



Immunotherapie

Hoe het immuunsysteem kanker
onder controle kan krijgen

Wemke Tuinier

Verpleegkundig specialist oncologie



BIG Change Starts Here



Paul Monk

Paul Monk,
MD, Associate Professor

Division Medical Oncology,

James Cancer Hospital
The Ohio State University





Disclosure belangen spreker

(potentiële) belangenverstrengeling	Geen
Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties met bedrijven	Geen
• Sponsoring of onderzoeksgeld • Honorarium of andere (financiële) vergoeding • Aandeelhouder • Andere relatie, namelijk ...	





Agenda

1. Het immuunsysteem; Hoe werkt het?
2. Immunotherapie bij kanker
3. Immunotherapie concreet / Nivolumab
4. Samenvatting







1. Het immuunsysteem

Hoe werkt het?



Het immuunsysteem, hoe werkt het?

Wat is het?

Immunis

Latijn voor 'vrijgesteld'

Het immuunsysteem, hoe werkt het?

Wat is het?

Immuunsysteem

Verdedigingssysteem



Immuunrespons

Het immuunsysteem, hoe werkt het?

Wat is het?

Immuunrespons

- Bescherming
- Lichaamsvreemde stoffen, micro-organismen en kanker.
- Leukocyten
- Afweer- of antistoffen

Het immuunsysteem, hoe werkt het?

Belangrijke betrokkenen

- **Antigenen**
- **Antigeen presenterende cellen (APCs)**
- **T-lymfocyten**
- **B-lymfocyten**

Het immuunsysteem, hoe werkt het?

Betrokken / Antigeen

- Lichaamsvreemde stoffen & micro-organismen
 - Virussen, bacteriën, schimmels, wormpjes, cellen van getransplanteerde organen
- Kanker

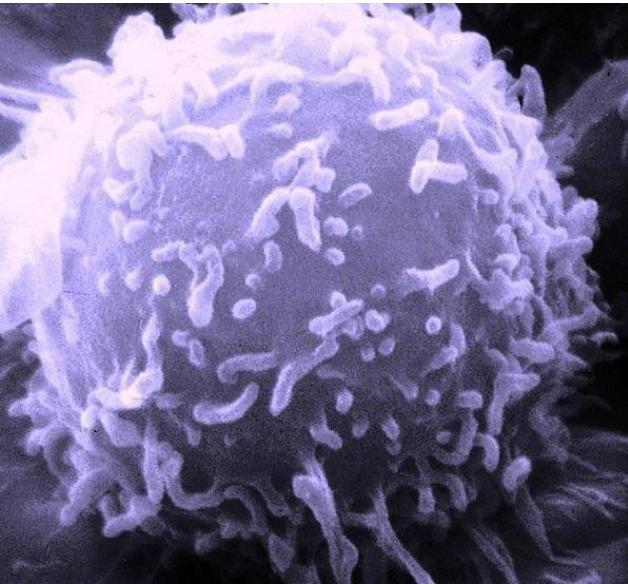
Onderscheid

Intracellulair antigeen / extra cellulair antigeen

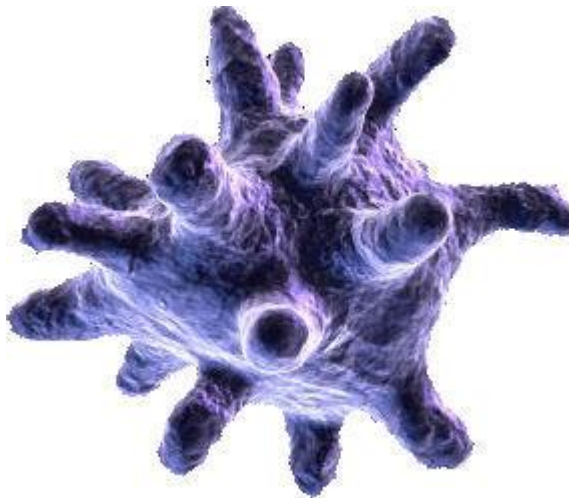
Het immuunsysteem, hoe werkt het?

Betrokken / Antigeen presenterende cel

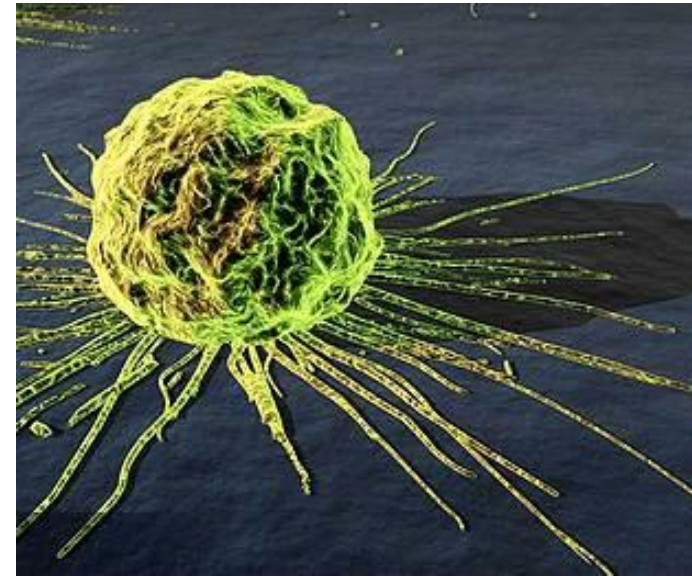
B-lymfocyt



Macrofaag



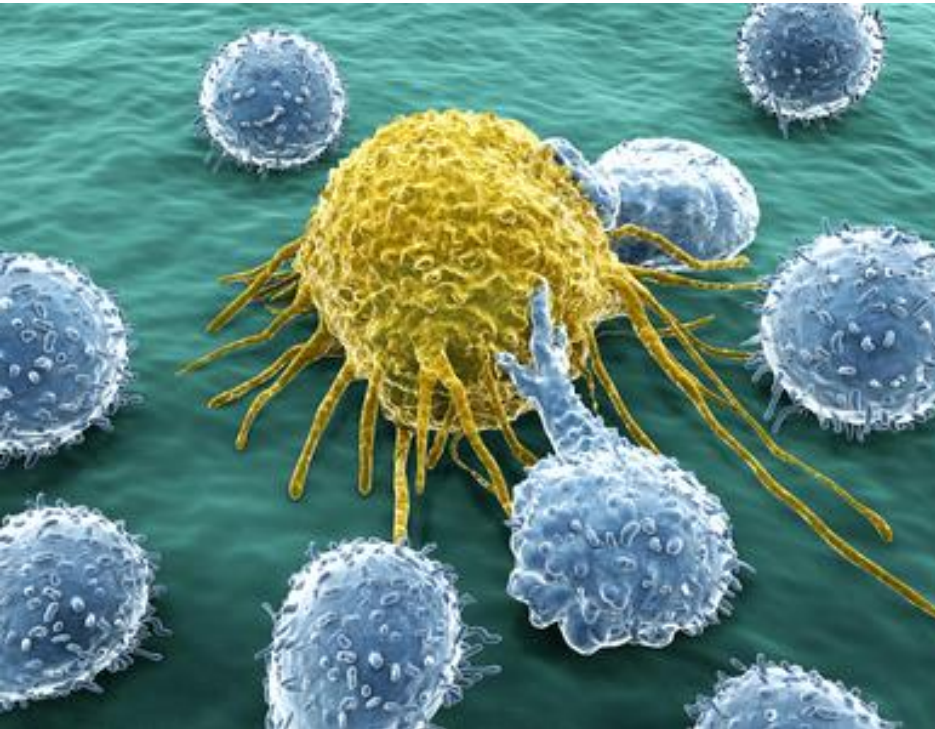
Dendritische cel



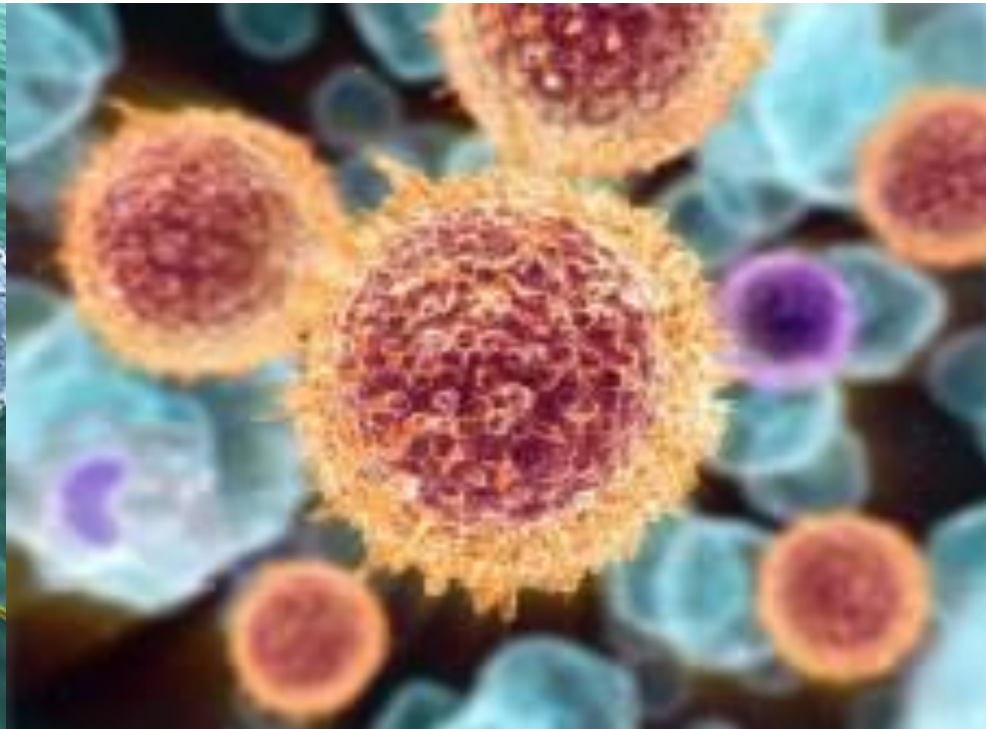
Het immuunsysteem, hoe werkt het?

Betrokken

T-lymfocyten

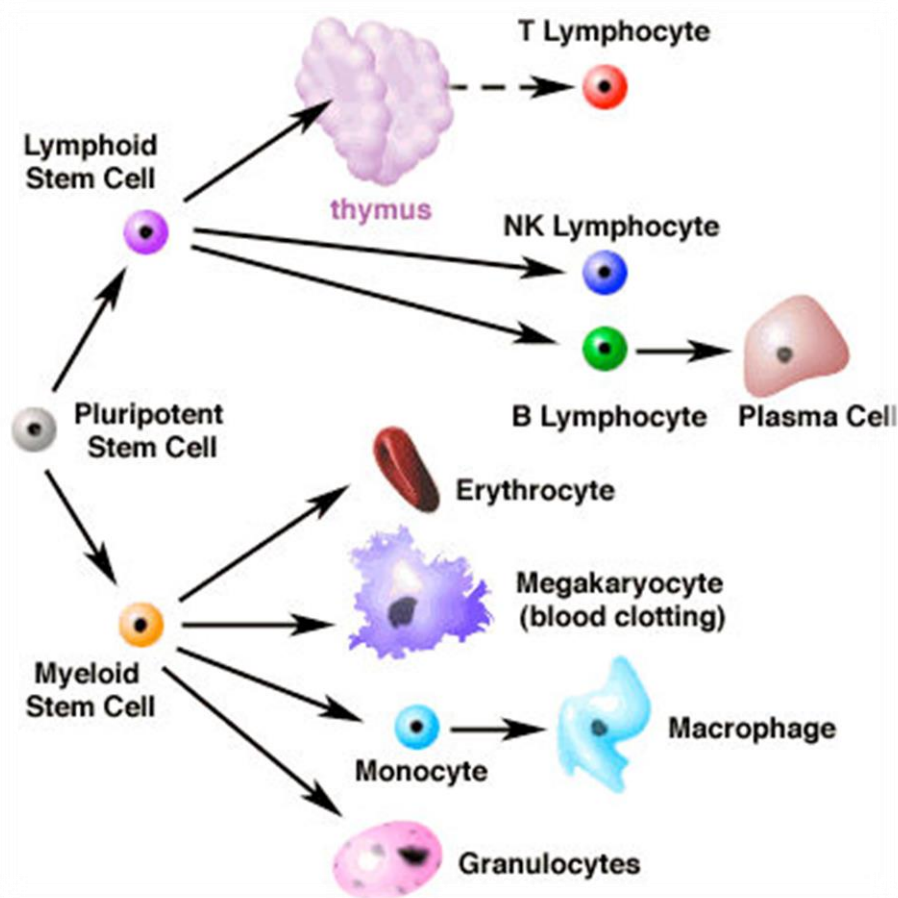


B-lymfocyten



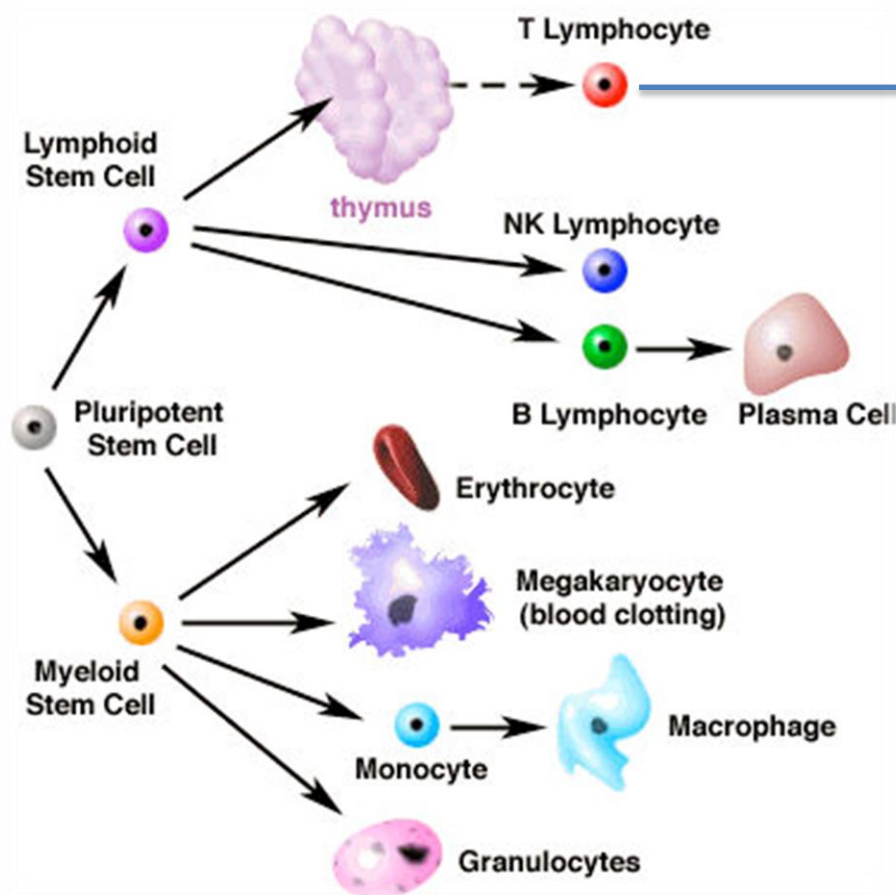
Het immuunsysteem, hoe werkt het?

Betrokken cellen



Het immuunsysteem, hoe werkt het?

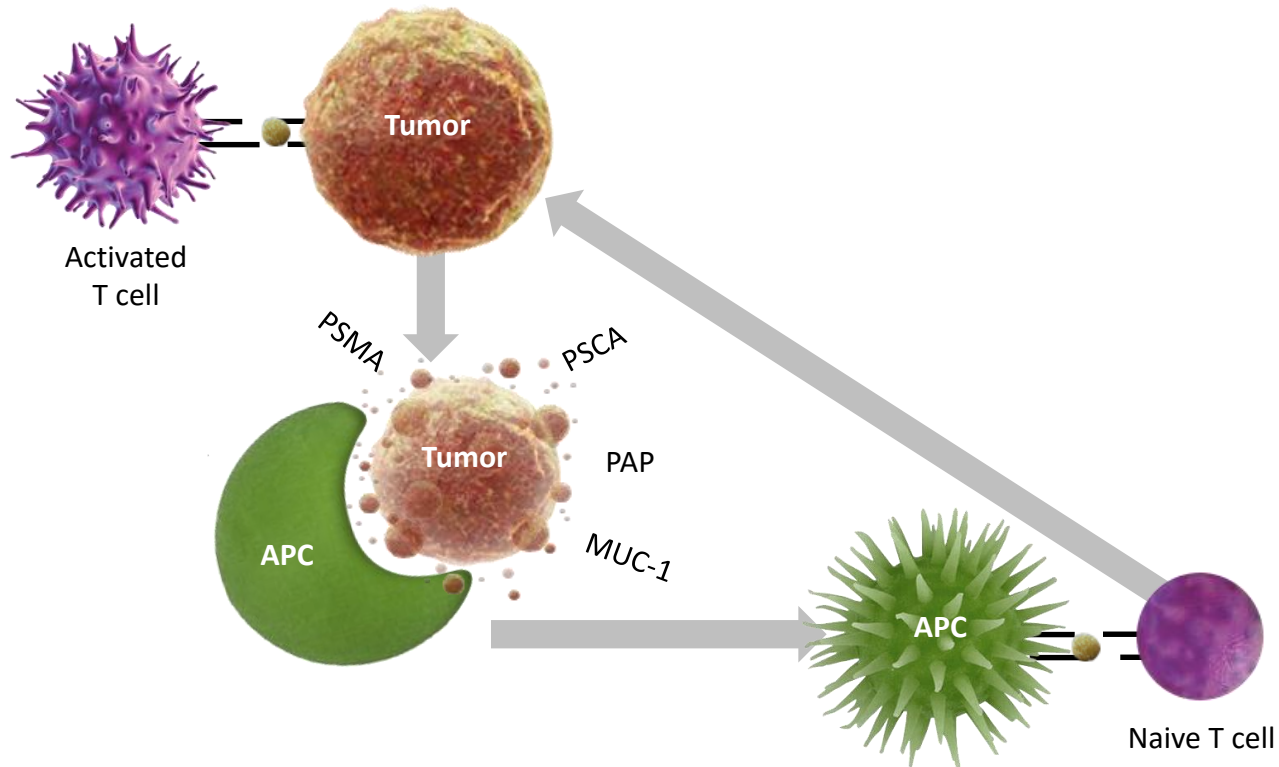
Betrokken cellen



- T-Helpercel
- Cytotoxische T-cel
- T-Suppressorcel
- T-Geheugencel

Het immuunsysteem, hoe werkt het?

Immuunrespons



Adapted from Gulley JL. *Hum Vaccin Immunother.* 2013;9(1):1-3.

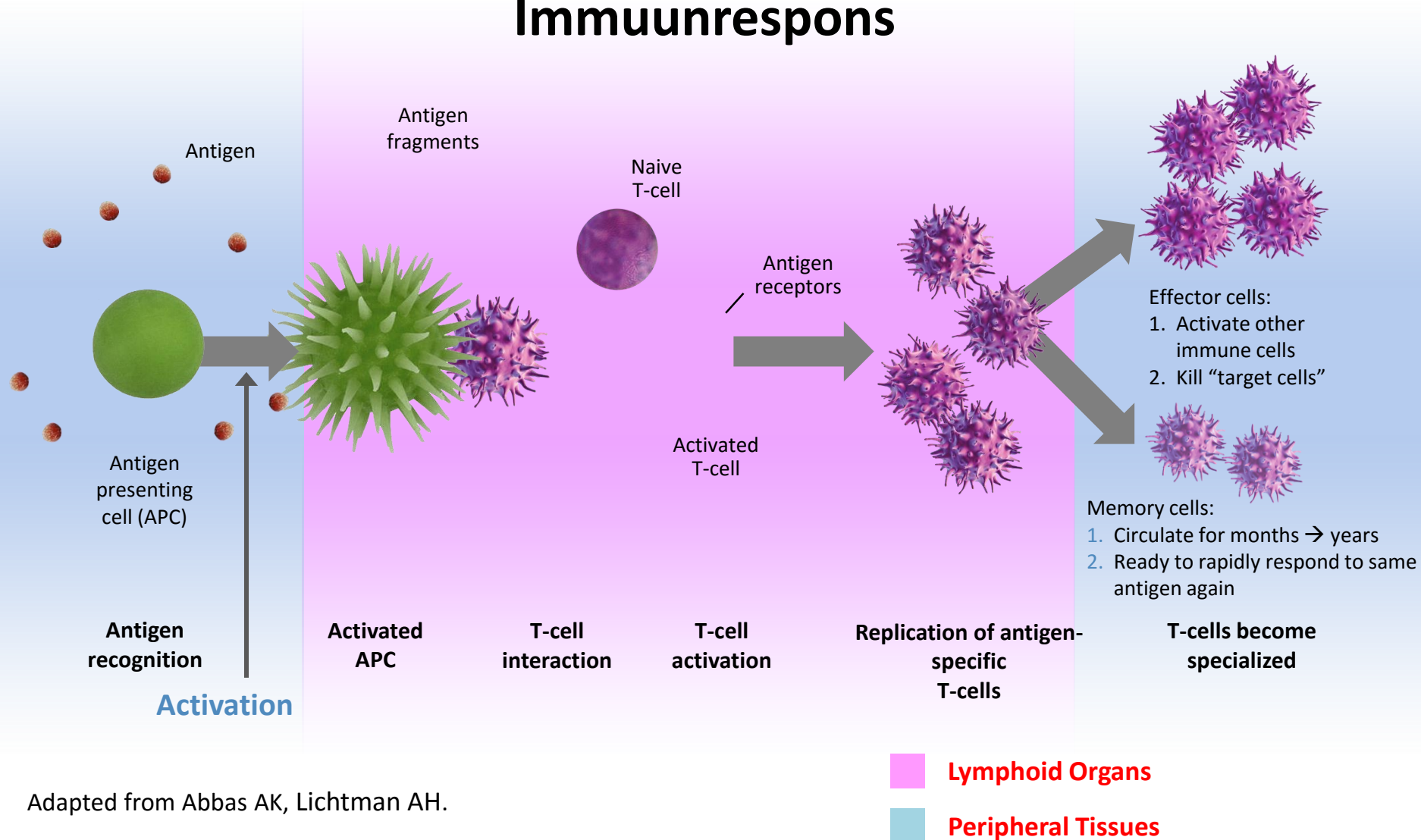
PSMA, prostate-specific membrane antigen; PSCA, prostate stem cell antigen; PAP, prostatic acid phosphatase; MUC-1, mucin-1.

1. Abbas AK, Lichtman AH. *Basic Immunology.* 3rd ed. 2011.

2. Nesslinger NJ, Gulley JL, et al. *Clin Cancer Res.* 2010;16(15):4046-4056.

Het immuunsysteem, hoe werkt het?

Immuunrespons



Adapted from Abbas AK, Lichtman AH.



Waarom???

Overlijden er dan mensen
aan kanker...



2. Immunotherapie bij kanker

- a) Inleiding
- b) Cytokines
- c) Monoklonale antilichamen
- d) Checkpoint remmers
- e) Vaccinatie



Immunotherapie bij kanker

Inleiding

Immunogeniciteit van tumorcellen

- Peptiden 8-16 aminozuren
- Groeve van Humaan Leukocyten Antigeen (HLA)
 - Klasse I
 - Iedere kernhoudende cel
 - Klasse II
 - Monocyten / fagocyten
 - Dendritische cellen
 - B-lymfocyten

Immunotherapie bij kanker

Inleiding

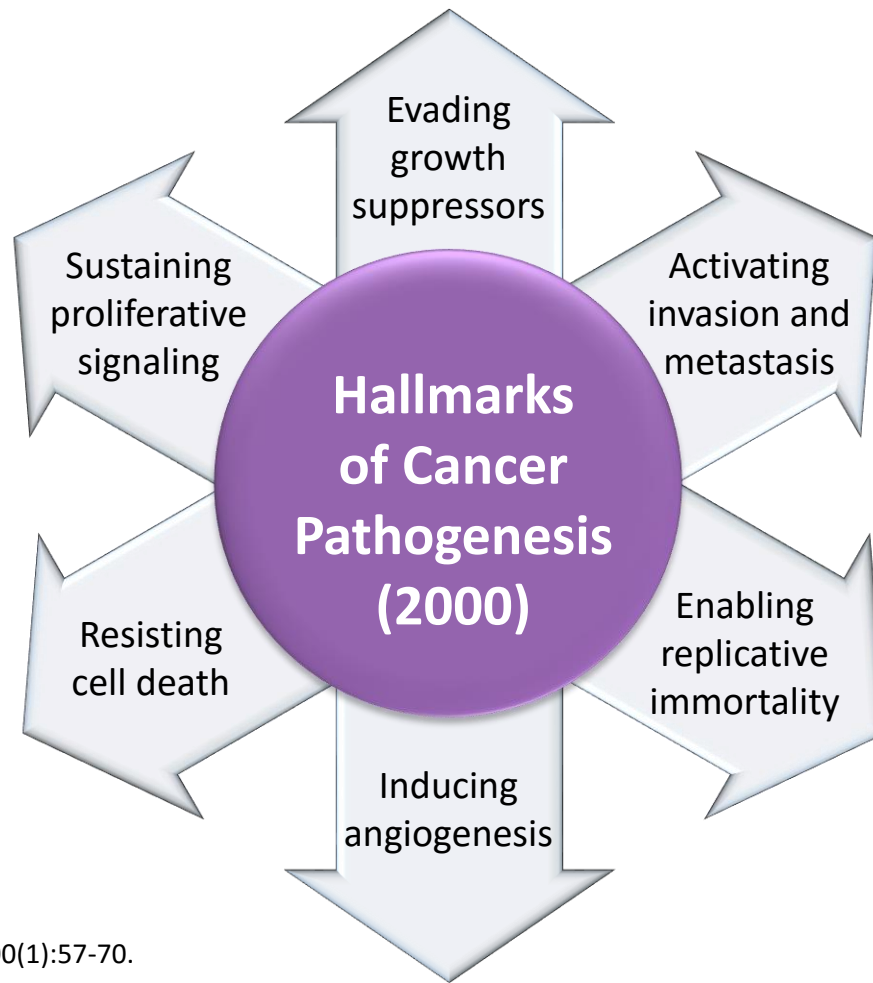
Tumorcel kan ontsnappen aan immuunsysteem

- Uitschakeling HLA klasse 1 expressie
- Uitschakeling immunogene peptiden
- Productie immunosuppressieve factoren (bijv. IL 10 en TGF-B)

Immunotherapie bij kanker

Inleiding

Kanker Pathogenese — Vroeger 6 Kenmerken

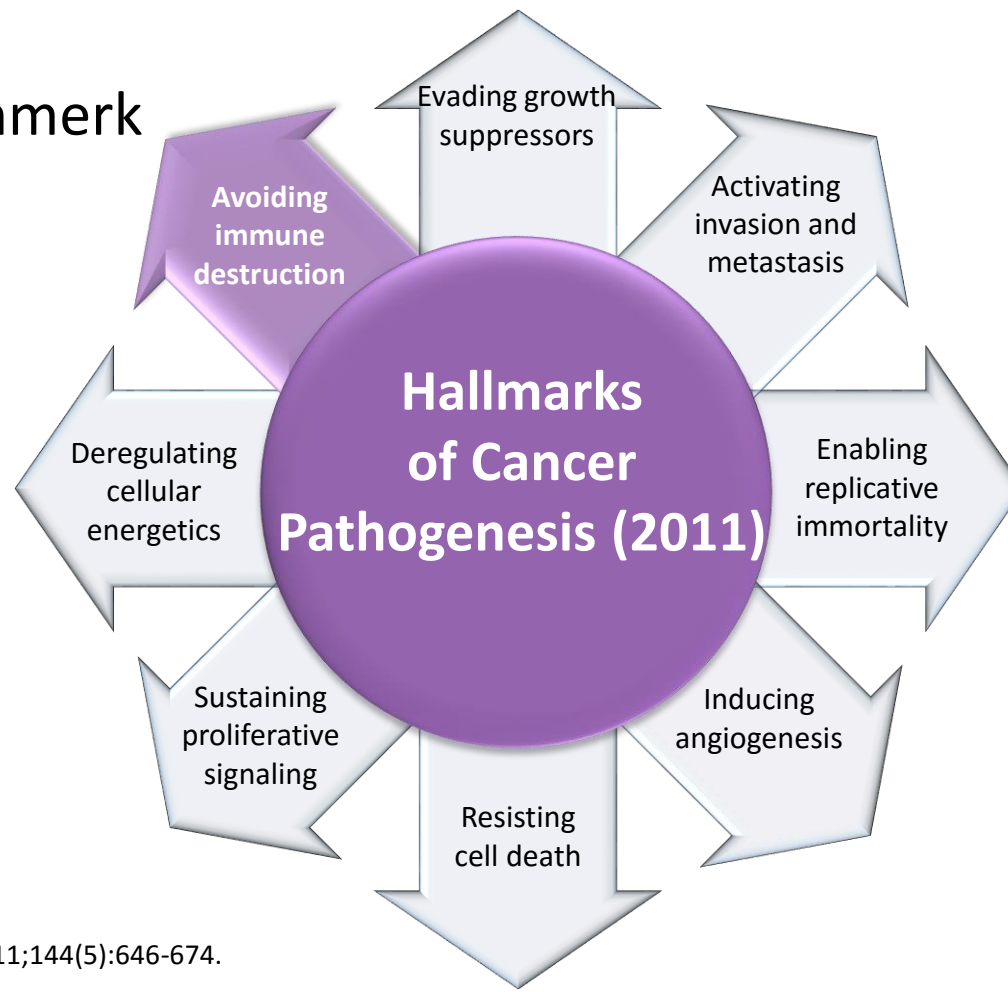


Immunotherapie bij kanker

Inleiding

Kanker Pathogenese — Immuun 'ontsnapping'

Nieuw kenmerk

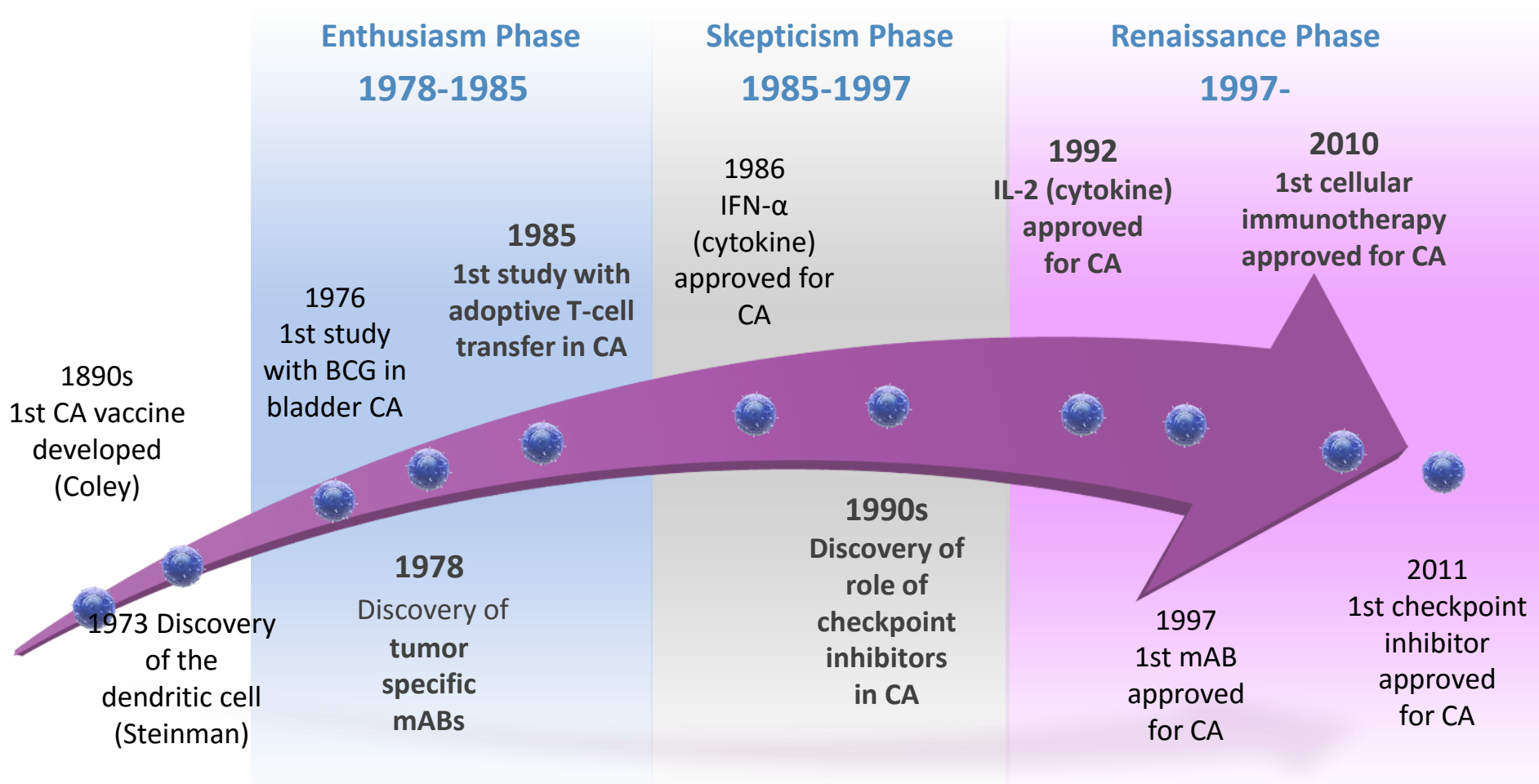




**BIG
CHANGE
STARTS
HERE**

ONS 41ST ANNUAL
Congress

The Renaissance of Immunotherapy¹⁻⁵



Adapted with permission from Lesterhuis WJ, et al² and Kirkwood JM, et al. *J Clin Oncol*. 2008;26(20):3445-3455.

BCG, Bacille Calmette-Guerin; mABs, monoclonal antibodies; CA, cancer; IFN- α , interferon alpha; IL-2, interleukin-2

1. Kirkwood JM, Ferrone S, et al. *CA Cancer J Clin*. 2012;62(5):309-335.
2. Lesterhuis WJ, Punt CJ, et al. *Nat Rev Drug Discov*. 2011;10(8):591-600.
3. Krummel MF, Allison JP. *J Exp Med*. 1995;182(2):459-465.
4. Lotze M. In: *Cancer: Principles & Practice of Oncology*. 9th ed. 2011.
5. Leget GA, Czuczman MS. *Curr Opin Oncol*. 1998;10(6):548-551.



2. Immunotherapie bij kanker

- a) Inleiding
- b) Cytokinen
- c) Monoklonale antilichamen
- d) Checkpoint remmers
- e) Vaccinatie



Cytokinen

Paracrien molecuul dat uitgescheiden worden door bepaalde cellen.

- **Voorbeelden**

Interferons, Interleukine

- **Werkingsmechanisme**

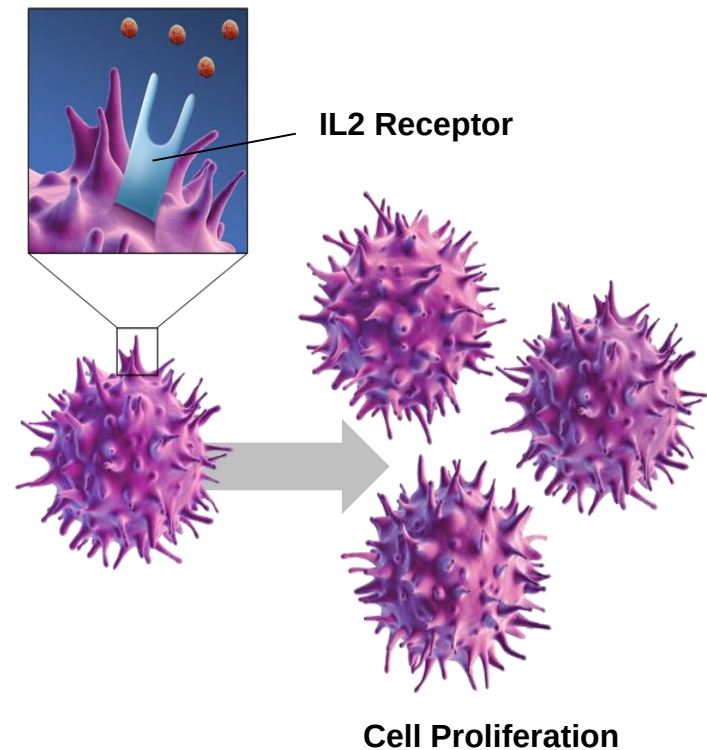
Interferon: oa antiproliferatieve effecten, verhoging expressie HLA1, remming angiogenese, ...

Interleukine: Activatie Cytotoxische T-cellen en B-lymfocyten

- **Effectiviteit³**

Hematologische maligniteiten, melanoom en niercelcarcinoom

IL-2 Stimulation of T-cell Proliferation²



1. Abbas AK, Lichtman AH. *Basic Immunology*. 3rd ed. 2011.
2. Bachmann MF, Oxenius A. *EMBO Rep*. 2007;8(12):1142-1148.
3. Lotze M. In: *Cancer: Principles & Practice of Oncology*. 9th ed. 2011.



2. Immunotherapie bij kanker

- a) Inleiding
- b) Cytokines
- c) Monoklonale antilichamen
- d) Checkpoint remmers
- e) Vaccinatie



Monoclonale antilichamen (mABs)

- **Voorbeelden**

...

- **Werkingsmechanisme**^{1,2}

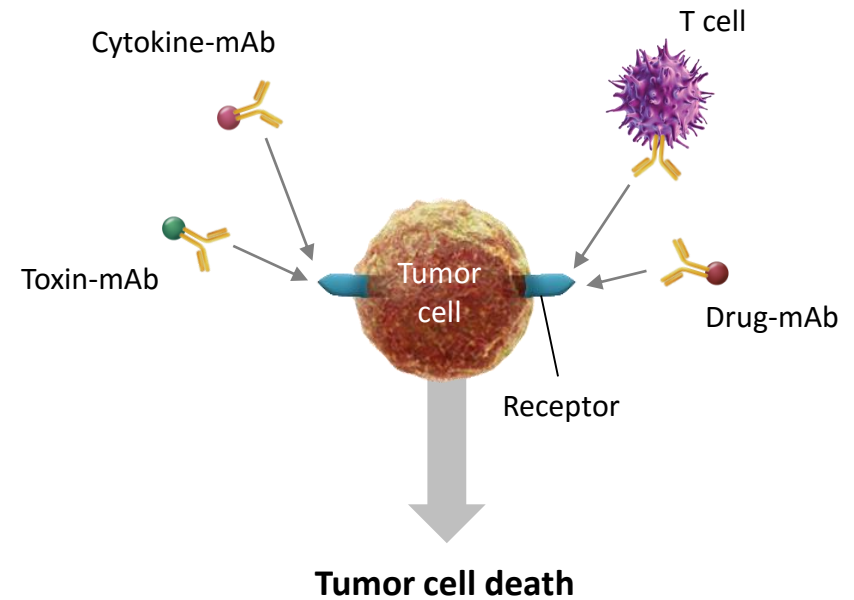
Verschilt per middel

Bindt aan specifiek doel antigeen
en heeft uiteindelijk celdood tot
gevolg

- **Effectiviteit**³⁻⁷

Verbeterde overall en progressie vrije
overleving in gerandomiseerde, fase 3
borstkanker, colorectale kanker,
leukemie, en hoofd/hals kanker
klinische studies

Potential mechanisms of mABs in cancer



Adapted from Kirkwood JM, Ferrone S, et al. *CA Cancer J Clin.* 2012;62(5):309-335.

1. Cheson BD, Leonard JP. *N Engl J Med.* 2008;359(6):613-626.
2. Weiner LM, Wang S. *Nat Rev Immunol.* 2010;10(5):317-327.
3. Slamon DJ, Norton L, et al. *N Engl J Med.* 2001;344(11):783-792.
4. Curran D, Bonner JA, et al. *J Clin Oncol.* 2007;25(16):2191-2197.

5. Vermorken JB, Hitt R, et al. *N Engl J Med.* 2008;359(11):1116-1127.
6. Jonker DJ, Moore MJ, et al. *N Engl J Med.* 2007;357(20):2040-2048.
7. Robak T, Moiseev SI, et al. *J Clin Oncol.* 2010;28(10):1756-1765.

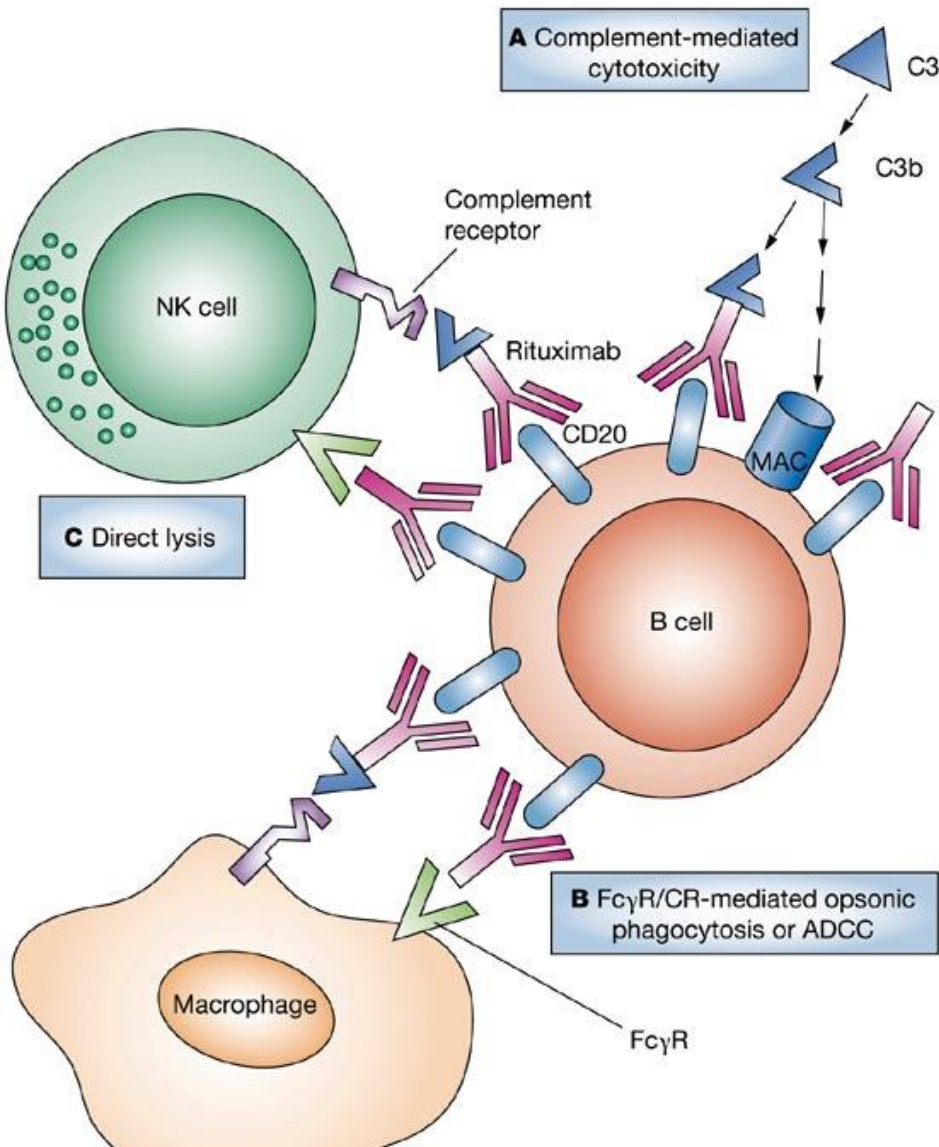
Monoclonale antilichamen (mABs)

FDA¹ goedgekeurde mAB's

- trastuzumab
- trastuzumab emtansine
- pertuzumab
- bevacizumab
- cetuximab
- panitumumab
- Ipilimumab
- Ramucirumab
- pembrolizumab
- nivolumab
- rituximab
- alemtuzumab
- ofatumumab
- gemtuzumab ozogamicin
- brentuximab vedotin
- ⁹⁰Y- labelled ibritumomab
- ¹³¹I-labelled tositumomab

Monoclonale antilichamen (mABs)

**Rituximab, een voorbeeld
CD 20 celoppervlak B-cel**





2. Immunotherapie bij kanker

- a) Inleiding
- b) Cytokines
- c) Monoklonale antilichamen
- d) Checkpoint remmers
- e) Vaccinatie



Checkpoint remmers

- **Voorbeelden**^{1,2}

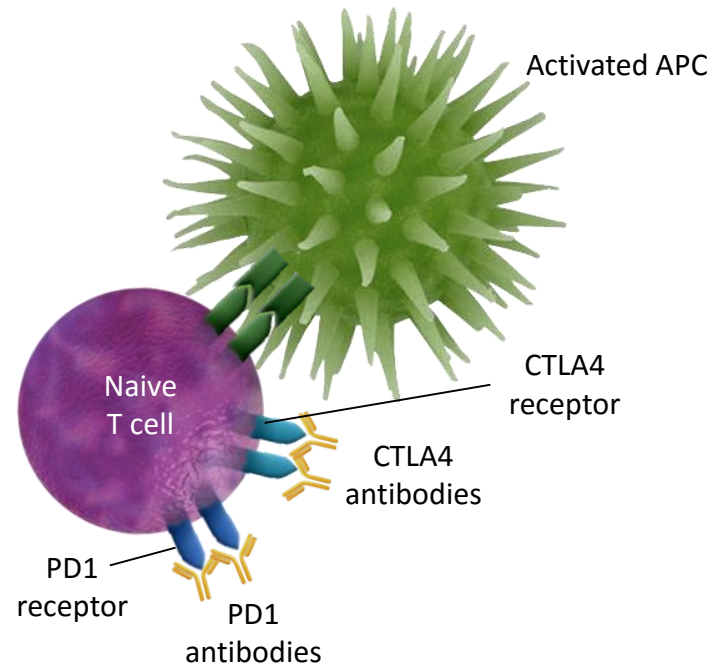
Ipilimumab, Pembrolizumab,
Nivolumab, Avelumab ...

- **Werkingsmechanisme**^{1,2}

Antilichaam dat immuun-
checkpoints blokkeert waardoor
T-cel actief blijft

- **Effectiviteit**³⁻⁶

Aanhoudende overall survival
Geen significant effect op de
progressie vrije overleving

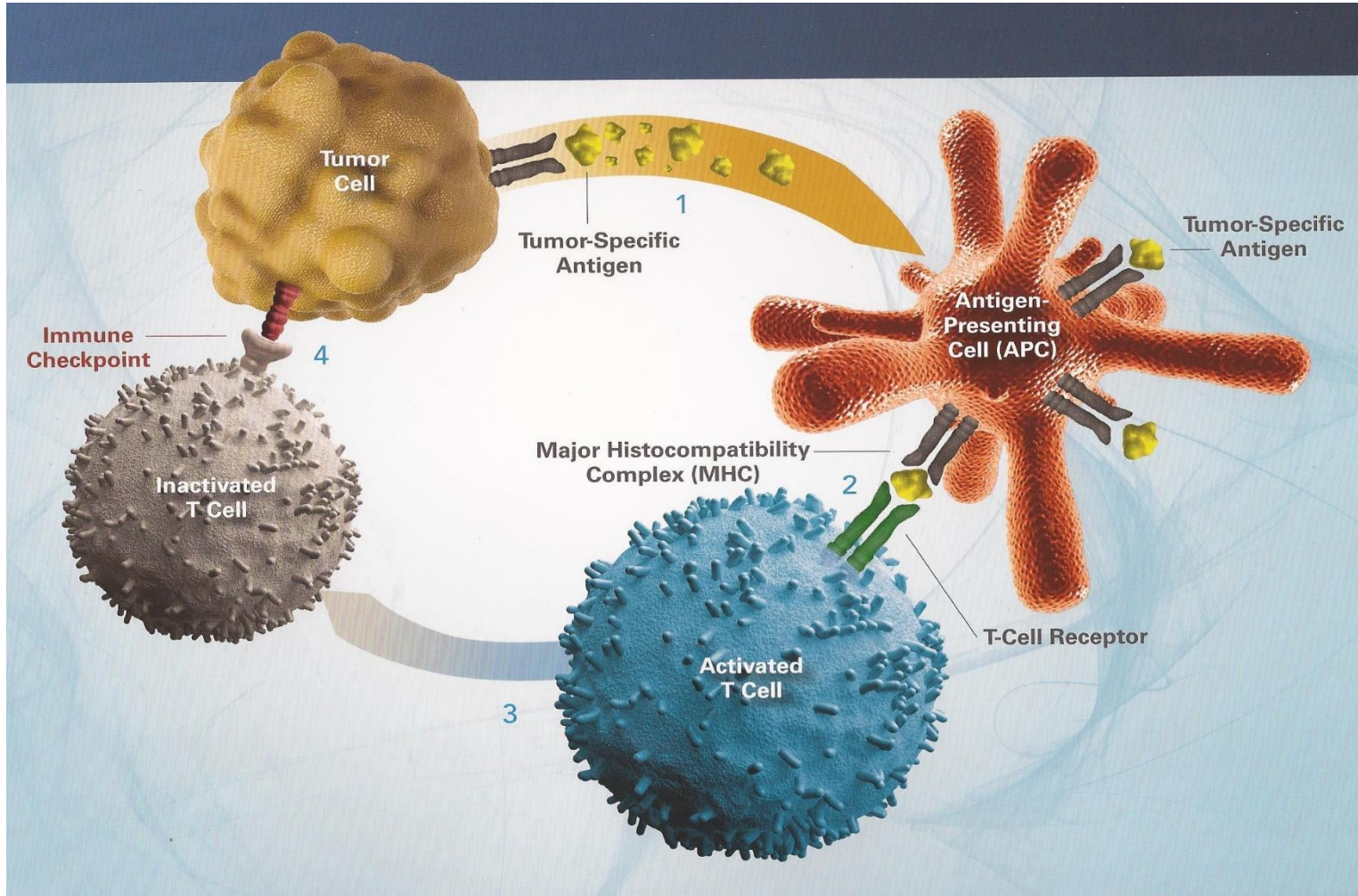


Adapted with permission from Sharma P, Allison JP, et al.²

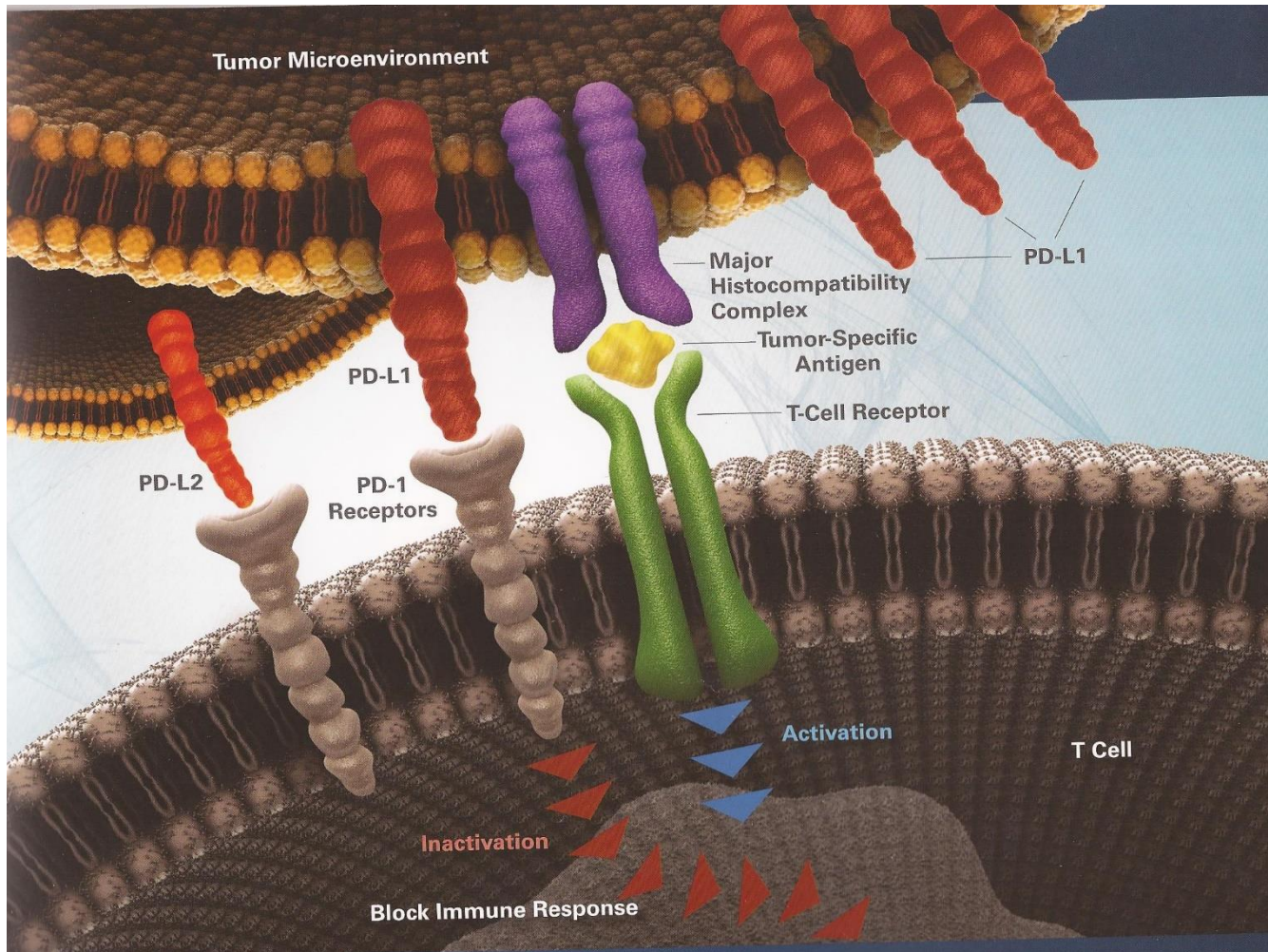
CTLA-4, cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4; PD1, programmed cell death protein 1

1. Pardoll D. *Nat Rev Cancer*. 2012;12(4):252-264.
2. Sharma P, Allison JP, et al. *Nat Rev Cancer*. 2011;11(11):805-812.
3. Hodi FS, Urba WJ, et al. *N Engl J Med*. 2010;363(8):711-723.
4. Robert C, Wolchok JD, et al. *N Engl J Med*. 2011;364(26):2517-2526.
5. Brahmer JR, Wigginton JM, et al. *N Engl J Med*. 2012;366(26): 2455-2465.
6. Topalian SL, Sznol M, et al. *N Engl J Med*. 2012;366(26): 2443-2454.

Checkpoint remmers

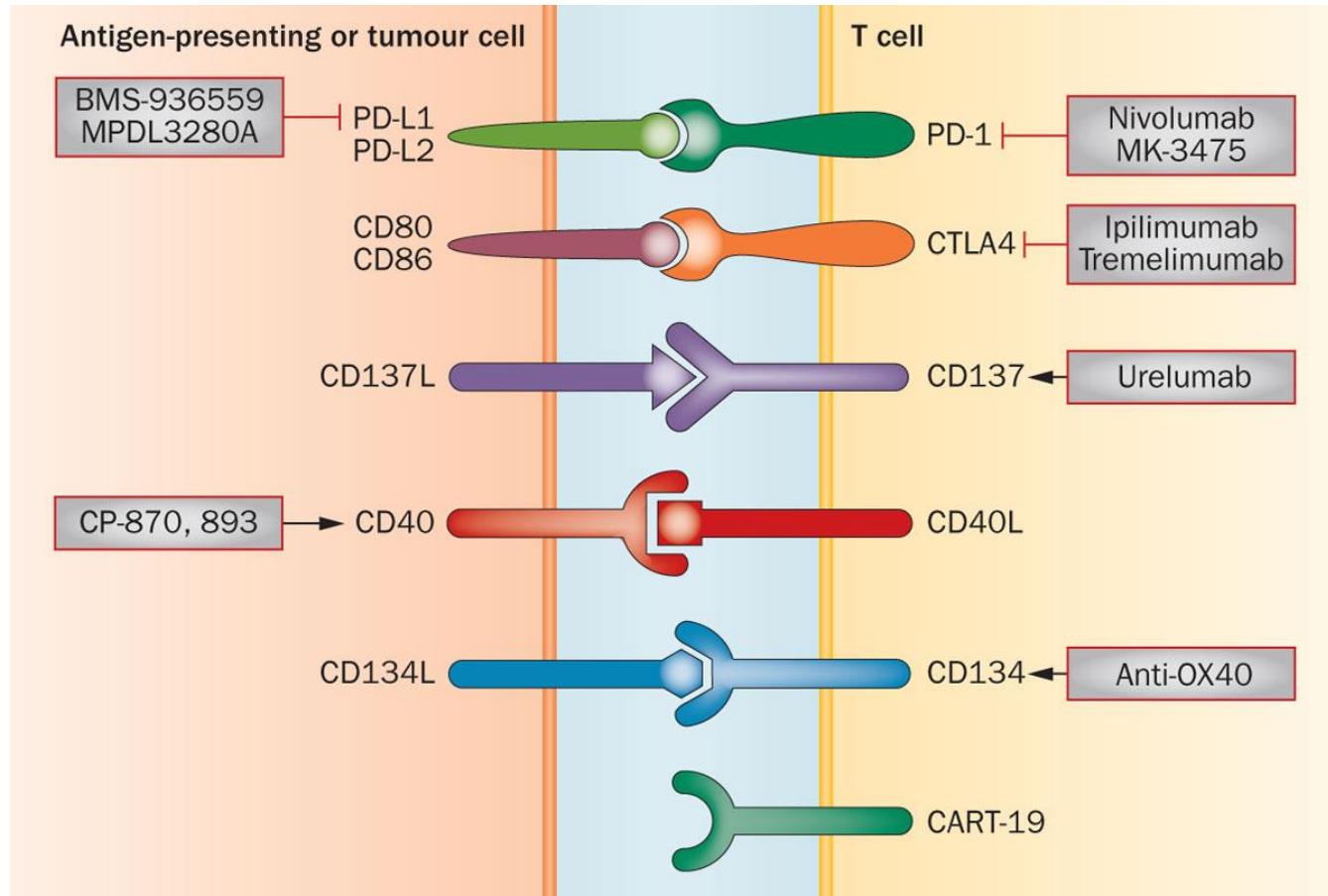


Checkpoint remmers



Checkpoint remmers

Doelen voor immuunregulerende antikanker behandelingen





2. Immunotherapie bij kanker

- a) Inleiding
- b) Cytokines
- c) Monoklonale antilichamen
- d) Checkpoint remmers
- e) Vaccinatie



Vaccinatie

Therapeutische anti-kanker vaccinatie

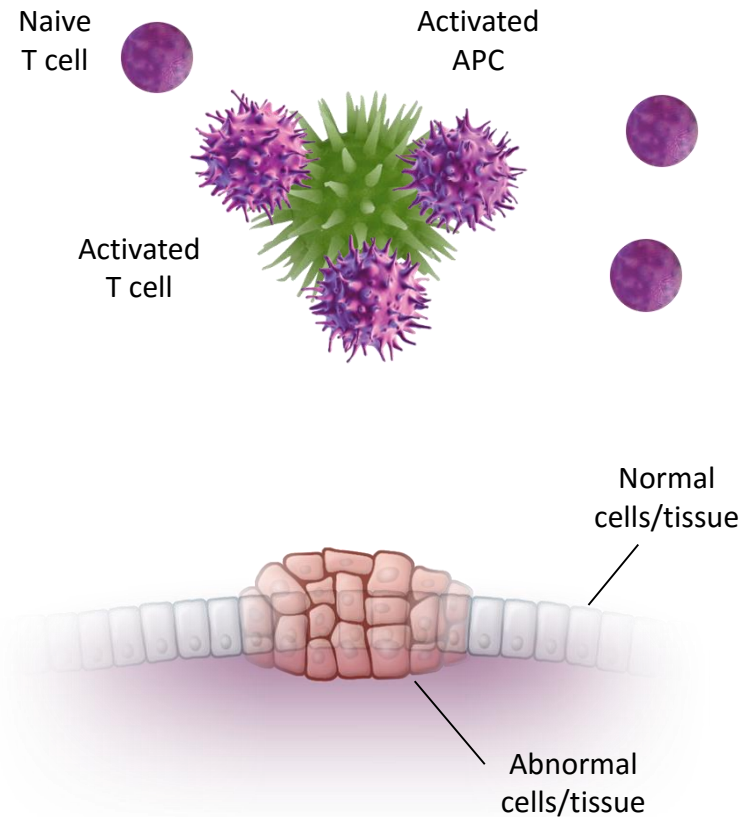
- **Werkingsmechanisme**^{1,2}

Activatie van T cellen om kanker cellen te herkennen en te vernietigen

- **Voorbeelden**^{1,2}

- **Effectiviteit**^{2,3}

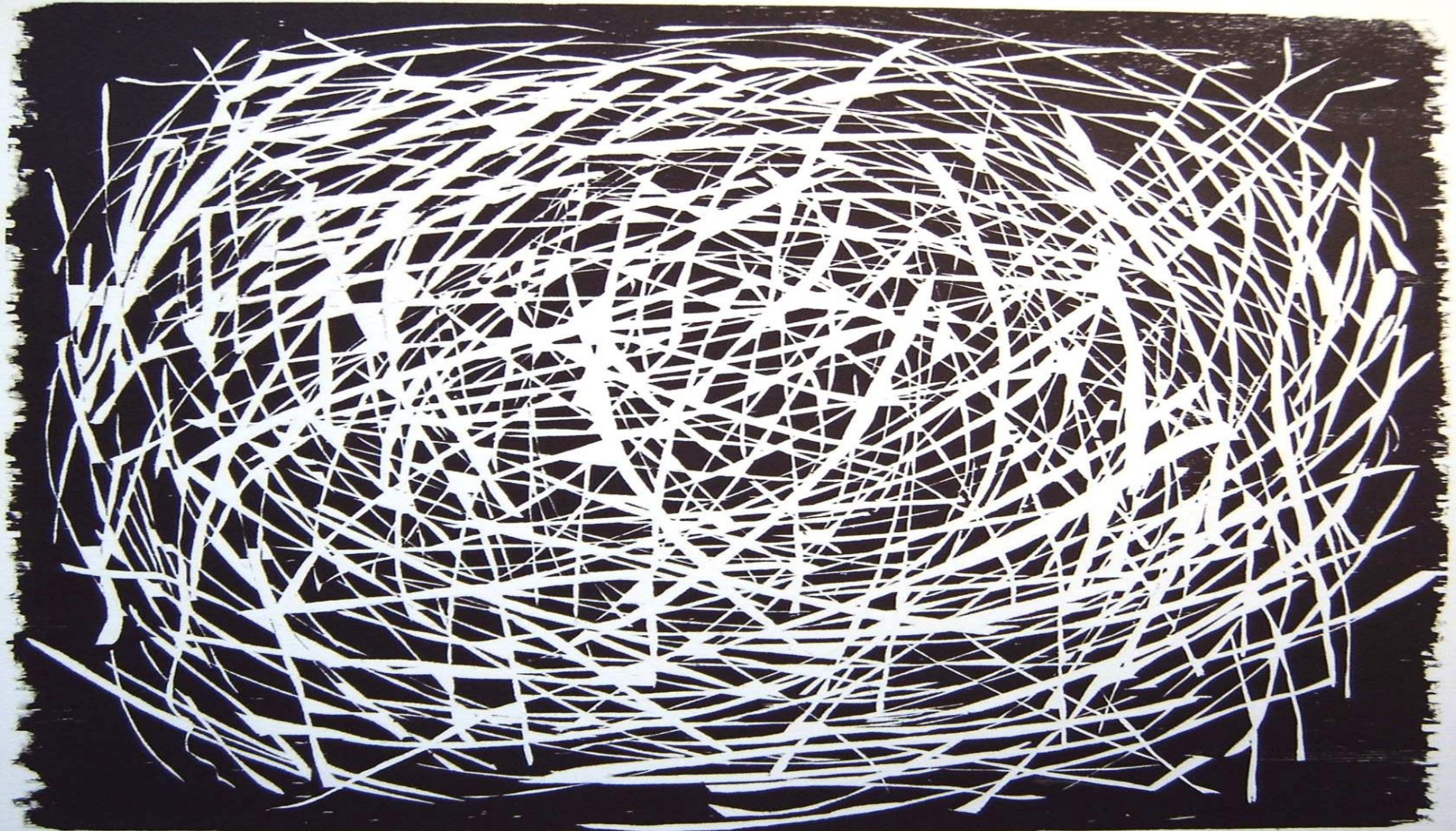
Aanhoudende overall survival in verschillende gemetastaseerde ziekten, zonder effect op de progressie vrije overleving



1. Drake CG. *Nat Rev Immunol*. 2010;10(8):580-593.
2. Kantoff PW, Schellhammer PF, et al. *N Engl J Med*. 2010;363(5):411-422.
3. Kantoff PW, Godfrey WR, et al. *J Clin Oncol*. 2010;28(7):1099-1105.

Vaccinatie

Preventieve vs Therapeutische Vaccins





3. Immunotherapie concreet

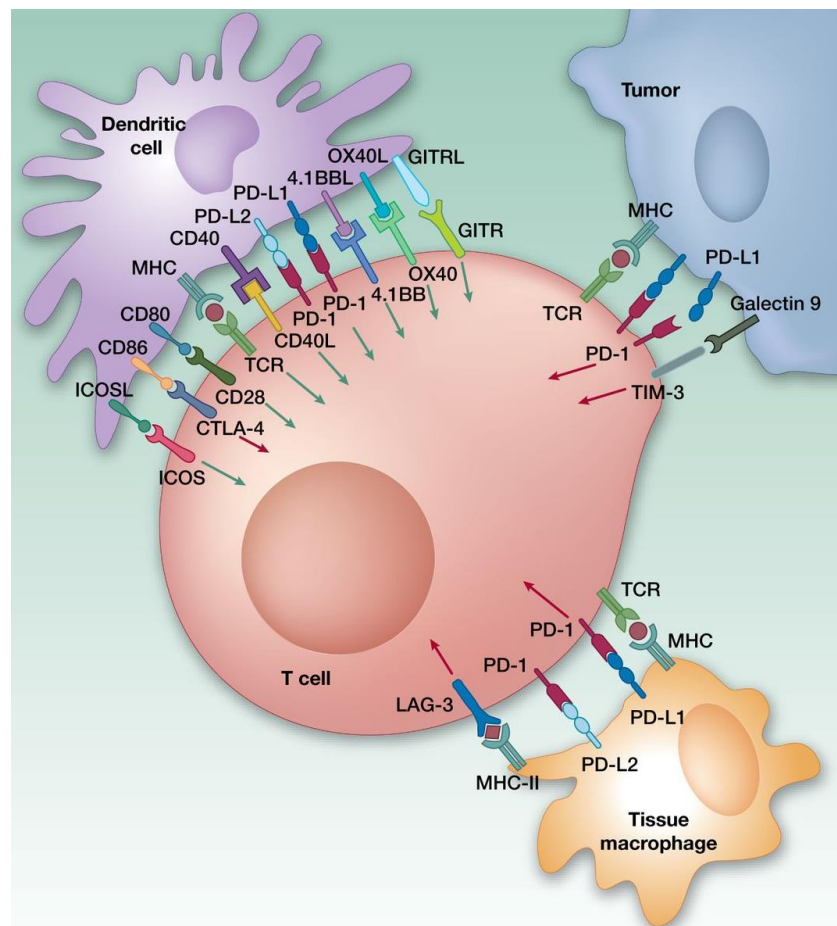
Nivolumab

- a) Wat is het?
- b) Hoe werkt het?
- c) Bijwerkingen
- d) Bijwerkingen management



Nivolumab / Wat is het?

- Checkpointemmer
- Anti PD1 mAB
- Sinds voorjaar 2015
- 12 (Long)centra in NL
- 20 % respondeert
- Geen goede biomarker





3. Immunotherapie concreet

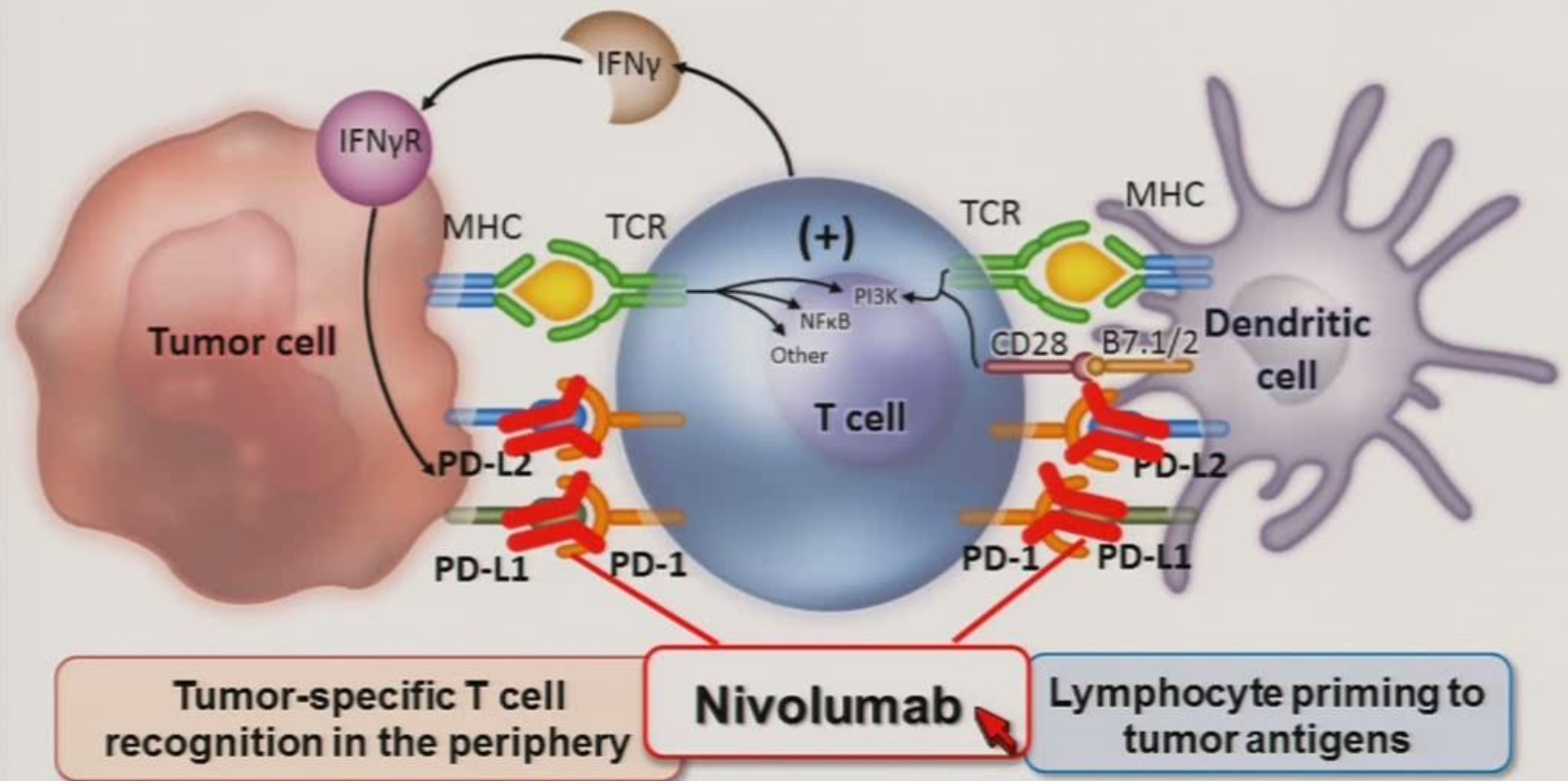
Nivolumab

- a) Wat is het?
- b) Hoe werkt het?
- c) Bijwerkingen
- d) Bijwerkingen management



Nivolumab / Hoe werkt het?

Role of the PD-1 pathway in suppressing anti-tumor immunity





3. Immunotherapie concreet

Nivolumab

- a) Wat is het?
- b) Hoe werkt het?
- c) Bijwerkingen
- d) Bijwerkingen management



Nivolumab / Bijwerkingen

Vaak

1. Vermoeidheid
2. Huidreacties, waaronder rode vlekjes, jeuk, galbulten, rode verkleuring en droge huid
3. Diarree
4. Misselijkheid
5. Buikpijn
6. Verminderde eetlust
7. Laag aantal rode bloedcellen
8. Koorts
9. Gewrichtspijn of stijfheid

Nivolumab / Bijwerkingen

Minder vaak

1. Ontsteking van de darm
2. Afwijkende uitkomsten van bloedonderzoek naar de werking van de lever
3. Verlies van kleur (pigment) van delen van de huid
4. Droge mond
5. Overgeven
6. Gewichtsverlies
7. Afwijkingen van de schildklier
8. Afwijkingen in de chemische samenstelling van het bloed
9. Een hoge concentratie van urinezuur in het bloed
10. Longontsteking (pneumonitis)
11. Hoesten
12. Duizeligheid



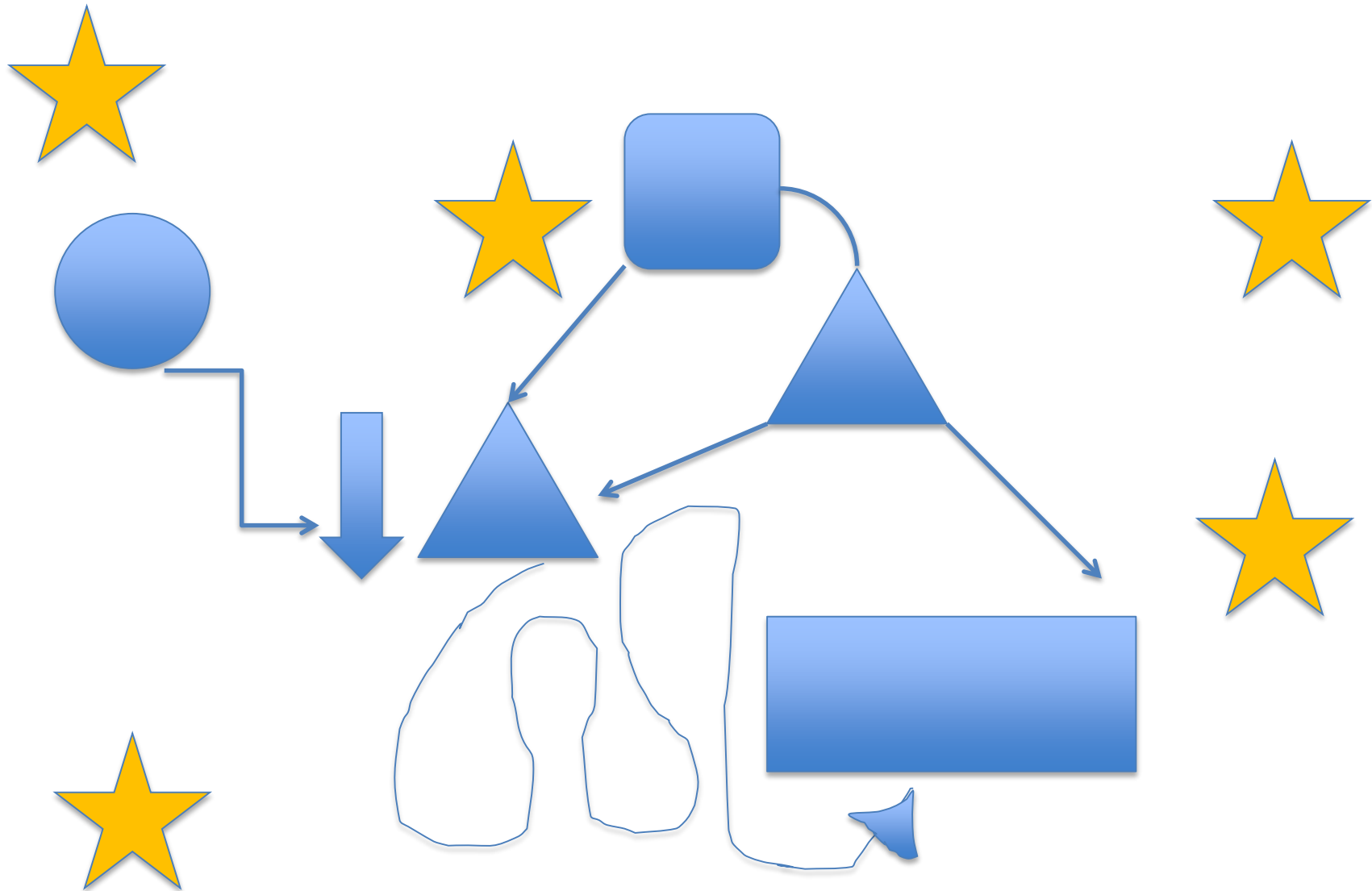
3. Immunotherapie concreet

Nivolumab

- a) Wat is het?
- b) Hoe werkt het?
- c) Bijwerkingen
- d) Bijwerkingen management



Nivolumab / Bijwerkingen management



Nivolumab / Bijwerkingen management

- Graderen volgens CTC criteria
- Oorzaak wel / niet gerelateerd aan nivolumab
- Graad 1 => symptomatische behandeling
- Graad 2-4 start steroiden en ...
- Uitstel of stop Nivolumab, indien herstart
- Steroiden minder dan 7,5 mg per dag



4. Samenvatting

1. Het immuunsysteem
2. Immunotherapie bij kanker
3. Immunotherapie concreet / Nivolumab





Vragen?

Verwarring is een signaal dat je op het punt staat iets nieuws te leren.





Met dank aan:

- Paul Monk
- Stichting Oncowijs
- MedTalks
- UMCG Longenoncologie

