

University of Groningen

Towards a more personalized approach in the treatment of esophageal cancer focusing on predictive factors in response to chemoradiation

Wang, Da

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):

Wang, D. (2017). *Towards a more personalized approach in the treatment of esophageal cancer focusing on predictive factors in response to chemoradiation*. 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).

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 9

Nederlandse samenvatting
Da Wang

Nederlandse samenvatting

Slokdarmkanker is een van de meest agressieve kankersoorten wereldwijd met een slechte overlevingskans [1]. Het plaveiselcelcarcinoom en adenocarcinoom zijn de twee meest voorkomende types slokdarmkanker en verschillen van weefseloorsprong. Het plaveiselcelcarcinoom ontstaat uit het meerlagig epitheel dat de slokdarm bekleedt en het adenocarcinoom ontstaat uit het klierweefsel van de slokdarm [2]. Symptomen van deze dodelijke aandoening worden meestal pas opgemerkt wanneer de ziekte zich al in een gevorderd stadium bevindt. Problemen met het doorslikken van voedsel is vaak het eerst opgemerkte symptoom en ontstaat wanneer de tumor meer dan de helft van de omtrek van de slokdarm inneemt waarbij er eerst een intolerantie is voor vast voedsel en geleidelijk vordert naar een intolerantie voor zowel vast én vloeibaar voedsel. Slikpijn, langdurig en hardnekkig zuurbranden, ondanks medicatie, en gewichtsverlies zijn tevens symptomen die kunnen wijzen op slokdarmkanker [2]. Gezien de relatieve 'stille' ontwikkeling van deze aandoening, komt slechts de helft van de nieuw gediagnosticeerde patiënten in aanmerking voor behandeling waarbij genezing het einddoel is en waarbij de klinische TNM classificatie een bruikbare leidraad is. De standaard behandeling bij de cT1/N0 tumoren is meestal een endoscopische submucosale resectie of submucosale dissectie. Bij de meer geavanceerde tumoren (cT2-T4/N0-3) is dat de zogenoemde neoadjuvante behandeling volgens het CROSS schema; wekelijkse chemotherapie (carboplatin en paclitaxel) gedurende 5 weken in combinatie met radiotherapie (41.4 Gy, in 23 fracties van 1.8 Gy) gevolgd door een operatie waarbij de tumor met ruime marges verwijderd wordt [3]. Een 5-jaars overlevingskans van 47% wordt met deze behandeling bereikt in vergelijking met 33% met enkel een chirurgische aanpak. Hoewel er significante vorderingen zijn gemaakt in de behandeling van slokdarmkanker, ligt het percentage complete respons na chemoradiatie op 29%. Het merendeel, 71%, reageert onvoldoende, waarvan 18% geen enkel respons laat zien [3]. Deze laatste groep patiënten zullen helaas wel de nadelige bijwerkingen van chemoradiatie ondervinden zonder enige verkleining van de tumor. Opmerkelijk is dat vroege terugkeer van de tumor ook kan voorkomen bij patiënten met een complete respons. Deze observaties wijzen op een uiterst agressieve ziekte met hoge resistentie tegen de huidige chemoradiatie. Van een populatie tumorcellen is bekend dat het resistent is voor conventionele chemo- en radiotherapie, de zogenoemde kankerstemcellen. Andere karaktereigenschappen van kankerstemcellen zijn het vermogen tot zelfvernieuwing, wat in de celkweek waargenomen kan worden als sfeer formatie, het vermogen tot differentiatie, het vermogen om uit te zaaien en in muismodellen het ontstaan van tumor met een zeer kleine hoeveelheid van

deze cellen [4]. Het elimineren van deze populatie cellen zou potentieel de therapierespons en hiermee ook de overleving kunnen verbeteren. Toekomstige behandeling van slokdarmkanker patiënten moet gericht zijn op ten eerste, de identificatie van de patiënten die werkelijk baat hebben bij de voorbehandeling met de huidige chemoradiatie schema en ten tweede, wanneer deze aanpak tekort schiet, het aanbieden van alternatieve behandelingen gericht op de individuele tumor. Een dergelijke aanpak op maat zal leiden tot een verbetering in behandelkeuze en therapierespons wat de patiënt ten goede zal komen. Om dit te bereiken zullen er meer middelen moeten komen om therapierespons te kunnen voorspellen en daarnaast nieuwe therapieën ontwikkelen om resistente tumorcellen aan te pakken.

Doel van dit proefschrift

Gezien het relatief laag percentage patiënten met een pathologische compleet respons na chemoradiatie, volgens het CROSS schema, is er een noodzaak de therapierespons beter te voorspellen, zodat het merendeel van de patiënten, waarbij behandelingen gedeeltelijk of geen enkel resultaat heeft, deze zware therapie onthouden kan worden. Daarnaast is het noodzakelijk alternatieve therapieën te ontwikkelen die wel aanslaan bij deze grote groep patiënten. Voor deze alternatieve therapie kan gekeken worden naar middelen die een werking hebben op de kankerstemcel populatie. Dit proefschrift zal zich richten op het identificeren van predictieve factoren van de huidige chemoradiatie en daarnaast het opsporen van doelgerichte therapieën die de therapierespons verbeteren met de focus op de kankerstemcelpopulatie. Hiermee kan een behandeling op maat worden gecreëerd.

In **hoofdstuk 2** wordt, ter introductie, een overzichtelijke presentatie gegeven van de literatuur over kankerstemcellen. Verschillende markers om kankerstemcellen op te sporen worden besproken met de moleculaire signalen of signaalroutes die deze cellen in stand houden. Tevens wordt het belang van de rol van de omgeving waarin de tumor zich bevindt, de zogenaamde ‘tumor microenvironment’, belicht in de plasticiteit van kankerstemcellen. Daarnaast worden er handvaten uitgereikt om deze populatie cellen met verhoogde resistentie en uitzaaipotentie te elimineren. Bovendien worden de eerste resultaten van de Tumor Cancer Genomic Atlas (TCGA) over slokdarmkanker beschreven waarbij tumoren gescreend worden op bepaalde mutaties en deze mogelijk aangrijpingspunten kunnen vormen voor het ontwikkelen van toekomstige nieuwe therapieën en het verbeteren van de TNM stadiëring.

In **hoofdstuk 3** wordt de focus gelegd op de Hedgehog signaling pathway, een van de moleculaire

signaleringsmechanismen gerelateerd aan de regulatie van kankerstemcellen, als een potentiële target voor interventie. Resectiemateriaal van patiënten die een slechte respons vertoonden na chemoradiatie, laat meer Hedgehog pathway activatie zien in vergelijking met resectiemateriaal van patiënten die alleen een operatie hebben ondergaan zonder voorbehandeling met chemoradiatie. Daarnaast blijkt dat het gebruik van Vismodegib, een Hedgehog pathway inhibitor, de hoeveelheid kankerstemcellen lijkt te verminderen. In **hoofdstuk 4** wordt de mTOR signaling pathway genomen om CD44+/CD24- kankerstemcel populatie te moduleren. Uit eerder onderzoek is gebleken dat cellen met dit expressiepatroon kankerstemcel eigenschappen vertonen [5]. Wanneer deze pathway geïnhibeerd wordt door rapamycine en torin-1, leidt dit tot een stijging van de CD44+/CD24- kankerstemcel populatie. Het tegenovergestelde geldt ook; wanneer de mTOR pathway gestimuleerd wordt door MHY1485, werd er een daling van de CD44+/CD24- kankerstemcel populatie geobserveerd. Nader onderzoek wijst op de mogelijke rol van autofagie in de waargenomen stijging c.q. daling van de CD44+/CD24- kankerstemcel populatie. Autofagie, letterlijk zelf-consumptie, is van origine een zelfverdedigingsmechanisme van cellen om zichzelf van voldoende energie te kunnen voorzien gedurende stressvolle periodes door overbodige organellen in de cel af te breken. Kankercellen maken op dezelfde wijze slim gebruik van autofagie door dit mechanisme te activeren tijdens stressvolle periodes zoals chemoradiatie. Toekomstig onderzoek moet gericht zijn op het uitschakelen van autofagie in het bijzijn van mTOR inhibitoren om te verifiëren of dit proces daadwerkelijk het sleutelmechanisme is in de geobserveerde stijging van de CD44+/CD24- kankerstemcel populatie. Daarnaast wordt in **hoofdstuk 4** een nieuwe methode geïntroduceerd om kankertherapieën te bestuderen, nl. het 'patient derived tumor organoid' model. Met deze methode zijn we, als een van de eersten, in staat om tumorbiopten van slokdarmkanker patiënten op te kweken en deze in de kweek te houden. De eerste experimenten met dit model wezen erop dat CD44+/CD24- inderdaad een kankerstemcel populatie representeert door het vertonen van een verhoogde sfering capaciteit en verhoogde radiatieresistentie vergeleken met een populatie zonder dit expressiepatroon. Verbazingwekkend genoeg waren we in staat om deze CD44+/CD24- kankerstemcel populatie terug te dringen met MHY1485, wat dit middel een veelbelovend medicijn maakt om cellen te elimineren met kankerstemcel eigenschappen. Op dit moment zijn we bezig met het uitbreiden van het aantal patiënten om deze resultaten te kunnen bevestigen. Hoewel het 'patient derived tumor organoid' model nog in de kinderschoenen staat en beslist nog optimalisatie nodig heeft, levert het ons talrijke mogelijkheden op voor toekomstig kankeronderzoek. Aangezien deze techniek de realiteit het beste weergeeft, beter dan cellijnen of muismodellen, is het dé techniek bij uitstek om nieuwe

anti-kanker medicijnen mee te testen. Bovendien kan op deze manier de tumor zodanig bestudeerd worden dat er per patiënt nagegaan zou kunnen worden welke therapie het meest effectief is. Wellicht zou het ook bij kunnen dragen aan het voorspellen van respons op de huidige chemoradiatie therapie. Toekomstig onderzoek zou deze punten moeten adresseren. Al met al zou het ‘patient derived tumor organoid’ model een doorbraak kunnen betekenen in toekomstig kankeronderzoek.

Hoewel voorspellers van respons op chemoradiatie een veel bestudeerd onderwerp is in allerlei onderzoeksvelden, zijn er nog geen betrouwbare voorspellers die toepasbaar zijn in de kliniek. Het combineren van potentiële voorspellers van verschillende origine kan leiden tot een robuust model om respons te bepalen met klinische relevantie. In **hoofdstuk 5** worden voor het eerst klinische patiënt gerelateerde factoren vóór het ondergaan van behandeling, imaging PET/CT textural features en moleculaire tumor karakteristieken, gecombineerd in één voorspellend model voor pathologisch compleet respons na chemoradiatie. Hieruit blijkt dat de toevoeging van Her2neu expressie, een receptor betrokken bij de groei van tumoren, aan een eerder gepubliceerd predictiemodel bestaande uit histologie, cT status en PET/CT textural features [6], een significante verbetering laat zien. Dit model zou een leidraad kunnen vormen in respons predictie op de huidige chemoradiatie bij slokdarmkanker patiënten. Gezien de predictieve waarde van Her2neu zou gepleit kunnen worden om deze bepaling op te nemen in de initiële stadiëringstraject.

Een andere manier om respons te voorspellen is door te kijken naar serum cytokine levels en dit wordt in **hoofdstuk 6** behandeld. Een hoog ‘platelet-activating factor’ (PAF) gehalte gemeten in het bloed van slokdarmkanker patiënten vóór chemoradiatie heeft plaats gevonden, wordt geassocieerd met een pathologisch compleet respons en dit gehalte blijft verhoogd gedurende de behandeling. Ten slotte wordt in **hoofdstuk 7** de betekenis van zeer kleine lymfeklieruitzaaiingen, de zogenaamde micrometastasen, voor de overlevingskans onderzocht bij patiënten die chemoradiatie hebben ondergaan en pathologisch aangeduid zijn met nul positieve lymfeklieren (pN0). Onderzoek heeft namelijk aangetoond dat het aantal positieve lymfeklieren een onafhankelijke factor is voor de prognose van slokdarmkanker patiënten [7]. Echter zijn micrometastasen doorgaans te klein om met beeldvormende technieken of standaard pathologische kleuringen gedetecteerd te kunnen worden en worden dus veelal gemist. Uit onze data blijkt inderdaad dat micrometastasen aanwezig kunnen zijn in pN0 patiënten die chemoradiatie hebben ondergaan en hierdoor een vergelijkbare kleine overlevingskans vertonen met patiënten

die pathologisch een tot twee positieve lymfeklieren hebben na chemoradiatie (pN1).

Samenvattend laten de resultaten, beschreven in dit proefschrift, het belang van moleculaire targets zien in zowel respons op de huidige chemoradiatie behandeling als mede bij het ontwikkelen van nieuwe therapieën.

Referenties

- [1] Lagergren J, Lagergren P. Oesophageal cancer. *BMJ* 2010 Nov 26;341:c6280.
- [2] Napier KJ, Scheerer M, Misra S. Esophageal cancer: A Review of epidemiology, pathogenesis, staging workup and treatment modalities. *World J Gastrointest Oncol* 2014 May 15;6(5):112-120.
- [3] van Hagen P P. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012-5-31;366(22):2074-84.
- [4] Rich JN, Bao S. Chemotherapy and cancer stem cells. *Cell Stem Cell* 2007 Oct 11;1(4):353-355.
- [5] Smit JK, Faber H, Niemantsverdriet M, Baanstra M, Bussink J, Hollema H, et al. Prediction of response to radiotherapy in the treatment of esophageal cancer using stem cell markers. *Radiother Oncol* 2013 Jun;107(3):434-441.
- [6] Beukinga J, Hulshoff JB, Dijk LV, Muijs C, Burgerhof J, Kats-Ugurlu G, et al. Predicting response to neoadjuvant chemoradiotherapy in esophageal cancer with textural features derived from pre-treatment 18F-FDG PET/CT imaging. *J Nucl Med* 2016 Oct 13.
- [7] Smit JK, Pultrum BB, van Dullemen HM, Van Dam GM, Groen H, Plukker JT. Prognostic factors and patterns of recurrence in esophageal cancer assert arguments for extended two-field transthoracic esophagectomy. *Am J Surg* 2010 Oct;200(4):446-453.