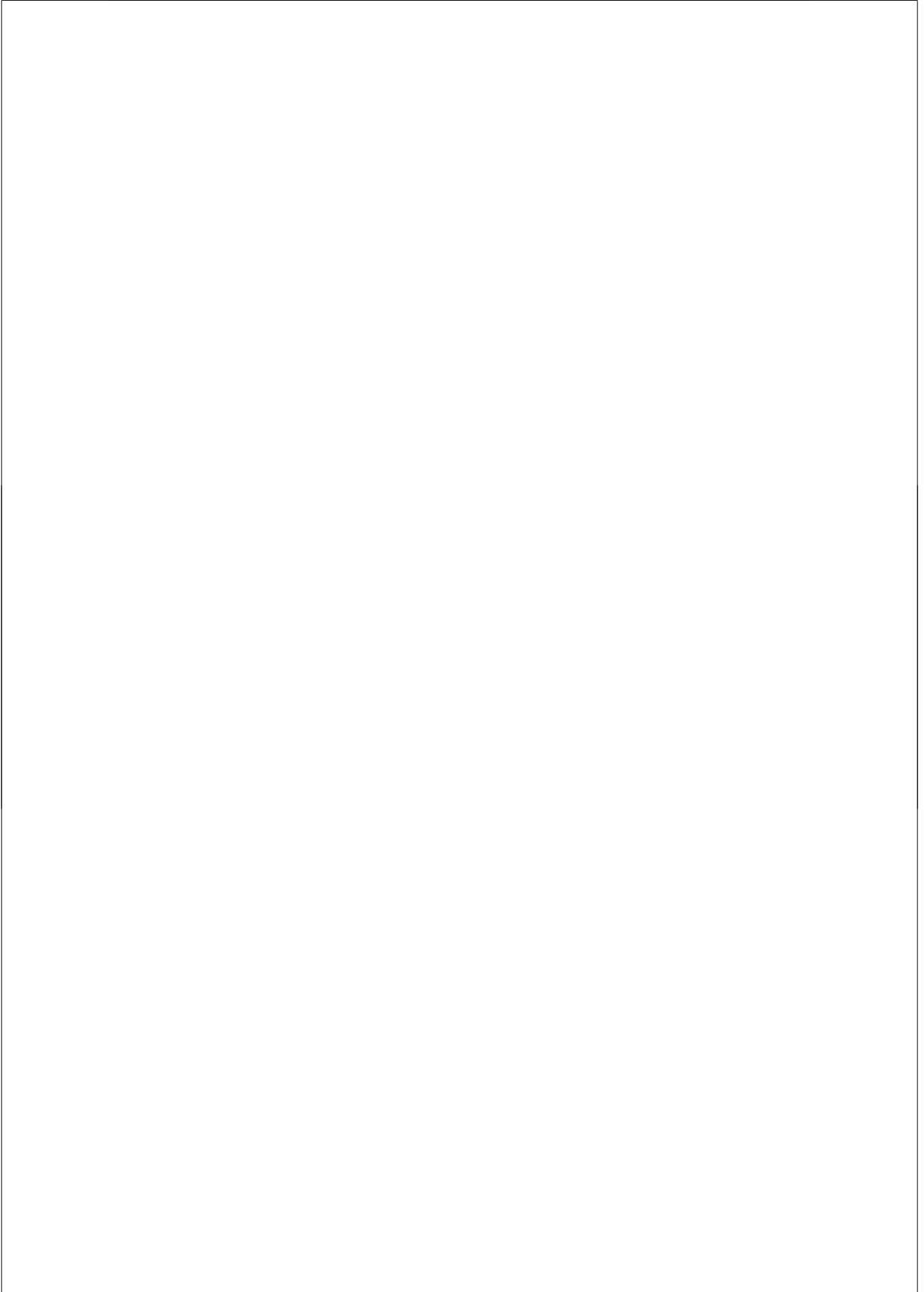

Nederlandse samenvatting



De ontwikkeling van medicamenten die beter gericht zijn tegen de kankercel, ook wel targeted therapie genoemd, heeft het perspectief van de patiënt met gemetastaseerd niercelcarcinoom significant verbeterd. Voor niercelcarcinoom is de vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF) een belangrijk target voor therapie. Van de nieuwe medicamenten heeft sunitinib een belangrijke plaats verworven bij de behandeling van het niercelcarcinoom. Hoewel behandeling met sunitinib heeft geleid tot een betere overleving van patiënten met deze ziekte, was er enkele jaren geleden nog veel onduidelijk over de eigenschappen van dit middel. In dit proefschrift worden verscheidene klinische en farmacodynamische aspecten van sunitinib beschreven bij patiënten met gemetastaseerd niercelcarcinoom. **Hoofdstuk 1** bevat een introductie tot de behandeling van gemetastaseerd niercelcarcinoom in het algemeen, met daarbij speciale aandacht voor sunitinib. Vervolgens is de inhoud van dit proefschrift opgedeeld in drie delen.

Deel I: Effectiviteit van sunitinib voor niercelcarcinoom

In **Hoofdstuk 2** is de effectiviteit van sunitinib voor primaire tumoren van het niercelcarcinoom beschreven. Er werden zeventien patiënten met een primair gemetastaseerde ziekte behandeld met sunitinib. Hoewel primaire tumoren meestal refractair zijn voor een behandeling met cytokines, induceerde sunitinib zowel een significante verkleining in de tumorgrootte als een uitgebreide tumornecrose. Aangezien een klinisch indrukwekkende respons in primaire tumoren werd waargenomen, zou een voorbehandeling met sunitinib de chirurgische resectie van primaire tumoren sterk kunnen vereenvoudigen. **Hoofdstuk 3A** is gewijd aan de mogelijke waarde van een neoadjuvante behandeling met sunitinib voor inoperabele primaire tumoren. Tot deze inoperabele primaire tumoren werden complexe primaire tumoren en/of uitgebreide locoregionale metastasen gerekend. Hoewel zes van de tien inoperabele tumoren een afname in tumorgrootte toonden, kon slechts bij drie patiënten cytoreductieve chirurgie worden uitgevoerd. Verder werd duidelijk dat neoadjuvante behandeling met sunitinib een negatief effect kan hebben op mogelijk operabele primaire tumoren (**Hoofdstuk 3B**). Twee patiënten met gemetastaseerd niercelcarcinoom en een primaire tumor *in situ* toonden progressie van de ziekte tijdens neoadjuvante behandeling met sunitinib. Deze progressieve ziekte uitte zich in een trombus in de vena cava. Dit leidde ertoe dat de oorspronkelijk geplande operatie niet kon doorgaan. Aangezien metastasering naar de hersenen ook een moeilijk te behandelen tumorlocalisatie van niercelcarcinoom is, werd de incidentie van hersenmetastasen tijdens behandeling met sunitinib besproken in **Hoofdstuk 4**. Gedurende een periode van twee jaar kregen negen van 91 patiënten met gemetastaseerd niercelcarcinoom, die werden behandeld met sunitinib, symptomatische hersenmetastasen. Deze hersenmetastasen waren het eerste teken van progressie van

de ziekte tijdens sunitinib. Het was opmerkelijk dat bij zes van de negen patiënten de symptomen ontstonden gedurende de tweewekelijkse rustperiode in het behandel-schema. Deze observatie doet vermoeden dat hersenmetastasen in eerste instantie gemaskeerd worden door het anti-oedeem effect van sunitinib. Sunitinib lijkt dus onvoldoende effectief te zijn voor lokale controle van hersenmetastasen, maar kan mogelijk wel tijdelijk de symptomen van hersenmetastasen onderdrukken. Na radiotherapie of chirurgische behandeling van de hersenmetastasen kon de behandeling met sunitinib weer veilig worden voortgezet en bleek dit medicament nog langdurig effectief te zijn voor de behandeling van de extra-cerebrale tumorgebieden. Daarom is progressieve ziekte van het niercelcarcinoom in het centrale zenuwstelsel, mits deze progressie nieuw en geïsoleerd is, zeker geen reden om de behandeling met sunitinib definitief te stoppen.

Vervolgens is in **Hoofdstuk 5** beschreven in hoeverre genetische polymorfismen de effectiviteit van sunitinib bij patiënten met gemetastaseerd niercelcarcinoom kunnen voorspellen. Daartoe werd een retrospectieve multicentrum studie verricht bij 136 patiënten met gemetastaseerd heldercellig niercelcarcinoom, die werden behandeld met sunitinib. Er werden dertig polymorfismen, die geassocieerd worden met de farmacokinetiek en de farmacodynamiek van sunitinib, onderzocht voor een mogelijke relatie met de progressievrije overleving en de totale overleving. Naast de drie klinische karakteristieken [Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) prognostische criteria, aantal locaties met metastasen en leeftijd] bleken genetische polymorfismen in drie genen (*CYP3A5*, *NR1I3* en *ABCB1*), die betrokken zijn bij de farmacokinetiek van sunitinib, voorspellend te zijn voor de progressievrije overleving. Toekomstige studies zijn nodig om deze genetische determinanten prospectief te valideren teneinde hun rol bij de blootstelling aan en de effectiviteit van sunitinib te verduidelijken.

Deel II: Bijwerkingen van sunitinib

In **Hoofdstuk 6** zijn de toxiciteit en de effectiviteit van sunitinib beschreven bij 82 patiënten met gemetastaseerd niercelcarcinoom die werden behandeld in een 'compassionate use programme'. In dit 'compassionate use programme' waren de in- en exclusie criteria minder streng dan die in fase III studies. Op deze manier kon een beter beeld worden verkregen van het voordeel van sunitinib bij patiënten uit de dagelijkse oncologische praktijk. In deze studie bleek de effectiviteit van sunitinib vergelijkbaar met die in eerdere fase III studies. De geobserveerde toxiciteit, welke werd gegradeerd volgens de Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), was echter veel ernstiger, aangezien bijna de helft van de patiënten een verlaging van de dosis nodig had om de ontstane bijwerkingen van sunitinib te verminderen. Stomatitis, vermoeidheid, hand-voet syndroom en een combinatie van verschillende graad 1-2 bijwerkingen waren

de belangrijkste redenen voor een dosisverlaging. Vervolgens werd nagegaan of kon worden voorspeld, bij wie ernstige toxiciteit zou optreden. Ernstige toxiciteit werd gedefinieerd als de noodzaak tot dosisreductie of een definitieve beëindiging van de behandeling. Deze bleek sterk gerelateerd aan een klein lichaamsoppervlak, een hoge leeftijd en het vrouwelijke geslacht. Gebaseerd op deze drie karakteristieken kon een model worden ontwikkeld waarmee de kans op ernstige toxiciteit door sunitinib kon worden voorspeld.

Hoofdstuk 7 is gewijd aan het ontstaan van ernstige cognitieve symptomen tijdens behandeling met sunitinib. Drie bejaarde patiënten met gemetastaseerd niercelcarcinoom kregen cognitieve klachten en gedragsveranderingen tijdens het gebruik van sunitinib. Hersenmetastasen werden uitgesloten en na het staken van de behandeling verdwenen de cognitieve symptomen vanzelf. Alle drie patiënten had voorafgaande aan de behandeling met sunitinib reeds een arteriosclerotische leukoencefalopathie, hetgeen waarschijnlijk heeft bijgedragen aan het ontstaan van de cognitieve bijwerkingen. Daarom is het belangrijk dat artsen aandacht hebben voor cognitieve veranderingen in bejaarde patiënten aan wie sunitinib wordt voorgeschreven. Wanneer patiënten dergelijke symptomen ervaren, dienen hersenmetastasen te worden uitgesloten en dient de behandeling met sunitinib (tijdelijk) te worden gestaakt. Zoals eerder beschreven kunnen de bijwerkingen tijdens een behandeling met sunitinib ernstig zijn. Daarom is er een dringende behoefte aan hulpmiddelen die de toxiciteit van sunitinib bij individuele patiënten kunnen voorspellen, zodat de dosering zo nodig kan worden aangepast.

In **Hoofdstuk 8** is beschreven of specifieke genetische polymorfismen, die belangrijk zijn bij de farmacokinetiek en farmacodynamiek van sunitinib, kunnen worden geïdentificeerd. Deze genetische polymorfismen zouden patiënten gevoeliger kunnen maken voor de bijwerkingen van sunitinib. Bij 219 met sunitinib behandelde patiënten bleken verscheidene genetische polymorfismen aangewezen te kunnen worden, die geassocieerd waren met het ontstaan van leucopenie, mucositis, hand-voet syndroom en elke bijwerking ernstiger dan graad 2. Deze genetische polymorfismen codeerden voor metaboliserende enzymen, efflux transporters en specifieke targets van sunitinib. Zo was het ontstaan van leucopenie geassocieerd met genetische polymorfismen in *CYP1A1* 2455A/G, *FLT3* 738T/C en het *NR1I3* haplotype. Het optreden van mucositis en het hand-voet syndroom was geassocieerd met genetische polymorfismen in respectievelijk *CYP1A1* 2455A/G en het *ABCB1* haplotype. De prevalentie van bijwerkingen die ernstiger waren dan graad 2 was verhoogd, wanneer het T allel van de vasculaire endotheliale groeifactorreceptor (*VEGFR*)-2 1191C/T of een kopie van TT in het *ABCG2* haplotype aanwezig was. Het belang van deze specifieke genetische polymorfismen voor het ontstaan van bijwerkingen van sunitinib zal in een onafhankelijke patiëntenpopulatie moeten worden gevalideerd.

Deel III: Potentiële biomarkers

Om de effectiviteit van sunitinib te kunnen voorspellen werden nieuwe criteria voor het beoordelen van computertomografie (CT) scans geëvalueerd, zoals is beschreven in **Hoofdstuk 9**. Deze nieuwe criteria houden rekening met het ontstaan van tumornecrose en werden eerder door Choi en medewerkers ontwikkeld. In deze studie werden de criteria volgens Choi gebruikt voor de evaluatie van CT scans van 55 patiënten met gemetastaseerd niercelcarcinoom, die werden behandeld met sunitinib. Volgens Choi's criteria is er sprake van een partiële remissie als de grootte van de tumor in één dimensie afneemt met tenminste 10% óf als de attenuatie van de tumor (uitgedrukt in Hounsfield Units) afneemt met tenminste 15%. Wanneer de grootte van de tumor toeneemt met tenminste 10% en er geen sprake is van een partiële respons op basis van de verandering in attenuatie, is er volgens Choi en medewerkers sprake van progressieve ziekte. Tijdens de eerste evaluatie na een mediane periode van 1,9 maanden hadden de Choi criteria voor de progressievrije overleving en voor de totale overleving een significant betere voorspellende waarde dan de gebruikelijke Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST). Gedurende de verdere behandeling met sunitinib was de voorspellende waarde echter niet beter dan die van RECIST. De Choi criteria zouden kunnen worden toegepast om vroegtijdig patiënten met gemetastaseerd niercelcarcinoom te herkennen die baat hebben bij behandeling met sunitinib, maar ze zijn niet geschikt om patiënten die progressieve ziekte ontwikkelen vroegtijdig te identificeren. Daarom zal het gebruik van de respons criteria ontwikkeld door Choi en medewerkers geen invloed hebben op de beslissing of behandeling met sunitinib bij deze patiënten moet worden gestopt.

In **Hoofdstuk 10** zijn de veranderingen in het hemoglobinegehalte tijdens de behandeling met sunitinib beschreven. Bij 82 patiënten met gemetastaseerd niercelcarcinoom werd een zig-zag patroon in het hemoglobinegehalte en het aantal erythrocyten waargenomen. Gedurende de vier weken behandeling ontstond een tijdelijke stijging in het hemoglobinegehalte en het erythrocytengetal welke verdween gedurende de rustperiode van twee weken. Hoewel de toename in het aantal erythrocyten gepaard ging met een stijging van het erythropoïetine in het plasma, was vanwege de prompte daling in de rustperiode een causaal verband minder waarschijnlijk. Gebaseerd op eerdere studies en onze bevindingen was een betere hypothese, dat de stijging in het hemoglobinegehalte meer het gevolg is van een tijdelijk verlies aan intravasculaire vloeistof door remming van VEGFR-2.

Hoofdstuk 11 is gewijd aan de effecten van sunitinib op rijpe circulerende endotheel cellen (CECs) en hematopoïetische stamcellen (HPCs) in het bloed van patiënten met gemetastaseerd niercelcarcinoom. De veranderingen in circulerende CECs en HPCs zouden de activiteit van sunitinib op de tumorvasculatuur kunnen weerspiegelen. In het

bijzonder werd de kinetiek geanalyseerd van specifieke populaties CECs [CD45^{neg}/CD34^{bright}] en HPCs [CD45^{dim}/CD34^{bright}] die VEGFR-2 tot expressie brengen. Deze twee celpopulaties toonden een tegenovergestelde kinetiek: de CECs stegen terwijl de HPCs daalden. Deze stijging in CECs is waarschijnlijk het gevolg van de activiteit van sunitinib in onrijpe tumorvaten. Na veertien dagen behandeling met sunitinib hadden patiënten met een gestegen aantal CECs een langere progressievrije overleving dan patiënten met een gedaald aantal CECs.

Om de effecten van sunitinib op het endotheel van tumoren verder te onderzoeken werd een studie, beschreven in **Hoofdstuk 12**, verricht om eiwitten in plasma te meten die geassocieerd zijn met geactiveerd tumorendotheel. Daartoe werd het plasma van patiënten met gemetastaseerd niercelcarcinoom, die werden behandeld met sunitinib, onderzocht op de hoeveelheid VEGF, soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1), soluble intercellular cell adhesion molecule-1 (sICAM-1), von Willebrand factor (vWF), circulerend angiopoietin-2 (Ang-2) en soluble Tie-2 (sTie-2). Voor het starten van de behandeling met sunitinib bleek de omvang van het ziekteproces positief geassocieerd te zijn met de hoeveelheid circulerend Ang-2. Behandeling met sunitinib leidde tot een daling van het circulerende Ang-2 en sTie-2, terwijl de hoeveelheden sVCAM-1 en VEGF juist significant toenamen. De daling in circulerend Ang-2 was positief geassocieerd met het totale percentage afname in alle tumorgebieden. Daarom zou de afname van circulerend Ang-2 een biomarker kunnen zijn voor de activiteit van sunitinib bij niercelcarcinoom.

Tenslotte werden in **Hoofdstuk 13** de effecten van sunitinib op de systemische vasculatuur besproken. Behandeling met sunitinib is geassocieerd met het ontstaan van hypertensie, die toegeschreven wordt aan functionele rarefactie (een vermindering in geperfundeerde microvaatjes) of structurele rarefactie (een afname in de anatomische capillaire dichtheid). Bij patiënten met een gemetastaseerd niercelcarcinoom werd onderzocht of behandeling met sunitinib leidde tot een vermindering van de microvasculaire functie en/of afname van de capillaire dichtheid in de dorsale huid van de vinger (**Hoofdstuk 13A**). Bij deze patiënten werd een stijging van de systolische en diastolische bloeddruk waargenomen, die was geassocieerd met een afname van de capillaire dichtheid in de huid. In **Hoofdstuk 13B** werd beschreven dat deze effecten omkeerbaar zijn na het staken van de behandeling met sunitinib. Aangezien patiënten met een grotere afname in capillaire dichtheid tijdens het gebruik van sunitinib een langere progressievrije overleving hadden, zou deze waarneming voorspellend kunnen zijn voor een langere overleving.

In dit proefschrift zijn verscheidene klinische en farmacodynamische aspecten van de behandeling met sunitinib beschreven die belangrijk zijn voor patiënten met

gemetastaseerd niercelcarcinoom. De verschillende studies hebben meer inzicht verschaft in het vakkundig voorschrijven van sunitinib, het vermijden van ernstige bijwerkingen en het begrijpen van de effecten in het tumorproces en de vasculatuur. De gegevens bieden handvatten voor vervolgonderzoek om de behandeling voor patiënten met gemetastaseerd niercelcarcinoom verder te verbeteren.