Stichting Oncowijs

New Horizons for combined immuno-and radiotherapy, management van late effecten

Manon Komen
NWZ-Alkmaar

NOVARTIS
Boehringer Ingelheim

Disclosure belangen

Stichting Oncowijs

Potentiele belangenverstrengeling	
Voor bijeenkomst mogelijk relevante relatie met bedrijven	Geen
• Sponsoring of onderzoeksgeld • Honorarium of andere (financiele vergoeding) • Aandeelhouder • Andere relatie, namelijk…	Geen

Stichting Oncowijs

Introductie

- Radiotherapie
- Immuunsysteem
- Radio-immuntherapie
- Bijwerkingen

Stichting Oncowijs

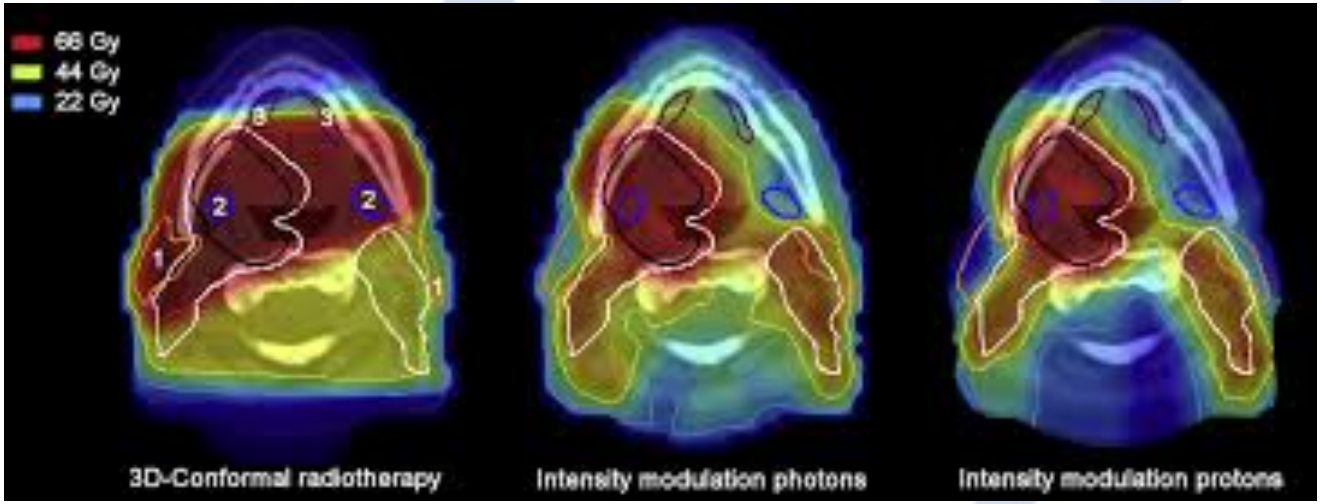
Radiotherapie van consult tot behandeling

Stichting Oncowijs

Simulatie

Stichting Oncowijs

Bestralingsplan

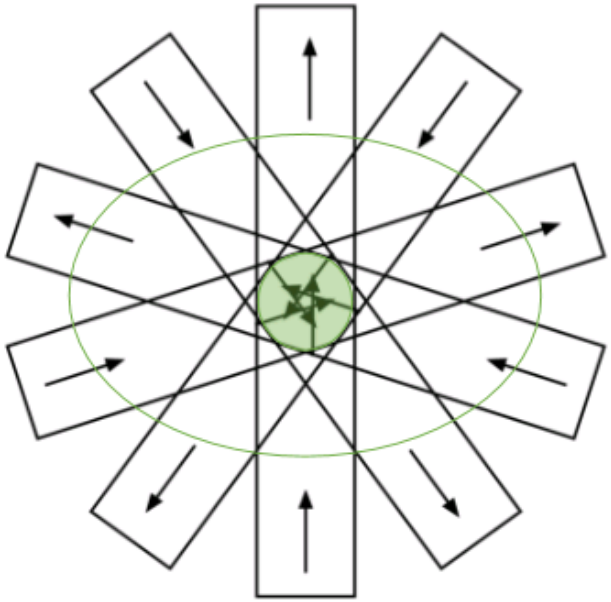


Stichting Oncowijs

Behandeling en follow up

3D radiotherapie

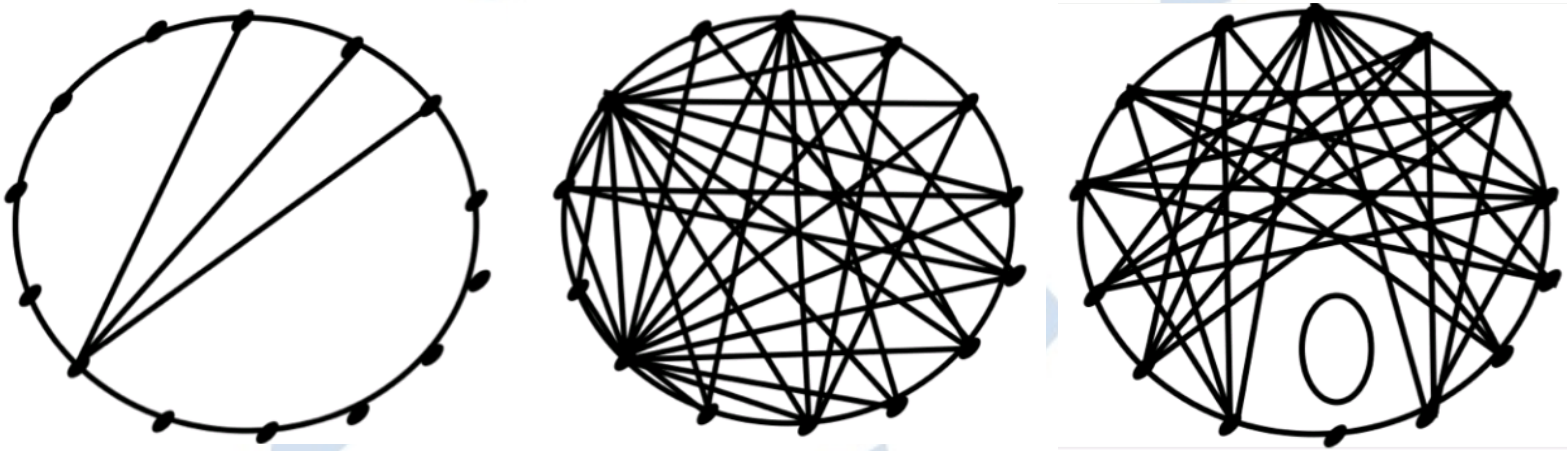
- Lichtbundel
- Meer schade in tumorweefsel
- Benadering vanuit verschillende posities



Stichting Oncowijs

Gemoduleerde radioterapie

Sparen weefsel



Stichting Oncowijs

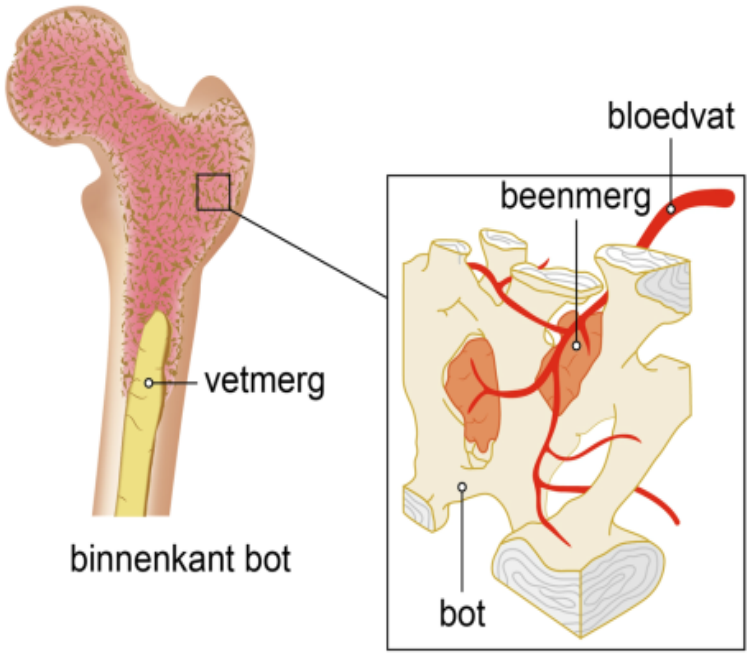
Mogelijkheden radiotherapie - vervolg

- Orthovolt
- Stereotactische bestraling
- Brachytherapie

Stichting Oncowijs

Werking immuunsysteem

- Stamcellen:
  - Bloedplaatjes
  - Rode bloedcellen
  - Witte bloedcellen



Stichting Oncowijs

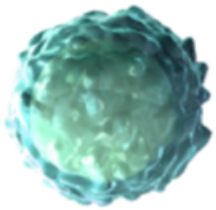
Fagocyten en lymfocyten-1

- Fagocyten:
  - Macrofagen
  - Neutrofielen
  - Dendritische cellen
  - Monocyten
  - Mestcellen

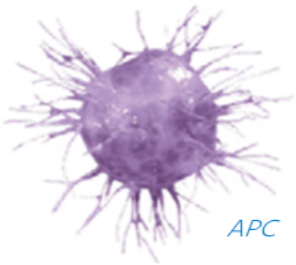
Stichting Oncowijs

Fagocyten en lymfocyten-2

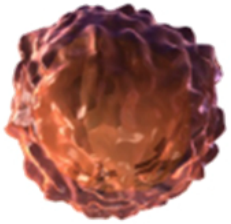
- Lymfocyten
  - T-cellen
  - B-cellen
  - Natural killer cellen



T-cel

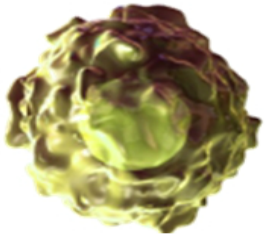


APC



B-cel

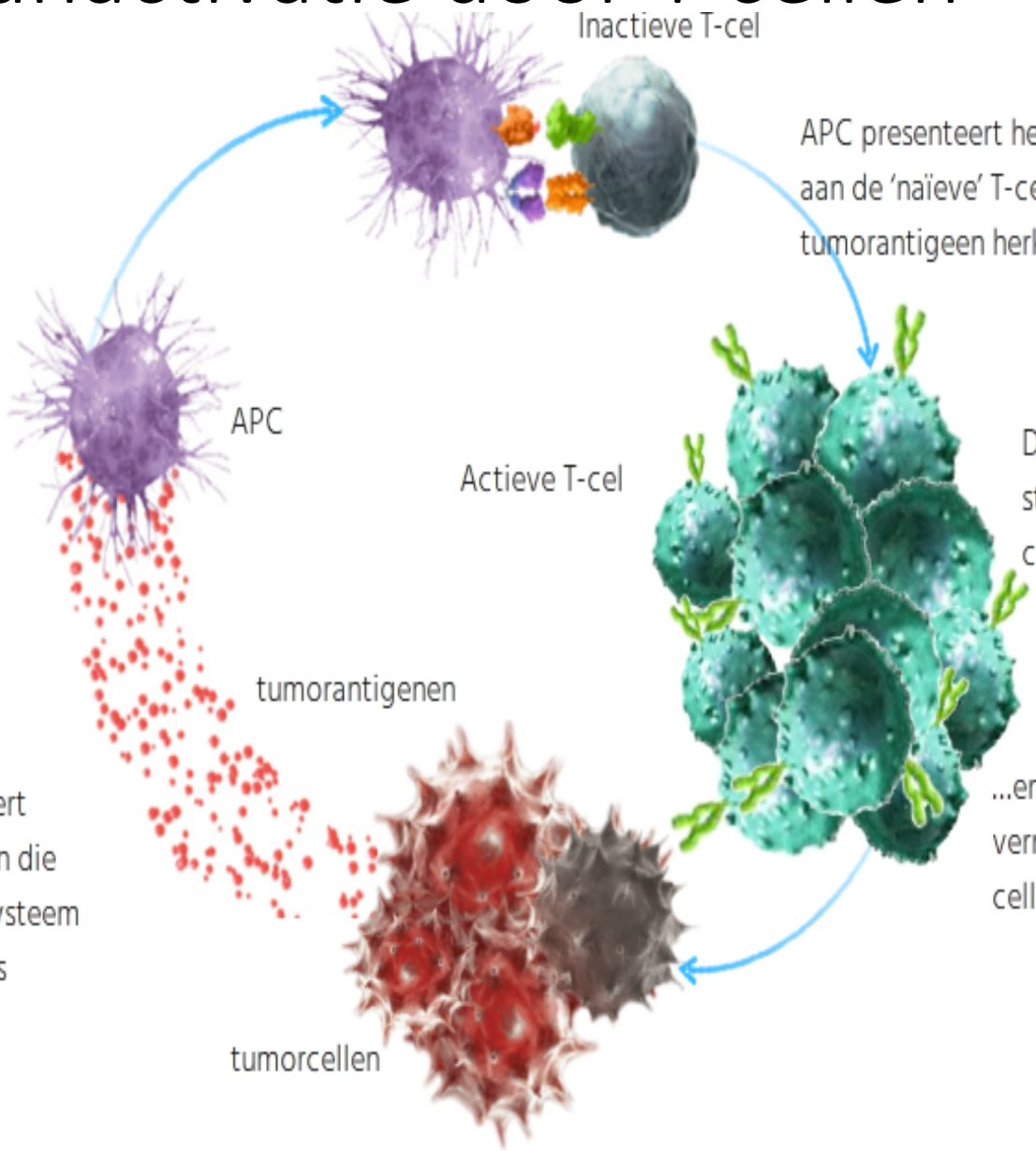
Antilichamen



NK-cel

Stichting Oncowijs

Immuunactivatie door T-cellen



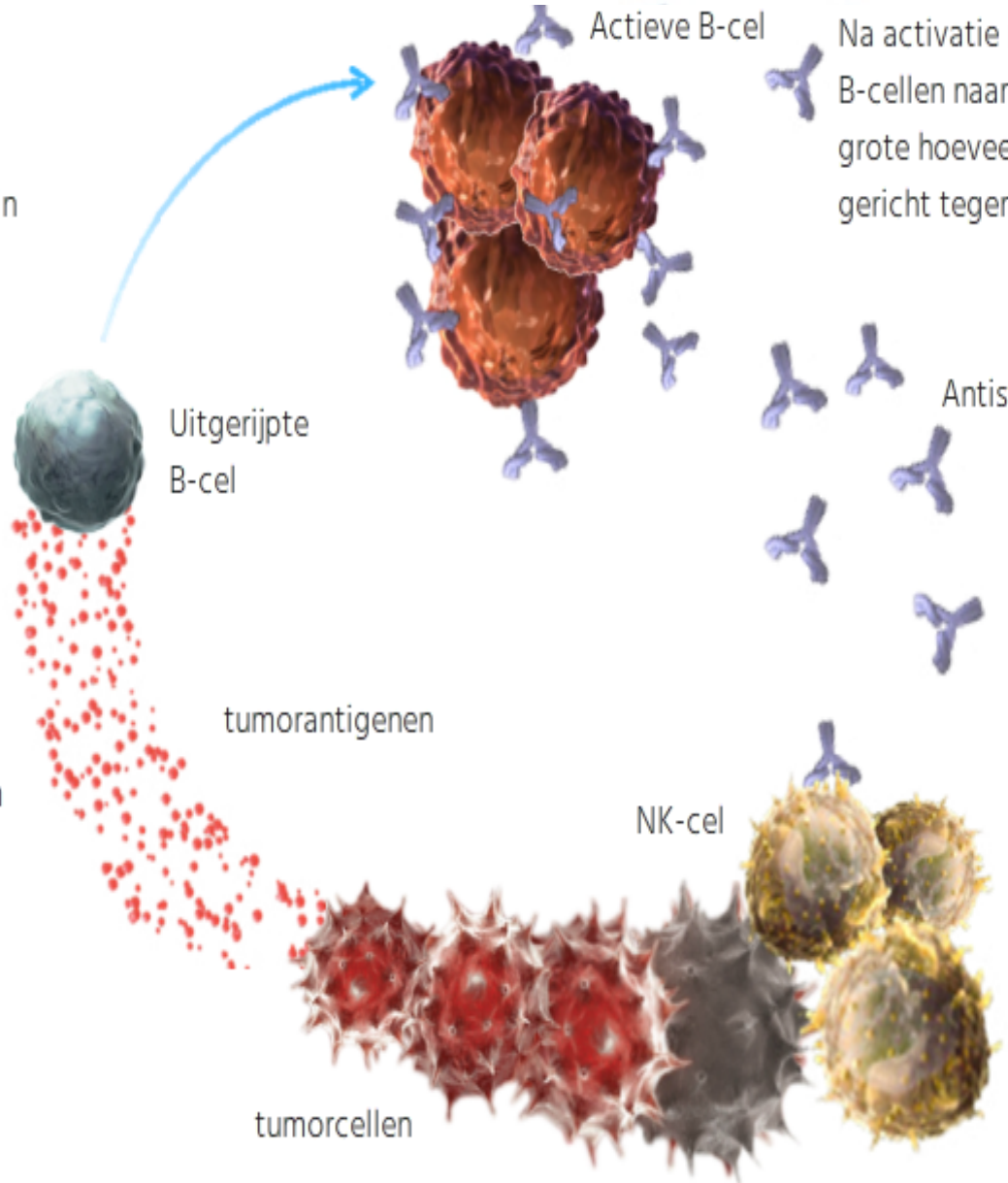
Stichting Oncowijs

T-Lymfocyten

- T-Helpercel
- Cytotoxische T-cel
- T-remmercel
- T-geheugencel

Stichting Oncowijs

Immuunactivatie door B-cellen



B-cellen binden aan vrij circulerende antigenen in bloed en lymfe door middel van specifieke receptoren

Na activatie migreren de gedifferentieerde B-cellen naar het bloedplasma, waar zij grote hoeveelheden antistoffen produceren gericht tegen het specifieke tumorantigeen

Antistoffen

De tumor produceert abnormale eiwitten die door het immuunsysteem worden herkend als 'vreemd'

Antistoffen zijn in staat de tumorcel te vernietigen en worden daarbij geholpen door de Natural Killer-cellen. De werking van NK-cellen is niet specifiek en ze reageren dan ook op verschillende lichaamsvreemde cellen en vernietigen deze

Stichting Oncowijs

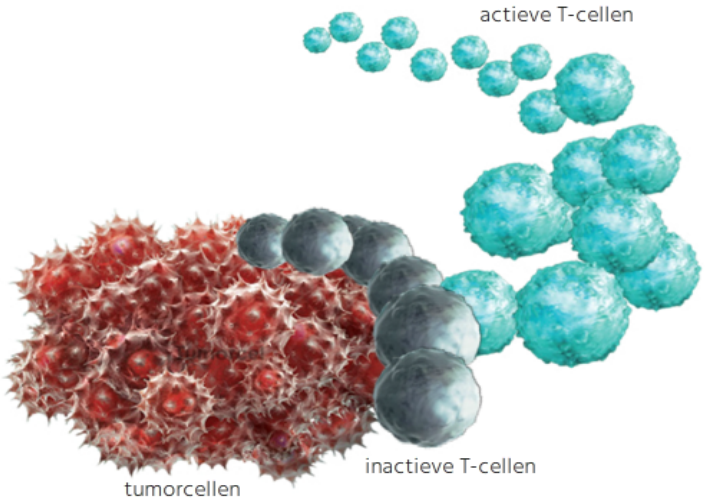
Als het immuunsysteem faalt

- Eliminatie
- Equilibrium
- Ontsnapping

Stichting Oncowijs

Ontsnapping aan de immuunrespons

- Stimulerings- en remmingsmechanismen
- Manipuleren van de immuunreactie
- Ontsnappen aan de immuunrespons



Stichting Oncowijs

Immuuntherapie

Immuuntherapie

Stichting Oncowijs

Immuuntherapie

Immuuntherapie

Passief
(actief tegen de tumor)

Bevacizumab

Cetuximab

Panitumumab

Rituximab

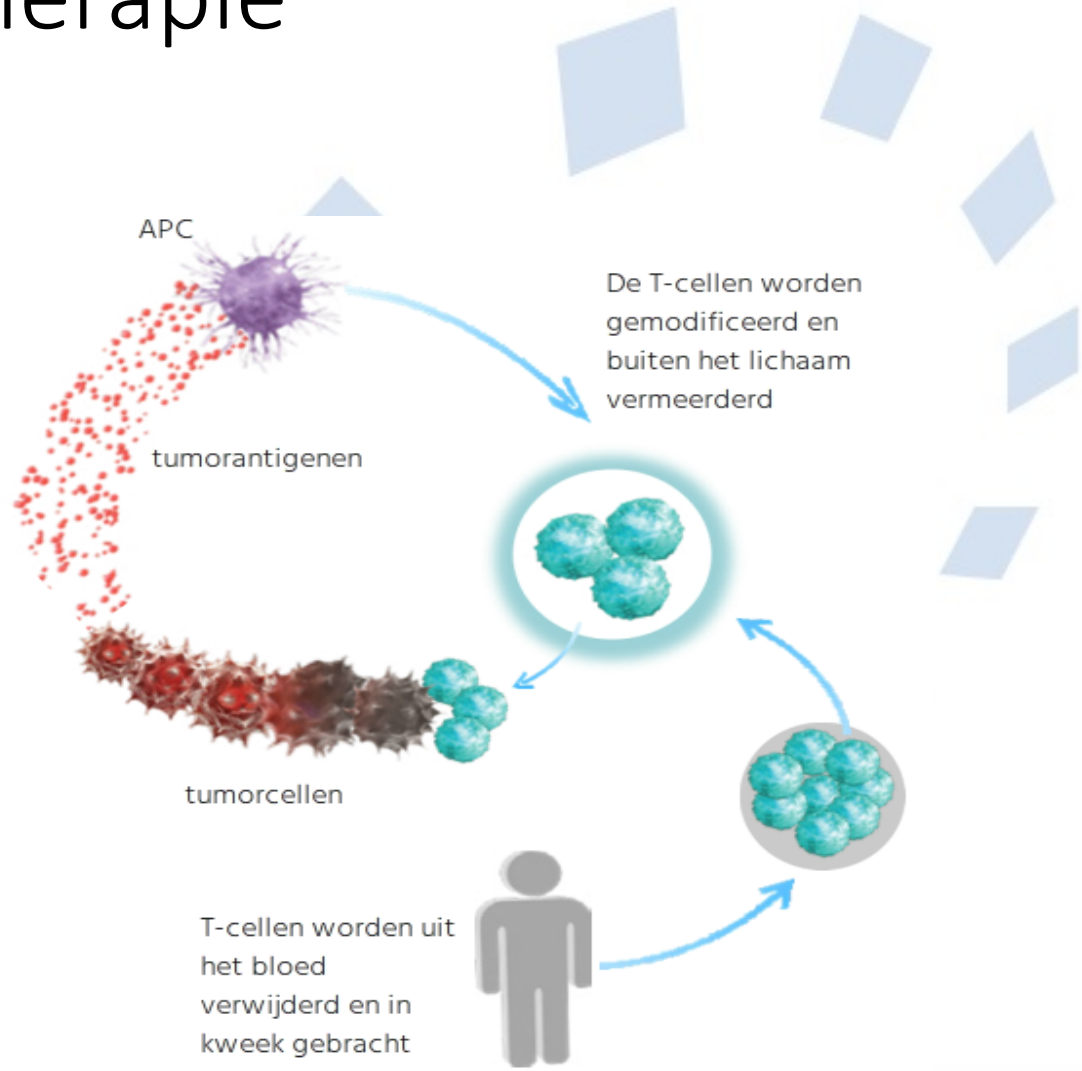
Trastuzumab

Adaptief

- Celtherapie

Stichting Oncowijs

Celtherapie



Stichting Oncowijs

Immuuntherapie

Immuuntherapie

Actief
(activeren van hetimmuunsysteem)

Cytokinen	Therapeutische kankervaccins	I-O-therapie
• Interleukines • Interferonen	• Tumorcel/ dendritische celvaccins • Vaccins op basis van peptiden/ eiwitten (antigenen)	• Inhibitoren immunolo-gische checkpoints

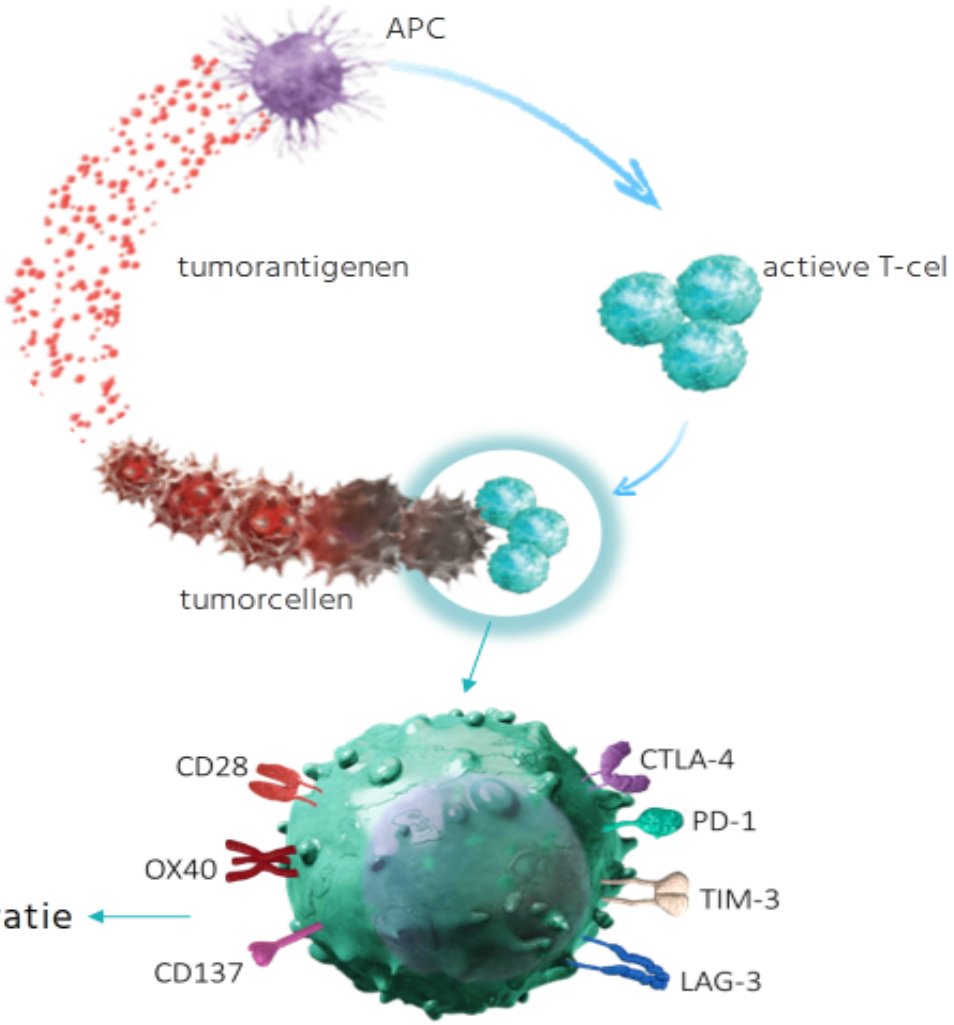
Stichting Oncowijs

Actief

- Cytokinen: Stimulatie immuunsysteem
- Kankervaccins: Geïnactiveerde cellen versterken de immuunreactie
- Immuun checkpoint inhibitors: Blokkeren signaalpad

Stichting Oncowijs

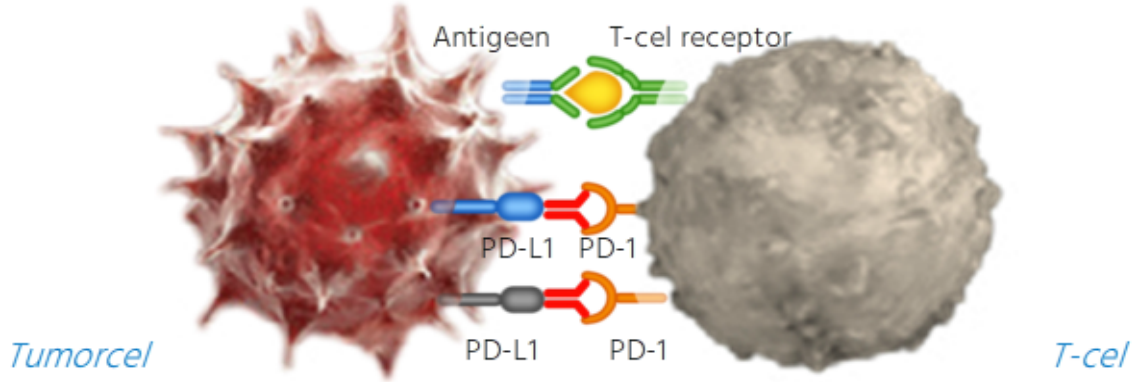
Immuun checkpoint inhibitor



Immuuncelactivatie of -deactivatie

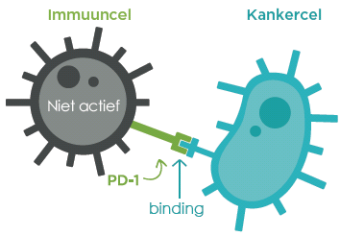
PD-1

- PD-1 op de T-cel
- PD-L1 en PD-L2 liganden op de tumorcel
- Immuun checkpoint inhibitor: Blokkade van PD-1, PD L1 en PD-l2 receptor-ligand verbinding

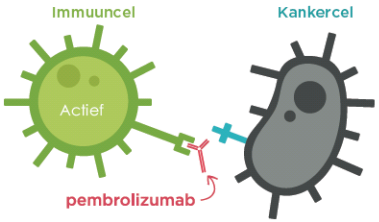


Checkpoint inhibitors

- PD-1-remmers: nivolumab en pembrolizumab
- PD-L1 remmers: atezolizumab, durvalumab en avelumab



Afweercellen zijn nodig om kankercellen te bestrijden. PD-1 is een eiwit aan de buitenkant van bepaalde afweercellen. Sommige kankercellen kunnen zich hieraan binden. Als zo'n kankercel zich aan de afweercel bindt, wordt de afweercel uitgeschakeld en kan deze de kankercel niet aanvallen.



De immuuntherapie zorgt ervoor dat de kankercel zich niet meer aan de afweercel kan binden. Zo kan de afweercel de kankercel wél herkennen en bestrijden.

Stichting Oncowijs

Radiotherapie combineren

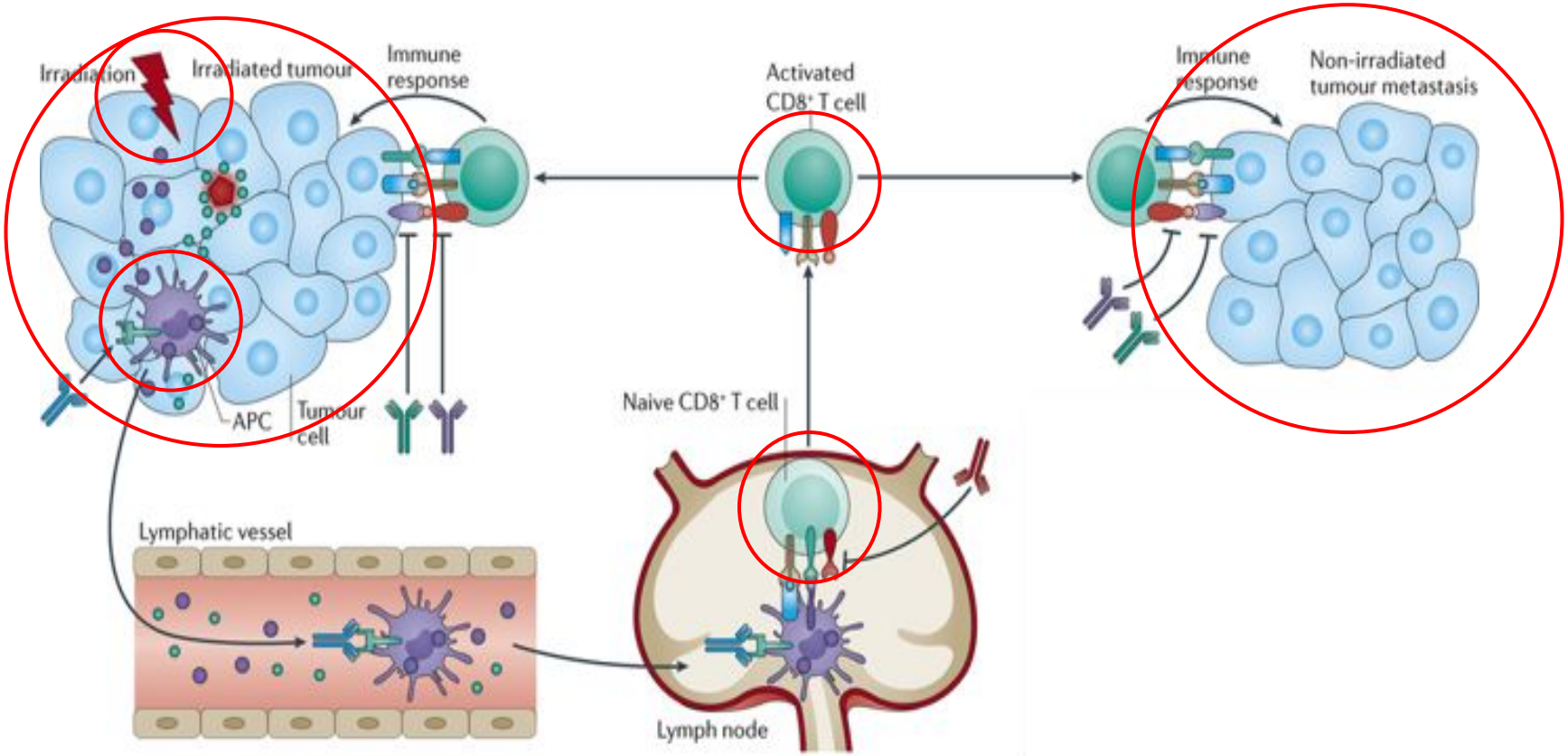
- Combinatie met chemotherapie wordt al jaren toegepast
- Logisch om radiotherapie met immunotherapie toe te passen
  - Lokale én systemische behandeling
- Maar er is meer…

Stichting Oncowijs

Rol van radiotherapie

- Directe behandeling op de tumor
- Expressie dendritische cellen
- Expressie van FAS
- Maakt kankercellen gevoeliger
- PL-L1 expressie
- Vrijgekomen tumorantigenen activeren T-cellen: Abscopal effect

Abscopal effect



Nature Reviews | Cancer

Stichting Oncowijs

Abscopal effect

- Niet bij iedereen
- Wordt versterkt door immuuntherapie
- Onderzoek naar beste bestralingsmethode én de soort immuuntherapie

Stichting Oncowijs

Radio-immuuntherapie

- Abscopal effect van radiotherapie: systemische behandeling
- Systemische behandeling van radiotherapie: effectiever door immuuntherapie
- Expressie van targets door radiotherapie, die je met immuuntherapie kunt blokkeren

Stichting Oncowijs

Bijwerkingen radiotherapie

- Vermoeidheid
- Pijn
- Angst
- Roodheid/ irritatie
- Oedeem
- Fibrose

Stichting Oncowijs

Lange termijn vs. Late effecten

Lange termijn effecten beginnen tijdens de behandelingen en continueren na beëindiging van de behandeling

Late effecten beginnen pas nadat de behandeling is beëindigt en kunnen tot maanden of jaren na de behandeling optreden

Stichting Oncowijs

Plaatsen bestraling:

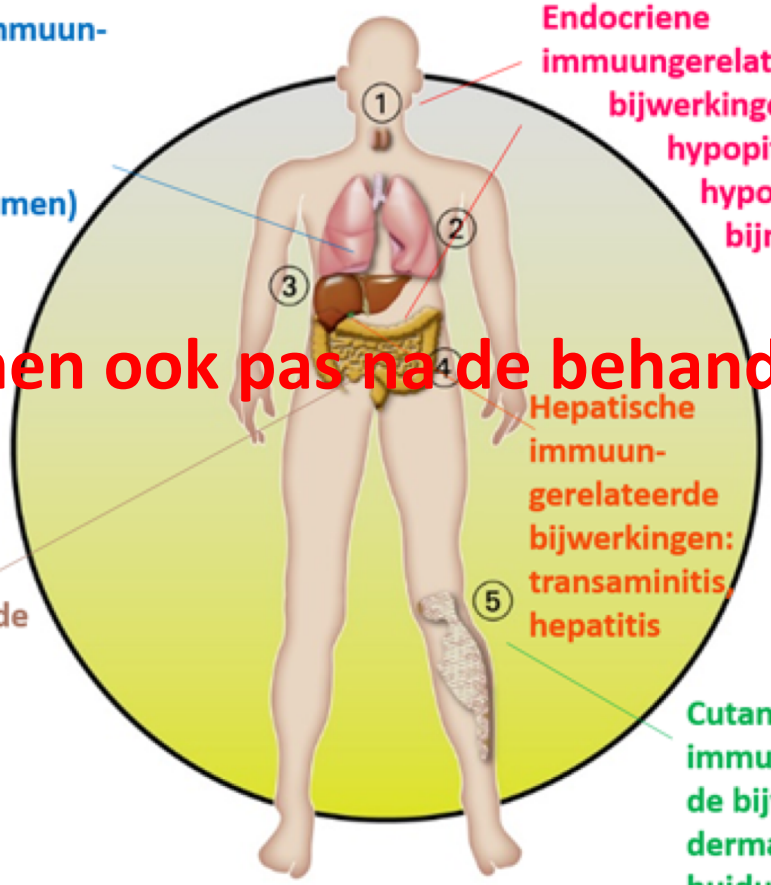
- Centraal zenuwstelsel
- Hoofd-hals
- Thorax
- Buik
- Bekken
- Huid
- Overig

Stichting Oncowijs

Bijwerkingen immuuntherapie

- Vermoeidheid/ verminderde energie
- Verminderde eetlust
- Spier- of gewichtsklachten
- Huiduitslag of jeuk
- Invloed op seksualiteit, vruchtbaarheid en zwangerschap

Bijwerkingen immuuntherapie



Pulmonaire immuun-gerelateerde bijwerkingen: pneumonitis (PD1-antilichamen)

Endocriene immuungerelateerde bijwerkingen: hypopituïtarisme, hypothyreoïdie, bijnierinsufficiëntie

Klachten kunnen ook pas na de behandeling optreden

Hepatische immuun-gerelateerde bijwerkingen: transaminitis, hepatitis

Gastrointestinale immuungerelateerde bijwerkingen: diarree, bloeding, colitis, perforatie, peritonitis, sepsis

Cutane immuungerelateer de bijwerkingen: dermatitis, huiduitslag, pruritus, vitiligo

Stichting Oncowijs

Bijwerkingen radio-immuuntherapie

- Bijwerkingen radiotherapie
- Bijwerkingen immuuntherapie
- Bijwerkingen radio-immuuntherapie?

Over dit onderzoek

Klinische onderzoeken zijn medisch-wetenschappelijke onderzoeken die nodig zijn om te kijken of nieuwe medicijnen goed werken. Daarnaast worden er gegevens verzameld over de veiligheid. Soms wordt een combinatie van (onderzoeks)middelen onderzocht. Als u onlangs de diagnose hoofd-halscarcinoom heeft gekregen, kan het zijn dat u in aanmerking komt om mee te doen aan dit onderzoek. De informatie uit dit onderzoek is belangrijk voor het ontwikkelen van nieuwe behandelingen tegen deze ziekte. Hiermee kunnen toekomstige patiënten beter worden geholpen.

De onderzoeksbehandeling

Het onderzoeksmiddel pembrolizumab (ook wel MK-3475 of KEYTRUDA® genoemd) is een immuuntherapie. Dit middel wordt voor dit onderzoek vergeleken met een placebo. Een placebo is een 'nep'- geneesmiddel dat geen werkzame stof bevat.

Dit is hoe het werkt:

Immuuntherapie is een behandeling waarbij het eigen afweersysteem wordt ingezet tegen kanker. Immuuntherapie helpt het afweersysteem bij het herkennen en bestrijden van de kankercellen. Dat is anders dan bij chemotherapie, waarbij niet alleen de kankercellen, maar ook gezonde cellen worden gedood.

Waarom wordt dit onderzoek gedaan?

In Nederland is pembrolizumab voor andere kankersoorten al geregistreerd. Met dit onderzoek wordt gekeken of pembrolizumab ook werkzaam en veilig is bij het stoppen of vertragen van hoofd-halscarcinoom.

Stichting Oncowijs

Bijwerkingen radio-immuuntherapie

- De toekomst moet uitwijzen hoe we patiënten moeten voorbereiden, monitoren en begeleiden.

SANTA MONICA
66
End of presentation