



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## On preoperative systemic treatment of muscle-invasive bladder cancer

Dorp, J. van

### Citation

Dorp, J. van. (2025, January 10). *On preoperative systemic treatment of muscle-invasive bladder cancer*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4175499>

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/1887/4175499>

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

# APPENDICES

---

**Nederlandse samenvatting**

**Curriculum vitae**

**List of publications**

**Acknowledgements**

## NEDERLANDSE SAMENVATTING

Urotheelcarcinoom van de blaas, of blaaskanker is een veelvoorkomende vorm van kanker. Zodra er doorgroei in de spierlaag van de blaas wordt geconstateerd, is er sprake van spierinvasieve ziekte waarbij de prognose drastisch verslechterd en er een reële kans bestaat dat de ziekte uitbreidt naar de lymfeklieren of naar andere organen. De standaardbehandeling van spierinvasieve blaaskanker is een operatie waarbij de gehele blaas wordt verwijderd en er een urinestoma wordt aangelegd. Om de overlevingskansen te verbeteren worden patiënten voorafgaand aan de operatie veelal behandeld met cisplatin-bevattende chemotherapie. Helaas zijn er nog veel patiënten die ondanks deze intensieve behandeling op korte termijn uitzaaiingen ontwikkelen en niet meer te genezen zijn.

Immuuntherapie is een vorm van behandeling waarbij het immuunsysteem van de patiënt wordt ingezet om actief kankercellen op te sporen en te elimineren. Gezonde cellen hebben van nature een manier om te voorkomen dat zij worden herkend door het immuunsysteem. Kankercellen kunnen deze methode misbruiken om deze herkenning door het immuunsysteem te voorkomen. Immuuntherapie grijpt in op deze interactie waardoor de kankercellen alsnog kunnen worden herkend en geëlimineerd. Immuuntherapie gericht op de eiwitten PD-1, PD-L1 en CTLA-4 wordt sinds een aantal jaar toegepast in blaaskanker met bemoedigende resultaten. Daarnaast wordt het optimale gebruik van deze middelen uitgebreid onderzocht in studieverband.

In **Hoofdstuk 2** hebben we de huidige stand van zaken met betrekking tot de complexe wisselwerking tussen immuuntherapie en de directe omgeving van kankercellen in kaart gebracht. Met nieuwe behandelmogelijkheden komt de vraag wat voor elke individuele patiënt de optimale behandeling is. Daarnaast is het de vraag hoe we behandelingen zo effectief mogelijk kunnen combineren. Ook de komst van nieuwe middelen zoals enfortumab vedotin maakt het behandellandschap van blaaskanker meer divers en complex, maar uiteindelijk hopelijk vooral ook beter.

In **Hoofdstuk 3** hebben wij onderzocht of er bepaalde genetische afwijkingen in blaaskankercellen voorkomen die deze cellen meer gevoelig maken voor cisplatin-bevattende chemotherapie. Hiertoe hebben wij retrospectief een groot aantal patiënten bestudeerd dat werd behandeld met cisplatin-bevattende chemotherapie gevolgd door het verwijderen van de blaas. Wij hebben genetisch onderzoek verricht op het weefsel dat was verkregen voorafgaand aan het starten van de cisplatin-bevattende chemotherapie. Wij vonden dat patiënten met blaaskankercellen met een mutatie in het gen *ERCC2* een grotere kans had om goed te reageren op de cisplatin-bevattende chemotherapie. In eerdere studies werd gevonden dat afwijkingen in een aantal andere genen in blaaskankercellen mogelijk ook de kans zou vergroten om goed te reageren op cisplatin-bevattende chemotherapie. Hiervoor vonden wij in deze studie echter geen sterk bewijs. Al met al kunnen deze resultaten ertoe leiden dat patiënten met spierinvasieve blaaskanker beter

geselecteerd kunnen worden voor het wel of niet behandelen met chemotherapie voorafgaand aan het verwijderen van de blaas.

Bij patiënten met blaaskanker die met cisplatin-bevattende chemotherapie worden behandeld gevolgd door het verwijderen van de blaas, worden in veel gevallen nog vitale kankercellen aangetroffen bij het pathologisch onderzoek. Een recente studie heeft laten zien deze patiënten vermoedelijk baat hebben bij een aanvullende behandeling met nivolumab, een antilichaam gericht tegen het PD-1 eiwit. Dit doet vermoeden dat de chemotherapie die aanvankelijk wordt gegeven voorafgaand aan het verwijderen van de blaas al een bepaalde invloed heeft op de kankercellen zodat deze in tweede instantie een hogere kans hebben om te reageren op de immuuntherapie. Dit fenomeen wordt ook in andere vormen van kanker gezien. In **Hoofdstuk 4** hebben we onderzocht welke veranderingen er optreden in de kankercellen en hun directe omgeving als gevolg van cisplatin-bevattende chemotherapie. Hiertoe hebben wij weefsel onderzocht dat is verkregen voorafgaand aan de behandeling met chemotherapie en weefsel dat is verkregen na het verwijderen van de blaas. Vervolgens hebben wij de kankercellen en hun directe omgeving uit deze weefsel uitgebreid genetisch en immunohistochemisch onderzocht en de veranderingen in kaart gebracht. Wij vonden een toename was van CD8<sup>+</sup> lymfocyten na behandeling met chemotherapie, wat veelal wordt geassocieerd met een actieve immuunreactie tegen kankercellen. Echter, we vonden ook een toename in de TGF- $\beta$  signaalcascade. Dit wordt geassocieerd met het remmen van de immuunreactie tegen de kankercellen. Wat precies de wisselwerking tussen chemotherapie en immuuntherapie is in de praktijk, en van welke factoren deze precies afhankelijk is, staat daarmee nog ter discussie.

In plaats van immuuntherapie te geven ná het verwijderen van de blaas, wordt er in studieverband ook onderzocht of immuuntherapie al voor de blaasoperatie kan worden gegeven. In de NABUCCO-studie hebben wij eerder gevonden dat een behandeling met immuuntherapie met zowel ipilimumab (antilichaam gericht tegen CTLA-4) als nivolumab (antilichaam gericht tegen PD-1) uitstekende resultaten oplevert, waarbij er bij ongeveer de helft van de patiënten geen vitale kankercellen meer worden gevonden bij het pathologisch onderzoek na het verwijderen van de blaas. In **Hoofdstuk 5** bespreken we de resultaten van het tweede cohort van de NABUCCO-studie. Hier hebben wij onderzocht wat de optimale dosering is van ipilimumab en nivolumab voorafgaand aan het verwijderen van de blaas. Net als in het eerste cohort vonden wij dat een behandeling met een relatief hoge dosering ipilimumab in combinatie met nivolumab uitstekende resultaten oplevert. Echter, we zagen ook dat een behandeling met een relatief lage dosering ipilimumab in combinatie met nivolumab minder goede resultaten opleverde. Omdat een deel van de patiënten zo'n goede reactie liet zien na de behandeling met gecombineerde immuuntherapie, dachten we dat het wellicht mogelijk zou zijn om voor geselecteerde patiënten het verwijderen van de blaas achterwege te laten. Om beter te kunnen voorspellen bij welke patiënten dit verantwoord zou zijn, hebben we voorafgaand aan de operatie onderzocht of er nog vrij DNA afkomstig van de blaaskankercellen meetbaar was in het bloed. We vonden dat bij de patiënten bij wie dit niet

meer te detecteren was, vrijwel allemaal ook geen vitale kankercellen waren terug te vinden bij het pathologisch onderzoek na het verwijderen van de blaas. Potentieel zouden deze patiënten wellicht de operatie achterwege kunnen laten en in plaats daarvan intensiever gecontroleerd kunnen worden.

Hoewel ons onderzoek primair gericht is op blaaskanker, hebben wij ook prostaatkanker onderzocht. Vergeleken met blaaskanker komt prostaatkanker zeer veel voor, maar wordt het ook vaak per toeval gevonden en verder ontwikkelt deze vorm van kanker zich vaak langzaam. Studies naar de effectiviteit van immuuntherapie bij prostaatkanker hebben tot nog toe niet veel opgeleverd, in tegenstelling tot studies in blaaskanker en in andere vormen van kanker. Bij het verwijderen van de blaas vanwege blaaskanker wordt bij mannen ook de prostaat verwijderd. Bij een aanzienlijk deel van deze mannen wordt daarbij ook per toeval prostaatkanker gevonden. In **Hoofdstuk 6** hebben we de unieke gelegenheid aangegrepen om te onderzoeken wat het effect is van een behandeling met gecombineerde immuuntherapie op prostaatkanker die toevalligerwijs werd gevonden na en het verwijderen van de blaas in de NABUCCO-studie. Hoewel we bij het pathologisch onderzoek van de blaas uitgebreide tekenen zagen van een reactie op immuuntherapie, zagen we geen enkele verandering in de prostaatkanker bij de patiënten waarbij dit werd geconstateerd. Zelfs na het vergelijken van deze groep patiënten met een groep die niet werd voorbehandeld met immuuntherapie, zagen we geen verschillen.

In de discussie blikken we uitgebreid terug op de onderzoeken die zijn gedaan, en wat we hierbij achteraf anders of beter hadden kunnen doen. Op basis van de resultaten van de NABUCCO-trial doen we daarnaast nog een fictief voorstel voor een tweetal klinische trials. In de *MacBeth* trial willen we onderzoeken of gecombineerde immuuntherapie gevolgd het verwijderen van de blaas wellicht even goed of zelfs beter is dan de standaardbehandeling met cisplatin-bevattende chemotherapie gevolgd door het verwijderen van de blaas. In de *Night's Dream* trial onderzoeken we met behulp van DNA afkomstig van blaaskankercellen in het bloed of we voor een selecte groep patiënten wellicht het verwijderen van de blaas achterwege kunnen laten en in plaats daarvan meer intensieve controles kunnen doen. Deze fictieve trials dienen vooral om te illustreren hoeveel er de laatste jaren is veranderd in het onderzoek naar blaaskanker.