



Universiteit  
Leiden

The Netherlands

## **Biomarkers for the response to immunotherapy in patients with non-small cell lung cancer**

Muller, M.

### **Citation**

Muller, M. (2024, May 29). *Biomarkers for the response to immunotherapy in patients with non-small cell lung cancer*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3754842>

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/1887/3754842>

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

# A

## Appendices

Nederlandse samenvatting

Englisch summary

Dankwoord

List of publications

Curriculum Vitae

References

## Nederlandse samenvatting

Longkanker is de belangrijkste oorzaak van sterfte door kanker, met 14.000 diagnoses en 10.000 doden per jaar in Nederland. Voorheen was chemotherapie de enige vorm van (palliatieve) behandeling, met hierbij een korte overleving van slechts maanden. Sinds de komst van immunotherapie is deze overleving flink toegenomen, met in de eerste resultaten een overleving van zelfs enkele jaren.

Bij immunotherapie wordt het immuunsysteem in het lichaam gereactiveerd om de tumor te herkennen en aan te vallen, met het afnemen van de tumor tot gevolg. Deze vorm van immunotherapie kent een laag percentage bijwerkingen in vergelijking met chemotherapie. Echter, mocht er een bijwerking optreden, dan is deze vaak ernstiger dan bij chemotherapie, waarbij een ontsteking van de darm (colitis), lever (hepatitis) of long (pneumonitis) veelvoorkomend zijn. Ook bestaat de kans dat een ziekte die ontstaat doordat het lichaam zichzelf aanvalt (auto-immuunziekte, zoals bijvoorbeeld reumatoïde artritis), verergerd wordt of op vlamt. De meeste bijwerkingen zijn goed te behandelen middens prednison, een medicijn dat deze immuunreactie remt.

In de eerste twee hoofdstukken worden twee veelgebruikte soorten immunotherapie omschreven. In **hoofdstuk 1** en **hoofdstuk 2** worden nivolumab en pembrolizumab als therapie geïntroduceerd en omschreven in termen van werking, effectiviteit, bijwerkingenprofiel en kwaliteit van leven bij patiënten.

Zoals ook omschreven in **hoofdstuk 1 en 2**, reageert helaas slechts ongeveer 20% op deze vorm van behandeling. Immunotherapie is een dure behandeling, met een paar duizend euro per gift. Goede selectie van patiënten is dus belangrijk voor zowel beperken van ernstige bijwerkingen als kostenbesparing. Ook zouden patiënten nog op tijd een andere therapie die wel mogelijk werkzaam is geboden kunnen worden. Een goede biomarker zou hierbij kunnen helpen. Een biomarker is een biologische marker die te meten is in of rondom een patiënt en die kan aangeven of een aandoening of toestand aanwezig is en/of hoe het beloop ervan is. Bekende voorbeelden hiervan zijn het C-reactief proteïne (CRP) in het diagnosticeren en vervolgen van een infectie, de zwangerschapstest voor de aanwezigheid van een zwangerschap en prostaatspecifiek antigeen (PSA) voor de opsporing van een prostaatspecifiek carcinoom. Een biomarker die veel gebruikt wordt is de PD-L1, het aangrijppunt voor de werking van de immunotherapie. Voor deze biomarker is een stukje weefsel van de tumor nodig (biopt), welke niet altijd makkelijk te verkrijgen is. Daarnaast geeft PD-L1 niet altijd goed aan of iemand wel of niet gaat reageren.

In deze thesis ga ik op zoek naar de ideale biomarker om te voorspellen of iemand wel of niet gaat reageren op immunotherapie. Een ideale biomarker heeft een duidelijke rationale, is accuraat, minimaal invasief, makkelijk te verzamelen en te analyseren, is robuust en reproduceerbaar, geeft snel resultaat en is kosteneffectief.

De eerste biomarker die onderzocht is, is het gebruik van bloedplaatjes in bloed. Deze bloedplaatjes bevatten verschillende fragmenten van genetisch materiaal (RNA). Eerder

onderzoek liet zien dat dit RNA gebruikt kan worden voor de zoektocht naar kanker in gezonde individuen. Omdat bloedplaatjes ook betrokken zijn bij een immuunreactie, verwachtten wij ook dat we hiermee konden voorspellen of iemand wel of niet zou reageren. In **hoofdstuk 3** hebben we het bloed geanalyseerd van 286 patiënten, allen afgenomen voor de start van behandeling van immunotherapie. De resultaten laten zien dat het gebruik van bloedplaatjes wel beter is in vergelijking met het random selecteren van patiënten, echter niet voldoende om dit in de klinische praktijk te gebruiken.

De tweede biomarker die onderzocht is, is het maken van een algoritme van verschillende eiwitten in het bloed. Eiwitten worden gemaakt voor en gebruikt door verschillende processen in het lichaam, zoals bijvoorbeeld het CRP. In **hoofdstuk 4** werd hiervoor bloed van 289 patiënten geanalyseerd, waarbij alles afgenomen was voor de start van de behandeling. Door alle samples te laten analyseren door twee verschillende testen, waarbij de eerste test bepaalde welke tweede test er volgde, kon er onderscheid gemaakt worden in drie groepen: reageert wel, reageert mogelijk en reageert niet. Er werd hiervoor gekeken naar de duur van response en van de overleving, welke significant bleek te verschillen tussen de drie groepen. Verdere analyse liet zien dat eiwitten die gebruikt werden voor dit algoritme, geassocieerd zijn met verschillende processen van de ontsteking- en wondgenezingscascade.

De derde biomarker die onderzocht is, is die van het gebruik van al uitgeademde lucht. Deze uitgeademde lucht bestaat voor een zeer klein deel uit vluchtige gassen. Deze gassen komt voort uit verschillende processen uit het lichaam, zoals ontstekingsprocessen of de stofwisseling. Deze gassen zouden dus ook gebruikt kunnen worden voor de voorspelling op een reactie. In ons onderzoek is daarvoor een elektronische neus (de eNose) gebruikt. In **hoofdstuk 5** hebben we uitgeademde lucht van 143 patiënten die zouden gaan starten met immunotherapie geanalyseerd. We hebben hierbij gekeken of we een groep patiënten kunnen identificeren die niet gaan reageren, zodat je bij deze patiënten een andere therapie zou starten. Met onze test laten we zien dat we behandeling kunnen besparen in 24% van de populatie. In **hoofdstuk 6** hebben wij patiënten geanalyseerd die zowel voor start als na start van de behandeling geblazen hebben in de eNose. Hierbij blijkt dat het toevoegen van de resultaten na start van de behandeling de resultaten zeer verbeterd, met ook hierbij weinig vals-positieven en vals-negatieven. Dit zou gebruikt kunnen worden voor de follow-up van patiënten die net gestart zijn.

De elektronische neus behaalt goede resultaten, echter kan de natuur het beter. In **hoofdstuk 7** wordt omschreven wat er zou gebeuren als een de neus van een hond gebruikt zou worden. Een spaans onderzoek laat zien dat er bij de zoektocht naar wel/geen longkanker er vrijwel geen vals-positieve en vals-negatieve resultaten waren. Nadelen zijn onder andere de moeilijkheid om een hond als biomarker geregistreerd te krijgen en de stabiliteit van resultaten bij honden in de loop van de tijd.

De vierde biomarker in deze thesis is het gebruik van tumor markers. Deze markers zijn al jaren geleden geïntroduceerd in verschillende laboratoria, echter is het tot nu toe niet gelukt om deze markers te gebruiken in de praktijk voor het voorspellen van respons. In **hoofdstuk 8** hebben we 376 patiënten geanalyseerd die immunotherapie kregen,

waarbij er vijf verschillende markers geanalyseerd werden (NSE, Cyfra21.1, CEA, CA125 en SCC). Er werd gekeken of we op basis van een relatief makkelijke test op basis van twee voorwaarden (een verhoging van 50% vanaf een bepaalde hoogte van de marker) een voorspelling konden doen of iemand niet zou reageren, bij voorkeur met het gebruik van meerdere markers. Dit bleek redelijk accuraat te kunnen, met het gebruik van Cyfra21.1, CEA met/zonder NSE. Het voordeel van deze test is dat deze al in veel laboratoria gebruikt wordt, goedkoop is en redelijk makkelijk te meten. Het nadeel is dat het aantal vals-negatieven, waarbij de test positief wordt beschouwd op het moment dat iemand niet reageert, nog steeds vrij hoog is. Daarnaast is deze test pas bruikbaar als iemand al gestart is met therapie, wat het minder kostenbesparend maakt.

Samengevat zijn er vier biomarkers onderzocht voor de voorspelling op respons, waarbij er een paar veelbelovend zijn. Naast deze vier zijn er nog vele andere biomarkers in ontwikkeling, naast degene die al in de praktijk gebruikt worden. Het is met deze grote hoeveelheid data dan soms lastig om te kijken welke biomarker je wanneer gaat gebruiken, op welk moment en in welke combinatie. Om dit te kunnen bestuderen, zonder dat hier echte patiënten bij betrokken zijn, is het gebruik van een model. Op deze manier kan je door middel van simulaties duizenden patiënten analyseren met verschillende tests en sensitiviteit/specifiteit. In **hoofdstuk 9** laten we een voorbeeld zien van zo'n model. Met behulp van data van 248 patiënten in combinatie met de literatuur werd een model gebouwd wat representatief was aan de werkelijkheid met betrekking tot duur van behandeling en overleving. Dit model werd vervolgens gebruikt om te kijken hoe vaak we tests moeten doen om te kijken of iemand een bijwerking ontwikkelt van immunotherapie. Hierbij laten we zien dat we met minder vaak testen vaak nog steeds op tijd een bijwerking vangen.

In de discussie worden de verschillende markers nogmaals besproken en met elkaar vergeleken.

Een blik in de toekomst laat zien dat de meeste markers verder onderzocht en doorontwikkeld (moeten) worden. Mogelijk zal het combineren van markers tot betere resultaten leiden.