

University of Groningen

Opnieuw biopteren bij progressie van longkanker

Hijmering-Kappelle, L B M; van der Wekken, A J; Hiltermann, T J N; Groen, H J M

Published in:
 Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version
 Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:
 2017

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Hijmering-Kappelle, L. B. M., van der Wekken, A. J., Hiltermann, T. J. N., & Groen, H. J. M. (2017).
 Opnieuw biopteren bij progressie van longkanker. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 161(D1229).
 <https://www.ntvg.nl/artikelen/opnieuw-biopteren-bij-progressie-van-longkanker>

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

KLINISCHE LES

Opnieuw biopteren bij progressie van longkanker

RATIONELE BEHANDELING VAN RESISTENTE LONGTUMOREN

Lucie B.M. Hijmering-Kappelle, Anthonie J. van der Wekken, Thijo J.N. Hiltermann en Harry J.M. Groen

DAMES EN HEREN,

Een gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC stadium IV) wordt ten onrechte geassocieerd met een infauste prognose op de korte termijn. De behandeling voor dit type longtumor heeft de laatste jaren een snelle ontwikkeling doorgemaakt. Opnieuw biopteren van de groeiende tumor bij patiënten met een resistent adenocarcinoom kan nieuwe inzichten opleveren. Met 'next generation sequencing'-technologie kan uit tumorbiopten informatie worden verkregen over DNA-afwijkingen die aan de resistentie ten grondslag liggen en waarvoor een doelgerichte behandeling beschikbaar is.¹

Aan de hand van 3 patiënten beschrijven wij in deze klinische les waarom het belangrijk is om bij progressie van een NSCLC opnieuw tumoranalyse te verrichten. Hiermee willen we duidelijk maken dat een gemetastaseerd adenocarcinoom niet altijd een infauste prognose op de korte termijn hoeft te hebben.

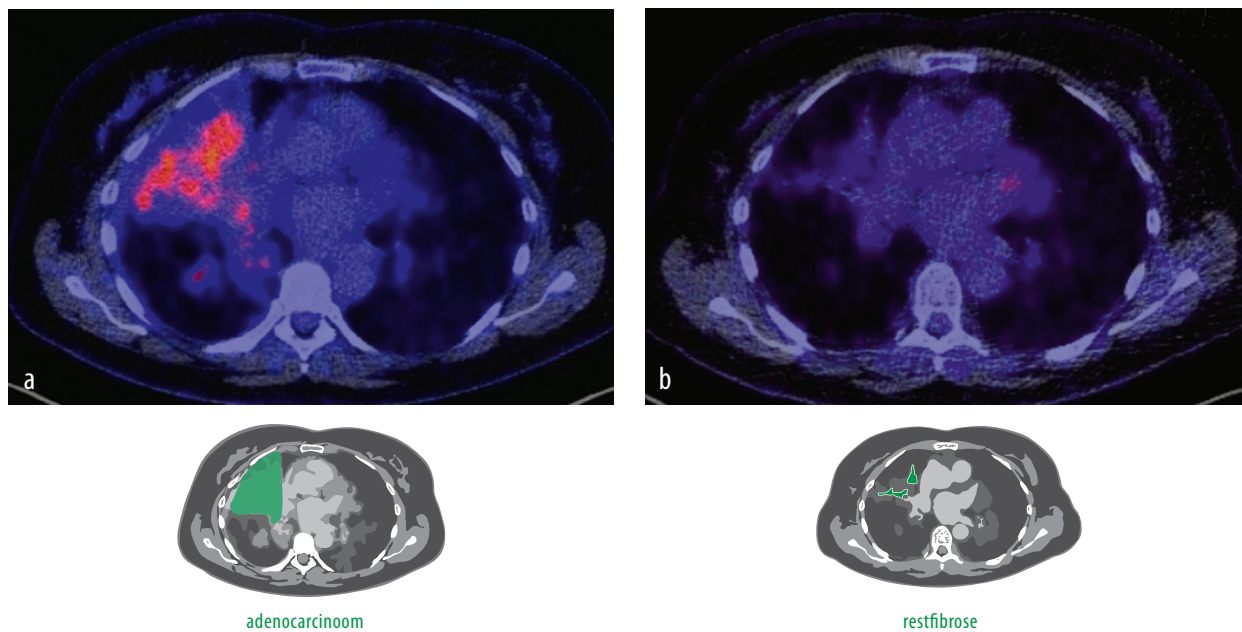
Patiënt A, een 62-jarige ex-roker met 8 pakjaren, werd gediagnosticeerd met een adenocarcinoom van de long, uitgaande van de linker bovenkwab met meerdere ribmetastasen en 1 bijniermetastase (stadium cT1bN2M1b). Uit een biopt van een botmetastase bleek dat er sprake was van een activerende epidermale-groefactorreceptor (*EGFR*)-mutatie (L858R); hiervoor gaven wij gefitinib.

3 maanden later zagen wij progressie van de botmetastasen, waarvoor patiënt chemotherapie kreeg (carboplatine en pemetrexed). Na 2 kuren liet de CT-scan progressie van pleurale metastasen en botmetastasen zien. Wij namen daarop een biopt uit een pleurale afwijking om nieuwe mutaties op te sporen; ondertussen kreeg patiënt radiotherapie voor de symptomatische botmetastasen. In het nieuwe biopt werd naast de bekende *EGFR*-mutatie een *HER2*-amplificatie gevonden. Op afatinib – een orale *EGFR*- en *HER2*-remmer – verbeterde patiënt vlot. Op de CT-scan was een partiële tumorrespons te zien, en een bijna complete metabole respons op de FDG-PET-scan. Patiënt had 2 kleine oligometastasen, die 9 maanden na het begin van de behandeling met gefitinib werden bestraald. Klinisch bleef patiënt in een goede conditie, ondanks een ischemisch CVA met een partiële gelaats- en armuitval. Een half jaar na de bestraling van de oligometastasen namen wij opnieuw een biopt uit een groeiende afwijking in de thoraxwand; in het biopt werd een

Universitair Medisch Centrum Groningen, afd. Longziekten en Tuberculose, Groningen.

Drs. L.B.M. Hijmering-Kappelle, drs. A.J. van der Wekken, dr. T.J.N. Hiltermann en prof.dr. H.J.M. Groen, longartsen.

Contactpersoon: drs. L.B.M. Hijmering-Kappelle
(l.b.m.hijmering-kappelle@umcg.nl).



FIGUUR 1 FDG-PET/CT-scans van de thorax van patiënt B (transversale coupe), (a) kort na de constatering dat de primaire tumor, een adenocarcinoom, was gaan groeien en een BRAF-V600E-mutatie bevatte, en (b) 3 maanden later, na behandeling met dabrafenib en trametinib, gericht op deze mutatie. De rode kleur wijst op verhoogde metabole activiteit. Na behandeling is er een bijna complete response met restfibrose zonder metabole activiteit in de oorspronkelijke primaire tumor in de rechter bovenkwab.

EGFR- mutatie gevonden (T790M) die de tumorcellen resistent maakt tegen eerste- en tweedegeratie EGFR-remmers, zoals gefitinib. Wij gaven hiervoor osimertinib, een specifieke EGFR-T790M-remmer, waarop de metastase in de thoraxwand verdween.

Zijn scheve gezicht zat patiënt het meeste dwars; hij had geen bijwerkingen van de medicatie. Toen de tumor onder controle was, vroeg patiënt – zo'n 14 maanden na het stellen van de diagnose – of er een plastische ingreep aan zijn gelaat kon plaatsvinden.

Patiënt B, een 53-jarige vrouw die na 20 pakjaren was gestopt met roken, werd in een ziekenhuis elders gediagnosticeerd met een adenocarcinoom van de long met botmetastasen (stadium cT1N3M1b). Deze diagnose werd gesteld op een transbronchiaal naaldaspiraats van de subcarinale lymfklier. Vervolgens werd zij behandeld met 4 kuren carboplatine en pemetrexed. Hierop was 3 maanden later een bijna complete remissie bereikt, waarna zij overging op onderhoudstherapie met pemetrexed.

Nog eens 4 maanden later begon de tumor opnieuw te groeien. Het biopt bevatte dit keer een adenocarcinoom met een BRAF-V600E-mutatie. Patiënte werd daarop naar ons verwezen. Op de FDG-PET/CT-scan was een

grote primaire tumor met metabole activiteit in de rechter bovenkwab te zien (figuur 1a). Wij behandelden patiënte met dabrafenib en trametinib in onderzoeksverband. Ruim 2 jaar na de diagnose was zij nog steeds klachtenvrij, werkte zij weer en liet de FDG-PET/CT-scan geen actieve tumor meer zien (figuur 1b).

Patiënte C, een 65-jarige vrouw die nooit had gerookt, werd in een ziekenhuis elders gediagnosticeerd met een adenocarcinoom dat uitging van de linker bovenkwab, met metastasen in de rechter long en mediastinale lymfadenopathie (stadium cT2N3M1b). Hiervoor werd zij behandeld met 4 kuren cisplatine en gemcitabine. Ruim 2 jaar na de diagnose was er sprake van ziekteprogressie, waarvoor zij kortdurend erlotinib als tweedelijnsbehandeling kreeg, zonder succes; met cisplatine en pemetrexed werd wel een partiële tumorrespons bereikt. Nog eens 2 jaar later kreeg patiënte een solitaire hersenmetastase waarvoor een metastatectomie werd verricht, gevolgd door stereotactische radiotherapie.

Bijna 5 jaar na de diagnose werd opnieuw progressie van de ziekte vastgesteld, vooral in de hilaire en mediastinale lymfklieren, waarop patiënte naar ons werd verwezen. DNA-diagnostiek op de tumorcellen, verkregen uit de subcarinale lymfklier, wees uit dat er sprake was van een

ALK-translocatie. Daarop begonnen wij met de toediening van crizotinib. Na 3 maanden was de tumor meer dan 80% in omvang afgenomen. Patiënte was klinisch goed verbeterd.

Op een CT-scan die 9 maanden na het starten met crizotinib werd gemaakt zagen wij een vergrote subcarinale lymfklier. In een biopsie uit deze lymfklier werd een mutatie in het *ALK*-gen gevonden (*G1202R*) die de tumorcellen resistent maakte tegen crizotinib. Daarom keken wij uit naar een andere *ALK*-remmer. Een maand later gaf patiënte toestemming om mee te doen aan een experimentele behandeling met alectinib, een orale *ALK*-remmer van de tweede generatie. Bij de eerste controle-CT was er al een complete respons te zien (figuur 2).

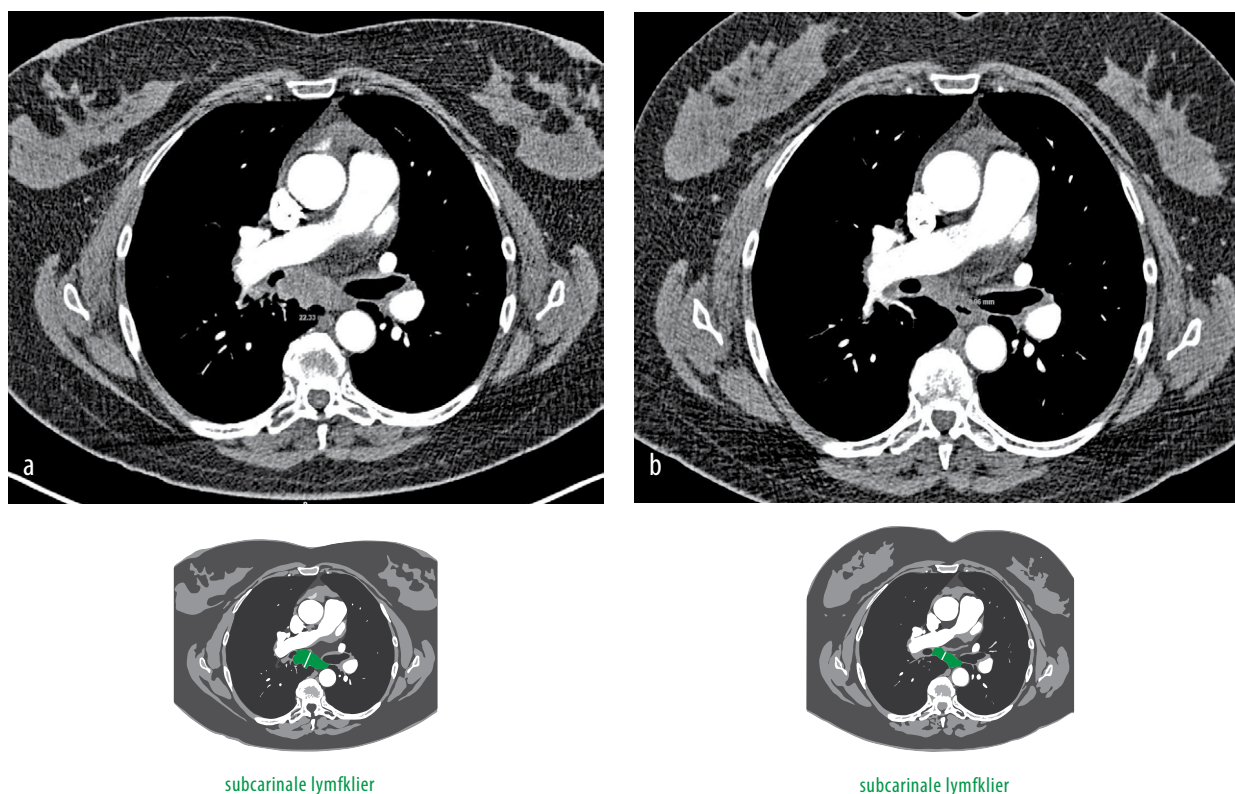
Een half jaar nadat de eerste controle-CT was gemaakt begon de subcarinale klier weer te groeien. Op een FDG-PET/CT-scan bleek dit de enige metastase te zijn. Er werd een subcarinale klierresectie verricht, gevolgd door radiotherapie op het mediastinum. Histologisch onderzoek van de verwijderde lymfklier liet opnieuw de bekende *ALK*-mutatie (*G1202R*) zien. Bij controle ander-

half jaar later was er nog steeds sprake van een complete tumorrespons onder behandeling met alectinib. Patiënte had geen klachten en was in een uitstekende conditie.

BESCHOUWING

De standaardbehandeling van patiënten met NSCLC in de lagere stadia (stadium I-IIIa) is chirurgie en radiotherapie. De behandeling voor NSCLC in stadium IIIb of IV heeft de laatste jaren een bijzondere verschuiving laten zien. Patiënten bij wie de tumorcellen een mutatie bezitten waardoor de tumorgroei geactiveerd is, kunnen we steeds beter behandelen. Het is dus niet langer terecht om te veronderstellen dat metastasering van het longcarcinoom een infauste prognose op korte termijn heeft.

Het is tegenwoordig belangrijk om bij elke patiënt met een NSCLC stadium IV moleculaire diagnostiek te verrichten naar zogenoemde activerende mutaties, niet alleen wanneer de diagnose 'NSCLC' wordt gesteld, maar ook bij progressie van de ziekte. Voor de patiënten kan het weliswaar belastend zijn om opnieuw een ingreep te



FIGUUR 2 CT-scans van de thorax van patiënt C (transversale coupe), (a) vóór en (b) 2 maanden na experimentele behandeling met alectinib, een orale *ALK*-remmer van de tweede generatie. Er is een duidelijke regressie van de subcarinale lymfklier, met een diameter van 20 mm naar kleiner dan 10 mm (dwars op de lengte van de lymfklier gemeten).

TABEL Belangrijke mutaties in tumorcellen van het niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC), resistenties die tijdens behandeling kunnen optreden en doelgerichte therapie bij resistentie^{2,4,7}

gen	afwijking	frequentie	medicatie	mutatie bij resistentie*	medicatie bij resistentie†
<i>ALK</i>	translocatie	3-7%	crizotinib	L1152R, G1202R, S1206Y of C1156Y	alectinib, ceritinib, brigatinib of lorlatinib
<i>BRAF</i>	mutatie	1-3%	dabrafenib + trametinib	–	–
<i>EGFR</i>	mutatie	10%	erlotinib, gefitinib, afatinib of dacomitinib	T790M of c-MET	osimertinib, crizotinib, capmatinib
<i>HER2</i>	mutatie	2-4%	afatinib of dacomitinib	amplificatie	trastuzumab‡
<i>MEK1</i>	mutatie	1%	–	–	–
<i>MET</i>	mutatie	2-4%	crizotinib	–	–
<i>RET</i>	translocatie	1%	alectinib	–	–
<i>ROS1</i>	translocatie	1%	crizotinib of ceritinib	S1986Y	lorlatinib

– = niet bekend.

* Van alle bekende mutaties die resistentie kunnen veroorzaken is een selectie weergegeven.

† Deze medicatie wordt alleen gegeven in onderzoeksverband.

‡ De medicatie wordt gegeven in combinatie met chemotherapie.

moeten ondergaan om tumorweefsel te verkrijgen, maar die ingreep is toch sterk aan te raden gezien de consequenties voor de behandeling wanneer een activerende mutatie gevonden wordt.

Nieuwe, gevoelige DNA-testen maken het mogelijk de activerende mutaties aan te tonen in DNA dat circuleert in het bloed. Mogelijk kunnen we in de toekomst dit circulerende tumor-DNA in het bloed voor de diagnostiek gebruiken. Deze zogenaamde ‘liquid biopsy’ zou bij een deel van de patiënten weefselbiopten kunnen voorkomen.

NIEUWE RESISTENTIE

Een longcarcinoom bestaat al in een vroeg stadium uit verschillende specifieke klonen van tumorcellen. Bij het aanpakken van de gevoeligste kloon kunnen de andere klonen ondanks de behandeling verder groeien.³ Doelgerichte therapie – dat wil zeggen: therapie die is gericht op een specifieke mutatie – bij patiënten met een gemetastaseerd adenocarcinoom en een activerende mutatie geeft goede resultaten, maar leidt na verloop van tijd onvermijdelijk tot verworven resistentie van de tumorcellen.³

Inmiddels is deels bekend welke specifieke resistente tumorklonen uitgroeien onder invloed van behandeling met kinaseremmers (tabel). Zo zien we bij patiënten met gemetastaseerd adenocarcinoom van de long met activerende *EGFR*-mutaties dat ziekteprogressie in ongeveer de helft van de gevallen te wijten is aan een specifieke resistente *EGFR*-T790M-mutatie. Behandeling met een specifiek middel voor deze mutatie – osimertinib – leidt na verloop van vele maanden opnieuw tot adaptatie van de

tumor, waarbij nieuwe mutaties ontstaan die resistentie tegen osimertinib veroorzaken.^{4,5}

Ook *HER2*-mutaties of -amplificaties kunnen resistentie geven waartegen nieuwe doelgerichte medicatie bestaat (zie de tabel). Bij patiënten met een *ALK*-translocatie die behandeld worden met crizotinib zien we ook na verloop van tijd resistentie ontstaan. Naast de *ALK*-translocatie zien we mutaties optreden in een specifiek deel van het *ALK*-gen. Omdat deze mutatie precies op een plaats zit waar het de binding van *ALK*-remmers kan hinderen, wordt het een ‘gatekeeper’-mutatie genoemd. Door opnieuw een biopt te nemen kan het type resistentiemutatie bepaald worden, wat ons in staat stelt de juiste *ALK*-remmer met anti-tumoractiviteit te kiezen.

OPNIEUW BIOPTEREN IS ZINVOL

Activerende mutaties in NSCLC-cellen komen vaker voor bij niet-rokers, maar worden ook wel gezien bij ex-roker zoals de patiënten A en B. Bij patiënt A vonden wij eerst *HER2*-amplificatie als resistentiemechanisme, gevolgd door een *EGFR*-T790M-mutatie. Opnieuw biopteren was essentieel om deze resistentiemechanismen te objectiveren; daardoor konden wij een rationele en effectievere behandeling geven dan voorheen. Patiënt B en C vertoonden aanvankelijk een goede respons op chemotherapie. We zien ook bij deze patiënten dat bij progressie van de ziekte het nemen van nieuwe biopten zinvol kan zijn; wij konden deze patiënten adequate vervolghtherapie geven.

Er zijn situaties waarin het merendeel van de tumor

onder controle blijft, maar slechts één of enkele metastasen uitgroeien. Bij patiënt C zien we dat lokale behandelingen een andere rol krijgen dan voorheen en dat zij ook bij een enkele metastase succesvol kunnen worden ingezet. Het gebeurt regelmatig dat na ongeveer 9 tot 12 maanden behandeling met doelgerichte therapie oligometastatische tumorgroei wordt gezien terwijl het merendeel van de tumor onder controle blijft. Lokale behandelingen zoals chirurgie of radiotherapie op het juiste tijdstip kunnen een langdurige tumorrespons geven bij patiënten die al doelgerichte behandeling krijgen.

In de afgelopen jaren zijn er nieuwe resistentiemechanismen geïdentificeerd in NSCLC-cellen en met klinische studies zijn nieuwe doelgerichte middelen getoetst op effectiviteit. Bij patiënt C had alectinib in een experimentele setting een langdurig resultaat. De werkzaamheid is later ook in ander onderzoek bevestigd.⁶ In geval van bijvoorbeeld *BRAF*-V600E-mutaties is dabrafenib en trametinib veel effectiever dan de standaardbehandeling met chemotherapie.⁷

Dames en Heren, tumoren muteren voortdurend. Daarom is het belangrijk om niet alleen de eerste diagnose op tumorweefsel te baseren, maar ook bij progressie opnieuw weefsel te verkrijgen om de mutaties op te sporen die voor de resistentie verantwoordelijk zijn. Dat is belangrijk voor patiënten met gemetastaseerde adeno-

- **Doelgerichte behandeling met tyrosinekinaseremmers bij adenocarcinomen van de long leidt na ongeveer 9-12 maanden tot verworven tumorresistentie.**
- **Het resistentiemechanisme van longtumoren is op te sporen met 'next generation sequencing' van een biopt uit de groeiende tumor.**
- **Resistente adenocarcinomen van de long zijn te behandelen met nieuwe doelgerichte geneesmiddelen.**
- **Bij patiënten die tijdens doelgerichte behandeling groeiende oligometastasen van een adenocarcinoom van de long ontwikkelen, kunnen chirurgie en radiotherapie een langdurige tumorrespons geven.**

carcinomen van de long, omdat we momenteel over een arsenaal aan verschillende doelgerichte behandelingen beschikken.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: ICMJE-formulieren met de belangenverklaring van de auteurs zijn online beschikbaar bij dit artikel.

Aanvaard op 22 februari 2017

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2017;161:D1229

 **KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/D1229**

LITERATUUR

- 1 Saber A, van der Wekken A, Hiltermann TJN, Kok K, van den Berg A, Groen HJM. Genomic aberrations guiding treatment of non-small cell lung cancer patients. *Cancer Treat Commun.* 2015;4:23-33.
- 2 Jamal-Hanjani M, Quezada SA, Larkin J, Swanton C. Translational implications of tumor heterogeneity. *Clin Cancer Res.* 2015;21:1258-66.
- 3 Van der Wekken AJ, Saber A, Hiltermann TJN, Kok K, van den Berg A, Groen HJM. Resistance mechanisms after tyrosine kinase inhibitors afatinib and crizotinib in non-small cell lung cancer, a review of the literature. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016;100:107-16.
- 4 Jia Y, Yun CH, Park E, et al. Overcoming EGFR(T790M) and EGFR(C797S) resistance with mutant-selective allosteric inhibitors. *Nature.* 2016;534:129-32.
- 5 Bersanelli M, Minari R, Bardi P, et al. L718Q mutation as new mechanism of acquired resistance to AZD9291 in EGFR-mutated NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2016;11:e121-3.
- 6 Shaw AT, Gandhi L, Gadgeel S, et al; study investigators. Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17:234-42.
- 7 Planchard D, Besse B, Groen HJM, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17:984-93.