



Immuuntherapie in de GE-oncologie, wat is het en waar loop je tegenaan?



UMC Utrecht

Nadia Haj Mohammad, internist-oncoloog
September 2025

oncomid
oncologie midden-nederland

Inhoud

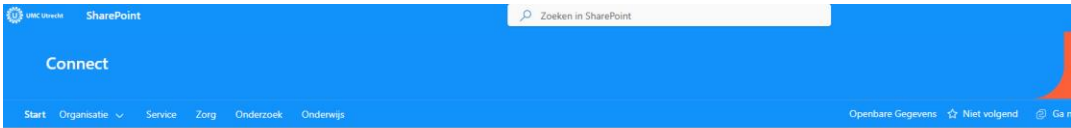
- Wat is immuuntherapie?
 - Soorten
- Voor wie werkt het?
 - Orgaan en biomarker
 - Contra-indicaties
 - Gerandomiseerde studies en dagelijkse praktijk
- Hoe meet je of immuuntherapie werkt?
 - Mediane PFS en OS? Tail of the curve?



Bij steeds meer soorten kanker inzetbaar

Langer leven met immuuntherapie: 'Patiënt was vroeger kansloos'

Kankerpatiënt krijgt steeds vaker immuuntherapie: hoe werkt het en kan het kanker genezen?



Wondere wereld van immuuntherapie

1 minuten leestijd

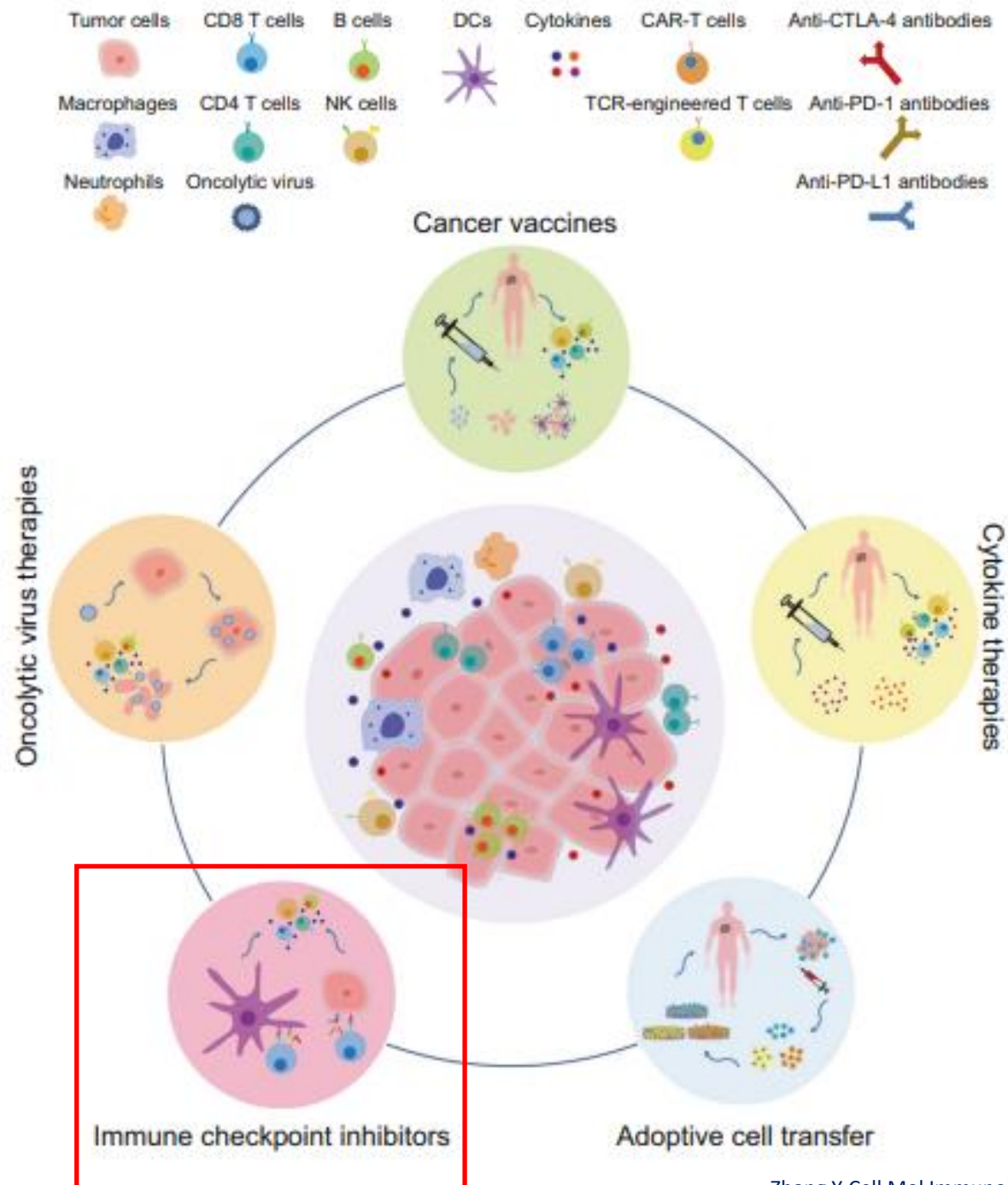
19-07-2024

Waarom werkt dezelfde immuuntherapie bij dezelfde patiënt het ene moment niet of kort? En het andere moment goed en voor altijd? En hoe kunnen we meer tumorsoorten behandelen met immuuntherapie? Dat zijn vragen waar Karijn Suijkerbuijk zich als hoogleraar immuuntherapie van solide tumoren op richt. Haar oproep: stel niet de kanker, maar het immuunsysteem centraal.

Vrijdag 19 april hield Karijn haar oratie als hoogleraar. Ze nam haar publiek mee naar de wondere wereld van de immuuntherapie. "Ik ben gefascineerd geraakt door deze wereld, waarin we patiënten die in de 'oude wereld' een slechte prognose hadden, kunnen genezen van uitgezaaide kanker," vertelt Karijn. "Maar het is ook een wereld waarin we vanuit een ander perspectief moeten leren kijken: niet dat van de kanker, maar dat van het immuunsysteem."



Karijn Suijkerbuijk



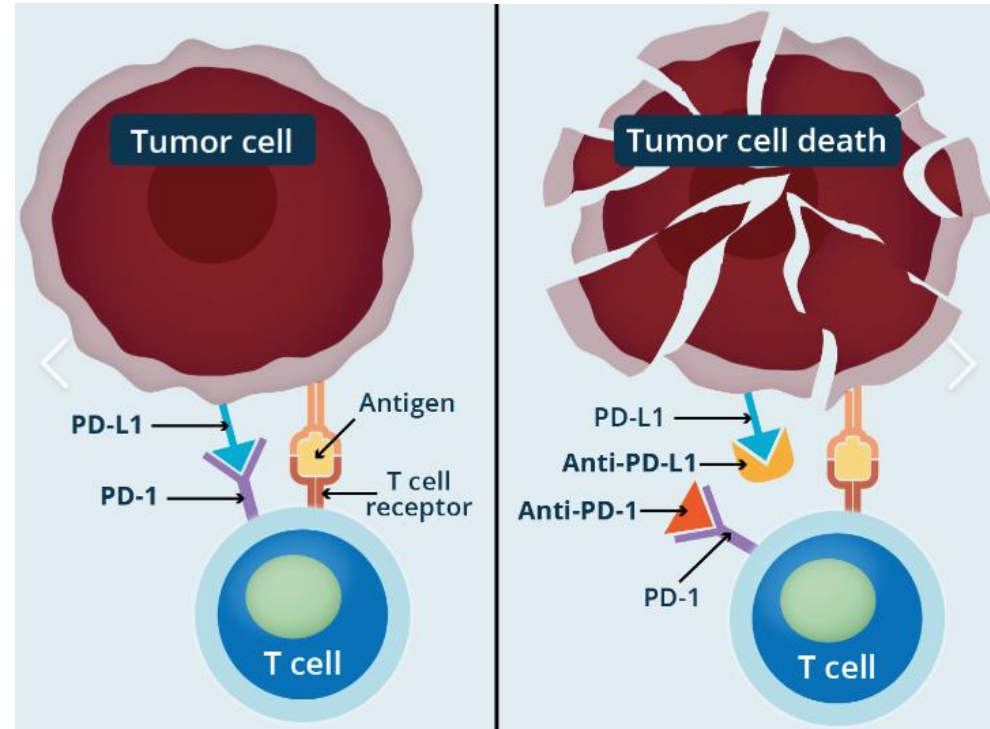
Checkmate studies:
Nivolumab

Keynote studies:
Pembrolizumab

Hoe werken checkpoint remmers?



Rem eraf--> afweer
staat harder aan



Antenne PD: **P**rogrammed **D**eath

Voor wie werkt het/is het beschikbaar?

- Tumortype
- Moleculaire marker: CPS/TPS/MSI
- Overige ziekten
- Conditie

Voor welke indicaties binnen GE beschikbaar?



**Irresectabel
gemetastaseerd
Slokdarm- en
maagcarcinoom**



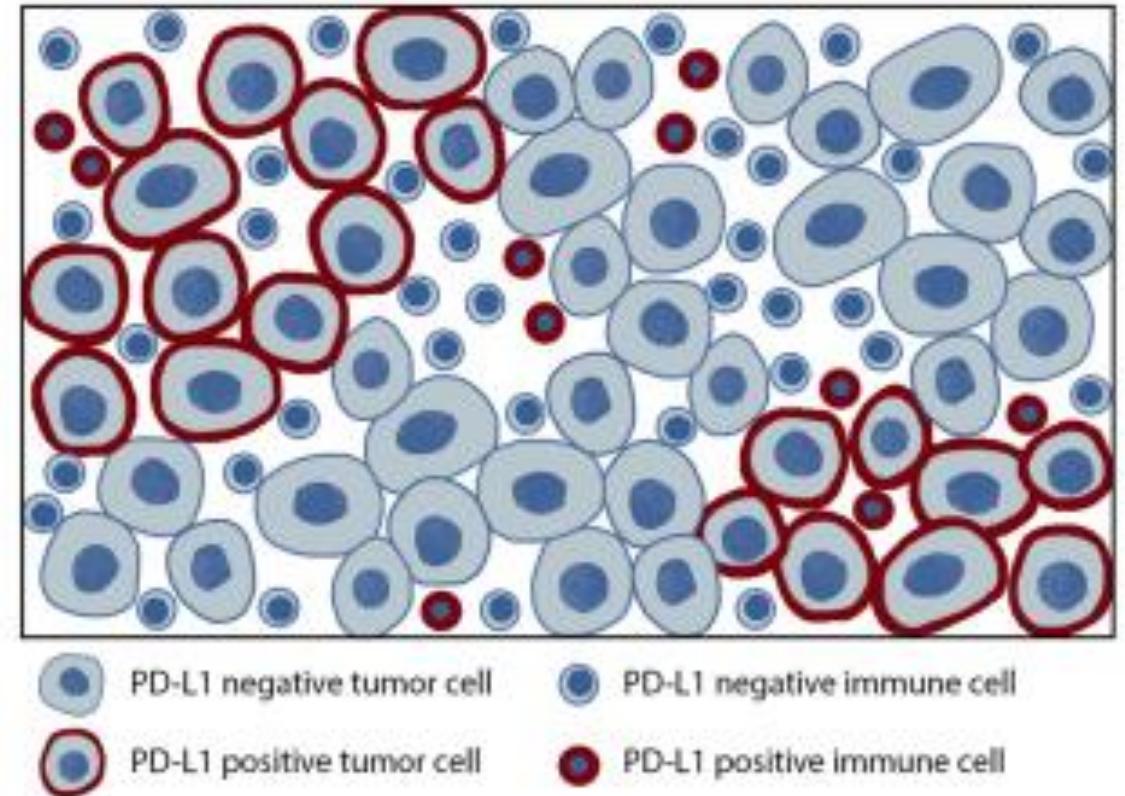
**Niet lokaal te
behandelen
Hepatocellulair
carcinoom**



**Irresectabel
gemetastaseerd
Coloncarcinoom
dMMR**

Biomarker

- Expressie van programmed cell death ligand 1 (PD-L1)
- Predictor voor effectiviteit checkpoint blokkade?
- Intratumorale heterogeniteit
- Assay/patholoog van invloed

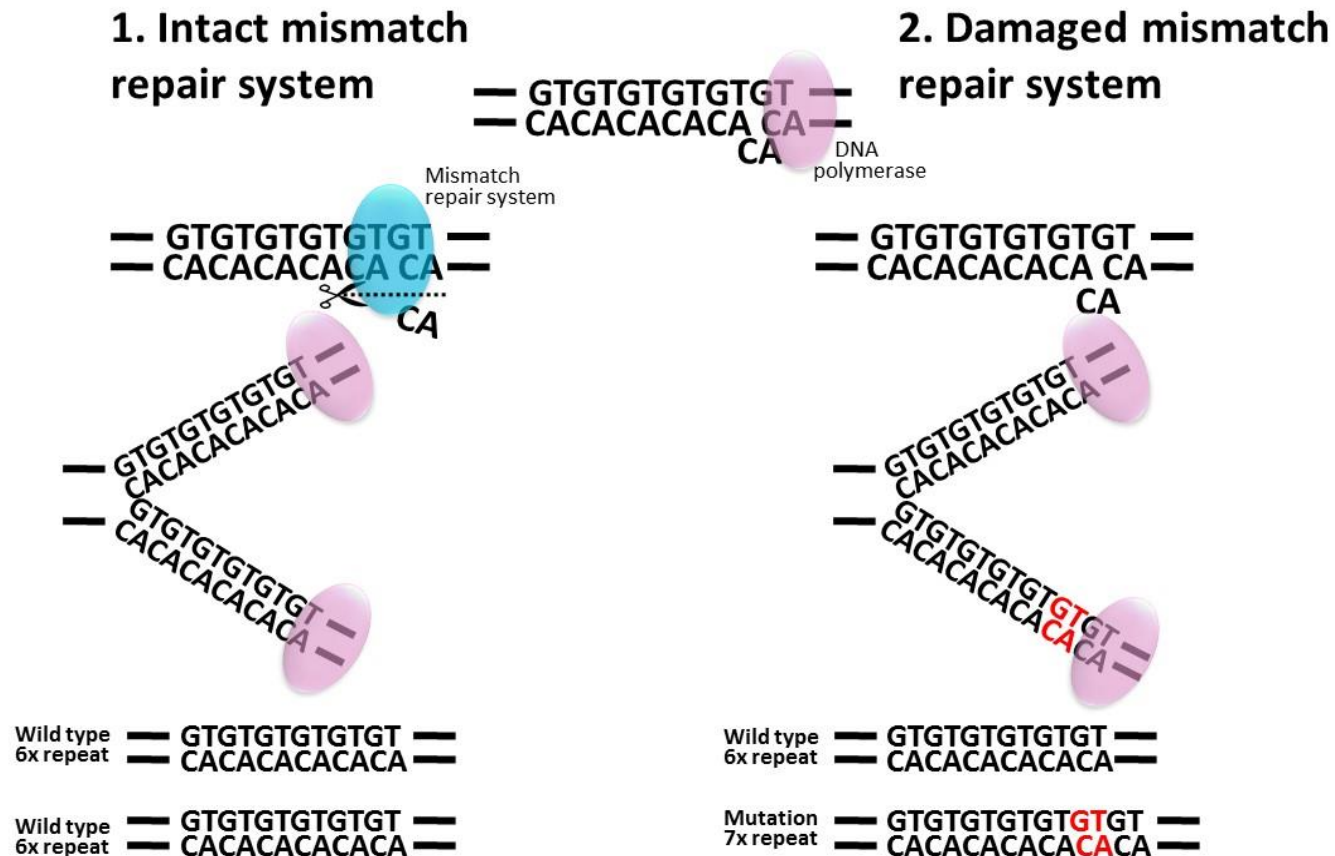


$$\text{TPS} = \frac{\text{No. PD-L1 positive tumor cells}}{\text{Total No. of viable tumor cells}} \times 100$$

$$\text{CPS} = \frac{\text{No. PD-L1 positive cells (tumor cells, lymphocytes, macrophages)}}{\text{Total No. of viable tumor cells}} \times 100$$

Mismatch repair eiwitten

Mutaties worden gerepareerd door mismatch repair system
Proficient of deficiënt mismatch repair systeem (pMMR of dMMR)



Irresectabel gemetastaseerd slokdarm- en maag carcinoom

Irresectabel/gemetastaseerd adeno
1e lijn CPS ≥ 5 : nivolumab + CAPOX

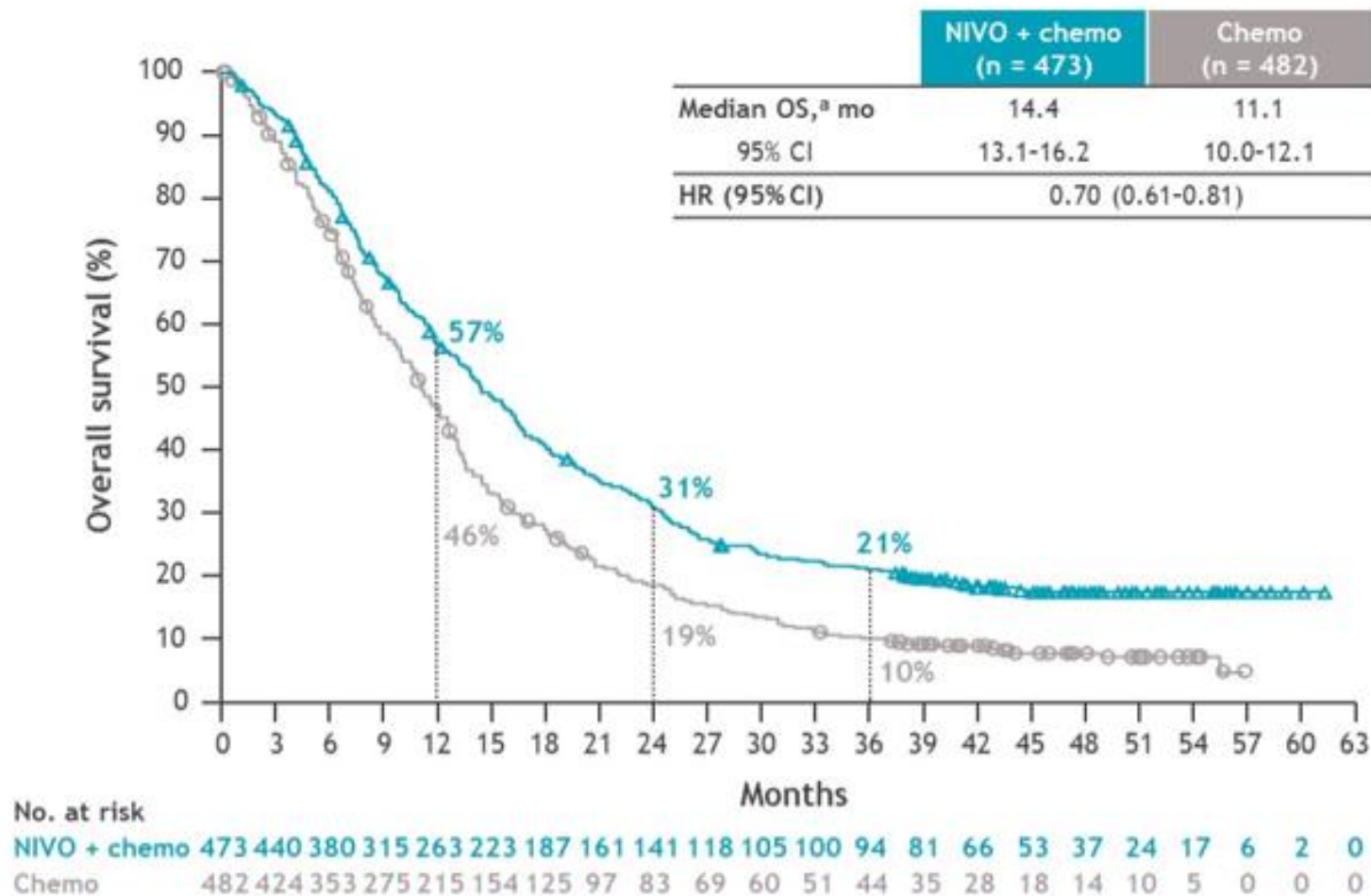
Irresectabel/gemetastaseerd plaveisel
1e lijn TPS ≥ 1 : nivolumab + CAPOX

Irresectabel/gemetastaseerd oesophagus
1e lijn CPS ≥ 10 : pembrolizumab + CAPOX



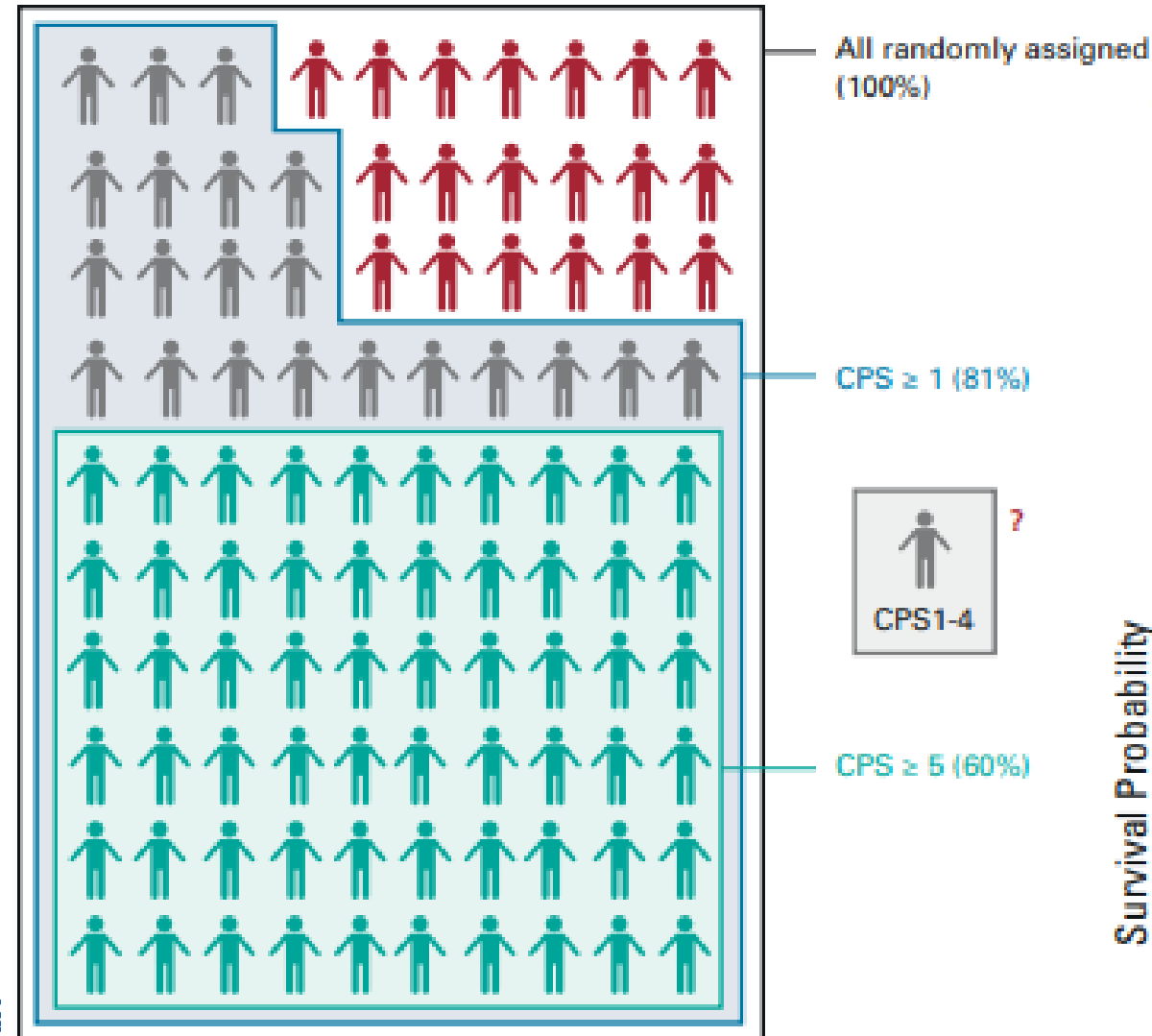
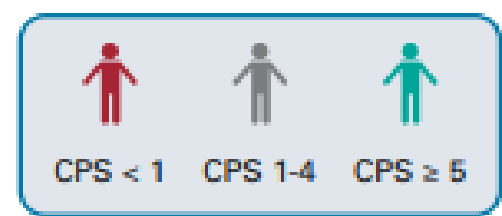
Checkmate 649

PD-L1 CPS ≥ 5



CheckMate-649

Nivolumab plus chemotherapy v chemotherapy
for first-line treatment of advanced gastroesophageal adenocarcinoma

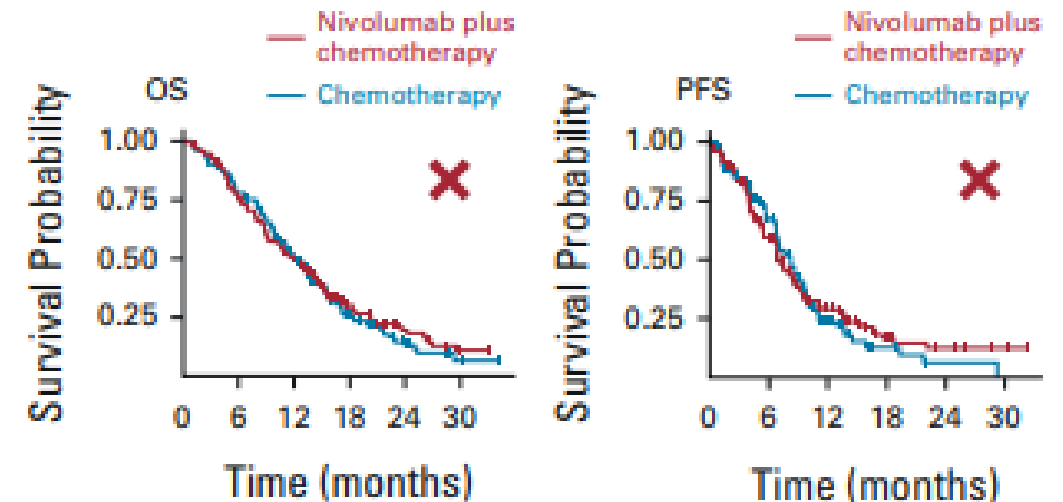


CheckMate-649 end points

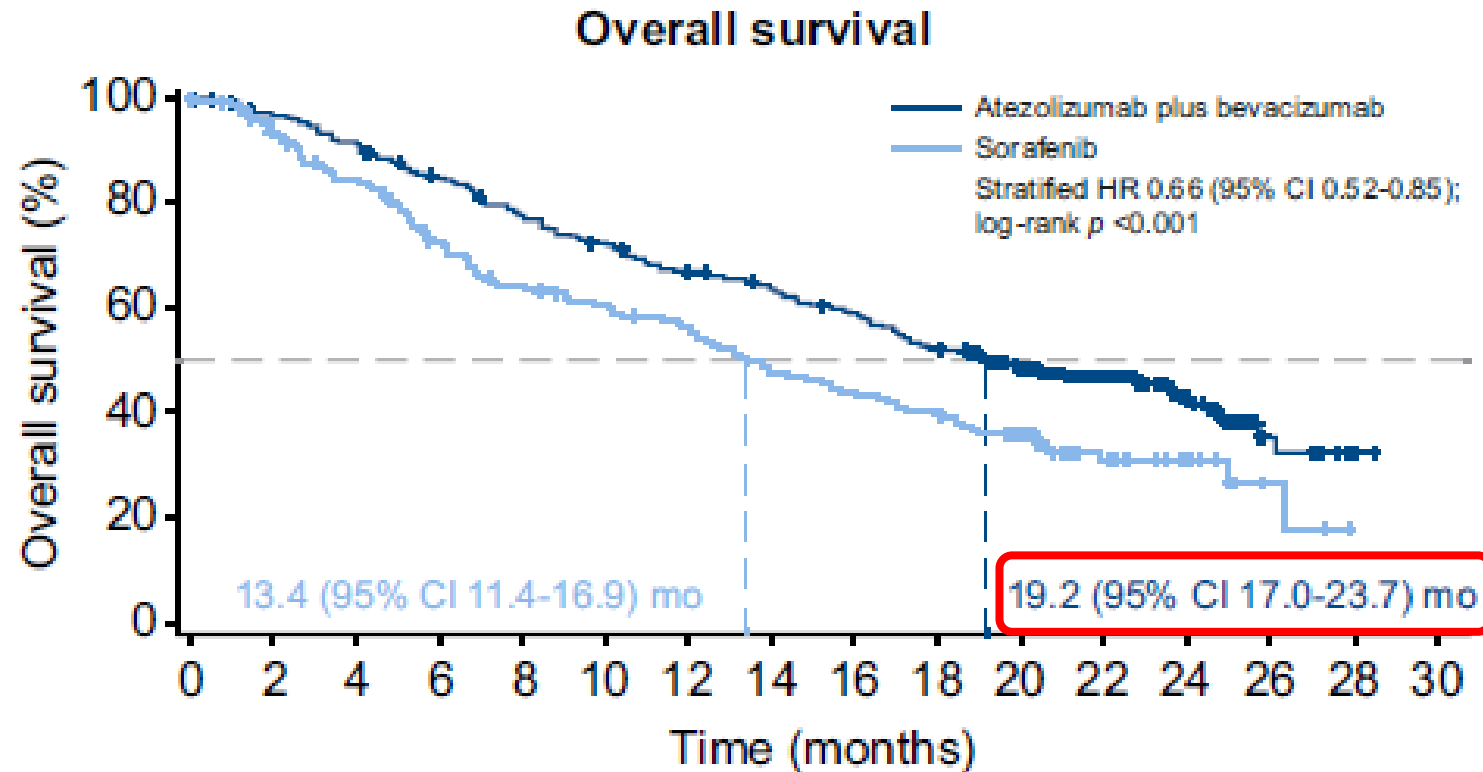
- OS and PFS benefit of nivolumab plus chemotherapy shown in
- ✓ All randomly assigned
- ✓ CPS ≥ 1
- ✓ CPS ≥ 5

However, it is unclear if the benefit seen in the all randomly assigned and CPS ≥ 1 population was driven by the CPS ≥ 5 population

KMSubtraction-derived KM plots for CPS 1-4



Hepatocellulair carcinoom



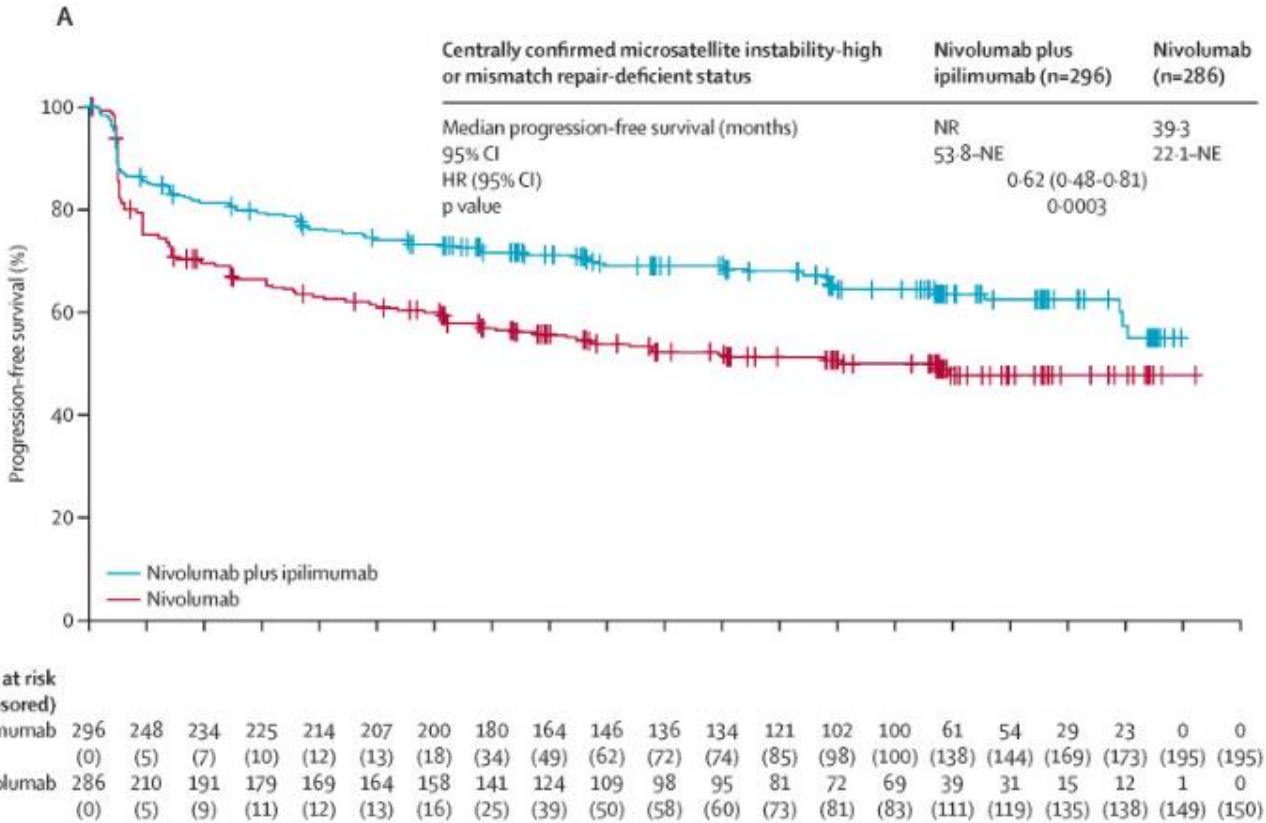
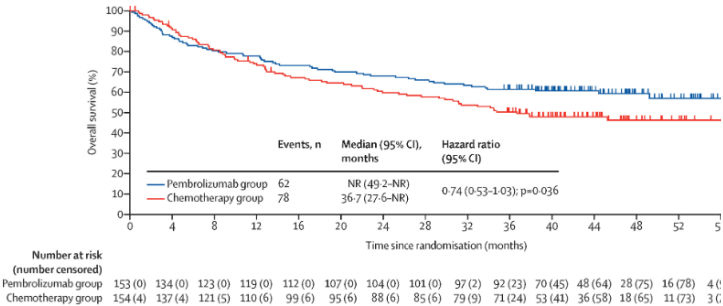
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

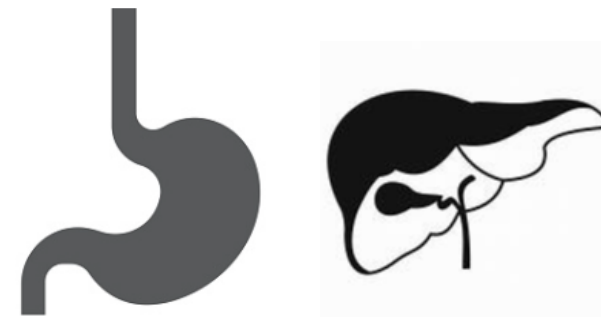
Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma

Richard S. Finn, M.D., Shukui Qin, M.D., Masafumi Ikeda, M.D., Peter R. Galle, M.D., Michel Ducreux, M.D., Tae-You Kim, M.D., Masatoshi Kudo, M.D., Valeriy Breder, M.D., Philippe Merle, M.D., Ahmed O. Kaseb, M.D., Daneng Li, M.D., Wendy Verret, Ph.D., Derek-Zhen Xu, M.D., Sairy Hernandez, Ph.D., Juan Liu, Ph.D., Chen Huang, M.D., Sohail Mulla, Ph.D., Yulei Wang, Ph.D., Ho Yeong Lim, M.D., Andrew X. Zhu, M.D., Ph.D., and Ann-Lii Cheng, M.D.,
for the IMbrave150 Investigators*

Coloncarcinoom MSI



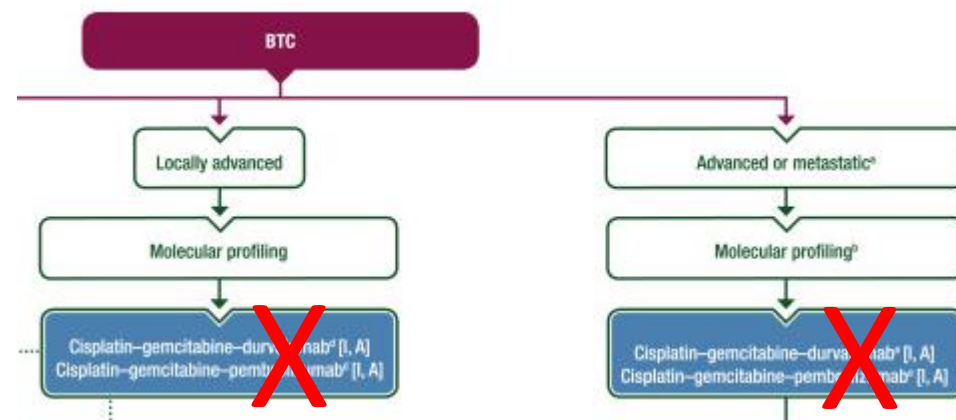
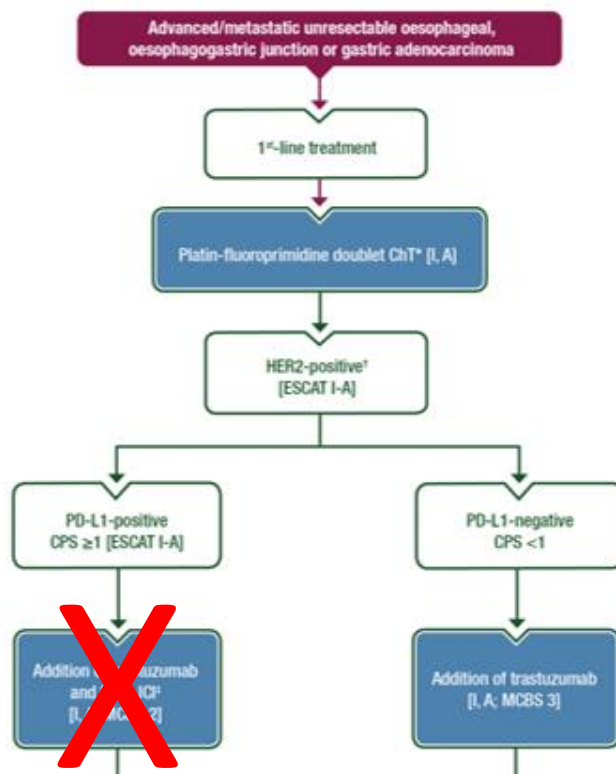
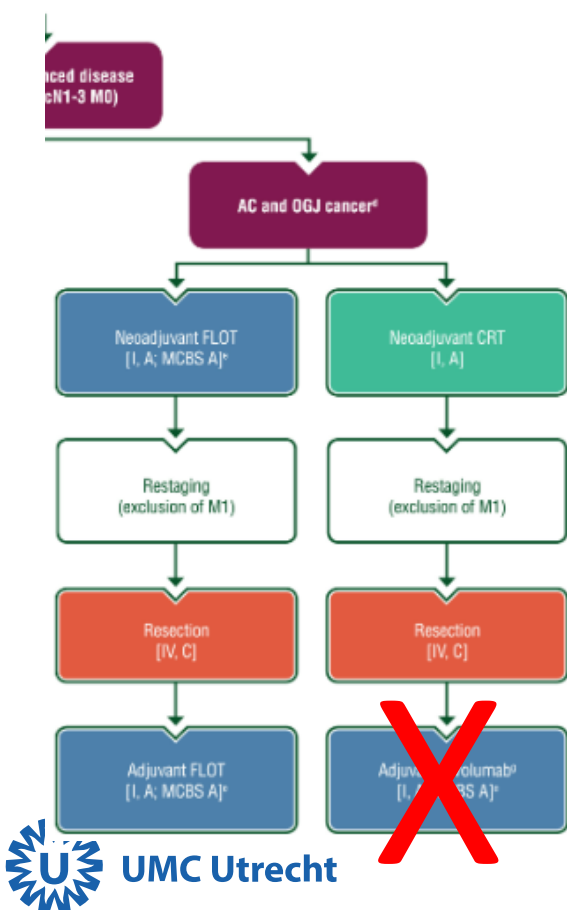
Geen indicatie afwijkend tov Europa



Adjuvant nivolumab na CROSS bij tumorrest

HER2 pos en CPS ≥ 1 : CAPOX-trastuzumab (+ pembrolizumab)

1^e lijns gemetastaseerd GEMCIS + (durvalumab/pembrolizumab)



Overige ziekten: auto-immuunziekten

nature reviews rheumatology

[Explore content](#) ▾ [About the journal](#) ▾ [Publish with us](#) ▾

[nature](#) > [nature reviews rheumatology](#) > [review articles](#) > article

Review Article | Published: 05 October 2022

Immune-checkpoint inhibitor use in patients with cancer and pre-existing autoimmune diseases

[Alice Tison](#), [Soizic Garaud](#), [Laurent Chiche](#), [Divi Cornec](#) & [Marie Kostine](#) 

[Nature Reviews Rheumatology](#) **18**, 641–656 (2022) | [Cite this article](#)

6806 Accesses | **62** Citations | **33** Altmetric | [Metrics](#)

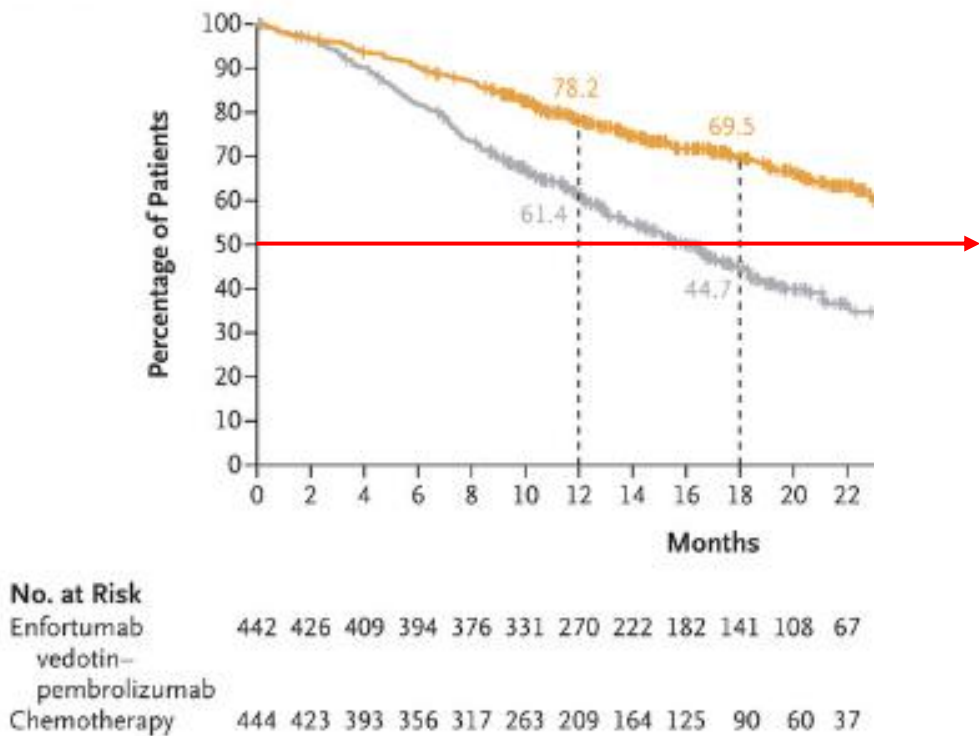
- Gerandomiseerde studies exclusie onderliggende auto-immuunziekten
- Retrospectieve studies: acceptabel risico met kans op flare-up 75%
- Hoe om te gaan met immunosuppressiva?
 - Balans onderliggende ziekte en goede tumor respons

Conditie

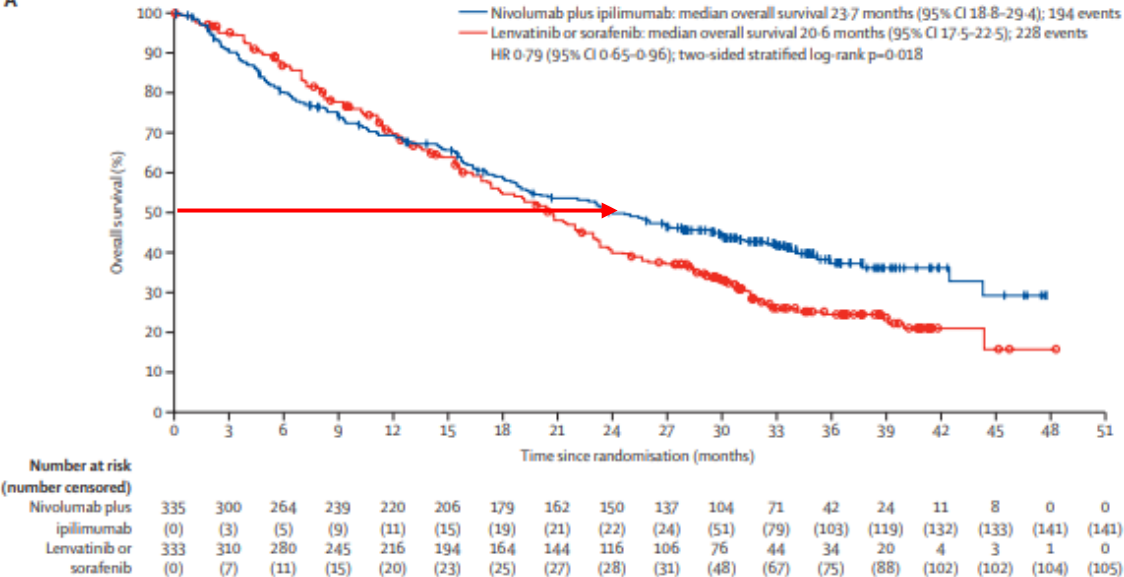


Effectiviteit bepalen

A Overall Survival



A

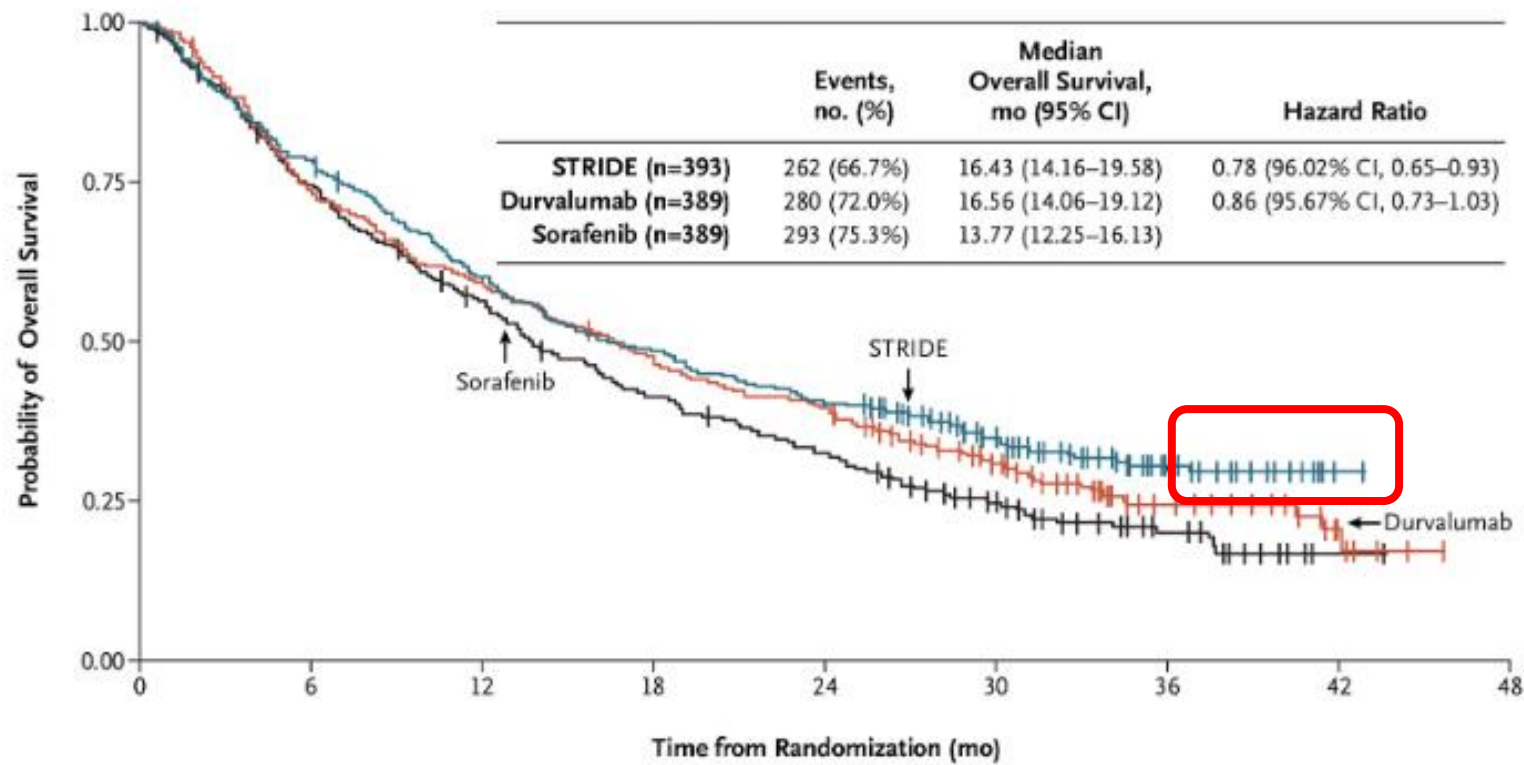


PASKWIL-criteria 2023: palliatieve behandeling

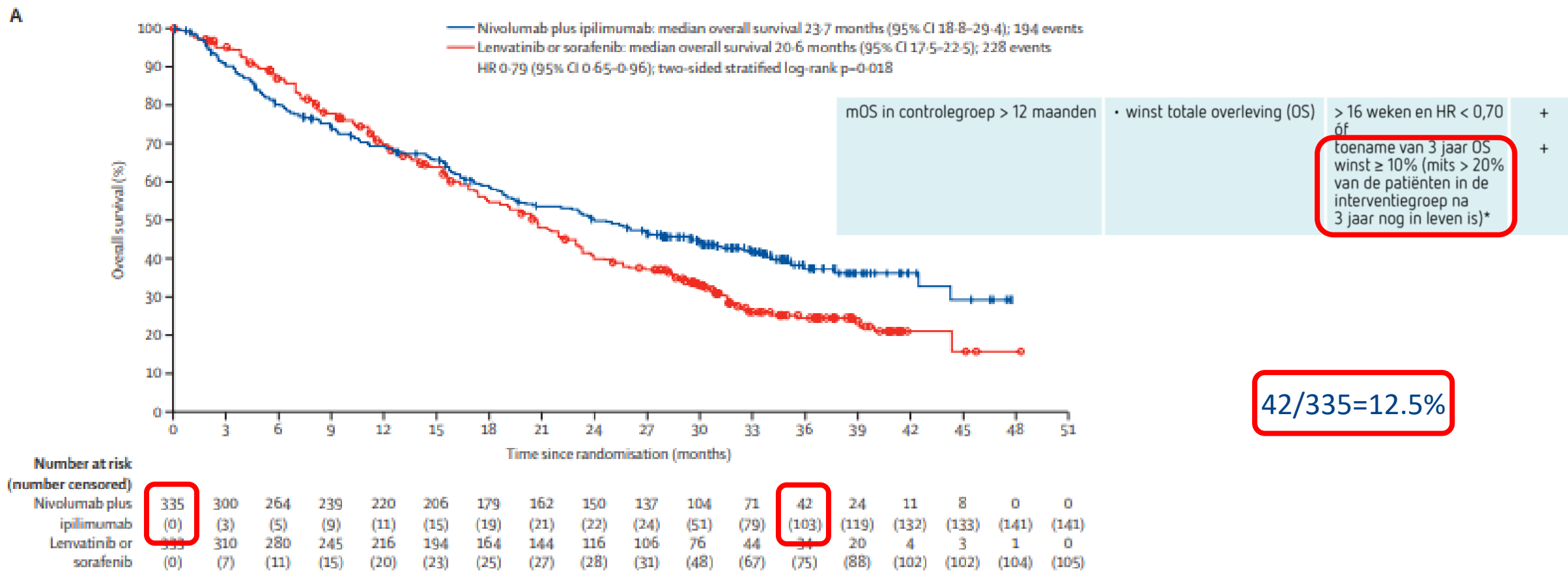
Palliatief, effectiviteit

mOS in controlegroep $\leq$ 12 maanden	• winst totale overleving (OS)	> 12 weken en HR < 0,70 óf	+
		toename van 2 jaar OS winst $\geq$ 10% (mits > 20% van de patiënten in de interventiegroep na 2 jaar nog in leven is)*	+
mOS in controlegroep > 12 maanden	• winst totale overleving (OS)	> 16 weken en HR < 0,70 óf	+
		toename van 3 jaar OS winst $\geq$ 10% (mits > 20% van de patiënten in de interventiegroep na 3 jaar nog in leven is)*	+
	• winst progressievrije overleving (PFS)	> 16 weken en HR < 0,70	+

Tail of the curve/plateau



Tail of the curve/plateau



42/335=12.5%

CASUS

**79 jarige man
naar de lymfeklieren uitgezaaid slokdarmcarcinoom**

Wat wil je weten?

CASUS

Wensen

Gemotiveerd voor palliatieve systeemtherapie
Grootste klacht: moeheid, forse passagestoornissen

Voorgeschiedenis

Auto- immuunziekten: geen
Hypertensie waarvoor 1 antihypertensivum

CASUS

Conditie

Wandelt elke dag 45 minuten
ADL zelfstandig geen hulp

→ Informatie huisarts opvragen,
Geriatr ICC

Moleculaire markers

CPS ≥ 5

MSS

HER2 neg, primaire en metastase

Uitgebreidheid metastasen

Enkele lymfklier metastasen
onder het diafragma en > 3
longnodi

CASUS

Eerst radiotherapie met als doel verbeteren passagestoornissen

Daarna opnieuw bespreken CAPOX-NIVOLUMAB

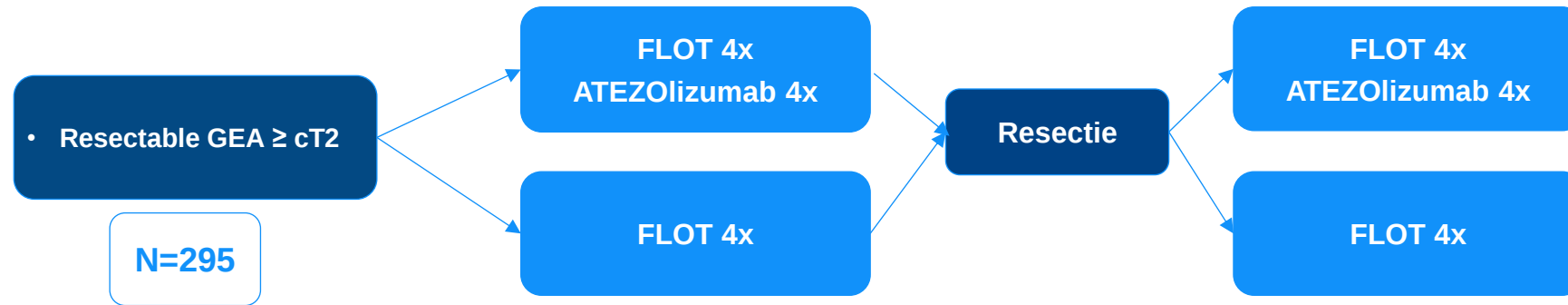
Toekomst selectie

Immune checkpoint inhibitors in operable GEA

International clinical trials



Toekomst: Fase 2 studie AIO-DANTE

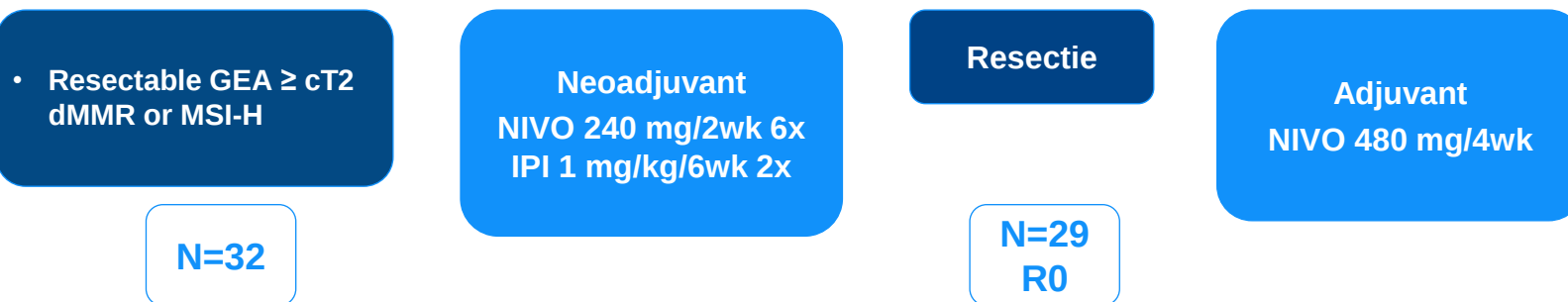


Path. regression by PD-L1 expression and MSI status for arms A vs B.

Path. reg. for arms A vs B	Local assessment		Central assessment*	
	TRG1a	TRG1a/b	TRG1a	TRG1a/b
All pts (n=295)	24% vs 15%	48% vs 39%	25% vs 24%	49% vs 44%
PD-L1 CPS ≥1 (n=146)	26% vs 16%	53% vs 49%	27% vs 25%	54% vs 50%
PD-L1 CPS ≥5 (n=67)	30% vs 24%	58% vs 47%	36% vs 27%	55% vs 50%
PD-L1 CPS ≥10 (n=45)	38% vs 14%	71% vs 38%	46% vs 24%	71% vs 52%
MSI high (n=25)	50% vs 27%	70% vs 47%	50% vs 27%	70% vs 47%

↑pCR bij ↑CPS

Fase 2 studie: NEONIPIGA zie ook NICHE



Pathological
complete
response
rate



TRG Mandard	
TRG 1: complete regression/fibrosis without tumor cells	17 (59)
TRG 2: fibrosis with scattered tumor cells	4 (14) ^a
TRG 3: fibrosis and tumor cells with a dominance of fibrosis	2 (7)
TRG 4: fibrosis and tumor cells with dominance of tumor cells	4 (14)
TRG 5: tumor without evidence of regression	2 (7)

Resectie wel nodig?

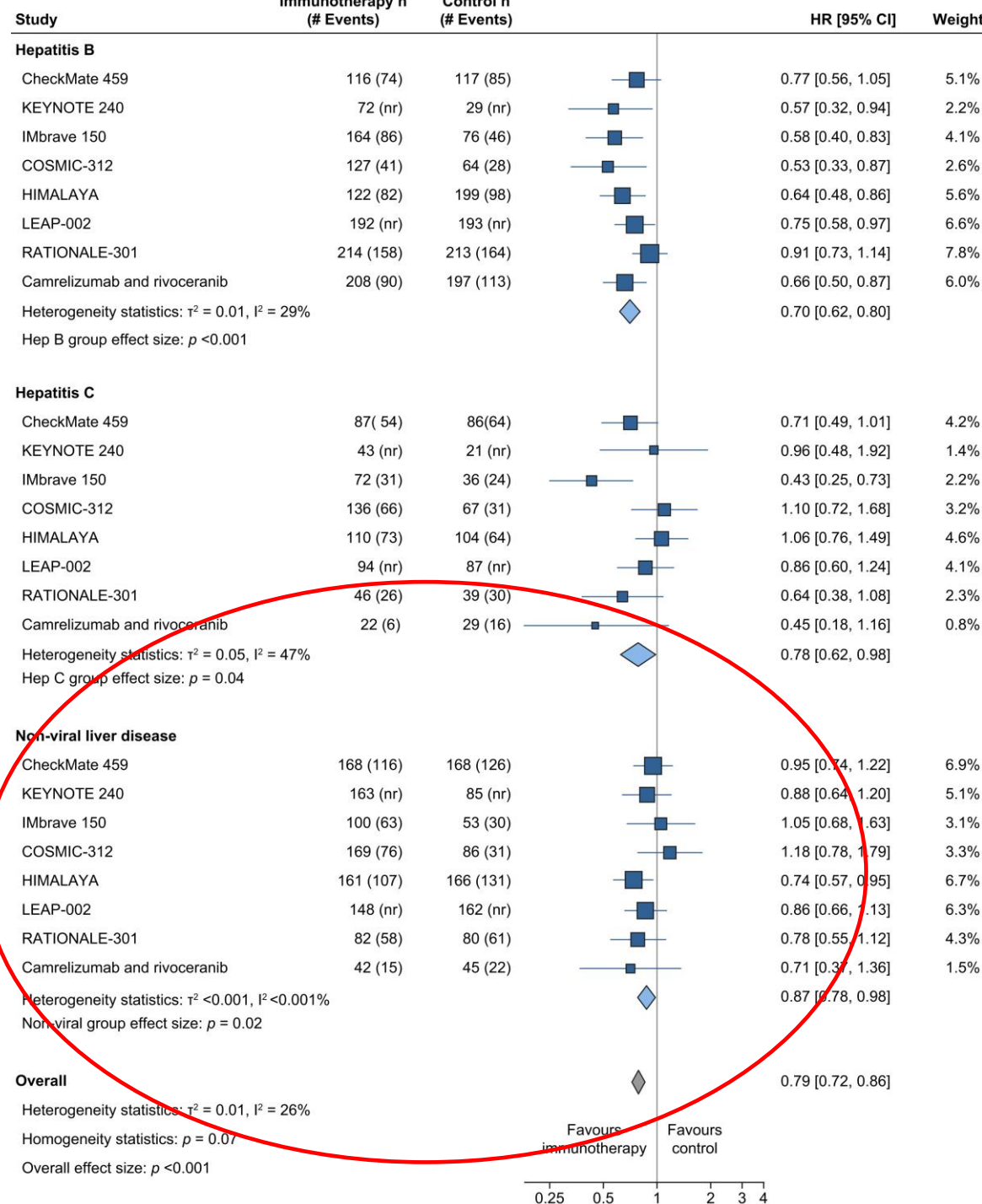
Hepatocellulair carcinoom

Onderliggende oorzaak cirrose
is niet predictief voor effect
van immuuntherapie

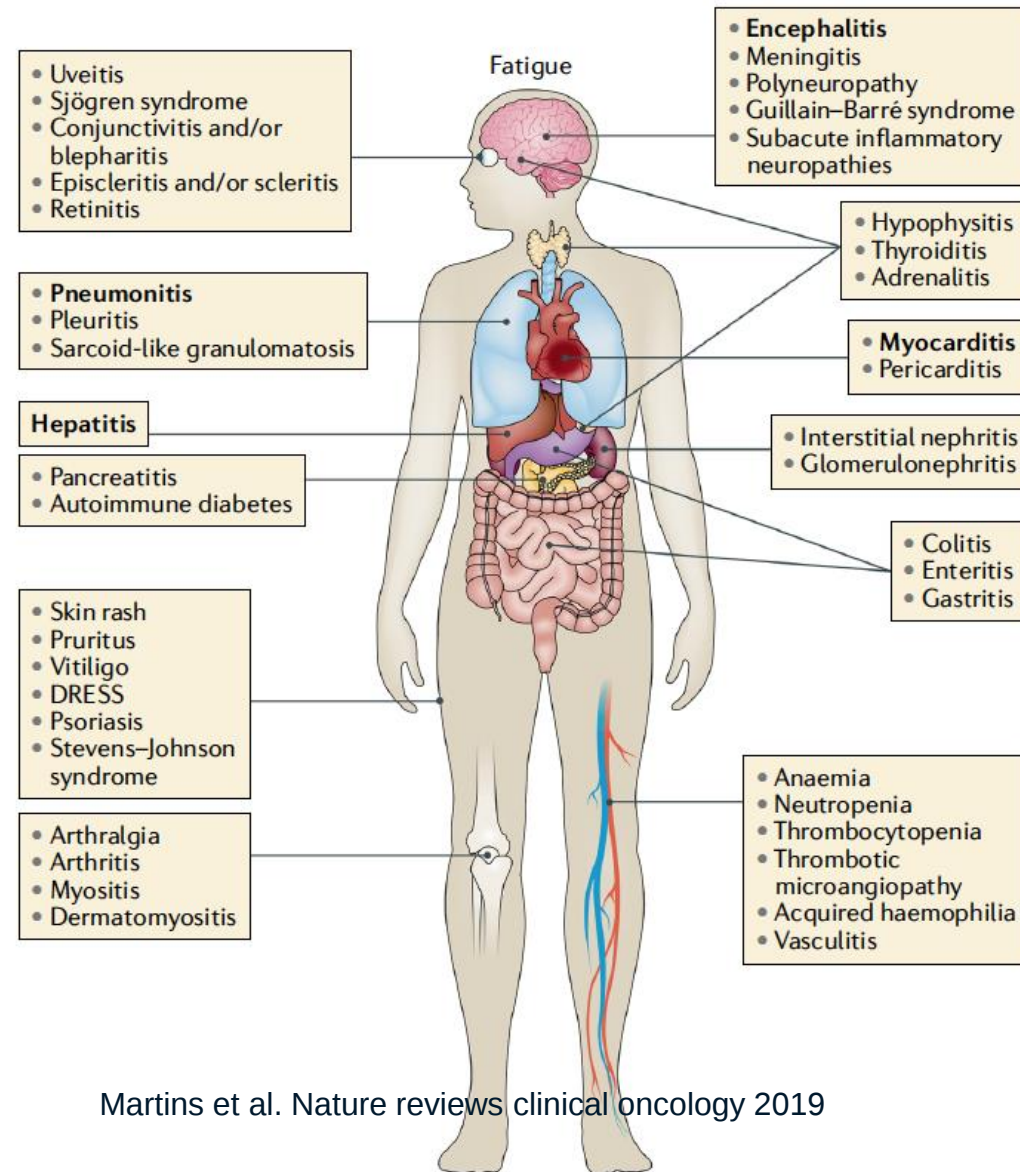
Pfister D, NASH limits anti-tumour surveillance in immunotherapy-treated HCC. Nature. 2021 Apr;592(7854):450-456.

Copil FD, No correlation between MASLD and poor outcome of Atezolizumab-Bevacizumab therapy in patients with advanced HCC. Liver Int. 2024 Apr;44(4):931-943.

Meyer T. Aetiology of liver disease and response to immune checkpoint inhibitors: An updated meta-analysis confirms benefit in those with non-viral liver disease. J Hepatol. 2023 Aug;79(2):e73-e76.



Bijwerkingen van immuuntherapie



CLINICAL CANCER RESEARCH

ABOUT ▾ ARTICLES ▾ FOR AUTHORS ▾ ALERTS NEWS CANCER HALLMARKS WEBUI

Volume 27, Issue 12
15 June 2021



CLINICAL TRIALS: IMMUNOTHERAPY | JUNE 15 2021

Neoadjuvant Chemoradiotherapy Combined with Atezolizumab for Resectable Esophageal Adenocarcinoma: Single-arm Phase II Feasibility Trial (PERFECT) ✓

Tom van den Ende ; Nicolien C. de Clercq; Mark I. van Berge Henegouwen ; Suzanne S. Gisbertz ; E.D. J. R.H.A. Verhoeven; Sybren L. Meijer; Sandor Schokker ; M.P.G. Dings; Jacques J.G.H.M. Bergman; Nadia Haj Maatje P. Ruurda ; Richard van Hillegersberg ; Stella Mook; Max Nieuwdorp; Tanja D. de Gruijl; Tanya T.D. Soer; Bauke Ylstra ; Nicole C.T. van Grieken ; Maarten F. Bijlsma; Maarten C.C.M. Hulshof; H.W.M. van Laarhoven

Check for updates

[+ Author & Article Information](#)

Clin Cancer Res (2021) 27 (12): 3351–3359.

<https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-4443> [Article history](#)



Anti-PD-1, Capecitabine, and Oxaliplatin for the first-line treatment of dMMR esophagogastric cancer (Auspicious-dMMR): a proof-of-principle

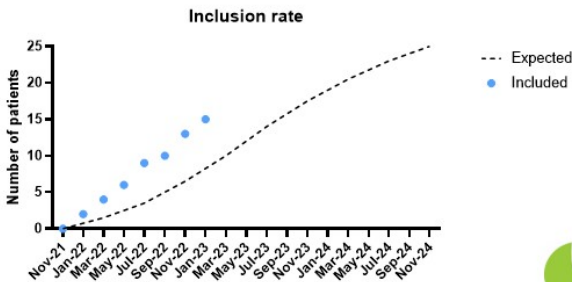
- Investigator initiated
- Chemo- and immunotherapy in advanced dMMR esophagogastric cancer
- 7 Treatment sites
- 11 Screening sites

2 cycles (=6 weeks)

Capecitabine 1000 mg/m²
~2x daily (1-14 days)
Oxaliplatin 130 mg/m²

4-weekly cycles

Retifanlimab 500mg



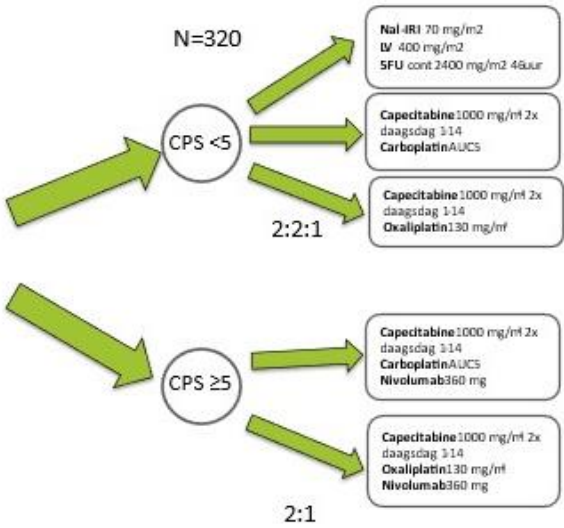
Study coordinator: Joris Bos, auspicious@amsterdamumc.nl, 020 44 40506



Gerandomiseerde multicenter fase 2 studie

1^e lijns behandeling gemetastaseerd oesophagus- en maagcarcinoom

Adenocarcinoom RECIST meetbaar
Her2 negatief WHO 0-2



TGF-β And PD-L1 inhibition with Bintrafusp alfa in Esophageal Squamous Cell carcinoma combined with chemoradiation TheRapY

- Single-arm open label feasibility studie
- Definitieve chemoradiatie in plaveiselcelcarcinoom + bintrafusp alfa



Chemotherapie: paclitaxel 50 mg/m² en carboplatin AUC = 2 iv
Radiotherapie: 28 fracties van 1.8 Gy, 5 fracties per week
Bintrafusp alfa: 2400 mg iv

Inclusion rate



Samenvatting

Vb immuuntherapie: checkpoint
blokkade in reguliere behandeling
GE-oncologie

Afhankelijk van tumorsoort,
CPS,TPS,MSI, conditie/comorbiditeit

Onderzoek: op zoek naar juiste
biomarker

