

University of Groningen

**New approaches and consequences for elderly cancer patients with focus on melanoma**  
van den Brom, Rob Roel Henry

**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:*  
2017

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

*Citation for published version (APA):*  
van den Brom, R. R. H. (2017). *New approaches and consequences for elderly cancer patients with focus on melanoma*. Rijksuniversiteit 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).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

**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 10

**Samenvatting  
(Summary in Dutch)**

**Het is voor optimale behandeling van de individuele kankerpatiënt belangrijk om zoveel mogelijk zinvolle informatie te krijgen om zo goed mogelijk te kunnen voorspellen wat het resultaat van een bepaalde behandeling zal zijn. Specifieke tumoreigenschappen en patiëntkenmerken spelen een belangrijke rol in deze zogenaamde gepersonaliseerde therapie. In dit proefschrift, met een speciaal focus op melanoom, niercelcarcinoom en de gastro-intestinale stroma tumor, wordt de werkzaamheid en toxiciteit van anti-tumortherapie geëvalueerd. Hierbij wordt speciale aandacht besteed aan subgroepen zoals de oudere patiënt.**

**Hoofdstuk 1** bestaat uit de algemene inleiding en een overzicht van dit proefschrift.

In **hoofdstuk 2** worden huidige en nieuwe therapieën voor niercelcarcinoom beoordeeld betreffende de werkzaamheid, toxiciteit en het complicatierisico voor de bijna 50% van de patiënten die ouder dan 65 jaar is. De oudere patiënten hebben een hogere incidentie van multimorbiditeit en een verminderde orgaanreserve. In de afgelopen tien jaar zijn er nieuwe effectieve geneesmiddelen voor de behandeling van gemetastaseerd niercelcarcinoom beschikbaar gekomen die vaatnieuwvorming en het *mammalian target of rapamycin* remmen. Maar ook immuun checkpoint blokkade met een geprogrammeerde celdood eiwit 1 (PD-1) antilichaam geeft een overlevingsvoordeel. Omdat hogere leeftijd de uitkomst van operaties negatief beïnvloedt moet hier rekening mee worden gehouden bij de besluitvorming rond de oudere patiënten die in aanmerking komen voor nefrectomie om de hoeveelheid tumor te reduceren. Nu meerdere medicamenteuze opties beschikbaar zijn, zijn instrumenten die klinisch voordeel classificeren zeer relevant. Daartoe heeft het National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ‘evidence blocks’ ontwikkeld, de European Society for Medical Oncology (ESMO) ontwikkelde een ‘magnitude of clinical benefit scale’ (MCBS) en de American Society of Clinical Oncology introduceerde een ‘value framework’. Deze instrumenten zijn allen toepasbaar voor de gehele patiëntenpopulatie en niet specifiek voor ouderen. In hoofdstuk 3 worden daarom gemodificeerd ‘evidence blocks’ voorgesteld voor oudere patiënten met gemetastaseerd niercelcarcinoom en waar mogelijk worden *evidence-based* aanbevelingen voor de behandelkeuzes bij oudere patiënten met deze ziekte verstrekt.

**Hoofdstuk 3** geeft een overzicht van de huidige behandelingsopties en de geneesmiddelen die in ontwikkeling zijn voor patiënten met gemetastaseerd melanoom waarbij het focus ligt op de effecten bij oudere patiënten. Het melanoom is een tumortype dat voorkomt op veel verschillende leeftijden. Enerzijds is het een van de meest voorkomende tumorsoort in adolescenten en jonge volwassenen, terwijl anderzijds ~50% van de nieuw gediagnosticeerde melanoompatiënten boven de 65 jaar is. Nieuwe effectieve klassen van geneesmiddelen zijn beschikbaar voor de patiënt met een gemetastaseerd melanoom. Monoklonale antilichamen gericht tegen cytotoxisch T-lymfocyt-geassocieerd eiwit 4 (CTLA-4) en geprogrammeerde celdood eiwit 1 (PD-1) zijn remmers van deze immuun checkpoints. Deze behandelingen kunnen langdurige ziektecontrole induceren en algehele overleving verlengen. Daarnaast zijn er BRAF- en MEK-remmers die de eiwitproducten van *gain-of-*

*function* mutaties in oncogenen remmen en resulteren in hoge tumorresponspercentages. Tijdens veroudering treden er veranderingen op in het immuunsysteem. Daarnaast blijkt het profiel van mutaties in oncogenen gerelateerd aan de leeftijd van de patiënt voor het melanoom. Historisch is het biologische gedrag van melanoom ongunstig voor ouderen. Aan leeftijd gerelateerde veranderingen van het immuunsysteem in combinatie met een ouder tumor *microenvironment* kan bijdragen aan een slechte klinische uitkomst voor ouderen. Toenemende vergrijzing van de bevolking maakt dat er steeds meer behoefte is om leeftijdsspecifieke klinische informatie te incorporeren in het besluitvormingsproces betreffende therapiekeuze van een individuele patiënt met een gemetastaseerd melanoom. Hoewel ondervertegenwoordiging van ouderen in klinische studies tot voor kort standaard was, zijn in recente studies bij gemetastaseerd melanoom een toenemend aantal (zeer) oude patiënten geïnccludeerd. Een uitzondering is de studie met ipilimumab in de adjuvante situatie waarin meer dan 80% van de deelnemers jonger dan 65 jaar was. Voor alle door de Food and Drug Administration (FDA) goedgekeurde behandelingen is werkzaamheid bij ouderen met gemetastaseerd melanoom aangetoond. Het is opmerkelijk dat – in tegenstelling tot wat de resultaten van vaccinaties tegen infectieziekten in het algemeen aantonen – activering van het immuunsysteem door immuun checkpoint remmers bij ouderen goed mogelijk blijkt. De leeftijdsspecifieke gegevens betreffende toxiciteit van de huidige geneesmiddelen voor gemetastaseerd melanoom zijn nog schaars. Interessant is dat de effectiviteit voor veel nieuw geregistreerde systeemtherapeutische opties bij gemetastaseerd melanoom hoog scoort betreffende het klinisch effect aangaande de NCCN ‘value blocks’ en ESMO MCBS. Dit duidt op een significant klinisch relevant voordeel van deze geneesmiddelen voor de patiënt en onderstrept daarmee het belang om toepassing van deze nieuwe behandelingsmethoden te overwegen bij ouderen. In de toekomst kan er langs verschillende wegen beter inzicht verkregen worden in het effect van nieuwe geneesmiddelen tegen melanoom bij oudere patiënten. Zo kunnen bijvoorbeeld uitkomsten van zogenaamde *real-world* data uit expanded access studies en compassionate use programma’s bijdragen aan leeftijdsspecifieke kennis. Bovendien kunnen openbare bronnen zoals de pharmacovigilance databases van de FDA en de European Medicines Agency worden geraadpleegd over aan leeftijd gerelateerde bijwerkingen. De FDA heeft ook een initiatief genaamd *Drug Trials Snapshots* geïmplementeerd waarin gegevens uit klinische studies transparant wordt gemaakt met betrekking tot leeftijd, geslacht en etniciteit van de deelnemers. Bovendien wordt gerapporteerd waarin deze demografische subgroepen voor een bepaald medicijn verschillen qua effectiviteit en toxiciteit.

Het biologische gedrag van melanoom bij ouderen is ongunstig vergeleken met jonge patiënten. Recente studies met immuun checkpoint remmers hebben T-cellen geïdentificeerd als prominente spelers in de immuunrespons tegen melanoom. In **hoofdstuk 4** wordt de hypothese onderzocht dat verschil in T-celrespons mogelijk een onderliggende factor is aan de discrepantie in het biologisch gedrag van melanoom tussen jonge en oude melanoompatiënten. Daarvoor is het circulerende T-cel repertoire van 34 patiënten met gemetastaseerd melanoom vergeleken met dat van 42 gezonde controles, die geclassificeerd werden als jong ( $\leq 50$  jaar) of oud ( $\geq 65$  jaar). Het absolute aantal CD4+ T-cellen

was afgenomen in jonge en oude melanoompatiënten vergeleken met de controlegroep die gematcht is op leeftijd. Percentages van naïeve en *memory* CD4+ T-cellen waren vergelijkbaar in oude melanoompatiënten en oude controles. Percentages van *memory* CD4+ T-cellen neigden hoger te zijn in jonge melanoompatiënten vergeleken met jonge controles. De proportie van naïeve CD4+ T-cellen was lager in jonge patiënten dan in jonge controles, en daarmee eigenlijk vergelijkbaar met oude melanoompatiënten en de oude controles. Dit ging gepaard met een toegenomen percentage van CD4+ T-cellen die HLA-DR, Ki-67 en PD-1 tot expressie brachten jonge patiënten vergeleken met de op leeftijd gematchte controles, maar dat was niet het geval in oude patiënten. Het percentage CD4+ T-cellen dat CTLA-4 tot expressie bracht was vergelijkbaar in melanoompatiënten en controles. Proporties van FOXP3+Helios- regulatoire T-cellen waren toegenomen in jonge en oude melanoompatiënten vergeleken met controles, terwijl de FOXP3+Helios+ regulatoire T-cellen gelijk waren. Er was geen duidelijk verandering van het circulerende CD8+ T-cel repertoire in melanoompatiënten. Concluderend is het CD4+ T-celcompartiment van jonge melanoompatiënten erg geactiveerd, terwijl dat van oude melanoompatiënten gekarakteriseerd wordt door een gebrek aan respons. Deze bevindingen zouden het ongunstige gedrag van melanoom in ouderen kunnen verklaren.

De immuun checkpoint remmer ipilimumab kan bij melanoom patiënten naast anti-tumor effect ook auto-immuun geïnduceerde bijwerkingen veroorzaken. Omdat auto-immuniteit is geassocieerd met oudere leeftijd en het vrouwelijke geslacht, beschrijft **hoofdstuk 5** de effectiviteit en het toxiciteitsprofiel van ipilimumab in oudere patiënten met gemetastaseerd melanoom en onderzoekt ook het effect van geslacht op deze uitkomsten. Patiënten die deelnamen aan het Nederlandse *Named Patient Program* in 2010 en 2011 in 7 centra werden geïnccludeerd in de studie. Tumorresponsevaluatie werd uitgevoerd en bijwerkingen werden geregistreerd. Daarnaast werd om *real-world* bijwerkingen te evalueren een analyse gedaan met behulp van de openbare *pharmacovigilance* database van de FDA. Van de 172 patiënten met een mediane leeftijd van 55 jaar was 30% 65 jaar of ouder en 43% was vrouw. De mediane overleving was 6,7 maanden (95% CI 4,7–8,7) voor patiënten jonger dan 65 jaar en 10,4 maanden (95% CI 6,3–14,6) voor patiënten van 65 jaar of ouder. Graad 3–4 darmtoxiciteit werd waargenomen bij 8,3% van de patiënten onder de 65 jaar en 9,8% van de patiënten van 65 jaar of ouder. Bij 7,6% van de jongere patiënten en 8,3% van de oudere patiënten werd ipilimumab gestaakt vanwege de bijwerkingen. Er was geen verschil in effectiviteit en toxiciteitsprofiel tussen mannen en vrouwen. Per november 2015 zijn in de FDA-database 3771 ernstige bijwerkingen gemeld zonder grote verschillen in toxiciteitsprofiel tussen leeftijden. Concluderend: de Nederlandse registratie en de FDA-database laten zien dat de behandeling met ipilimumab voor gemetastaseerd melanoom even effectief bij oudere als jonge patiënten en is het veilig voor patiënten van 65 jaar of ouder. Ipilimumab heeft een vergelijkbare werkzaamheid en toxiciteit voor mannen en vrouwen.

Gastrointestinale stromale tumoren (GIST) zijn zeldzame maligniteiten van het maag-darmkanaal. Eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerde of irresectabele ziekte bestaat uit imatinib, een tyrosinekinaseremmer. Een gedeelte van de patiënten is primair resis-

tent tegen deze behandeling. Herkenning van deze primair resistente patiënten met betrouwbare voorspellende biomarkers, vóór of vroeg tijdens de behandeling, zou een tijdige overstap naar een effectieve behandeling mogelijk te maken. In patiënten met chronisch myeloïde leukemie die behandeld werden met imatinib is de ontwikkeling van hypofosfatemie geassocieerd met respons. In **hoofdstuk 6** wordt onderzocht of hypofosfatemie en/of hypocalciëmie voorspellende biomarkers zijn voor GIST-patiënten die worden behandeld met imatinib. GIST-patiënten die werden behandeld met imatinib tussen 2004 en 2007 in het Universitair Medisch Centrum Groningen vormden het testcohort. Calcium, fosfaat en parathormoon werd longitudinaal gemeten voorafgaand aan en tijdens imatinibtherapie. De werkzaamheid van imatinib werd gedefinieerd als de tijd tot progressieve ziekte op CT. De resultaten werden gevalideerd in een onafhankelijke cohort met patiënten die in het ErasmusMC tussen 2002 en 2007 werden behandeld. Alle patiënten gaven schriftelijk geïnformeerde toestemming. In het testcohort ( $n = 35$  patiënten) leidde imatinib tot een significante afname van de serumconcentratie van calcium en fosfaat, terwijl de parathormoonconcentraties stegen. Patiënten die een hypofosfatemie ontwikkelden hadden een kortere tijd tot progressie (mediaan 8,4 maanden) dan patiënten die geen hypofosfatemie ontwikkelden (mediaan 25,3 maanden),  $p = 0.016$ . In het validatiecohort ( $n = 31$ ) vonden we een vergelijkbare afname van de calcium- en fosfaatconcentraties, maar het verschil in tijd tot progressie tussen patiënten met en patiënten zonder hypofosfatemie kon niet worden bevestigd. Concluderend voorspelt het ontwikkelen van een hypofosfatemie vroeg tijdens behandeling met imatinib niet het antitumoreffect op een GIST.

Ongeveer 20–55% van de patiënten met een gemetastaseerd melanoom zal overlijden als gevolg van de hersenenmetastasen. **Hoofdstuk 7** beschrijft een studie die werd opgestart in 2000 om te evalueren of profylactische hersenenbestraling helpt als preventie of leidt tot uitstel van hersenenmetastasen bij patiënten met gemetastaseerd melanoom die gunstig hebben gereageerd op systemische behandeling met chemo-immunotherapie. Het is de eerste studie die profylactische hersenenbestraling bij gemetastaseerd melanomen evalueert. Dertig patiënten met histologisch bevestigd gemetastaseerd melanoom werden behandeld met dacarbazine, carboplatin en interferon- $\alpha$ . Zestien patiënten vertoonden niet-progressieve ziekte op systemische behandeling en aan hen werd profylactische hersenenbestraling aangeboden. Dertien patiënten ondergingen daadwerkelijk profylactische hersenenbestraling. Patiënten die gunstig op de chemo-immunotherapie reageerden en derhalve in aanmerking voor profylactische hersenenbestraling overleefden langer (mediaan 16,9 versus 6,9 maanden) en ontwikkelden vaker hersenenmetastasen (5 versus 2 patiënten) dan de patiënten met progressieve ziekte na chemo-immunotherapie. In de groep patiënten die profylactische hersenenbestraling kregen ontwikkelden 2 patiënten klinische hersenenmetastasen binnen 10 maanden (12,5%, 95% betrouwbaarheidsinterval 0–31%). De meest voorkomende bijwerkingen waren hoofdpijn en alopecia. De studie is uitgevoerd toen de BRAF-remmers en nieuwe immunotherapie nog niet beschikbaar was. Tevens is er nu meer kennis beschikbaar over lange termijn bijwerkingen van algehele hersenenbestraling. Het is daarom de vraag wat deze behandeling in de toekomst voor rol zal krijgen als profylaxe van hersenenmetastasen. Daarbij is ook de kennis over radioresistentie van het

melanoom verandert, en is bekend dat melanoomcellen heterogeen radioresponsief zijn vraagt dit ook om analyse van het juiste bestralingschema. Gezien het groeiende arsenaal aan systeemtherapeutische opties, zal de optimale timing voor eventuele profylactische hersenenbestraling een uitdaging blijven.

**Hoofdstuk 8** bestaat uit vijf onderdelen die allemaal een opmerkelijke casus beschrijven. **Hoofdstuk 8a** beschrijft een patiënt met de eerste gedocumenteerde melanoom hersenmetastase met een BRAF V600R-mutatie die werd behandeld met vemurafenib en daar gunstig op reageert. **Hoofdstuk 8b** beschrijft een patiënt met gemetastaseerd melanoom die diffuse intravasale stolling ontwikkelt door vemurafenib. Het blijkt dat publieke *pharmacovigilance* databases inzicht kan geven in een dergelijke bijwerking die niet gemeld worden in de gangbare literatuur. **Hoofdstuk 8c** beschrijft een patiënt met gemetastaseerd melanoom die met succes haar ziekte reguleert op een onconventionele manier door intermitterend haar antitumormedicatie te gebruiken. Preklinische bewijs suggereerde later dat haar intermitterende gebruik van vemurafenib gunstig zou kunnen zijn qua effectiviteit vergeleken met het standaard continue gebruik. **Hoofdstuk 8d** beschrijft het fenomeen pseudo-progressie dat kan worden gezien bij immuun checkpoint blokkade. Kennis van dit fenomeen kan impact hebben op behandelingskeuzes. **Hoofdstuk 8e** beschrijft het eerste geval van een patiënt die een snel-progressieve granulomatose met polyangiitis ontwikkelt na één enkele dosis met de immuun checkpoint remmer pembrolizumab. Naast dat dit de eerste vasculitis is die beschreven is na een PD-1 antilichaam geeft dit bovendien ook inzicht in de pathofysiologie van vasculitis geassocieerd met antineutrofiële cytoplasmatische antistoffen.

In **hoofdstuk 9** en **hoofdstuk 10** worden respectievelijk een Engelse en een Nederlandse samenvatting van dit proefschrift gegeven.





