



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## **Retrospective studies in mesenchymal tumours: clinical implications for the future**

Verschoor, A.J.

### **Citation**

Verschoor, A. J. (2021, April 8). *Retrospective studies in mesenchymal tumours: clinical implications for the future*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3158800>

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/1887/3158800>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <https://hdl.handle.net/1887/3158800> holds various files of this Leiden University dissertation.

**Author:** Verschoor, A.J.

**Title:** Retrospective studies in mesenchymal tumours: clinical implications for the future

**Issue Date:** 2021-04-08

## Nederlandse samenvatting

Dit proefschrift omvat verschillende studies in mesenchymale tumoren. Omdat mesenchymale tumoren zeldzaam zijn, is het essentieel om alle beschikbare data te gebruiken voor een snelle vooruitgang in het wetenschappelijk onderzoek zonder dat grote patiëntengroepen noodzakelijk zijn. De resultaten van deze retrospectieve studies dragen bij aan het verbeteren van het ontwerp van toekomstige studies en aan verbeteringen in de dagelijkse patiëntenzorg.

### Weke delen tumoren

#### *Desmoïd-type fibromatose*

**Hoofdstuk 2** bestudeert de niet-chirurgische behandeling van desmoïd-type fibromatose, een ziekte met een sterk variabel natuurlijk beloop. Met behulp van pathologie verslagen uit PALGA, de Nederlandse landelijke pathologie registratie database, toont deze studie aan dat het gebruik van niet-chirurgische behandeling toegenomen is van 0,6% van de patiënten in 1993 naar 12,8% in 2013. Chirurgie blijft tot op heden de primaire behandeling in de meeste patiënten. De studie laat verder zien dat patiënten die actief vervolgd worden zonder dat ze een behandeling ondergaan, of na behandeling met radiotherapie of systemische behandelingen, een goede prognose hebben. Ondanks dat de resultaten met enig voorbehoud geïnterpreteerd moeten worden, vanwege de zeldzaamheid van niet-chirurgische behandelingen en door het variabele natuurlijke gedrag van deze ziekte, geven de resultaten een basis om verder onderzoek te doen naar niet-chirurgische strategieën.

**Hoofdstuk 3** richt zich op een potentiële bijwerking van radiotherapie als één van de behandelingsmogelijkheden voor desmoïd-type fibromatose. Bestraling heeft een kans op ziektecontrole van ongeveer 80% bij een gemiddelde stralingsdosis van 56 Gy. Het onderzoek beschrijft zes unieke casus van stralingsgeïnduceerde sarcomen uit vier verschillende tertiaire verwijzingsziekenhuizen voor sarcomen. Dit geeft aan dat deze stralingsgeïnduceerde tumoren uiterst zeldzaam zijn. De studie onderzoekt of deze stralingsgeïnduceerde sarcomen zijn ontstaan als nieuwe primaire tumoren of dat deze sarcomen zijn ontstaan uit de bestraalde desmoïd-type fibromatosen. Het blijkt dat sarcomen die ontstaan na bestraling van desmoïd-type fibromatose zowel kunnen ontstaan als nieuwe primaire tumoren (sarcomen die geen CTNNB1 mutatie bevatten, welke wel aanwezig is in de desmoïd-type fibromatose) of als maligne transformatie vanuit de desmoïd-type fibromatose (met behoud van de CTNNB1 mutatie). Een associatie tussen de specifieke CTNNB1 mutatie in de desmoïd-type fibromatose en een hoger risico van een stralingsgeïnduceerd sarcoom wordt niet gevonden.

### ***Gastro-intestinale stromaceltumor***

In **hoofdstuk 4 en 5** worden gastro-intestinale stromaceltumoren (GIST) bestudeerd, de meest frequent voorkomende mesenchymale tumor in het maagdarmkanaal. Deze zeldzame tumor heeft een relatief goede prognose door de behandeling met tyrosine kinase remmers, te weten imatinib, sunitinib en regorafenib. De ontdekking van KIT en vervolgens DOG-1 als immunohistochemische markers voor GIST maakte het voor pathologen makkelijker om GIST als aparte entiteit te onderscheiden van andere sarcomen en zodoende kan het nu als aparte entiteit bestudeerd worden in geneesmiddelenonderzoek. De introductie van imatinib maakte het nog belangrijker om de diagnose GIST correct te stellen, vanwege de sterk verbeterde prognose door imatinib. In 2005 werd een studie gepubliceerd naar het voorkomen, de incidentie, van GIST die gebaseerd was op de gehele Nederlandse bevolking. De studie rapporteerde een incidentie van 12,7 patiënten per miljoen inwoners per jaar. Omdat deze incidentiecijfers van belang zijn voor zowel gezondheidszorgplanning als ontwerp van toekomstige studies, wordt in **hoofdstuk 4** de verdere ontwikkeling van de gerapporteerde incidentie van GIST tussen 2003 en 2012 bestudeerd. De incidentie is in deze periode toegenomen van 12,2 naar 17,7 patiënten per miljoen inwoners per jaar. Waarschijnlijk is dit het gevolg van verbeteringen in diagnostische procedures en een toegenomen bewustzijn en daardoor betere herkenning van de ziekte. Alhoewel een daadwerkelijke toename in de incidentie ook een rol zou kunnen spelen, zijn hiervoor tot op heden geen oorzaken aan te wijzen. In dit onderzoek wordt tevens het gebruik van de huidige ESMO (European Society for Medical Oncology) richtlijn in de Nederlandse praktijk geëvalueerd, waarbij blijkt dat slechts voor een minderheid van de patiënten een revisie van de pathologie in een referentiecentrum verricht wordt en hetzelfde geldt voor het bepalen van de in GIST aanwezige mutatie. Dit wordt wel vaker gedaan indien sprake is van een GIST met een hoog risico op metastasen (uitzaaiingen). Gezien het belang van een correcte diagnose voor een goede prognose is het belangrijk om deze richtlijn te hanteren.

**Hoofdstuk 5** beschrijft onze ervaring met imatinib geïnduceerde agranulocytose in patiënten met gemetastaseerd GIST. Over het algemeen heeft imatinib slechts milde bijwerkingen en wordt het goed verdragen. Neutropenie is een zeldzame bijwerking van imatinib. Het is echter voor de prognose van GIST patiënten van belang om imatinib, indien mogelijk, veilig te continueren, omdat dit het meest effectieve geneesmiddel is. In drie Nederlandse GIST verwijscentra werden vier patiënten gevonden met een door imatinib geïnduceerde neutropenie. Deze vier patiënten lieten een volledig herstel zien na het staken van de imatinib. In de studie worden een aantal mogelijke behandelopties besproken ter preventie van een recidief van de neutropenie, zoals dosisreductie, gelijktijdige behandeling met prednison en/of granulocyt kolonie stimulerende factoren. We introduceren een mogelijk behandelingsschema voor patiënten met een imatinib geïnduceerde agranulocytose.

### ***Wekedelen sarcomen***

De **hoofdstukken 6, 7, 8 en 9** presenteren de uitkomsten van studies in wekedelen sarcomen. Wekedelen sarcomen zijn tumoren uitgaande van het steun en bindweefsel, zoals spieren, vetweefsel en zenuwen. **Hoofdstukken 6 en 7** beschrijven de resultaten van twee retrospectieve studies op basis van gegevens uit de database van de EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer). **Hoofdstuk 6** rapporteert de verschillen in overleving tussen patiënten met lokaal gevorderde ziekte, patiënten met op afstand gemetastaseerde ziekte en patiënten die zowel lokale ziekte als afstandsmetastasen hebben. **Hoofdstuk 7** beschrijft vervolgens de overleving van patiënten na behandeling met doxorubicine monotherapie als eerstelijns behandeling voor patiënten met wekedelen sarcoom en geeft resultaten van de algehele overleving en progressievrije overleving in patiënten die tenminste 6 kuren doxorubicine volmaken.

Door de zeldzaamheid van wekedelen sarcomen worden ze vaak als één grote groep bestudeerd, ondanks verschillen in prognose op basis van histologisch subtype en andere prognostische factoren. **Hoofdstuk 6** laat belangrijke verschillen in algehele overleving, progressievrije overleving en response percentages zien tussen patiënten met lokaal gevorderde ziekte, patiënten met enkel afstandsmetastasen en patiënten met zowel lokale ziekte als afstandsmetastasen. Prognostische factoren, zoals tijd sinds primaire diagnose, lokalisatie van de primaire tumor, histologisch subtype en conditie (WHO performance status) hebben een verschillend effect in deze drie subgroepen. Deze resultaten moeten gevalideerd worden in een prospectieve studie.

Ten einde de prognose van patiënten met wekedelen sarcomen te verbeteren worden nieuwe behandelstrategieën bestudeerd, zoals onderhoudsbehandeling na eerstelijns behandeling met doxorubicine. **Hoofdstuk 7** beschrijft de algehele overleving en progressievrije overleving voor patiënten na behandeling met 6 kuren doxorubicine zonder progressie onder behandeling. Deze resultaten zijn nodig voor het ontwerp van studies naar onderhoudsbehandelingen. De studie laat zien dat slechts ongeveer 36,6% van alle patiënten die behandeld zijn met eerstelijns doxorubicine therapie in aanmerking komen voor een onderhoudsbehandeling. De progressievrije overleving van 8,7 maanden en de algehele overleving van 20,1 maanden na randomisatie zijn beduidend langer dan de overlevingscijfers die over het algemeen gerapporteerd worden, maar dit is het gevolg van de selectie op patiënten die goed reageerden op de therapie. Met deze verlenging van de algehele overleving en progressievrije overleving moet rekening gehouden worden bij het ontwerp van studies naar onderhoudsbehandelingen.

Eén van de nieuwe geneesmiddelen in de behandeling van wekedelen sarcoom is pazopanib, een tyrosine kinase remmer, met een aangetoonde verbetering van de progressievrije overleving van 3 maanden vergeleken met placebo. De **hoofdstukken**

**8 en 9** rapporteren bijwerkingen van pazopanib, te weten leverchemieafwijkingen en pneumothorax (een klaplong). Levertoxiciteit is één van de belangrijkste bijwerkingen die leiden tot het staken van behandeling. **Hoofdstuk 8** beschrijft een patiënt met een sarcoom van de baarmoeder (endometriaal stromacel sarcoom) en leverfunctietest afwijkingen. In deze patiënt werd de dosis pazopanib geleidelijk aan afgebouwd naar 200mg elke tweede dag (standaarddosis 800 mg/dag). Deze dosis liet nog steeds effectiviteit zien met een behandelingsduur van in totaal 9 maanden. Dit hoofdstuk suggereert dat een verdere dosisreductie, lager dan de geadviseerde minimumdosis van 400 mg, veilig en effectief kan zijn in patiënten met levertoxiciteit. Daarnaast rapporteert deze studie een opmerkelijk lange progressievrije overleving van een patiënt met een endometriaal stromacel sarcoom, die behandeld werd met pazopanib.

**Hoofdstuk 9** bestudeert de pneumothorax als bijwerking van behandeling met pazopanib. Het beschrijft het ontstaan van een spontane pneumothorax in zes patiënten, die behandeld werden met pazopanib voor een wekedelen sarcoom. Op basis van dit onderzoek wordt ingeschat dat deze bijwerking voorkomt bij ongeveer 14% van de patiënten in ons centrum. De literatuur suggereert dat dit een sarcoom specifieke bijwerkingen is, aangezien het niet in andere tumortypen beschreven is. In alle beschreven patiënten waren pleurale of subpleurale metastasen aanwezig en sommigen hiervan toonden necrose. Necrose in deze pleurale of subpleurale metastasen kan een verklaring zijn voor het ontwikkelen van de pneumothorax. De behandeling van de pneumothorax was vaak gecompliceerd, waarschijnlijk doordat pazopanib VEGFR 1, 2 en 3 (Vasculair Endotheliaal GroeiFactor Receptor) remt.

De uitkomsten van de **hoofdstukken 8 en 9** zijn belangrijk, omdat deze hoofdstukken nieuwe bijwerkingen beschrijven of nieuwe behandelingen voor bekende bijwerkingen geven.

## **Bottumoren**

Het laatste deel richt zich op twee zeldzame bottumoren: reusceltumor van het bot en osteosarcoom.

### ***Reusceltumoren van het bot***

De reusceltumor van het bot is een lokaal agressieve tumor, die zorgt voor veel morbiditeit, ziekteelast. Denosumab, een monoklonaal antilichaam tegen RANKL (receptor voor nucleair factor Kappa-B ligand), is recent geïntroduceerd als behandeling voor deze ziekte. Tot op heden is de incidentie van deze reusceltumoren van het bot niet exact bekend. **Hoofdstuk 10** beschrijft de resultaten van een studie naar de incidentie van reusceltumoren van het bot in Nederland, gebaseerd op data uit de Nederlandse landelijke pathologie database, PALGA. De incidentie wordt geschat op 1,7 patiënten per miljoen inwoners. De mediane leeftijd van patiënten was 35 jaar, spreiding 9-77 jaar, en de tumoren waren het vaakst gelokaliseerd in het femur (35%) en de tibia (18%). De

incidentie van een lokaal recidief was 0,40 per miljoen patiënten per jaar. De incidentie die wij rapporteren is hoger dan de eerder gerapporteerde incidentie in de literatuur, waarschijnlijk door het gebruik van PALGA, dat alle pathologie verslagen in Nederland bevat. De resultaten van deze studie helpen bij het plannen van toekomstig onderzoek en bij het plannen van dagelijkse patiëntenzorg voor deze patiëntengroep.

### **Osteosarcoom**

Alhoewel het osteosarcoom de meest voorkomende kwaadaardige bontumor is, is het nog steeds erg zeldzaam. De primaire behandeling met chemotherapie met doxorubicine en cisplatina met of zonder methotrexaat is duidelijk vastgesteld, maar vervolgbehandelingen zijn dat niet. Verschillende combinaties worden voor deze situatie gebruikt in de wereld. In het Leids Universitair Medisch Centrum wordt ifosfamide momenteel als optie gebruikt in de tweedelijns behandeling van osteosarcomen, maar in de literatuur ontbreken gegevens over de algehele en progressievrije overleving van deze patiënten. **Hoofdstuk 11** beschrijft de resultaten met ifosfamide monotherapie in het Leids Universitair Medisch Centrum. Tweeënzestig patiënten werden geïdentificeerd, die behandeld zijn met een geplande dosis van 5 gram/m<sup>2</sup> of 9 gram/m<sup>2</sup>. De studie toont een toename in algehele overleving voor patiënten behandeld met 9 gram/m<sup>2</sup> in vergelijking tot 5 gram/m<sup>2</sup> in univariate analyse (10,9 versus 6,7 maanden respectievelijk), maar niet in multivariate analyse. De progressievrije overleving is niet significant verschillend, maar laat een trend naar een betere overleving zien in patiënten behandeld met 9 gram/m<sup>2</sup> vergeleken met 5 gram/m<sup>2</sup> (3,8 versus 2,1 maanden resp.). Eén van de belangrijkste uitkomsten van deze studie is het prognostisch belang van WHO performance status, een betere conditie is geassocieerd met een betere overleving. De resultaten uit deze studie kunnen gebruikt worden als benchmark voor toekomstige studies, die nieuwe behandeling onderzoeken in fase II studies.

### **Discussie en toekomstperspectief**

**Hoofdstuk 12** vat de uitkomsten van de diverse studies in dit proefschrift samen en zet deze in het perspectief van de overige studies in dit proefschrift en die van de literatuur. Het beschrijft ook het toekomstperspectief van het onderzoek naar sarcomen en van de dagelijkse patiëntenzorg.