



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Personalizing treatment for malignant pleural mesothelioma

Quispel-Janssen, J.M.M.F.

Citation

Quispel-Janssen, J. M. M. F. (2020, October 14). *Personalizing treatment for malignant pleural mesothelioma*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/137746>

Version: 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/1887/137746>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/137746> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Quispel-Janssen, J.M.M.F.

Title: Personalizing treatment for malignant pleural mesothelioma

Issue date: 2020-10-14

APPENDICES



Nederlandse Samenvatting
List of Publications
Dankwoord
Curriculum Vitae



Nederlandse Samenvatting

In dit proefschrift worden de uitkomsten beschreven van onderzoeken die verricht zijn om de behandeling van patiënten met de ziekte mesotheliom -in de volksmond ook wel longvlieskanker of asbestkanker genoemd- te verbeteren door te kijken naar individuele tumorkenmerken en de behandeling zo mogelijk daarop aan te passen.

Hoofdstuk 1

Mesotheliom is een vorm van kanker die ontstaat uit mesotheelcellen, de dunne laag cellen waaruit het borstvlies -de binnenbekleding van de borstholte-, het longvlies -de buitenbekleding van de long- en het buikvlies -de binnenbekleding van de buikholte- bestaan. De ziekte verspreid zich meestal lokaal en veroorzaakt een verdikking van het vlies of ophoping van vocht, of beiden wat in de borstholte kan leiden tot klachten van pijn en kortademigheid, en bij het buikvlies tot verstopping en pijn. Onbehandeld gaan de meeste patiënten met deze ziekte dood binnen 2 jaar na het begin van de klachten. In dit proefschrift zal ik mij beperken tot het mesotheliom van het borst- en longvlies, het zogenaamde pleurale mesotheliom.

Ingeademde asbestvezels zijn de belangrijkste veroorzakers van de ziekte pleuraal mesotheliom. Asbest is een verzamelnaam voor een groep van 6 verschillende minerale vezels die over de hele wereld in de natuur voorkomen. De vuurbestendige eigenschappen van asbest waren al in de oudheid bekend, wat blijkt uit archeologische vondsten van kleipotten waarin asbest is verwerkt om ze vuurbestendig te maken. Een bekende toepassing van asbest bij de Romeinen is het gebruik in de lanten van de Vestaalse maagden die moesten zorgen voor het brandend houden van het eeuwige vuur in de tempel van de godin Vesta. Asbest werd ten tijde van de industriële revolutie steeds populairder omdat het materiaal bestendig was tegen hitte, elektriciteit en chemicaliën en daarom ideaal was om stoommachines mee te isoleren die in die tijd ontwikkeld werden. Om aan de groeiende vraag naar asbest te voldoen werden er commerciële asbestmijnen geopend in landen als Canada, Rusland, Schotland, Engeland, Duitsland en Italië. Rond 1900 werd er een procédé ontwikkeld waarbij asbest werd vermengd met cement waarmee er een keur aan nieuwe toepassingsmogelijkheden in de bouw ontstond.

Laat in de 19^{de} eeuw werd al vermoed dat asbest schadelijke effecten op de gezondheid kon hebben. In 1924 werd voor het eerst gepubliceerd over asbestose, een ziekte waarbij het longweefsel verlittekt als gevolg van asbest. Het vermoeden dat asbest tot kanker kon leiden werd gepubliceerd in 1938 en in 1955 werd door middel van dierexperimenten het wetenschappelijke bewijs hiervoor geleverd. Vanaf 1960 werd duidelijk dat asbest niet alleen longkanker, maar ook de tot dan toe zeer zeldzame ziekte mesotheliom kon veroorzaken. De Nederlandse arts Stumphius deed onderzoek naar deze ziekte en vond een

uitzonderlijk hoog aantal patiënten onder arbeiders van een scheepswerf waar veel asbest werd gebruikt. In zijn proefschrift in 1969 riep hij op tot beschermende maatregelen bij het gebruik van asbest. Pas in 1993 werd in Nederland het gebruik van asbest verboden.

Het aantal mensen met mesothelioom is sinds 1969 verzesvoudigd tot 550 nieuwe patiënten per jaar. De latentietijd van mesothelioom -de periode tussen blootstelling aan asbestvezels en de eerste symptomen van de ziekte- bedraagt 30 tot 50 jaar. Door deze lange latentietijd wordt verwacht dat na het verbod op het gebruik van asbest in 1993, het aantal nieuwe patiënten per jaar in Nederland pas vanaf 2021 zal gaan dalen. In de rest van de wereld varieert het aantal nieuwe patiënten met mesothelioom sterk. Dat heeft een aantal oorzaken, waaronder de mate waarin asbest werd en wordt gebruikt. De meeste geïndustrialiseerde landen hadden in het verleden een hoge asbestconsumptie maar nu -net als Nederland- het gebruik van asbest verboden. Er zijn echter nog circa 140 landen wereldwijd waar er nauwelijks of geen regels omtrent asbest zijn en dit dus nog veelvuldig verwerkt wordt. De ziekte is met 550 nieuwe patiënten per jaar zeldzaam, zeker in vergelijking met de meer dan 13.000 mensen waarbij in Nederland jaarlijks longkanker wordt gediagnosticeerd. Het vaststellen van mesothelioom is lastig en omdat de ziekte zeldzaam is, is er in Nederland een panel van experts (het Nederlands Mesothelioom Panel NMP) samengesteld om zoveel mogelijk zekerheid te hebben over de diagnose. Er zijn echter veel landen waar, door het ontbreken van een dergelijke infrastructuur, de diagnose en daarmee de cijfers over het aantal patiënten met de ziekte, veel minder betrouwbaar zijn. In totaal zijn er in Nederland circa 70 werkbranches waarbij asbestexpositie kan hebben plaatsgevonden. De meeste patiënten hebben blootstelling gehad tijdens hun werk in de bouw, op een scheepswerf of bij de auto-industrie waar asbest gebruikt werd in de remblokjes. Dit verklaart dat de ziekte veel vaker bij mannen voorkomt dan bij vrouwen.

Hoofdstuk 2

Onderzoek naar nieuwe behandelingen voor de ziekte mesothelioom is ingewikkeld om meerdere redenen. Het is lastig om de hoeveelheid tumor bij een mesothelioom te meten doordat de tumor niet als een bol in een orgaan groeit maar zich verspreidt over een groot dun oppervlak. Daardoor is het meten van het effect van een behandeling, de zogenaamde responseevaluatie (dit doe je door de hoeveelheid tumor voor en na een behandeling met elkaar te vergelijken) gecompliceerd. Om groepen patiënten in klinische onderzoeken goed vergelijkbaar te maken wordt hun ziekte ingedeeld in stadia waarmee de uitgebreidheid van de tumor vastgelegd wordt. Het lastig kunnen meten van de hoeveelheid tumor maakt dus ook het onderling vergelijken van patiënten moeilijk. Andere maten voor de effectiviteit van een behandeling zijn de zogenaamde progressievrije overleving (Progression Free Survival PFS, de tijd sinds start van de behandeling waarin de kankergroei tot stilstand is gebracht) en de algemene overleving (Overall Survival OS, de tijd sinds start van de behandeling tot aan overlijden). Er zijn binnen het reeds zeldzame pleurale mesothelioom meerdere subtypes

die verschillende groeisnelheden en dus verschillende prognoses kennen wat vergelijking van de progressievrije en algemene overleving in studieverband bemoeilijkt.

Bij de behandeling van kanker in het algemeen geeft het chirurgisch verwijderen van een tumor de beste kansen op genezing als de tumor radicaal -dat wil zeggen in zijn geheel- kan worden weggehaald. Bij mesothelioom is radicale verwijdering extreem lastig door de verspreiding over een groot oppervlakte in de borstholte. Verscheidene artikelen beschrijven series van patiënten waarbij het borstvlies inclusief de hele long (extrapleurale pneumonectomie) werd verwijderd waarbij een lange overleving werd gezien. De patiënten die voor zo'n operatie werden geselecteerd waren meestal jonge patiënten met een beperkte hoeveelheid tumor en een uitstekende conditie; factoren die op zichzelf al tot een langere overleving kunnen leiden. Deze 'selectie bias' zoals deze vertekening door selectie wordt genoemd, kan worden vermeden door patiënten door middel van loting te verdelen in 2 groepen waarbij de ene groep een behandeling wel en de andere groep een behandeling niet krijgt; het zogenaamde gerandomiseerde onderzoek. In de 'MARS' trial kregen patiënten met pleuraal mesothelioom een behandeling met alleen chemotherapie, of chemotherapie in combinatie met een extrapleurale pneumonectomie en bestraling van het gehele operatiegebied. De onderzoekers concludeerden dat een dergelijke ingrijpende operatie geen voordeel bood en misschien zelfs nadeel ten opzichte van alleen chemotherapie. In Nederland worden patiënten met mesothelioom alleen geopereerd in het kader van een klinisch onderzoek. Nieuwe studies met longsparende operaties geven hopelijk een antwoord op de vraag of een operatie zorgt voor een verbeterde overleving. Wat in ieder geval duidelijk is geworden uit deze onderzoeken is dat voor de meeste patiënten een operatie niet haalbaar is omdat hun conditie te slecht is of de ziekte te uitgebreid.

De standaardbehandeling van pleuraal mesothelioom bestaat uit een combinatie van 2 soorten chemotherapie, te weten cisplatin en pemetrexed. In een studie uit 2003 werd met deze combinatie bij 41% van de patiënten een respons gezien (respons wordt gedefinieerd als een afname van de hoeveelheid tumor van 30% of meer). De combinatie van cisplatin en gemcitabine laat vergelijkbare resultaten zien maar is nooit in een gerandomiseerde studie getest. Met een chemotherapeutische behandeling is genezing niet mogelijk; doel is om de ziekte zolang mogelijk te remmen en klachten die erdoor veroorzaakt worden te verminderen. Iedere behandeling kan echter ook bijwerkingen hebben. Een chemotherapieschema bestaat uit vier toedieningen (kuren) met telkens een interval van drie weken. Bij een uitzonderlijk goede respons en goede tolerantie worden wel eens zes kuren gegeven. Daarna wordt elke 3 maanden met CT scans gemonitord of de tumor nog stabiel is. Het zou prettig zijn om voor de individuele patiënt te kunnen voorspellen welke chemotherapeutische behandeling de grootste kans van slagen heeft. Er wordt dan ook veel onderzoek gedaan naar specifieke kenmerken van de tumor of de patiënt -zogenaamde biomarkers- die dit kunnen voorspellen. Hierbij wordt onderscheid gemaakt tussen predictieve biomarkers -biomarkers

die de respons op een bepaalde behandeling voorspellen- en prognostische biomarkers die iets zeggen over het beloop van de ziekte los van een behandeling. Voor de behandeling met pemetrexed is in een retrospectieve ('terugkijkende') studie een biomarker gevonden die voorspellend lijkt. Voordat een dergelijke biomarker echter gebruikt kan worden moet de waarde ervan bevestigd worden in een prospectieve gerandomiseerde studie waarvoor duizenden patiënten nodig zijn om een statistisch significant oordeel te kunnen geven. Vanwege de zeldzaamheid van het pleurale mesothelioom blijken dit soort grote studies in de praktijk niet haalbaar.

Aangezien een chemotherapeutische behandeling niet genezend is zal bij iedere patiënt met mesothelioom, de tumor korte of langere tijd na de eerste behandeling weer gaan groeien. Als de conditie van de patiënt dit toelaat kan dan een zogenaamde tweedelijns behandeling worden gegeven. Als de progressievrije overleving na de eerstelijns chemotherapie lang is (>6m) kan hetzelfde schema met cisplatin en pemetrexed overwogen worden. Verschillende andere soorten chemotherapie zijn onderzocht als tweedelijns behandeling waarbij de kansen op respons liggen tussen de 10 en 20%. Geen van deze studies liet echter een overlevingsvoordeel zien. Er is dan ook geen officiële standaard tweedelijns behandeling geregistreerd voor mesothelioom. Geadviseerd wordt patiënten zoveel mogelijk in studieverband te behandelen.

Er wordt ook onderzoek gedaan naar de resultaten van onderhoudsbehandelingen met chemotherapie waarbij de behandeling wordt voortgezet zolang deze goed verdragen wordt en de tumor onder controle houdt. Dit blijkt alleen het geval met 'monotherapie', een behandeling met één enkele soort chemotherapie; onderhoudsbehandeling met een combinatie van 2 soorten chemotherapie geeft te veel bijwerkingen en is daarom niet lang vol te houden. Tot nu toe lijken ook bij monotherapie de voordelen niet op te wegen tegen de nadelen zoals bijwerkingen en de last van een driewekelijks bezoek aan het ziekenhuis. Chemotherapie doodt snel-delende cellen -wat tumorcellen bij uitstek zijn- maar kan geen onderscheid maken tussen tumorcellen en andere snel-delende cellen in het lichaam zoals de cellen van het beenmerg (rode en witte bloedcellen en bloedplaatjes) en cellen van de binnenbekleding van ons maagdarmsstelsel. Doordat deze cellen beschadigd raken krijg je bijwerkingen zoals bloedarmoede, verhoogde vatbaarheid voor infecties, bloedingen, misselijkheid, braken en diarree. Door onderzoek wordt er steeds meer bekend over de verschillende mechanismen in een cel die leiden tot de ontwikkeling van kanker. Er worden medicijnen ontwikkeld waarmee specifiek deze mechanismen kunnen worden aangegrepen om tumorgroei te remmen, de zogenoemde doelgerichte therapie (targeted therapy). Deze doelgerichte behandelingen zijn veelal in tabletvorm beschikbaar en worden meestal beter verdragen waardoor ze langere tijd gegeven kunnen worden. Diverse doelgerichte therapieën worden in klinische studies getest bij patiënten met mesothelioom maar tot op heden zonder succes.

Immunotherapie is een behandeling waarbij het eigen immuunsysteem van de patiënt gestimuleerd wordt door een medicijn om tumorcellen op te ruimen. Dit lijkt een veelbelovende behandeling voor het mesotheliom omdat er rond de tumorcellen veel immuuncellen te vinden zijn. Dit is niet bij alle tumortypen het geval. Daarnaast zijn er meerdere patiënten beschreven met mesotheliom waarbij de tumor vanzelf kleiner werd wat ook suggereert dat het immuunsysteem van de patiënt een rol speelt. Momenteel zijn er diverse onderzoeken gaande waarbij op verschillende plekken in het immuunsysteem wordt aangegrepen.

Hoofdstuk 3

In de loop der jaren zijn er veel medicijnen getest in klinische studies voor patiënten met mesotheliom maar helaas bleek het overgrote deel niet werkzaam. In preklinisch onderzoek (studies met bijvoorbeeld cellijnen of muizen) waren deze medicijnen veelal wel effectief. Hieruit blijkt dat het lastig is om op basis van preklinisch onderzoek goed te voorspellen welke middelen in de mens daadwerkelijk werkzaam zullen zijn. Er zijn diverse preklinische modellen die gebruikt worden voor onderzoek; ieder met eigen voor- en nadelen. Een goed model moet lijken op de oorspronkelijke tumor zoals die in de mens groeit en idealiter niet alleen tumorcellen bevatten maar ook de overige cellen die normaal gesproken in een tumor voorkomen zoals bijvoorbeeld immuuncellen. Een model moet makkelijk zijn in het onderhoud en reproduceerbare resultaten geven. Verder is het prettig als er meerdere medicijnen tegelijkertijd getest kunnen worden aangezien er continu nieuwe middelen ontwikkeld worden. Helaas bestaat er niet één model waarin al deze eigenschappen verenigd zijn. Cellijnen bijvoorbeeld zijn cellen van één bepaalde tumorsoort die oneindig door kunnen groeien in het laboratorium. Deze cellen zijn makkelijk te onderhouden en kunnen gebruikt worden om heel veel nieuwe medicijnen tegelijkertijd te testen. Een belangrijk nadeel van cellijnen is dat de cellen zich toch geleidelijk aanpassen aan hun nieuwe leefomgeving in plastic kweekflessen en na jarenlang gebruik genetisch niet meer zo goed lijken op de oorspronkelijke tumorcel waar ze van afstammen. Verder groeien cellijnen als één cellaag in een kweekfles terwijl een tumor 3-dimensionaal groeit. Sommige medicijnen zijn wel effectief in een 2-dimensionaal systeem zoals een cellijnmodel maar blijken vervolgens niet te werken in een 3-dimensionaal systeem. Een 3-dimensionaal model lijkt dus meer op een tumor zoals die in een mens voorkomt. Deze modellen -ook wel sferoïden of organoïden genoemd- zijn echter zeer bewerkelijk en niet geschikt om grote hoeveelheden medicijnen tegelijk op te testen.

Primaire tumorkweken zijn tumorcellen uit pleuravocht van een patiënt die gedurende enkele weken in kweekflessen in het laboratorium groeien en zich vermenigvuldigen. Door ze maar korte tijd te kweken voorkom je dat er veranderingen aan de tumorcellen ontstaan door het kweken zelf zoals wel gebeurt bij cellijnen. Deze primaire tumorkweken zijn goed

te gebruiken voor het testen van relatief grote hoeveelheden medicijnen en weerspiegelen de heterogeniteit binnen een tumortype beter dan cellijnen.

Muizenmodellen zijn erg belangrijk bij het ontwikkelen van medicijnen omdat hiermee ook factoren zoals farmacokinetiek (de processen die de absorptie, distributie en eliminatie van een geneesmiddel in het lichaam bewerkstelligen), farmacodynamiek (de werkingsmechanismen van een geneesmiddel in het lichaam) en bijwerkingen beoordeeld kunnen worden. Verder groeit een tumor in een muis 3-dimensionaal en lijkt daarmee meer op een tumor in de mens. Aanvankelijk werden mesotheliomen bij muizen geïnduceerd door de dieren bloot te stellen aan asbest. Hierbij duurde het echter vrij lang voordat de mesotheliomen zich ontwikkeld hadden. Recent zijn er genetische muizenmodellen ontwikkeld waarbij de muizen DNA mutaties hebben die ervoor zorgen dat zich in korte tijd mesotheliomen in de muis ontwikkelen. Daarnaast bestaan er modellen waarbij een klein stukje van een tumor uit een patiënt in een muis wordt geplaatst en gaat groeien (Patient-derived xenograft). Zo'n stukje tumor gaat echter alleen groeien als de muis genetisch is bewerkt zodat hij geen eigen afweersysteem meer heeft. In een dergelijk muizenmodel is het echter niet mogelijk de invloed van het afweersysteem op een tumor te bestuderen. Verder is dit model erg tijdrovend. Zo heeft ieder model zijn voor- en nadelen en blijkt het ideale model helaas niet te bestaan.

Hoofdstuk 4

In dit hoofdstuk beschrijf ik de manier waarop we in het laboratorium primaire tumorkweken hebben ontwikkeld van tumorcellen uit het pleuravocht van patiënten met mesotheliom. Deze primaire tumorkweken hebben we gebruikt om meerdere chemotherapeutica, zowel afzonderlijk als in combinaties te testen. Hiervoor kozen we middelen en combinaties die in de klinische praktijk reeds gebruikt worden voor de behandeling van patiënten met mesotheliom. Vervolgens hebben we 10 patiënten behandeld met het middel of de combinatie waarvoor hun eigen tumorcellen in het laboratorium het meest gevoelig waren. De resultaten van de klinische behandeling bleken in hoge mate overeen te komen met de uitkomsten in het laboratorium. We zagen dat een klein deel van de patiënten gevoelig was voor veel van de in het laboratorium geteste chemotherapeutica, de zogenaamde 'responders'. Het grootste deel van de patiënten bleek helaas ongevoelig voor het merendeel van de geteste middelen, de 'non-responders'. Daarnaast was er nog een groep zogenaamde 'intermediate responders'. Bij het genetisch vergelijken van deze 3 groepen (ingedeeld op basis van hun 'chemische' profiel- het zogenaamde 'chemical profiling') bleken hun genexpressieprofielen duidelijk verschillend. Een opvallend verschil was te zien bij de 'fibroblast-groefactor 9' (FGF9) en de 'fibroblast-groefactor-receptoren 1 en 3' (FGFR1 en FGFR3) die bij de non-responders in hogere mate tot expressie kwamen. Het blokkeren van deze FGF-route in een non-responder zou er toe kunnen leiden dat de tumorcellen dood gaan. Dat bleek ook het geval toen we enkele primaire tumorcelkweken van non-responders

behandelden met een FGFR-remmer. Hiermee hebben we nieuw bewijs in handen dat de FGF-route een mogelijk doelwit is bij mesothelioom om een doelgerichte therapie tegen te ontwikkelen.

Hoofdstuk 5

De primaire tumorkweken uit hoofdstuk 4 zijn toegevoegd aan een panel van 889 geïmmortaliseerde cellijnen van allerlei tumortypes die in het Sanger Instituut in Engeland zijn gebruikt voor 'drug screens' met 265 verschillende medicijnen. De uitkomsten van deze drug screens werden gekoppeld aan genetische informatie die van alle cellijnen werd verkregen. Hieruit bleek wederom dat een deel van de primaire tumorkweken maar ook van de geïmmortaliseerde mesothelioomcellijnen opvallend gevoelig was voor remming van de FGF-route door middel van FGFR-remmers. Deze resultaten werden in een muizenmodel bevestigd. Vergelijking van genexpressie van de FGFR remmer gevoelige cellijnen met die van de ongevoelige cellijnen toonde een verhoogde expressie van FGF9 en FGFR3 in de gevoelige cellijnen. Bij verder genetisch onderzoek vonden we dat het eiwit BAP1 (Breast-cancer Associated Protein 1) de mate van FGFR3 expressie kan reguleren. Dit BAP1 eiwit is in mesothelioomtumoren vaak afwezig door genmutaties: veranderingen in het DNA. (Afwezigheid van) BAP1 zou kunnen dienen als biomarker om patiënten met mesothelioom te selecteren die baat kunnen hebben bij behandeling met een FGFR-remmer.

Hoofdstuk 6

Zoals al eerder geschreven lijkt het immuunsysteem een rol te spelen in de controle van tumorgroei bij het mesothelioom. Bij tumortypes zoals longkanker en melanoom -een agressieve vorm van huidkanker- blijkt immunotherapie met het medicijn nivolumab succesvol bij een deel van de patiënten. Tumorcellen kunnen door bepaalde eiwitten op hun celoppervlak te ontwikkelen signalen afgeven aan immuuncellen. Met een eiwit genaamd PD-L1 (Programmed Death-Ligand 1) kan de tumorcel binden aan het eiwit PD-1 op het oppervlak van een immuuncel en daarmee het signaal uitzenden dat hij niet schadelijk is en niet opgeruimd hoeft te worden. Nivolumab is een medicijn dat bindt aan het PD-1 eiwit op het oppervlak van de immuuncel en daarmee voorkomt dat de tumorcel kan binden. Hierdoor wordt deze laatste WEL als schadelijk herkend en opgeruimd. In de NivoMes studie (Nivolumab in Mesothelioma) die in het Antoni van Leeuwenhoek is opgezet en uitgevoerd hebben we 34 patiënten met mesothelioom behandeld met het medicijn nivolumab. Dit medicijn werd elke 2 weken op de dagbehandeling via een infuus gegeven. De behandeling kon worden doorgezet zolang deze effectief was en goed verdragen werd tot een maximum van 1 jaar. Bij 24% van de patiënten zagen we dat de tumor kleiner werd (>30% afname) en bij nog eens 8 patiënten was de tumor 3 maanden na start van de behandeling nog steeds stabiel. Bij 3 patiënten zagen we initieel een toename van de tumor van meer dan 20%, gevolgd door afname van meer dan 30%; dit wordt pseudoprogressie genoemd. De meest voorkomende bijwerkingen waren moeheid (29% vd patiënten) en jeuk (15%). Ernstige

bijwerkingen kwamen voor bij 26% van de patiënten. Een voorbeeld van zo'n ernstige bijwerking is een longontsteking die kan ontstaan doordat het immuunsysteem te actief wordt en zich richt tegen eigen organen zoals de longen. Bij de meeste patiënten is een dergelijke bijwerking te behandelen met medicijnen die het immuunsysteem weer remmen. Eén patiënt is helaas overleden aan zo'n longontsteking die mede veroorzaakt werd door gebruik van een ander medicijn. De hoeveelheid van het eiwit PD-L1 op de tumorcellen werd onderzocht als biomarker maar bleek niet goed te kunnen voorspellen bij wie de behandeling zou aanslaan. Concluderend is het medicijn nivolumab effectief bij een deel van de patiënten met mesothelioom en wordt het door de meeste patiënten goed verdragen.

Al deze onderzoeken brengen de personalisering van de behandeling voor patiënten met de ziekte mesothelioom een klein stapje dichterbij.

