

University of Groningen

Targeted therapy, molecular imaging and biomarkers in cancer treatment

den Hollander, Martha Willemine

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

2015

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

den Hollander, M. W. (2015). *Targeted therapy, molecular imaging and biomarkers in cancer treatment: Getting more personalized*. University of Groningen.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Chapter 8

Nederlandse samenvatting

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Er is in de afgelopen jaren veel vooruitgang geboekt in de ontwikkeling van 'doelgerichte behandelingen' tegen kanker. Helaas wordt ook steeds duidelijker dat deze behandelingen vaak alleen succesvol zijn in een subgroep van de patiënten. Eén van de belangrijkste uitdagingen in de oncologie op dit moment is het identificeren van deze patiënten, zodat kan worden voorkomen dat patiënten onnodig behandeld worden met voor die patiënt niet werkzame therapieën. Dit voorkomt bij patiënten onnodige bijwerkingen en bespaart kosten. Een andere uitdaging in de oncologie is het minimaliseren van bijwerkingen van huidige behandelingen. Antikankerbehandelingen kunnen ernstige en zelfs dodelijke (lange termijn) bijwerkingen hebben. Aanpassing van het behandelingschema en specifieke follow up kunnen nodig zijn om bijwerkingen tijdig te herkennen, te behandelen en voorkomen.

Eén van de doelgerichte antikanker behandelingen die in de afgelopen jaren onderzocht is, is het induceren van apoptose door agonistische antilichamen of rhTRAIL via de extrinsieke route. In preklinische studies is aangetoond dat deze middelen zowel als monotherapie apoptose kunnen veroorzaken, als de effectiviteit van chemotherapie en radiotherapie kunnen verbeteren. In **hoofdstuk 2** hebben we de fase 1 en fase 2 (combinatie) studies die tot dusverre met deze middelen zijn uitgevoerd geanalyseerd. rhTRAIL en de verschillende agonistische antilichamen tegen TRAIL-R1 en TRAIL-R2 lijken veilig te zijn. Alleen voor lexatumumab werd een maximale tolereerbare dosering gevonden. Helaas valt de effectiviteit van deze middelen zowel als monotherapie als in combinatie met chemotherapie en andere doelgerichte medicatie tegen. Nieuwe benaderingen waarbij TRAIL wordt gekoppeld aan een tumor specifiek antilichaam kunnen mogelijk tot betere resultaten leiden. Daarnaast is de combinatie van mapatumumab met chemotherapie en radiotherapie onderzocht in een fase 1/2 studie (NCT01088347).

Toen het medicijn imatinib, een c-Kit-tyrosinekinaseremmer, voor het eerst werd toegepast bij patiënten met een GIST, viel het op dat binnen enkele dagen een verandering zichtbaar was in de hoeveelheid FDG die werd opgenomen door de tumoren. Mogelijk kon deze verandering in opname worden gebruikt als een predictieve marker voor de effectiviteit van de behandeling. Er zijn sindsdien verschillende kleine studies met FDG-PET gedaan in deze setting, met wisselende resultaten. Inmiddels is echter ook duidelijk geworden dat het grootste deel van de patiënten (85%) baat heeft bij behandeling met imatinib. Een predictieve test die patiënten identificeert die baat hebben bij de behandeling is daarom niet zo interessant, maar een test die patiënten identificeert die niet reageren op dit middel en zo primaire resistentie aantoon, wel. In **hoofdstuk 3** beschreven we een retrospectieve studie waarin de bruikbaarheid van FDG-PET scans voor het identificeren van patiënten die niet op imatinib reageren is geanalyseerd. Deze FDG-PET scans werden gemaakt voor start van imatinib en 1 week na start van imatinib. Twee van de 29 patiënten hadden progressieve ziekte op de CT scan na 8 weken volgens de tumor respons RECIST criteria. Deze twee patiënten hadden echter ook een respons (gedefinieerd als tenminste 25% afname in 'standard uptake value' (SUV)) op de FDG-PET scans. Aan de andere kant hadden drie patiënten die geen respons hadden op de FDG-PET scans wel baat bij imatinib. We hebben daarom geconcludeerd dat een FDG-PET-scan niet bruikbaar is

voor het identificeren van patiënten met primaire resistentie tegen imatinib en dat de vroege veranderingen op FDG-PET scan mogelijk veroorzaakt worden door veranderingen in het glucosemetabolisme die niet direct verband houden met een tumorrespons.

In glioblastomen worden de Macdonalds criteria, waarbij het gebied met gadolinium contrast opname op MRI wordt gemeten, gebruikt voor tumorrespons evaluatie. Deze evaluatie wordt echter bemoeilijkt door het fenomeen pseudoprogressie; op de MRI direct na chemoradiotherapie is een toegenomen gebied met contrast opname zichtbaar, maar dit gebied blijft stabiel of neemt af op volgende MRI scans zonder verandering in de behandeling. In **hoofdstuk 4** beschreven we een studie waarbij we prospectief keken naar FLT-PET scans gemaakt voorafgaand aan (na primaire chirurgie) en 4 weken na chemoradiotherapie. ^{18}F -FLT is een PET tracer die wordt opgenomen door prolifererende cellen en de FLT-PET scan kan daarom mogelijk gebruikt worden om onderscheid te maken tussen echte tumorgroei en pseudoprogressie. Van de 24 evalueerbare patiënten hadden er zeven echte progressie en zeven pseudoprogressie. We vonden geen verschil in (verandering van) FLT-opname tussen patiënten met pseudoprogressie en echte progressie. De FLT-PET scan heeft geen directe waarde in het maken van dit onderscheid in deze patiëntengroep.

Voor hooggradige gliomen wordt ook hard gezocht naar succesvolle doelgerichte behandeling. Er is dit moment geen standaardtherapie voor recidief tumoren. De mediane totale overleving voor het meest voorkomende subtype (glioblastoom) is slechts 14 maanden. In de afgelopen jaren zijn verschillende doelgerichte behandelingen onderzocht, maar tot nu toe heeft geen enkele behandeling de totale overleving verbeterd. Een essentiële vraag bij de systemische behandeling van hooggradige gliomen is of de medicatie de tumor wel kan bereiken vanwege de bloedhersenbarrière. In **hoofdstuk 5** beschreven we een studie waarin een monoklonaal antilichaam tegen TGF- β (fresolimumab) gelabeld werd met Zirkonium-89. Na het ondergaan van ^{89}Zr -fresolimumab PET scans werden patiënten behandeld met fresolimumab. Het doel van deze studie was om aan te tonen dat het antilichaam de hersentumor kon bereiken, de opname van deze tracer in de tumor te kwantificeren en deze opname te correleren aan de uitkomst van de behandeling. In alle 12 patiënten zagen we opname van ^{89}Zr -fresolimumab in tumorlaesies. Echter, niet in alle individuele laesies werd opname gezien. Van de 3 laesies die groter waren dan 1 cm en niet zichtbaar op de PET scan, waren er 2 eerder bestraald en doordoor mogelijk radionecrose in plaats van actief tumorweefsel, waardoor er geen ^{89}Zr -fresolimumab opname zichtbaar was. We zagen ook dat de tumor-bloedratio toe nam in de vier patiënten die een PET scan hadden ondergaan op zowel dag 2 en dag 4 na tracerinjectie. Deze bevindingen suggereren dat de tumoropname van ^{89}Zr -fresolimumab specifiek is en niet een aan perfusie gerelateerd fenomeen. Behandeling met fresolimumab werd goed verdragen door patiënten, maar het induceerde geen tumorresponsen. We hebben met deze studie echter wel aangetoond dat een gelabeld antilichaam in staat is om hooggradige gliomen te bereiken.

TGF- β is belangrijk voor diverse fysiologische en pathologische processen in het lichaam. Uit preklinisch onderzoek is bekend dat TGF- β een belangrijke rol speelt in de ontwikkeling van door

bleomycine geïnduceerde longtoxiciteit. Deze toxiciteit vormt een probleem voor patiënten met testiskanker die worden behandeld met chemotherapie waarvan bleomycine een onderdeel is. Deze behandeling is heel vaak curatief, maar in ongeveer 10% van de patiënten ontstaat longtoxiciteit door bleomycine, die in 10% van de gevallen fataal is. In **hoofdstuk 6** hebben we de spiegel van TGF- β 1, GDF-15 en Hs-CRP in het plasma van testiskankerpatiënten voor, tijdens en na behandeling met bleomycine geanalyseerd. We analyseerden ook de prevalentie van afwijkingen die verdacht waren voor door bleomycine geïnduceerde longtoxiciteit op de restageringsscan. We vonden radiologische veranderingen verdacht voor toxiciteit van bleomycine bij 68% van de patiënten. De hoeveelheid TGF- β 1, GDF-15 en Hs-CRP in het plasma was niet voorspellend voor het ontstaan en de ernst van de radiologische veranderingen verdacht voor toxiciteit van bleomycine of voor klinische tekenen van longtoxiciteit. We concludeerden daarom radiologische veranderingen verdacht voor toxiciteit van bleomycine veel voorkomen, maar dat de onderzochte markers niet als biomarkers voor het ontstaan hiervan kunnen worden gebruikt.

