

# Donan-studie volgt T-cellen bij longkankerpatiënten tijdens immunotherapie

Dr. Astrid Danen, wetenschapsjournalist

Nijmeegse onderzoekers gaan T-cellen volgen bij patiënten met een vroeg stadium van longkanker, tijdens immunotherapie die deze patiënten zullen krijgen voorafgaand aan een operatie. Na de operatie kunnen ze met een speciale scanner de T-cellen in de verwijderde tumor in meer detail bekijken. Dat gaat veel waardevolle informatie opleveren over het effect van immunotherapie op de afweerreactie tegen kanker, verwachten nucleair geneeskundige dr. Erik Aarntzen en longarts dr. Berber Piet (Radboudumc, Nijmegen).

“Er zijn verschillende vormen van immunotherapie, maar de overeenkomst tussen deze verschillende behandelingen is dat het zal moeten leiden tot meer afweercellen in de tumor, die de tumor gaan opruimen. Dat is een voorwaarde voor klinisch succes, anders meet je geen effect van immunotherapie. Daarom zijn we zo geïnteresseerd in T-celtracking”, aldus Erik Aarntzen. De Nijmeegse onderzoekers beschikken over technieken waarmee ze CD8<sup>+</sup> T-cellen kunnen isoleren uit het bloed, radioactief labelen en volgen in het lichaam. Dat gaan ze nu voor het eerst toepassen in een klinische studie, die naar verwachting dit voorjaar zal starten.

## Inzicht

In de Donan-studie krijgen patiënten met een vroeg stadium van longkanker twee kuren immunotherapie voorafgaand aan een geplande operatie. Aarntzen: “Tijdens die behandeling gaan we de T-cellen van de patiënten volgen. Dit is voor de patiënten een intensief traject,

met extra onderzoeken naast de extra behandeling die ze krijgen. Eerst wordt een scan gemaakt om te zien waar de immunotherapie zelf (radioactief gelabelde antilichamen) terecht komt. Komt het in de tumor terecht of ook op andere plekken, hoeveel komt er terecht, en is dit per patiënt verschillend? Dat zou al een verklaring kunnen bieden waarom de ene patiënt wel reageert en de andere minder goed.

Na de immunotherapie, vlak voor de operatie, gaan we een grote hoeveelheid bloed filteren, waaruit we CD8<sup>+</sup> T-cellen isoleren die we radioactief labelen en weer teruggeven aan de patiënt. Die kunnen we dan twee dagen lang volgen op hun reis door het lichaam: waar komen ze terecht, gaan ze de tumor in? Omdat de patiënten daarna geopereerd worden, kunnen we de tumor vervolgens met een speciale scanner en onder de microscoop in veel meer detail bekijken, en zien waar de T-cellen zich precies bevinden. Zitten ze echt in de tumor of meer er omheen, hoeveel zijn het er precies, zijn er andere cellen bij betrokken die belangrijk zijn voor succesvolle immunotherapie?



Erik Aarntzen en Berber Piet (foto: ©Duncan de Fey)

## Recent geregistreerde middelen

### FEBRUARI 2019

Combinatie **nivolumab** en **ipilimumab** is geïndiceerd als eerstelijnscombinatiebehandeling voor patiënten met gemetastaseerd heldercellig niercelcarcinoom.

- De aanbevolen dosis is voor de inductiefase 4 kuren nivolumab 3 mg/kg i.v. in combinatie met ipilimumab 1 mg/kg i.v. elke 3 weken. Voor de onderhoudsfase nivolumab 3 mg/kg i.v. elke 2 weken

### NOVEMBER 2018

Adjuvant **nivolumab** is geïndiceerd voor patiënten met stadium IIIb-, IIIc- of IV-melanoom na volledige chirurgische resectie.

- De aanbevolen dosis is i.v. 3 mg/kg lichaamsgewicht om de 2 weken

### OKTOBER 2018

**Pembrolizumab** met chemotherapie is geïndiceerd als eerstelijnsbehandeling voor gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom.

- De aanbevolen dosis is 200 mg via een i.v. infusie elke 3 weken

### JULI 2018

**Nivolumab** is geïndiceerd als behandeling bij patiënten met een gerecidiveerd of gemetastaseerd, platinaresistent plaveiselcelcarcinoom van het hoofdhalsg gebied.

- De aanbevolen dosis is i.v. 3 mg/kg lichaamsgewicht om de 2 weken

### FEBRUARI 2018

**Atezolizumab** is geïndiceerd als tweede- of derdelijnsbehandeling bij patiënten met een gemetastaseerd NSCLC en WHO-PS 0-1.

- De aanbevolen dosis is i.v. 1.200 mg elke 3 weken

### NOVEMBER 2017

**Pembrolizumab** is geïndiceerd als tweedelijnsbehandeling bij patiënten met een niet-resectabel of gemetastaseerd urotheelcelcarcinoom.

- De aanbevolen dosis is 200 mg via een i.v. infusie elke 3 weken

Voor advies Cie BOM raadpleeg [www.nvmo.org/bom](http://www.nvmo.org/bom)

We hebben in deze studie speciaal gekozen om immunotherapie te geven voorafgaand aan de operatie, zodat we niet alleen de cellen kunnen volgen in de patiënt, maar later ook nog terug kunnen kijken in het tumormateriaal. Dat is een unieke situatie die ons veel inzicht kan gaan leveren.”

Berber Piet beaamt dit: “We zien niet alleen welk effect de immunotherapie heeft op de T-cellen in levende patiënten, maar we kunnen ook daarna nog in de tumor naar al die andere cellen kijken en de volledige context zien. Dat gaat veel informatie opleveren over de afweerreactie tegen kanker en de rol van immunotherapie daarin.”

### Patiëntenvereniging

De studie is opgezet in nauwe samenwerking met de patiëntenvereniging Longkanker Nederland. Dat was bijzonder constructief, vindt Aarntzen. “We hebben het plan van de studie met hen besproken, en hen voorgelegd dat het voor de patiënten een intensieve studie is. Ze krijgen een extra behandeling met mogelijke bijwerkingen, extra voorlichting, extra scans waarvoor ze vaker moeten komen. De samenwerking geeft een enorme boost aan het onderzoek, daardoor is de studie ook veel haalbarer. We hebben de patiënteninformatie met hen afgestemd, en we gaan nog oefensessies met elkaar houden om te controleren of de informatievoorziening goed gaat. Op hun aanraden hebben we ook gezorgd voor één vast aanspreekpunt.”

“Dit gaat veel informatie opleveren over de afweerreactie tegen kanker en de rol van immunotherapie daarin”

De patiëntenvereniging was heel enthousiast over deze studie. Veel studies worden gedaan bij patiënten met uitgezaaide longkanker, en ze waren blij met een studie bij een vroeg stadium van longkanker. Mede door screening zal die groep in de toekomst nog verder groeien, verwacht Aarntzen. “Voor de hele groep maak je immunotherapie toegankelijker als je het vroeger toepast, en bijvoorbeeld korter, met minder bijwerkingen, maar met net zoveel effectiviteit.” “Deze categorie patiënten heeft ongeveer 50% kans op vijfjaarsoverleving, en we verwachten dat we dit met immunotherapie verder kunnen verbeteren”, aldus Piet. “Dat is een voordeel voor hen. Los van deze studie is het diagnose- en behandeltraject al vrij intensief, daar komt nu een aantal afspraken bij. Met goede begeleiding is het haalbaar om ze ook in die paar extra onderzoeken mee te voeren. Ik denk ook dat we ze een betere behandeling bieden, en dat is voor deze patiënten die geopereerd worden - nog redelijk fit en vaak niet zo oud - een kans die ze graag grijpen.”

### Technische uitdaging

Voordat de studie van start gaat zullen de onderzoekers eerst de procedure valideren bij gezonde proefpersonen. Of er voldoende gelabelde T-cellen in de tumor zullen komen om

zichtbaar te kunnen maken is nog een technische uitdaging, vertelt Aarntzen. “We spuiten ongeveer 100 miljoen T-cellen in, maar die zijn niet allemaal specifiek gericht tegen de tumor. Een groot deel zal zich in de milt en het beenmerg ophouden. Maar met een muizenscanner, die ongeveer 100 keer gevoeliger is dan de klinische scanner voor patiënten, kunnen we in de operatief verwijderde tumor kijken naar veel kleinere aantallen T-cellen.” Dit is al getest, in samenwerking met dr. Sandra Heskamp (Radboudumc). De onderzoekers spotten kleine hoeveelheden radioactiviteit in kip-filets en varkenslongen, en schatten op basis daarvan dat een aantal van ongeveer 30.000 T-cellen detecteerbaar zal zijn.

### Samenwerking

In totaal zullen twintig patiënten met kleine longtumoren (2-4 cm) worden geïncludeerd die in het Radboudumc een operatie ondergaan volgens de standaardbehandeling. Als extra krijgen deze patiënten voorafgaand aan de operatie twee kuren met durvalumab, een PD-L1-remmer. Vanwege de logistieke complexiteit zullen de onderzoekers één patiënt per maand behandelen. De analyse van de effectiviteit van de behandeling volgt na afloop van de studie, maar tussentijds evalueren ze wel de veiligheid en haalbaarheid. “Deelname aan de studie mag de operatie en verdere behandeling niet vertragen”, aldus Piet. “Als longarts hoop en verwacht ik wel dat het binnen een paar jaar *standard of*

*care* gaat worden om ook patiënten met een vroeg stadium van longkanker immunotherapie te geven. Daar zijn al een paar studies naar gedaan, of ze lopen nog, en de eerste resultaten zijn veelbelovend.”

De studie is vernoemd naar het Schotse kasteel Eilean Donan, gelegen op een punt waar drie meren samenkomen. Dit symboliseert de benodigde samenwerking tussen de verschillende disciplines, vertelt Aarntzen. “De afdelingen Longziekten, Medische beeldvorming en Tumorimmunologie komen echt samen in deze studie. Er zit een enorm team achter van acht verschillende disciplines die allemaal mee moeten werken om deze studie mogelijk te maken.” ■

# Lees nu VS.

Verpleegkundig Specialist  
Oncologie en Palliatieve Zorg



VRAAG HET  
MAGAZINE  
AAN VIA

[info@uitgeverij-jaap.nl](mailto:info@uitgeverij-jaap.nl)



In de glossy VS. staat het werkgebied van de verpleegkundig specialist binnen het speelveld van de gezondheidszorg centraal. Verschillende professionals komen aan het woord over hun ervaringen in het samenwerken met de verpleegkundig specialist, zowel in de directe patiëntenzorg als vanuit het perspectief van de patiënt, opleiding, management en bestuur.