

## DTRF meeting 2021, virtual

*De DTRF (Desmoid Tumor Research Foundation) is de Amerikaanse patiëntenorganisatie voor patiënten met Desmoid tumoren. Ieder jaar organiseren zij een bijeenkomst waar zowel artsen als patiënten samenkomen. Dit jaar was er op 24 september een medische bijeenkomst voor artsen en onderzoekers en op 25 september een patiënten bijeenkomst.*

*Tijdens de medische bijeenkomst op 24 september waren er artsen, onderzoekers en patiënt vertegenwoordigers uit alle uithoeken van de wereld aanwezig.*

*Bij de patiënten bijeenkomst op 25 september waren er ruim 275 mensen virtueel aanwezig, afkomstig uit 21 landen.*

*In dit document vindt u een overzicht van beide bijeenkomsten. Allereerst samenvatting van de patiënten bijeenkomst op 25 september 2021. Daarna nog een samenvatting van de relevante onderwerpen (voor u) die bij de research meeting op 24 september werden besproken.*

### PATIENT MEETING 25 SEPTEMBER 2021

---

#### **Behandelingen voor desmoid tumoren**

***prof. Dr. Bernd Kasper (Duitsland, Mannheim UMC)***

---

Een aantal jaar geleden is de “desmoid tumor working group” opgericht. Dit is een groep medisch specialisten, onderzoekers en vertegenwoordigers van patiënten organisaties die zich allen bezig houden met desmoid tumoren. Het voornaamste doel van deze groep is met een internationale aanpak de kwaliteit van leven en behandelingen van patiënten met een desmoid tumor te verbeteren.

Hun eerste doel was het maken van een richtlijn voor de behandeling van desmoid tumoren. Dit heeft uiteindelijk geleid tot de publicatie van enkele “consensus papers” en uiteindelijk een uitgebreide richtlijn (gepubliceerd in 2020). Deze kunt u hier vinden:

<https://www.eicancer.com/action/showPdf?pii=S0959-8049%2819%2930832-9>

Tijdens de patiënten bijeenkomst besprak prof. Kasper deze richtlijn waarin de behandelopties worden besproken.

Wait-and-see / afwachtend beleid: is nog steeds de gouden standaard en dus aangewezen eerste optie na diagnose van een desmoid tumor. Eigenlijk is dit geen behandeling, maar wordt een patiënt via scans en bezoeken aan de eigen arts in de gaten gehouden. Tijdens deze periode wordt gekeken van de tumor niet gaat groeien (stabiel blijft) en of er klachten ontstaan van de tumor. Vaak wordt er bij desmoid tumoren namelijk gezien dat de tumor spontaan stopt met groeien en zelfs kleiner kan worden. Mocht er tijdens deze afwachtende periode toch sprake zijn van groei en/of klachten, dan kan dit een reden zijn om een “actieve” behandeling in te zetten.

Actieve behandeling: dr. Kasper heeft tijdens de bijeenkomst alleen de mogelijke medicijn behandelingen besproken. Het is nog steeds niet mogelijk om vooraf het resultaat van een behandeling te voorspellen. Daarom wordt aanbevolen om met de *minst-schadelijke behandeling* te beginnen, tenzij er sprake is van heel snelle groei of een levensbedreigende situatie. De volgende medicijn behandelingen worden onderscheiden:

1. Anti-hormonale therapie (hormoon remmend): tamoxifen
2. NSAID's (ontstekingsremmers): celecoxib en sulindac

Deze beide opties worden vaker gekozen omdat er weinig bijwerkingen zijn en de medicijnen overal ter wereld beschikbaar zijn. Echter is er eigenlijk maar weinig onderzoek naar deze behandelingen bij desmoid tumor. Onderzoeken die er zijn, zijn vaak teleurstellend met maar 50% kans dat de tumor wordt gestabiliseerd.

3. Chemotherapie. Dit wordt gezien als een heftige behandeling met veel korte- en lange termijn bijwerkingen. Redenen om toch een dergelijke behandeling te kiezen heeft vaak te maken met een snelgroeïende tumor, gevaarlijke locatie van de tumor of hevige klachten. Hierin zijn verschillende opties:
  - A. Methotrexaat in combinatie met vinblastine OF vinorelbine
  - B. Vinorelbine alleen (dit kan ook in pilvorm)
  - C. Anthracyclines: dit is een groep met verschillende soorten chemo
  - D. Caelyx of Doxil: dit is doxorubicine in een speciale vorm (gepegyleerd liposomaal = verpakt in vetbolletjes) waardoor het minder bijwerkingen kent. Deze chemotherapie wordt vaak bij kinderen ingezet.
  
4. Tyrosine Kinase Inhibitors (afgekort TKI): dit is een zogenaamde targeted therapie, of doelgerichte therapie omdat het op een specifiek deel van de tumorcel aangrijpt.
  - A. Sorafenib: Een grote studie in de VS liet goede resultaten zien. Een heel belangrijke conclusie van deze studie is geweest, dat patiënten die geen medicijn kregen (placebo), ook een "reactie" van de tumor lieten zien. Van de patiënten in de placebogroep had 20% een stabilisatie- of krimp van de tumor!
  - B. Imatinib: Een studie uit de VS liet een redelijk resultaat zien bij deze behandeling met 800 mg. per dag. (Van de 19 patiënten die dit middel kregen, was de tumor bij 7 patiënten stabiel of werd hij kleiner. Een Franse studie waarin 37 patiënten 400 mg. per dag van dit middel kregen, gaf vergelijkbare resultaten. 55% van de deelnemers had na 2 jaar nog een stabiele situatie.
  - C. Pazopanib; In een Franse studie (DESMOPAZ) werd dit medicijn vergeleken met Methotrexaat-Vinblastine. Pazopanib had bij dit onderzoek een vergelijkbaar effect als van de patiënten die Chemo (Methotrexaat-Vinblastine) kregen, wel hadden de Pazopanib patiënten minder bijwerkingen.
  
4. Gamma-Secretase Inhibitors: dit is een groep nieuwe medicijnen die de laatste jaren in opkomst zijn.
  - A. Nirogacestat: In de DEFI-studie wordt momenteel Nirogacestat als behandeling getest. De eerste onderzoeken lieten goede resultaten zien en hebben aangetoond dat er relatief weinig bijwerkingen zijn. 140 patiënten wereldwijd (waaronder ook in Nederland) worden momenteel behandeld in studieverband. De resultaten worden eind 2021 verwacht.
  - B. AL102: In de RINGSIDE-studie wordt binnenkort een heel nieuw medicijn getest op patiënten met een Desmoïd tumor. Er zullen 156 patiënten in de VS en mogelijk ook in Europa worden behandeld. Onbekend is of deze studie ook naar Nederland gaat komen.
  - C. (zie voor info hieronder de RINGSIDE studie)

Nog enkele andere onderwerpen die prof. Kasper heeft aangehaald:

- Radiotherapie wordt wereldwijd ok gebruikt als behandeling, echter steeds minder door de bijwerkingen die op lange termijn kunnen ontstaan

- Patiënten met een desmoid tumor en tegelijkertijd FAP (genetische aandoening waarbij desmoid tumoren vaak voorkomen) krijgen momenteel dezelfde behandeling als andere desmoid patiënten. Er zijn nu onderzoeken gaande om te kijken of dit juist is, of dat er een onderscheid moet worden gemaakt.
- In de volgende update van de richtlijn zal ook worden meegenomen dat behandelingen voor desmoid tumoren (zoals hierboven beschreven) overal ter wereld beschikbaar moeten worden. In weglaten veel landen worden veel behandelingen niet vergoed waardoor patiënten niet altijd de beste optie voor hun situatie kunnen krijgen.

---

### **Cryoablatie (bevrozen van de tumor)**

**Dr. A. Gangi (Frankrijk, University hospital strasbourg)**

---

Cryoablatie is een behandeling waarbij koude, bevriezing, wordt gebruikt om Desmoid tumorcellen te vernietigen. Dit gebeurt tijdens een ingreep onder algehele narcose met zware pijnbestrijding. Tijdens de ingreep worden meerdere naalden (probes) in de tumor ingebracht waarna er een ijsregio van -40 gr.C. wordt gecreëerd. Door de computer wordt berekend waar de probes moeten komen te staan en het proces wordt met een MRI of CT gevolgd. Het nadeel van deze therapie is dat de locatie van de tumor bepaalt of de therapie mogelijk is. Intra-abdominale tumoren kunnen niet behandeld worden en zenuwen die in de buurt van de tumor liggen kunnen bijvoorbeeld niet tegen een temperatuur lager dan -10 gr.C. Na de behandeling moet de tumor zorgvuldig gevolgd worden om complicaties te voorkomen.

CRYODESMO-01: studie naar cyroablatie bij desmoid tumoren. Tussen 2014 en 2017 werden er in Frankrijk zo'n 50 patiënten in deze studie behandeling. De studie had goede resultaten, namelijk;

- 86% van de patiënten had 1 jaar na de behandeling nog steeds een stabiele tumor
- Bijwerkingen waren gunstig met 77% van de patiënten die lichte bijwerkingen had (pijn en zwelling) en 22% die ernstigere bijwerkingen hadden
- De grootte van de tumor lijkt wel belangrijk te zijn. Kleine desmoid tumoren (<5cm) konden het beste behandeld worden, voor grotere tumoren (>10cm) waren er vaak meerdere behandelingen nodig om de gehele tumor te bevriezen

CRYODESMO-02: deze studie is het vervolg van de 01 studie. Er gaan dit keer meer ziekenhuizen meedoen (in Europa met nog steeds Frankrijk als belangrijkste land). Nederland doet hieraan niet mee, maar ze staan open voor nederlandse patiënten.

- 150 patiënten zullen worden behandeld
- Patiënten moeten ouder zijn dan 12 jaar (in de vorige studie werden alleen volwassenen >18jr behandeld)
- Patiënten komen niet in aanmerking als zij een tumor in de buikholte hebben

Voordelen van de cryoablatie:

- De behandeling kan zo vaak worden herhaald als nodig is. Hierdoor kan het een vervanging zijn voor radiotherapie waar een maximum aantal behandelingen mogelijk is
- Lokale behandeling waardoor de rest van het lichaam geen schade ondervindt

Nadelen van Cryoablatie:

- Bij lastige locaties (zoals bij zenuwen of bloedvaten) is er risico op schade aan dit weefsel. Dit proberen ze ten alle tijden te voorkomen. Het is onduidelijk of zulke opgedane schade misschien juist een stimulatie kan zijn van groei van een recidief desmoid tumor.
- Ingewikkelde behandeling die alleen door gespecialiseerde artsen kan worden uitgevoerd
- Zware behandeling:

- Narcose: de patiënt wordt voor langere tijd (meerdere uren) in slaap gehouden terwijl de behandeling wordt uitgevoerd.
- Veel pijn door zwelling van het gebied: hiervoor krijgen patiënten pijnstillers
- Effect van de behandeling wordt in de loop van de tijd past zichtbaar. Veel tumoren verlittekenen en 'verdwijnen' daarmee grotendeels. Er kunnen restjes van de tumor achterblijven.
- Lange termijn effecten van de behandelingen zijn nog niet bekend

Deze behandeling wordt in Nederland nog niet uitgevoerd omdat het een studiebehandeling is. Eventueel meedoen aan de Franse studie is mogelijk, dit moet via de eigen artsen in Nederland worden geregeld.

### **RINGSIDE studie (gamma-secretase inhibitor "AL102")**

**Dr. Gary Gordon + dr. Jason Kaplan (vertegenwoordigers van farmaceut AYALA)**

AYALA pharmaceuticals is een farmaceutisch bedrijf uit de VS en Israël. Ze hebben een nieuw medicijn ontwikkeld dat nog geen naam, maar slechts een code (AL102) heeft.

Het medicijn wordt in pilvorm gegeven en werkt net als de andere gamma-secretase inhibitor Nirogacestat op de Notch-pathway.

De zogenaamde RINGSIDE studie met AL102 zal ook in Nederland gaan plaatsvinden. Specifieke criteria waaraan de patiënten moet voldoen om aan de studie mee te mogen doen zullen bij de behandelcentra bekend zijn. Vraag dit na bij uw arts en bepaal samen of u in aanmerking kunt komen.

De RINGSIDE studie zal in 2 fases plaatsvinden:

1. Fase 2 studie waarin 36 patiënten worden geïncludeerd. Tijdens deze fase wordt er met name gekeken in welke dosering het medicijn moet worden gegeven en wat de bijwerkingen zullen zijn.
2. Fase 3 studie zal het grootste deel van de studie zijn met 156 patiënten in totaal wereldwijd. In dit deel van de studie krijgen patiënten het medicijn OF een placebo (1/3 zal een placebo krijgen, 2/3 zal het medicijn krijgen). Patiënten die het placebo krijgen maken later wel kans om het medicijn alsnog te krijgen.

Het doel van de RINGSIDE studie is natuurlijk om het effect van het medicijn op een desmoid tumor te bepalen. Tevens zullen bij alle patiënten ook specifieke mutaties worden bekeken die bij desmoid tumoren bekend zijn. Hierdoor kan er ook worden gekeken of het effect van het "AL102" middel nog wordt bepaald door de mutatie die een patiënt heeft.

Naar verwachting zal de studie in de komende 6 maanden van start gaan. Het valt nog niet te overzien per wanneer de resultaten van de studie beschikbaar zullen zijn. Dit zal in de loop van de tijd moeten gaan blijken.

Heeft u interesse in deelname aan deze studie? Bespreek dit met uw behandelend arts, deze kan nagaan of u aan de criteria voldoet en in welk centrum u terecht zou kunnen.

---

### **Internationale "zwangerschaps" study (pregnancy study)**

**Marianna Coppola (Italy, desmoid foundation italy) & dr. Chandrajit Raut (Dana Farber Insitute)**

---

Wereldwijd bestaan er veel vragen over het effect van een zwangerschap op de groei van een desmoid tumor. Verder zijn er ook veel andere fertilitieitsvragen omtrent desmoid tumoren waar tot nu toe weinig antwoorden op gegeven kunnen worden door de weinige onderzoeken hiernaar. Door deze terugkomende vragen tijdens de internationale vergaderingen werd duidelijk dat dit onderwerp op de onderzoeksagenda moest!

Zodoende, de grote internationale studie die van start is gegaan gaat ons hopelijk veel antwoorden geven.

In Italië is er eerder een kleinere studie gedaan naar zwangerschap bij patiënten met een desmoid tumor (2014). Dit leverde de volgende conclusies op:

- De kans dat een desmoid tumor gaat groeien tijdens de zwangerschap is groot, maar de zwangerschap kan veilig worden volbracht.
- Een desmoid tumor geeft geen verhoogd risico op zwangerschap-gerelateerde problemen.
- Een desmoid tumor is geen reden om niet zwanger te worden in de toekomst.

In mei 2021 is een nieuwe studie gestart waarin Italië, Frankrijk, de VS en Canada zullen samenwerken. Deze studie wordt "Pregnancy & Desmoid study" genoemd.

In deze studie worden de volgende patiënten uit bovenstaande landen gevolgd;

- Vrouwen die bekend zijn met een DT en zwanger worden.
- Vrouwen die tijdens hun zwangerschap een DT ontwikkelen.

In deze studie gaan ze het volgende onderzoeken;

- Het effect van zwangerschap op patiënten met een DT.
- Het effect van het hebben van een DT op de zwangerschap.

Naast deze studie wordt een "kwaliteit van Leven" onderzoek gestart, de *Ancillary study*.

Hieraan kunnen wereldwijd alle vrouwen in de vruchtbare leeftijd die bekend zijn met een DT deelnemen. Het doel is om een beter beeld te krijgen van het psychologische aspect (angst en emotionaliteit) als een vrouw de diagnose DT krijgt en graag kinderen wilt krijgen, of tijdens een zwangerschap een DT heeft ontwikkeld.

**Wil je deelnemen aan dit "Kwaliteit van leven" onderzoek dan kun je hier meer informatie vinden en je aanmelden; <https://www.desmoidfoundation.org/en/>**

Na de presentatie heeft Dr. Raut nog enkele vragen beantwoord.

1. Als een patiënte met een DT zwanger is, moet zij dan een keizersnede vermijden? *Hier is geen antwoord op te geven omdat er geen gegevens bekend zijn.*
2. Worden er tijdens een zwangerschap medicijnen gegeven om de groei van een DT te remmen?  
*Nee, medicijnen zijn niet op de foetus getest, dus er wordt gewacht tot na de geboorte.*
3. Is er bekend of borstvoeding geven na de geboorte de groei van een DT beïnvloed? *Nee, hiervoor is nog geen bewijs gevonden.*

---

## Klinische studies

**Dr. Rashmi Chugh (Univeristy Of Michigan)**

---

Wat is eigenlijk een Clinical Trial? Dat is een onderzoek waarin één of meerdere personen vrijwillig deelnemen aan één of meerdere behandelingen/medicijnen/placebo om het resultaat hiervan op de fysieke- of psychische gezondheid te meten en te evalueren.

Een Clinical Trial of onderzoek naar Desmoid tumoren is nog steeds heel moeilijk, waarom?

- Het gaat om een zeldzame ziekte, dus er zijn weinig patiënten
- Elke patiënt en elke situatie of ligging van de tumor is uniek
- Het is heel moeilijk om medewerking, interesse en geld te krijgen voor Desmoid onderzoek, waar moet dit vandaan komen?

- Farmaceutische bedrijven
- Beurzen voor onderzoekers
- Sponsoring door organisaties

Enkele jaren geleden werd er nog heel weinig onderzoek naar Desmoid tumoren gedaan. De afgelopen jaren wordt er steeds meer onderzoek gedaan, waardoor we ook steeds meer leren. De belangrijkste les die tot nu toe is geleerd: “wait and see” is de beste behandeling bij een desmoid tumor. Kortom, vooral niks doen en zo lang mogelijk afwachten.

Op dit moment zijn er wereldwijd 49 studies afgerond, 13 nieuwe studies zijn gestart en lopen nog. Hier worden verschillende zaken onderzocht, zoals behandelingen, medicijnen, kwaliteit van leven, maar ook het volgen van patiënten op lange termijn om het verloop van de ziekte en het resultaat van bepaalde behandelingen te leren kennen.

Hoe wordt een medisch onderzoek, een “Clinical Trial” opgezet;

- Zoek financiering voor het onderzoek
- Schrijf een plan. Hoe wordt het onderzoek opgezet, wie gaan deelnemen, hoelang gaat het duren en wat is het uiteindelijke doel van het onderzoek. (Dit plan kan 50 tot 300 pagina's omvatten)
- Toestemming krijgen en een team samenstellen dat samen dit onderzoek gaat doen
- Toezichhouders erbij betrekken die het studie Protocol, de financiën en de verschillende medische afdelingen vertegenwoordigen
- Onafhankelijke medische toetsingscommissie die toezicht houdt op de voorgestelde onderzoeksmethoden inschakelen
- Logistiek vastleggen van alle procedures

Pas als dit allemaal geregeld is, kan een studie starten. Dit proces duurt minimaal 6 maanden tot 12 maanden.

Daarna begint pas de zoektocht naar de “goede patiënt”, de patiënt die in aanmerking komt om mee te doen in de studie en voldoet aan alle criteria.

Waarom willen patiënten meedoen aan een studie?

- Kans op toegang tot een nieuwe behandeling of nieuw medicijn
- Goed toezicht op standaarddosering van een medicijn, frequente evaluatie en extra zorg tijdens onderzoek
- Bijdrage aan beter begrip van deze zeldzame ziekte

Wat is een overweging om niet deel te nemen aan een studie?

- De patiënt weet niet van tevoren (en soms ook tijdens de behandeling) welke behandeling hij krijgt, omdat er soms een placebo gegeven wordt. Het effect van de behandeling is dan niet altijd zeker.
- Goed toezicht tijdens de studie betekent ook dat het meer tijd kost en daardoor moeten mensen soms extra kosten maken voor extra controles.
- De patiënt is aan strakke (studie) regels gebonden, maar deze regels zijn niet voor elke patiënt even gemakkelijk uit te voeren.

*Bij elke studie is het mogelijk voor de patiënt tussentijds te stoppen als de studie niet meer in het voordeel van de patiënt is.*

---

## Compassionate use

Prof. Dr. Ravin Ratan (MD Anderson Cancer Centre Texas)

---

In principe schrijven artsen alleen medicijnen voor die alle fases van wetenschappelijk onderzoek doorlopen hebben, geregistreerd zijn en worden vergoed door de ziektekostenverzekering.

Specialisten wijken daarvan af als ze een patiënt vragen om deel te nemen aan een klinische studie (Clinical Trial) om na te gaan of een behandeling werkt en veilig is.

In specifieke gevallen stelt de specialist een behandeling voor terwijl het klinisch onderzoek of de registratieprocedure naar een medicijn nog loopt. Er bestaat een regeling waardoor patiënten die niet in aanmerking komen voor een klinische studie, maar mogelijk wel baat kunnen hebben bij een nieuwe behandeling, toch toegang krijgen tot deze behandeling. Het bedrijf dat deze nieuwe behandeling ontwikkelt, kan namelijk in afwachting van de officiële goedkeuring ervan, in samenspraak met de overheid beslissen de behandeling toch aan te bieden.

In het geval van een zeldzame ziekte zoals een desmoid tumor zijn er op dit moment slechts enkele medicijnen als behandeling officieel geregistreerd.

1. Compassionate use: er is sprake van compassionate use als het medicijn dat een patiënt krijgt nog niet officieel geregistreerd staat voor de specifieke diagnose (in dit geval desmoid tumor).
2. Medical Need: er is sprake van medical need als het medicijn wel geregistreerd is voor andere aandoeningen maar nog niet voor de specifieke diagnose of indicatie waarvoor het nu gegeven gaat worden.

Dankzij deze “Compassionate Use” en “Medical Need” programma’s kunnen desmoid tumor patiënten toegang krijgen tot nog niet geregistreerde of nog niet terugbetaalde behandelingen. Het is de behandelend specialist die rechtstreeks contact opneemt met de fabrikant om voor een bepaalde patiënt een specifiek geneesmiddel gratis te verkrijgen.

Heeft u hier vragen of? Stel deze dan bij uw behandelend arts. Veel medicijnen worden in Nederland ook voor desmoid tumoren vergoed.

## RESEARCH MEETING 24 SEPTEMBER

---

## Behandeling van extra-abdominale desmoid tumoren

Dr. Nishida, Japan (Nagoya University Graduate School of Medicine)

---

De behandeling van desmoid tumoren in Japan is erg divers omdat nog steeds niet overal de internationale richtlijn wordt aangehouden. Dit is een belangrijk doel van dr. Nishida. Hij heeft nu een onderzoek gedaan door middel van vragenlijsten om uit te zoeken wat de huidige behandelingen en diagnostische methoden zijn die worden gebruikt. Conclusies hieruit:

- De CTNNB1 mutatie wordt vaak niet bepaald bij patienten, terwijl dit wel in de richtlijn staat
- Steeds meer patienten worden gevolgd in de ‘wait and see’ procedure
- Het medicijn “tranilast” wordt veel in japan gebruikt en is ook een typisch aziatisch medicijn. Er is geen wetenschappelijk bewijs dat dit medicijn beter is dan de gelijksoortige celecoxib en sulindac.
- Er wordt vaker gebruik gemaakt van chemotherapie dan in andere landen
- Pazopanib is als behandeling niet beschikbaar voor desmoid tumoren in Japan
- Radiotherapie wordt veel gebruikt, ook dit is in andere landen veel minder

---

## DNA analyse van desmoid tumoren en specifieke behandeling

### Hyo Song Kim, Zuid-Korea (Yonsei University)

---

Tijdens deze presentatie werd er een studie besproken waar naar de verschillende mutaties bij desmoid tumoren is gekeken. Zoals al bekend is hebben de meeste patiënten met een desmoid tumor een mutatie in het CTNNB1 gen (70% van de bekeken patiënten) en maar een klein aantal (7%) had een mutatie van het APC gen.

Naast deze analyse is er een studie verricht met een muis-model om het effect van de combinatiebehandeling imatinib + vactosertib (TGF-inhibitor) te bekijken. De uitkomst van de studie is dat deze combinatiebehandeling een synergistisch effect zou hebben, terwijl monotherapie dit niet heeft. Interessant is, dat deze uitkomst alleen werd gevonden in desmoid tumoren maar niet in andere tumoren (sarcomen). Dit kan komen omdat desmoid tumoren specifiek een hoge TGF-beta expressie kennen en vactosertib een inhibitor is hiervoor.

Met deze uitkomst hebben ze besloten om dit effect ook te bekijken in patiënten. Hiervoor hebben ze de “VTamin trial” opgezet, een fase 2 studie met 27 patiënten die momenteel wordt gedaan. De resultaten hiervan zullen in de toekomst beschikbaar worden.

Eventuele voordelen van een TGF-beta medicijn zoals vactosertib is dat het weinig bijwerkingen kent omdat het geen cytotoxische werking heeft. Maar het nadeel is dat deze middelen alleen niet anti-proliferatief (groei remmend) werken.

Doel van de studie is dan ook om het effect van de combinatiebehandeling te bekijken, maar ook om erachter te komen hoe dit effect nou eigenlijk ontstaat. Kortom, hoe werkt dit?

---

## ALTITUDES trial: prognose van S45F mutatie in desmoid-type fibromatose

### Dr. Nicholas Penel, Frankrijk (Oscar Lambret Cancer Centre)

---

Zoals bekend is er bij de meeste desmoid tumoren (85%) sprake van een mutatie in het CTNNB1 gen, dit is de niet-erfelijke sporadische desmoid tumor. De overige 15% van de patiënten met een desmoid tumoren hebben een mutatie in een ander gen, namelijk het APC gen. Dit zijn dan ook patiënten met de genetische aandoening FAP.

Inmiddels weten wij dat er een drietal mutaties kan voorkomen in het CTNNB1 gen:

Het CTNNB1 gen kan een aantal verschillende mutaties bevatten:

- p.T41A
- p.S45F
- p.S45P

Bij alle onderzoeken die er zijn gedaan, zijn er nooit andere soort mutaties gevonden die specifiek zijn voor de desmoid tumor. Het ziet er dus naar uit dat het bij deze 3 mutaties blijft.

Interessante is dan om te weten wat het betekent om een dergelijke mutatie te hebben en wat de consequenties ervan zijn voor behandelopties en prognoses. Daar wordt nu veel aandacht aan gegeven.

De mutatie “S45F” staat al langer bekend als de mutatie met een slechte prognose. Het zou vaker voorkomen bij jonge patiënten en ook agressievere tumoren tot gevolg hebben. Wat we tot nu toe weten:

- Slechtere prognose wat betreft het ontwikkelen van een recidief: patiënten met een S45F mutatie hebben sneller een recidief dan patiënten met een andere mutatie
- Helaas zijn er nog geen data bekend over het wait-and-see (afwachtende beleid) bij patiënten met een S45F mutatie

- Een studie met imatinib (34 patiënten) liet een betere controle van de tumorgroei zien bij patiënten met een S45F mutatie
- Een studie met Methotrexaat & vinblastine (38 patiënten) liet zien dat patiënten minder snel progressie hadden van de tumor dan patiënten zonder een S45F mutatie
- Vinorelbine tabletten (90 patiënten) had zowel bij de S45F als de S45P mutatie een gunstig effect met een minder snelle progressie van de tumor.

ALTITUDES trial: studie in Frankrijk waarbij er tumormateriaal in de biobank werd verzameld en hierna geanalyseerd. Dit betekent dat er veel patiënten konden worden geïncludeerd in deze studie, namelijk 516 in totaal!

Bij al deze patiënten was er sprake van een “unifocale tumor” (op 1 plek) en waren ze behandeld met medicatie, operatie of het wait-and-see protocol. Uiteraard moest er ook tumormateriaal beschikbaar zijn voor de mutatie analyse. Het overgrote deel van de patiënten (bijna 80%) had inderdaad de bekende mutaties (T41A, S45F, S45P).

Uit de resultaten blijkt dat de soort mutatie geen voorspeller is voor de prognose. Betere voorspellers voor een prognose zijn de grootte van de tumor (>50mm) en de soort behandeling in de eerste lijn (wait-and-see, medicatie of operatie).

---

#### **Platform voor desmoid tumoren**

**Mushriq Al-Jazrawe, VS (Broad Institute of MIT & Harvard)**

---

Er wordt al een aantal jaar gewerkt aan den “dependency map” voor desmoid tumoren. Door middel van het ontwikkelen van verschillende cellijnen van de desmoid tumorcellen kunnen onderzoekers wereldwijd op celniveau onderzoek doen naar deze ziekte.

Zo zijn er inmiddels 2 cellijnen ontwikkeld:

- Desmoid tumorcellen met de T41A mutatie
- Desmoid tumorcellen met de S45F mutatie

Beide cellijnen kunnen worden gebruikt in CRISPR screening en voor medicijn screening.

Volgende stappen om het onderzoek met cellijnen te verbeteren: heterogeniteit van de tumoren kunnen bepalen door gebruik van verschillende technieken.

---

#### **Circulerend tumor DNA van desmoid tumoren**

**Ludmilla Thome Domingos Chinen, Brazilië (Pesquisadora hospital)**

---

De mutatie analyse bij desmoid tumoren wordt standaard gedaan op het tumor weefsel. Dit weefsel wordt verkregen door een biopsie of een operatie waarna de patholoog de analyses uitvoert.

Een nieuwere techniek is dezelfde soort analyse op bloed van de patient. Dit is minder invasief omdat er alleen eenmalig bloed geprikt te worden.

In het bloed komen alle soorten cellen waaronder ook tumorcellen. Uit deze cellen kunnen dezelfde mutaties worden bepaald.

Braziliaanse onderzoekers hebben dit succesvol weten te doen bij sarcoompatienten en proberen nu hetzelfde voor elkaar te krijgen bij desmoid patienten.

In totaal zijn er 18 patiënten geïncludeerd in deze studie waar inderdaad ook tumorcellen gevangen konden worden in het bloed. Nu zijn alleen nog het aantal cellen geanalyseerd, maar er zullen nog veel andere testen volgen.

De onderzoekers hopen antwoorden te kunnen geven op de volgende vragen:

- Is er interactie tussen de tumorcellen in het bloed en de primaire tumor (bijv. als groeifactor)

- Is er interactie tussen de tumorcellen en het immuunsysteem
  - Kunnen de tumorcellen in het bloed gebruikt worden voor monitoring van de ziekteprogressie?
- 

#### **Vooruitzicht naar onderzoeken in de toekomst:**

- Rol van het immuunsysteem en de tumor omgeving
- Rol van bloed analyse voor het opsporen van tumorcellen
- Beeldvorming; wat is de beste techniek en kan een protocol voor MRI worden opgesteld
- Transcriptomics, proteomics, radio/genomics
- Mechanisme van resistentie van de desmoid tumor voor behandelingen
- Wat is het effect van weefsel trauma bij een desmoid tumor

#### **Lopende studies:**

- Tegavivant trial: niet besproken op de DTRF, resultaten worden verwacht
- Nirgacestat trial (DEFI trial): resultaten van deze studie volgen eind 2021
- AL102 medicijn (RINGSIDE trial): zal in de komende maanden worden opgestart
- Pregnancy study: internationaal, loopt sinds mei 2021