



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## Targeted therapy in oncology: mechanisms and toxicity

Steeghs, N.

### Citation

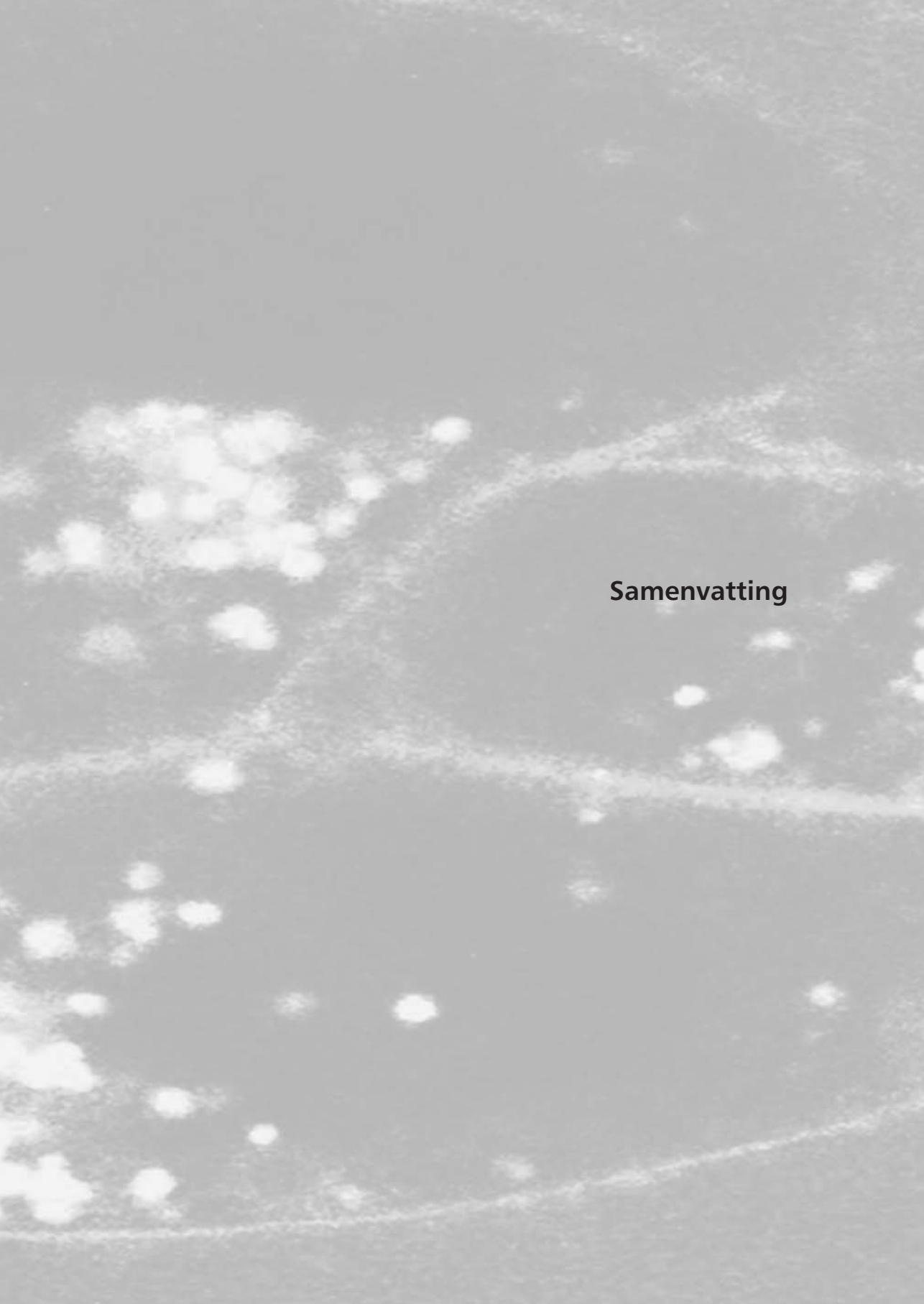
Steeghs, N. (2009, November 24). *Targeted therapy in oncology: mechanisms and toxicity*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/14431>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/14431>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).



## Samenvatting



In dit hoofdstuk worden de studies die in dit proefschrift worden beschreven samengevat en bediscussieerd. Dit proefschrift richt zich op kankercel specifieke middelen, ofwel 'targeted anti cancer agents', in solide tumoren. Farmacokinetiek, veiligheid, farmacodynamiek en farmacogenetica van kankercel specifieke middelen, alleen of in combinatie met conventionele chemotherapie, wordt onderzocht. Daarnaast worden nieuwe therapie mogelijkheden voor sarcomen bekeken. **Hoofdstuk 1** geeft een algemene inleiding op het onderzoek beschreven in dit proefschrift.

**Hoofdstuk 2** bespreekt de intracellulair werkende tyrosine kinase remmers, ofwel 'small molecule tyrosine kinase inhibitors', in de behandeling van solide tumoren. De nieuwste informatie over de intracellulair werkende tyrosine kinase remmers die al geregistreerd zijn voor behandeling of in een ver stadium van ontwikkeling zijn, wordt besproken. Daarnaast wordt de toekomstige rol van de intracellulair werkende tyrosine kinase remmers in de behandeling van solide tumoren bediscussieerd.

Kankercel specifieke middelen zouden effectief kunnen zijn in veel verschillende soorten tumoren. Dit geldt mogelijk ook voor sarcomen, waarvoor nu slechts beperkte behandelmogelijkheden zijn. In **Hoofdstuk 3** wordt het maken en analyseren van een weefsel micro-array bestaande uit 18 verschillende typen weke delen tumoren beschreven. Membraan aankleuring voor epidermale groeifactor 1 (EGFR; Her1) werd gezien in meerdere sarcoom subtypen, o.a. in liposarcomen, leiomyosarcomen, synoviosarcomen, maligne perifere zenuwschede tumoren, rhabdomyosarcomen, fibrosarcomen en angiosarcomen. Immunohistochemische aankleuring voor epidermale groeifactor 2 (ERBB2; Her2Neu) was afwezig in alle sarcoom subtypen. Ondanks het gegeven dat een bepaalde groei factor receptor bij immunohistochemisch onderzoek aanwezig is op de celmembraan, hoeft dit niet altijd te betekenen dat de betreffende signaal transductie route geactiveerd is, of überhaupt een potentieel doel is voor behandeling. Onze resultaten bieden wel de mogelijkheid om het potentiële effect van EGFR remmers in sarcomen te gaan bestuderen. Tevens ondersteunt dit de resultaten van eerdere studies waarbij duidelijk is geworden dat Her2 geen potentieel doel is om behandeling in sarcomen tegen te richten.

Een fase I dosis escalatie studie naar de behandeling met telatinib wordt beschreven in **Hoofdstuk 4**. Telatinib (BAY 57-9352) is een orale tyrosine kinase remmer van VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR- $\beta$  en c-KIT. Deze fase I dosis escalatie studie werd uitgevoerd om de veiligheid en verdraagzaamheid van telatinib te onderzoeken. Daarbij werd additioneel gekeken naar farmacokinetiek, farmacodynamiek en effectiviteit. Telatinib kon veilig worden gegeven zonder veel bijwerkingen tot een dosis van 1500 mg twee keer per dag.

Gebaseerd op farmakokinetiek en farmacodynamiek uitkomsten, is telatinib in een dosis van 900 mg twee keer per dag de aanbevolen dosis voor toekomstige fase II studies.

Farmacogenetisch onderzoek van telatinib wordt beschreven in **Hoofdstuk 5**. Dit is een onderzoek verricht in een deel van de patiënten die behandeld werden in de fase I studie met oraal telatinib. Onze farmacogenetische analyses konden geen associatie aantonen tussen relevante genetische polymorfismen en klinische uitkomsten of farmakokinetiek kenmerken van telatinib.

**Hoofdstuk 6** richt zich op hypertensie en rarefactie, een functionele of structurele vermindering van het aantal kleine capillairen en venulen, tijdens behandeling met telatinib. Hypertensie is een bijwerking in anti-angiogenese therapie. Wij verrichtten metingen gericht op bloeddruk, endotheel-afhankelijke vasodilatatie (flow-mediated dilatation; FMD), endotheel-onafhankelijke vasodilatatie (nitroglycerin-mediated dilatation; NMD), aorta puls golf snelheid (aortic pulse wave velocity; PWV), bloed flux in de huid en dichtheid van de capillairen tijdens behandeling met telatinib. Wij zagen een significante stijging in bloeddruk en PWV, gecombineerd met een significante daling in NMD, FMD, blood flux van de huid en dichtheid van de capillairen. Deze studie toont dat de stijging van bloeddruk tijdens de behandeling met angiogenese remmers veroorzaakt zou kunnen worden door rarefactie, een functionele of structurele vermindering van het aantal kleine capillairen en venulen.

Het onderzoek naar onderliggende mechanismen verantwoordelijk voor de hypertensie die vaak wordt gezien bij behandeling met bevacizumab (Avastin®), wordt beschreven in **Hoofdstuk 7**. Hypertensie is een vaak voorkomende bijwerking van bevacizumab, een monoklonaal antilichaam tegen VEGF, wat kan leiden tot ernstige complicaties. Wij zagen een daling in de dichtheid van de capillairen veroorzaakt door behandeling met bevacizumab die reversibel is na het stoppen van de bevacizumab therapie. In combinatie met de resultaten uit onze eerdere studie met een telatinib bevestigt dit het vermoeden dat de geïnduceerde verlaging van de dichtheid van de capillairen een klasse-effect is, veroorzaakt door alle VEGF remmers. Onze resultaten impliceren dat rarefactie, een vermindering van het aantal kleine capillairen en venulen, het belangrijkste proces is dat ten grondslag ligt aan de hypertensie die wordt gezien bij het gebruik van angiogenese remmers.

In **Hoofdstuk 8** wordt een fase I dosis-escalatie studie van sunitinib in combinatie met ifosfamide beschreven. Patiënten met vergevorderde of uitgezaaide solide tumoren, goede conditie, goede orgaan functie, en geen beschikbare standaard behandeling kon-

den worden geïncludeerd. Continu 1 keer per dag gegeven sunitinib, in oplopende doseringen per cohort, werd gecombineerd met 1 van 2 ifosfamide schema's, namelijk 3 g/m<sup>2</sup>/dag1-3 of 1,2 g/m<sup>2</sup>/dag1-5, intraveneus toegediend, elke 3 weken. Het bijgeven van sunitinib beïnvloedde de farmacokinetiek van ifosfamide of van diens metabolieten niet. Er werd geen consistente verandering gezien in het aantal circulerende endotheelcellen tijdens de behandeling. Sunitinib in een dosis van 12,5 mg per dag gecombineerd met ifosfamide 3 g/m<sup>2</sup>/dag1-3 en sunitinib 12,5 mg/dag in combinatie met ifosfamide 1,2 g/m<sup>2</sup>/dag1-5 elke 3 weken ondersteund met granylocyten-groefactoren (G-CSF) wordt goed verdragen door patiënten met vergevorderde solide tumoren en is de aanbevolen dosis voor toekomstige fase II studies. Graad 3-4 neutropenie was de meest voorkomende bijwerking gezien in 89% van de patiënten (8 van de 9) die werden behandeld met de aanbevolen dosis voor toekomstige fase II studies. Neutropenie verliep in bijna alle patiënten ongecompliceerd (8 van de 9 patiënten).

Een tweede fase I studie betreffende een nieuw kankercel specifiek middel wordt beschreven in **Hoofdstuk 9**. Het betreft een fase I dosis-escalatie studie met de aurora kinase remmer danusertib (PHA-739358) in patiënten met vergevorderde of uitgezaaide solide tumoren. Danusertib is een intracellulair werkende pan-aurora kinase remmer. Deze dosis-escalatie studie werd uitgevoerd om de veiligheid en verdraagzaamheid van danusertib te onderzoeken, en daarnaast te kijken naar farmacokinetiek, biomarkers en effectiviteit. De dosis limiterende bijwerking van danusertib is neutropenie, welke kortdurend is en meestal ongecompliceerd verloopt, met verder nauwelijks niet-hematologische bijwerkingen. De aanbevolen dosis voor verdere fase II studies was 330 mg/m<sup>2</sup> geïnfundeed in 6 uur.

**Hoofdstuk 10** beschrijft de farmacogenetica van danusertib. Het doel van deze studie was mogelijke associaties tussen geselecteerde genetische polymorfismen en farmacokinetische of farmacodynamische kenmerken van danusertib te onderzoeken. In patiënten met het *FMO3* 18281AA polymorfisme werd een significant hogere klaring van danusertib gezien, in vergelijking met patiënten die tenminste 1 wildtype allel dragen. Voor de varianten in de genen coderende voor de transporters ABCB1 en ABCG2, werd geen associatie met de klaring van danusertib gezien. Voor varianten in de genen coderend voor AURKA, AURKB, RET, FLT4, KDR en FLT3 werd geen associatie met neutropenie gevonden. Deze uitkomsten maken het erg onwaarschijnlijk dat de farmacokinetiek en farmacodynamiek van danusertib beïnvloed wordt door farmacogenetische variaties.

**Hoofdstuk 11** geeft de algemene discussie weer en de toekomstperspectieven van de kankercel specifieke middelen. De ontwikkeling en registratie van kankercel specifieke

middelen gaat opmerkelijk snel. Helaas lijken de meeste kankercel specifieke middelen niet zo'n goed effect te hebben als men verwachtte. De hoop was dat wanneer cruciale receptoren en signaaltransductie routes konden worden geremd, proliferatie van kankercellen kan worden geblokkeerd en kanker daarmee een chronisch verloopende ziekte zou worden. Het feit dat de effectiviteit van de meeste kankercel specifieke middelen beperkt is in ongeselecteerde patiënten benadrukt dat verder onderzoek zich o.a. moet richten op het selecteren van die subgroepen patiënten die het meeste baat hebben van deze middelen. Het onderzoeken van voorspellende receptor polymorfismen of tumor subtypen met specifieke overactiviteit van bepaalde signaaltransductie routes kunnen helpen om dit doel te bereiken.

De bijwerkingen van deze nieuwe en specifieke middelen kunnen soms zeer ernstig zijn en verlopen vaak heel anders dan bij de bekende conventionele chemotherapeutische behandeling. Daarom is aanhoudend onderzoek naar nieuwe effectieve anti-kanker middelen, naar bijwerkingen van bekende en nieuwe middelen, en naar manieren om bijwerkingen te voorkomen of te beperken noodzakelijk. Vele reeds afgeronde klinische studies met translationeel onderzoek hebben intussen het inzicht en de ervaring met kankercel specifieke middelen vergroot.

In de komende jaren zal het gebruik van kankercel specifieke middelen ongetwijfeld enorm gaan toenemen. De indicaties zullen mogelijk uitbreiden tot bijna elke vorm van kanker, in gemetastaseerde en adjuvante situaties, en in combinatie met andere kankercel specifieke middelen of in combinatie met chemotherapie. Vele klinische onderzoeken zijn al opgestart met het doel uit te zoeken welke (combinaties van) middelen in specifieke patiëntengroepen het grootste te verwachten effect hebben en dus verder onderzocht zouden moeten worden. Dit proefschrift beschrijft een klein aantal van vele studies die de kennis over kankercel specifieke middelen zal vergroten, over hoe deze middelen te gebruiken en aan wie ze voor te schrijven, in de hoop de levensverwachting van toekomstige kankerpatiënten te vergroten.