

SPAEN 2019

*Athene, Griekenland
1-3 februari 2019*

Onderwerpen Desmoïd Track (2 februari)

- P. Hohenberger: introductie desmoïd tumor
- B. Kasper: richtlijn desmoïd tumor
- E. Palassini: chemotherapie desmoïd tumor
- C. Colombo: wait-and-see beleid
- M. Timbergen: quality of life
- J.E. Kurtz: cyroablatie in de CRYODESMO studie in Frankrijk

Introductie desmoïd (P. Hohenberger – Duitsland)

De eerste casus van een patient met een desmoïd tumor is beschreven in 1957. Vroegere literatuur had veel aandacht voor de oorzaak van het ontstaan van een desmoïd tumor. Trauma werd als belangrijkste veroorzaker beschouwd waarna er veel onderzoek is gedaan naar dit onderwerp.

Voorbeelden van trauma's voorafgaand aan het ontstaan van een desmoïd tumor:

- stomp trauma
- sport trauma en blessures
- medisch trauma
 - o na een keizersnede
 - o na verwijderen van verdachte moedervlek of melanoom
 - o na laparoscopische operaties
 - o na plaatsing van implantaten in bijv. borst of heup
- accupunctuur

Door prof Hohenberger werd benoemd dat ook keloid vorming (proliferatie van fibroblasten) vaker lijkt voor te komen bij patienten met een desmoïd tumor. Ook lijken keloid littekens gelijkenissen te hebben met desmoïd tumoren. Hier is weinig onderzoek naar gedaan, maar het is een interessante gewaarwording.

Status van de internationale richtlijn desmoïd tumor (B. Kasper – Duitsland)

Meerdere bijeenkomsten en vergaderingen liggen ten grondslag aan de totstandkoming van deze nieuwe richtlijn. Bijzonder hierbij is dat het in teamverband is geschreven waaraan meerdere landen hebben geparticipeerd. Ook waren er vanuit verschillende landen patiëntvertegenwoordigers aanwezig die sturing gaven aan de onderwerpen die in de richtlijn moeten worden vermeld.

De onderwerpen die in de richtlijn worden vertegenwoordigd zijn:

- pathologie en moleculaire diagnostiek
- indicaties voor actieve therapie
- beschikbare medische therapieën en hun indicaties
- evalueren van behandelingseffect
- pijn
- kwaliteit van leven
- fertiliteit & zwangerschap
- eindpunten, studie ontwerpen en evaluatie methoden zijn nodig bij onderzoek naar desmoïd tumoren

Onderwerpen die worden besproken in de richtlijn werden tijdens deze presentatie kort benoemd en samenvattend getoond:

- pathologie en moleculaire diagnostiek:
 - o diagnose moet worden gesteld door gespecialiseerd patholoog
 - o advies om mutatie diagnostiek in te zetten bij vaststellen van diagnose en monitoring van de ziekte
 - o CTNNB1 mutaties kunnen een syndromale oorzaak uitsluiten
- Active surveillance (wait-and-see) beleid:

- Voorkeur boven actieve behandelingen
- Betekenis: actieve monitoring van de patiënt met regelmatige beeldvorming
 - een MRI (of CT) binnen 1-2 maanden en herhaling in intervallen van 3-6 maanden
- actieve therapie indien: progressie van tumor of symptomen wordt gezien op 2 opeenvolgende controles (met beeldvorming)
 - *geen actieve therapie in het eerste jaar na diagnose*
- doel van active surveillance: voorkomen van behandelingen bij patiënten die spontane regressie zullen laten zien
- beschikbare therapieën: volgens het nieuwe algoritme (zie bijlage)
- FAP-desmoïd tumoren: behandeling door sarcoom specialist en gastro-intestinale speciliasten. Vaker agressief behandeld op basis van medische therapieën.
- Kinderen met desmoïd tumoren: er is geen bewijs dat kinderen anders behandeld dienen te worden. Dezelfde richtlijn zou moeten worden gevolgd.
- Beschikbare medische therapieën:
 - Sorafenib, pazopanib en methotrexaat/vinblastine enige therapieën met gerandomiseerde studies
 - Keuze in therapie moet de minst toxische behandeling worden gekozen en in toxiciteit worden opgevoerd
- Behandel effect evaluatie:
 - RECIST criteria niet ideaal te gebruiken voor desmoïd tumoren
 - Beeldvorming met MRI als voorkeur en alternatief een CT
 - PET-CT heeft geen plek in diagnostiek van desmoïd tumoren
 - Tumor DNA wordt momenteel onderzocht, nu nog geen tumormarker voor desmoïd tumoren gevonden
 - Kwaliteit van leven vragenlijsten moeten worden gebruikt bij desmoïd tumor patienten. Een specifieke desmoïd tumor vragenlijst wordt gemaakt.
- Kwaliteit van leven:
 - Pijn is een groot probleem bij desmoïd tumor patienten, hier moet nog veel onderzoek naar worden gedaan
 - Fysiotherapie, psychologische ondersteuning en sociale support moeten onderdeel zijn van het behandelplan voor desmoïd tumor patienten
- Fertiliteit: er bestaat geen contra-indicatie voor toekomstige zwangerschappen bij desmoïd tumor patienten. Wel moeten deze patienten worden geobserveerd tijdens zwangerschap door desmoïd specialist & gynaecoloog.

Publicatie van de richtlijn volgt.

Methotrexaat & vinca-alkaloïde chemotherapie bij desmoïd tumoren (sporadisch & FAP-gerelateerd) (E. Palassini: Italië)

Therapie bij sporadische desmoïd tumoren met MTX&vinca-alkaloïde chemo:

Gepubliceerd in 2017, the cancer journal, Palassini E.

- ❖ MTX + vincristine: 30 patienten
- ❖ MTX + vinblastine: 45 patienten
- ❖ Mediane duur van therapie: 13.9 maanden (3-28 mnd)
- ❖ Aantal cycli: 37.5 cycli (8-63)
- ❖ Aantal dagen tussen cycli: 11 dagen (7-22)
- ❖ Stoppen van therapie:
 - 5.5% (4 patiënten) had progressie van ziekte
 - 11% (8 patiënten) sprake van bijwerkingen
 - 41.5% aantal geplande cycli was bereikt
 - 32% therapie gedurende 1 jaar
- ❖ respons van therapie (volgens RECIST criteria):
 - progressie: 1 patient
 - stabiel: 38 patienten
 - partieel: 35 patienten
 - volledig: 1 patient
- ❖ Tijd tot respons: 6 maanden (2-24mnd)
- ❖ Stabiel na bereiken stabiele ziekte: 49 maanden (4 jaar)

- ❖ Progressie vrij na bereiken respons: 135 maanden (11 jaar)

FAP-gerelateerde desmoïd tumoren:

- 5-10% van de desmoïd tumoren
- vaak bij vrouwen rond 30 jaar
- intra-abdominale locatie in 45%
- vaker multifocale tumoren
- eerder systemische therapie gezien agressiviteit

Therapie bij FAP-gerelateerde desmoïd tumoren met MTX&vinca-alkaloïde chemo:

Gepresenteerd op ASCO 2018 (poster-presentatie)

- ❖ aantal patienten: 28 patienten
- ❖ multifocaal: 12 patienten
- ❖ mediane therapie duur: 11 maanden
- ❖ respons:
 - compleet: 1 patient
 - partieel: 17 patienten
 - stabiel: 10 patienten
- ❖ bij respons een progressie vrije overleving van 124 maanden (10 jaar)

Overig:

- vaak een late respons zichtbaar
- bij progressie van de ziekte na chemotherapie kon hetzelfde regimen nogmaals effectief blijken te zijn bij herintroduceren

Wait-and-see beleid (C. Colombo: Italië)

Chiara Colombo besprak een groot onderzoek naar de effectiviteit van wait-and-see beleid wat nu is geïntroduceerd in de nieuwste richtlijn. De studie die hiernaar is verricht betreft een prospectieve studie die in meerdere centra is uitgevoerd.

In totaal zijn er 108 patiënten geïnccludeerd in een wait-and-see beleid;

- locatie: 54% in de buikwand, 23% in de thorax, 16% extremiteiten, 4% hoofd/nek, 3% buikholte
- mutatie: 50% had een 41F mutatie tegenover 12% met een 45F mutatie.
- Na starten wait-and-see beleid:
 - 44 van 108 patienten met regressie van ziekte
 - 21 van deze patiente had initieel progressie
 - 8 van 108 patienten met complete remissie van ziekte
- patienten met een 45F mutatie hadden een slechtere respons
- langere follow-up is nodig voor verdere informatie

Kwaliteit van leven (M. Timbergen: Nederland)

Uitgebreid onderzoek naar desmoïd tumoren, waaronder het ontwikkelen van een vragenlijst voor patienten met een desmoïd tumor. Zo moet er meer inzicht komen in de problemen die specifiek bij desmoïd patienten ontstaan.

Huidige vragenlijsten voor kankerpatienten zijn niet van toepassing op desmoïd patienten. Dit bleek uit het aantal reacties dat M. Timbergen kreeg toen zij desmoïd patienten deze reguliere vragenlijsten niet invullen. Daarop besloot zij een eigen vragenlijst te ontwikkelen. De vragen die worden gesteld in de vragenlijst komen uit interviews met focusgroepen. In het Verenigd koninkrijk werd dit bij 27 patienten uitgevoerd, in Nederland bij 15 patienten.

Dezelfde vragenlijst werd ingevuld door specialisten op gebied van desmoïd. Interessant is dat zij hoger scoorde op de vragenlijst dan de patienten zelf.

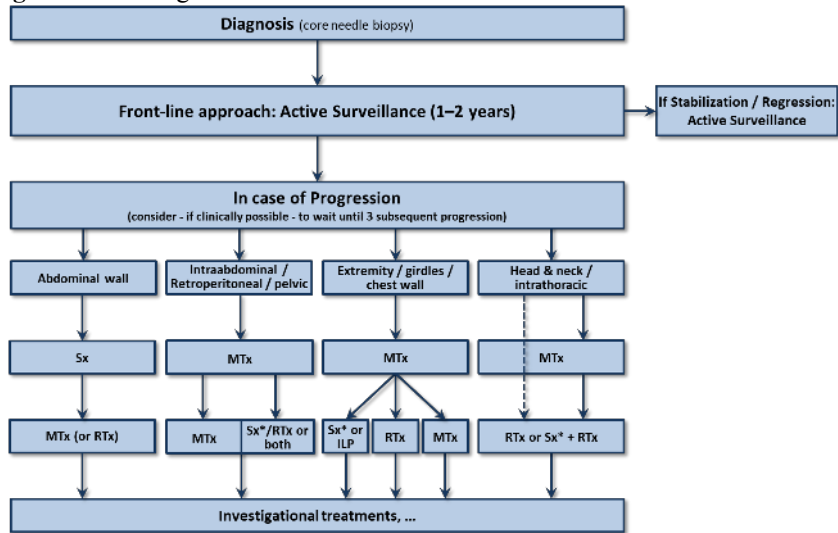
Meer informatie rondom de vragenlijst zal later volgen.

Cryoablatie bij desmoïd tumoren (J.E. Kurtz: Frankrijk)

In Frankrijk is een studie verricht naar het toepassen van cryoablatie bij desmoïd tumoren. Bij cryoablatie wordt koude gebruikt voor destructie van de tumorcellen. Dit gebeurt middels een ingreep waarbij er meerdere probes (een soort naalden) in de tumor worden ingebracht waarna er een ijsregio van -40 wordt gecreëerd. Door de computer wordt er berekend waar de probes precies moeten komen te staan. Het nadeel van deze therapie is dat de locatie van de tumor bepaalt of de therapie mogelijk is. Zenuwen die in de buurt van een tumor liggen kunnen bijvoorbeeld niet tegen een temperatuur lager dan -10.

De studie die is verricht wordt "CRYODESMO" genoemd. Van 2014-2017 werden 50 patiënten geïncludeerde in de CRYODESMO-01. Deze patiënten hadden tenminste 2 andere (medische) therapieën ondergaan en er was sprake van progressieve ziekte. *De resultaten van deze studie zullen komend jaar bekend worden gemaakt.* Komend jaar zal een fase 3 studie; "CRYODESMO-02" worden opgestart. Er wordt gestreefd naar het includeren van 150 patiënten (>12 jaar oud) die een extra-abdominale tumor hebben en geen eerdere behandelingen hebben gehad. *Verdere eisen omtrent de inclusie van deze studie worden later bekend gemaakt.*

Bijlage: behandel-algoritme 2019



Abbreviations: Sx: Surgery; Sx*: Surgery is an option if morbidity is limited; MTx: Medical treatment; RTx: Radiotherapy; ILP: Isolated limb perfusion.