



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Improving diagnosis and treatment of gastrointestinal stromal tumor (GIST) patients: Results from the Dutch GIST Registry

Farag-Kal, S.

Citation

Farag-Kal, S. (2020, September 16). *Improving diagnosis and treatment of gastrointestinal stromal tumor (GIST) patients: Results from the Dutch GIST Registry*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/136757>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/136757>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/136757> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Farag-Kal, S.

Title: Improving diagnosis and treatment of gastrointestinal stromal tumor (GIST) patients: Results from the Dutch GIST Registry

Issue Date: 2020-09-16

Samenvatting

Gastrointestinale stromaceltumor (GIST) is een zeldzame mesenchymale tumor die voorkomt in het gastrointestinale stelsel. Sinds de introductie van imatinib in 2002, een tyrosine kinase remmer (TKI) die bindt aan Bcr-Abl, KIT en PDGFR receptoren, is de behandeling van gevorderde GIST spectaculair verbeterd. In het licht van deze snelle evolutie in het veld, is meer inzicht nodig in de huidige behandelstrategieën en follow-up van de patiënten met GIST. Dit proefschrift focust zich op behandelstrategieën en follow-up van GIST patiënten in de dagelijkse klinische praktijk, gebruikmakend van een grote en uitgebreide multicenter database.

In Hoofdstuk 2 wordt de behandeling van verschillende subtypen van GIST tegen het licht gehouden. De een na hoogste incidentie van GIST bevindt zich in de leeftijdscategorie van patiënten van 75 jaar en ouder. In paragraaf 2.1 hebben we gevonden dat los van performance status en comorbiditeit, juist deze groep patiënten minder vaak geopereerd worden en minder vaak adjuvant behandeld worden. Tegelijkertijd hebben we aanwijzingen gevonden waaruit blijkt dat zowel chirurgie als systemische therapie in deze groep een veilige en effectieve behandeling zijn. Een objectievere evaluatie van comorbiditeit, bijvoorbeeld gebruikmakend van de CCI, zou beslissingen rondom de behandeling van oudere patiënten met GIST kunnen verbeteren.

In paragraaf 2.2 hebben we de meest voorkomende *PDGFRA* mutatie, de D842V substitutie in exon 18, bestudeerd. Eerdere in vivo en in vitro studies hebben laten zien dat GISTen deze mutatie primair resistent zijn voor imatinib behandeling. Anderzijds, andere *PDGFRA* exon 18 gemuteerde patiënten lijken wel goed te reageren op imatinib. Het is daarom van belang om in een vroeg stadium aan tonen van welke soort *PDGFRA* exon 18 mutatie er sprake is. In onze populatie laten we desondanks zien dat een klein deel van de *PDGFRA* exon 18 gemuteerde GISTen met een D842V mutatie wel degelijk respons laten zien. Daarom zou in onze optiek imatinib behandeling, ook in deze groep, niet bij voorbaat al uitgesloten moeten zijn. Op dit moment zijn er namelijk geen andere alternatieven in de behandeling van GIST patiënten met deze mutatie in een vergevorderd stadium. Derhalve zou imatinib behandeling in deze groep gestart kunnen worden, waarbij er frequente respons evaluaties plaats zouden moeten vinden.

In de laatste paragraaf van dit hoofdstuk, paragraaf 2.3, worden de effecten imatinib beschreven in een familie met kiemcel *KIT* mutatie. Niet alleen op de GIST, maar ook op de hyperpigmentatie, bleek imatinib een langdurig positief effect te hebben. Imatinib zou daarom in deze groep patiënten te allen tijde overwogen moeten worden.

In Hoofdstuk 3 hebben we imatinib geïnduceerde hematologische toxiciteit bestudeerd. Tot op heden is het onduidelijk welke patiënten risico lopen op zo een toxiciteit. Een laag granulocyten getal en laag hemoglobine concentratie voor de start van imatinib behandeling potentiële risico factoren. In paragraaf 3.1 beschrijven we het voorkomen en de behandeling van imatinib geïnduceerde agranulocytose. In onze casus ontstond

de neutropenie ongeveer een maand na start van de behandeling van imatinib. In dat geval is staken van de imatinib behandeling van levensbelang om erger te voorkomen. In alle beschreven patiënten was er binnen een aantal dagen na staken van imatinib al sprake van herstel van het granulocyten getal. Bovendien was herintroductie van imatinib in alle gevallen succesvol. Daarom raden wij aan dat herintroductie van imatinib niet alleen effectief is voor behandeling van gevorderde GIST, maar ook veilig is na volledige verbetering van de granulocyten getal.

In internationale richtlijnen wordt vroege respons evaluatie middels FDG-PET geadviseerd in patiënten die behandeld worden in neo-adjuvante opzet. Het idee is om zo een mogelijke vertraging van chirurgie te voorkomen. Er is echter tot op heden geen eerdere studie gedaan naar de invloed van FDG-PET op behandelstrategieën in GIST patiënten. In paragraaf 4.1 laten we zien dat in de helft van de neo-adjuvant behandelde patiënten met een mutatie anders dan *KIT* exon 11 FDG-PET invloed heeft gehad op de behandeling. Daarom adviseren wij in deze curatief in opzet behandelde groep patiënten vroege respons evaluatie middels FDG-PET. Aan de andere kant beschrijven we in paragraaf 4.2 juist dat in patiënten behandeld palliatief in opzet een vroege respons evaluatie juist niet zinvol is. Voornamelijk later in de behandeling leidt in geval van een specifieke indicatie het verrichten van een PET scan in meer dan de helft van de gevallen tot verandering van beleid.

Verschillende studies hebben een correlatie gevonden tussen hogere imatinib plasma spiegels en een verbetering in respons op de behandeling van GIST en CML. In hoofdstuk 5 hebben we echter gevonden dat een groot deel van de onderzochte patiënten een lagere expositie van imatinib hadden. Dit suggereert dat in de huidige praktijk patiënten een groter risico lopen op onderbehandeling, waarbij er zelfs sprake zou kunnen zijn op een slechter behandelresultaat.

Concluderend, GIST is een zeldzame ziekte en hoewel de behandeling spectaculair is verbeterd, is in veel subgroepen meer onderzoek nodig. Gezien de zeldzaamheid van deze tumor, is een multicenter samenwerking onmisbaar voor het verkrijgen van representatieve data in een voldoende aantal patiënten. De Nederlandse GIST registratie is een goed voorbeeld van een succesvolle multicenter samenwerking die heeft geresulteerd in een groter aantal onderzoeken naar GIST die leiden tot verbetering van levensverwachting en kwaliteit van leven in de huidige en toekomstige patiënten met GIST.