

## SPAEN – ESMO 2020

De jaarlijkse 2-daagse SPAEN bijeenkomst ging dit jaar door in Milaan (31/01 - 2/02). SPAEN staat voor Sarcoma Patients Euronet en is een overkoepelende organisatie voor sarcoma patiëntenorganisaties wereldwijd. Tijdens deze vergadering kunnen patiëntenvertegenwoordigers en sarcoma experts hun ervaringen delen. Aansluitend aan de SPAEN vergadering werd het medisch congres ESMO sarcomen georganiseerd. Hieronder een overzicht van de verschillende presentaties die gegeven werden over Desmoïd tumoren.

### SPAEN

#### *“Understanding the biology of Desmoids”*

Tijdens deze sessie werd er uitgelegd hoe Desmoïd tumoren ontstaan en welke microscopische kenmerken een Desmoïd tumor heeft. In de WHO classificatie behoort Desmoïd tot de groep van intermediaire-lokaal agressieve tumoren. Een Desmoïd tumor kan niet uitzaaien en behoort daarom niet tot de groep van kwaadaardige (maligne tumoren). Wel kunnen ze lokaal agressief groeien en zo tot complicaties lijden met belangrijke effecten op de levenskwaliteit. Wanneer men een Desmoïd tumor onder de microscoop bekijkt, dan ziet men een stapeling van een bepaald eiwit, beta-catenine, in de celkern. Door de aanwezigheid van een bepaalde mutatie (een verandering in het DNA) in de tumorcellen wordt dit eiwit niet afgebroken en gaat het opstapelen. Deze mutatie zit bij de meeste patiënten ofwel in het CTNNB1 gen of bij sommige patiënten in het APC gen. Opstapeling van dit eiwit leidt dan vervolgens tot activatie van genen die de celdeling bevorderen waardoor er een ongecontroleerde celdeling ontstaat.

De aanwezigheid van een mutatie kan worden nagegaan door DNA uit de tumorcellen te extraheren en met ingewikkelde technieken de DNA sequenties te bepalen. Sommige patiënten hebben een erfelijke variant van Desmoïd tumoren waarbij er een mutatie is in het APC gen. Deze afwijking is in alle cellen van het lichaam aanwezig, dus niet alleen in de tumorcellen. Bijgevolg kan men de aanwezigheid van deze mutatie ook nagaan via testen op het bloed. Bij patiënten waarbij er geen CTNNB1 mutatie wordt gevonden, moet er gedacht worden aan FAP, familiale darmkanker, een erfelijke aandoening met een mutatie in het APC gen, die in bepaalde gevallen gepaard kan gaan met vorming van Desmoïd tumoren. Men kan FAP aansluiten door het uitvoeren van een colonoscopie en genetisch onderzoek.

Vaak wordt gezien dat de tumor na een tijd spontaan stopt met groeien. Hoe dit precies komt is nog niet geweten. Een verband met de onderliggende mutatie is niet aangetoond.

In sommige studies wordt er gezegd dat er een verband is tussen het type van de mutatie en het gedrag van de tumor (agressiviteit). Volgens onderzoeken zou de S45F mutatie een indicator kunnen zijn voor een verhoogd risico op herval.

### *“Therapy and side effect management”*

In deze presentatie werd er meer uitleg gegeven over therapietrouw en hoe omgaan met bijwerkingen.

Therapietrouw wordt beïnvloed door veel factoren, o.a. de patiënt, de arts en het medicijn zelf. De interactie tussen arts en patiënt kan op verschillende manieren helpen bij het bevorderen van de therapietrouw:

- Er moet duidelijk worden aangegeven welke bijwerkingen de patiënt kan verwachten en hoe dit zal worden opgevolgd (vb. raadpleging op korte termijn).
- Individualisering van de dosis medicatie indien mogelijk, zodat bijwerkingen tolereerbaar blijven.
- Actieve bevraging van bijwerkingen door de arts. Patiënten melden immers niet altijd hun bijwerkingen, bijvoorbeeld uit angst voor stopzetting van de therapie.
- Tonen van begrip voor de bijwerkingen die de patiënt ervaart.
- De patiënt moet duidelijke uitleg krijgen over de indicatie van de therapie. Bijvoorbeeld: aanvullende behandeling voor preventie van recidief versus primaire behandeling.

### **ESMO**

#### *“Is there room for surgery”*

De indicaties voor heekunde bij Desmoïd tumoren zijn doorheen de tijd sterk veranderd. Op heden behoort heekunde niet meer tot de eerstelijnsbehandeling. Uit een studie waarbij patiënten als eerstelijnsbehandeling een conservatieve behandeling kregen (geen heekunde of radiotherapie) bleek dat bij 50% een operatie vermeden kon worden. Dit blijkt ook uit de resultaten van de fase 3 studie met sorafenib. 20% van de patiënten in de placebogroep vertoonde namelijk spontane verkleining van de tumor.

Enkel in specifieke gevallen is er toch een indicatie om als eerste behandeling te kiezen voor een operatie i.p.v. een afwachtend beleid. Dit geldt bij patiënten die een acute complicatie doen zoals een darmperforatie of als er door tumorgroei onvoldoende bloed naar bepaalde organen/lichaamsdelen kan gaan. Belangrijk hierbij is dat men niet moet streven naar een volledige resectie van de tumor. Ook cosmetische redenen kunnen een indicatie zijn voor heekunde. In sommige gevallen is een biopsie niet mogelijk o.w.v. de locatie van de tumor. In deze gevallen is heekunde de enige mogelijkheid om de aanwezigheid van een Desmoïd tumor te bevestigen. Een tumor die dichtbij kritische structuren groeit en hierdoor bij minimale groei tot fatale gevolgen kan leiden is ook een indicatie voor heekunde. De grootte van de tumor op zich is zeker geen reden om te opereren. Groei van een Desmoïd tumor tijdens de zwangerschap behoort evenmin tot de indicaties. Een onderzoek toonde tumorgroei bij 57% van de patiënten tijdens de zwangerschap. Na de zwangerschap zag men bij het merendeel terug een afname van de tumor.

Indien er na initiële instelling van een afwachtend beleid toch verdere tumorprogressie optreedt, dan is in de meeste gevallen medicamenteuze behandeling aangewezen. De uitzondering hierop zijn Desmoïd tumoren van de buikwand.

### *“Is there room for radiation therapy today”*

Deze presentatie werd gegeven door de Nederlandse radiotherapeut Rick Haas. De rol voor radiotherapie bij Desmoïd tumoren, wordt net zoals heelkunde kleiner en kleiner. In goed geselecteerde gevallen kan radiotherapie wel nog worden toegepast. Eén studie over radiotherapie bij Desmoïd tumoren toonde een lokale controle van 71% op 5 jaar na de behandeling. Analyse van de verschillende subgroepen toonde wel slechtere resultaten bij patiënten jonger dan 30 jaar. Hieruit concludeert men dat radiotherapie de lokale controle kan bevorderen en bepaalde gevallen wel gebruikt kan worden, mits multidisciplinair overleg. Uit een studie uitgevoerd bij patiënten met een inoperabele Desmoïd tumor t.h.v. het hoofd-en halsgebied blijkt dat de eerste respons pas tussen de 6-20 maanden werd gezien (mediane tijd tot respons 12 maanden).

Desmoïd patiënten zijn vaak jonge patiënten met nog een lange levensverwachting. Men moet daarom bedacht zijn op de lange termijn neveneffecten van Desmoïd tumoren. Een Desmoïd tumor is niet kwaadaardig, maar bestraling kan wel kanker induceren in het bestraalde gebied. Er zijn geen data beschikbaar over het ontstaan van radiotherapie geïnduceerde kanker bij Desmoïd patiënten. Uit een studie bij borstkankerpatiënten die bestralingen kregen blijkt wel dat dit mogelijk is (life time risk 0.1-0.3%).

### *“Challenges in exploiting and assessing medical therapy for Desmoid tumors”*

#### **Antihormonale behandeling en ontstekingsremmers**

Er zijn enkele case reports en enkele kleine studies beschikbaar over het gebruik van antihormonale behandeling. De respons rates die gerapporteerd worden variëren sterk en gaan tot 50%. Een deel van de responsen wordt waarschijnlijk ook veroorzaakt door spontane regressie, eerder dan door de behandeling op zich. Er is dus geen sterke wetenschappelijke onderbouwing voor dit type behandeling. Wel wordt het in de praktijk nog frequent gebruikt, voornamelijk omwille van de eerder beperkte bijwerkingen en de verkrijgbaarheid van de medicatie. Deze behandeling zou gebruikt kunnen worden voor progressieve niet-operabele Desmoïd tumoren met geen of milde symptomen.

Eén prospectieve studie test het gebruik van de ontstekingsremmer Sulindac samen met Tamoxifen (antihormonale therapie). De respons rate die hierbij werd gezien was eigenlijk hetzelfde als deze van de placebo-arm in de sorafenib fase 3 studie.

#### **Chemotherapie**

Chemotherapie is geïndiceerd bij niet-reseceerbare snel groeiende tumoren of levensbedreigende Desmoïd tumoren.

Chemotherapie schema's die gebruikt worden bij Desmoïd zijn:

- Methotrexaat + vinblastine
- Methotrexaat gecombineerd met vinorelbine of vinorelbine alleen
- Anthracyclines (vb doxorubicine)
- Gepegyleerd doxorubicine (Caelix)

Bij kinderen gaat de voorkeur uit naar de combinatie van methotrexaat en vinblastine. In de besproken studie stopte de tumor met groeien bij 1/3<sup>e</sup> van de patiënten.

Tot op heden zijn er geen gerandomiseerde studies over het gebruik van chemotherapie.

Uit een retrospectieve (terugkijkende) studie van de Franse sarcoma groep blijkt dat de beste respons wordt gezien bij anthracyclines. Er wordt daarom aanbevolen om met (gepegyleerd) doxorubicine te starten indien chemotherapie genoodzaakt is.

### **Target therapie**

Imatinib is de eerste vorm van target therapie die getest werd bij Desmoïd tumoren. In de studies werden dosissen tussen de 400 en 800 mg gebruikt, maar de respons rates waren eerder laag (11-16%).

Ongeveer een jaar geleden werden de resultaten gepubliceerd van de fase 3 studie met Sorafenib. Progressievrije overleving 1 jaar na start van het onderzoek was 89% voor de patiënten die met Sorafenib werden behandeld. In de placebogroep was dit 46%. Dit middel is echter niet in ieder land verkrijgbaar o.w.v. terugbetalingsredenen.

Een studie waarbij target therapie met pazopanib werd vergeleken met chemotherapie (methotrexaat + vinblastine) toonde een stabilisatie van de tumorgroei bij 84% van de patiënten die pazopanib kregen. Bij de chemotherapie-groep was dit 4%.

Een fase 3 studie met de gamma-secretase remmer Nirogacestat is ondertussen lopende in meerdere landen, waaronder ook in Nederland. De resultaten van de fase 2 studie waren alvast veelbelovend.

Het probleem bij deze vorm van therapie blijft de terugbetaling. Veel van deze medicijnen zijn immers niet geregistreerd als behandeling van Desmoïd tumoren.