

Toegepaste moleculaire diagnostiek in GE tumoren aan de hand van casuïstiek



*Miriam Wumkes, internist-oncoloog
september 2025*

Disclosures

-

Moleculaire diagnostiek in de oncologie

Plaatsbepaling van moleculaire diagnostiek in de oncologie binnen de Nederlandse zorgpraktijk

13 APRIL 2021 | DEFINITIEF



Het plan van aanpak laat zich opsplitsen in drie onderdelen, te weten:

- effectiviteit en plaatsbepaling
- organisatie
- bekostiging

Moleculaire diagnostiek in de oncologie

- CieKNT: NVMO-commissie, samenwerking tussen NVMO, NVALT, NVVP, VKGL/VKGN

Commissie KNT

De NVMO-commissie Klinisch Noodzakelijke Targets heeft de opdracht transparant en aan de hand van de stand van wetenschap en praktijk per tumorsoort lijsten op te stellen van klinisch noodzakelijke moleculaire targets met consequenties voor in Nederland vergoede systemische behandelingen voor solide oncologische aandoeningen.

- Ontwikkeling 'KNT'-lijsten: Klinisch noodzakelijke targets

OVER DE NVMO > BESTUUR EN COMMISSIES > COMMISSIE KNT

Commissie KNT



Dr. Hanneke van der Wijngaert, voorzitter
internist-oncoloog,
MUMC+, Maastricht



Dr. Miriam Wumkes, secretaris
internist-oncoloog,
Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's Hertogenbosch



Dr. Floris Groenendijk, lid
patholoog/kmbp (klinisch moleculair bioloog in de pathologie)
Erasmus MC, Rotterdam



Dr. Jan Willem Leeuwis, lid
patholoog, Pathologie-DNA,
Rijnstate, Arnhem



Dr. Carolien Schröder, lid
internist-oncoloog,
Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam



Prof. dr. Hans Gelderblom, lid
internist-oncoloog,
LUMC, Leiden



Prof. dr. Ed Schuurling, lid
senior klinisch moleculair bioloog in de pathologie (kmbp),
UMCG, Groningen



Prof. dr. Marjolijn Ligtgenberg, lid
laboratoriumspecialist klinische genetica (kig) en kmbp,
Radboudumc, Nijmegen



Dr. Anthonie van der Welken, lid
longarts,
UMCG, Groningen



- Target: moleculaire kenmerken (afwijkingen in eiwitten, DNA of RNA) in de tumor op basis waarvan keuzes voor de oncologische behandeling kunnen worden gemaakt.

Targets worden bepaald middels immunohistochemische of moleculaire diagnostiek

- Doel:
bekendheid van de te testen targets te vergroten onder behandelaren en pathologen om te zorgen voor gelijke toegang tot diagnostiek en behandeling voor oncologische patiënten
- Tripartite afstemming: CieKNT, CieBAG en NFK
- NB: richtlijnen zijn leidend voor de plaatsbepaling van de therapie

Zorg

[IZA en Shared care](#)[Moleculaire diagnostiek](#)[Kwaliteitsdocumenten](#)[ARCHIEF: Dossier COVID-19](#)[ZORG](#) > [MOLECULAIRE DIAGNOSTIEK](#) > [KNT-LIJSTEN](#)

KNT-lijsten

- > [Cervixcarcinoom](#)
- > [Cholangiocarcinoom](#)
- > [Colorectaal carcinoom](#)
- > [Endometriumcarcinoom](#)
- > [GIST](#)
- > [HNSCC](#)
- > [Maagcarcinoom](#)
- > [Mammacarcinoom](#)
- > [Melanoom](#)
- > [Niercelcarcinoom](#)
- > [NSCLC](#)
- > [Oesofaguscarcinoom](#)
- > [Ovariumcarcinoom](#)
- > [Pancreascarcinoom](#)
- > [Prostaatacarcinoom](#)
- > [Schildkliercarcinoom](#)
- > [Speekselkliercarcinoom](#)
- > [Tumoragnostisch](#)
- > [Urotheelcelcarcinoom](#)

Update (M)KNT-lijsten

Na publicatie van de eerste drie MKNT-lijsten in augustus 2023 hierbij de eerste update van 2024.

Update KNT-lijsten juli 2024

Na publicatie van de update afgelopen januari volgt hier de tweede update van de KNT-lijsten.

Update KNT-lijsten juni 2025

Er zijn negen KNT-lijsten geüpdatet en de eerder aangekondigde tumoragnostische lijst is als nieuwe KNT-lijst opgenomen. De updates betreffen cervix- en endometriumcarcinoom, GIST, HNSCC, melanoom, prostaat-, schildklier-, speekselklier- en urotheelcelcarcinoom.

KNT-lijsten mammacarcinoom en ovariumcarcinoom herzien

Naar aanleiding van de publicatie van het 'Standpunt Herbeoordeling PARP-remmers' van het Zorginstituut Nederland en de gevolgen voor de vergoeding van

Toegepaste moleculaire diagnostiek in GE tumoren, bespreking aan de hand van casuïstiek

- Oesophaguscarcinoom
- Sigmoidcarcinoom
- Peritoneale metastasen

Zowel immunohistochemische (IHC) diagnostiek als moleculaire diagnostiek van invloed op de behandeling zal aan bod komen.

Casus 1

Mw A, 48 jaar

Voorgeschiedenis

Myomectomie

2025-04: opname chirurgie in verband gecompliceerde diverticulitis sigmoïd met klein abces

Klinisch geen verbetering onder antibiotica. Koorts en pijn.

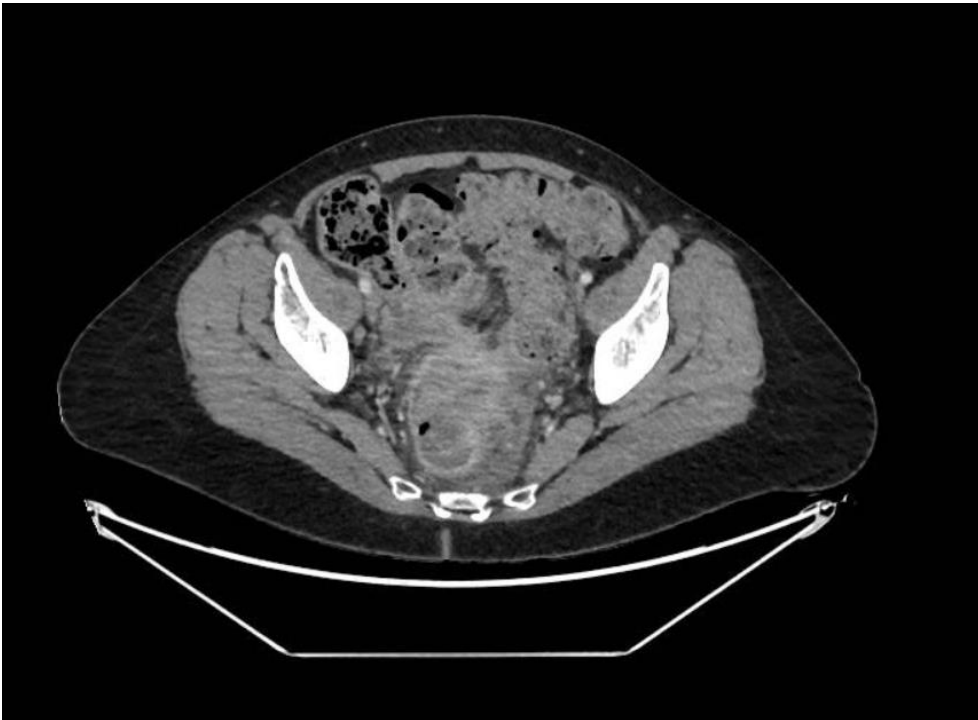
Waar denkt u aan?

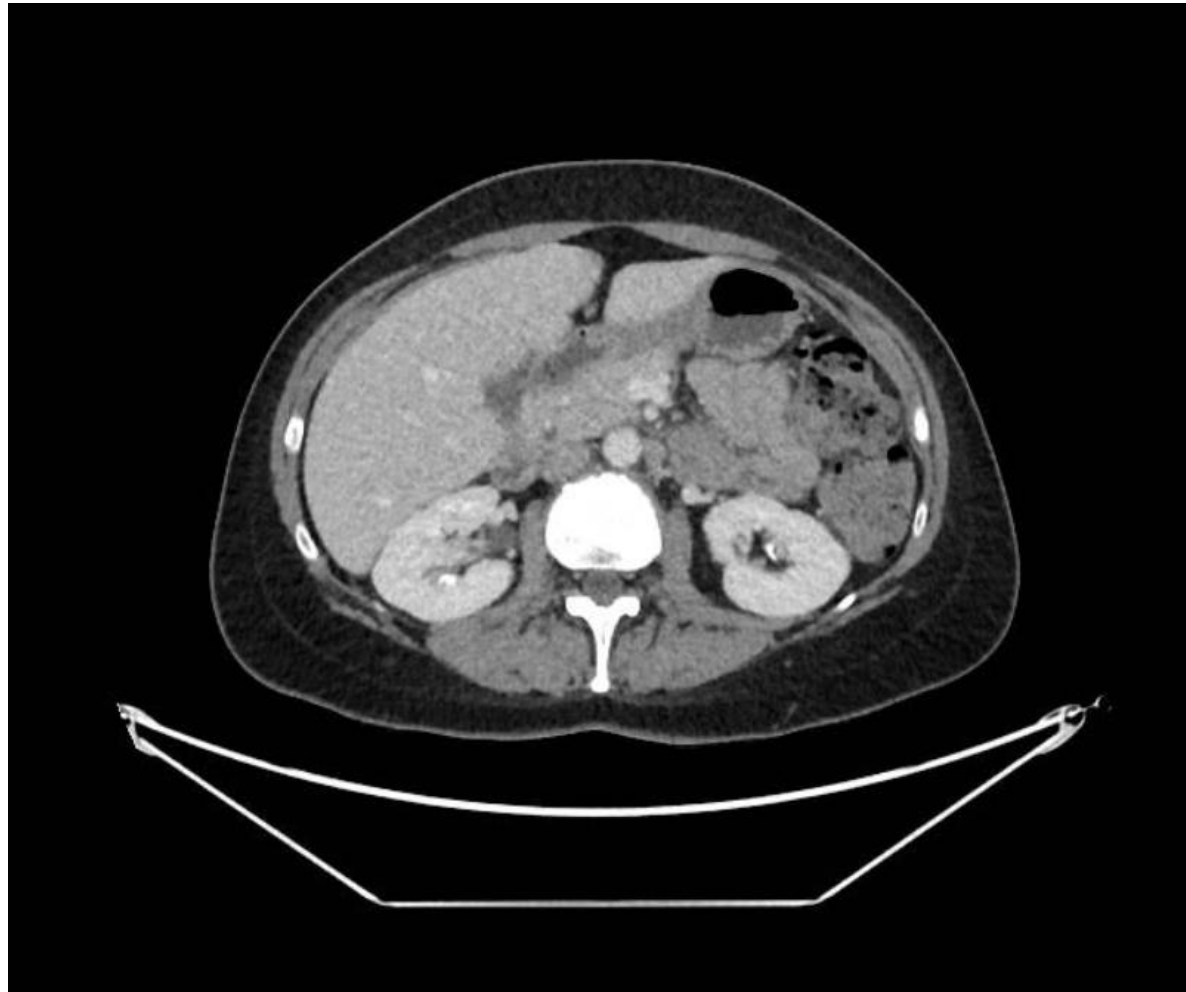
Bij het klinisch beeld van een niet opknappende diverticulitis: denk aan een colonmaligniteit.

Welk aanvullend onderzoek vraagt u aan?

Casus 1

CT abdomen 07-05-2025:





CT abdomen 7-5-2025:

Bekende uitgebreide onregelmatige wandverdikking in het rectosigmoïd, uitbreidend door de wand aan linkerlaterale zijde met uitgebreide weke delen in het mesorectale vetweefsel.

Uitbreiding van weke delen naar een naast gelegen sigmoïdlis met tractie hierop, cave: fisteling. Beeld suspect voor een maligniteit.

Meerdere prominente mesorectale/presacrale lymfeklieren en enkele prominente para-aortale lymfeklieren.

- Sigmoïdoscopie 8-5-2025:

Conclusie:

Sigmoïdoscopie tot net 11 cm in het sigmoïd aldaar een beeld van een stenoserende voor maligne suspecte afwijking, distaal 2 inktmarkeringen geplaatste en 10 biopten genomen, PA volgt.

- PA:

slijmvliesbiopten sigmoïd 8-5-2025:

Adenocarcinoom; differentiatiegraad: goed/matig gedifferentieerd (laaggradig).

- Welk aanvullend onderzoek vraagt u aan om een behandelplan op te stellen?

Het behandelplan hangt in eerste instantie af van het stadium van de ziekte:
wat weten we over het stadium?

→ CT thorax 12-05-2025:

Geen aanwijzingen voor pulmonale metastasen.

→ Para-aortale lymfeklieren: stadium IV

Conclusie:

Naar para-aortale lymfeklieren (M1) gemetastaseerd sigmoïdcarcinoom

Welk aanvullend onderzoek is nodig voor het opstellen van een behandelplan?

Colorectaal carcinoom (CRC)

Initiatief: NVVH

Aantal modules: 81

+ VOLGEN

 Bijlagen

 Download richtlijn

Colorectaal carcinoom (CRC)

Systemische therapie bij niet lokaal behandelbare metastasen ...

Beoordeeld: 01-12-2021

Aanbeveling

Maak samen met de patiënt een zorgvuldige afweging over de systemische behandeling. Bespreek de wensen en verwachtingen van de patiënt, de te verwachten therapeutische winst. Leg het vast in het dossier.

Bepaal voorafgaand aan de start van systemische behandeling van metastasen de *KRAS* (exon 2, 3 en 4), *NRAS* (exon 2, 3 en 4) en *BRAF* mutatiestatus als ook de mismatch repair status van de tumor.

‘Bepaal voorafgaand aan de start van systemische behandeling van metastasen de *KRAS* (exon 2, 3 en 4), *NRAS* (exon 2, 3 en 4) en *BRAF* mutatiestatus als ook de mismatch repair status van de tumor’

- *KRAS*/*NRAS*/*BRAF* mutatiestatus: in de meeste laboratoria zal dit middels NGS worden verricht.
NGS ‘Next generation sequencing’: onderzoek van tumorDNA op bepaalde genetische afwijkingen (mutaties)

Verschillende panels beschikbaar

In JBZ: 22 genenpanel te gebruiken voor verschillende tumorsoorten

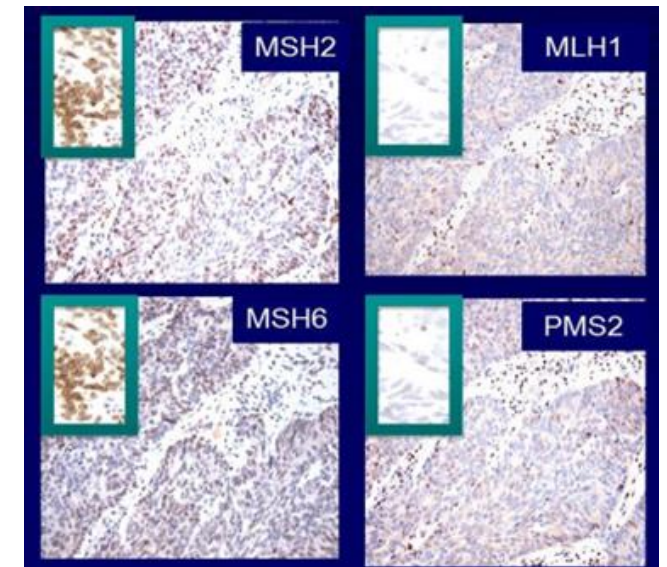
Maar ook grotere panels beschikbaar zoals TSO 500 waarin 500 genen getest worden

- MMR status: immunohistochemische bepaling is uitgangspunt
Immunohistochemie (IHC): het aantonen van antigenen op weefsel

Voordelen:

Snel(ler), in specifieke gevallen meer accuraat (zoals bij MMR status)

Indien inconclusief of onvoldoende bewijzend:
aanvullend onderzoek (afhankelijk van vraag
PCR, FISH, NGS etc.)



```
Aanvullend onderzoek MMR/MSI  
I MLH1 verlies: nee  
PMS2 verlies: nee  
MSH2 verlies: ja  
MSH6 verlies: nee
```

```
AANVULLING 1-7-2025.  
MOLECULAIRE ANALYSE (SEQ. ANALYSE).  
Next generation sequencing: In het weefsel is een activerende mutatie aangetoond in KRAS  
exon 2 (c.35G>A (p.Gly12Asp)). Er is geen mutatie aangetoond in BRAF en NRAS.
```

Conclusie: Naar para-aortale lymfeklieren (M1) gemetastaseerd sigmoïdcarcinoom, dMMR, KRAS_m, BRAF_{wt}.

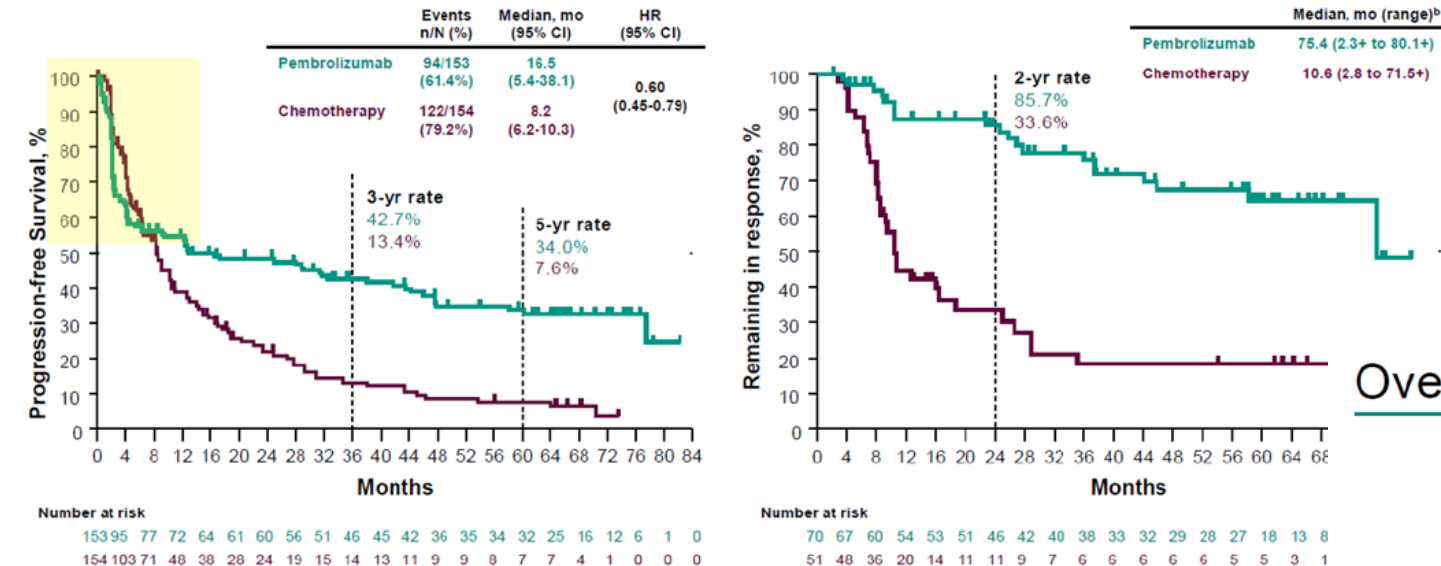
Welke behandeling start u?

ORR (95% CI)

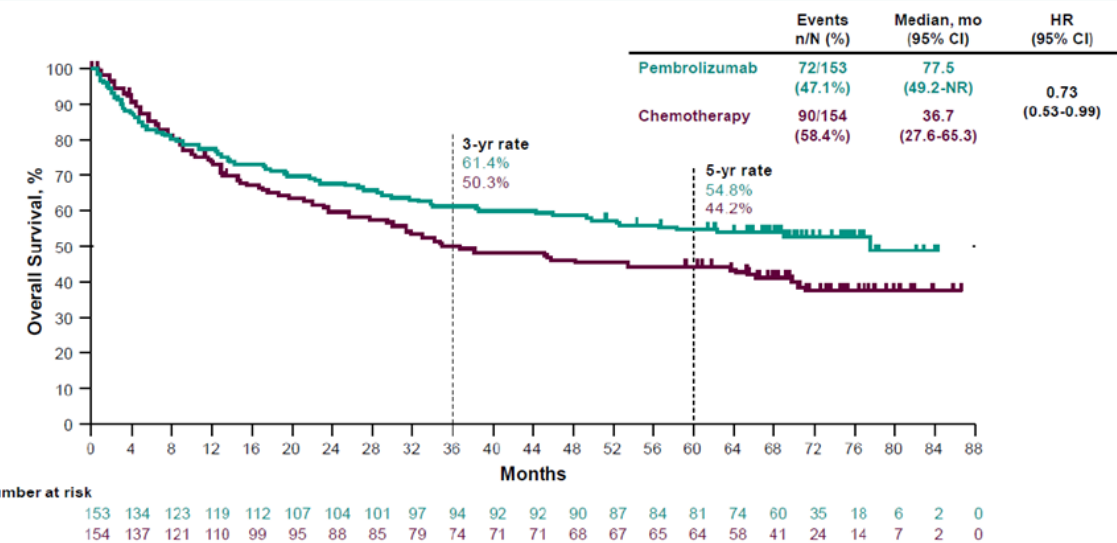
Pembrolizumab: 43.8% (36-52)

Chemotherapie: 33.1 % (26-41)

Progression-Free Survival and Duration of Response^a



Overall Survival



OS niet statistisch significant verschillend
(crossover)

Data cutoff date: July 17, 2023.

Data cutoff date: July 17, 2023. *PFS and DOR were assessed per RECIST v1.1 by RIGR. *+ indicates no PD by time of last assessment.

◀ TERUG

Auteur

NVMO-commissie BOM

Printdatum

29-03-2021

E-pubdatum

23-02-2021

Pembrolizumab als eerstelijnsbehandeling van het gemetastaseerd microsatellietinstabiel colorectaal carcinoom

[DOWNLOAD PDF](#)

PASKWIL-criteria 2023: palliatieve behandeling

Palliatief, effectiviteit			
mOS in controlegroep ≤ 12 maanden	• winst totale overleving (OS)	> 12 weken en HR < 0,70 óf toename van 2 jaar OS winst ≥ 10% (mits > 20% van de patiënten in de interventiegroep na 2 jaar nog in leven is)*	+ +
mOS in controlegroep > 12 maanden	• winst totale overleving (OS)	> 16 weken en HR < 0,70 óf toename van 3 jaar OS winst ≥ 10% (mits > 20% van de patiënten in de interventiegroep na 3 jaar nog in leven is)*	+ +
	• winst progressievrije overleving (PFS)	> 16 weken en HR < 0,70	+

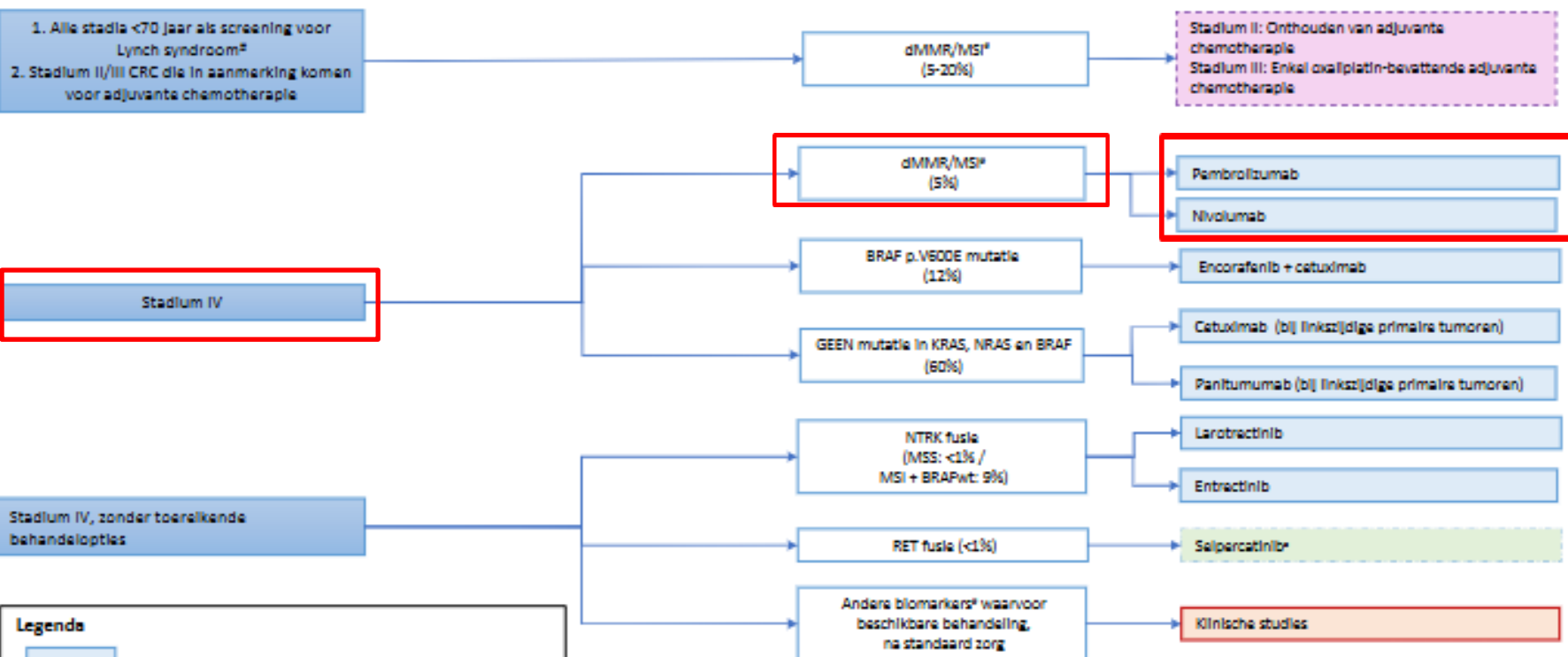
Conclusie

In de hier besproken KEYNOTE-177-studie wordt bij patiënten met een gemetastaseerd MSI-H of dMMR colorectaal carcinoom na een follow-up van mediaan 32,4 maanden een statistisch significant betere PFS gezien na palliatieve eerstelijnsbehandeling met pembrolizumab dan na standaard chemotherapeutische behandeling (HR: 0,60 [95%-BI: 0,45-0,80]; P = 0,0002). De OS-data zijn nog immatuur. Dit resultaat voldoet aan de criteria voor een positief advies volgens de PASKWIL-criteria voor palliatieve behandeling.

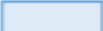
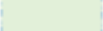
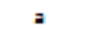
Palliatief, effectiviteit		
primair eindpunt: PFS	16,5 versus 8,2 maanden HR: 0,60 (95%-BI: 0,45-0,80); P = 0,0002	+ +
primair eindpunt: OS	immature data	-

→ ca 34 weken

Colorectaal carcinoom (CRC)



Legenda

-  Vergoede systeemtherapie
-  Target met behandelconsequentie voor standaardbehandeling
-  Systeemtherapie beschikbaar via andere route
-  Behandelingen via klinische studies
-  Diagnostiek niet vergoed tenzij ten behoeve van standaardbehandeling breed getoet is

a Beschikbaar via Drug Access Protocol (DAP)

b Beschikbaar via VT-Traject (DAP)

c Beschikbaar via compassionate use programma

Voor eventuele verwijzing naar klinische genetica op basis van moleculaire afwijking zie <https://www.nvmo.org/zorg/moleculaire-diagnostiek/> in (tumor)weefsel | Arts en Genetica

NB: conceptlijst, publicatie zal binnenkort volgen.

Pembrolizumab versus chemotherapy in
microsatellite instability-high or mismatch repair-
deficient metastatic colorectal cancer: 5-year follow-
up from the randomized phase III KEYNOTE-177
study

T André ¹, K-K Shiu ², T W Kim ³, B V Jensen ⁴, L H Jensen ⁵, C J A Punt ⁶, D Smith ⁷,
R Garcia-Carbonero ⁸, J Alcaide-Garcia ⁹, P Gibbs ¹⁰, C de la Fouchardiere ¹¹, F Rivera ¹², E Elez ¹³,
D T Le ¹⁴, T Yoshino ¹⁵, Y Zuo ¹⁶, D Fogelman ¹⁷, D Adelberg ¹⁷, L A Diaz ¹⁸

	Pembrolizumab	Chemotherapie	HR
<u>Mediane OS (mnd):</u>	77,5 (6,5 jaar)	36,7 (3 jaar)	0,73 (95% CI 0,53-0,99)
<u>5 year OS rates:</u>	54,8 %	44,2%	
<u>Mediane PFS (mnd):</u>	16,5	8,2	0,6 (95%CI 0,45-0,79)
<u>Median duration of response:</u> (mnd) - range	75,2 (2,3-80,1 maanden)	10,6 (2,8 tot 71,5)	
<u>Adverse events</u> grade 3-5	80% 22%	99% 67%	

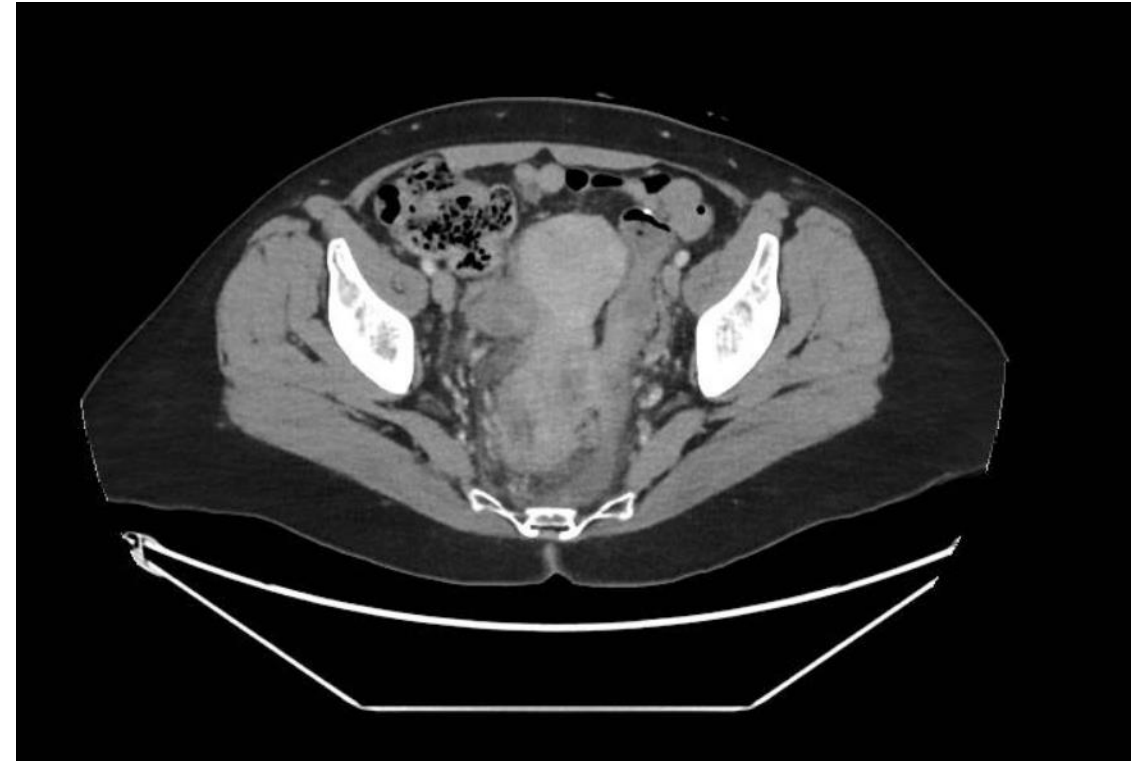
Mediane FU:
73,3mnd
(64,9-89,2 mnd)

PASKWIL-criteria 2023: palliatieve behandeling			
Palliatief, effectiviteit			
mOS in controlegroep ≤ 12 maanden	• winst totale overleving (OS)	> 12 weken en HR < 0,70 óf toename van 2 jaar OS winst ≥ 10% (mits > 20% van de patiënten in de interventiegroep na 2 jaar nog in leven is)*	+ +
mOS in controlegroep > 12 maanden	• winst totale overleving (OS)	> 16 weken en HR < 0,70 óf toename van 3 jaar OS winst ≥ 10% (mits > 20% van de patiënten in de interventiegroep na 3 jaar nog in leven is)*	+ +
	• winst progressievrije overleving (PFS)	> 16 weken en HR < 0,70	+

Casus 1

Beleid: pembrolizumab

4 weken na start pembrolizumab klinisch evidente verbetering met minder pijn en verdwijnen van de koorts.



Vraag:

Welke behandelduur van pembrolizumab houdt u, in geval van respons en goede tolerantie, in uw centrum aan?

Keynote-177: Pembrolizumab versus chemotherapy in microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer

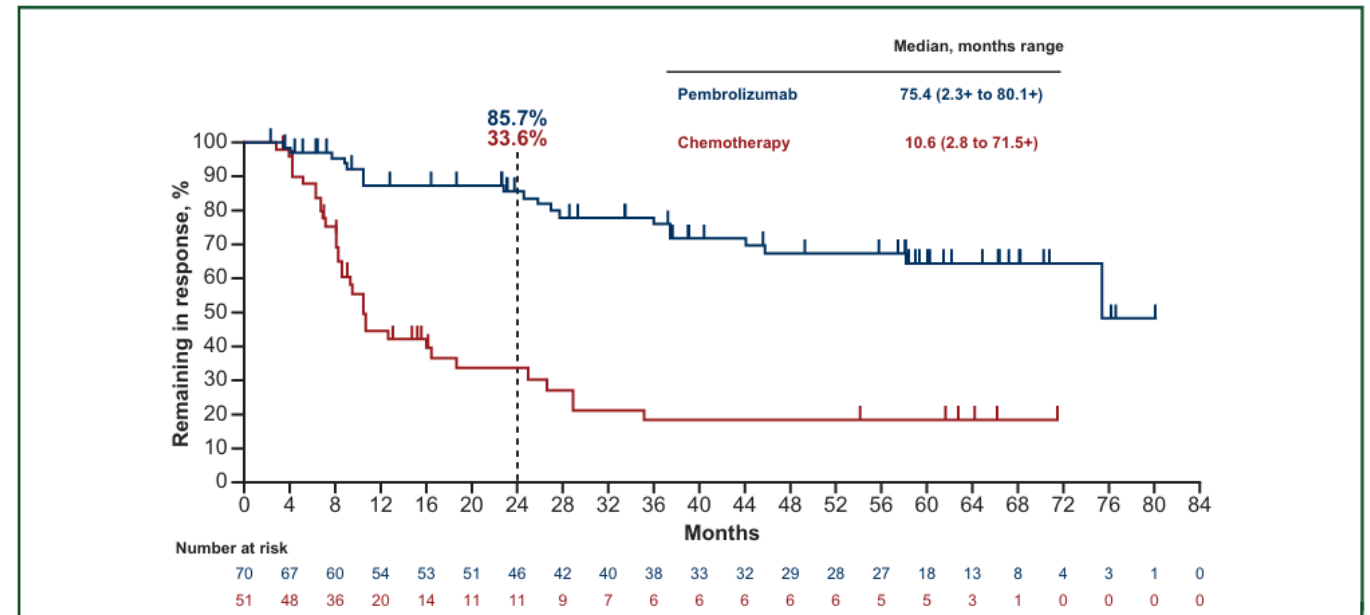


Figure 3. Kaplan–Meier estimate of duration of response in patients with MSI-H/dMMR mCRC. dMMR, mismatch repair-deficient; mCRC, metastatic colorectal carcinoma; MSI-H, microsatellite instability-high.

Casus 1

ORIGINAL ARTICLE

Pembrolizumab versus chemotherapy in microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: 5-year follow-up from the randomized phase III KEYNOTE-177 study

T. André^{1,*}, K.-K. Shiu², T. W. Kim³, B. V. Jensen⁴, L. H. Jensen⁵, C. J. A. Punt^{6,7}, D. Smith⁸, R. Garcia-Carbonero⁹, J. Alcaide-Garcia¹⁰, P. Gibbs¹¹, C. de la Fouchardiere¹², F. Rivera¹³, E. Elez¹⁴, D. T. Le¹⁵, T. Yoshino¹⁶, Y. Zuo¹⁷, D. Fogelman¹⁸, D. Adelberg¹⁸ & L. A. Diaz^{19,*}

Table 1. Subsequent anticancer therapy

	Pembrolizumab <i>n</i> = 153	Chemotherapy <i>n</i> = 154
No subsequent therapy	99 (64.7)	49 (31.8)
Any PD-(L)1 inhibitor therapy	20 (13.1)	96 (62.3)
On-protocol therapy with pembrolizumab ^a	12 (7.8)	57 (37.0)
Off-protocol therapies	8 (5.2)	39 (25.3)
Any therapy excluding PD-(L)1 inhibitor therapy	38 (24.8)	31 (20.1)

Data are *n* (%). Subsequent anticancer therapy as of data cut-off.

PD-(L)1, programmed cell death protein 1/programmed death-ligand 1.

^aIncludes second course of treatment of patients randomly allocated to pembrolizumab arm.

Mediane behandelduur (mnd)

Pembrolizumab: 11,1 (0,0-30,6)

38,6% van patiënten met pembrolizumab heeft de 35 cycli afgemaakt, voornaamste reden voor discontinueren: progressieve ziekte (38,6%)

Wat moet in deze casus niet vergeten worden?

→ verwijzing klinisch geneticus

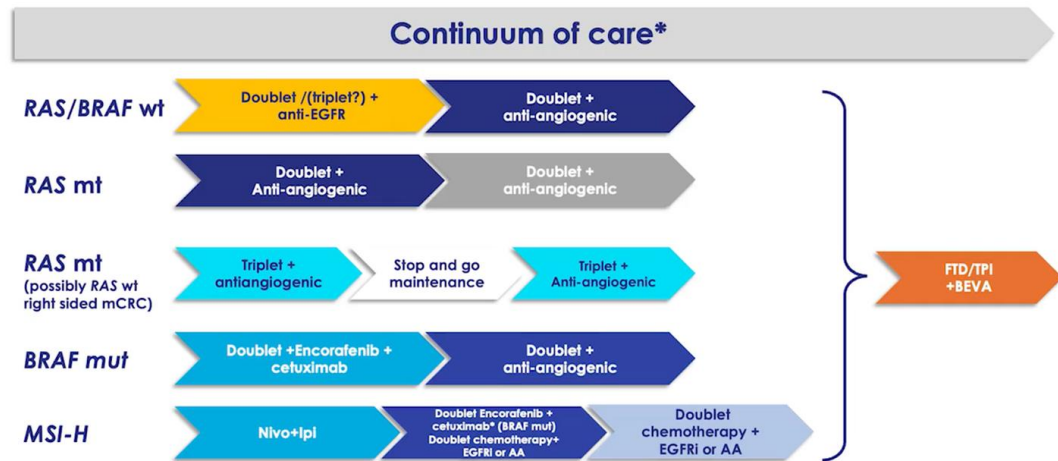
Casus 1

1^e lijn: pembrolizumab -> wordt vermoedelijk ipilimumab/nivolumab

2^e en latere lijn: chemotherapie;
indien NTRK genfusie: NTRK remmers

NB overlap met BRAFm: dan eerst
Encorafenib/cetuximab/doublet (BREAKWATER)

Therapeutic Sequence: To Make it Simple



*Example only - Does not cover all the different situations. Please refer to the guidelines and the local prescribing information.

AA, anti-androgen therapy; BEVA, bevacizumab; EGFR, epidermal growth factor receptor; EGFRi, epidermal growth factor receptor inhibitor; FTD/TPI, trifluridine/tipiracil; iipi, ipilimumab; mCRC, metastatic colorectal cancer; mt, mutant; MSI-H, microsatellite instability-high; Nivo, nivolumab; WT, wild type

1. André T, et al. Ann Oncol 2025;36:277-284.

The screenshot shows the 'Dikkedarmkanker keuzehulp' (Colorectal Cancer Choice Help) website. It provides a structured overview of treatment options for colorectal cancer, categorized by molecular markers and treatment types. The interface includes a navigation bar, a main content area with various treatment options (e.g., CAP, FOLF, OX, IRI, TT, B, P/C, E+C, PE), and a sidebar with a 'Uw specialist' (Your specialist) section. The website also features a 'Gebruik de online keuzehulp' (Use the online choice help) section with a login form and a 'Ga naar' (Go to) button.

NB tussentijds aandacht voor lokaal behandelbaar worden van de afwijkingen, waarbij de grootte van de operatie en de risico's belangrijk zijn om af te wegen.

Casus 2

Dhr R, 58 jaar

Voorgeschiedenis

Myocard infarct (stent RCX), perifeer vaatlijden Fontaine stadium 2,

2023-03: CABG waarna paroxysmaal atriumfibrilleren, 3 maanden postoperatief matig tot slechte LVF.

2023-09: cT3N1 proximaal PCC van de oesophagus waarvoor definitieve chemoradiatie (afgerond eind oktober 2023)

Anamnese tijdens poliklinische controle 1 jaar follow up (okt 2024)

Moe, geen vermindering van de klachten na aanpassing cardiale medicatie. Passage is goed. Geen andere klachten

Lichamelijk onderzoek:

Bleek, enige dyspnoe d'effort.

Stabiel gewicht. Geen oedemen. Geen andere afwijkingen bij lichamelijk onderzoek

Casus 2

Welke aanvullende informatie wilt u verkrijgen?

Hematologie		
☐ Bloedgroep		A
☐ Rhesus		POS
☐ Screening irr. antistoffen		Negatief
☐ Transfusiegegev.		Zie opm. 
☐ Bezinking		
☐ Hemoglobine		3.5
☐ Hematocriet		0.19
☐ MCV		105
☐ MCH		1.91
☐ Erytrocyten		1.83
☐ Reticulocyten		110
☐ Trombocyten		289
☐ Leucocyten		4.4

☐ Haptoglobine	1.73
☐ Vitamine B12	433
☐ Foliumzuur	15

Endocrinologie	
☐ TSH	9.9
☐ Vrij T4	19

Bij navraag heeft patiënt toch wel al enige tijd zwarte stinkende ontlasting.

Conclusie:

Vermoeidheid op basis van een diepe anemie, vermoedelijk op basis van gastro-intestinaal bloedverlies gezien anamnese

Endoscopie 09-10-2024:

Conclusie:

1. Een voor maligniteit verdacht proces in het duodenum descendens
2. status na radiotherapie proximale oesofagus, minimale stenose, geen aanwijzingen rest/recidief tumor

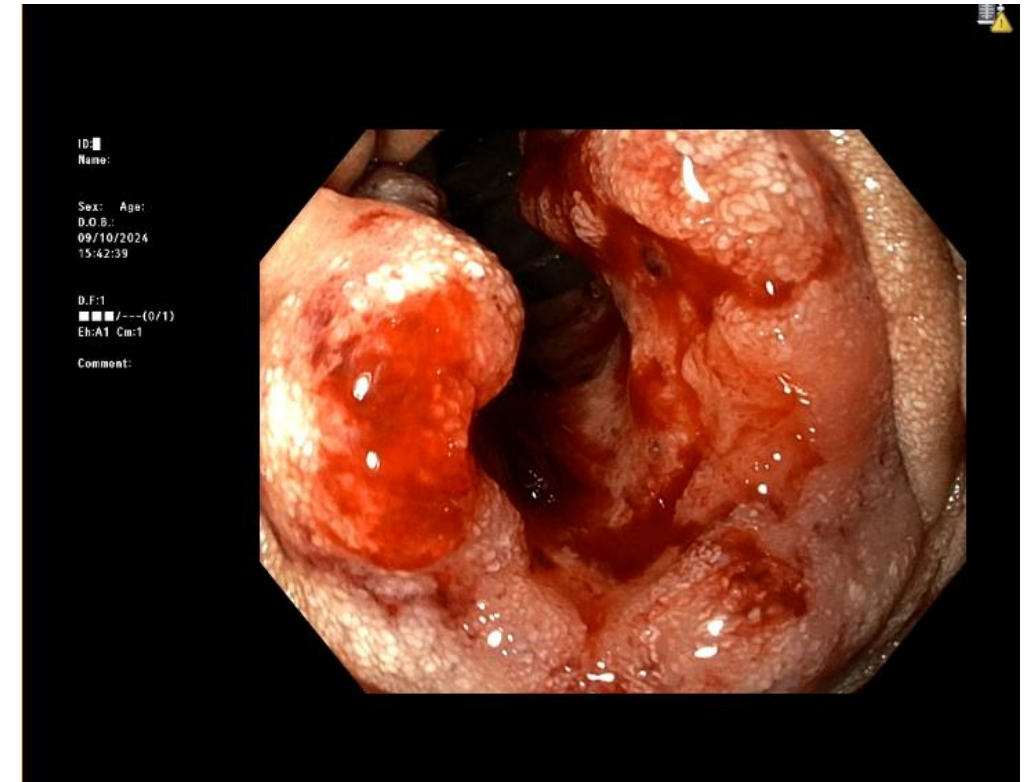
Advies:

PA volgt

PA:

CONCLUSIE:

Biopten duodenum: niet-kleincellig carcinoom, passend bij lokalisatie/metastase plaveiselcelcarcinoom.



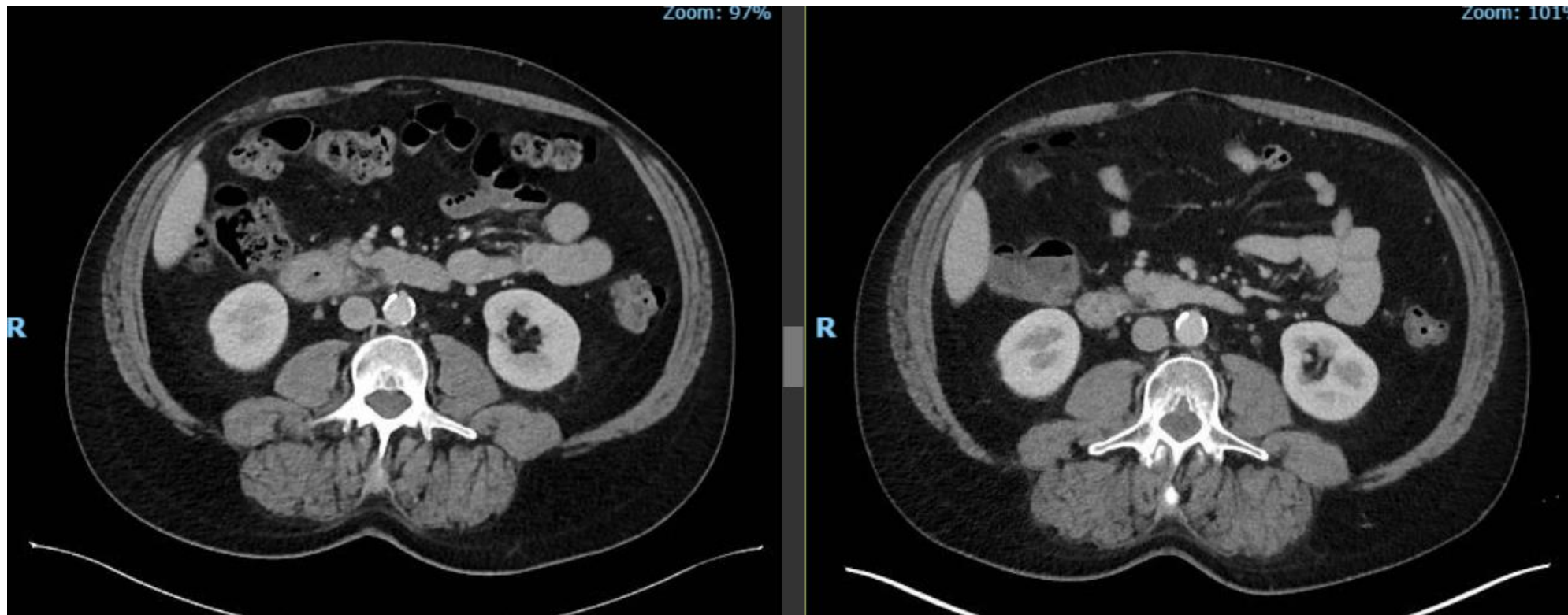
Casus 2

- CT thorax/abdomen 09-10-2024 versus CT augustus 2023 :

Conclusie:

Afgenomen RIP oesophagus met nog geringe residuele weke delen.

Thans beeld van tweetal intrapulmonale metastasen.



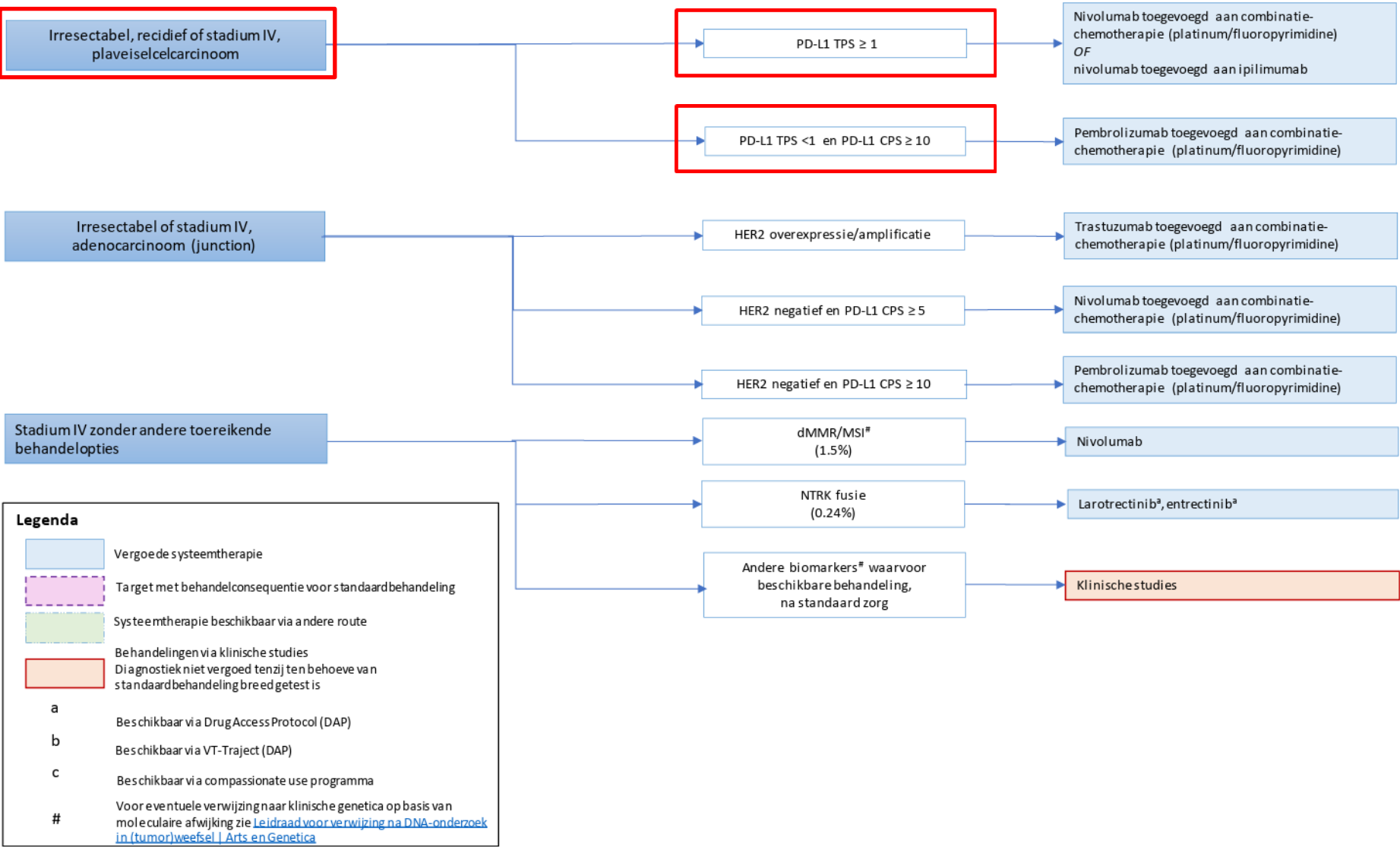
Conclusie: Naar longen en duodenum gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom van de oesophagus.

Heeft u alle informatie om een behandelplan te kunnen maken?

Wat is uw behandelplan?

Disclaimer: Op basis van deze tekst kunnen geen rechten worden ontleend aan de inzetbaarheid en vergoeding van getoonde middelen, hiervoor verwijzen we naar de G-standaard.

Oesofaguscarcinoom

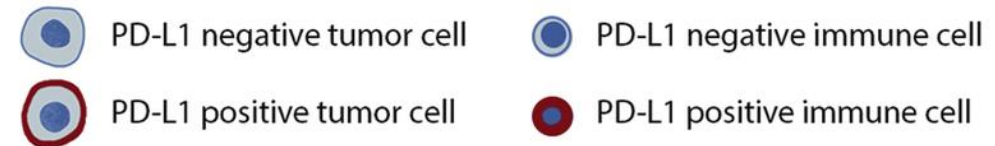
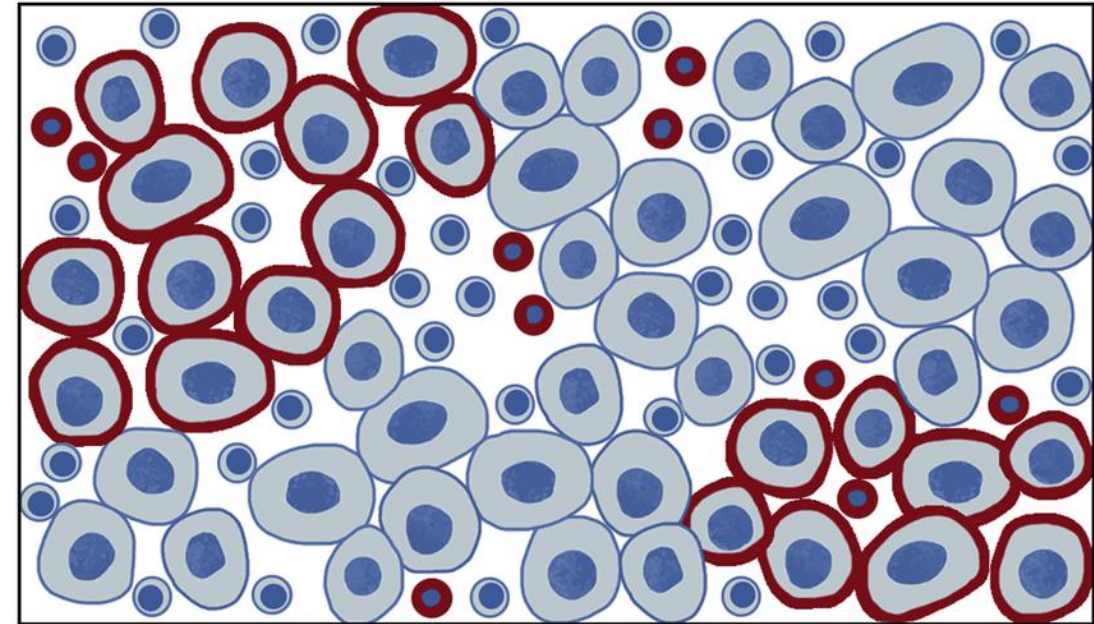


PD-L1 TPS

- Tumor Proportion Score
- Ratio PD-L1 positieve tumorellen en totaal aantal tumorcellen.

PD-L1 CPS

- Combined Positivity Score
- Ratio PDL1 positieve cellen (tumorcellen, lymfocyten en macrofagen) en totaal aantal tumorcellen.



$$\text{TPS} = \frac{\text{No. PD-L1 positive tumor cells}}{\text{Total No. of viable tumor cells}} \times 100$$

$$\text{CPS} = \frac{\text{No. PD-L1 positive cells (tumor cells, lymphocytes, macrophages)}}{\text{Total No. of viable tumor cells}} \times 100$$

CONCLUSIE:

Biopten duodenum: niet-kleincellig carcinoom, passend bij lokalisatie/metastase plaveiselcelcarcinoom.

Aanvulling dd. 22-10-24.

PD-L1: (SP263, Dx-kit fabrikant); TPS 10 tot <25%.

Beleid:

Gestart met bestraling ter hemostase van de metastase in het duodenum

Na herstel van de bestraling start mFOLFOX-nivolumab

ORIGINAL ARTICLE

Nivolumab Combination Therapy in Advanced Esophageal Squamous-Cell Carcinoma

Yuichiro Doki, M.D., Jaffer A. Ajani, M.D., Ken Kato, M.D., Ph.D., Jianming Xu, M.D., Lucjan Wyrwicz, M.D., Satoru Motoyama, M.D., Ph.D., Takashi Ogata, M.D., Ph.D., Hisato Kawakami, M.D., Ph.D., Chih-Hung Hsu, M.D., Ph.D., Antoine Adenis, M.D., Ph.D., Farid El Hajbi, M.D., Maria Di Bartolomeo, M.D., et al., for the CheckMate 648 Trial Investigators*

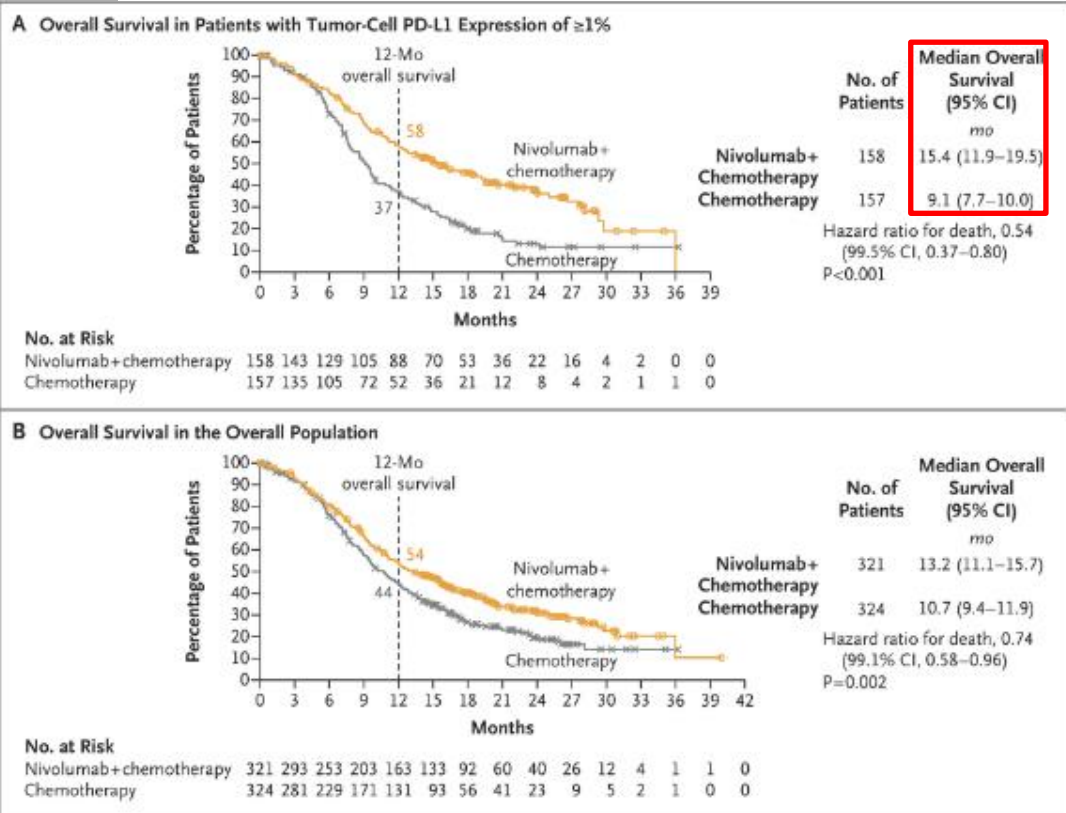


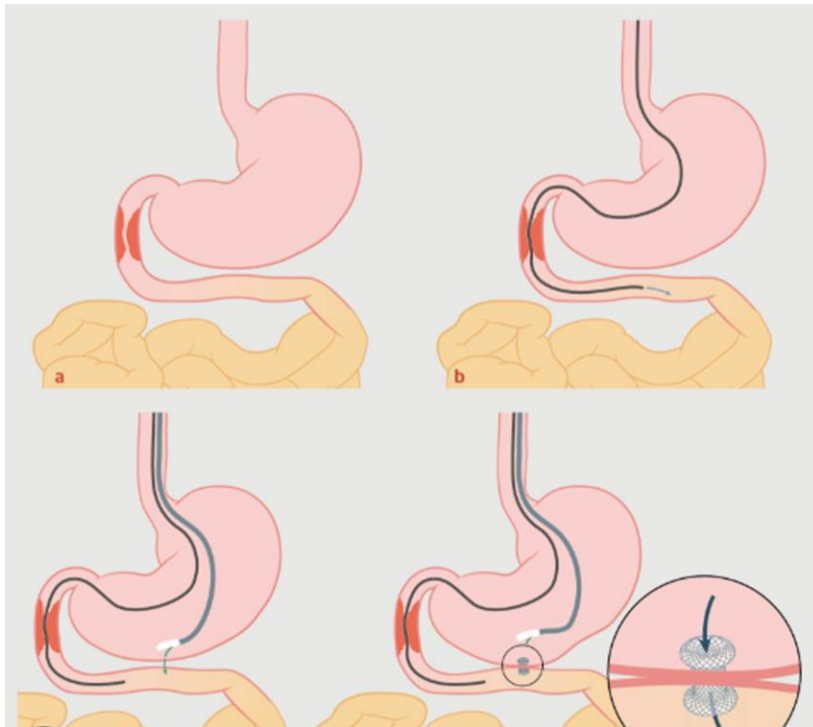
Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Overall Population at Baseline.*

Characteristic	Nivolumab plus Chemotherapy (N=321)	Nivolumab plus Ipilimumab (N=325)	Chemotherapy (N=324)
Median age (range) — yr	64 (40–90)	63 (28–81)	64 (26–81)
Male sex — no. (%)	253 (79)	269 (83)	275 (85)
Race — no. (%)†			
Asian	227 (71)	231 (71)	227 (70)
White	85 (26)	79 (24)	84 (26)
Black	1 (<1)	4 (1)	6 (2)
Other	8 (2)	11 (3)	7 (2)
Geographic region — no. (%)			
Asia	225 (70)	229 (70)	226 (70)
Region other than Asia	96 (30)	96 (30)	98 (30)
ECOG performance-status score — no. (%)‡			
0	150 (47)	151 (46)	154 (48)
1	171 (53)	174 (54)	170 (52)
Histologic type at initial diagnosis, squamous-cell carcinoma — no. (%)§	311 (97)	322 (>99)	318 (98)
Tumor-cell PD-L1 expression — no. (%)			
<1% or indeterminate¶	163 (51)	167 (51)	167 (52)
≥1%	158 (49)	158 (49)	157 (48)
Disease status at trial entry — no. (%)			
Metastatic	184 (57)	196 (60)	187 (58)
Recurrent, locoregional	21 (7)	25 (8)	25 (8)

Casus 2

Beloop:

Na 2 kuren ontstaan van gastric outlet obstructie door progressie van de metastase in het duodenum → plaatsing Lumen-Apposing Metal Stent (LAMS) te UMCU



Wat ziet u nog meer op de CT ontstaan?

Endoscopic ultrasonography-guided gastroenterostomy versus surgical gastrojejunostomy for palliation of malignant gastric outlet obstruction (ENDURO-study)

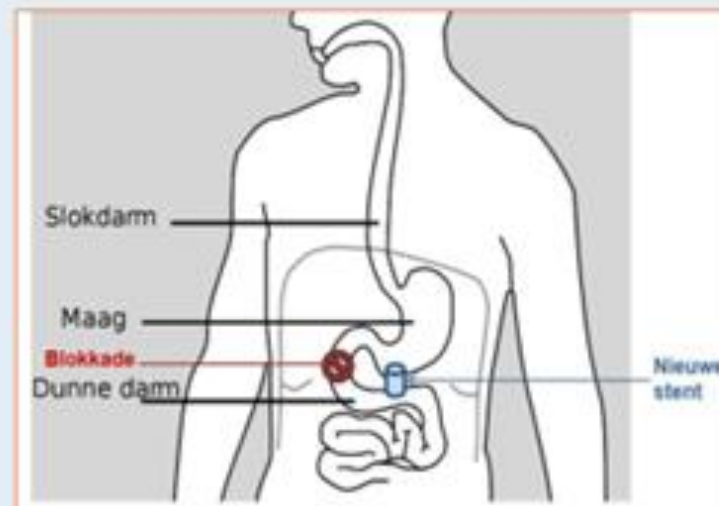
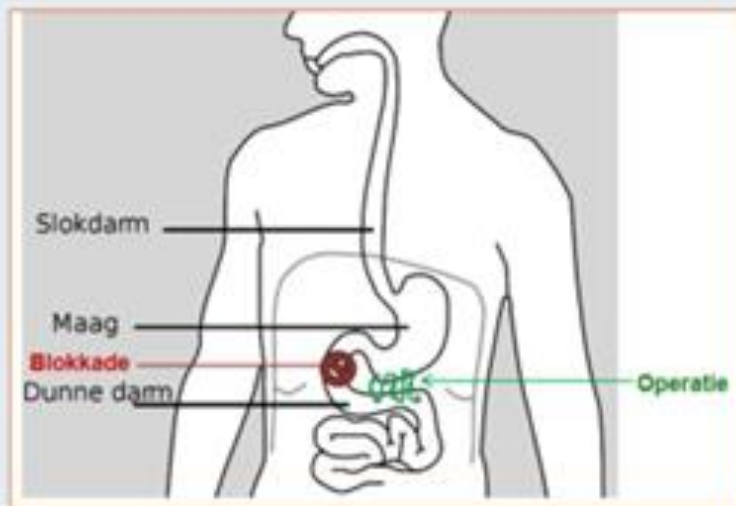
Objective: To evaluate the efficacy of EUS-GE compared with SGJ in patients with malignant GOO.

Study design: Randomized Controlled Trial

Study population: Adult patients with a malignant gastric outlet obstruction due to locally advanced or metastatic, inoperable and unresectable cancer, without curative options.

Intervention: One group will be treated with the standard treatment (SGJ) and the other group will be treated with the investigational treatment (EUS-GE with LAMS [off label use]).

Main study parameters/endpoints: The main study endpoint is the ability to eat, measured with co-primary endpoints: 1) time to ability to tolerate at least soft solids (GOOSS ≥ 2), and 2) persistent or recurrent GOO symptoms requiring reintervention.



Publicatie volgt

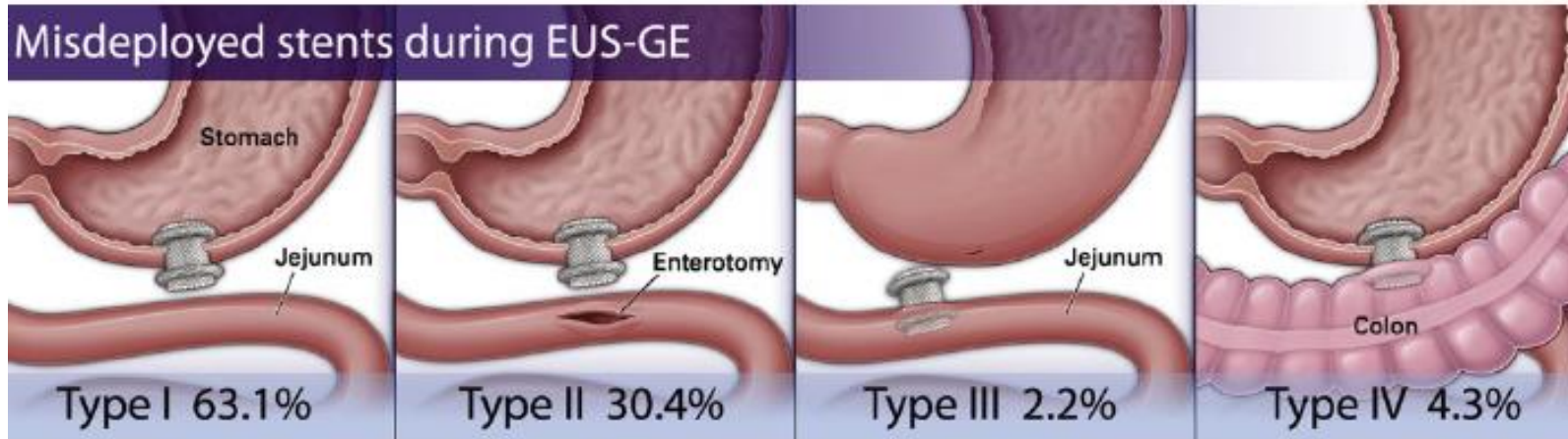
Eerste resultaten:

Significant sneller orale intake

Non-inferior intervention rate

Kortere opname duur

Complications of EUS-GEJ



The need for surgical re-intervention in 11%

- Responseevaluatie na 6 kuren mFOLFOX-nivolumab:

Uitgebreid nieuw pleuravocht rechts, en multipele nieuwe pleurale metastase rechts.

Multipele nieuwe levermetastasen.

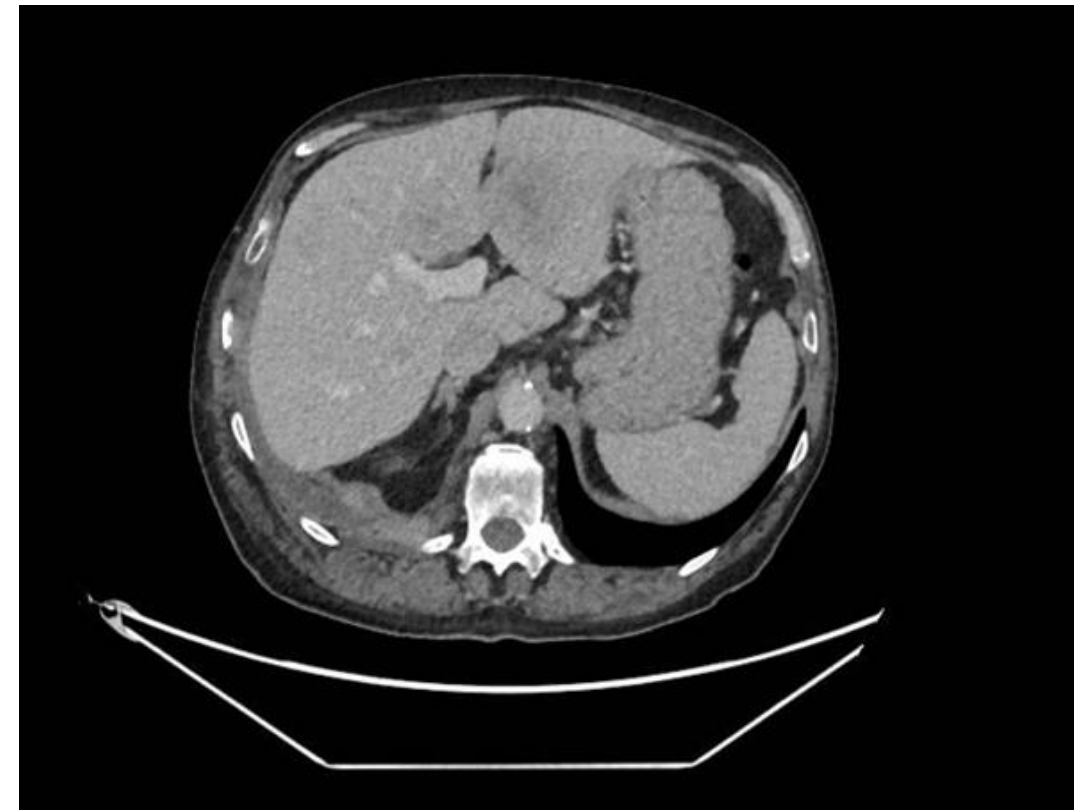
Nieuwe pathologische lymfeklieren retroperitoneaal.

CT-grafisch nieuwe massa in het duodenum pars horizontalis.

Conclusie

progressieve ziekte onder eerstelijns behandeling,
over op supportive care

overlijden 2 weken later



Casus 2 - CheckMate 648

Variable	Patients with Tumor-Cell PD-L1 Expression of ≥1%		
	Nivolumab plus Chemotherapy (N=158)	Nivolumab plus Ipilimumab (N=158)	Chemotherapy (N=157)
Objective response rate			
No. of patients (%)	84 (53)	56 (35)	31 (20)
95% CI	45–61	28–43	14–27
Best overall response — no. (%)			
Complete response	26 (16)	28 (18)	8 (5)
Partial response	58 (37)	28 (18)	23 (15)
Stable disease	40 (25)	43 (27)	72 (46)
Progressive disease	22 (14)	48 (30)	24 (15)
Could not be evaluated	12 (8)	11 (7)	30 (19)
Median time to response (range) — mo†	1.5 (0.6–4.3)	1.5 (1.2–8.4)	1.5 (1.3–9.7)
Median duration of response (95% CI) — mo†	8.4 (6.9–12.4)	11.8 (7.1–27.4)	5.7 (4.4–8.7)
Patients with ongoing response — no. (%)†	11 (13)	14 (25)	1 (3)

* Included are all patients who underwent randomization and had target-lesion measurements at baseline, as assessed by blinded independent central review. Percentages may not total 100 because of rounding.

† This analysis included only patients who had an objective response.

Palliatieve systemische behandeling

Gemetastaseerd PCC oesophagus

Eerste lijn $TPS < 1$, $CPS < 10$

CAPOX/mFOLFOX6 of

carboplatin/paclitaxel wekelijks schema gedurende 2 maanden, bij remissie over op driewekelijks.

Eerste lijn $TPS \geq 1$

CAPOX/mFOLFOX6 + nivolumab

Eerste lijn $TPS < 1$, $CPS \geq 10$

CAPOX/mFOLFOX6+ pembrolizumab

Geen standaard 2e lijns optie

Studie/fase 1

Casus 3

Dhr H, 69 jaar

Voorgeschiedenis

Chronische hepatitis C, psoriasis, hypertensie, DM2

2025-07: atriumfibrilleren

2025-07: presentatie SEH in verband met flankpijn en verhoogde ontstekingswaarden

Op CT nieren blanco verdenking peritonitis carcinomatosa

Waar denkt u aan bij het radiologisch beeld van peritonitis carcinomatosa?

Maligne: -Maag, pancreas, CRC, appendix, maar ook urotheelcelcarcinoom, prostaatcarcinoom, niercelcarcinoom, lobulair mammacarcinoom, en zeldzamer NET, abdominaal mesothelioom, peritoneale lymfomatosis (NHL)

Bij vrouwen: ovarium, endometrium

Benigne: peritonitis tuberculosa, leiomyomatosis etc

CT nieren blanco 05-07-2025:

Conclusie:

Uitgebreide omentale infiltratie en nodulariteit, passend bij peritoneale carcinomatosa. Beperkte hemoperitoneum. Geen primair intra-abdominaal proces aantoonbaar op deze blanco CT.

Anamnese

De laatste maanden progressief vermoeid.

Net een verbouwing achter de rug, daarnaast gedachte dat het door atriumfibrilleren zou komen.

Maanden buikpijn gehad, nu geen pijn meer. Gebruik van paracetamol: 8 tabletten van 500mg/dag

Zeer matige intake, passage wel normaal.

Ontlasting is op gang.

Lichamelijk onderzoek

WHO 2-3, vermagerd, verschillende tatoeages

Abdomen: vast aanvoelend, geen aanwijzingen voor ascites.

Laboratoriumonderzoek:

- Hemoglobine 8.6 mmol/L
- Trombocyten $318 \times 10^9/L$
- Leucocyten $17.4 \times 10^9/L$
- Kreatinine $107 \mu\text{mol/L}$
- eGFR (CKD-EPI) $61 \text{ mL/min/1.73m}^2$
- Bilirubine Totaal $14 \mu\text{mol/L}$
- LD 395 U/L
- Albumine 31 g/L
- CRP 176 mg/L

CT-thorax/abdomen 08-07-2025

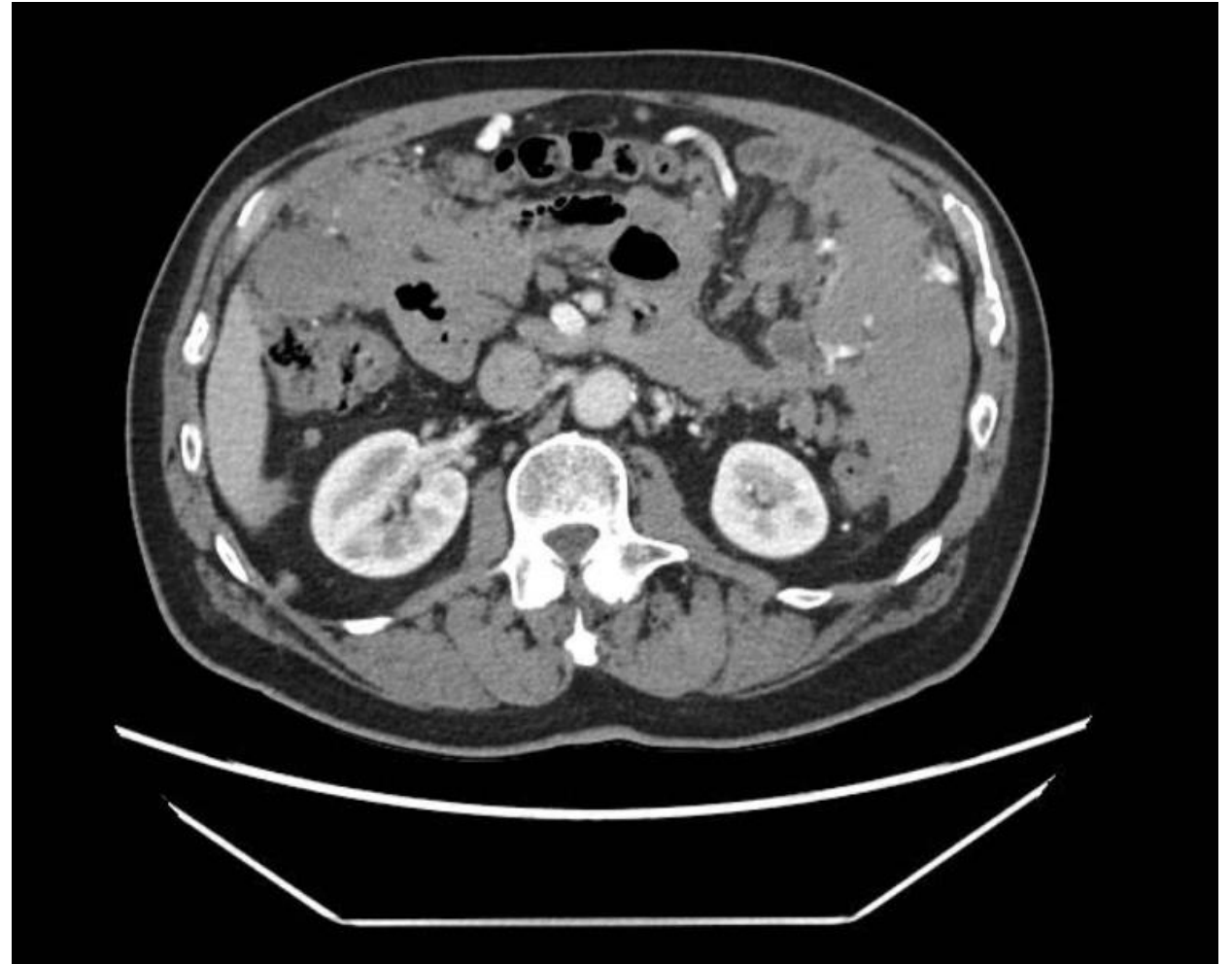
Conclusie:

Conform de blanco scan laesies met massawerking in het omentum en mesenterium verdacht voor maligniteit. Geen duidelijke primaire tumor aantoonbaar. De laesies zijn bereikbaar voor echogeleide biopsie.

Wat valt u op aan de afbeelding hiernaast?

Wat is uw volgende stap?

Maligne of benigne?



PA middels echogeleid biopt:

CONCLUSIE:

Voorlopig

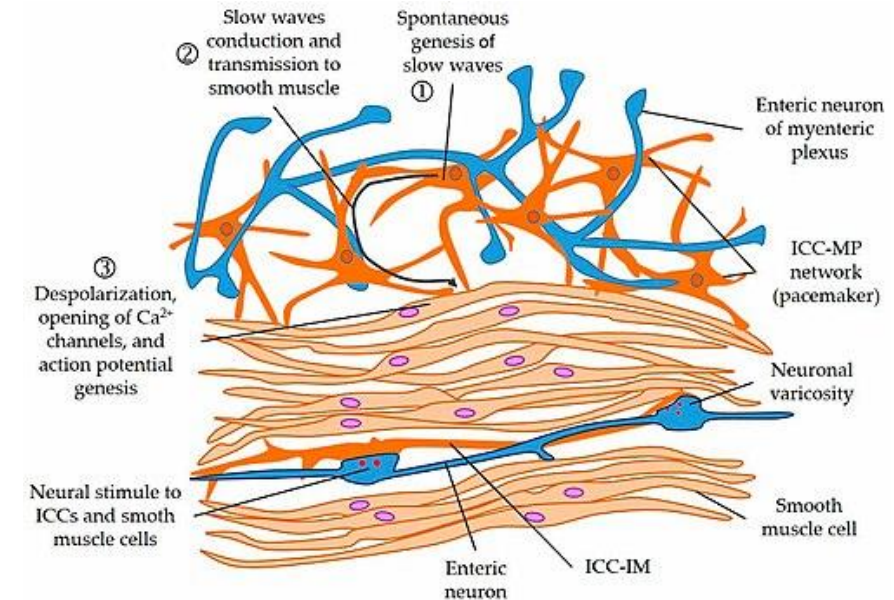
Weke delen biopt omentale laesie links: beeld van een mesenchymale laesie. Immuunprofiel best passend bij en gastrointestinale stromacel tumor (GIST).

Bespreking in het weke delen panel volgt

Samenvatting 20.7.25: mutatie analyse is aanstaand

Gastrointestinale stromacel tumor:

- Weke delen tumor, ontstaat in het bindweefsel van het maag-darmkanaal uit de cellen van Cajal
- Cellen van Cajal (ook wel interstitiële cellen van Cajal: ICC) fungeren als pacemakers voor de spiercontracties die nodig zijn voor peristaltiek
- Zeldzame tumor, 3% van de gastro-intestinale tumoren, meest voorkomend in de maag
- Uitzaaiingen vaak naar de lever en peritoneaal
- Klachten: abdominale pijn, GI bloedverlies, anemie, misselijkheid/braken



Hoe vaak komt GIST voor?

GIST is een zeldzame ziekte. In 2024 kregen **420** mensen de diagnose GIST.

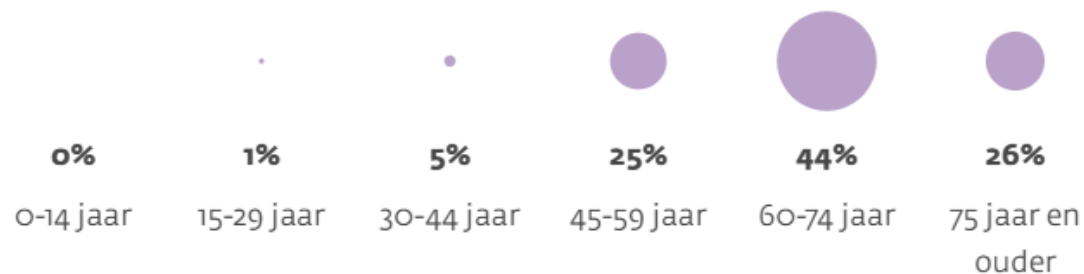
Mannen en vrouwen met GIST

Van deze **420** mensen zijn er **210** man en **210** vrouw.

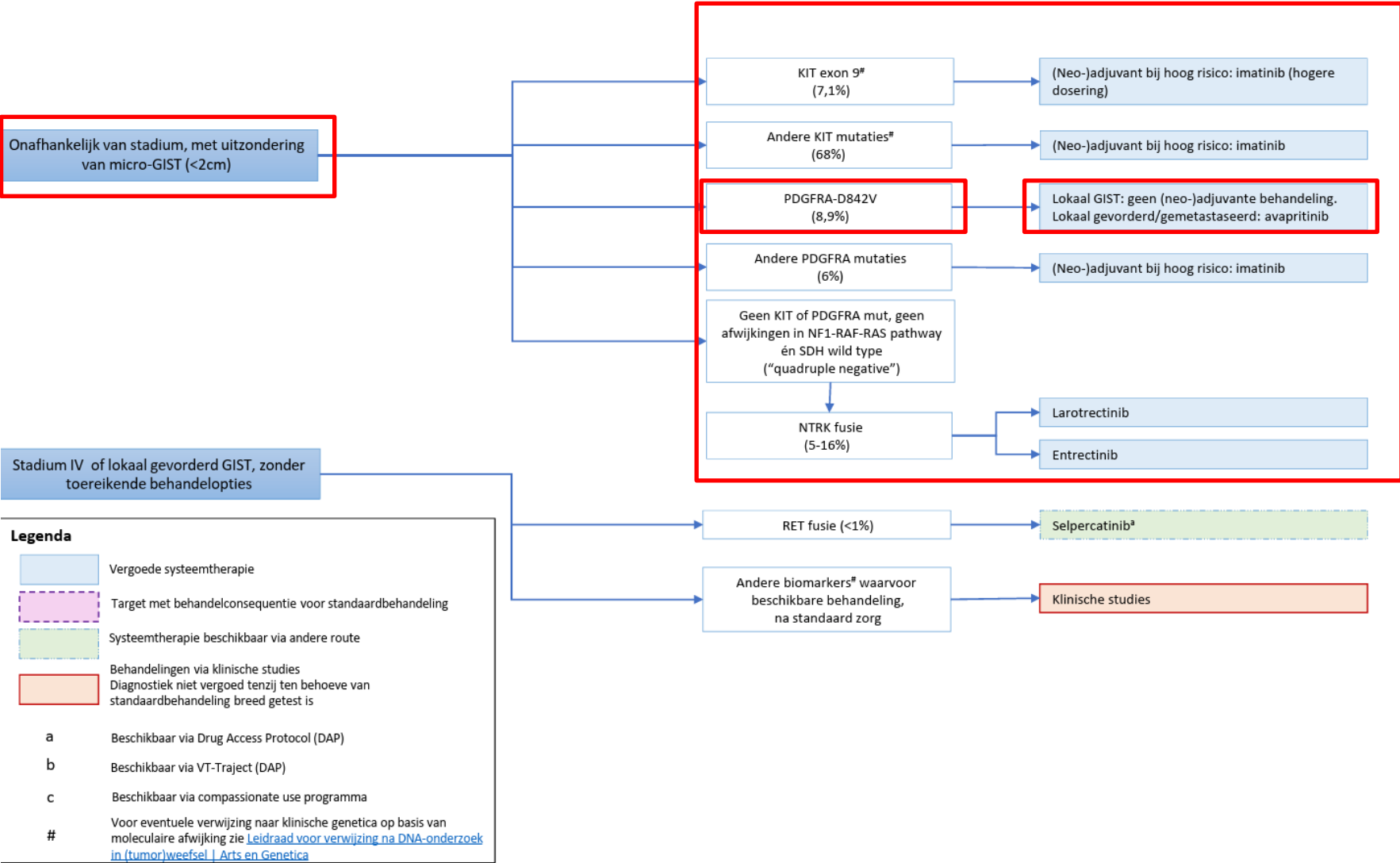


Hoe vaak komt GIST voor per leeftijdsgroep?

GIST komt vooral voor bij mensen tussen de **45** en **75** jaar.



Gastro-intestinale stroma tumor (GIST)



KIT mutatie exon 11: imatinib

KIT mutatie exon 9: hogere dosis imatinib

PDFGRA-D842V mutatie:
avapritinib
(resistent tegen imatinib)

Aanvullend aangevraagd: KIT mutaties en PDGFRA mutatie

AANVULLING, 5-8-2025.
MOLECULAIRE ANALYSE (SEQ. ANALYSE)
Next generation sequencing: In het weefsel is een mutatie aangetoond in KIT exon 11 (c.1720_1741delinsC (p.Thr574_Lys581delinsGln)). Er is geen BRAF en PDGFRA mutatie aangetoond. Specifieke mutaties in KIT hebben gevolgen voor de selectie en dosering van targeted therapie in patiënten met een GIST.

DEFINITIEF, 11-08-2025.
Weke delen biopt omentale laesie links: gastrointestinale stromacel tumor (GIST).

Meest voorkomende genmutaties in GIST:

KIT exon 11: 65%

KIT exon 9: 10%

Ca 90% van de GISTs met KIT exon 11 mutatie is gevoelig voor imatinib en heeft een betere PFS en OS tov KIT exon 9 mutaties.

Mediane overleving: 50 maanden.

Beloop

Doorverwijzing naar sarcomencentrum

Behandeling met imatinib gestart in afwachting van de uitslagen van moleculaire diagnostiek, na 1 week klinische verbetering



2024=2025

- Maligniteiten zullen in toenemende mate worden ingedeeld in moleculaire subklassen die bepalend zullen zijn voor welke behandeling het best passend is.
- De mogelijkheden voor het verrichten van moleculaire diagnostiek zullen uitbreiden (liquid biopsies)
- Landelijk zijn afspraken gemaakt over de organisatie en bekostiging van deze bepalingen en zijn KNT lijsten opgesteld (doel: gelijke toegang, hoge kwaliteit, kostenbeheersing door slimme organisatie)

Tips

- <https://www.nvmo.org/zorg/moleculaire-diagnostiek/knt-lijsten/>
- Vraag bij toevoeging van nieuwe behandelmogelijkheden waar aanvullende diagnostiek (moleculair danwel IHC) voor nodig is, bij uw patholoog na waar het bepaald wordt en wat de doorlooptijd is

