

Therapeutische vaccinatie versterkt werking chemo

De oncologie staat voor een paradigmashift: geen sterk toxische doseringen chemotherapie maar een combinatie met *checkpoint blockers*, tumorspecifieke vaccins en monoklonale antistoffen. Chemo blijkt dan een kankerspecifieke immuunrespons te versterken. Oncoloog Kees Melief: "Het lichaam is veel beter in staat kankercellen te doden dan we dachten."

14

Pharm weekbl 7 november 2014:149-45

Auteur **Mariël Croon**

Antistoffen tegen spermacellen. Deze vorm van manlijke onvruchtbaarheid droeg bij aan de ontwikkeling van de immuno-oncologie. Immunoloog Philip Rümke (91) van het Nederlands Kanker Instituut (NKI) wijdde in 1959 zijn promotieonderzoek aan antistoffen tegen spermacellen. Dat bracht hem op het idee dat auto-immuniteit gunstig zou kunnen uitpakken tegen tumoren.

In 1989 beschreven Rümke c.s. een trial waarbij patiënten met stadium-II-melanoom al dan niet een vaccinatie kregen met het tuberculosevaccin (BCG-vaccinatie). Patiënten die een sterke *rash* vertoonden, overleefden langer dan patiënten die zwak reageerden [1]. Latere onderzoeken bevestigden dat een sterke seroconversie de overlevingskans bij melanoom vergroot [2].

Het lijkt er dus op dat het immuunsysteem zelf in staat is tumorcellen op te ruimen, maar bij manifeste kanker wel wat hulp kan gebruiken. Dit concept vormde de basis van de immuno-oncologie. Zo'n vijftig jaar na Rümkes publicaties zijn er zo'n twintig monoklonale antilichamen goedgekeurd door de FDA. De meeste verlengen het leven hooguit met enkele maanden. Maar voor het eerst is curatieve behandeling mogelijk voor sommige gemetastaseerde vormen van kanker.

Zo leidt rituximab (anti-CD20) soms tot langdurige overleving bij lymfoom en trastuzumab (anti-Her2/Neu) bij borstkanker, afhankelijk van ziektestadium en type kanker. Een nieuwe toepassing van monoklonale-antistoftherapie

vormen de T-cel *checkpoint blockers*, die uitgeputte, tumorspecifieke immuuncellen van kankerpatiënten weer tot leven kunnen wekken. Ze vormen aanleiding tot een paradigmashift. Het is niet voor niets dat *Science* vorig jaar de immunotherapie van kanker uitriep tot *scientific breakthrough of the year*.

Boost aan immuunsysteem

Van oudsher vormen chirurgie, bestraling en chemo de basis van de oncologische behandeling. Vooral chemotherapie kent hoge, sterk toxische doseringen. Ook chirurgie en bestraling zijn vaak sterk mutilerend en geven bijwerkingen. Alleen als de kanker nog niet is uitgezaaid, is de inzet curatief; bij metastasen rest palliatieve behandeling, meestal chemotherapie.

Het denken in de chemotherapie wordt beheerst door een "tumorcentrale manier van denken", vertelt emeritus hoogleraar immunohematologie Kees Melief in zijn bedrijf ISA Pharmaceuticals in Leiden. Daar werkt hij aan de ontwikkeling van een therapeutisch vaccin tegen cervix- en vulvacarcinoom.

Melief maakte als immunoloog de hele ontwikkeling in de oncologie mee: van enkel chirurgie en bestraling tot de toenemende inzet van chemotherapeutica en nu ook *biologicals*. Melief: "De heersende opvatting was dat chemo het immuunsysteem onderdrukte. Het dierexperimenteel onderzoek gebeurde met humane, gekweekte tumorcellen in immuundeficiënte muizen. Men dacht dat de

**CARBOPLATINE
EN PACLITAXEL
VERSTERKEN
HET
IMMUUN-
SYSTEEM**

afweer toch niet bijdroeg aan de behandeling. Zodoende wordt ingezet op de *maximum tolerated dose* (MTD), waarbij de muizen, de primaten en later de patiënten, nog nét niet doodgaan. Bij patiënten vergalt chemo bij een MTD vaak de laatste levensfase, allemaal vanuit de gedachte dat zo veel mogelijk tumorcellen vernietigd moeten worden.”

Uit recent, nog niet gepubliceerd onderzoek dat Melief met collega's Sjoerd van der Burg en Ramon Arens (LUMC) verrichtten met een KWF-subsidie, blijkt dat sommige chemotherapeutica, vooral carboplatine en paclitaxel, het effect van actieve immunotherapie versterken. “Een verrassende werking van chemotherapie”, aldus Melief. “De onderzoeken op immuundeficiënte muizen hebben dus maar de helft van het therapeutisch potentieel gemeten. Het lichaam blijkt veel beter in staat tot het vernietigen van kankercellen dan we dachten.”

Carboplatine en paclitaxel versterken het immuunsysteem: ze geven een *boost* aan de T-cellen, die daardoor tumorcellen opruimen. Maar ze remmen ook de myelopoëse, vooral de aanmaak van neutrofiële granulocyten, die bacteriën en schimmels fagocyteren. Dan liggen opportunistische infecties op de loer. Mogelijk kan een lagere dosering chemo de gewraakte neutropenie voorkomen, legt Melief uit. En toch de immunotherapie versterken.

Checkpoint blockers

Het heersende paradigma dat voor uitgezaaide kanker geen curatieve behandeling mogelijk is, begint langzaam te verschuiven, vertelt Melief. Zo kennen bepaalde lymfomen een lange overleving met een combinatie van chemo- en immunotherapie. Bij bepaalde agressieve non-Hodgkinlymfomen, zoals het mantelcellymfoom, geeft R-CHOP als eerste lijnsbehandeling goede behandelresultaten: rituximab met cyclofosfamide, doxorubicine, vincristine en prednison. Nog beter werkt het alkylerende stikstofmosterderivaat bendamustine plus rituximab: een langere ziektevrije periode en overleving, en minder bijwerkingen dan R-CHOP [3].

Voor gemetastaseerd melanoom zijn er door de toepassing van *checkpoint blockers* voor het eerst beduidend langere overlevingen en ziektevrije perioden behaald. *Checkpoints*



Foto Studio Oostrum

zijn regelmechanismen die voorkomen dat een afweerreactie ontspoot: als het antigeen is geëlimineerd, remmen *checkpoints* de cytotoxische T-cellen af en voorkomen zo

KEES MELIEF: “IK GELOOF IN IMMUNOTHERAPIE VOOR DE MASSA. DIE THERAPIE HOEFT NIET ONNODIG DUUR EN INGEWIKKELD TE ZIJN.”

Therapeutisch vaccin

Therapeutische vaccinatie induceert specifieke, cellulaire immuniteit door activatie van cytotoxische T-cellen. Die elimineren dan (viraal) geïnfecteerde cellen, dysplastische cellen of tumorcellen. Zo'n 20% van alle kankers is virusgemedeerd, door oncogene typen van het humaan papillomavirus (HPV), hepatitis-B- en -C-virus en epstein-barrvirus. HPV16 veroorzaakt 50% van de cervixcarcinomen en 85% van de HPV-positieve anale en hoofd-halscarcinomen. Therapeutische vaccinatie gebeurt door stimulatie van T-cellen met lange peptiden van de oncogene eiwitten E6 en E7 van HPV16.

Op dit moment loopt de CervISA-studie onder patiënten met uitgebreid of terugkerend cervixcarcinoom naar de werking van carboplatine en paclitaxel gecombineerd met therapeutische vaccinatie. Melief ontwikkelde met het LUMC dit ISA101-vaccin tegen HPV16-geïnduceerde kankercellen. De vaccinatie bleek klinisch effectief tegen premaligne laesies [7].

**DE TUMOR
BEVAT
SLAPENDE
T-CELLEN DIE
JE KUNT
STIMULEREN**

auto-immuniteit. Kankercellen maken slim gebruik van deze tolerantiemechanismen, door hiermee de afweer tegen tumorcellen te remmen. Ze leggen de cytotoxische T-cellen lam.

Het blokkeren van de *checkpoints* door monoklonale antilichamen herstelt de functie van de cytotoxische T-lymfocyten, ook wel CTL-, CD8+- of killer T-cellen genoemd. Die kunnen dan hun taak hervatten en in de tumorcel de apoptose induceren. Voorbeelden van *checkpoint blockers* zijn remmers van *cytotoxic T-lymfocyt associated antigen 4* (CTLA-4) en remmers van *programmed cell death protein 1* (PD-1) (zie kader).

Lokale toediening

Melief is “begeesterd” van de mogelijkheden voor lokale toediening van *checkpoint blockers*, middels inspuiting in de tumor of in de buurt van tumor-drainerende lymfeklieren. “Je ziet dan lokale immunomodulatie”, legt hij uit.

“De tumor en de tumor-drainerende lymfeklieren bevatten slapende T-cellen. Die kun je stimuleren. De lokale toediening van *checkpoint blockers* gaf zelfs een systemische

respons: de T-cellen verspreidden zich door het hele lichaam. Bij muizen gaf dit een goede systemische opruiming van tumoren zonder bovengenoemde bijwerkingen [8]. Onderzoek met mensen vindt nu plaats in de VS. Dit biedt perspectief voor bijvoorbeeld anti-CD40, dat *natural killer*-cellen stimuleert, maar zo toxisch is dat niemand het systemisch durft toe te dienen.”

De toekomst in de oncologie is aan de immunologie, denkt Melief. Een *personalised* vaccin tegen de belangrijkste mutaties, effectief en minder toxisch dan de *checkpoint blocking*, dat ligt wellicht in het verschiet. Bijvoorbeeld voor longtumoren die door het roken veel mutaties bevatten. En recent onderzoek van Ton Schumacher en John Haanen van het Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis toont dat *checkpoint blockers* bij melanoompatiënten vooral T-cellen stimuleren tegen door UV-licht veroorzaakte mutaties [9].

Melief: “Ik geloof in immunotherapie voor de massa. Die therapie hoeft niet onnodig duur en ingewikkeld te zijn.” ■

Zie voor de literatuurreferenties: pw.nl.

EEN PERSONALISED VACCIN TEGEN MUTATIES LIGT IN HET VERSCHIET



A: in-transitmetastasen (tussen primaire tumor en lymfklier) van melanoom op het rechterbeen, vóór therapie met ipilimumab 3 mg/kg. B: de eerste behandelweek nemen de laesies toe in aantal en grootte. C: twee maanden na de start van ipilimumabtherapie gingen de metastasen langzaam in regressie. Een jaar na behandeling waren ze allemaal verdwenen [10]. Copyright prof. dr. Bart Neyns, Universitair Ziekenhuis Brussel.

Veelbelovend: *checkpoint blockers*

Een voorbeeld van een *checkpoint blocker* is **ipilimumab**, merknaam Yervoy, een CTLA-4-remmer. Het is een humaan, recombinant monokonaal antilichaam, geregistreerd voor gemetastaseerd melanoom. Yervoy is een doorbraak: het geeft bij zeker 20% van de patiënten met gemetastaseerd melanoom een langere overleving, en zelfs een vijfjaarsoverleving voor een aanzienlijke groep [5].

Recent onderzoek toont aan dat ipilimumab daadwerkelijk en significant het aantal lichaamseigen, melanospecifieke CD8-cellen (cytotoxische T-cellen) verhoogt in het bloed van veertig melanoompatiënten ($p = 0,0009$) [6]. Wel kent het middel heftige bijwerkingen: auto-immunreacties en ontstekingsreacties zoals hepatitis, dermatitis, enterocolitis en hypofysitis. In de VS werd vorige maand **pembrolizumab** van MSD door de FDA goedgekeurd. En Bristol-Myers Squibb hoopt op goedkeuring voor het melanomiddel **nivolumab**, dat in Japan al wordt gebruikt. Het zijn PD-1-remmers die bij een beperkte groep patiënten curatief werken bij gemetastaseerd melanoom.

Literatuur

1. Cascinelli N, Rümke P, MacKie R, Morabito A, Bufalino R. The significance of conversion of skin reactivity to efficacy of bacillus Calmette-Guérin (BCG) vaccinations given immediately after radical surgery in stage II melanoma patients. *Cancer Immunol Immunother.* 1989;28(4):282-6.
2. Henz BM, Macher E, Bröcker EB et al. Prognostic value of tuberculin and BCG immunoreactivity in stage I high-risk malignant melanoma [EORTC protocol 18781]. *Dermatology.* 1996;193(2):105-9.
3. Heuvel, MM van den. Immuuntherapie bij longkanker. *Nederlands Tijdschrift voor Oncologie.* 2013; 10 (7): 262-6. See comment in PubMed Commons below
4. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2013 Apr 6;381(9873):1203-10. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61763-2. Epub 2013 Feb 20.
5. Lebbé C, Weber JS, Maio M et al. Survival follow-up and ipilimumab retreatment for patients with advanced melanoma who received ipilimumab in prior phase II studies. *Ann Oncol.* 2014 Sep 10. pii: mdu441.
6. Kvistborg P, Philips D, Kelderman S et al. Anti-CTLA-4 therapy broadens the melanoma-reactive CD8+ T cell response. *Sci Transl Med* 17 September 2014: Vol. 6, Issue 254, p. 254ra128. *Sci. Transl. Med.* DOI: 10.1126/scitranslmed.3008918
7. Kenter GG1, Welters MJ, Valentijn AR et al. Vaccination against HPV-16 oncoproteins for vulvar intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med.* 2009 Nov 5;361(19):1838-47. doi: 10.1056/NEJMoa0810097.
8. Fransen M, Sluit T vd, Ossendorp F, et al. Controlled local delivery of CTLA-4 blocking antibody induces CD8+ T-cell-dependent tumor eradication and decreases risk of toxic side effects. Fransen MF¹, van der Sluis TC, Ossendorp F, Arens R, Melief CJ.
9. Rooij N. van, Haanen J, Schumacher T et al. Tumor Exome Analysis Reveals Neoantigen-Specific T-Cell Reactivity in anIpilimumab-Responsive Melanoma. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 31, No 32 (November 10), 2013: pp e439-e442
10. Wilgenhof S, Four S Du, Everaert H, Neyns B. Patterns of Response in Patients with Pretreated Metastatic Melanoma who Received Ipilimumab 3 mg/kg in a European Expanded Access Program: Five Illustrative Case Reports. *Cancer Invest.* Dec 7, 2012; 30(10): 712-720. Published online Oct 8, 2012. doi: 10.3109/07357907.2012.727934