TOEPASSING, EFFECTIVITEIT EN BIJWERKINGEN VAN BEHANDELING MET TALIMOGENE LAHERPAREPVEC (T-VEC)

Herpesvirus voor behandeling van huid-metastasen melanoom

Auteurs: Stephanie van der Kleij en Anne Miek Koenen, verpleegkundig specialisten melanoom/sarcoom, Antoni van Leeuwenhoek Nederlands Kankerinstituut, Amsterdam

T-VEC is een relatief nieuwe behandeling die ingezet wordt bij metastasen van een melanoom. Bij deze immuuntherapie wordt het herpes simplex virus, bekend van de koortslip, lokaal geïnjecteerd in het melanoom. De bijwerkingen zijn acceptabel, maar is de behandeling ook succesvol?

Huidkanker is de meest voorkomende vorm van kanker in Nederland, dat blijkt uit de Nederlandse Kankerregistratie. De meest voorkomende types huidkanker zijn basaalcelcarcinoom (circa 70% van alle nieuwe patiënten) en plaveiselcelcarcinoom (circa 20%) (Melanoom landelijke richtlijn, 2019). Circa 10% van alle soorten huidkanker betreft een melanoom (IKNL, 2021). In 2019 werd bij ongeveer 7000 mensen in Nederland een melanoom ontdekt (IKNL, 2021). In Europa en andere westerse landen stijgt het aantal melanoomdiagnosen al jaren (Sacchetto et al., 2021). De toename van de incidentie hangt voor een groot deel samen met overdadige en intermitterende blootstelling aan zonlicht in de jeugd bij mensen met een blanke huid (Whiteman et al, 2010). Ondanks de toename van de incidentie blijken steeds minder mensen snel na de diagnose te overlijden (Sacchetto et al., 2021; Karim-Kos et al., 2008). In de periode 2007-2012 lag het aantal sterfgevallen binnen één jaar na diagnose 16% lager dan in de periode 1995-2000. Verbeterde vroege opsporing is de meest waarschijnlijke verklaring, aangezien immunotherapie voor 2012 in Europa niet of nauwelijks beschikbaar was (Sacchetto et al., 2021).

> Circa 10% van alle soorten huidkanker betreft een melanoom

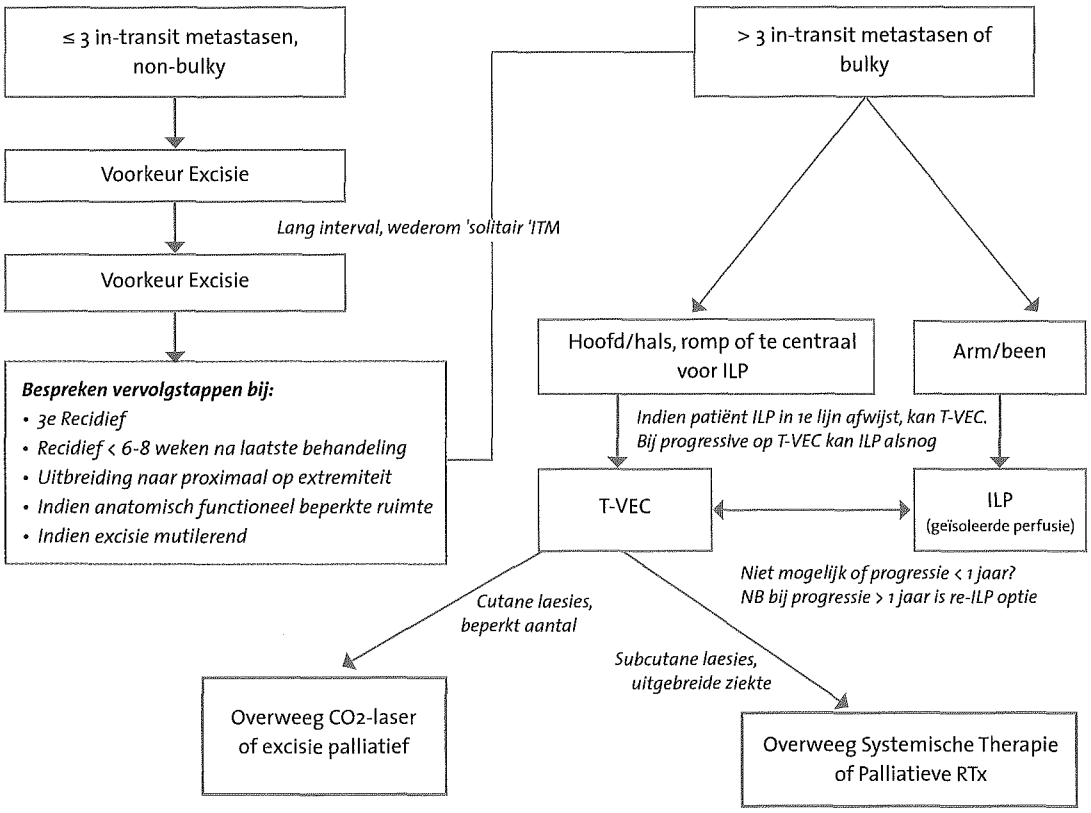
Behandeling

Een melanoom ontstaat uit melanocyten van de huid en is een vorm van kanker met een sterke neiging tot metastaseren, ook bij geringe tumorload (Stahlie et al, 2021). De diagnose melanoom wordt gesteld na een diagnostische excisie. Een stansbiopt is alleen op zijn plaats indien het een lastig te opereren locatie is. Na de diagnose is de standaardbehandeling een re-excisie en vanaf een Breslowdikte van 0,8 mm (pT1b) en hoger tevens een sentinel node procedure. Deze

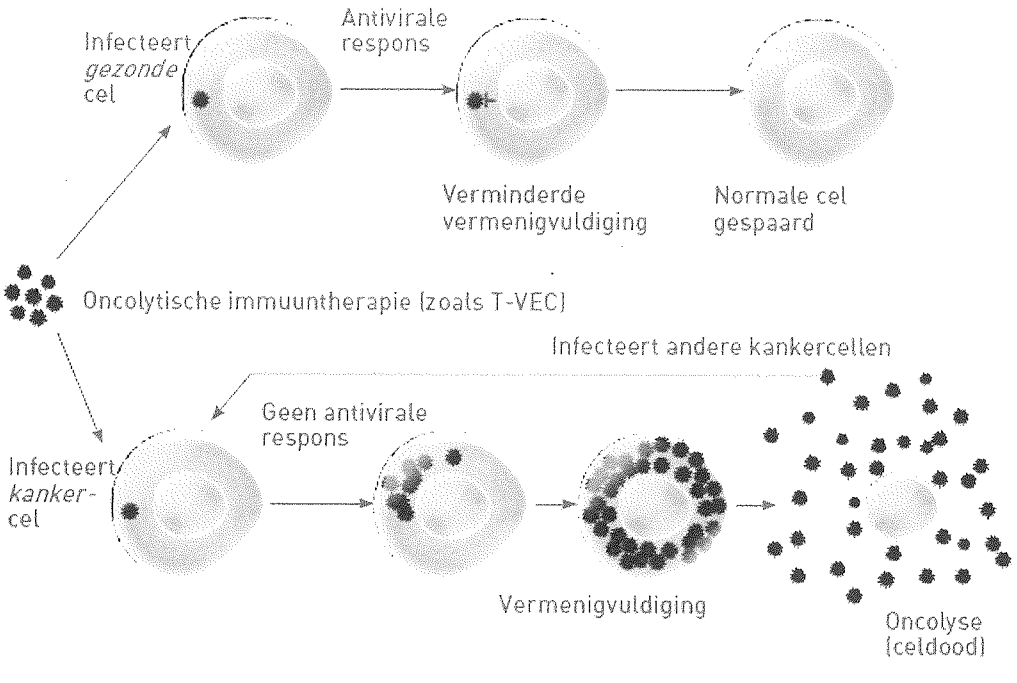
IN HET KORT

Een melanoom ontstaat uit melanocyten van de huid en is een vorm van kanker met een sterke neiging tot metastaseren, ook bij geringe tumorload. Bij 5-10% van de patiënten, die behandeld zijn voor een primair melanoom, ontwikkelt zich in de tijd satelliet- of intransitmetastasen. Jarenlang werden deze behandeld middels resecties, geïsoleerde perfusie of Co2-laser. Sinds 2017 is er een nieuwe behandeling voor deze groep patiënten: T-VEC (genetisch gemanipuleerd herpes simplex type 1-virus). In dit artikel wordt ingegaan op behandeling, bijwerkingen, risico's en resultaten en toekomst van deze behandeling.

behandeling wordt uitgevoerd om patiënten optimaal te stadiëren en te informeren over de prognose, alsmede te bepalen of zij in aanmerking komen voor adjuvante therapie (Melanoom landelijke richtlijn, 2019).
5-10% van de patiënten ontwikkelt in de loop van de tijd in-transit- of satellietmetastasen. Deze worden vaak opgemerkt door de patiënt of hulpverlener of ze worden op de periodieke beeldvorming ontdekt. Dit zijn metastasen die onderweg zijn vanaf de oorspronkelijke locatie van het melanoom naar de regionale lymfeklieren. In-transitmetastasen bevinden zich buiten 2 cm. Het kunnen zowel metastasen in de huid als onderhuidse metastasen zijn. Satellietmetastasen bevinden zich binnen 2 cm rondom het litteken van het primaire melanoom (Pawlik et al., 2005).
De behandeling van deze satelliet- en/of in-transitmetastasen is divers. Onderscheid wordt gemaakt tussen minder of meer dan drie satelliet- en/of in-transitmetastasen. Het schema in figuur 1 is leidend



Figuur 1 Algortime recidiverende intransitmetastasen (bron: Antoni van Leeuwenhoek Nederlands Kankerinstituut)



Figuur 2 Schematische weergave werking T-VEC (Bron: Informatiefolder 'uw gids voor een beter begrip van T-VEC' Amgen 2019)

in de keuze voor de behandeling, in samenspraak met de wensen van de patiënt.

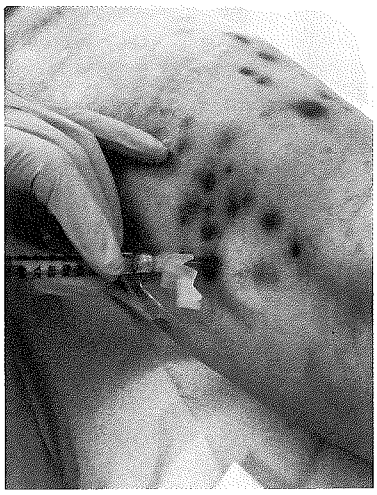
Talimogene laherparepvec (T-VEC)

De behandeling tamilogene laherparepvec (T-VEC) bestaat sinds 2017. T-VEC is de eerste oncolytische virale immuuntherapie in Europa die goedgekeurd is voor lokale behandeling van niet resectabel melanoom, stadium IIIb tot en met IVM1a (Ferruci et al, 2021).
T-VEC, ook bekend onder de naam Imlygic®, is gemaakt door manipulatie van het herpes simplex virus. Het middel werkt op twee manieren (zie figuur 2). Enerzijds heeft het een lokaal effect doordat het virus de melanoomcellen binnendringt, zich vermenigvuldigt en daardoor de cel vernietigt. Anderzijds helpt T-VEC om het immuunsysteem te activeren, waardoor ook tumorcellen op afstand herkend en vernietigd worden (Stahlie et al., 2021).

T-VEC wordt geïnjecteerd in de in-transitmetastasen (intratumoraal). Deze behandeling wordt verricht door een verpleegkundig specialist. Na de eerste behandeling volgt drie weken later de tweede behandeling. De behandelingen vinden vervolgens tweewekelijks plaats. De gemiddelde behandelingsduur is ongeveer 16 weken, maar dit kan variëren tussen patiënten (Stahlie et al., 2021). De effectiviteit van de behandeling is hoger wanneer patiënten zo vroeg mogelijk behandeld worden. Met name patiënten in stadium IIIB/C-melanoom lijken beter resultaat te verkrijgen met deze behandeling (Akkooi et al., 2021; Stahlie et al., 2021). De mediane behandelduur was langer voor patiënten bij wie dit een tweedelijnsbehandeling was (20,6 weken) dan voor patiënten bij wie het een eerstelijnsbehandeling betreft (18.1 weken) (Akkooi et al., 2021)
Het effect van de behandeling wordt bepaald middels een stansbiopt na 7 of 8 behandelingen. Hierbij wordt

> De behandeling met T-VEC is bij 79% van de patiënten effectief

een 3 mm stansbiopt afgenomen uit de behandelde laesie(s). Hieruit kan opgemaakt worden hoeveel procent vitale tumorcellen er nog resteren of dat een complete respons bereikt is.
De meeste satelliet- of in-transitmetastasen die zaten op extremiteiten (43%) gevolgd door de romp (8%) en hoofd-hals (7%) (Stahlie et al, 2021).
Tijdens de behandeling wordt er driemaandelijks een PET/CT vervaardigd en maandelijks lab afgenomen (onder andere tumormarker melanoom) om hemato-



Deze behandeling heeft een vaste plek verworven als behandelmodaliteit bij intransit- en satellietmetastasen

Foto's links:
Intratumoraal injecteren van T-VEC

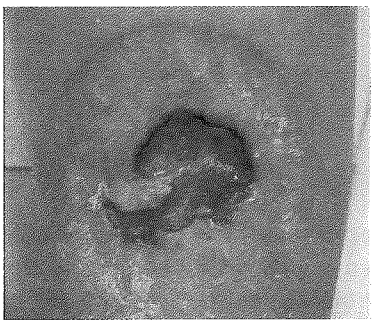
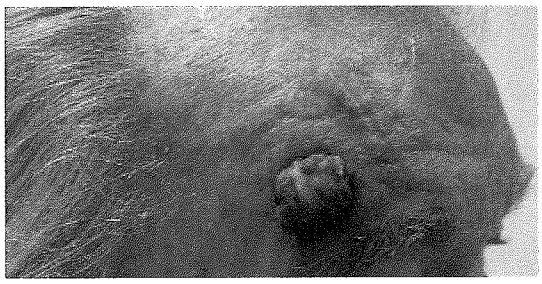


Foto links: Start van de behandeling
Foto boven: Halverwege de behandeling
Foto rechts: Complete remissie na veertien behandelingen



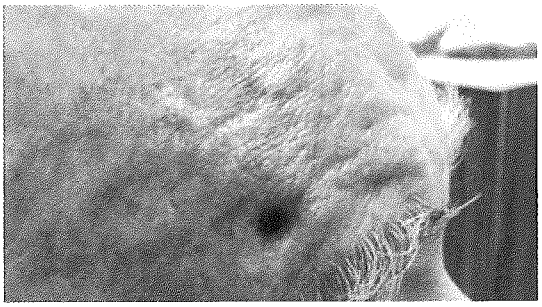


Foto boven: Start van de behandeling
Foto rechtsboven: Halverwege de behandeling
Foto rechts: Complete remissie na 25 T-VEC-behandelingen

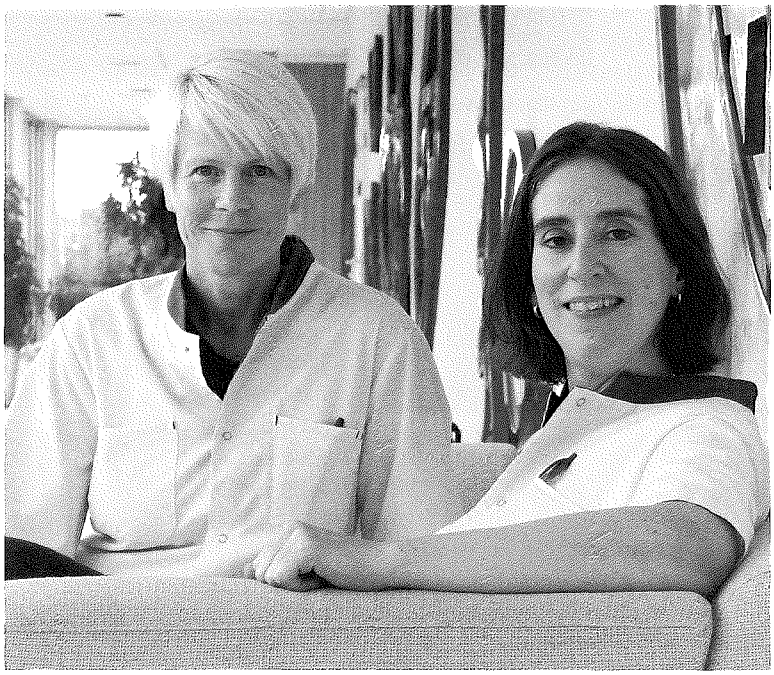
Tabel 1 De meest voorkomende bijwerkingen van T-VEC

Meest voorkomende bijwerkingen T-VEC	
Vermoeidheid	50%
Koorts	43%
Misselijkheid	36%
Griepachtige klachten	30%
Pijn op injectieplaats	28%

gene metastasen uit te sluiten/te ontdekken. Indien er sprake is van hematogene metastasen zal hierop geanticipeerd worden door een andere behandeling in te zetten.

Risico's en bijwerkingen

Bijna alle patiënten (99%) ontwikkelen tijdelijke bijwerkingen, zie tabel 1. De meest voorkomende bijwerkingen zijn vermoeidheid, koorts, misselijkheid, griepachtige verschijnselen en pijn op de injectieplaats. Bijwerkingen zijn bij 4% van de patiënten een reden om de behandeling met T-VEC te staken (Andtbacka et al., 2015)



Verpleegkundig specialisten Anne Miek Koenen (l) en Stephanie van der Kleij (r)

Om te voorkomen dat patiënten anderen besmetten met het herpesvirus zijn een aantal voorzorgsmaatregelen nodig. De injectieplaats wordt met lucht- en waterdicht verband afgedekt gedurende één week. Patiënten wordt geadviseerd om te voorkomen dat anderen in contact komen met de injectieplaats en lichaamsvocht. Dit betekent in de praktijk dat patiënten wordt geadviseerd om gemeenschappelijk gebruik van o.a. bestek, drinkgerei en tandenborstels te vermijden en een condoom te gebruiken bij geslachtsgemeenschap.

Resultaten

De behandeling met T-VEC is bij 79% van de patiënten effectief en bij 62% wordt een complete respons bereikt. Bij 51% van de patiënten werd een respons gezien van langer dan zes maanden. Uit onderzoek is gebleken dat minder tumorload geassocieerd is met betere uitkomsten (Stahlie et al., 2021).

Toekomst

De standaardbehandeling voor patiënten met satelliet- en/of in-transitmetastasen bestond tot verkort uit resectie of CO_2-laser. Indien inoperabel werden deze behandeld middels geïsoleerde perfusie (ILP). Sinds 2017 voegen we de T-VEC-behandeling toe. Het is een matig invasieve behandeling voor patiënten, waarbij de bijwerkingen over het algemeen acceptabel zijn. Deze behandeling is een adequate behandeling gebleken en heeft daardoor een vaste plek verworven als behandelmodaliteit bij intransit- en satellietmetastasen van het melanoom.
Nivolumab wordt gebruikt in onder andere de adjuvante setting bij een stadium IIIB/C/D-IV M1a gemetastaseerd melanoom. Door immuuntherapie adjuvant te geven, verkleint de kans op terugkeer van ziekte met 20%. Wanneer alleen een operatie wordt verricht zonder aanvullende immuuntherapie, kan bij ongeveer de helft van deze patiënten de tumor na de operatie weer terug komen. Op dit moment wordt onderzocht of de combinatie van nivolumab en T-VEC neo-adjuvant, gevolgd door een operatie, kan leiden tot een beperktere operatie (bij inoperabele ziekte) en/of betere prognose.

Meer informatie:

a.koenen@nki.nl en **s.vd.kleij@nki.nl**

De literatuurlijst staat vermeld op pagina 50-51.

HERPESVIRUS VOOR BEHANDELING VAN HUIDMETASTASE

(pag 8 ev)

Andtbacka, R.H., Kaufman, H.L., Collichio, F., ... Coffin, R.S. (2015). Talimogene Laherparepvec Improves Durable Response Rate in Patients With Advanced Melanoma. *Journal of Clinical Oncology.* 33(25):2780-8. doi: 10.1200/JCO.2014.58.3377.

Ferruci, P.F., Pala, L., Conforti, F. & Cocorocchio E. (2021). Tamilogene laherparepvec (T-VEC): a intralesional Cancer Immunotherapy for Advanced Melanoma. *Cancers. Doi.org*/10.3390/cancers13061383.

IKNL (2021). *Incidentie huidkanker.* Op 02-07-2021 ontleend aan https://iknl.nl/kankersoorten/huidkanker/registratie/incidentie.

Karim-Kos, H.E., de Vries, E., Soerjomataram, I., ... Coebergh, J.W. (2008). Recent trends of cancer in Europe: a combined approach of incidence, survival and mortality for 17 cancer sites since the 1990s. *European Journal of Cancer.* 44(10):1345-89.

Melanoom Landelijke richtlijn, Versie: 3.0. Integraal Kankercentrum Nederland. Nederlandse Melanoom werkgroep. Oncoline 10-10-2019

Pawlik, T.M., Ross, M.I., Johnson, M.M., ... Gershenwald, J.E. (2005) Predictors and natural history of in-transit melanoma after sentinel lymphadenectomy. *Annals of Surgical Oncology.* 12(8):587-96.

Sacchetto, L., Rosso, S., Comber, H., ... Zanetti, R. (2021) Skin melanoma deaths within 1 or 3 years from diagnosis in Europe. *International Journal of Cancer.* 148(12):2898-2905.

Stahlie, E.H.A., Franke, V., Zuur, C.L., v Akkooi, A.C.J. (2021) T VEC for stage IIIB IVM1a melanoma achieves high rates of complete and durable responses and is associated with tumor load: a clinical prediction model. *Cancer Immunology Immunotherapy.* doi: 10.1007/s00262-020-02839-7.

Whiteman, D.C. (2010). Testing the divergent pathway hypothesis for melanoma: recent findings and future (3.0) 107 challenges. *Expert Reviews Anticancer Therapy,* 10: 615-8.

V Akkooi, A.C.J., Haferkamp, S., Papa S.,.... Mohr, P. (2021) A Retrospective Chart Review studie of Real- World Use of Tamilogene Laherparepvec in Unresectable Stage IIB-IVM1a Melanoma in four European Countries. *Advances therapy* doi:10.1007/s12325-020-01590-w

DE REIS NAAR HET PARADIJS

(pag18 ev).

KNMG (2021). Dossier Palliatieve zorg en palliatieve sedatie. Op 24-01-2022 ontleend aan https://www.knmg.nl/advies-richtlijnen/dossiers/palliatieve-sedatie.htm

Sharaf al-Nawawi, Y. (d.1277 n.Ch.). *Tuin der Oprechten,* hoofdstuk 'Ziekenbezoek', nummer 917. Sheijma B.V.

Siregar, S. S. (2000). *De Edele Koran,* vers 156. Sheijma B.V.

Vrijdagpreek Moskee Nasser (2016). Al-Bukhari, M. I.

Huisarts-migrant (2022). *Islam en gezondheid.* Op 24-01-2022 ontleend aan https://www.huisarts-migrant.nl/islam-en-gezondheid-algemeen/

Huisarts-migrant (2022). *Rituelen rond sterven en rouw.* Op 24-01-2022 ontleend aan https://www.huisarts-migrant.nl/rituelen-rond-sterven-en-rouw/

DE PSYCHOSOCIALE GEVOLGEN VAN HET ONVERMOGEN TOT ETEN

(pag 31 ev)

de Pinho, N. B., Martucci, R. B., Rodrigues, V. D., ... C., Peres, W. A. F. (2019). Malnutrition associated with nutrition impact symptoms and localization of the disease: Results of a multicentric research on oncological nutrition. *Clinical Nutrition,* 38(3), 1274-1279. doi:https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.05.010

Lize, N., Raijmakers, N., van Lieshout, r., ... M., Beijer, S. (2020). Psychosocial consequences of a reduced ability to eat for patients with cancer and their informal caregivers: A qualitative study. *European Journal of Oncology Nursing.* 49.

Lize, N., IJmker-Hemink, V., van Lieshout, R., ... Raijmakers, N. (2021). Experiences of patients with cancer with information and support for psychosocial consequences of reduced ability to eat: a qualitative interview study. *Supportive Care in Cancer.* doi.org/10.1007/s00520-021-06217-6.

ten Have, H., Beijer, S., Delsink, P., ... R., Vogel J. (2016) *Handboek Voeding bij Kanker.* Utrecht: de Tijdstroom

BORSTKANKER, NEEM DE REGIE!

(pag 36 ev)

Bargon, C.A., Batenburg, M.C.T., Stam, L.E. van,..., Verkooijen, H.M. (2020). Impact of COVID-19 pandemic on patient-reported outcomes of breast Cancer. *JNCI Cancer Spectrum,* Published online 2020 Nov 5.

Legg, M., Hyde, M.K., Occhipinti, S., ... Chambers, S.K.(2019). A prospective and population-based inquiry on the use and acceptability of peer support for women newly diagnosed with breast cancer. *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer.* 2019;27(2):677-685.

Sowa, M., Glowacka-Mrotek I., Monastyrska E,..., Wojciech Zegarsk (2018). Assessment of quality of life in women five years after breast cancer surgery, members of Breast Cancer Self-Help Groups - non-randomized, cross-sectional study. *Contemporary oncology.* 2018;22(1):20-26.

ALS KANKER JE RAAKT

(pag 38 ev)

Renema - Mentink, R. (2019). *Vertel maar...* Franeker: Uitgeverij van Wijnen.

van der Veer, A. & Renema – Mentink, R. (2015). *Als kanker je raakt.* Franeker: Uitgeverij van Wijnen.

BEGRIJPELIJKE TAAL IN HET ZIEKENHUIS

(pag 42 ev)

Counsil of Europe (2022). *The CEFR levels.* Op 23-01-2022 ontleend aan https://www.coe.int/en/web/common-european-framework-reference-languages/level-descriptions

Pharos (2021). *De terugvraagmethode.* op 23-01-2022 ontleend aan https://www.pharos.nl/infosheets/laaggeletterdheid-en-beperkte-gezondheidsvaardigheden-de-terugvraagmethode/