

7.1.10. **Dundarmtumoren**

1 Diagnose en staging

1.1 Biochemie

- CEA dosage
- 5-hydroxy-indolazijnzuur dosage in urine: uiterst specifiek (quasi 100 %) voor neuro-endocriene tumoren, vooral midgut carcinoid (lage sensitiviteit bij foregut en hindgut).
- Chromogranine A: gerelateerd aan tumorload: parameter voor opvolging.

1.2 Beeldvorming/Staging

- CT scan
- MR entero
- Echo-endo: enkel voor duodenale tumoren
- Vaak pas diagnose na laparoscopie/tomie en resectie
- Octreotide scan is meest sensitieve onderzoek bij neuro-endocriene tumoren; detecteert bij de helft van de patiënten nog bijkomende lokalisaties

2 Adenocarcinoma

2.1 Therapie

2.1.1 Heelkunde

- Dunne darm: Brede resectie van tumor + aanliggend mesenterium/klieren.
- Duodenaal: geen verschil in overleving aangetoond tussen Whipple of segmentaire resectie; als technisch haalbaar dan is een lokale segmentaire excisie te verdedigen bij kleine tumoren aan de anti-mesenterieële zijde. Anderzijds is tegenwoordig de morbiditeit en mortaliteit van een Whipple laag.

2.1.2 Adjuvante therapie

Geen prospectieve gerandomiseerde trials beschikbaar; in retrospectieve analyses is er geen verschil in overleving aangetoond.

2.1.3 Gemetastaseerd

Meestal noodzaak tot palliatieve resectie van de primaire tumor om symptomatische redenen (bloeding, obstructie); palliatieve chemotherapie op basis van 5-FU en Cisplatinum: gemiddelde overleving 13-14 maanden.

2.2 TNM classificatie dundarm adenocarcinoma (8e editie)

Primaire tumor (T)

TX	Primaire tumor kan niet worden beoordeeld
T0	Geen evidentie voor primaire tumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor invadeert in de lamina propria, musculairs mucosae of submucosa T1a Tumor invadeert in lamina propria of muscularis mucosae T1b Tumor invadeert in de submucosa
T2	Tumor invadeert in de muscularis propria
T3	Tumor invadeert in het subserosa of niet-peritoneaal perimusculair weefsel (mesenteria of retroperitoneum*) zonder perforatie van de serosa
T4	Tumor perforereert het visceraal peritoneum of invadeert onmiddellijk andere organen of structuren (inclusief andere lussen van de dundarm, mesenteria of retroperitoneum en abdominale wand via het serosa; enkel duodenum, invasie van de pancreas)

- Het niet-peritoneaal perimusculair weefsel is, wat betreft jejunum en ileum, deel van het mesenterium en wat betreft het duodenum in gebieden waar er geen serosa is, deel van het retroperitoneum.

Regionale lymfeklieren (N)

NX	Regionale lymfeklieren kunnen niet beoordeeld worden
N0	Geen regionale lymfekliermetastasen
N1	Metastasen in 1 tot 2 regionale lymfeklieren
N2	Metastasen in 3 of meer regionale lymfeklieren

Metastasen op afstand (M)

M0	Geen metastasen op afstand
M1	Metastasen op afstand

3 NET: neuro-endocriene tumoren van de GI-tractus

⇒ Zie apart hoofdstuk 'NET'

4 GIST

GENETICA

- Ongeveer 95% van de GIST-tumoren is CD117 (= c-kit) positief bij IHC.
- De CD117-negatieve tumoren ("c-kit negatieve GIST") hebben vaak een positieve IHC voor DOG1
- De c-kit negatieve tumoren hebben meestal een onderliggende PDGFRA-mutatie (platelet derived growth factor receptor alpha).
- Ongeveer 85 % van de GIST tumoren heeft een onderliggende mutatie in het c-kit oncogen waardoor overexpressie van de c-kit receptor.
- Ongeveer 5% van de GIST-tumoren vertoont geen c-kit genmutatie, doch wel een PDGFRA gen mutatie
- In de overige 10% kan voorlopig geen mutatie worden gevonden.

4.1 Inschatten maligne potentieel

- Het inschatten van het maligne potentieel gebeurt best volgens de criteria van Fletcher.
- Hoe dan ook dient iedere GIST als potentieel maligne te worden beschouwd.

Risico scoring systeem voor GIST tumoren (Modified NIH criteria volgens Joensuu 2008) gebaseerd op grootte, tumor site, en aantal mitosen.

Modified Consensus Classification for Selecting Patients With GISTs for Adjuvant Therapy [24]

Risk category	Tumor size, cm	Mitotic Index, per 50 HPFs	Primary tumor site
Very low risk	< 2.0	≤ 5	Any
Low risk	2.1–5.0	≤ 5	Any
Intermediate risk	2.1–5.0	> 5	Gastric
	< 5.0	6–10	Any
	5.1–10.0	≤ 5	Gastric
High risk	Any	Any	Tumor rupture
	> 10	Any	Any
	Any	> 10	Any
	> 5.0	> 5	Any
	2.1–5.0	> 5	Nongastric
	5.1–10.0	≤ 5	Nongastric

HPFs, high-power fields

4.2 Behandeling GIST

4.2.1 Gelokaliseerde tumoren

- Heelkundige 'en bloc' resectie met intact laten van het pseudokapsel. Een uitgebreide lymfeklierevidement is niet routinematig geïndiceerd aangezien GIST tumoren zelden lymfekliermetastasen geven.
- Laparoscopische heelkunde wordt niet aangeraden gezien hoger risico op ruptuur van het pseudokapsel met tumorseeding, tenzij bij kleine tumoren <2 cm.

4.2.2 Adjuvante behandeling

- Studies hebben aangetoond dat bij curatief geopereerde c-kit-positieve hoogrisico GIST, een nabehandeling met Imatinib adjuvant een betere overall survival geeft. Hierbij zijn de resultaten beter ingeval van nabehandeling gedurende 36 maanden versus 12 maanden.

4.2.3 Opvolging na curatieve resectie

- GIST met hoog of intermediair risico: CT scan /3-4maand gedurende 3 jaar, dan 1x/6maand tot 5 jaar postop, daarna verder jaarlijks.
- GIST met laag risico: CT scan 1x/6maand tot 5 jaar postop, daarna stop opvolging.

4.2.4 Gemetastaseerde ziekte

ALGEMEEN

- Resectie van de primaire tumor, gezien het risico op bloeding en/of obstructie.
- Metastasectomie niet routinematig aanbevolen: voorbehouden voor patiënten met een partiele respons of langdurige stabilisatie op Imatinib waarbij alle zichtbare metastasen kunnen worden verwijderd. In dat geval dient Imatinib best te worden gecontinueerd, of zo kort mogelijk te worden onderbroken.

BEHANDELING METASTATISCHE ZIEKTE

Er is een prognostische en predictieve waarde gerelateerd aan de onderliggende mutatie:

MUTATIE	PREVALENTIE	PROGNOSE	IMATINIB	SUNITINIB	OPMERKING
Geen c-kit mutatie	15%	Slechter dan c-kit mutanten	Weinig (0-40% partiele respons)	Matig/goed	Weinig effect van adjuvante therapie hier Reageren goed op regorafenib
Exon 9 mutatie	15%	Beter dan exon 11	Slechter dan exon 11 (+/- 45% partiele respons)	Goed	Beter effect van imatinib indien hoger gedoseerd 800mg/d
Exon 11 mutatie	70%	Slechter dan exon 9	Zeer goede respons (+/- 75% partiele respons)		
Exon 13 mutatie	2%	Beste prognose			
Exon 17 mutatie	<1%				
PDGFRA mutatie	5%				Meestal goed effect van TKI's
PDGFRA exon 18 specifieke D842V mutatie					Specifiek voor GIST van de maag Resistent aan TKI's

- Imatinib mesylate (Gleevec®): Aanbevolen startdosis: 400 mg daags, en bij ziekte-progressie op te drijven tot 600 of 800 mg daags cfr tolerantie. In 1/3 van de patiënten wordt dan terug op zijn minst een stabilisatie bekomen. Imatinib dient te worden gecontinueerd tot progressie of intolerantie, ook bij patiënten in partiele of complete remissie door Imatinib. Globaal wordt met Imatinib een 2 jaarsoverleving van 80% gezien.
- Bij progressie onder Imatinib: Sunitinib (Sutent®) als tweedelijns therapie. Sunitinib is een multi-target tyrosine kinase inhibitor met anti-angiogenetische activiteit.
- Bij verdere progressie: derdelijns therapie met regorafenib (Stivarga®): bij ECOG 0-1.

4.2.5 Opvolging tijdens therapie

- 3-maandelijkse CT scan en indien inconclusief PET (-CT). Het meten van de Hounsfield Units (daling met minstens 25%) kan worden gebruikt ter evaluatie van de respons.
- PET: zeer accuraat in opsporen van respons (reeds na 1-2 weken). PET-respons is een significante prognostische determinant. Combinatie CT en PET: accuraatheid voor respons: 100 % na 3 of 6 maanden.