

IMMUUN- THERAPIE VÓÓR DE OPERATIE

Onderzoek naar:

Neoadjuvante
immuuntherapie

Door wie: Prof. dr Christian
Blank, medisch oncoloog, en
onder anderen prof. dr Ton
Schumacher, immunoloog.

Doel: Aantonen dat
immuuntherapie voorafgaand
aan een operatie de
immuunreactie sterker en
breder maakt, en veilig is.

Veel patiënten hebben baat bij immuuntherapie. Maar waarschijnlijk valt er nog meer winst te behalen bij een nieuwe strategie die nu in studieverband wordt toegepast bij verschillende soorten kanker: immuuntherapie al voorafgaand aan de operatie. Daardoor lijkt de immuunreactie sterker en de uitkomst van de operatie beter.



De meeste kankerbehandelingen, zoals chirurgie, bestraling en chemotherapie, richten zich rechtstreeks op de tumor. Maar het is ook mogelijk om het afweersysteem van de patiënt aan te sporen om de tumorcellen te bestrijden. Deze relatief nieuwe vorm van kankertherapie heet immuuntherapie. Artsen boeken er steeds betere, soms zelfs spectaculaire resultaten mee. Bijvoorbeeld bij longkanker en melanoom, waarvoor immuuntherapie al een reguliere behandeling is. Soms blijven patiënten voor wie normaal gesproken geen hoop meer was door immuuntherapie nog vele jaren leven. De behandeling werkt helaas niet bij iedereen, maar als het werkt, dan werkt het vaak heel goed.

TERUGKEER VOORKOMEN

Bij melanoom is immuuntherapie een reguliere optie voor patiënten met uitgezaaid melanoom (stadium 4) voor wie opereren geen zin meer heeft. Inmiddels ook patiënten met melanoom bij wie alleen de lymfeklieren zijn aangedaan (stadium 3) na de operatie immuuntherapie krijgen. Zo wordt

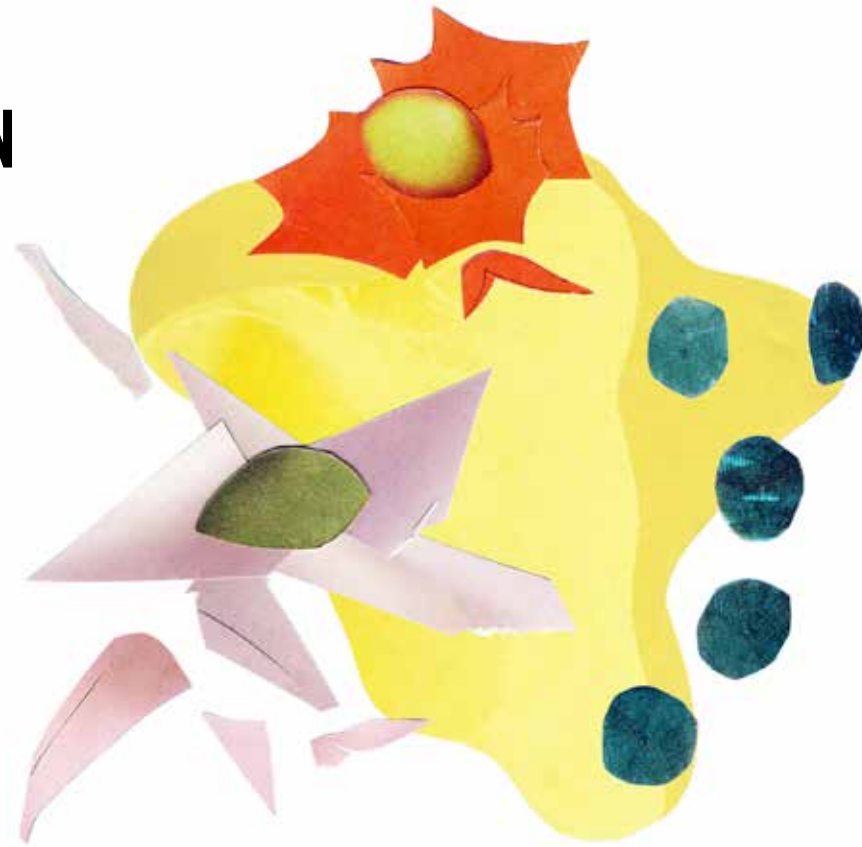
‘IS DE AANPAK VEILIG? ZIJN DE BIJWERKINGEN ACCEPTABEL?’

de kans kleiner dat de kanker weer terugkeert. Het idee is dat het afweersysteem met behulp van immuuntherapie eventueel achtergebleven tumorcellen opruimt zodat die niet opnieuw kunnen uitgroeien. Patiënten zullen hiervoor na de operatie nog een jaar lang elke drie of vier weken een infuus met medicijnen krijgen.

Medisch oncoloog prof. dr. Christian Blank denkt dat patiënten nog meer baat kunnen hebben bij immuuntherapie als ze die al vóór de operatie krijgen: neoadjuvante immuuntherapie. ‘Een tumor bestaat niet uit één type kanker cel’, legt Blank uit. ‘Er zitten heel veel verschillende tumorcellen in. Als je het melanoom wegsnijdt en pas daarna immuuntherapie geeft, kan het afweersysteem zich alleen nog maar richten op de enkele achtergebleven, niet goed zichtbare kanker cellen. Die zullen ook niet de hele variatie aan tumorcellen laten zien die de oorspronkelijke tumor in zich had. We verwachten daarom dat er een sterkere én bredere afweerreactie ontstaat als patiënten al vóór de operatie immuuntherapie krijgen.’

EERSTE STUDIE BIJ PATIËNTEN

Blank toetste zijn veronderstelling binnen de OpACIN-studie die hij ontwikkelde met immunoloog prof. dr. Ton Schumacher. Het is wereldwijd de eerste melanoomstudie die een vergelijking maakt tussen immuuntherapie voorafgaand aan de operatie en immuuntherapie ná de operatie. ‘Ons doel was om te kijken of die aanpak veilig is. Zijn de bijwerkingen acceptabel? Verder wilden we aantonen dat neoadjuvante immuuntherapie de immuunreactie inderdaad sterker en breder maakt.’ Aan deze eerste studie deden twintig melanoompatiënten mee. Tien van hen ontvingen immuun-



Marieke Hut (47):

‘IK HEB GEEN SECONDE GETWIJFELD’

‘Ik kreeg in oktober 2015 de diagnose melanoom. De ziekte bleek te zijn uitgezaaid naar de lymfeklieren. Ik ben toen verwezen naar het Antoni van Leeuwenhoek. Professor Blank vroeg of ik wilde deelnemen aan de OpACIN-studie. Daar heb ik geen seconde over getwijfeld. Melanoom met uitzaaiingen in de lymfeklieren heeft een slechte prognose en dit kon mijn kans op terugkeer van de ziekte misschien sterk

verkleinen. De kans op ernstige bijwerkingen nam ik voor lief. Ik had mazzel, ik had heel weinig bijwerkingen. Ik was alleen moe. Wel heeft de immuuntherapie mijn schildklier verwoest. Daarom slik ik nu elke dag een pilletje met schildklierhormonen. Maar dat is het me waard geweest, het gaat nu goed met me. Ik ben wat littekens rijker, maar daar valt uitstekend mee te leven.’

therapie voorafgaand aan de operatie. ‘Er bestaan meerdere vormen van immuuntherapie. In dit onderzoek gebruiken we checkpointremmers. Dat zijn medicijnen die als het ware de rem van het afweersysteem afhalen, waardoor er een sterke immuunreactie ontstaat.’

De patiënten kregen in totaal vier keer een infuus, twee keer met medicijnen, en twee keer met immuuntherapie.

DUIDELIJK BETERE OVERLEVING

Hoe waren de bevindingen? Blank: ‘De patiënten die eerst immuuntherapie kregen, ontwikkelden inderdaad een veel sterkere immuunreactie in het bloed, met meer verschillende afweercellen. Ook het ziekteverloop leek gunstiger in deze groep, hoewel we nog te weinig patiënten hadden om dat statistisch hard te maken.’ De patiënten werden na de operatie ruim twee jaar lang gevolgd. ‘In die periode keerde de ziekte terug bij vier van de tien patiënten die alleen immuuntherapie kregen na de operatie, en bij slechts twee van de tien patiënten die ook voorafgaand aan de operatie immuuntherapie kregen.’ Terugkeer van de ziekte maakt de vooruitzichten helaas erg somber. Vier van de zes patiënten bij wie de ziekte terugkwam, zijn inmiddels overleden. ‘Maar zonder immuuntherapie overlijdt meer dan de helft van deze hoogrisico patiënten binnen vijf jaar, de resultaten met immuuntherapie zijn dus duidelijk beter.’

LANGER VOLGEN

Bij acht van de tien patiënten die neoadjuvante immuuntherapie kregen, was de afweerrespons zo goed dat er bij de operatie weinig of geen tumorcellen meer waren te vinden. Van hen kreeg tot nu toe niemand de ziekte terug. ‘Dat stemt hoopvol, want bij melanoom volgt een terugval meestal binnen een tot twee jaar na de operatie. Waarschijnlijk zijn deze mensen dus uit de gevarenzone. Maar we moeten ze natuurlijk langer volgen om dat zeker te weten.’

ERNSTIGE BIJWERKINGEN

De bijwerkingen van de neoadjuvante immuuntherapie zijn helaas vaak ernstig. 90% van de patiënten ervaarde ernstige klachten. ‘Het probleem is dat het immuunsysteem ook gezond weefsel kan aanvallen’, legt Blank uit.

WERKT HET OOK BIJ BIJ ANDERE SOORTEN KANKER?

BLAASKANKER

In de **NABUCCO-studie** onderzoekt internist-oncoloog dr. Michiel van der Heijden de waarde van immuuntherapie voor de operatie bij blaaskanker. ‘Na de operatie komt de kanker relatief vaak terug. We hopen die kans met immuuntherapie te verkleinen.’

DARMKANKER

De **NICHE-studie**, geleid door internist-oncoloog Myriam Chalabi, zal voor het eerst neoadjuvante immuuntherapie bij patiënten met darmkanker onderzoeken. ‘We willen onderzoeken of immuuntherapie bij niet-uitgezaaide darmkanker bij een groter deel van de patiënten werkt dan wat bekend is bij uitgezaaide darmkanker.’

MAAGKANKER

Internist-oncoloog Myriam Chalabi coördineert ook de **PANDA-studie** voor patiënten met maagkanker of kanker aan de overgang tussen slokdarm en maag (GE-junctionkanker). ‘Patiënten krijgen nu standaard chemotherapie voorafgaand aan de operatie. Wij willen die chemotherapie combineren met immuuntherapie. Er zijn sterke aanwijzingen dat die behandelingen elkaar kunnen versterken.’

BORSTKANKER

Dr. Marleen Kok bereidt twee studies voor naar neoadjuvante immuuntherapie bij borstkanker.

‘In de **BELLINI-studie** krijgen patiënten eerst alleen immuuntherapie. Als dat niet aanslaat krijgen ze alsnog (neo)adjuvante chemotherapie, wat nu de standaard is.’ Deelnemers aan de studie zijn patiënten met triple negatieve borstkanker of hormoongevoelige borstkanker met immuuncellen in de tumor. De tweede studie zal onderzoeken of patiënten bij wie de reguliere neoadjuvante chemotherapie niet aanslaat, baat kunnen hebben bij immuuntherapie.

LONGKANKER

Voor longkanker coördineert longarts Willemijn Theelen de **INDUCTION-1-studie**. De neoadjuvante immuuntherapie gaat hier vooraf aan de standaardbehandeling van niet-kleincellige longkanker met alleen lokale uitzaaiingen, namelijk met chemotherapie en bestraling. ‘We onderzoeken de veiligheid en hopen met immuuntherapie de tumor te verkleinen. Als dat lukt, hopen we in vervolgstudies te bereiken dat patiënten alsnog in aanmerking komen voor chirurgie.’

HOOFD-HALS TUMOREN

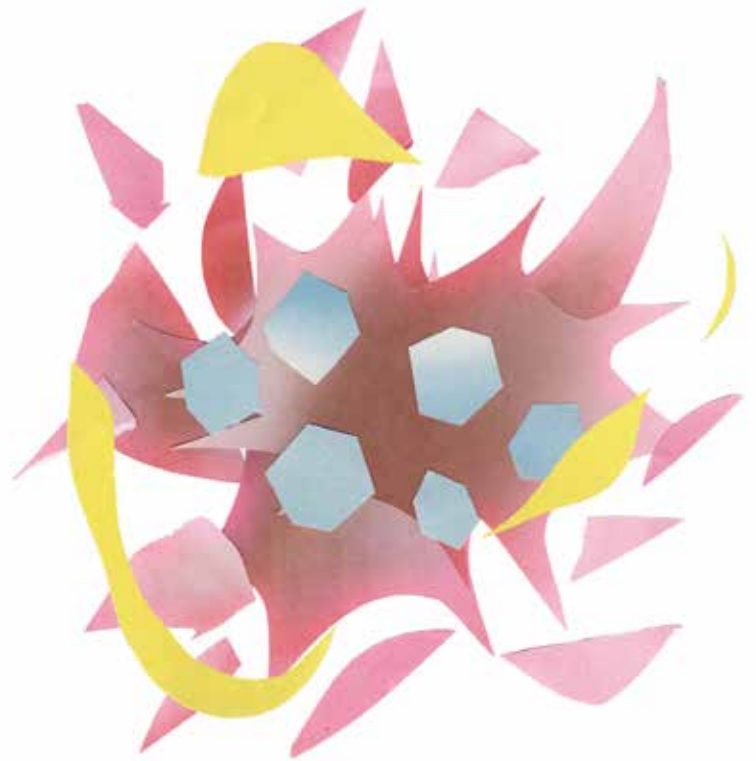
In de **IMCISON-studie** onderzoekt hoofd-halschirurg dr. Lotje Zuur voorbehandeling met immuuntherapie bij hoofd-halstumoren. ‘Het gaat om patiënten met relatief grote tumoren in de mond of keel die geopereerd zullen worden. Ons belangrijkste doel is om hun prognose te verbeteren.’

‘HET MOOIE IS DAT WE HIER ALLE EXPERTISE BIJ ELKAAR HEBBEN’

‘Daar kun je huidontsteking of diarree van krijgen, maar ook uitval van de schildklier of bijniere. Die klachten kunnen bovendien blijvend zijn. In onze eerste studie ontwikkelde één patiënt diabetes type 1. Hij moet helaas de rest van zijn leven insuline spuiten. Verder ontwikkelden 7 van de 20 patiënten schildklierproblemen waarvoor ze schildklierhormonen moeten slikken.’ Een kleine troost voor de patiënten met veel bijwerkingen: in tegenstelling tot bij chemotherapie zeggen bijwerkingen bij immunotherapie wél iets over de werkzaamheid. Bij meer bijwerkingen werkt de immunotherapie over het algemeen beter.

VERVOLGSTUDIES

Blank en zijn collega’s rondden onlangs een vervolgstudie (OpACIN-neo) af met 86 patiënten. In deze studie stond het verminderen van de bijwerkingen en tegelijkertijd behouden van de effectiviteit centraal. De resultaten hiervan worden in de loop van dit jaar bekendgemaakt. En er staan alweer nieuwe vervolgstudies op het programma. De medisch oncoloog zou ook graag alternatieven vinden voor patiënten bij wie geen sterke afweerrespons ontstaat. ‘Er zijn nog heel veel andere manieren om de afweer te activeren. We willen biomarkers vinden die kunnen voorspellen welke patiënt op welke behandeling zal reageren. Het mooie van het Antoni van Leeuwenhoek is dat we hier alle expertise bij elkaar hebben. Voor deze studies werk ik nauw samen met prof. dr Ton Schumacher voor het fundamentele onderzoek en met chirurg Alexander van Akkooi. Die samenwerking maakt ons onderzoek zo sterk, en dat komt uiteindelijk de patiënten ten goede.’



Joris Duin (40):

‘IK WILDE MIJN OVERLEVINGSKANSEN VERGROTEN’

‘Anderhalf jaar nadat een melanoom op mijn rug was verwijderd, kreeg ik een pijnlijke zwelling in mijn oksel. Het bleek een uitzaaiing. Ik werd verwezen naar het Antoni van Leeuwenhoek, waar ik kon deelnemen aan de OPaCIN-studie. Ik wilde mijn overlevingskansen vergroten en deed mee. Het eerste infuus gaf weinig klachten, maar bij het tweede infuus ging het goed mis. Ik kreeg de therapie op vrijdag; zaterdag lag ik in het ziekenhuis en zondag op de Intensive Care. De

immunotherapie bleek bij mij de eilandjes van Langerhans aan te vallen, waardoor ik geen insuline meer aanmaakte. Mijn suiker was torenhoog. Ik kreeg ook problemen met mijn huid, mijn schildklier, mijn longen en mijn lever. En nu heb ik blijvend diabetes type 1. Ook slik ik schildkliermedicijnen. Toch heb ik absoluut geen spijt. Door de immunotherapie voelde ik gewoon de zwelling van mijn klieren afnemen. Ik heb mijn leven moeten aanpassen, maar ik leef tenminste nog.’