



## UvA-DARE (Digital Academic Repository)

### Multimodality approach towards individualized non-small cell lung cancer treatment

Schaake, E.E.

**Publication date**  
2014

[Link to publication](#)

#### **Citation for published version (APA):**

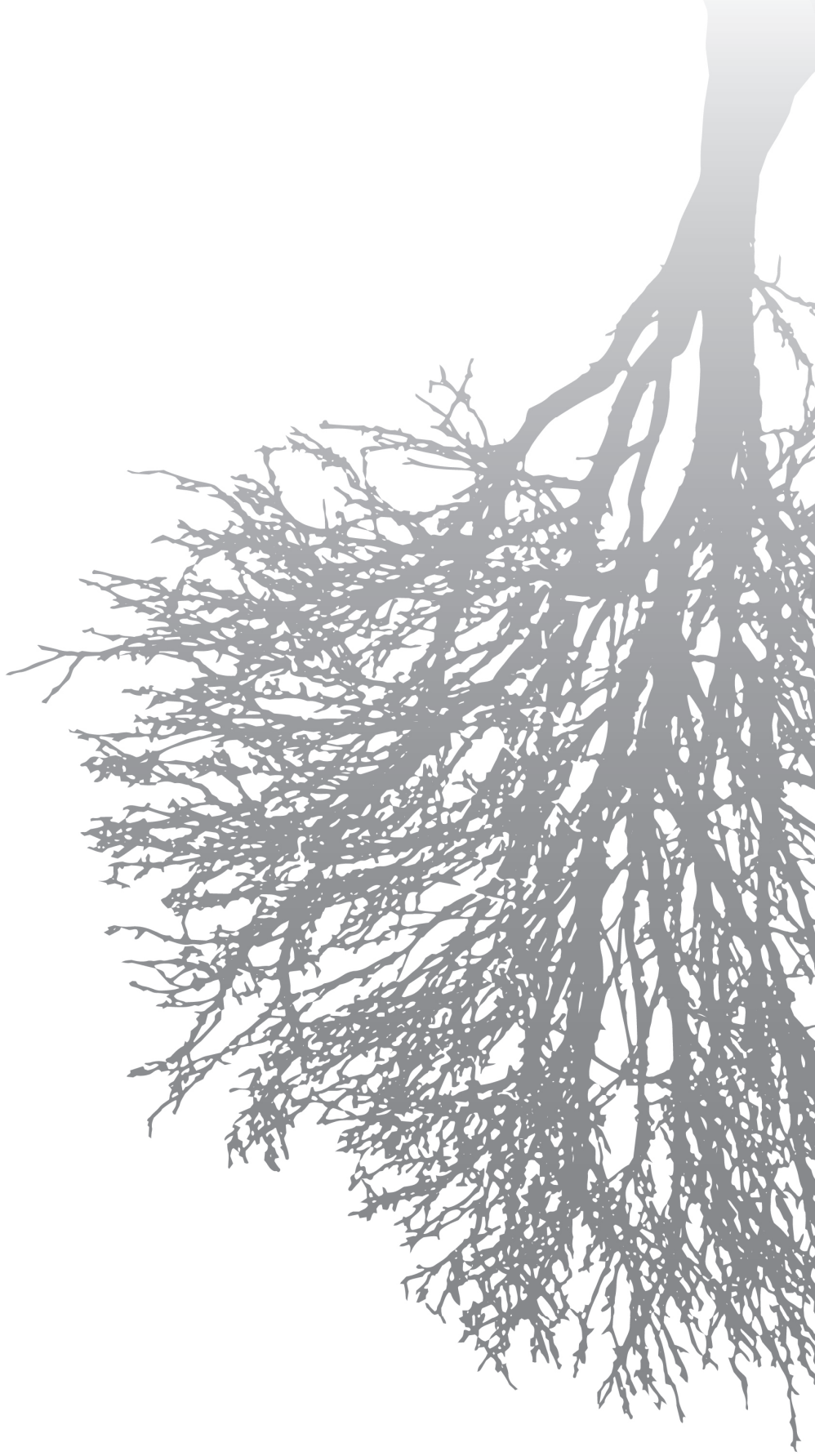
Schaake, E. E. (2014). *Multimodality approach towards individualized non-small cell lung cancer treatment*. [Thesis, externally prepared, Universiteit van Amsterdam].

#### **General rights**

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), other than for strictly personal, individual use, unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

#### **Disclaimer/Complaints regulations**

If you believe that digital publication of certain material infringes any of your rights or (privacy) interests, please let the Library know, stating your reasons. In case of a legitimate complaint, the Library will make the material inaccessible and/or remove it from the website. Please Ask the Library: <https://uba.uva.nl/en/contact>, or a letter to: Library of the University of Amsterdam, Secretariat, P.O. Box 19185, 1000 GD Amsterdam, The Netherlands. You will be contacted as soon as possible.





# Samenvatting

Dit proefschrift richt zich op verschillende aspecten van de multidisciplinaire behandeling van patiënten met een niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC). In **hoofdstuk I** is een algemene introductie met betrekking tot de huidige behandelingen en ontwikkelingen binnen het NSCLC beschreven. NSCLC is in 90% van de patiënten gerelateerd aan tabak roken en is een agressieve ziekte die 80% van de patiënten met longkanker betreft. Met een ziekte die bij een meerderheid van de patiënten wordt gediagnosticeerd als gemetastaseerd met een daarbij passende levensverwachting van ongeveer een jaar, zijn er vele uitdagingen in het verbeteren van de behandelingen en daardoor de prognose. De belangrijkste aspecten van diagnostiek en behandeling worden besproken, naast nieuwe ontwikkelingen op het gebied van op de individu toegesneden therapie met behulp van het voorspellen van behandelresultaten en de toevoeging van nieuwe op specifieke tumoreigenschappen gerichte middelen (targeted agents). De hoofdlijnen van dit proefschrift worden uiteen gezet aan het einde van **hoofdstuk I**.

## **DEEL I: ONTDEKKINGEN BINNEN EGFR CASCADE; NIEUWE MEDICIJNEN ALS ERLOTINIB EN CETUXIMAB IN EEN GECOMBINEERDE BEHANDEL MODALITEIT**

**Deel I** richt zich op de epidermale groei factor receptor (EGFR)-cascade en de toepassing van de nieuwe EGFR-remmers erlotinib en cetuximab. De ontdekking van EGFR-mutaties heeft geleid tot een reeks ontwikkelingen in de behandeling van gemetastaseerd NSCLC. Zo kunnen patiënten met een EGFR-mutatie in de tumor baat hebben bij de behandeling met middelen die specifiek aangrijpen op de EGFR-receptor of op EGFR antilichamen. Dat leidt tot remming van de cascade en tot een langere progressie-vrije overleving. Maar ook bepaalde patiënten zonder EGFR-mutatie blijken baat te kunnen hebben bij de specifieke EGFR-remmende medicatie. In dit proefschrift worden in studie verband nieuwe toepassingen van deze EGFR-remmers in combinatie met standaard behandelingen onderzocht. Zo wordt een dergelijke remmer gegeven aan patiënten met een beperkt stadium van de ziekte voordat een chirurgische resectie van de longtumor (neoadjuvant) plaats vindt. In een andere studie wordt een EGFR-remmer bij patiënten met een lokaal gevorderd NSCLC toegevoegd aan de gebruikelijke behandeling bestaande uit gelijktijdige chemotherapie en bestraling. Naast de toxiciteit en het behandelresultaat worden er verschillende voorspellende markers getest ter verbetering van patiëntselectie.

In **hoofdstuk II** wordt een studie beschreven die is opgezet om de tijd tussen de diagnose en de tumor verwijderende operatie te benutten voor het testen van het effect van erlotinib bij patiënten met een vroeg stadium NSCLC. Het gaat hier om een korte periode van gemiddeld 3 weken, die zo is gekozen om de tijd tot operatie niet te verlengen. Deze studie is de eerste in de wereld waarin erlotinib aan deze patiëntengroep is gegeven en de combinatie met een operatie is onderzocht. De belangrijkste doelstellingen van de studie waren de toxiciteit en het behandelresultaat in kaart te brengen. Initieel werd een verrijkte patiëntengroep geïncludeerd: dat wil

zeggen vrouwen, niet-rokers, Aziatische etniciteit en niet-plaveiselcel histologie. Dit zijn in eerdere studies positieve kenmerken gebleken voor het reageren van de tumor op een EGFR-remmer. Er zijn 60 patiënten geïncludeerd in de studie, van wie de helft aan de verrijkingcriteria voldeed. Na een behandelduur van drie weken werden huiduitslag en diarree gezien als voornaamste bijwerkingen, waardoor de toxiciteit als relatief mild werd beoordeeld. Het effect van de behandeling is op drie manieren geëvalueerd: 1) volumeverandering van de tumor op CT scans, en 2) veranderingen in metabole activiteit van de tumor middels FDG-PET/CT scans, en 3) het percentage necrose (weefsel afsterving) bij pathologisch onderzoek gevonden na resectie. Verandering op de FDG-PET/CT en/of tumornecrose van 50% of meer waren de beste methoden om de behandeluitkomst mee te evalueren. Een partiële- of complete metabole remissie werd gezien in 27% van de patiënten. Met radiologische evaluatie met behulp van een CT scan werd een remissie gezien in slechts 5% van de patiënten. Na 3 weken behandeling met erlotinib werd de tumor geresecteerd met een lobectomie en lymfklierdissectie. Er werden geen onverwachte complicaties gezien tijdens of na de operatie. Pathologisch onderzoek van de tumoren liet meer dan 50% necrose van de tumor zien bij 23% van de patiënten. In 5% van de totale populatie was zelfs sprake van meer dan 95% necrose. In de verrijkte groep werd bij 34% een metabole tumorafname gezien. De evaluatie van deze behandeling laat zien dat op korte termijn het volume van de tumor niet afneemt terwijl de metabole activiteit vaak wel duidelijk afneemt en er meer dan 50% necrose ontstaat.

In **hoofdstuk III** wordt een validatie studie geanalyseerd waarbij de concentratie erlotinib en een variant hiervan, N-desmethyl erlotinib, in humaan plasma en tumor weefsel wordt bepaald bij NSCLC patiënten die behandeld worden met erlotinib. Door het ontwikkelen van deze bepalingen is het mogelijk om voor verschillende NSCLC studies concentraties te bepalen met twee verschillende methodes. Deze concentratiebepalingen werden gevalideerd over een lineair bereik van 5.0-2,500 ng/ml in plasma en van 5.0-200 ng/ml voor humaan longtumor weefsel. De resultaten van de validatie studie lieten een hoge nauwkeurigheid en precisie zien zowel binnen de monsters als tussen de verschillende monsters en zowel voor het plasma en het tumorweefsel.

Vervolgens wordt in **hoofdstuk IV** beschreven hoe de concentratie erlotinib en des-o-methyl erlotinib bepaald werden in het plasma en tumor weefsel van patiënten die gedurende 3 weken behandeld waren met neoadjuvante erlotinib. De gemiddelde erlotinib concentraties in plasma en longtumorweefsel waren respectievelijk 1222ng/ml en 149ng/g. Er werd geen sterke ophoping van erlotinib in het longtumor weefsel geobserveerd. Desondanks waren geëxtrapoleerde intra-tumorale concentraties van erlotinib tijdens de behandeling hoger dan nodig voor de helft van het maximale remmende effect door erlotinib.

In **hoofdstuk V** worden de resultaten gepresenteerd van verschillende serummarkers getest op hun predictieve waarden voor en tijdens de behandeling met neoadjuvant erlotinib. De markers zijn gerelateerd aan verschillende eiwitten in de

EGFR cascade en zouden daardoor een rol kunnen spelen in het mechanisme van het behandel effect. De markers soluble-EGFR (s-EGFR), transforming growth factor alpha (TGF $\alpha$ ) en amphireguline (ARG) en daarnaast nog twee liganden van de insuline-like growth factor receptor (IGF) en IGF binding protein 3 werden gemeten voor en tijdens de erlotinib behandeling en werden vergeleken met de metabole reactie. Eén marker, s-EGFR, was voorspellend voor de behandeluitkomst. Een hoge serumwaarde van s-EGFR (>54.95 $\mu$ g/l) voorafgaande aan de behandeling voorspelde een goede reactie op erlotinib ( $p=0.04$ ). In alle patiënten die een aantoonbare tumor afname hadden werd een afname van s-EGFR tijdens de behandeling geobserveerd. De andere markers lieten geen relatie met de behandeluitkomst zien.

**Hoofdstuk VI** bevat het onderzoek naar de ontwikkeling en resultaten van een kinase activiteitsprofiel in aanwezigheid en afwezigheid van erlotinib in patiënten met een NSCLC. De bepaling is gebruikt om resultaten van een reactie buiten het lichaam te correleren met de klinische behandelreactie in patiënten die gedurende 3 weken behandeld zijn met neoadjuvante erlotinib. Deze classificatie werd verkregen door het onderscheid te maken tussen tumoren die wel en niet op erlotinib reageren. Er werd gebruik gemaakt van een statistische validatie methode en dat resulteerde in het correct kwalificeren in 28 van de 30 monsters in de training set. De toepassing van het classificatie algoritme in een onafhankelijke validatie set leidde tot een correcte voorspelling in 12 van de 15 monsters.

**Hoofdstuk VII** richt zich op een andere EGFR-remmer, cetuximab, in combinatie met standaard behandeling van NSCLC patiënten met een irresectabele of lokaal gevorderde ziekte namelijk gelijktijdig chemo- en radiotherapie. Cetuximab, een monokonaal antilichaam dat zich selectief bindt aan de epidermal growth factor receptor, heeft bewezen effectief te zijn in patiënten met gemetastaseerd NSCLC. In deze verkennende studie werd gekeken of de combinatie van cetuximab met gelijktijdige chemoradiatie veilig en effectief was in patiënten met een lokaal gevorderd NSCLC. Twaalf patiënten werden geïncludeerd, tien patiënten hebben de gehele behandeling volgens protocol afgerond. Hoewel de behandeling over het algemeen goed doorstaan werd, zijn twee patiënten eerder met de behandeling gestopt vanwege de bijwerkingen. Dysfagie (problemen met slikken) en acne-achtige huiduitslag waren de meest voorkomende bijwerkingen. Er deden zich geen onverwachte bijwerkingen voor. Vroege evaluatie van de behandelreactie met behulp van FDG-PET/CT liet een metabole reactie zien in acht van de 10 patiënten die behandeling hebben afgemaakt. CT evaluatie liet een partiële remissie zien in dezelfde acht patiënten. Vier van de in totaal 12 patiënten hadden progressieve ziekte binnen 12 maanden. De toevoeging van cetuximab aan gelijktijdige chemoradiatie werd goed getolereerd en vroege klinische remissies werden waargenomen bij deze nieuwe behandelcombinatie. Hieruit volgde een gerandomiseerde fase II studie waarbij gelijktijdige chemoradiatie werd vergeleken met cetuximab toegevoegd aan gelijktijdige chemoradiatie.

## DEEL II: VERBETERINGEN OP HET GEBIED VAN BEELDGESTUURDE RADIOTHERAPIE VOOR NIET-KLEINCELLIG LONGCARCINOOM PATIËNTEN

**Deel II** van het proefschrift richt zich op de bewegelijkheid van lymfeklieren die tussen de longen (mediastinum) tijdens de bestraling van het lokaal gevorderde NSCLC. Tijdens de bestraling wordt de Cone Beam CT (CBCT) scan gebruikt voor positieverificatie van zowel de tumor als de gezonde weefsels. Vanwege een gebrek aan contrast zijn de lymfeklieren niet goed zichtbaar op CBCT scans. Daarom is er gekozen om gouden markers in de mediastinale lymfeklieren te plaatsen om zo de positie van de klieren tijdens de behandeling goed te kunnen volgen.

**Hoofdstuk VIII** toont de haalbaarheid van het gebruik van deze goudmarkers als een surrogaat voor de lymfeklier positie variatie aan. De markers werden geplaatst tijdens een standaard diagnostische echo geleide endoscopische procedure via de slokdarm of bronchus. Er werden geen complicaties waargenomen tijdens of na plaatsing van de markers. Aanzienlijke positievariabiliteit werd geobserveerd, voornamelijk in cranio-caudale richting (van hoofd af benedenwaards).

De studie werd voortgezet waarbij 51 patiënten geanalyseerd zijn in **hoofdstuk IX**. In deze grotere prospectieve cohort studie werd een substantiële bewegelijkheid van de mediastinale lymfeklieren bevestigd. Er was weinig correlatie tussen de positie veranderingen van de lymfeklieren ten opzichte van die van de longtumor. Het marge recept (voorschrift voor het gebruik van veiligheidsmarges om de tumor in verband met beweeglijkheid, microscopische tumoruitbreiding en intekenvariatie) was aangepast voor de toepassing van twee onafhankelijke doelgebieden, omdat het bestaande marge recept gebaseerd is op één enkel doelgebied. Door de carina (splitsing van de luchtpijp in de twee hoofdbronchi) te gebruiken als vaste structuur om voor bewegelijkheid te corrigeren, in plaats van de botten van de wervelkolom, kunnen de marges veilig verkleind worden tot 27% van het huidige marge voorschrift voor de lymfeklieren en tot 15% van die voor de longtumor.

**Hoofdstuk X** betreft de algemene discussie van dit proefschrift. Het niet-kleincellige long carcinoom, vaak aan tabaksgebruik gerelateerd, blijft een agressieve ziekte die moeilijk te controleren valt. Toekomstig onderzoek zal gericht blijven op het afremmen van de ziekte en het tot halt brengen van het metastaserings proces. Deze inspanningen kunnen resulteren in meer inzicht in de werkingsmechanismen van oncogene mutaties, signaal cascades en medicijn ontwikkelingen om hogere overlevingswinst te behalen. De uitdagingen binnen de huidige behandelingen, nieuwe ontwikkelingen met de komst van de gerichte middelen en de noodzaak van goede patiënten selectie worden besproken. Een standaard om de reactie op de nieuwe (neoadjuvante) gerichte medicatie te evalueren dient ontwikkeld en gevalideerd te worden omdat de huidige evaluatie criteria voor chemotherapie en bestraling voor deze toepassing onvoldoende zijn. De optimalisatie van het behandelings effect terwijl de toxiciteit verminderd wordt, is de grote uitdaging bij het lokaal gevorderd niet-kleincellig longcarcinoom dat

behandeld wordt met (gelijktijdige) chemoradiotherapie. Dit betreft optimalisatie van chemotherapie, de bestraling en de combinatie van beide. De toevoeging van gerichte medicatie bij gelijktijdige chemoradiatie kan leiden tot een toename van onverwachte toxiciteit. De toevoeging en timing van nieuwe middelen als erlotinib en cetuximab dient geoptimaliseerd te worden onder gelijktijdige verbetering van de effectiviteit en precisie van de huidige behandelingen.

Concluderend: verdere individualisatie van de behandeling door middel van betere patienten selectie op basis van voorspellende markers en testen, korte termijn behandel-evaluatie en adaptieve radiotherapie kunnen de behandelresultaten op korte termijn verbeteren.