



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Clinical aspects of immunotherapy and targeted therapy of advanced melanoma

Geukes Foppen, M.H.

Citation

Geukes Foppen, M. H. (2018, September 27). *Clinical aspects of immunotherapy and targeted therapy of advanced melanoma*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/66108>

Version: Not Applicable (or Unknown)

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

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/66108>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/66108> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Geukes Foppen, M.H.

Title: Clinical aspects of immunotherapy and targeted therapy of advanced melanoma

Issue Date: 2018-09-27

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Dit proefschrift vestigt de aandacht op de verschillende aspecten van de behandeling met immunotherapie en doelgerichte therapie bij patiënten met melanoom. **Hoofdstuk 1** bevat een introductie over (gemetastaseerd) melanoom. Daarnaast worden de motivering en hoofdlijnen van dit proefschrift beschreven. Het eerste deel van dit proefschrift vestigt zijn aandacht op het ontdekken van biomarkers. Met behulp van biomarkers zou het mogelijk moeten zijn om patiënten vooraf te selecteren die behandeld, of juist niet behandeld zouden moeten worden met immunotherapie. In **hoofdstuk 2** zoeken we naar biomarkers in een grote retrospectieve multicenter studie met behulp van routine bloedwaarden in combinatie met flowcytometrie. In een ontdekkingscohort bestaande uit 105 patiënten van vijf verschillende ziekenhuizen werden biomarkers geïdentificeerd die een significante correlatie hadden met totale overleving. Deze biomarkers werden daarna gevalideerd in een ander cohort bestaande uit 104 patiënten van drie verschillende ziekenhuizen. Uiteindelijk bleken vijf verschillende parameters een significante correlatie te hebben met totale overleving in beiden cohorten. Met behulp van deze vijf parameters (lactaat dehydrogenase; LDH, absolute aantal monocyten; AMC, aantallen myeloid-derived suppressor cellen; MDSCs, absolute aantal eosinofiele; AEC en relatieve aantal lymfocyten; RLC) werd een model gebouwd. Echter, bleek dit model de beste voorspellende waarde te hebben als regulatoire T-cellen werden toegevoegd aan dit model. Ondanks het feit dat deze parameter geen significante correlatie had met totale overleving. Met behulp van een nomogram werd voor iedere patiënt een score berekend aan de hand van de relatieve impact van alle losse parameters. Patiënten konden daarna worden verdeeld in drie groepen; een risico score van 0 (laag), een risico score van ≤ 130 (gemiddeld) en een risico score van > 130 (hoog). Met behulp van dit model bleek de 2-jaars overleving voor patiënten ($n = 60$) met alle gunstige parameters (risico score = 0) 40,8% te zijn. Aan de andere kant bleek geen enkele patiënt ($n = 38$) in leven na 15 maanden als zij een risico score hadden van > 130 . We vonden ook een significante correlatie tussen dit model en beste respons (het percentage patiënten met een complete of partiële remissie). Patiënten met alle gunstige parameters (risico score = 0) hadden een beste respons van 31%, in tegenstelling tot slechts 3% bij patiënten met een risico score van > 130 . Een simpeler model was ontwikkeld waarbij alleen routine bloedwaarden werden gebruikt (LDH, AMC, AEC en RLC). In dit model werden de gunstige parameters opgeteld. Met behulp van dit model bleek de 2-jaars overleving voor patiënten ($n = 141$) met alle gunstige parameters 43,1% te zijn, in tegenstelling tot 2,5% voor patiënten ($n = 109$) met 0 – 2 gunstige parameters. Evenals in het eerste model bleek er ook een significante correlatie te zijn met beste respons. Patiënten met alle gunstige parameters hadden een beste respons van 31% vergeleken met 8% bij de patiënten met 0 – 2 gunstige parameters.

Zoals al eerder kort in hoofdstuk 1 beschreven kunnen alle patiënten die behandeld worden met immunotherapie bijwerkingen ontwikkelen. In **hoofdstuk 3** beschrijven we een cohort van 92 patiënten die behandeld werden met immuuntherapie voor gemetastaseerd melanoom of niet-kleincellig long kanker. Deze patiënten ontwikkelden allemaal diarree als gevolg van de immuuntherapie waarvoor zij behandeld werden met hoge-dosis corticosteroïden en/of een endoscopie ondergingen. Van alle patiënten werden de endoscopie plaatjes, samen met de biopten van de pathologie opnieuw bekeken. Behandeling van immuun-gerelateerd diarree is volgens algoritmen die ontwikkeld zijn voor immuuntherapeutica. Immuun-gerelateerd diarree wordt gescoord aan de hand van de “common terminology criteria for adverse events (CTCAE)”. Een toename van het aantal stoelgangen per dag geeft de graad diarree aan volgens CTCAE. Volgens deze algoritmen geldt dat des te hoger de graad diarree, des te agressiever de behandeling zou moeten zijn (bijvoorbeeld alleen symptomatische behandeling voor graad 1, toevoegen van prednison voor graad 2 en mogelijk toevoegen van infliximab voor graad ≥ 3). We ontdekten dat er geen enkele correlatie was tussen de graad diarree en de ernst van de ontsteking in de darm, zoals deze gezien werd tijdens scopie en gekwantificeerd volgens de Mayo score; $p = 0,12$; $p = 0,28$. Dit is een score die normaal gebruikt wordt bij inflammatoire darmziekten. Een andere interessante ontdekking was het feit dat patiënten waarbij ulcera gezien werden tijdens de scopie significant vaker infliximab gegeven moest worden dan bij patiënten zonder ulcera ($p = 0,002$).

In **hoofdstukken 4 en 5** kijken we naar een subpopulatie patiënten met gemetastaseerd melanoom, namelijk die met hersenmetastasen en/of leptomeningeale metastasen. In **hoofdstuk 4** beschrijven we een retrospectief cohort van 146 patiënten met hersenmetastasen van melanoom die behandeld werden met de BRAF-remmer vemurafenib, dabrafenib of de combinatie van een BRAF-remmer met een MEK-remmer. In dit cohort werden 85 patiënten behandeld met vemurafenib, 31 met dabrafenib en 30 met de combinatie van dabrafenib + trametinib. De gemiddelde overleving voor patiënten behandeld met vemurafenib was 5,7 maanden, 8,8 maanden voor patiënten behandeld met dabrafenib en 11,2 maanden voor patiënten behandeld met de combinatie van dabrafenib + trametinib. Het verschil in gemiddelde overleving tussen patiënten behandeld met vemurafenib en de combinatie van dabrafenib + trametinib bleek statistisch significant te zijn (hazard ratio voor overlijden, 0,52; 95%, 0,30 – 0,89; $p = 0,02$). Een mogelijk verklaring voor dit overlevings voordeel zou kunnen liggen in het feit dat dabrafenib de bloed hersenbarrière eenvoudiger kan passeren dan vemurafenib. Daarnaast blijkt toevoeging van een MEK-remmer er voor te zorgen dat resistentie tegen de BRAF-remmer trager optreedt. Een ander belangrijk punt van **hoofdstuk 4** was het analyseren van de mogelijke verbetering van neurologische symptomen (zoals misselijkheid, braken en hoofdpijn) na starten van de behandeling. We lieten zien dat er in 46% van de symptomatische patiënten sprake

was van een afname van neurologische symptomen en in 21% van de patiënten bleven de symptomen gelijk. Dit is van bijzondere palliatieve significantie. In **hoofdstuk 5** kijken we naar een cohort van 39 patiënten met leptomeningeale metastasen van melanoom behandeld met immunotherapie of doelgerichte therapie. De mediane overleving van deze patiëntengroep is altijd al erbarmelijk geweest met een mediane overleving van slechts twee maanden, ondanks behandeling met chemotherapie en/of radiotherapie. Mediane overleving voor ons hele cohort was 6,9 weken (95% betrouwbaarheidsinterval 0,9 – 12,8). In ons cohort lieten we zien dat er een significant verschil is in mediane overleving tussen behandelde en onbehandelde patiënten (16,9 weken versus 2,9 weken). Met name patiënten behandeld met ipilimumab in combinatie met radiotherapie lijken het beter te doen dan de rest van de patiënten met een mediane overleving van 47 weken. Zoals ook al eerder in **hoofdstuk 2** beschreven blijkt LDH een voorspellende biomarker te zijn voor mediane overleving. Patiënten met een verhoogd LDH hadden een mediane overleving van slechts 3,1 weken tegen 18,9 weken voor patiënten met een normaal LDH.

Vemurafenib was de eerste BRAF-remmer die goedgekeurd werd voor de behandeling van het gemetastaseerde melanoom. Helaas blijkt een groot deel van de behandelde patiënten uiteindelijk progressief te worden. In **hoofdstuk 6** beschrijven we een cohort van 70 patiënten met gemetastaseerd melanoom die behandeld werden met vemurafenib. In de tijd dat patiënten met chemotherapie behandeld werden, stopte men de behandeling zodra er progressie van ziekte zichtbaar was. Echter zagen wij in de kliniek dat zodra mensen met vemurafenib stopten de ziekte soms nog sneller bleek te gaan groeien, met snelle dood van de patiënt tot gevolg. Daarom hebben wij 35 patiënten onderzocht die stopten met vemurafenib bij tekenen van progressieve ziekte en 35 patiënten die doorgingen met vemurafenib ondanks progressieve ziekte. Mediane overleving van de groep patiënten die doorging met het gebruik van vemurafenib ondanks progressieve ziekte bleek 5,2 maanden te zijn (95% betrouwbaarheidsinterval 3,8 – 7,4) in vergelijking tot 1,4 maanden (95% betrouwbaarheidsinterval 0,6 – 3,4) voor patiënten die stopten met vemurafenib bij progressieve ziekte ($p = 0,002$).

Een andere sterke anti-kanker behandeling is adoptieve celtherapie met name van lymfocyten. In **hoofdstuk 7** beschrijven we het verleden, het heden en de toekomst van patiënten met verschillende soorten tumoren behandeld met tumorinfiltrerende lymfocyten. Uiteindelijk worden in **hoofdstuk 8** de resultaten uit dit proefschrift besproken en toekomstige perspectieven uitgelegd.

