



Universiteit
Leiden

The Netherlands

Molecular profiling and immunotherapy in the real-life clinical setting in non-small cell lung cancer

Schouten, R.D.

Citation

Schouten, R. D. (2026, January 15). *Molecular profiling and immunotherapy in the real-life clinical setting in non-small cell lung cancer*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4286920>

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/1887/4286920>

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

Samenvatting

De behandeling van het niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) heeft in de 21^e eeuw een enorme ontwikkeling doorgemaakt. Naast chemotherapie zijn nu gerichte therapie (ofwel 'targeted therapy') en immuuntherapie ([hoofdstukken 4-6](#)) beschikbaar en hiermee is de effectiviteit van behandeling sterk verbeterd. Niet iedere behandeling is echter geschikt voor elke patiënt. Targeted therapy is het meest effectief tegen longkanker met specifieke genetische afwijkingen ('targets'). Immuuntherapie blijkt effectiever tegen longkanker met veel PD-L1 (een eiwit) op de tumorcellen. Om de beste behandeling voor een patiënt te kunnen kiezen, is een nauwkeurige analyse van de genetische afwijkingen ([hoofdstukken 2-3](#)) en de hoeveelheid PD-L1 nodig.

Voor deze analyse – ofwel moleculaire diagnostiek – is tumormateriaal nodig, doorgaans een stukje weefsel van de tumor. Het verkrijgen van tumorweefsel is echter vaak niet eenvoudig en volledige moleculaire profilering is daarom niet altijd mogelijk. Om de opbrengst van moleculaire diagnostiek te optimaliseren, hebben we de LEMA en POPSTAR studies uitgevoerd. De LEMA-studie ([hoofdstuk 2](#)) implementeerde systematische, uitgebreide moleculaire profilering, onafhankelijk van stadium of subtype NSCLC. De geprotocolleerde aanpak resulteerde in een toename van de opbrengst van de moleculaire diagnostiek. Het succespercentage verschilde per subgroep, het hoogste percentage patiënten met een volledig tumorprofiel liep op tot 91%.

Naast analyse van tumorweefsel is het mogelijk om DNA van longkankercellen te detecteren in het bloed van patiënten. In zowel de LEMA ([hoofdstuk 2](#)) als de POPSTAR ([hoofdstuk 3](#)) studie hebben we onderzocht is het analyseren van dit circulerend tumor-DNA (ctDNA) haalbaar is en of dit waardevolle, aanvullende informatie oplevert.

De resultaten van LEMA studie laten zien dat ctDNA analyse gericht op enkele specifieke mutaties zeer goed uit te voeren is en betrouwbare resultaten oplevert. In meer dan 98% van de patiënten was de test succesvol en de specificiteit van de test was 98% tot 100%. De sensitiviteit liep uiteen van 0-15% bij lokaal NSCLC tot 58-87% bij gemetastaseerd NSCLC.

In de POPSTAR studie richtten we ons uitsluitend op gemetastaseerd NSCLC. We gebruikten een uitgebreidere test om ctDNA te detecteren met mutaties in 17 verschillende longkanker-gerelateerde genen. Ook deze test was succesvol in meer dan 98% van de bloedmonsters. De sensitiviteit voor het detecteren van een potentieel gericht behandelbare mutatie (een 'target') was ruim 75%, de

specificiteit en positief voorspellende waarde waren beide >90% voor deze targets. Daarnaast toonden we aan dat ctDNA analyse potentiële behandel-targets kan vinden in het bloed van patiënten bij wie geen tumorweefselanalyse heeft kunnen plaatsvinden. Hiermee kunnen meer patiënten een gerichte, gepersonaliseerde behandeling krijgen.

Het tweede deel van dit proefschrift behandelt de effectiviteit, veiligheid en kenmerken van immuuntherapie. De ontwikkeling en de kenmerken van een van de geneesmiddelen in deze categorie, pembrolizumab, wordt beschreven in [hoofdstuk 4](#). De belangrijkste resultaten van meerdere internationale studies worden hierin samengevat, waaronder de correlatie tussen effectiviteit en de mate van PD-L1 expressie op de longkankercellen.

In Nederland was een vergelijkbare immuuntherapie, nivolumab, echter eerder beschikbaar voor de behandeling van uitgezaaid longkanker. Dit geneesmiddel werd geleidelijk ingevoerd en was initieel alleen beschikbaar binnen een ‘expanded access program’. Hierdoor bouwden wij in het Antoni van Leeuwenhoek als één van de eersten ervaring op met een relatief grote groep patiënten. Deze 248 patiënten met longkanker hadden progressief NSCLC na voorgaande chemotherapie.

[Hoofdstukken 5 en 6](#) beschrijven ‘real-world data’ over de effectiviteit en veiligheid van nivolumab in dit patiëntencohort. De mediane algehele overleving (overall survival, OS) was ruim 8 maanden. De 2- en 3-jaarsoverleving was respectievelijk 23,8% en 17,1%. De mediane progressievrije overleving (progression free survival, PFS) was 2,8 maanden. Bij ongeveer 20% van de patiënten werd een significante afname de tumorgrootte vastgesteld. Zo’n respons correleerde met langere overleving (3-jaar OS 55,3% voor responders). Andere voorspellende factoren voor een langere overleving waren een goede conditie of ‘performance’ en de afwezigheid van levermetastasen. Bijwerkingen van immuuntherapie zagen we bij ongeveer 18% van de patiënten en waren doorgaans mild, de meest voorkomende waren hypothyreoïdie en pneumonitis. Ernstige bijwerkingen werden bij 6% van de patiënten waargenomen. Al deze resultaten zijn goed vergelijkbaar met de internationale klinische studies die leidden tot registratie van nivolumab als reguliere behandeling van uitgezaaid NSCLC.

Er is veel vooruitgang geboekt in de behandeling van niet-kleincellig longcarcinoom. Verdere verbetering moet mogelijk zijn door het selecteren van de juiste behandeling voor iedere patiënt op basis van biomarkers. Hiervoor is optimalisatie van (moleculaire) diagnostiek van groot belang.