

Hoop voor de toekomst

Immuuntherapie speelt een steeds grotere rol in de behandeling van kanker. Prof. dr. John Haanen, die aan de wieg stond van behandeling met immuuntherapie in het Antoni van Leeuwenhoek, over wat er is bereikt tot nu toe. Ook: wat kunnen we nog verwachten van deze vernieuwende therapie?

Over: het succes en de uitdagingen van immuuntherapie, wat er ondertussen is bereikt en welke behandelingen er al zijn.

Vraag: welke onderzoeken lopen er onder meer, en komen er nog grote doorbraken aan?

Sinds immuuntherapie in 2012 een geregistreerde behandeling tegen kanker werd, is er veel veranderd. Internist prof. dr. John Haanen, hoogleraar translationele immuuntherapie, spreekt zelfs van een nieuw paradigma. 'En het mooie is: immuuntherapie geeft hoop. We kunnen sommige patiënten tóch helpen. Hun vooruitzichten zijn opeens veel minder negatief.' Zo kan het gebeuren dat een patiënt met uitgezaaid melanoom, die zonder immuuntherapie zeker zou komen te overlijden, nog jaren in leven blijft. 'Bij sommige van mijn patiënten durf ik zelfs wel te zeggen dat ze zijn genezen', zegt Haanen. 'Patiënten met uitgezaaid melanoom, soms in de hersenen, die langer dan tien jaar overleven zon-





der dat de ziekte terugkeert... dat is ongekend.’ (Zie ook: *In behandeling* op pagina 6). Zo’n positieve sfeer rond immuuntherapie was er niet altijd. ‘Al in de jaren tachtig werden de eerste experimenten in het lab gedaan, ook in het Antoni van Leeuwenhoek’, vertelt de hoogleraar. Maar dat de therapie nu niet meer is weg te denken, had niemand ooit voor mogelijk gehouden. ‘Veelbelovend, maar het wordt toch nooit wat – dat was eerder de houding’, herinnert Haanen zich. ‘Nu zal zelfs de grootste scepticus erkennen dat immuuntherapie de belangrijkste stap in de behandeling van kanker is sinds chemotherapie.’

IMMUUNSYSTEEM INSCHAKELEN

Wat maakt immuuntherapie zo anders dan bijvoorbeeld chemotherapie of doelgerichte therapie? Haanen: ‘Alle andere kankerbehandelingen richten zich rechtstreeks op de kanker zelf. Je kunt een tumor bijvoorbeeld wegsnijden, bestralen of er medicijnen op afsturen die de kankercellen doden. Maar immuuntherapie werkt wezenlijk anders: je schakelt het immuunsysteem in om de kankercellen op te ruimen.’ Deze omweg heeft een groot voordeel. ‘Als het immuunsysteem erin slaagt om de tumorcellen te herkennen en te doden, dan kan dat effect heel lang aanhouden. Medicijnen werken maar tijdelijk; zodra je stopt met behandelen kan de kanker dus weer gaan groeien. Bij immuuntherapie blijft het effect bij een deel van de patiënten ook ná het stoppen van de behandeling aanhouden.’

ANDERE BIJWERKINGEN

Doordat immuuntherapie zo anders werkt, zijn ook de bijwerkingen anders. ‘Bij chemotherapie

zijn de bijwerkingen goed voorspelbaar: mensen kunnen bijvoorbeeld last krijgen van haaruitval, misselijkheid, diarree of gevoelsstoornissen aan hun handen of voeten. Bij immuuntherapie lijken de bijwerkingen meer op auto-immuunziekten, al zijn ze gelukkig beter te behandelen. Maar de uitdaging is wel dat zulke problemen in elk weefsel van het lichaam kunnen ontstaan. Het kan alle kanten op gaan en daar moet je als ziekenhuis op zijn voorbereid. Daarom zorgen we dat patiënten heel laagdrempelig contact met ons kunnen opnemen als ze klachten ervaren. Want hoe eerder we die klachten herkennen als bijwerkingen van de immuuntherapie, hoe eerder we er iets aan kunnen doen en hoe minder heftig de bijwerkingen ook zullen worden.’

MEER PATIËNTEN HELPEN

Helaas kunnen nog lang niet alle patiënten profiteren van immuuntherapie. ‘De behandeling is nog niet voor alle vormen en stadia van kanker geschikt. En zelfs als mensen er wel voor in aanmerking komen, heeft gemiddeld maar vijftien tot twintig procent er baat bij’, nuanceert Haanen. ‘Maar we snappen steeds beter waarom sommige groepen patiënten niet reageren en zullen gelukkig steeds beter in staat zijn om precies die patiënten aan te wijzen bij wie immuuntherapie nut heeft.’ Wereldwijd, ook in het Antoni van Leeuwenhoek, werken onderzoekers ondertussen aan manieren om meer patiënten van immuuntherapie te laten profiteren. ‘Of immuuntherapie ooit de belangrijkste behandelvorm voor kanker gaat worden, is niet te voorspellen. Maar het aandeel en succes ervan zal zeker groeien.’ Ook combinaties met andere behandelvormen, zoals chemotherapie, doelgerichte behandeling, chirurgie en bestraling, kunnen ervoor zorgen dat de overleving verbetert. ‘Verschillende van zulke combinaties zijn al een geregistreerde behandeling omdat ze zo goed werken. Hier kunnen we nog veel van verwachten en we doen hier zelf ook veel onderzoek naar.’

UITZAAIINGEN VOORKOMEN

Nog een manier om méér patiënten te helpen met immuuntherapie, is de behandeling in een vroeger stadium inzetten. Haanen: ‘We zijn ooit begonnen bij patiënten met uitgezaaide ziekte. Maar steeds vaker zetten we immuuntherapie ook in om het

STEUN ONDERZOEK NAAR IMMUUNTHERAPIE

Immuuntherapie staat aan het begin van haar ontwikkeling en heeft nog enorm veel potentie. Een op de vijf patiënten heeft er momenteel baat bij, maar wetenschappelijk onderzoek kan dat aantal zeker verhogen. Want waarom werkt immuuntherapie niet tegen alle vormen van kanker? En welke nieuwe vormen van immuuntherapie zijn er nog te ontwikkelen? Er is veel geld nodig om deze vragen te beantwoorden. Ook onderzoeken naar immuuntherapie steunen? Vraag de brochure ‘Immuuntherapie’ aan via avlfoundation.nl/immuuntherapie.



ontstaan van uitzaaiingen te voorkómen, zodat er uiteindelijk minder mensen aan kanker overlijden. Dan verwijdert de chirurg de tumor en geven we daarna zogenoemde adjuvante immuuntherapie. Die moet eventueel achtergebleven tumorcellen opruimen, zodat die niet alsnog kunnen uitgroeien. Een andere variant is neo-adjuvante immuuntherapie, die al vóór de operatie wordt gegeven om uitzaaiingen te voorkomen. Prof. Christian Blank liet hier al zien dat dit bij melanoom heel goed werkt. Nu lopen er veel studies voor andere soorten kanker.’

STROOMVERSNELLING

Over de toekomst is Haanen zeer hoopvol gestemd. ‘Er zijn door nieuwe technieken zoveel meer mogelijkheden om te gaan begrijpen hoe dingen in elkaar steken. DNA-onderzoek, eiwitonderzoek: het kan tegenwoordig allemaal verschrikkelijk snel. Dat heeft het hele onderzoeksveld in een stroomversnelling gebracht. Als onderzoekers maken we daar maximaal gebruik van. We mogen er trots op zijn dat wij als onderzoeksinstituut op internationaal niveau bijdragen aan de verbetering van immuuntherapie. En er zullen hopelijk nog vele doorbraken volgen – we staan nog maar aan het begin.’

SOORTEN IMMUUNTHERAPIE

1. CHECKPOINTREMMERS

De meest ontwikkelde vorm van immuuntherapie. Checkpointremmers zorgen ervoor dat het immuunsysteem niet langer wordt misleid door de tumorcellen. Die tumorcellen geven namelijk een vals stopsignaal af, waardoor het immuunsysteem stopt met opruimen van tumorcellen. De checkpointremmers halen deze rem van het immuunsysteem af, waardoor het immuunsysteem de tumorcellen alsnog kan doden. Bekende checkpointremmers zijn ipilimumab, nivolumab en pembrolizumab.

2. TIL-THERAPIE

Een nog experimentele behandeling die gebruikmaakt van afweercellen uit een stukje tumor van de patiënt: Tumor Infiltrerende Lymfocyten (TILs). In het laboratorium vermeerderen deze zich tot miljarden afweercellen. Na een korte voorbehandeling met chemotherapie krijgt de patiënt die vele afweercellen via een infuus toegediend. Als het goed is, kunnen de afweercellen vervolgens de kankercellen herkennen en vernietigen.

3. T-CELRECEPTOR (TCR) GENTHERAPIE EN CAR T-CEL THERAPIE

Dit bevindt zich nog in de onderzoeksfase. De therapie maakt gebruik van de T-cellen van de patiënt, die deel uitmaken van zijn eigen immuunsysteem. De T-cellen krijgen in het lab een speciale bewerking, waarna ze in staat moeten zijn om kankercellen te herkennen en hopelijk ook te doden. De T-cellen worden vermenigvuldigd in het lab en in grote hoeveelheden teruggegeven aan de patiënt. Die krijgt van tevoren een korte voorbehandeling met chemotherapie. (Zie ook *Hoe werkt dat?* op pagina 10)

4. VACCINS

Ook deze vorm van immuuntherapie is nog in de onderzoeksfase. Vaccins tegen kanker werken ongeveer net als vaccins tegen virussen of bacteriën: met behulp van bijvoorbeeld gedode kankercellen of stukjes tumor-DNA of -RNA wordt het afweersysteem getraind om kankercellen te herkennen en vernietigen. Een speciale vorm van vaccinatie is dendritische celvaccinatie. Daarbij worden dendritische cellen – onderdeel van het immuunsysteem – buiten het lichaam bewerkt om na teruggave een afweerreactie tegen de kanker op te roepen.

Internist-oncoloog dr. Michiel van der Heijden over de NABUCCO-studie

Immuuntherapie voor blaaskanker



‘In de NABUCCO-studie onderzoeken we immuuntherapie voor blaaskanker. Bij patiënten met stadium 3 blaaskanker kan de blaas verwijderd worden, maar bij een groot deel van deze patiënten komt de ziekte later toch weer terug. We willen die kans verkleinen door vóór de operatie immuuntherapie te geven. De eerste studie bij 24 patiënten met stadium 3 blaaskanker is al afgerond en gepubliceerd in Nature Medicine. We zagen dat immuuntherapie met ipilimumab en nivolumab veilig was. Er waren wel bijwerkingen maar de operatie kon gewoon doorgaan en in vrijwel alle gevallen zonder vertraging. Verder bleek bij

ongeveer de helft van de patiënten de tumor verdwenen te zijn op het moment van de operatie. Bij chemotherapie voor de operatie lukt dat maar in dertig procent van de gevallen. Bovendien is een deel van de patiënten niet fit genoeg om chemotherapie te ondergaan. In een vervolgstudie bij 30 patiënten zoeken we nu naar de optimale dosis immuuntherapie. Die studie is ook bijna klaar. Uiteindelijk hopen we te onderzoeken of we de blaas veilig kunnen sparen bij patiënten bij wie de tumor door immuuntherapie al verdwenen is. Die patiënten zouden dan nog wel bestraling en chemotherapie moeten krijgen, maar ze hoeven niet onder het mes en kunnen hun blaas behouden. Dat zou natuurlijk geweldig zijn.’

Voor welke soorten kanker is immuuntherapie nu beschikbaar?

Als onderdeel van de reguliere behandeling:

- Longkanker
- Hoofdhalskanker
- Melanoom
- Nierkanker
- Merkelcelcarcinoom
- Blaaskanker
- Hodgkin-lymfoom
- MSI-dikkedarmkanker
- Leverkanker

In studieverband:

- Plaveiselcelcarcinoom
- Borstkanker
- Glioom
- Maagkanker
- Slokdarmkanker
- Vulvakanker
- Baarmoederkanker
- Baarmoederhalskanker
- MSS dikkedarmkanker
- Endeldarmkanker
- Eierstokkanker



Internist-oncoloog dr. Marleen Kok over de MIMOSA-studie

Nieuw type immuuntherapie bij borstkanker

‘We onderzoeken de werking van een nieuw type immuuntherapie bij borstkanker. De bekende immuuntherapieën werken door T-cellen te stimuleren. Maar het immuunsysteem heeft nog méér types cellen, waaronder de NK-cellen. Het middel monalizumab dat wij gaan onderzoeken haalt de rem weg van T-cellen én van NK-cellen. Mogelijk kunnen de NK-cellen de tumorcellen daardoor toch bestrijden. Daarnaast valt er bij borstkanker nog een tweede effect te verwachten. Veel patiënten met uitgezaaide HER2-positieve borstkanker hebben ontzettend veel baat bij het medicijn trastuzumab. Maar bij een deel van de patiënten werkt trastuzumab na verloop van tijd helaas niet meer. Nou zijn bij de werking van trastuzumab toevallig óók NK-cellen betrokken. We hopen daarom dat de stimulering van NK-cellen met monalizumab ertoe leidt dat trastuzumab weer goed gaat werken bij deze patiënten.

De MIMOSA-studie is dit jaar gestart en zal twee jaar lopen. In die tijd zullen 38 patiënten met uitgezaaide HER2-positieve borstkanker gaan deelnemen. Een soortgelijke studie bij patiënten met hoofd-halskanker liet positieve resultaten zien, dus we hebben goede hoop. De studie wordt alleen uitgevoerd in het Antoni van Leeuwenhoek. Artsen van andere ziekenhuizen kunnen hun patiënten wel verwijzen.’



Internist-oncoloog dr. Myriam Chalabi over de NICHE-studie

Darmtumoren verkleinen vóór de operatie

‘Onze studie richt zich op neo-adjuvante immuuntherapie bij patiënten met darmkanker. Zij krijgen twee kuren immuuntherapie vóór de operatie. Doel: voorkomen dat de kanker terugkomt of uitzaait en – bij grote tumoren – de operatie makkelijker maken. Het belangrijkste idee achter de behandeling vóór de operatie, is dat het immuunsysteem alle variaties van de tumor leert kennen voordat die wordt weggehaald, en daardoor beter reageert. De resultaten bij de eerste veertig patiënten publiceerden we vorig jaar in Nature Medicine. Twintig van hen hadden het subtype microsatelliet-instabiele (MSI) darmkanker, een tumortype met vele honderden mutaties. Allemaal reageerden ze op de behandeling. Bij twaalf patiënten was er zelfs helemaal geen tumorweefsel meer te vinden; bij de anderen was er een minimale rest. Dat is een veel beter resultaat dan met neo-adjuvante chemotherapie bij hetzelfde tumortype. Daarop reageert namelijk slechts vijf procent van de darmkankerpatiënten. De bijwerkingen van de immuuntherapie vielen bovendien mee. We breiden de studiegroep daarom nu uit naar honderd MSI-darmkankerpatiënten. We hopen aan te tonen dat immuuntherapie ook echt leidt tot een kleinere kans op uitzaaiingen en een betere overleving. Als dat lukt, wordt neo-adjuvante immuuntherapie waarschijnlijk de standaardbehandeling bij MSI-darmkanker. De twintig overige patiënten uit de studie hadden een microsatelliet-stabiele (MSS) tumor. Het is bekend dat immuuntherapie weinig of niet aanslaat bij uitgezaaide MSS-darmkanker. Maar tot onze grote verrassing reageerde 25 procent van de patiënten in deze groep wél op de behandeling. Aangezien 85 procent van alle patiënten met niet-uitgezaaide darmkanker een MSS-tumor heeft is ook dit een hoopgevende uitkomst. We gaan nu kijken of we met een nieuwe combinatie van immuuntherapieën deze resultaten verder kunnen verbeteren.’

