

Immunotherapie en doelgerichte therapie – focus op niet kleincellig longkanker

Dr. Lizza Hendriks

Longarts

Maastricht, 12 december 2023



@HendriksLizza

Welke behandelingen hebben we globaal voor longkanker?

Behandeling hangt oa af van:

Stadium ziekte

Tumortype en aanvullend onderzoek op de kan

Conditie en co-morbiditeiten ("andere aandoen

Wens patiënt

Algemeen:

stoppen met roken!

psychosociale ondersteuning

revalidatie / conditietraining / diëtiste

klachtenbestrijding

Opties **niet kleincellig longkanker**

Operatie

Bestralen

Chemotherapie

Immunotherapie

Doelgerichte therapie

Combinaties

Onderzoek

Opties **kleincellig longkanker**

Operatie - zelden

Bestralen + chemotherapie

Chemotherapie

Schedelbestraling

Onderzoek

Verschil immunotherapie, chemotherapie en doelgerichte therapie

Chemotherapie grijpt direct in op celdeling kanker

Vaak combinatie van medicijnen. Meestal infuus, soms tabletten

“olifant in porseleinkast”

Doelgerichte therapie werkt specifiek op mutatie (verandering in DNA vd kankercel) die aanwezig moet zijn in kanker (testen!)

Vaak tabletten, nieuwere medicijnen soms infuus



Minder “olifant in porseleinkast”, gericht, langdurigere werking maar GEEN genezing

Immunotherapie probeert ervoor te zorgen dat het eigen afweersysteem de kanker herkent en aanvalt en opruimt

IMMUNOTHERAPIE



Nobelprijs Geneeskunde voor 'mijlpaal in strijd tegen kanker'

© GISTEREN, 11:36 BUITENLAND
AANGEPAST: 20 UUR GELEDEN

De Nobelprijs voor de Geneeskunde 2018 is toegekend aan de Amerikaan James P. Allison en de Japanner Tasuku Honjo voor de ontwikkeling van speciale therapieën voor de behandeling van kanker.

Dat is bekendgemaakt in Zweden. De twee onderzoekers krijgen gezamenlijk een bedrag van 9 miljoen Zweedse kronen, zo'n 870.000 euro.

Volgens de verklaring van het instituut hebben de twee wetenschappers ontdekkingen gedaan "die een mijlpaal vormen in onze strijd tegen kanker". Ze werkten parallel aan het stimuleren van het immuunsysteem van het menselijk

Immuuntherapie geeft longkankerpatiënt nieuwe hoop

27-07-2018 om 06:05 door Hennie Jeuken

Print



Afbeelding: iStock



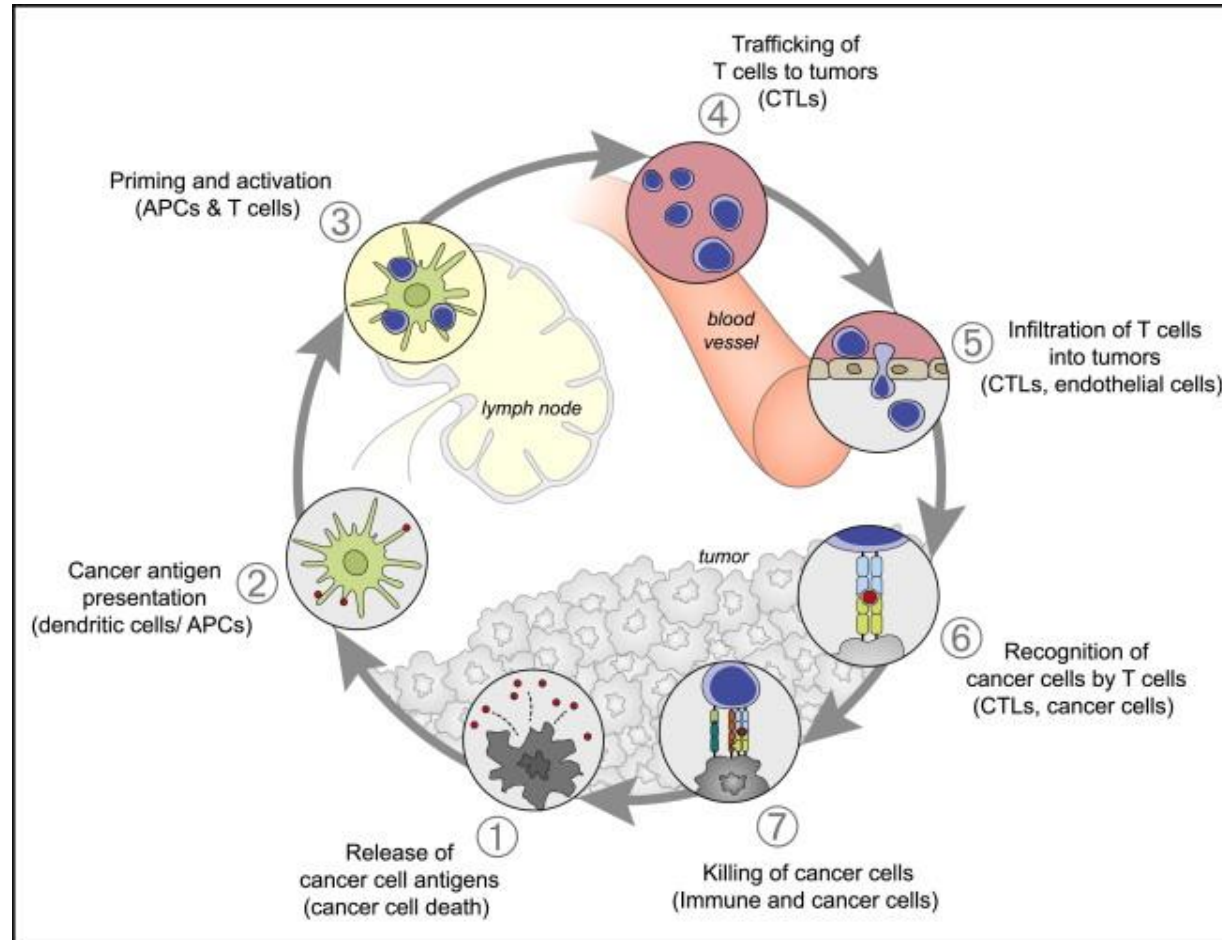
427
shares

Hoop voor longkankerpatiënten. Begin 2019 kan een groot aantal van hen in aanmerking voor immuuntherapie komen. 70 procent van hen is na een jaar nog in leven, veel meer dan vroeger.

Immuunsysteem: waarom hebben we dit, en wat is relatie tot kanker

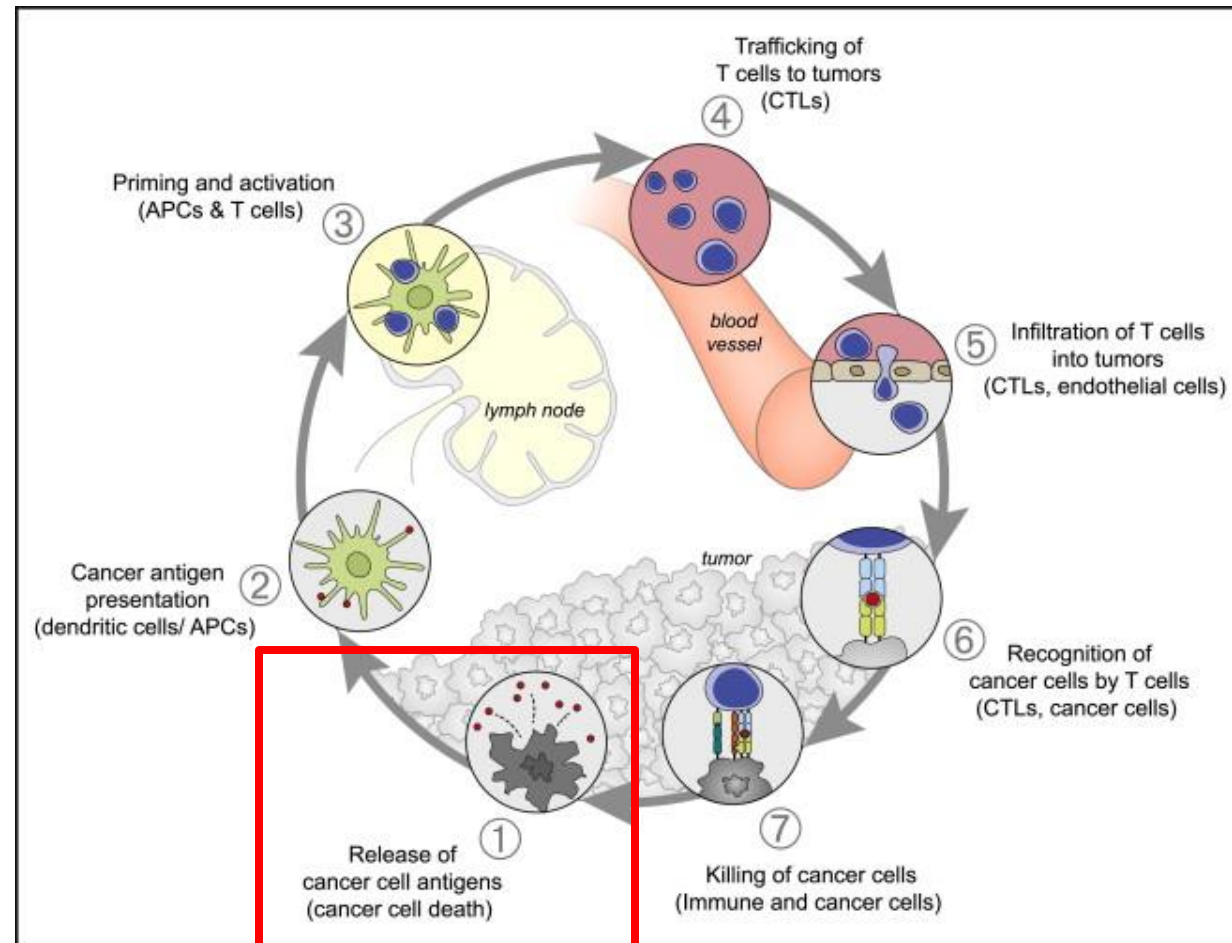


Was het maar zo gemakkelijk nog een versimpelde versie: hoe herkent het immuunsysteem kanker?



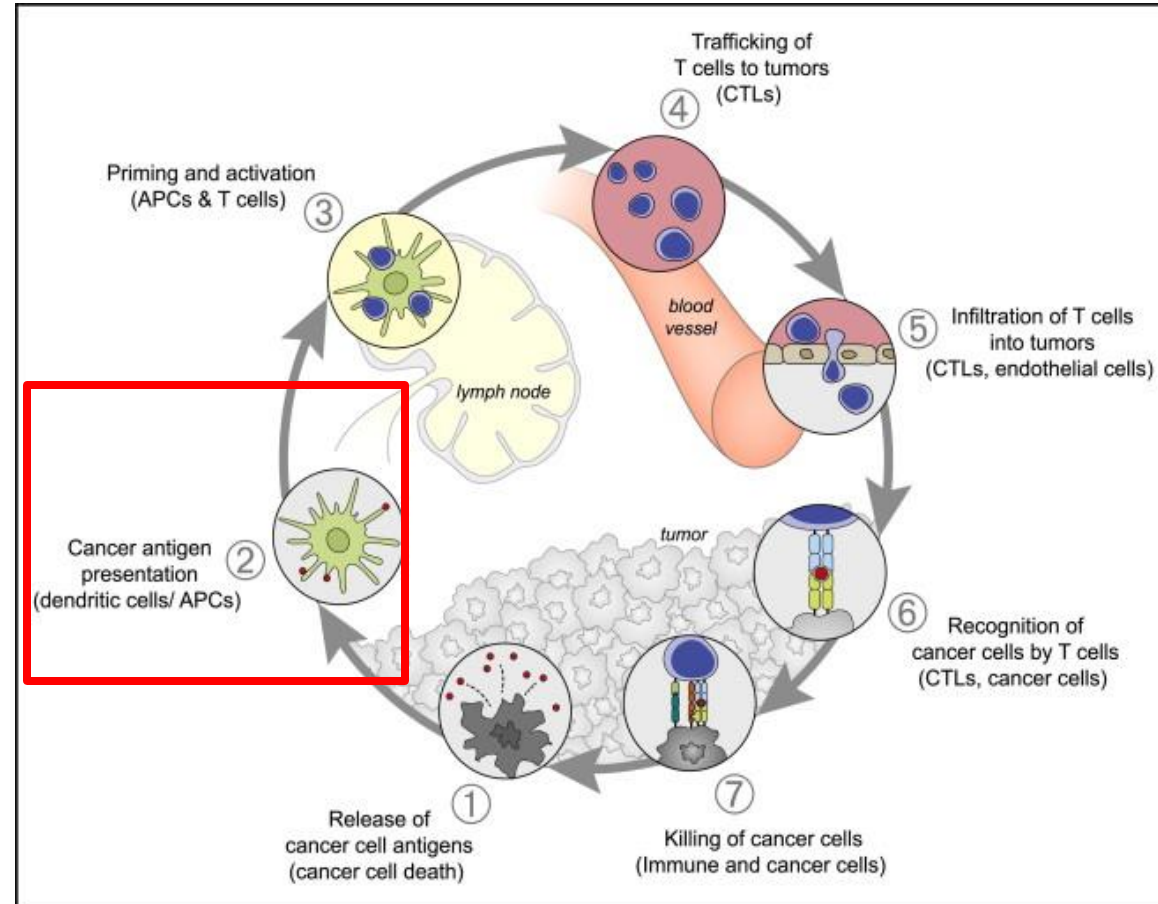
Was het maar zo gemakkelijk de versimpelde versie

Stap 1:
Kankercellen
gaan dood en
onderdelen
komen vrij



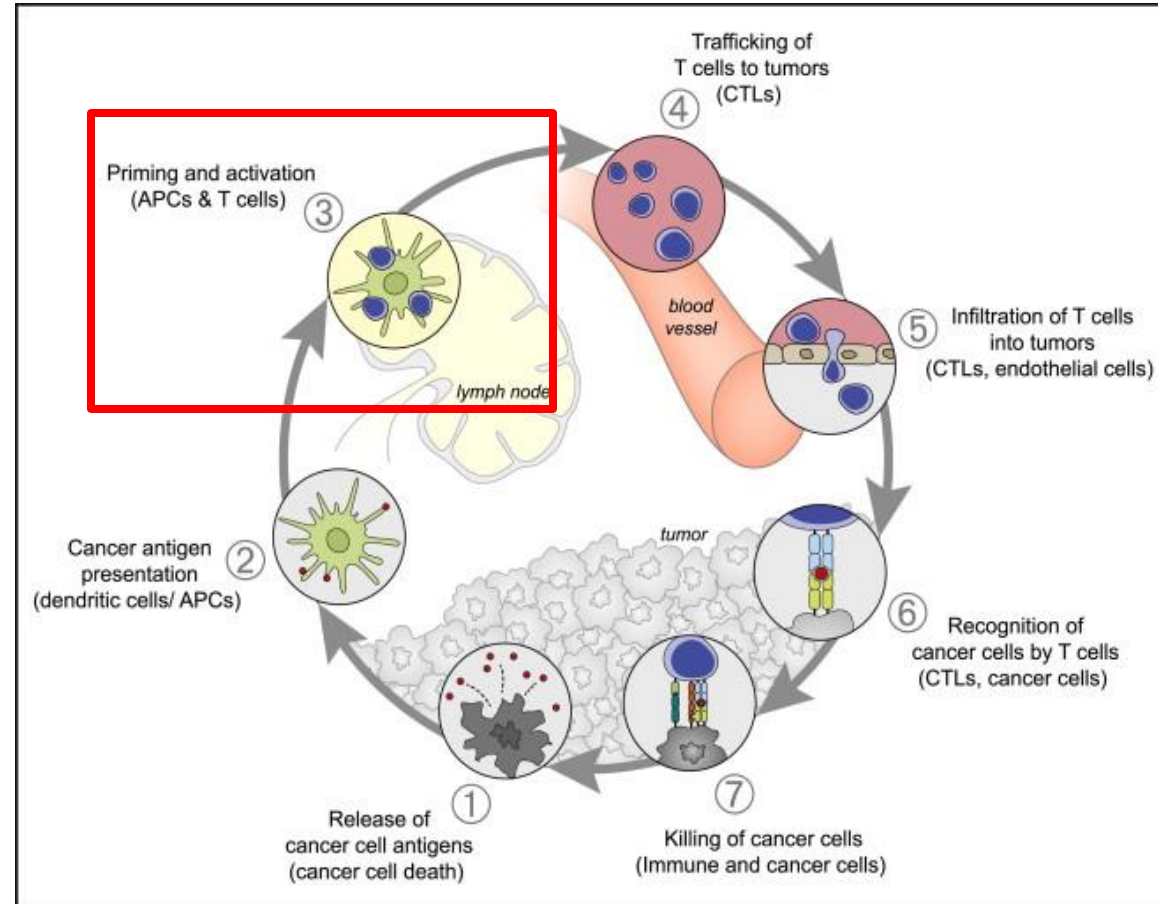
Was het maar zo gemakkelijk de versimpelde versie

Stap 2:
Kanker onderdeeljes
("antigenen") worden
opgenomen door
afweercellen
(dendritische cellen,
de "verkenner")



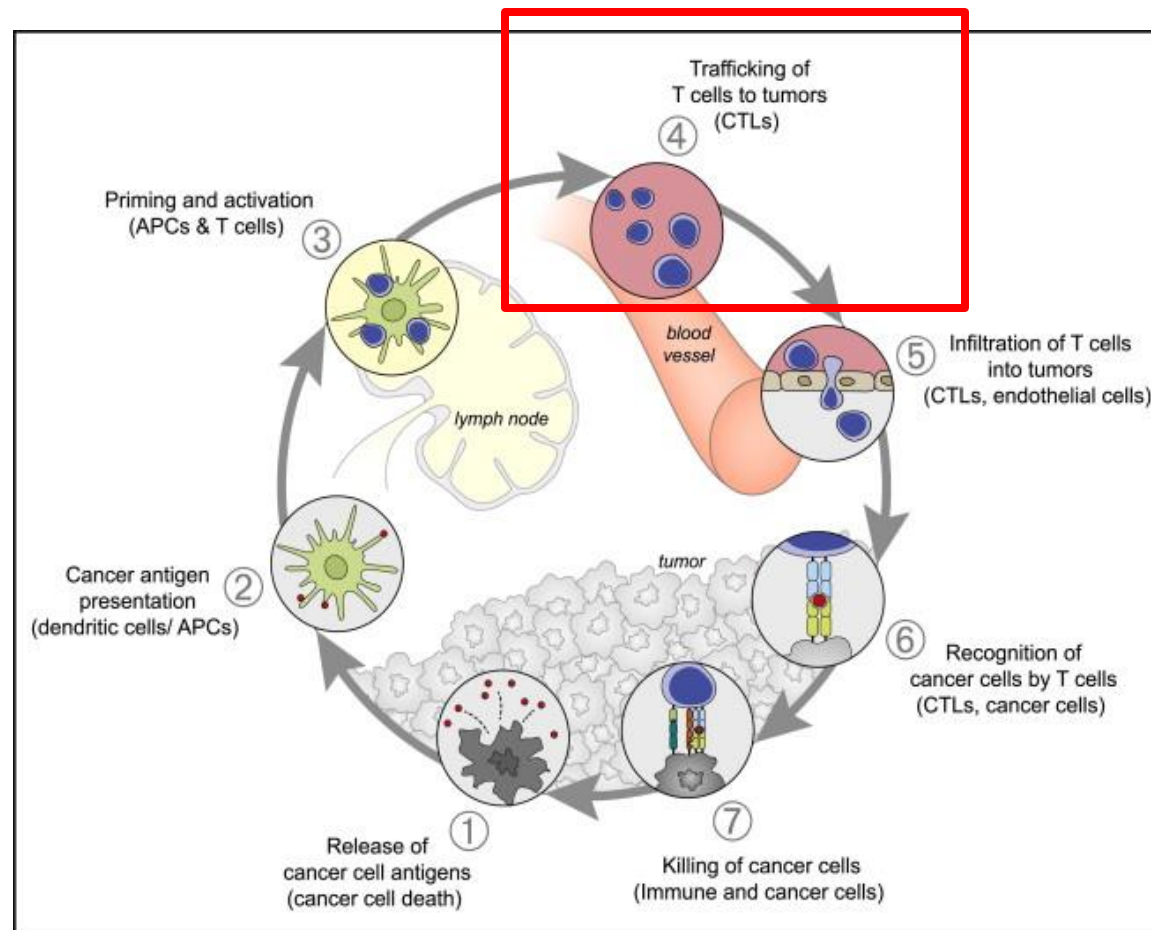
Was het maar zo gemakkelijk de versimpelde versie

Stap 3:
Dendritische cellen
activeren andere
afweercellen (T-
cellen, de “soldaten”)



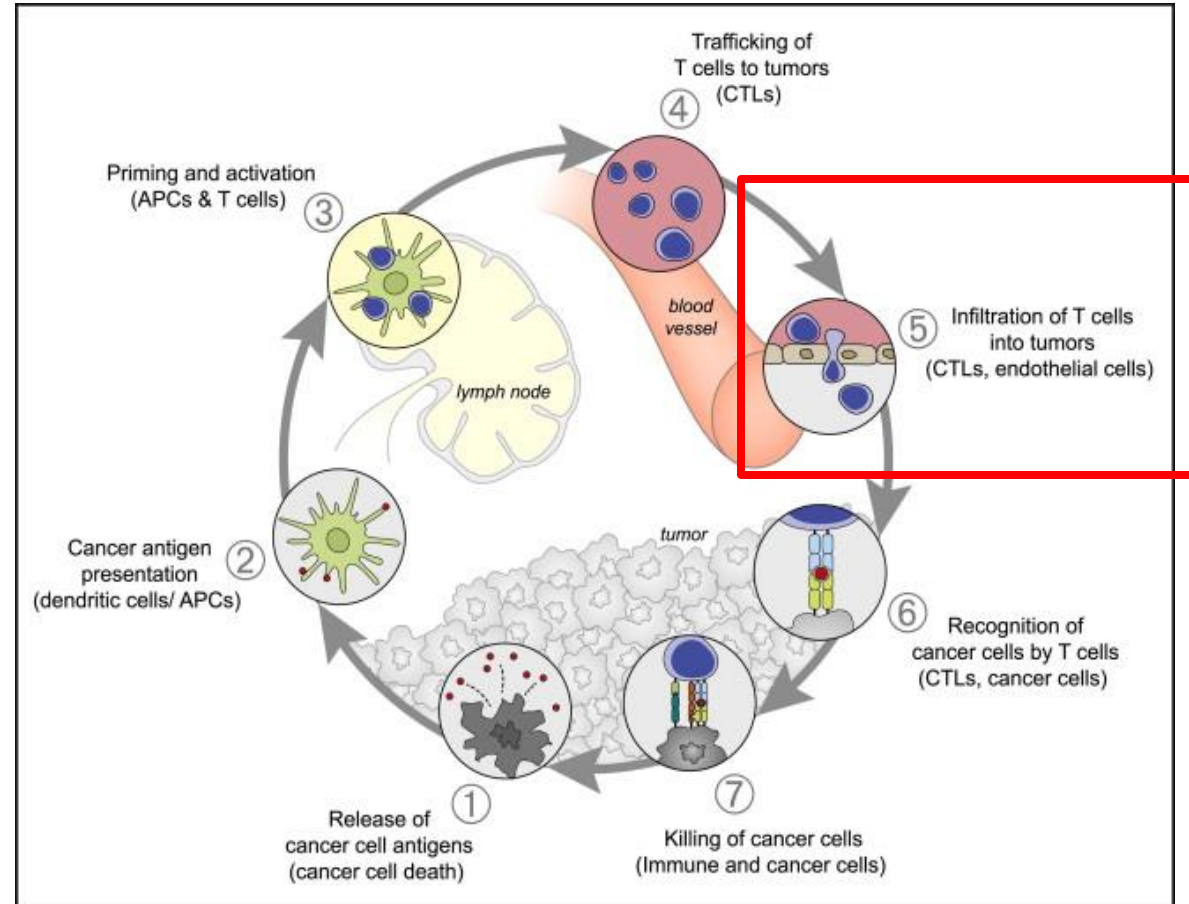
Was het maar zo gemakkelijk de versimpelde versie

Stap 4:
De T-cellen (soldaten)
gaan op pad, via de
bloedbaan op zoek
naar de tumor



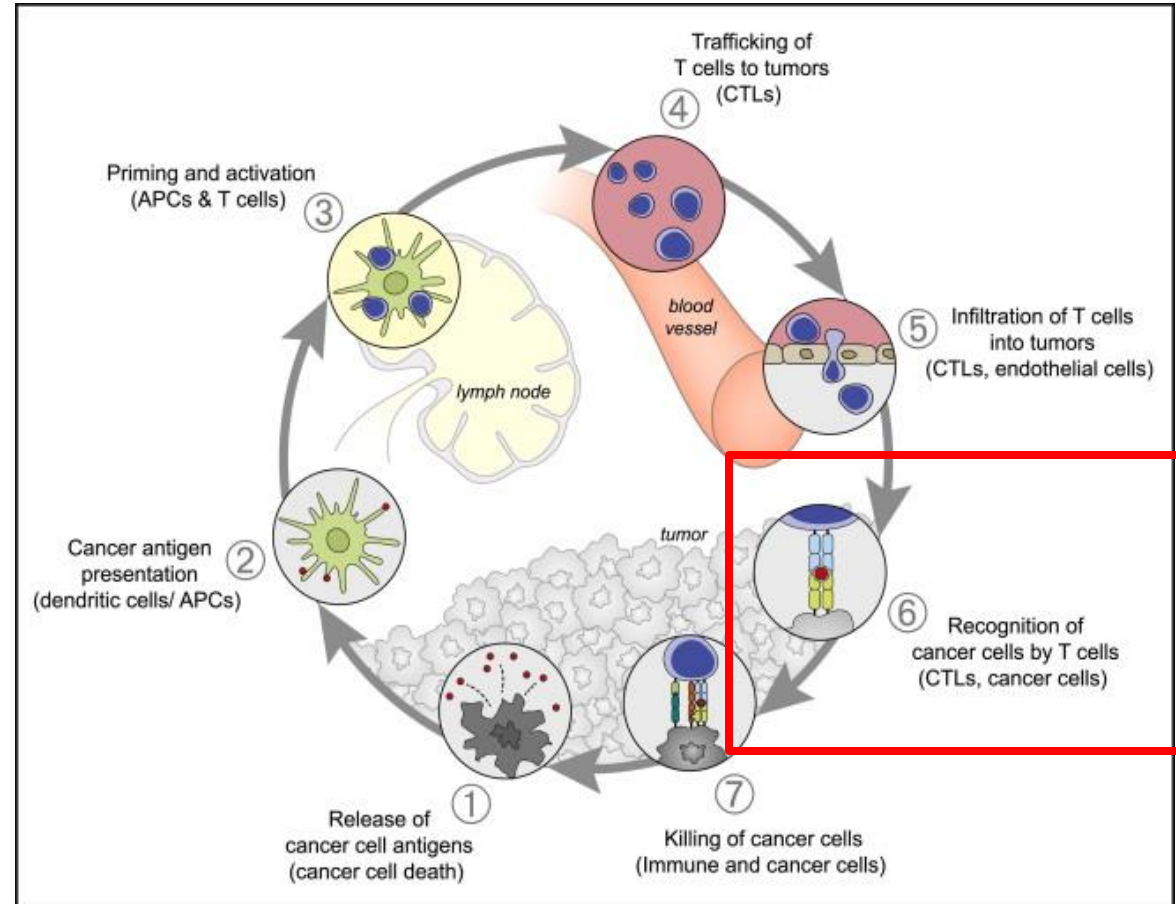
Was het maar zo gemakkelijk de versimpelde versie

Stap 5:
De T-cellen (soldaten)
dringen de tumor
binnen



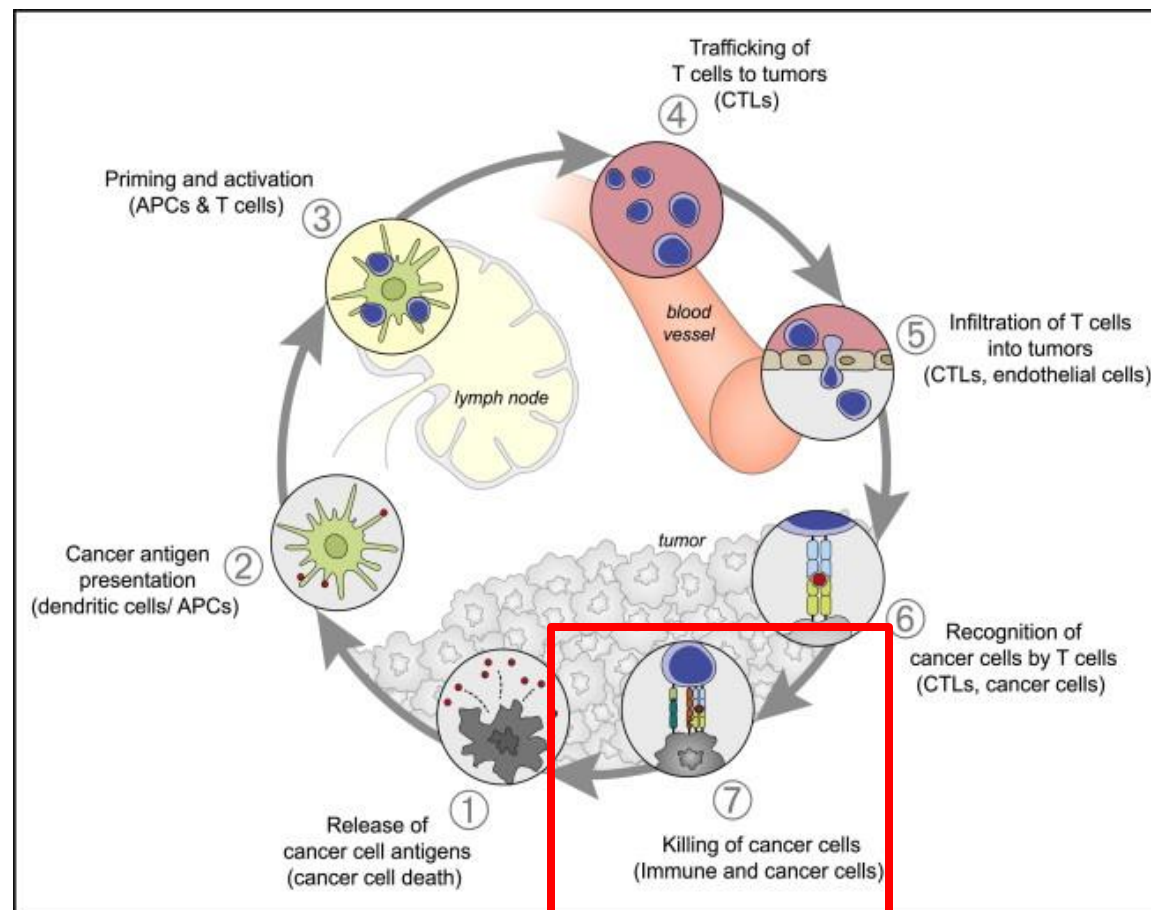
Was het maar zo gemakkelijk de versimpelde versie

Stap 6:
De T-cellen (soldaten)
herkennen de tumor
("de vijand")



Was het maar zo gemakkelijk de versimpelde versie

Stap 7:
De kanker wordt
gedood



Waarom krijgt iemand dan toch kanker?

In alle stappen kan het mis gaan met het afweersysteem....

1-2: kankerdeeltjes worden niet herkend of opgenomen door afweercellen

3: er zit een rem op de activatie van de T-cellen (“soldaten”)

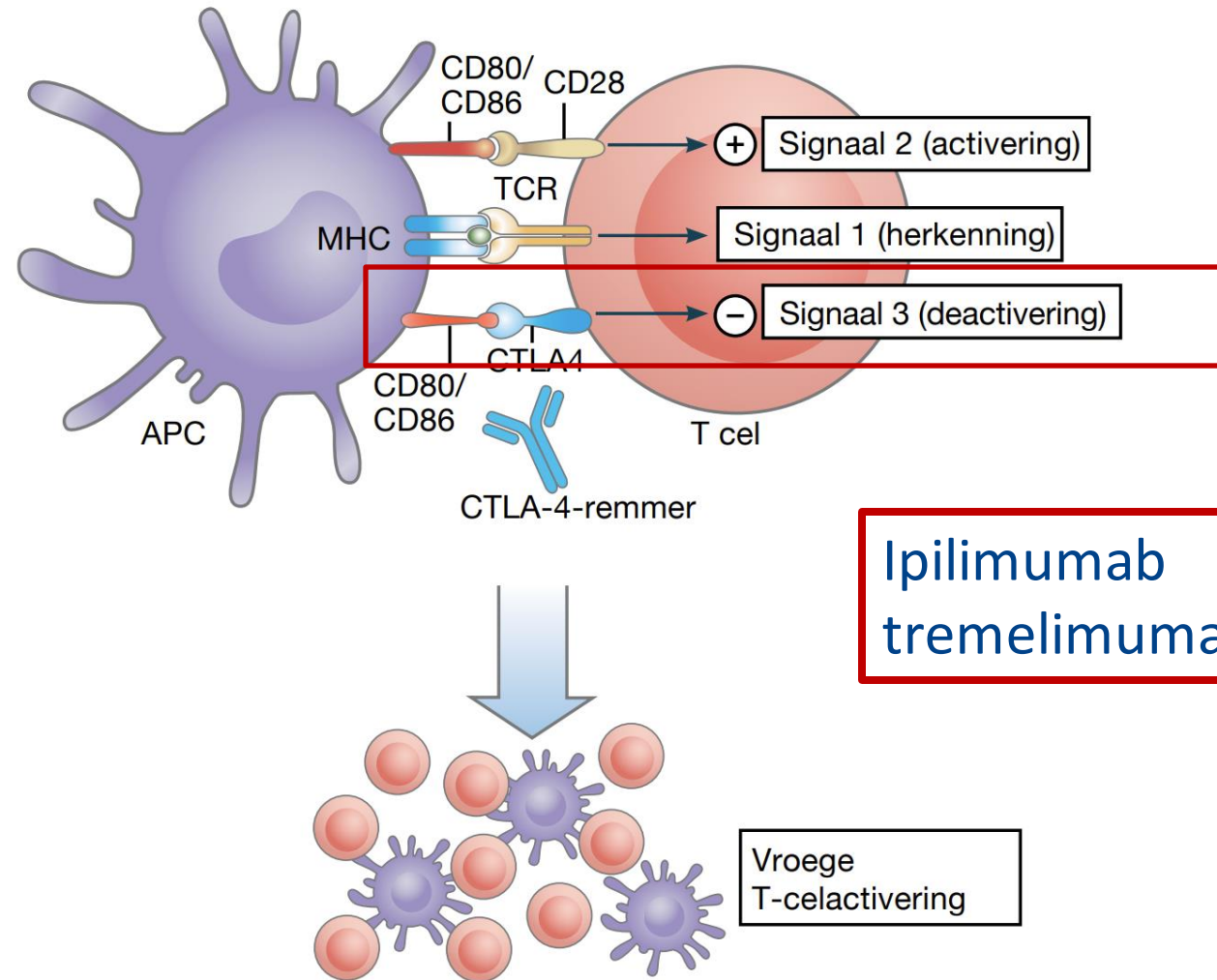
4: er zitten stofjes in het bloed die de T-cellen misleiden, waardoor ze niet goed bij de kanker komen

5: de directe omgeving van de kanker is “vijandig”

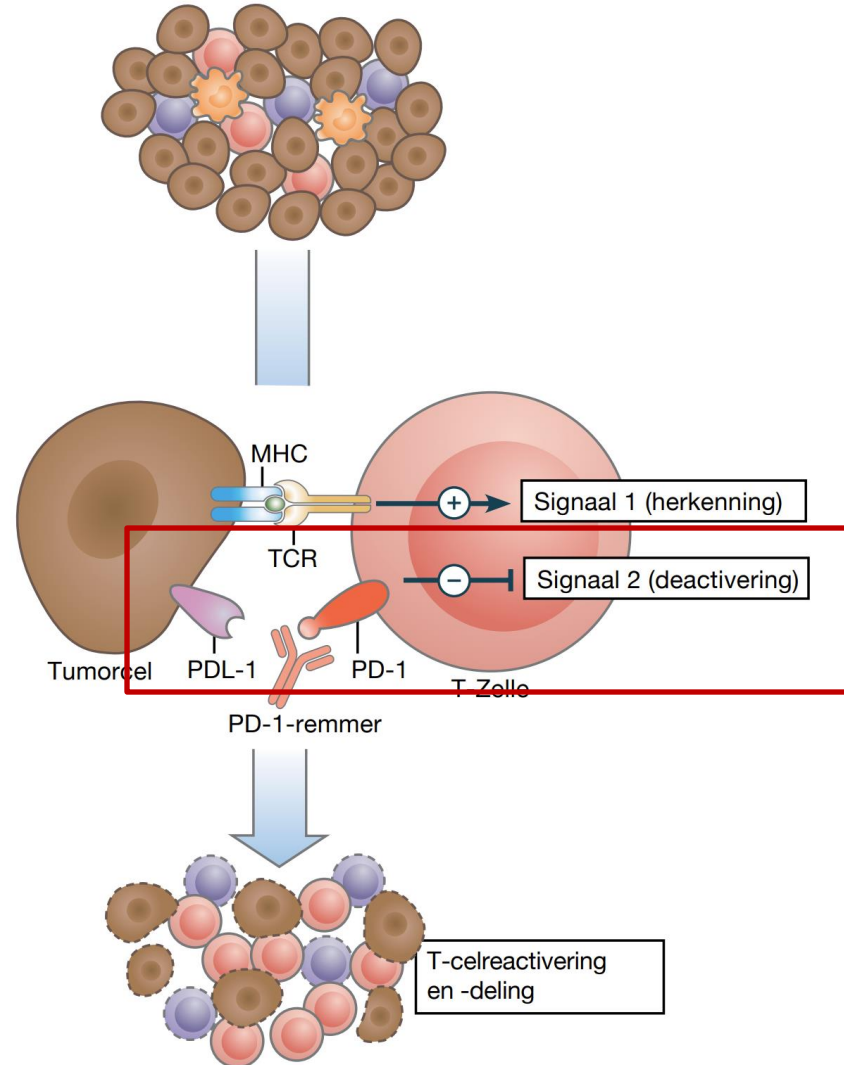
6: de T-cel (soldaat) is er wel maar “ziet” en herkent de kanker niet als vijandig

7: de T-cel is “uitgeput” en heeft geen kankerdodende stoffen meer, of de kankercel is te goed bewapend

In detail: initiële activatie T-cel



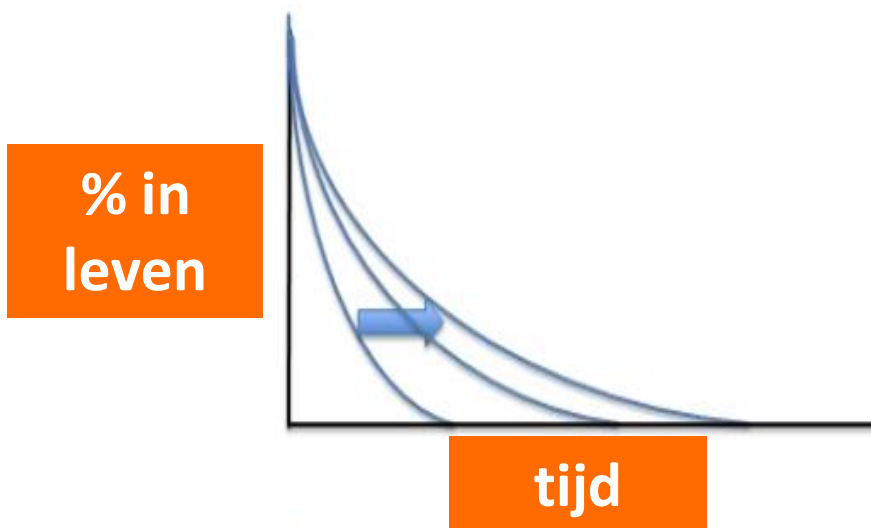
In detail: T-cel valt kankercel aan



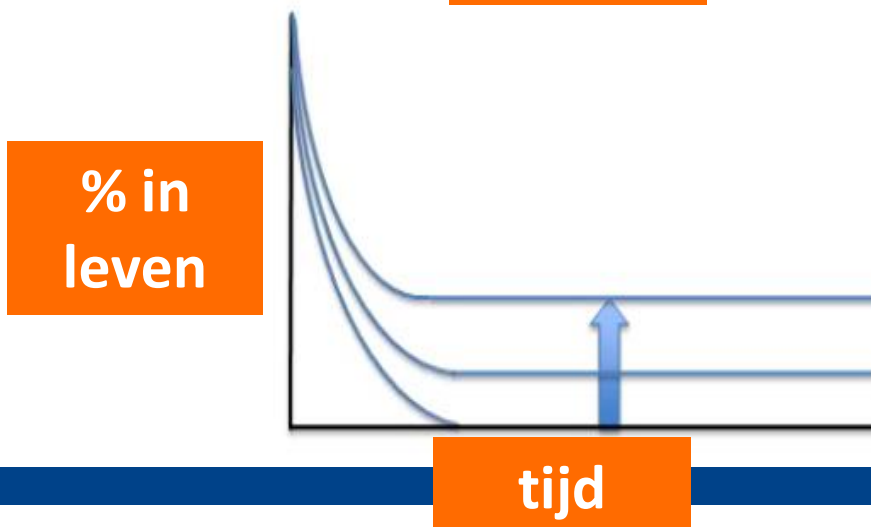
Pembrolizumab
Nivolumab
Durvalumab

....

Met immunotherapie krijgt immuunsysteem “geheugen” en blijft “cirkel rond gaan”



Chemo vs betere chemo
en doelgerichte therapie



Immunotherapie: door
geheugen **KANS** dat kanker
niet meer terugkomt

Hoe ontstaan immuuntherapie gerelateerde bijwerkingen?

Het afweersysteem “vergist” zich en valt lichaamseigen weefsel aan

Rem is weggenomen door de immuuntherapie, reactie blijft doorgaan

Organen die het vaakst aangedaan zijn

ENDOCRIENE ORGANEN

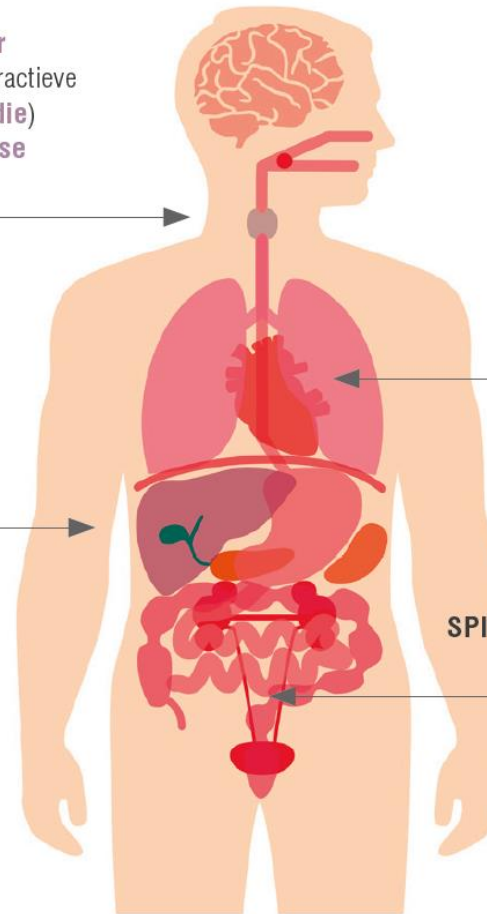
Bijv. overactieve **schildklier** (**hyperthyreoïdie**) of onderactieve **schildklier** (**hypothyreoïdie**) of ontsteking van de **hypofyse** (**hypofysitis**)

LEVER

Bijv. leverontsteking (**hepatitis**)

HUID

Bijv. **ditslag**, jeuk (**pruritus**), Iverlies van pigment (**vitiligo**)



LONGEN

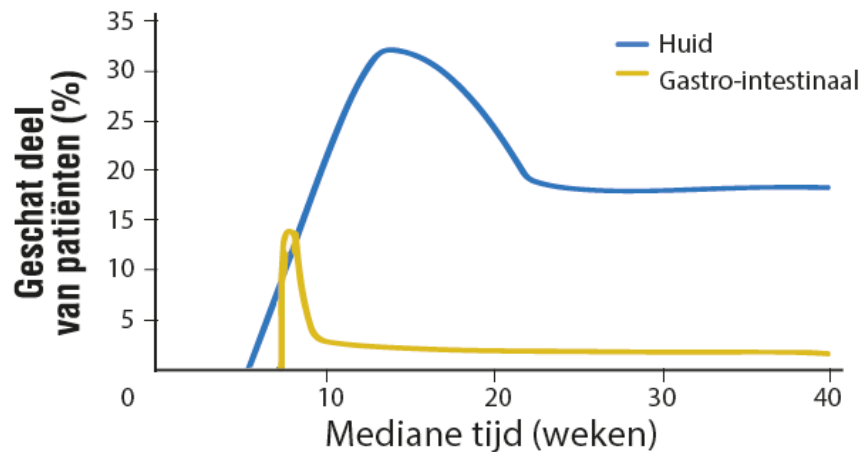
Bijv. longontsteking (**pneumonitis**)

SPIJSVERTERINGSKANAAL

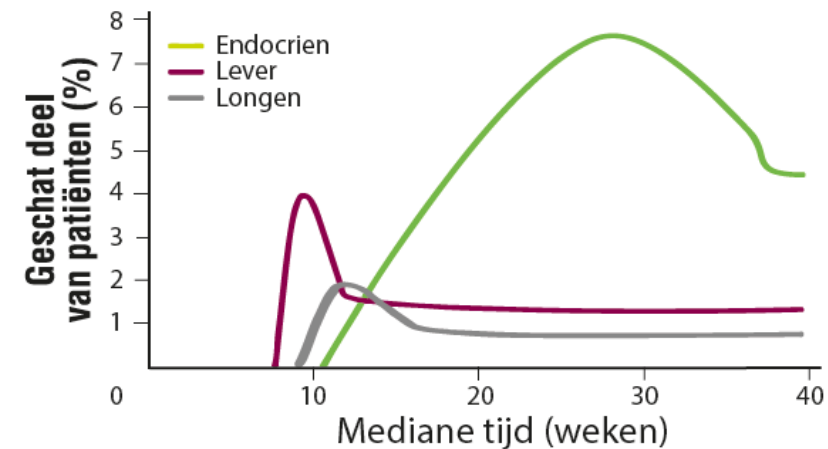
Bijv. **diarree**, **colitis**

Tijdsbeloop ontstaan bijwerkingen, vanaf start immunotherapie

**Vaakst voorkomende
irAE's ($\geq 10\%$)**

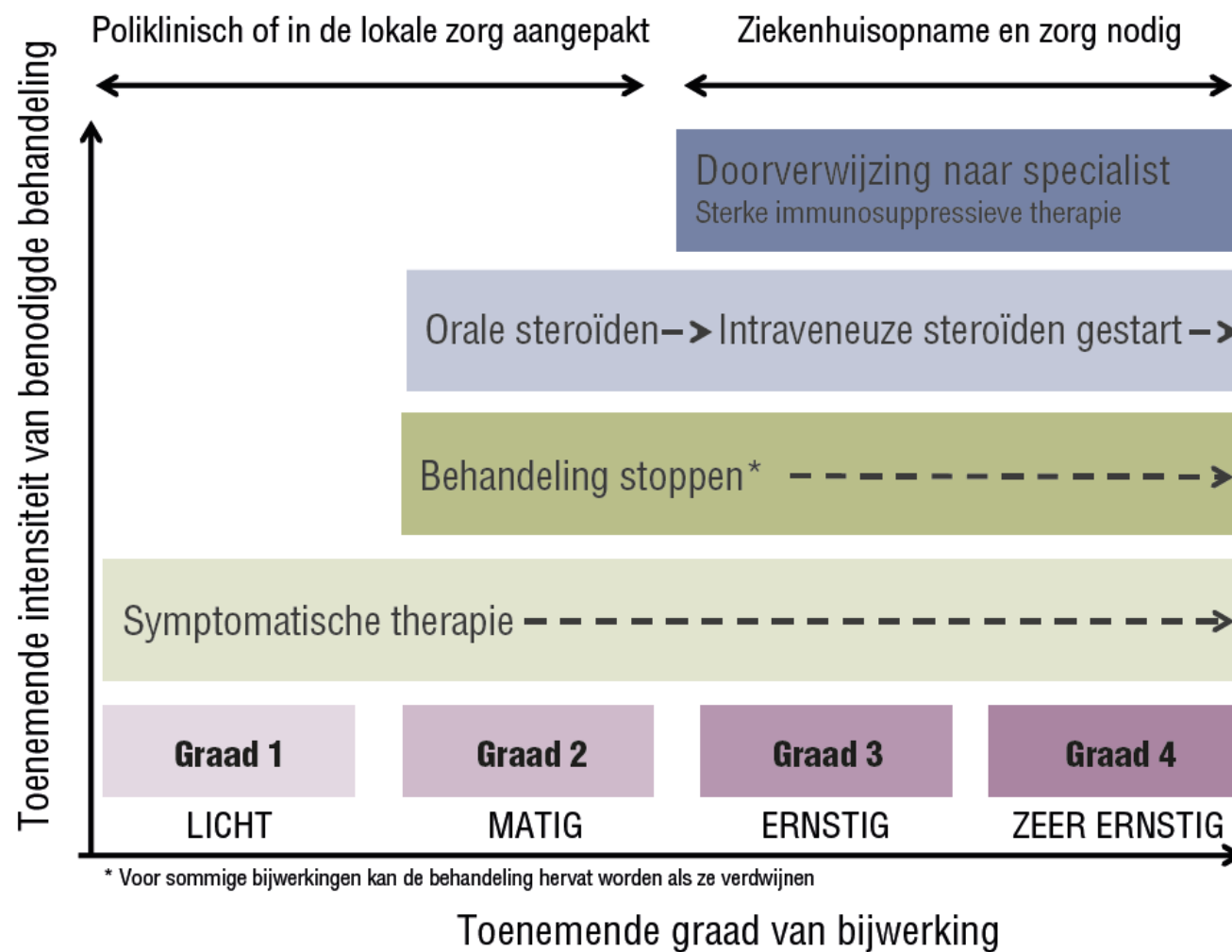


**Minder vaak voorkomende
irAE's ($< 10\%$)**



Maar het kan altijd, ook enkele dagen na de eerste kuur, of maanden na de laatste!

Hoe behandel je die bijwerkingen?



Maar is dat niet schadelijk voor werking immuuntherapie?

Nee

Het lijkt er juist op dat mensen, waarbij de kanker reageert, en die dit soort bijwerkingen hebben langer kunnen leven dan degenen zonder bijwerkingen

Belangrijk:

Snel erbij zijn en behandelen, bijwerkingen kunnen snel verder ontsporen en soms dodelijk zijn
Met behandeling zeer zelden dodelijk

Impact immunotherapie

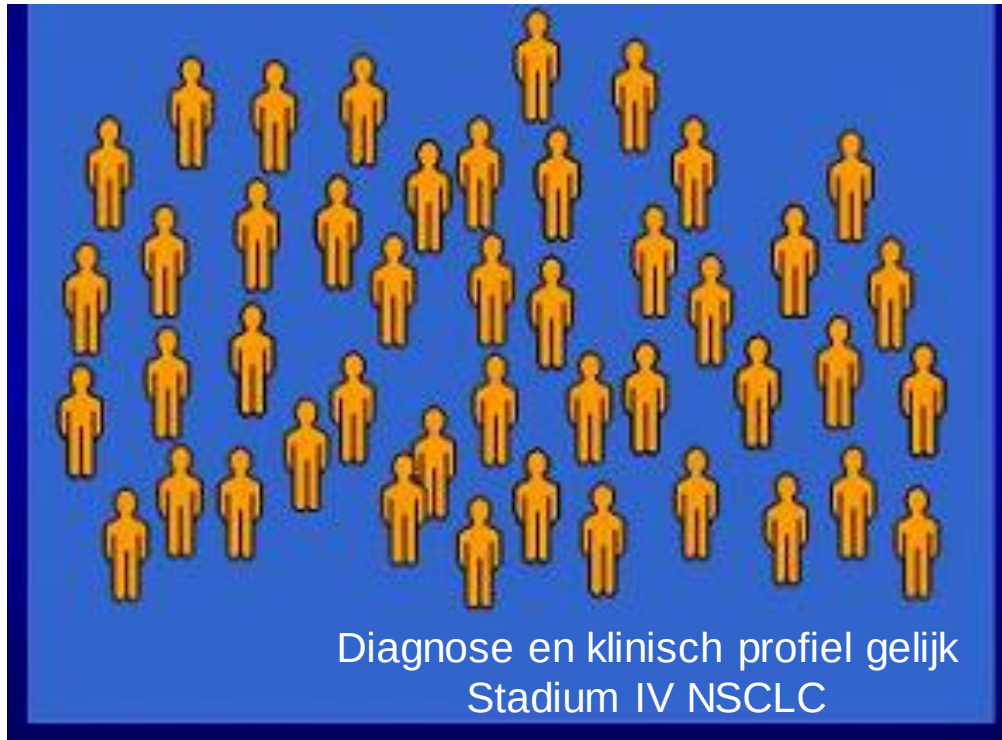
- Intensieve behandeling
 - Vaak langdurige behandeling met maximum van 2 jaar
 - Eventuele behandelingen in het kader van bijwerkingen
 - Ziekenhuisbezoeken, scans, bloed prikken, etc
 - Onzekerheid omtrent beloop, spanning rondom uitslagen
 - Omgaan met mogelijk langere overleving/“chronische ziekte” na initieel slecht nieuws
 - Levensvragen
- Continue een afweging van voor- en nadelen van de behandeling, afhankelijk van het doel van de behandeling

DOELGERICHTE THERAPIE

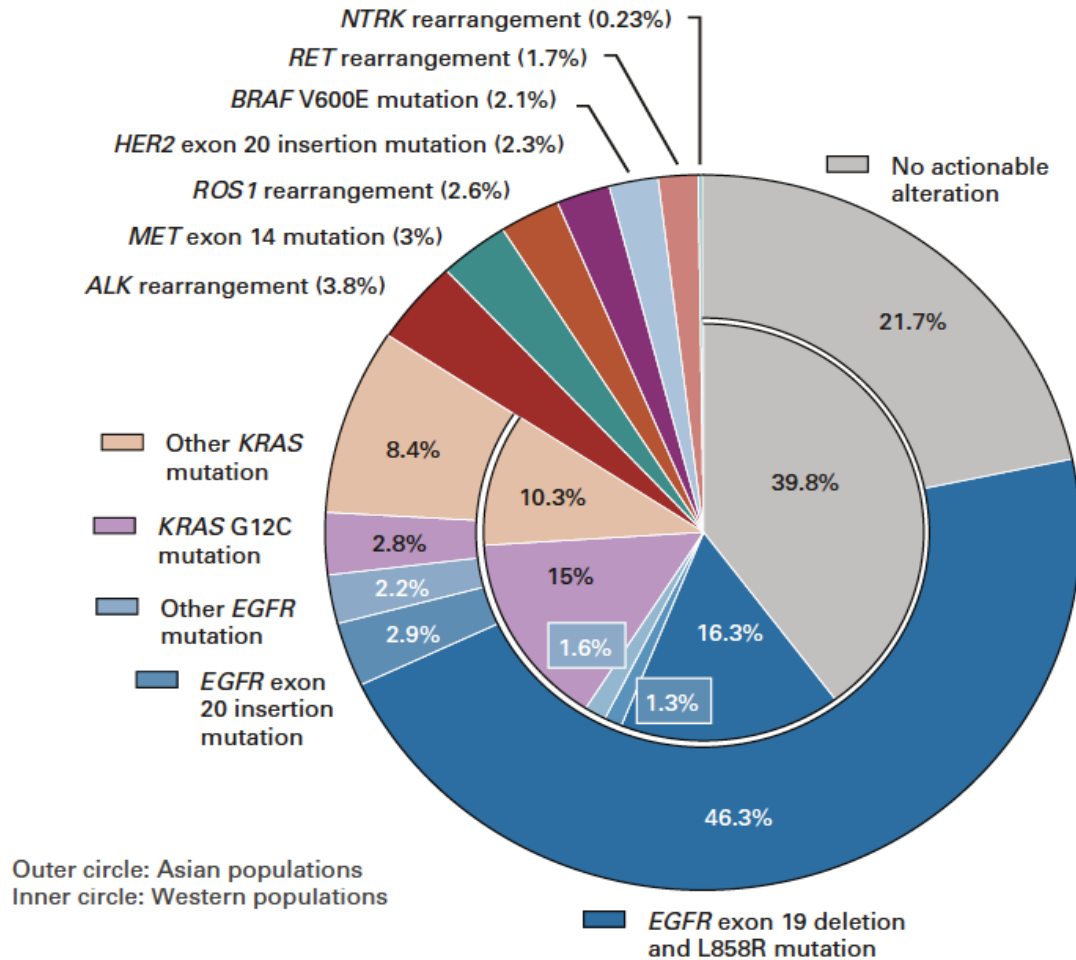


Doelgerichte therapie

selectie van therapie op basis van moleculair profiel van de tumor



Welke mutaties hebben we?



VEEL!

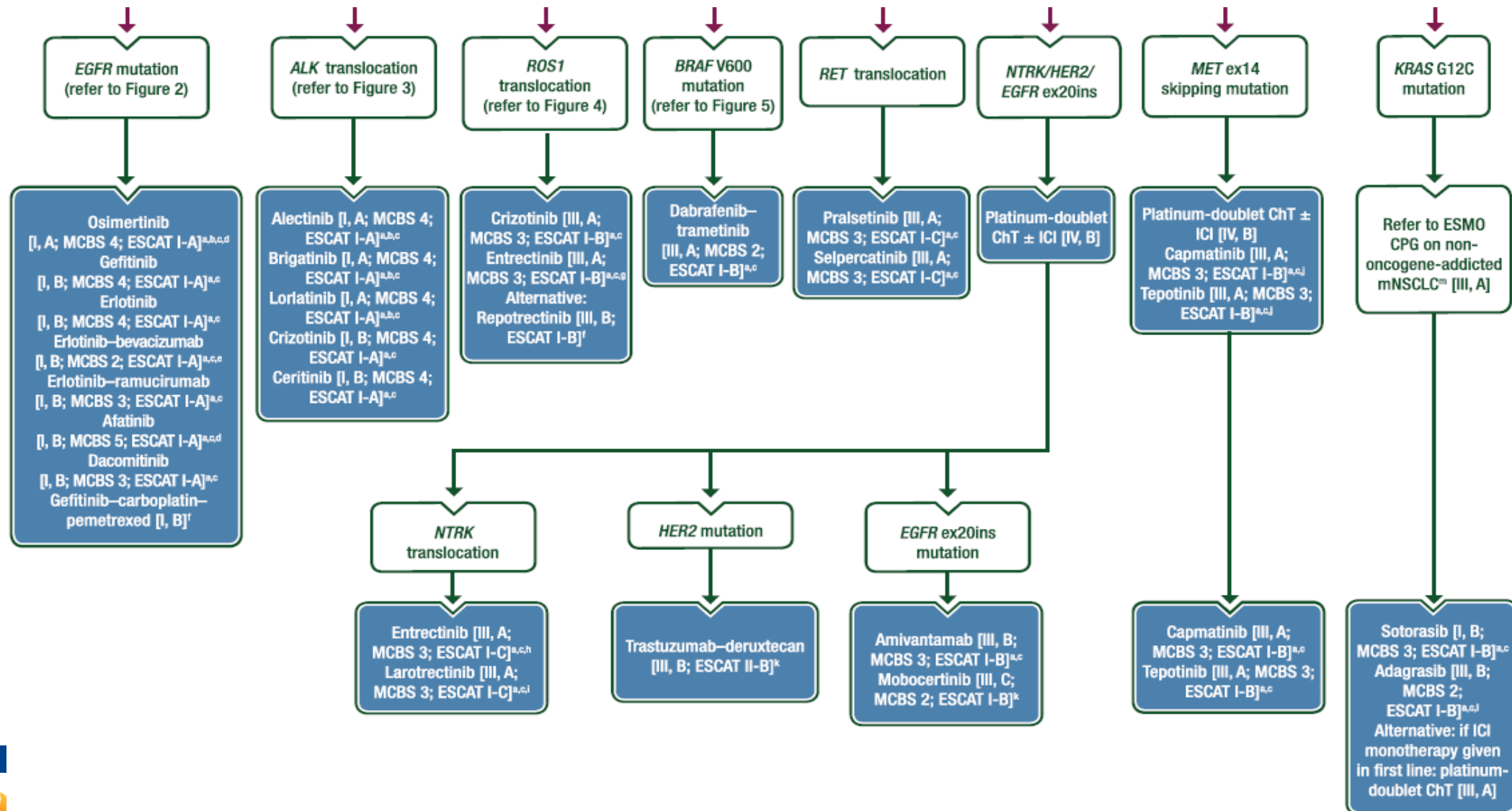
Nu 10 waar medicatie voor beschikbaar is
(regulier – studie – andere mogelijkheid)

MUMC is centrum voor zeldzame mutaties
(<5% bij niet kleincellig longkanker)

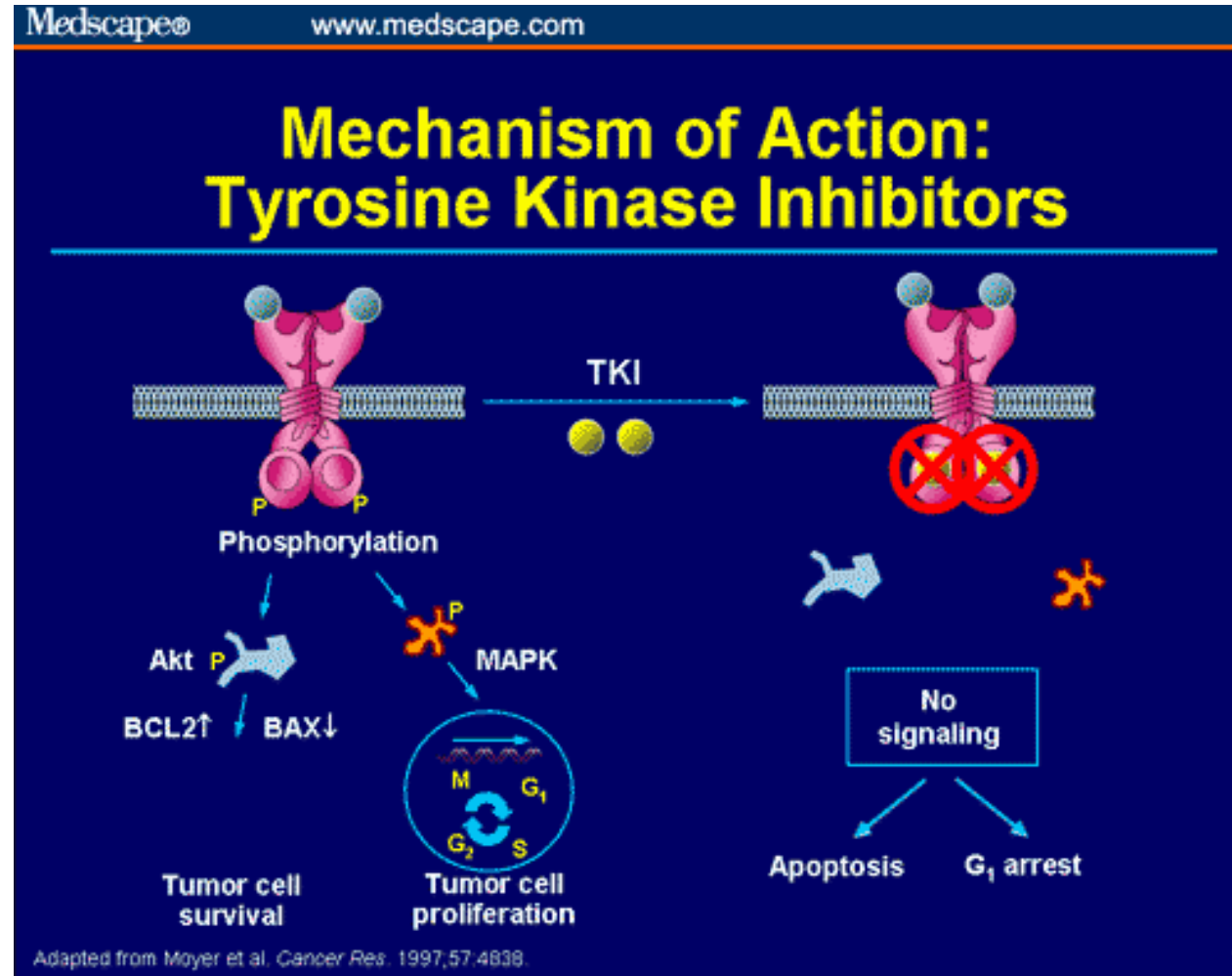
EGFR is de meest voorkomende waar
reguliere behandeling voor is

Merendeel bij patiënten die jong zijn, niet
of weinig gerookt hebben, niet-
plaveiselcelcarcinoom

Behandeling is complex! – stroomschema uitgezaaid niet kleincellig longkanker



Hoe werkt het merendeel van de doelgerichte therapie? (tyrosine kinase remmers)



Testen is belangrijk!

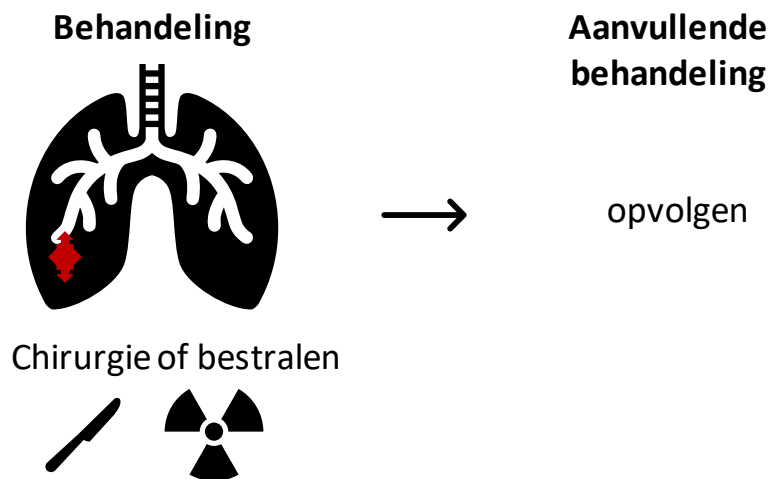
- Immunotherapie werkt bij deel van de mutaties niet
- Doelgerichte therapie kan juist heel goed werken
 - Kans dat kanker kleiner wordt vaak > 70%
 - Kans dat kanker langdurig onder controle blijft groot
 - Klachten van longkanker worden vaak snel minder
 - Bijwerkingen medicatie vallen vaak (helaas niet altijd) mee

Impact doelgerichte therapie

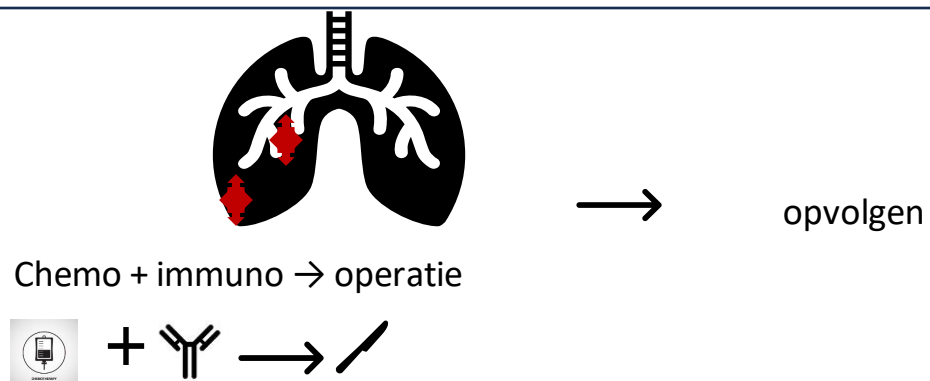
- Wisselend intensief
 - In begin vaker controles om bijwerkingen op tijd op te sporen
 - Daarna vaak polibezoeken iedere 8-12 weken met scans, bloed prikken etc
 - Vaak onbekendheid bij andere artsen – interacties met andere medicijnen!
 - Onzekerheid omtrent beloop, spanning rondom uitslagen
 - Vaak lange overleving, maar soms werkt het niet....
 - Vaak jonge mensen, vol in het leven – AYA poli - Levensvragen
 - Uiteindelijk werk het niet meer – nieuwe weefsel (bloed) afname nodig, vaak nieuwe medicijnen - studies
- Continue een afweging van voor- en nadelen van de behandeling, afhankelijk van het doel van de behandeling

Wat doen we nu wanneer qua behandeling?

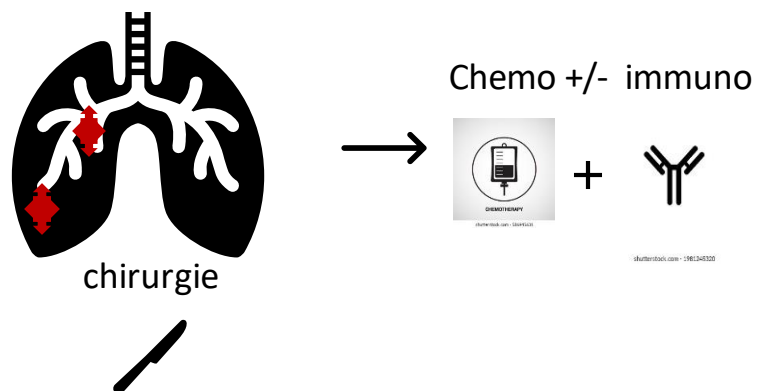
Stadium I
"heel vroeg stadium"



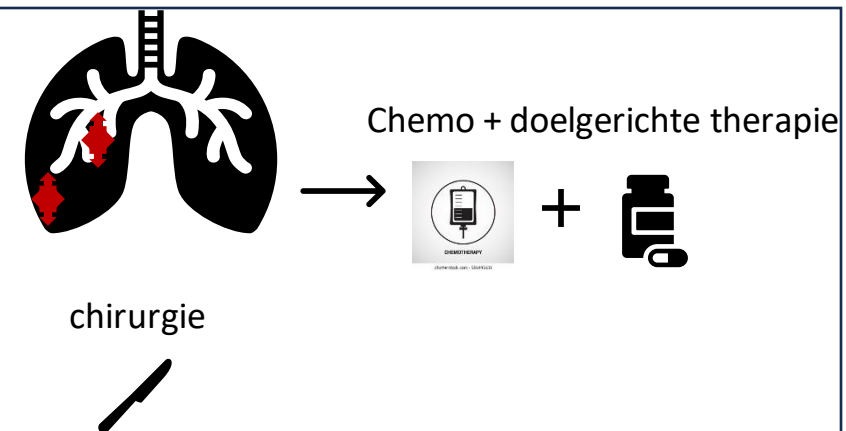
Stadium II-III
"vroeg stadium – operabel"



OF

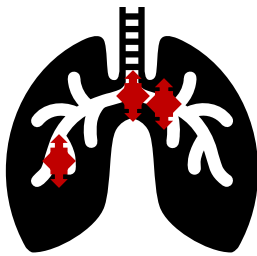


EGFR



Stadium III
**“lokaal vergevorderd,
niet operabel”**

Behandeling



Chemo + bestraling

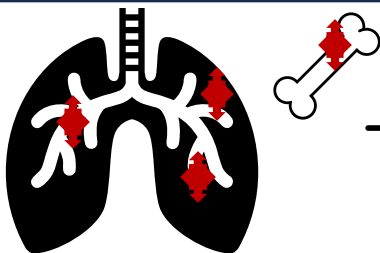


**Aanvullende
behandeling**

immunotherapie



Stadium IV
“uitgezaaid”



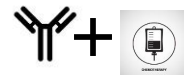
Immunotherapie alleen: PD-L1 $\geq 50\%$
Chemo + immunotherapie



PD-L1 $\geq 50\%$

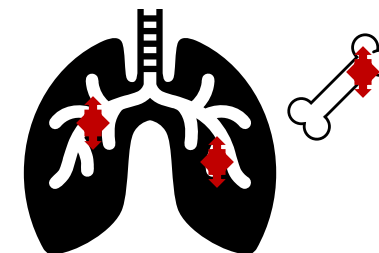


Ongeacht PD-L1



Ongeacht PD-L1

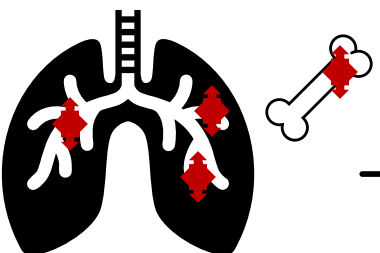
**Mutatie wv
doelgerichte
therapie kan**



Doelgerichte therapie



Stadium IV
**“uitgezaaid, immuno en
doelgericht kan niet”**



chemotherapie



Onderhoud chemo of opvolging



In MUMC is heel veel onderzoek naar beste behandeling van longkanker

- Immunotherapie in alle ziekte stadia
- Nieuwe behandelcombinaties
- Interacties medicijnen
- Doelmatiger inzetten medicijnen
- Effect medicatie en bestraling op uitzaaiingen in de hersenen
- Behandeling van beperkt uitgezaaide / groeiende longkanker
- Nieuwe medicijnen zowel immunotherapie – doelgerichte therapie als doelgerichte chemotherapie
- Hoe beste klachten te voorkomen / behandelen
- Etc... **Vraag aan uw arts of er een onderzoek voor u is, als u open staat hiervoor**

Take home messages

Kanker kan groeien doordat het niet wordt herkend door het afweersysteem

De huidige immuuntherapie probeert vnl deze rem op het afweersysteem weg te halen
(Klein) deel van de patiënten met uitgezaaid kanker leeft zeer lang hierdoor, en
meer genezing bij vroeger stadium kanker
Bijwerkingen kunnen heftig zijn, vallen vaak mee

Doelgerichte therapie mogelijk voor steeds groter deel vd patiënten met tumor met mutatie
Vaak grote kans dat kanker kleiner wordt en langdurig kleiner blijft
MUMC is centrum voor zeldzame mutaties

Nog veel onderzoek nodig, maar steeds een stapje verder

Het wordt steeds ingewikkelder - COMMUNICATIE!