



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Immunotherapy in advanced melanoma: crossing borders

Kooij, M.K. van der

Citation

Kooij, M. K. van der. (2023, March 30). *Immunotherapy in advanced melanoma: crossing borders*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3589872>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3589872>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Nederlandse samenvatting

Net als met alles in het leven, draait het ook in de oncologie om balans. Het lichaam heeft het eigen immuunsysteem dat het hoort te beschermen tegen ziekteverwekkers en kanker. Bij kanker wordt het immuunsysteem vaak geremd, waardoor de kankercellen kunnen ontsnappen en groeien. Door het immuunsysteem te stimuleren, kunnen kankercellen worden opgeruimd. Bij een overactief immuunsysteem ontstaan er echter auto-immuunziektes, waarbij het immuunsysteem de eigen gezonde cellen aanvalt.

Door opgelopen schade (bijvoorbeeld door de zon) kunnen bepaalde huidcellen (melanocyten) ontsporen. Dit komt door genetische defecten die ontstaan in deze huidcellen. Ze gaan dan ongeremd delen en zorgen ervoor dat ze uiteindelijk kunnen gaan uitzaaïen. Deze kwaadaardige vorm van huidkanker wordt melanoom genoemd.

De genetische defecten in de huidcellen hebben in de behandeling ook een voordeel, ze zorgen ervoor dat deze cellen door het immuunsysteem van de patiënt kunnen worden opgepikt. Hoe meer genetische defecten er zijn binnen een cel, hoe lichaamsvreemder deze wordt.

Immunotherapie heeft als doel het eigen immuunsysteem de tumor te laten aanvallen en op te ruimen. Dat kan op veel verschillende manieren. Veruit de bekendste is het weghalen van een rem op het immuunsysteem (immuun checkpoint inhibitoren). Doordat het eigen immuunsysteem van de patiënt minder geremd wordt, kunnen de afweercellen de tumor beter aanvallen.

In **hoofdstuk 2** van dit proefschrift heb ik beschreven hoezeer oog- en huidmelanoom van elkaar verschillen, terwijl ze uit dezelfde type cel ontstaan; de melanocyt. Zo laten de tumoren een heel ander patroon van genetische defecten zien. Naast een ander patroon wordt ook gezien dat oogmelanoom minder genetische defecten heeft en dus mogelijk minder lichaamsvreemd is.

In **hoofdstuk 3.1** en **3.2** gaan we verder in op dat laatste punt. Als er weinig defecten zijn, zijn er dan nog wel genoeg aangrijpingspunten voor het immuunsysteem om het oogmelanoom te herkennen en aan te vallen? Oogmelanoom is een zeldzame vorm van kanker. Daarom hebben we in de studies beschreven in deze hoofdstukken de krachten gebundeld met andere ziekenhuizen in Nederland. Samen laten we zien dat immuun checkpoint inhibitoren, anti-CTLA-4 en anti-PD-1, niet goed werken in patiënten met oogmelanoom. Een belangrijke uitkomst, omdat deze behandelingen voor veel bijwerkingen kunnen zorgen.

Hoe patiënten met een vergevorderd oogmelanoom dan wel worden behandeld, wordt beschreven in **hoofdstuk 4**. Hier wordt wederom gebruik gemaakt van Nederlandse patiëntgegevens, ditmaal van de Dutch Melanoma Treatment Registry (DMTR). Deze organisatie registreert de gegevens van alle patiënten in Nederland met een vergevorderd melanoom. Daarbij worden de gegevens ingevoerd door getrainde datamanagers, en nagekeken door oncologen uit de 14 behandelcentra in Nederland. Gegevens van de tumor, de behandeling en het effect worden bijgehouden. Door deze gegevens te analyseren laten we zien dat het hebben van uitzaaiingen in de lever samenhangt met een slechtere overleving vergeleken met het hebben van een uitzaaiing op een andere plek in het lichaam. Tevens laten we zien welke behandelingen patiënten krijgen en hoe de overleving van deze patiënten is.

Een belangrijk verschil tussen dit artikel en veel andere wetenschappelijke studies, is dat een landelijke registratie alleen informatie geeft over welke keuzes er gemaakt zijn en niet waarom. De keuze om wel of niet te behandelen wordt gemaakt op basis van veel gegevens. Soms zijn die heel tastbaar, soms zijn ze achteraf moeilijk te bepalen. Biologische leeftijd is een voorbeeld: een oudere en verzwakte patiënt zal samen met de arts zelden kiezen voor de zwaarste behandeling met de meeste bijwerkingen. Het lastige is vervolgens dat een registratie niet iemand zijn biologische leeftijd vermeldt, maar alleen de kalenderleeftijd van de patiënt.

Toch blijft het heel belangrijk om gegevens uit registratiedata te publiceren. Het is namelijk een belangrijke manier om betrouwbare informatie te krijgen over hoe de overleving en bijwerkingen van bepaalde (nieuwe) medicijnen zijn bij patiënten buiten de strikt gereguleerde studies.

De grote studies waar zowel belangrijke wetenschappelijke tijdschriften als landelijke media veel aandacht aan besteden, zijn zogeheten gerandomiseerde studies. Deze studies hebben strikte richtlijnen voor wie er “geschikt” is om deel te nemen. Vaak wordt er geselecteerd op niet al te oude patiënten, die weinig verschillende medicijnen gebruiken en niet al te veel andere ziektes hebben. Binnen deze groep wordt er vervolgens meestal via loting bepaald welke behandeling een patiënt ontvangt.

Deze benadering heeft veel voordelen. Je hoopt namelijk de effectiviteit en veiligheid van een nieuw middel zo betrouwbaar mogelijk te onderzoeken in de door jou geselecteerde groep patiënten. Maar in hoeverre gelden de gevonden resultaten ook voor patiënten die niet binnen deze strikte kaders vallen? Deze vragen worden behandeld in deel twee van dit proefschrift.

In **hoofdstuk 5** gebruik ik registratiedata uit de DMTR om te bepalen in hoeverre behandeling met een immuun checkpoint inhibitor veilig gegeven kan worden

aan patiënten met een auto-immuunziekte. Uit angst voor het verergeren van de al bestaande auto-immuunziekte mocht deze groep patiënten niet meedoen aan grote gerandomiseerde studies met immuun checkpoint inhibitoren. Derhalve wisten oncologen wereldwijd niet of dit middel veilig was voor deze groep. Daarom kreeg deze groep patiënten soms wel, en soms geen immuun checkpoint inhibitor behandeling.

Verder wordt getoond dat patiënten met vaak voorkomende auto-immuunziekten op reumatologisch en endocrinologisch (hormoonaandoeningen) vlak veilig kunnen worden behandeld met de eerdergenoemde immuun checkpoint inhibitoren. Bij patiënten met inflammatoire darmziekte (IBD) is extra voorzichtigheid wel geboden. In deze groep werd gezien dat patiënten vaker last kregen van een darmontsteking, of vervroegd moesten stoppen met de medicatie.

Een andere groep die relatief ondervertegenwoordigd is in de “reguliere” studies zijn ouderen en jongeren. Daarom staat **hoofdstuk 6** in het teken van de jongere patiënt met een vergevorderd melanoom. Het onderzoek laat zien dat de genetische defecten die we zien bij melanomen deels leeftijdsafhankelijk zijn. Een goed voorbeeld hiervan is de BRAF-mutatie. Deze leidt tot ongeremde celdeling en wordt met name bij jongere patiënten met een melanoom vaak gezien. Sommige medicijnen tegen melanoom grijpen aan op deze specifieke mutatie, dit wordt doelgerichte therapie genoemd. Doordat er een blokkade wordt gevormd, wordt ook de ongeremde celdeling gestopt.

Zodra er met deze doelgerichte therapie of met immuun checkpoint inhibitoren wordt gestart zien we weinig verschil meer tussen de oudere en de jongere patiënt qua bijwerkingen en ziekte-specifieke overleving. Het is belangrijk om naar dit type overleving te kijken, aangezien over het algemeen jonge mensen nog langer te leven hebben dan oudere mensen. Door naar ziekte-specifieke overleving te kijken corrigeer je voor dit gegeven.

Van oudsher leven vrouwen langer dan mannen, al is dat verschil de afgelopen jaren steeds kleiner geworden. In **hoofdstuk 7.1** is te lezen dat vrouwen met een vergevorderd melanoom ook langer leven. Deze overlevingswinst wordt met name gezien bij de groep patiënten met de eerdergenoemde BRAF-mutatie. Overigens zijn vrouwen in het algemeen ook jonger als er vergevorderd melanoom wordt geconstateerd. Bij behandeling met immuun checkpoint inhibitoren wordt er geen verschil gezien in overleving tussen mannen en vrouwen.

Dat laatste gegeven sprak een eerder gepubliceerd model tegen, waarbij werd gedacht dat onder andere aan de hand van geslacht kon worden voorspeld hoe goed het resultaat van de immuun checkpoint inhibitor behandeling zou zijn. In **hoofdstuk 7.2** hebben we dit model geprobeerd te staven aan de gegevens uit de DMTR. Hieruit bleek



dat de realiteit zich niet laat vangen in een 0 tot 7 puntensysteem, enkel gebaseerd op klinische gegevens van de patiënt.

In de geneeskunde houden we van dit soort “makkelijke” scoring systemen, omdat ze je handvatten bieden voor het voorlichten van de patiënt over zijn kansen. Daarnaast wil je een patiënt een behandeling besparen als het hem of haar geen baat zal brengen, maar wel bijwerkingen. Dit artikel laat zien dat registratiedata ook heel belangrijk zijn om dit soort scoring systemen te checken. Ze worden namelijk vaak gemaakt op basis van studie data met wederom geselecteerde patiënten, maar zoals al eerder beschreven valt een groot deel van de patiënten in de spreekkamer niet binnen die strenge selectiecriteria.

In het derde deel van dit proefschrift gaat het voornamelijk over een specifieke vorm van celtherapie voor patiënten met gemetastaseerd melanoom. Bij adoptieve celtherapie worden afweercellen van de patiënt buiten het lichaam gekweekt en vermenigvuldigd. Door deze cellen buiten het lichaam te kweken, zich te laten vermenigvuldigen en vervolgens terug te geven aan de patiënt probeer je het eigen immuunsysteem nog meer strijders te geven om de tumor te bevechten. Deze behandeling is niet nieuw en wordt al sinds 1980 in studieverband gegeven. Van de tot nu toe gepubliceerde studies gebruiken veruit de meeste een voorbehandeling om het eigen immuunsysteem te onderdrukken, voordat de gekweekte extra eigen immuuncellen via het infuus worden toegediend. Zo zou er “ruimte” gecreëerd worden voor de opgekweekte cellen. Deze voorbehandeling gaat met behoorlijk veel bijwerkingen gepaard en zorgt er ook voor dat patiënten vaak enkele weken in het ziekenhuis opgenomen moeten worden.

In het LUMC gebruiken we al jaren een lichtere vorm van voorbehandeling, die patiënten thuis kunnen toedienen. Daardoor is ons behandelingschema minder belastend, en is de opnameduur korter. **Hoofdstuk 8** laat zien dat de combinatie van adoptieve celtherapie met de lichte voorbehandeling middels het medicijn interferon-alfa goed verdragen wordt en leidt tot stabilisatie, verkleining of verdwijnen van de tumor in 10 van de 34 patiënten (29%). Belangrijk om te realiseren bij deze gegevens is dat de overgrote meerderheid van de patiënten al progressieve ziekte had op eerdere behandelingen tegen het gemetastaseerd melanoom. Dat betekent dat de tumor is blijven groeien tijdens en na eerdere behandeling met een immuun checkpoint inhibitor of doelgerichte therapie. De toegediende immuuncellen van patiënten die goed reageerden op de behandeling waren specifiekere dan de toegediende immuuncellen van de patiënten die niet goed reageerden op de behandeling. Dat houdt in dat deze cellen alleen iets herkennen wat specifiek op de tumorcel van hun patiënt voorkomt, en wat niet op de tumorcellen van andere patiënten te zien is. Daarnaast viel in de studie op dat veel van de gekweekte immuuncellen een bepaalde marker op de oppervlakte van hun cel hadden. Een marker is een soort vlag

op het oppervlak van een cel. Cellen hebben meerdere markers op hun oppervlak, de combinatie van deze markers vertelt je wat voor soort cel het is, welke functionaliteit hij heeft, maar kan er ook voor zorgen dat de cel door bepaalde stoffen of cellen geremd kan worden. Bij de door ons opgekweekte cellen kwam de PD-1 marker vaak tot uiting op het oppervlak. Deze PD-1 marker is een immuun checkpoint, die ervoor kan zorgen dat de immuuncellen na toediening geremd worden. Hierdoor kunnen ze de tumor minder goed aanvallen.

Voor een succesvolle behandeling wil je niet dat de immuuncellen die je gekweekt hebt worden afgeremd door de tumor zodra je ze teruggeeft aan het lichaam. Daarom zijn de gegevens uit hoofdstuk 8 gebruikt om een nieuwe studie op te zetten. In **hoofdstuk 9.1** wordt de ACTME-studie beschreven. Deze studie is bedacht, geschreven en opgezet gedurende dit promotie traject. Patiënten met gemetastaseerd melanoom ontvangen hierbij de eerdergenoemde interferon-alfa voorbehandeling, gevolgd door gekweekte eigen immuuncellen, en daarnaast ook immuun checkpoint inhibitor anti-PD-1 om de remmende verbinding tegen te gaan die de tumor zou kunnen gebruiken. Het doel van deze studie is om de momenteel beschikbare immuuntherapieën op vier punten te verbeteren: 1) het aanleveren van meer immuuncellen die de tumor kunnen aanvallen, 2) het voorkomen dat de tumor aan immuuncellen kan ontkomen door de rem via PD-1 op te heffen, 3) het verminderen van de toxiciteit van adoptieve celtherapie door onder andere de lichtere voorbehandeling, en 4) het reduceren van de belasting voor patiënten doordat zij met de lichtere voorbehandeling niet meer opgenomen moeten worden en op de dagbehandeling hun infuus krijgen.

Allereerst zal de combinatie van immuuncellen met de immuun checkpoint inhibitor anti-PD-1 aan patiënten worden gegeven. Als die veilig blijkt, kan er door worden gegaan met de combinatie van de drie middelen. In totaal zullen 25 patiënten met de combinatie van de drie middelen worden behandeld. Op basis van het aantal patiënten waarvan de tumor langdurig stopt met groeien, of waarvan de tumor in formaat afneemt, zal worden besloten of deze studie naast veilig ook effectief is.

In **hoofdstuk 9.2** staan de eerste, voorlopige, gegevens van de ACTME-studie. De studie is succesvol door het eerste deel gekomen, waarbij we hebben laten zien dat de combinatie van de immuun checkpoint inhibitor anti-PD-1 met gekweekte immuuncellen veilig is. Ook de combinatie van anti-PD-1, gekweekte immuuncellen en interferon-alfa voorbehandeling blijkt veilig. Dit kalenderjaar zullen alle patiënten binnen de ACTME-studie behandeld zijn, waarna hopelijk over 1-2 jaar alle resultaten worden gepubliceerd.

We zien tot nu toe dat bij meerdere patiënten de tumor stopt met groeien of kleiner wordt onder behandeling. Daarnaast valt op dat bij sommige patiënten bepaalde

uitzaaiingen kleiner worden, terwijl andere groeien. Op basis van deze gegevens is het interessant om in de toekomst te kijken hoe de verschillende uitzaaiingen binnen 1 patiënt van elkaar verschillen en welke uitzaaiing het best gebruikt kan worden om immuuncellen uit te kweken.