en ondertekend door vertegenwoordigers van GIST-patiëntenorganisaties van over de hele wereld, tijdens een internationale conferentie die werd gehouden van 29 juni tot 1 juli 2007 in Bad Nauheim, Duitsland.

Achtergrondinformatie

1. Een Gastro Intestinale Stroma Tumor (GIST) is een zeldzame vorm van kanker van het mesenchymale (bind)-weefsel van het maag-darmkanaal en daaraan gerelateerde organen. De incidentie van GIST (het aantal nieuwe gevallen per jaar) is ongeveer 12-15 per 1 miljoen mensen. GIST wordt daarvoor als zeldzaam bestempeld. Het gaat om minder dan een half procent van alle gediagnosticeerde kanker.
2. In het begin van de 21e eeuw onderging de behandeling van GIST een revolutie door de introductie van tyrosinekinaseremmers. Voor die tijd had een patiënt met een gevorderde GIST een levensverwachting van minder dan twee jaar. Door de tyrosinekinaseremmers (bijvoorbeeld imatinib als eerstelijnsbehandeling) is de prognose voor deze patiënten aanzienlijk verbeterd. Meer dan 85% van de patiënten reageren op deze medicijnen en hebben er jarenlang baat bij.

De Verklaring: het doel

1. De patiëntenorganisaties van over de hele wereld die GIST-patiënten vertegenwoordigen, zijn allemaal bezorgd over de verschillen die er bestaan in de wijze waarop patiënten worden behandeld en over de wijze waarop zorgstelsels vaak de toegang tot nieuwe behandelingen vertragen.
2. Wij geloven dat alle patiënten gelijk behandeld zouden moeten worden, ongeacht hun ras, nationaliteit, geloof, leeftijd, geslacht of sociaaleconomische status.
3. Dit document is een gezamenlijke verklaring van GIST-patiëntenorganisaties die bijeengekomen zijn in

Bad Nauheim in Duitsland op zondag 1 juli 2007. Het beschrijft een aantal standaard minimum regels, waarmee wij artsen, andere zorgverleners, ziekenhuismanagers en al diegenen die verantwoordelijk zijn voor de financiering van het zorgstelsel, willen oproepen om ze over te nemen en aan te wenden voor een betere behandeling en zorg voor de patiënten met wie zij te maken hebben.

4. De GIST-patiëntenorganisaties uit de hele wereld zullen de toepassing van de inhoud van deze verklaring in de praktijk kritisch volgen en ervoor zorgen dat die zorgstelsels die hieraan voldoen, publiciteit krijgen.

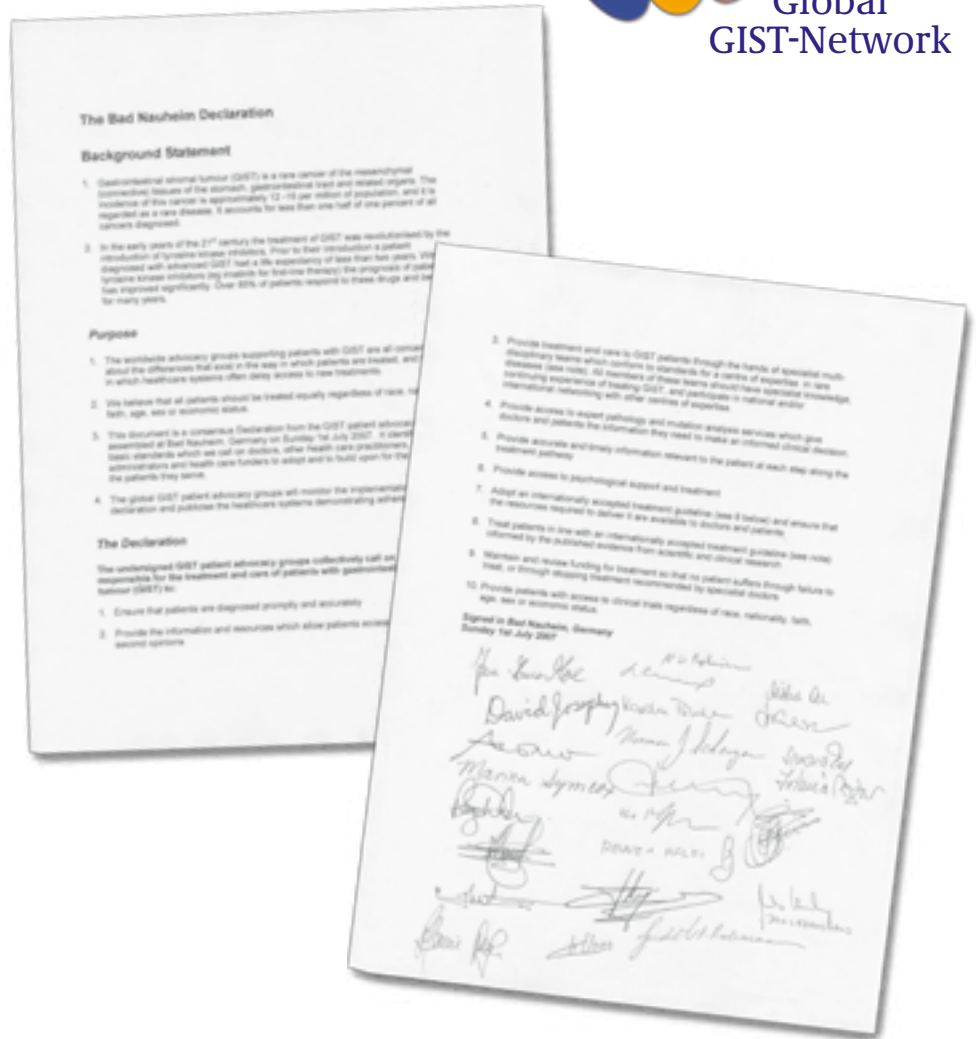
De Verklaring

De GIST-patiëntenorganisaties die deze verklaring hebben ondertekend, doen een beroep op iedereen die verantwoordelijk is voor de behandeling en de zorg van patiënten met een Gastro Intestinale Stroma Tumor (GIST) om:

1. Te zorgen dat patiënten snel en accuraat gediagnosticeerd worden.
2. De informatie en de middelen te verstrekken die patiënten in staat stellen om een second opinion bij experts (medisch specialisten) te verkrijgen.
3. Ervoor te zorgen dat GIST-patiënten behandeld worden door een gespecialiseerd multidisciplinair team dat voldoet aan de normen voor een expertisecentrum voor zeldzame ziekten (zie noot). Alle leden van zo'n team moeten specialistische kennis hebben, continu ervaring met de behandeling van GIST en deelnemen aan nationale en/of

internationale netwerken met andere expertisecentra.

4. Zorg te dragen voor beschikbaarheid en toegankelijkheid van pathologisch onderzoek en mutatieanalyses door een ervaren patholoog, waardoor artsen en patiënten de informatie kunnen krijgen die zij nodig hebben om tot een goed onderbouwde klinische beslissing te komen.
5. Ervoor te zorgen dat patiënten bij elke stap in de behandeling accurate en up-to-date informatie krijgen die op dat moment voor hen van belang is.
6. Te zorgen voor de toegang tot psychologische ondersteuning en behandeling.
7. Een internationaal geaccepteerde behandelingsrichtlijn aan te nemen (zie 8) en te verzekeren dat de middelen die nodig zijn om deze te volgen voor artsen en patiënten beschikbaar zijn.
8. Patiënten te (laten) behandelen volgens een internationaal geaccepteerde behandelrichtlijn (zie noot) die gebaseerd is op gegevens uit gepubliceerd wetenschappelijk en klinisch onderzoek.
9. Zorg te dragen voor vergoeding van de behandeling en die regelmatig te herzien, zodat geen enkele patiënt hoeft te lijden door gebrek aan behandeling of door het moeten stoppen van een door een ervaren medisch specialist aanbevolen behandeling.
10. Patiënten toegang te verschaffen tot klinische studies, ongeacht ras, nationaliteit, geloof, leeftijd, geslacht of sociaaleconomische status.



Noot bij 3: Een voorbeeld van standaards voor een 'centre of reference' wordt gegeven door de Europese Unie in het rapport 'Networks of reference for rare diseases' dat gevonden kan worden op http://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/rare_8_en.htm#1.

Noot bij 8: Voorbeelden van behandelrichtlijnen die er op dit moment voor GIST zijn: ESMO Guidelines. Verslag van de GIST-consensusconferentie onder auspiciën van de European Society for Medical Oncology, 20-21 maart 2004, Lugano, Italië.

Publicatie in tijdschrift Annals of Oncology; <http://annonc.oxfordjournals.org/cgi/content/full/16/4/566>.

De verwachting is dat deze consensus in oktober 2007 geactualiseerd wordt. NCCN Guidelines van de National Comprehensive Cancer Network. Soft Tissue Sarcoma, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, v.3.2007.

www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/sarcoma.pdf

Voor GIST: zie GIST-1 t/m GIST-4 en GIST-A.

Ondertekend in Bad Nauheim, Duitsland, op zondag 1 juli 2007



Inhoud

Bijlagen

Global GIST-Network	99
Stichting Contactgroep GIST Nederland-België	101
Dankwoord	102
Verantwoording	102

Crossing Borders To Unite Against GIST!

Het Global GIST-Network – online

U vindt het Global GIST-Network op het volgende internetadres:
www.globalgist.net.

Contact:

globalgistnet@lebenshauspost.org

GIST-patiëntenorganisaties

Argentinië

APEHI
www.apehi.org
sandramesri@hotmail.com

België

Contactgroep GIST Nederland – België
www.contactgroepgist.be
bestuur@contactgroepgist.be

Brazilië

AGIST
www.agist.com.br
alexandre@sakano.com.br

Canada

Life Raft Group Canada
www.liferaftgroup.ca
djosephy@uoguelph.ca

Colombia

Fundacion GIST Colombia
www.fundaciongistcolombia.org
gistcolombiavega@gmail.com

Dominicaanse Republiek

Un Paso Max
ma.689.1215@gmail.com



Finland

Finnish GIST Patient Group
<http://www.syopapotilaat.fi/gist>
miiri49@gmail.com of vaisa.marjo@gmail.com

Frankrijk

A.F.P.G. “Ensemble contre le GIST”
www.ensemblecontrelegist.com
ensemblecontrelegist@yahoo.fr

Duitsland/Oostenrijk

Das Lebenshaus e.V. GIST
www.lh-gist.org
gist@lebenshauspost.org

Hongarije

CML és GIST Beteg Egyesület
www.cmlgist.hu
cmlgist@cmlgist.hu

Israël

Israeli GIST Organization
www.gist.org.il
gist.israel07@gmail.com

Italië

Associazione Italiana GIST – A.I.G.
www.gistonline.it
info@gistonline.it

Kenia

Henzo Gipap Kenya
franciscgkariuki@gmail.com

Nederland

Contactgroep GIST Nederland – België
www.contactgroepgist.nl
bestuur@contactgroepgist.nl

Nicaragua

Alas de Vida
maria.teresa.ponce@aeienergy.com

Noorwegen

Life Raft Group Norway
www.kreftforeningen.no
oddandreas@yahoo.no

Polen

Stowarzyszenie Pomocy Chorym Na GIST
www.gist.pl
listy@gist.pl

Spanje

Asociacion Espanola de Afectados por Sarcomas – AEAS
www.aesarcomas.org
info@aesarcomas.org

Zweden

GIST Sweden / GIST Sverige
gist.sverige@gmail.com

Zwitserland

GIST-Gruppe Schweiz / Groupe GIST
Suisse
www.gastrointestinale-stromatumoren.
com
helga.meier@bluewin.ch

Groot-Brittannië

GIST Support UK
www.gistsupport.co.uk
judith@ndrobinson.plus.com

Verenigde Staten

GIST Support International
www.gistsupport.org
barbara@gistsupport.org

Life Raft Group

www.liferaftgroup.org
srothschild@liferaftgroup.org

Venezuela

Asociación de Ayuda a Pacientes Hemato-
oncológicos
www.asaphe.org.ve
asaphe_venezuela@yahoo.com

www.globalgist.net

‘Want niemand is alleen met GIST..’



De Stichting Contactgroep GIST Nederland-België, opgericht in 2003, is de patiëntenorganisatie voor Nederlandstalige (ex-)patiënten met een Gastro Intestinale Stroma Tumor (GIST) en hun naasten.

Toen via de eerste leden van de Amerikaanse Life Raft Group het Glivec-succesverhaal de wereld overging, sloten steeds meer buitenlandse GIST-patiënten zich bij hen aan. Buiten de Verenigde Staten kon men niet terecht voor de 'wonderpil' en sommigen vlogen naar de VS om met het levensreddende Glivec behandeld te kunnen worden.

De eerste trial in Nederland met Glivec begon in oktober 2000 in de Daniël den Hoed Kliniek te Rotterdam. Steeds meer Nederlandse GIST-patiënten (of hun naasten) werden toen lid van de Amerikaanse Life Raft Group.

Al gauw begonnen de Nederlanders elkaar onderling te mailen. Veel van deze patiënten werden vrienden, zochten elkaar thuis op en ze kwamen elkaar ook tegen in het ziekenhuis. Het plan groeide om naar Amerikaans voorbeeld een lotgenotendag te organiseren. Tijdens die dag in juni 2003 bleek er grote behoefte te zijn aan Nederlandstalige informatie over de diagnose en behandeling van GIST. Afgesproken werd dat er een Nederlandse dochter van de Life Raft Group opgericht zou worden. Een paar maanden later, in oktober al, was de Life Raft Group Nederland een feit.

Doel was en is om zo veel mogelijk patiënten, naasten en belangstellenden, lid of geen lid, te bereiken.



Wat begon als een enthousiast huiskamer-groepje, groeide de stichting uit naar een volwassen patiëntenorganisatie, aangesloten bij de overkoepelende organisatie NFK, de Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties.

Inmiddels wordt de naam Life Raft Group niet meer gebruikt en heet de stichting 'Contactgroep GIST Nederland-België'.

De Contactgroep GIST en de NFK worden gesubsidieerd door KWF Kankerbestrijding. In België wordt samengewerkt met de VLK, de Vlaamse Liga tegen Kanker. Wereldwijd is er samenwerking met het overkoepelende Global GIST-Net-work; in het bijzonder met de Life Raft Group in de VS en Das Lebenshaus in Duitsland.

Er wordt regelmatig overleg gevoerd met artsen, onderzoekers en farmaceutische bedrijven.

Op 1 januari 2010 is de nieuwe overzichtelijke website www.contactgroeppgist.nl gelanceerd waarop medische gegevens, relevante nieuwsitems en de kwartaal-nieuwsbrieven voor iedereen vrij toegankelijk zijn.

Voor diegenen die lid worden (patiënt of naaste) is er nog veel meer:

- Een besloten forum waarop ervaringen en informatie met elkaar gedeeld worden en waar men hartverwarmende steun van elkaar krijgt. Aangesloten leden ontvangen hier antwoorden op specifieke medische vragen.
- De jaarlijkse Contactdag waarop men elkaar in een ontspannen omgeving ontmoet en waar prominente gastsprekers zoals medici en farmaceuten lezingen over de behandeling van GIST en over de sociale impact van de ziekte houden, en vragen beantwoorden.
- Met het lidmaatschap ondersteunt u de positie van de stichting in haar streven wetenschappelijk onderzoek naar nieuwe medicijnen en behandelmethoden voor GIST te stimuleren. Aangezien GIST een zeldzaam sarcoom betreft en de behandeling daarvan niet conventioneel is, vormt een zo hoog mogelijk lidmaatschapspercentage de krachtige achterban voor het toegewijde Nederlands-Belgische bestuur.

*De auteurs en de vertegenwoordigers
van de GIST-patiëntenorganisaties
danken de firma*



*voor de financiële ondersteuning
van dit project.*

Verantwoording

Alle rechten voorbehouden. In het bijzonder kopiëren, publiceren (ook gedeeltelijk), verspreiden, vertalen zijn alleen toegestaan met uitdrukkelijke toestemming van de patiëntenorganisatie Das Lebenshaus e.V.

Dit patiëntenboek is een initiatief van de vereniging Das Lebenshaus e.V. en van het Global GIST-Network. Het is bedoeld om wereldwijd alle GIST-patiënten en hun naasten van gedegen informatie te voorzien. De beide auteurs hebben geen commerciële bedoelingen met deze publicatie.

De inhoud is gebaseerd op de internationaal gangbare richtlijnen voor en bediscussieerde vakkundige meningen (publicaties, congressen enz.) over de diagnose, behandeling en nazorg van GIST. De teksten werden oorspronkelijk voor Duitsland, Oostenrijk en Zwitserland geschreven en daarna door de auteurs aangepast voor gebruik elders. Het is mogelijk dat ervaringen, meningen van experts, behandelwijzen, instellingen en normen van de gezondheidszorg in afzonderlijke landen hiervan afwijken. Hiervoor zijn de vereniging, het Global GIST-Network, de auteurs en de vormgevers niet aansprakelijk. Het is aan de patiënten om verklaringen met hun behandelende arts en/of vertegenwoordigers van nationale GIST-patiëntenorganisaties te bespreken.

De informatie in dit patiëntenboek mag in geen geval als vervanging voor de persoonlijke consulten of behandelingen door oncologisch geschoolde specialisten worden gezien. De inhoud kan en mag niet gebruikt worden om op eigen houtje een diagnose te stellen of behandelingen uit te voeren.

Omwillen van de eenvoud werd in de tekst altijd de mannelijke vorm gebruikt. Het spreekt voor zich dat de vrouwelijke woordvorm dezelfde waarde heeft en dat alles dus zowel voor mannen als voor vrouwen geldt.

Wij hebben geprobeerd dit patiëntenboek zo zorgvuldig mogelijk samen te stellen, maar fouten en wijzigingen zijn nooit uit te sluiten. Dat is menselijk! Hiervoor zijn de vereniging, het Global GIST-Network, de auteurs en de vormgevers dan ook niet aansprakelijk. Mocht u fouten vinden of voorstellen voor aanvullingen hebben, wijst u de auteurs daar dan op via het volgende adres:
globalgistnet@lebenshauspost.org.

Hartelijk dank!

Bronnen

Het voor u liggende boek ontstond met de hulp van verschillende bronnen. Onze dank gaat heel in het bijzonder uit naar de hiernavolgende personen en organisaties, die ons door gesprekken, publicaties, presentaties, fotomateriaal en afbeeldingen direct of indirect geholpen hebben:

Prof.dr. Gerald Antoch,
Universitätsklinikum Essen

Dr. Sebastian Bauer,
Universitätsklinikum Essen

Prof.dr. Christoph-Thomas Germer,
Klinikum Nürnberg Nord

Prof.dr. Peter Hohenberger,
Chirurgische Univ.-Klinik Mannheim

Dr. Daniel Pink,
HELIOS Klinikum Bad Saarow

Dr. Annette Reichardt,
HELIOS Klinikum Berlin-Buch

Dr. Markus Schlemmer,
Klinikum der Universität München-
Großhadern

Prof.dr. Hans-Jochen Schütte,
Marien-Hospital Düsseldorf

Prof.dr. Eva Wardelmann,
Universitätsklinikum Bonn

GSI – GIST Support International,
Marina Symcox
(www.gistsupport.org)

The Life Raft Group,
Norman Scherzer en Jerry Call
(www.liferaftgroup.org)

Wikipedia
<http://nl.wikipedia.org/wiki/hoofdpagina>
Wikipedia is een project waarbij een encyclopedie wordt samengesteld met onafhankelijke inhoud en in alle talen van de wereld. Iedereen kan met zijn kennis een steentje bijdragen.
Goede auteurs zijn altijd welkom.

Hartelijk dank ook aan

Prof.dr. W. van der Graaf, oncoloog en
GIST-expert in Nijmegen
Voor haar inleiding specifiek voor
Nederlandstalige GIST-patiënten en hun
familie

Edwin van Ouwkerk Moria en Ellen
van Arem de Haas – Contactgroep GIST
Voor de gezamenlijke bewerking van de
Nederlandse vertaling en illustraties
www.contactgroepgist.nl

Yigit Aslan van Easytrans
24 Global Translations in Hamburg
Voor de vertaling in acht talen, alsook aan
de vertalers die voor hem werken
www.easytrans24.com,
info@easytrans24.com

Herbert Thum van Team
Viskon Kommunikation & Design
Neustadt/Weinstraße
www.viskon.de, thum@viskon.de
Voor het grafisch ontwerp en het zetten
van de acht versies



GIST (Gastro Intestinale Stroma Tumoren) zijn tumoren (sarcomen) van de weke delen in het maag-darmkanaal, die pas sinds enkele jaren als zodanig kunnen worden gediagnosticeerd. Het aantal nieuwe gevallen per jaar bedraagt in Nederland 160 tot 320 patiënten. De gemiddelde leeftijd bij aanvang van de ziekte ligt tussen 55 en 65 jaar. De meeste GISTen ontstaan in de maag en de dunne darm. Ongeveer de helft van de patiënten met een nieuwe diagnose heeft al uitzaaiingen (metastasen), meestal in de lever en/of in de buikholte. Weefselonderzoek bij GIST maakt het mogelijk een onderscheid te maken tussen GIST en andere sarcomen. In het geval van GIST is het weefsel CD117 (c-KIT)-positief. Om te kunnen beslissen welke behandeling toe te passen moet nauwkeurig onderzocht worden in welk stadium de ziekte zich bevindt, om zo interdisciplinair (in het specialistenteam) te kunnen bepalen welke therapie de beste is voor de patiënt. Operabele tumoren moeten chirurgisch verwijderd worden. Zijn de tumoren inoperabel of uitgezaaid dan is de orale therapie (tabletten) met Glivec® (met het werkzame bestanddeel imatinibmesilaat) in de laagste dosis van 400 mg/dag tegenwoordig de standaard. De behandeling met deze tyrosinekinaseremmer is een erg doelgerichte therapie en behoort tot de modernste kankergeneesmiddelen, de targeted therapies. Vragen met betrekking tot neoadjuvante en adjuvante therapie met imatinib (behandeling vóór of ná een operatie) worden momenteel in het kader van een klinische studie beantwoord. Voor patiënten die imatinib niet (meer) verdragen of waarbij de ziekte zich in een verder stadium bevindt (progressie tijdens imatinib) is er inmiddels met het geneesmiddel Sutent® (met het werkzame bestanddeel sunitinibmalaat) nog een geregistreerde orale targeted therapy beschikbaar gekomen.

www.lh-gist.org of info@lebenshauspost.org



Markus Wartenberg is sinds juni 2003 woordvoerder en manager van de patiëntenorganisatie Das Lebenshaus e.V. Aangesteld door de directeur van Das Lebenshaus, ontwikkelt, organiseert en realiseert hij samen met een team van mensen die betrokken zijn bij GIST, met medewerkers en met artsen die ervaring hebben met GIST alle maatregelen en activiteiten van deze non-profitorganisatie. Na zijn opleiding tot bedrijfseconoom studeerde hij marketing en communicatie in Frankfurt. Hij werkte bij verscheidene communicatie- en pr-bureaus over het hele land als consultant en creative director voor nationale en internationale markten. In 1993 richtte hij zijn eigen agentschap op waar hij de nadruk legt op communicatie met betrekking tot geneeskunde en gezondheid. In 2003 verliet hij na tien jaar het agentschap en is nu als freelance adviseur, conceptontwikkelaar en tekstschrijver voor gezondheids- en patiëntencommunicatie aan de slag.
wartenberg@comm-care.de



Prof.dr. Peter Reichardt geldt wereldwijd als een van de leidende GIST-experts en is co-auteur van de Amerikaanse en Europese richtlijnen voor GIST. Hij behaalde een graad in interne geneeskunde en hematologie/oncologie in Heidelberg en aan het M.D. Anderson Cancer Center in Houston, Texas. Jarenlang was hij diensthoofd in het Charité-ziekenhuis in Berlijn en momenteel is hij hoofd van de Klinik für Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin bij HELIOS Klinikum Bad Saarow in Berlijn, en leidt hij het centrum voor sarcomen Berlijn-Brandenburg. Dr. Reichardt is lid van nationale en internationale organisaties zoals ASCO, ESMO, EORTC, Deutsche Krebsgesellschaft, AIO, DGHO. Hij is woordvoerder van het Duitse GIST-register, voorzitter van de medisch-wetenschappelijke raad van Das Lebenshaus en leider van talrijke klinische studies voor GIST.
peter.reichardt@helios-kliniken.de