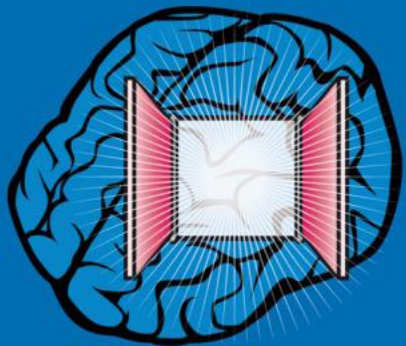


# Publieksdag Hersentumoren

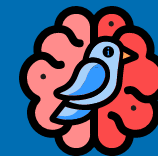
Zaterdag 27 November 2021  
Online Evenement

In samenwerking met:





Publieksdag  
Hersentumoren



# Immuuntherapie: is er hoop?

Filip De Vos

*Internist-oncoloog, UMC Utrecht*



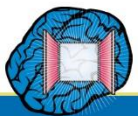
In samenwerking met:





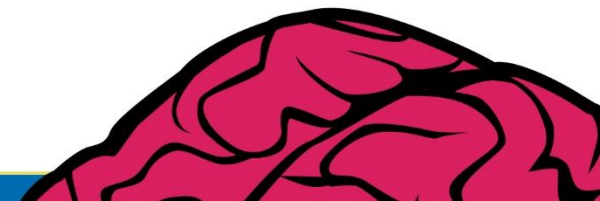
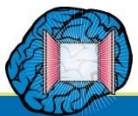
'Onze grootste overwinning is niet dat we nooit falen, maar dat we telkens weer opstaan als we zijn gestruikeld. '

Confucius 551 – 479 BC  
Chinese filosoof, dichter en politicus



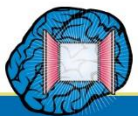


- Geschiedenis
- Afweersysteem
  - algemeen
  - hersenen en tumoromgeving
- Immunotherapie
  - algemeen
  - hersentumoren
- Toekomstperspectief
- Samenvatting

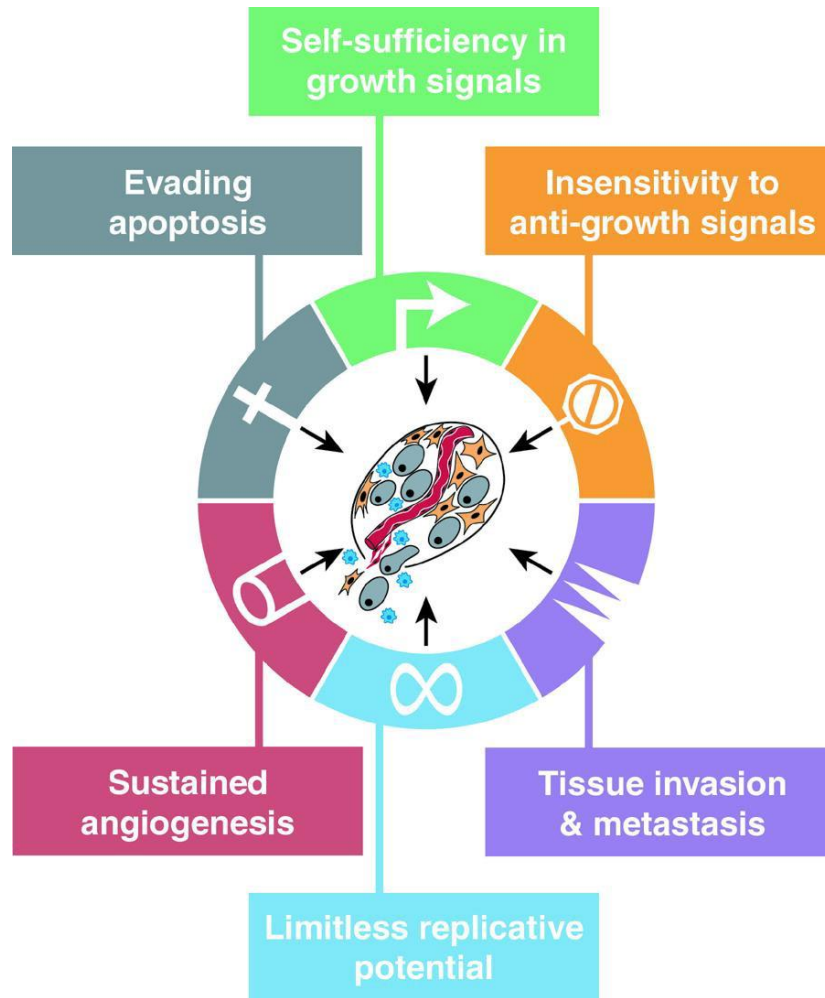




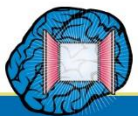
- **Geschiedenis**
- **Afweersysteem**
  - algemeen
  - hersenen en tumoromgeving
- **Immuuntherapie**
  - algemeen
  - hersentumoren
- **Toekomstperspectief**
- **Samenvatting**



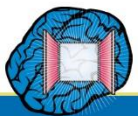
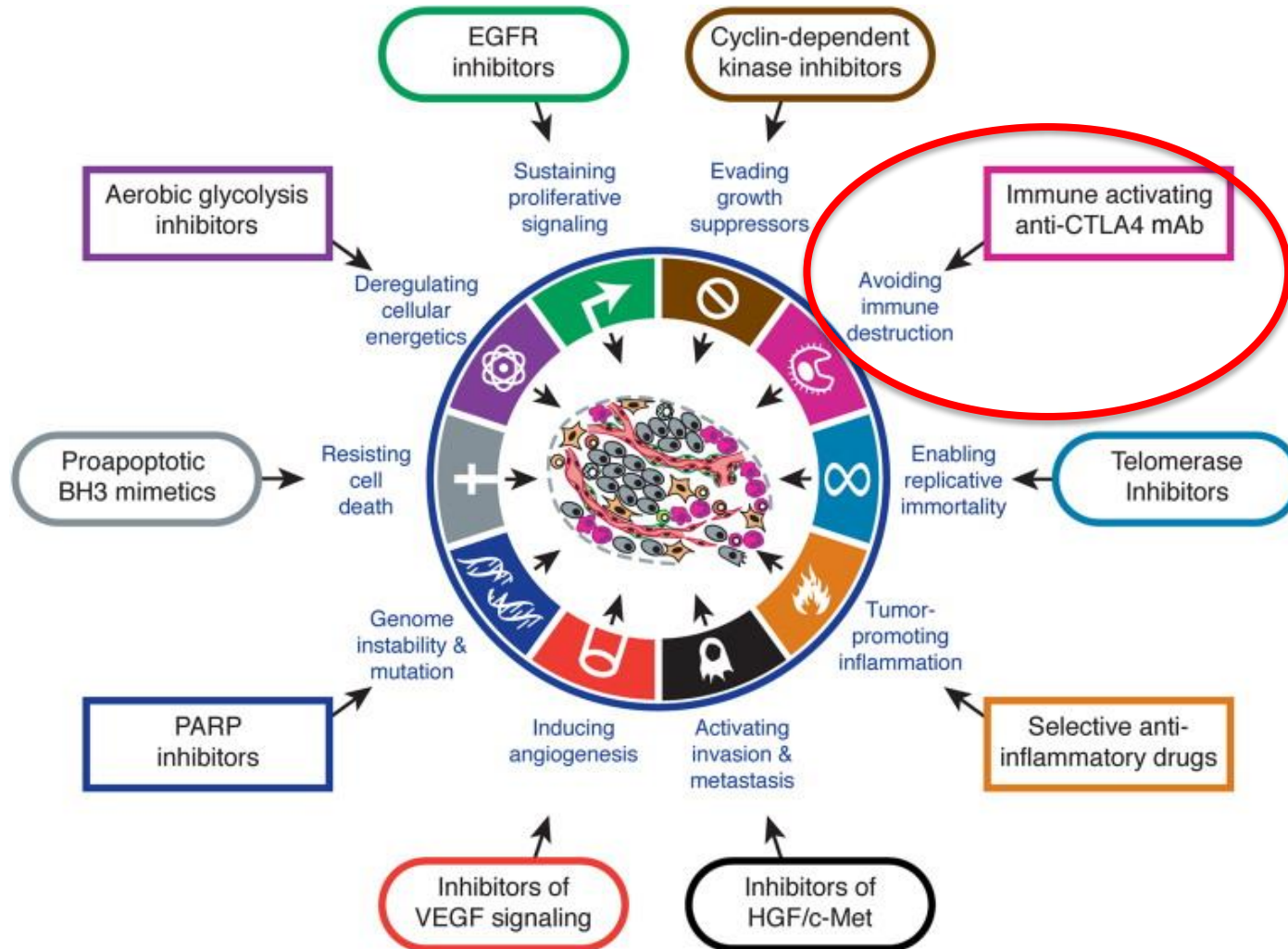
# Kenmerken van kanker



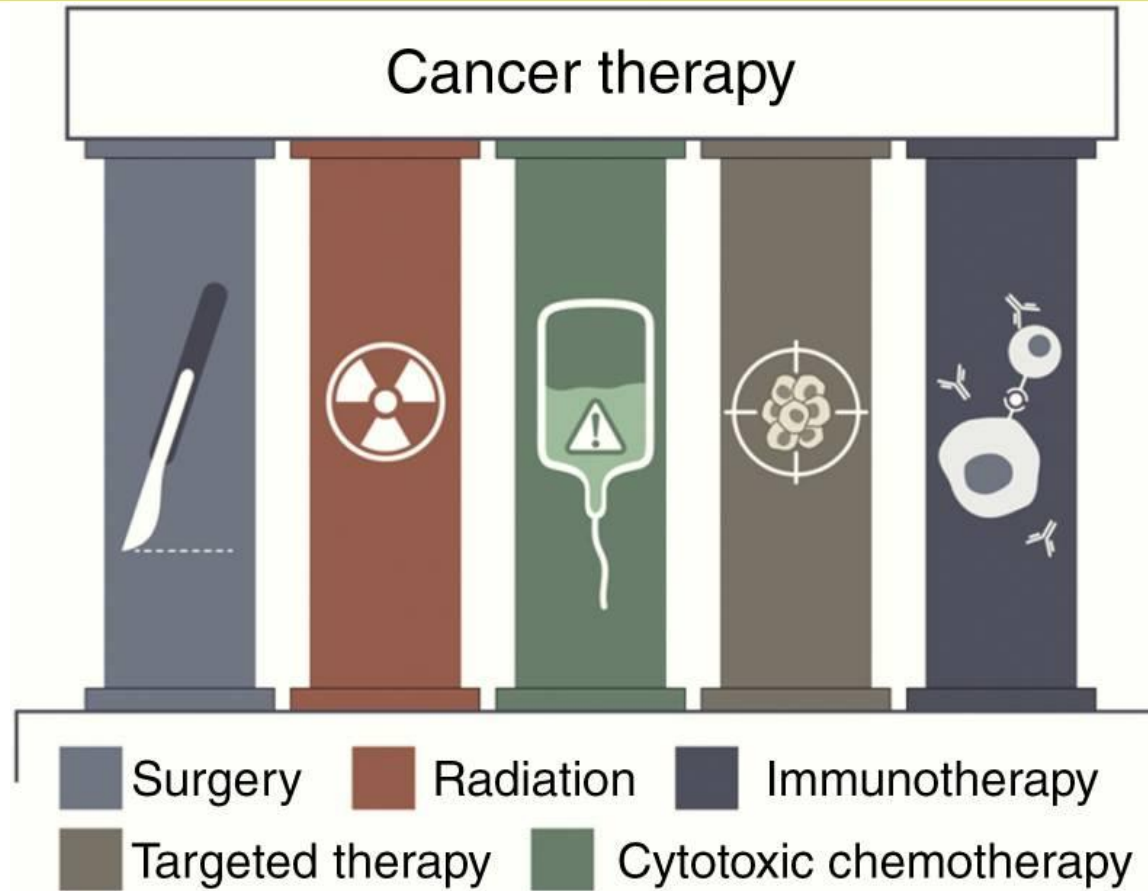
zichzelf in stand houden  
ontwijken van celsterfte  
ongevoelig voor groeiremming  
bloedvat nieuwvorming  
hoge celdeling  
invasief gedrag



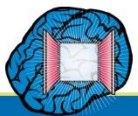
# Kenmerken van kanker 2.0



# Soorten antikanker behandeling



Antihormonale therapie  
Radio-nucleaire therapie

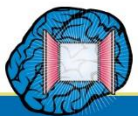
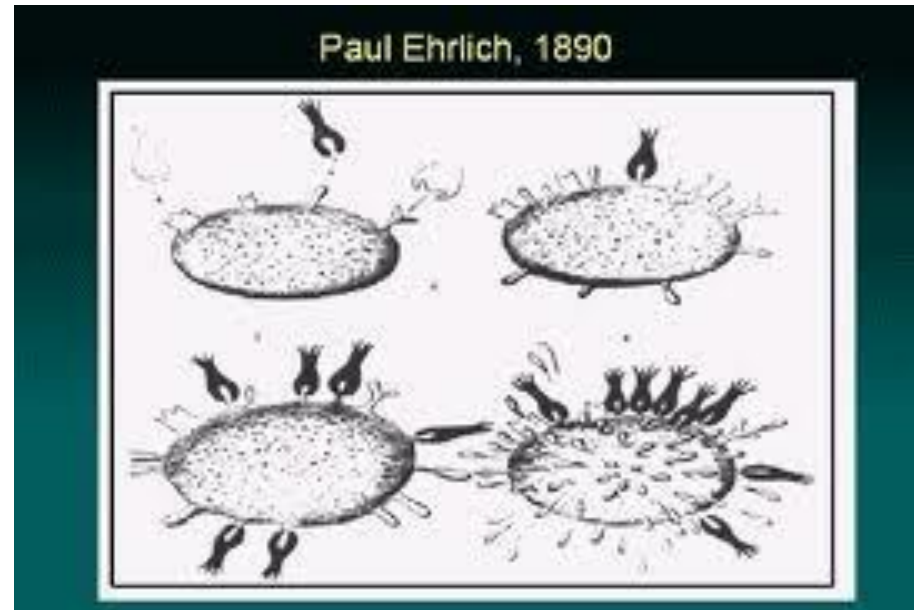




# Paul Ehrlich (1854-1918)



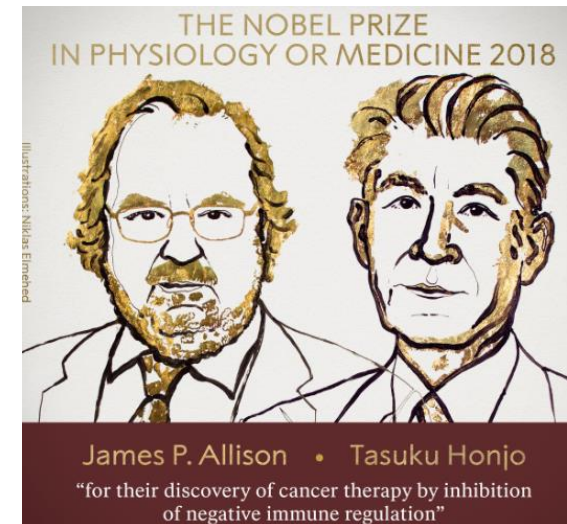
- Duitse chemicus en arts
- 1908 Nobel Prijs voor Physiologie of Geneeskunde
- Concept “magic bullets”





## “Turning point in cancer”

gemetastaseerd melanoom  
steeds meer vormen van kanker



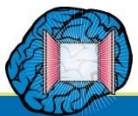


- Geen geregistreerde immuuntherapie bij hersentumoren
- Gefaalde fase III studies (nieuwe versus bestaande therapie)
- Snelle veroudering, passiviteit, acceptatie, uitputting en onoplettendheid van afweercellen naar hersentumorcellen toe

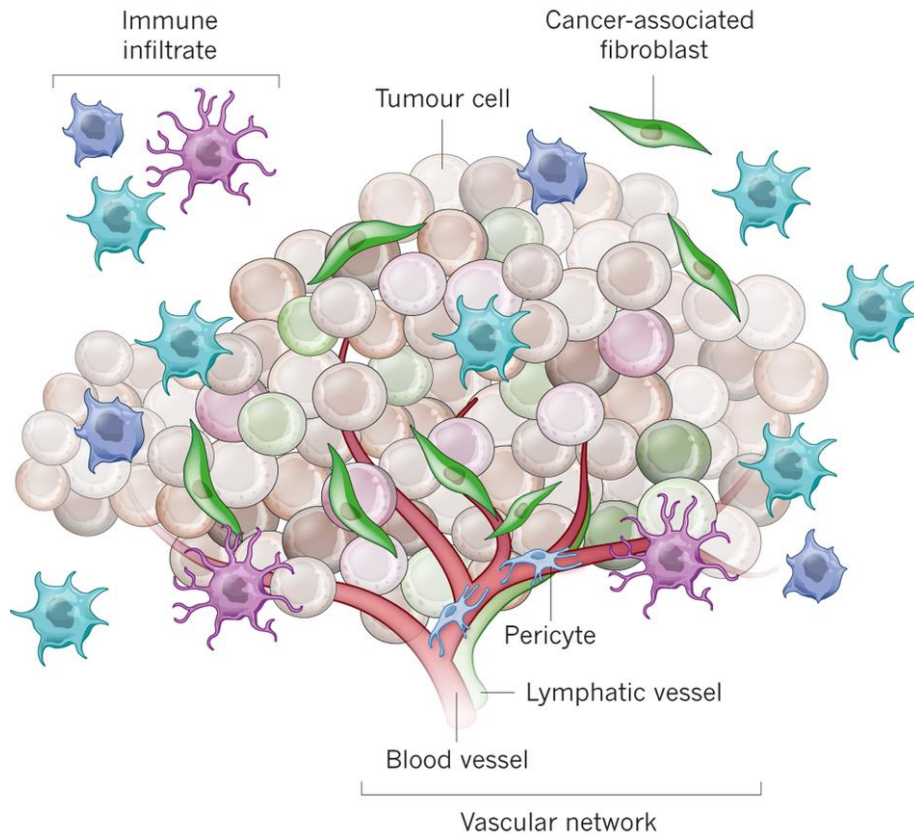




- Geschiedenis
- **Afweersysteem**
  - algemeen
  - hersenen en tumoromgeving
- Immunotherapie
  - algemeen
  - hersentumoren
- Toekomstperspectief
- Samenvatting



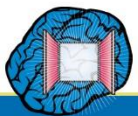
# Er is meer aan de hand in een tumorgezwel



## wisselwerking met de omgeving van de tumor







- andere stofwisseling
- nieuwe bloedvaten
- hormonale effecten
- effect op afweer

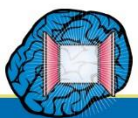
Quail DF, Joyce JA. 2013 Nat Med



# Aangeboren en verworven afweer



Afweerlijnies			
actief binnen 0 tot 12 uur		actief binnen 1 tot 7 dagen	
1 <sup>ste</sup> afweerlinie	2 <sup>de</sup> afweerlinie	3 <sup>de</sup> afweerlinie	
uitwendig	inwendig		
passieve barrières	aangeboren afweersysteem	verworven afweersysteem	
huid  dwars-doorsnede van de huid  slijmvliezen: • luchtwegen • spijsverteringskanaal • urinewegen en vagina  uitscheidingsproducten: • speeksel • talg • tranen • transpiratie • urine • maagzuur.  neushaar trilharen in luchtwegen	valt meerdere typen ziekteverwekkers aan	valt één type ziekteverwekker aan	
	afweer blijft gelijk na herhaalde infectie	afweer neemt toe na herhaalde infectie	
	fagocytose: • macrofagen • mestcellen • granulocyten • natural killer cellen • dendritische cellen   dendritische cel  antimicrobiële eiwitten: • complementeiwitten • interferonen  koorts	cellulaire afweer • T-cellen (geactiveerd/killer) • T-geheugencellen   geactiveerde T-cel   natural killer cel (NK-cel)	humorale afweer • B-cellen • antistoffen • B-geheugencellen   B-cel   antistoffen

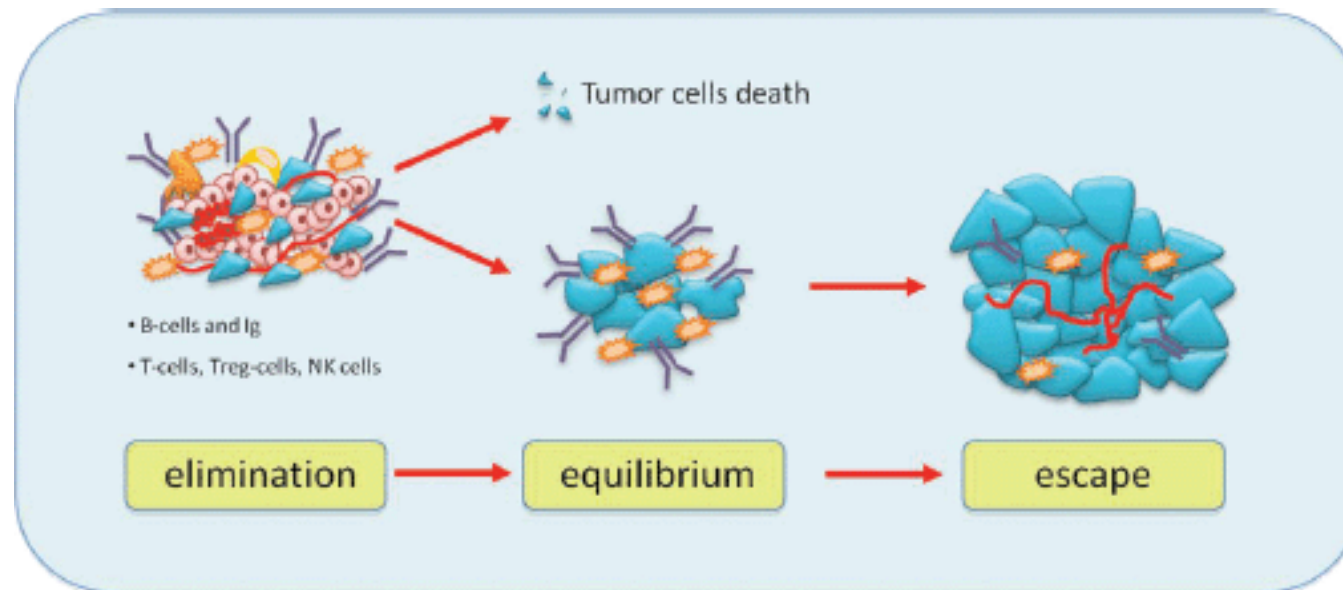




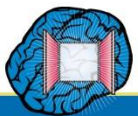
Miljoenen celdelingen per dag

Er kan eens iets mis gaan

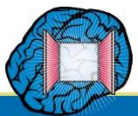
Afweersysteem kan efficiënt ongeremd delende tumorcellen opruimen



Gelao [ecancer.org](http://ecancer.org)

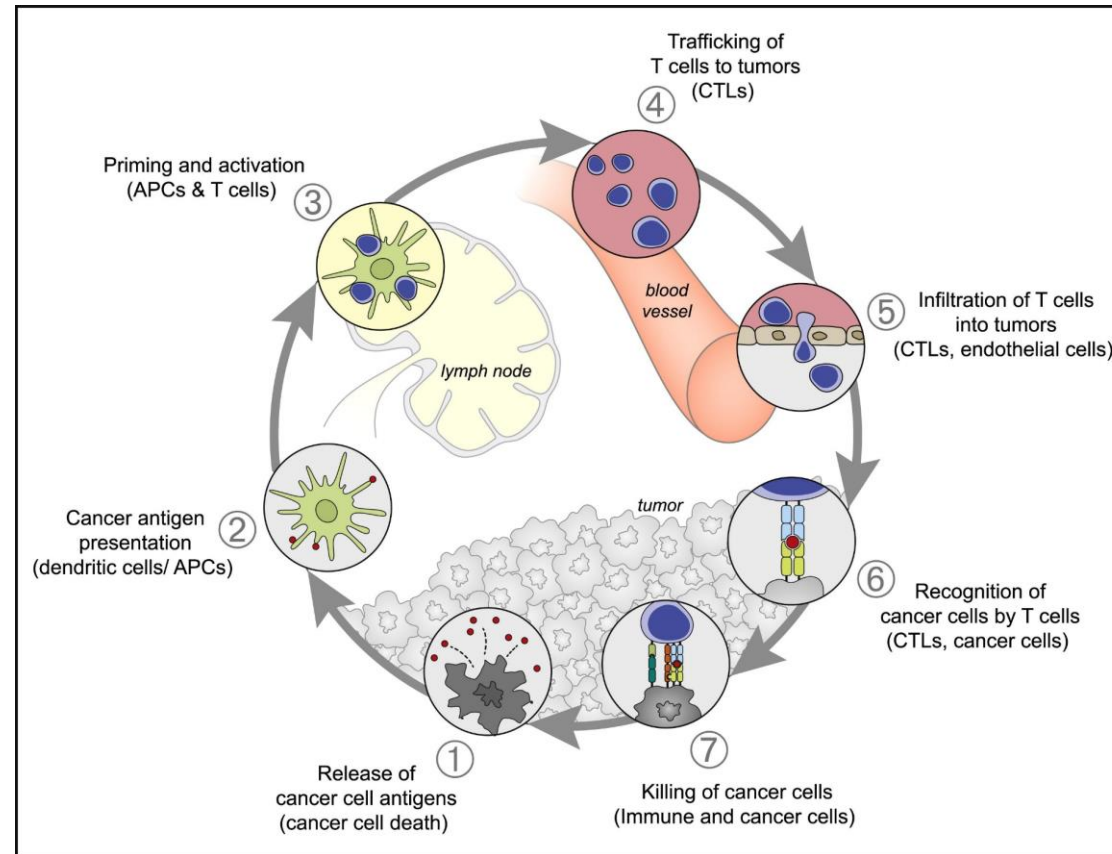


# Killer T cel valt een kankercel aan

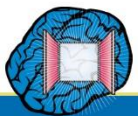




# Kanker en afweer cyclus



Chen 2013 Immunity

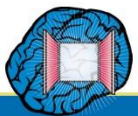
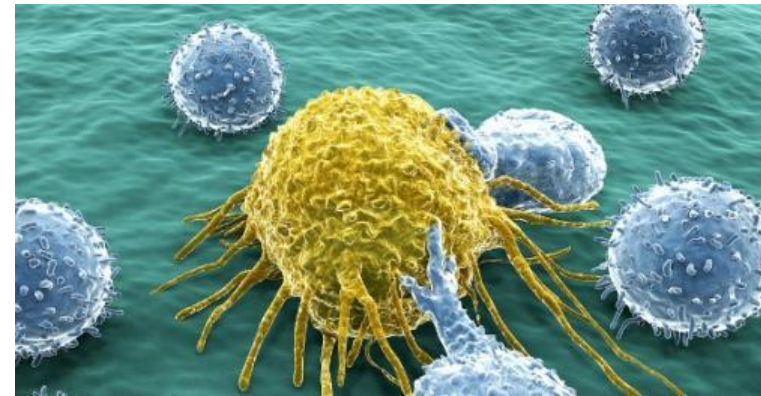




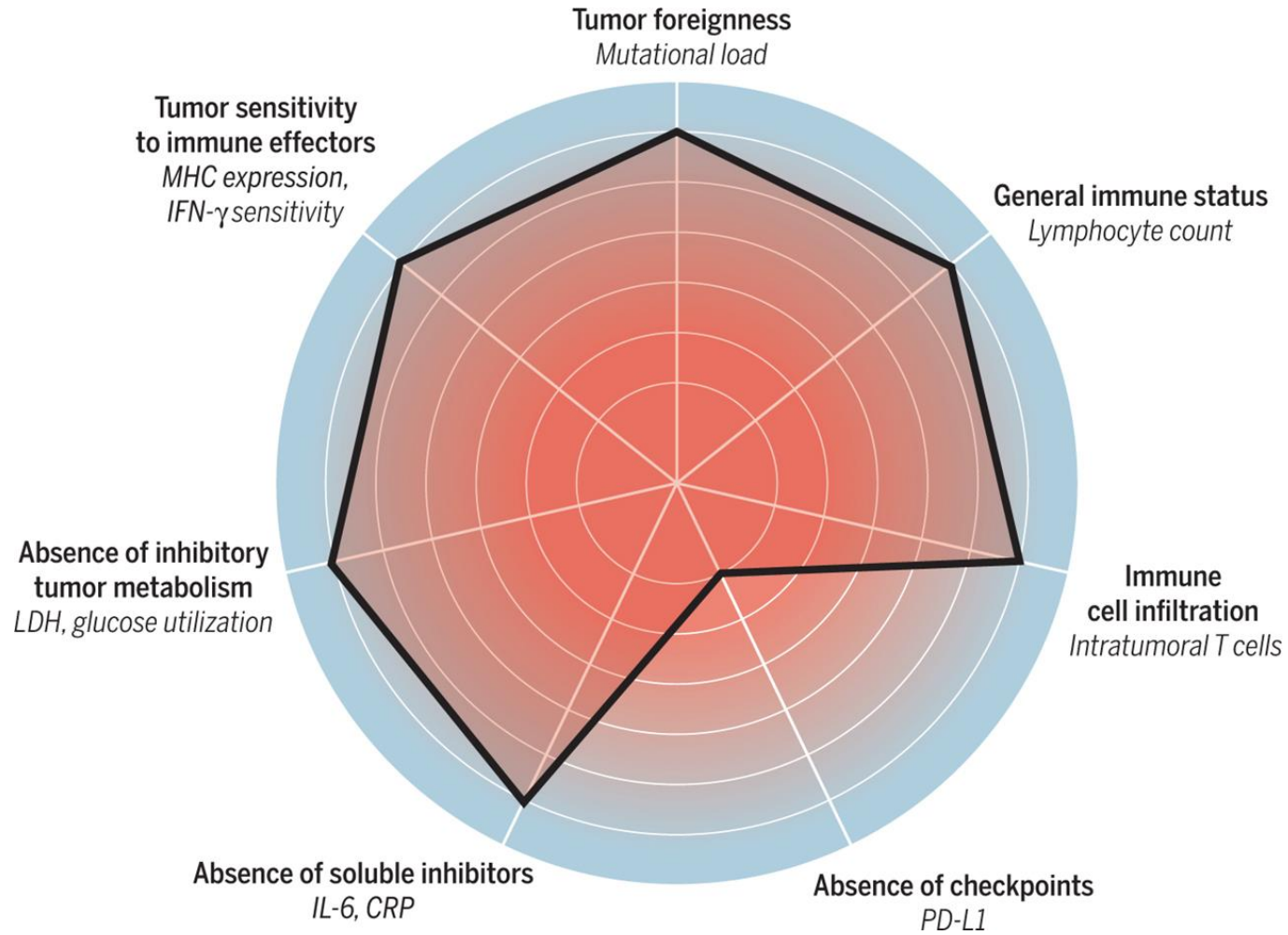
# Immune escape = ontsnappen aan de afweer

Tumorcellen ontsnappen als ze:

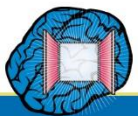
- te veel lijken op gewone cellen en door het immuunsysteem niet herkend worden als afwijkend
- mechanismen ontwikkelen om het immuunsysteem te remmen/blokkeren



# Succesfactoren voor immuuntherapie

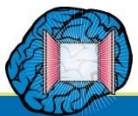


Blank 2016 Science



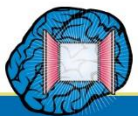


- Geschiedenis
- **Afweersysteem**
  - algemeen
  - hersenen en tumoromgeving
- Immuuntherapie
  - algemeen
  - hersentumoren
- Toekomstperspectief
- Samenvatting

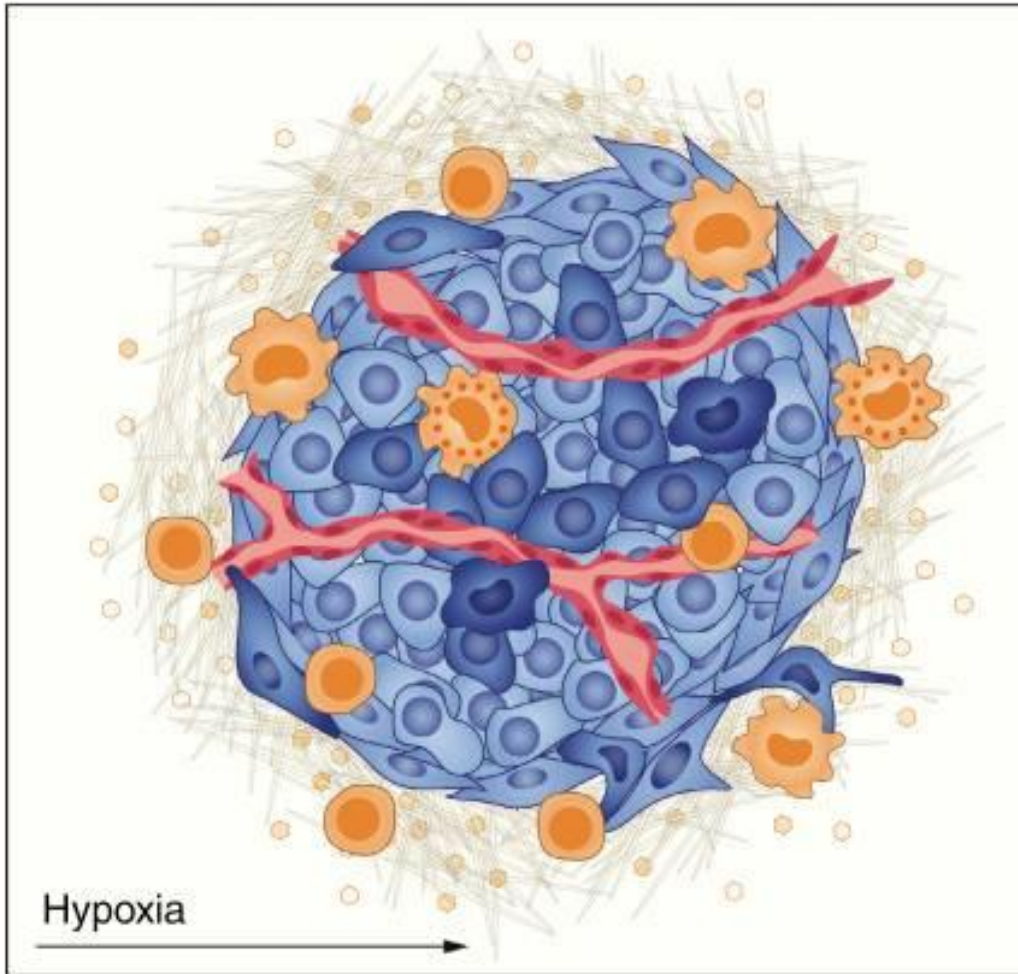




- Tumorbiologie
  - Heterogeen binnen de tumor, doorheen de tijd
  - Laag aantal mutaties = weinig antistoffen
- Afweerstand door de tumor
  - Koude tumoren (weinig afweercellen)
- Resistentie mechanisme van de tumor
  - Verlies van antistoffen
  - Verworven mutaties
- Micro-omgeving
  - Laag zuurstofgehalte en weinig voedingsstoffen (glucose)



# Factoren die afweer hinderen



Cancer cell heterogeneity



Immunosuppressive cells



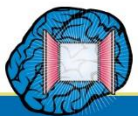
Vascular proliferation/Hypoxia

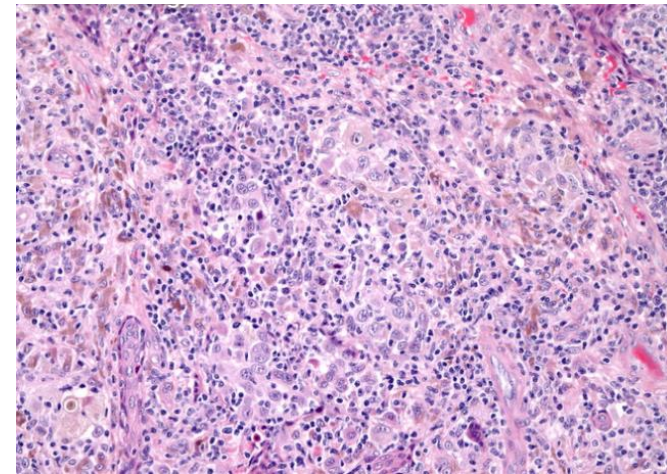
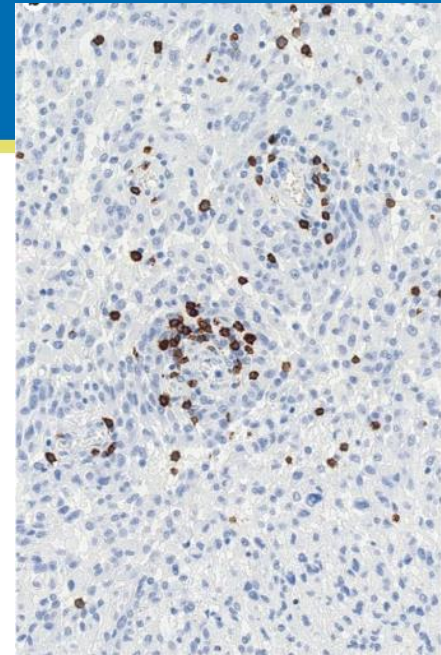
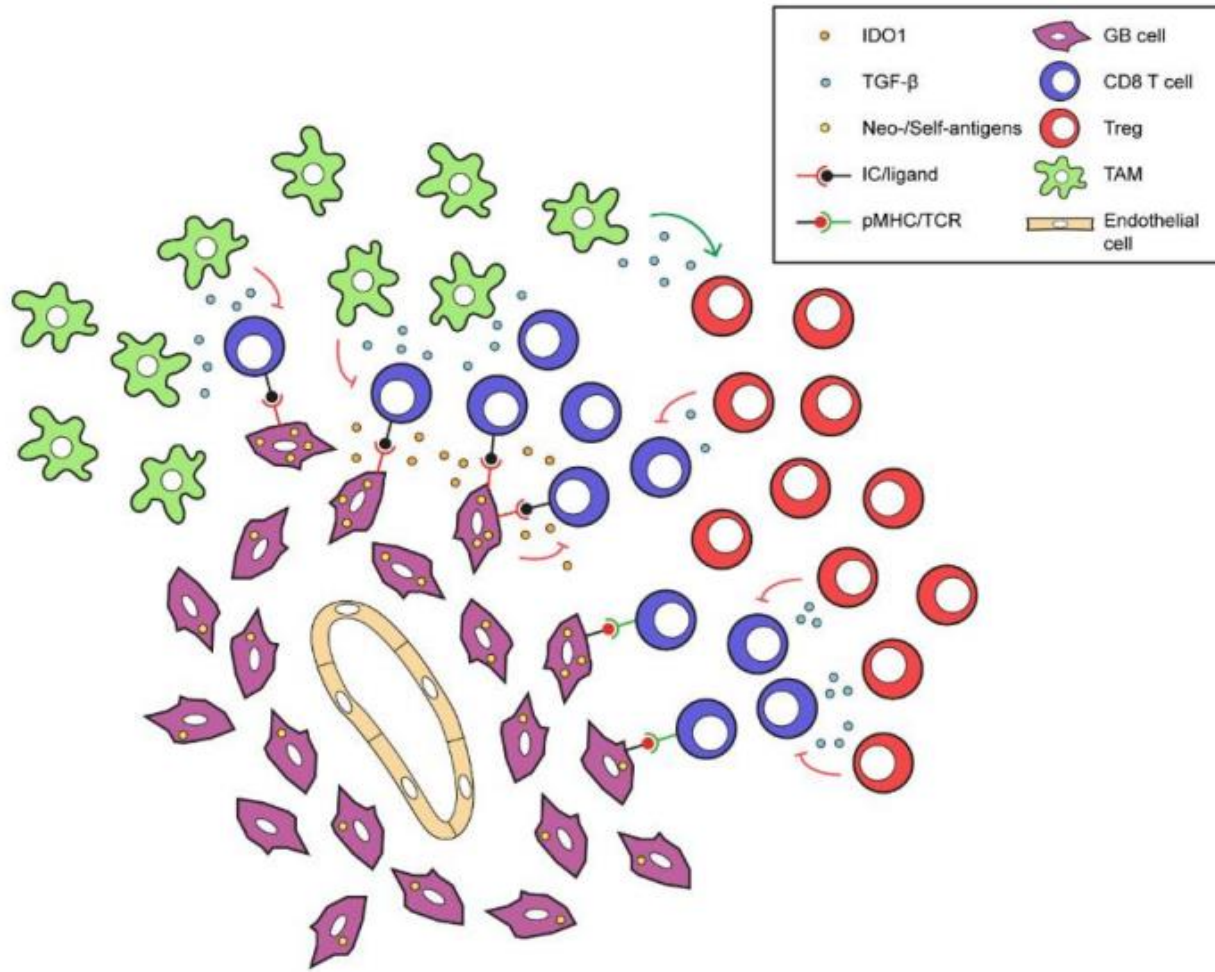


Blood brain barrier

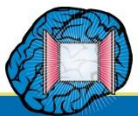


Tumor brain interface

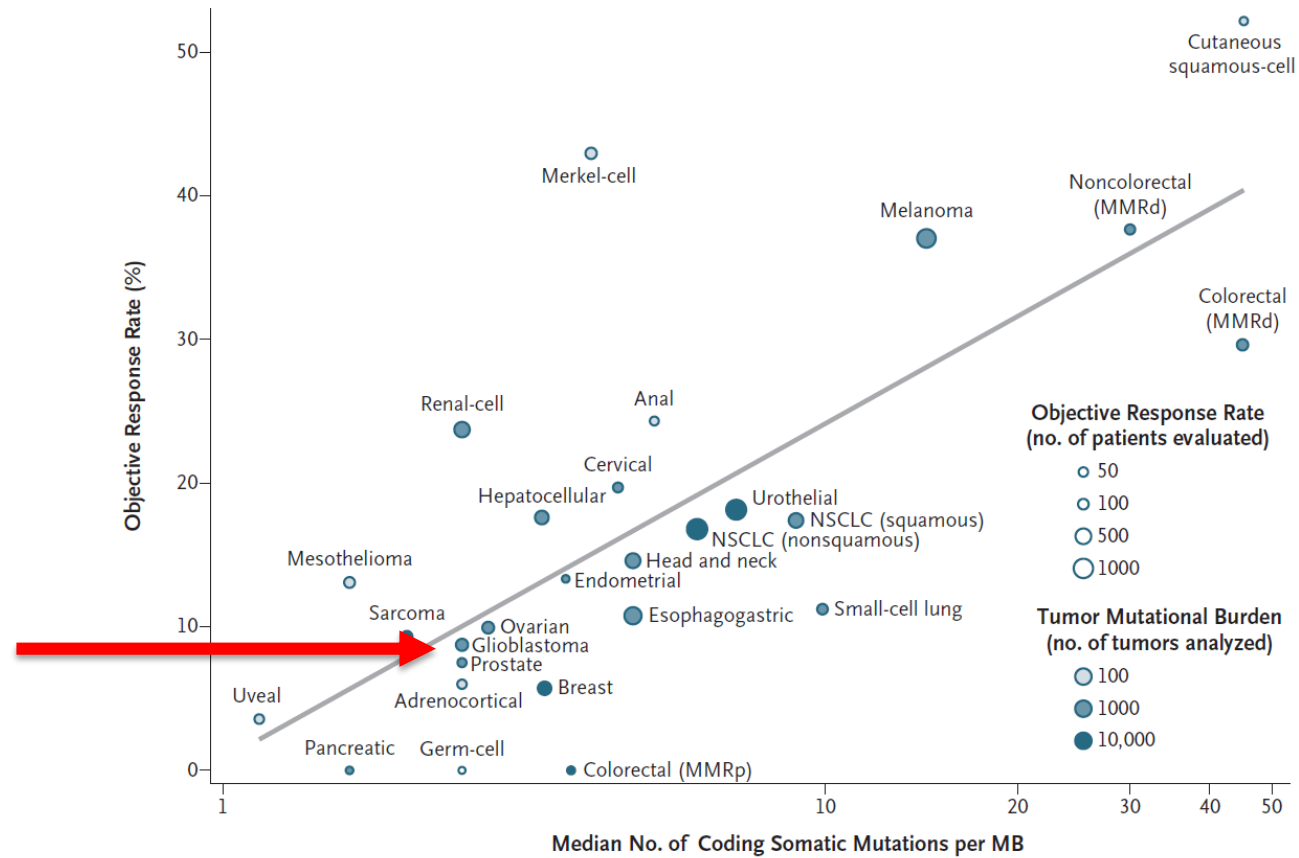




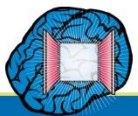
Weenink et al 2020 Cancers



# Weinig effect checkpoint remmers bij GBM



Yarchoan et al 2017 NEJM

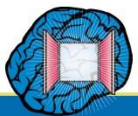




# Dexamethason

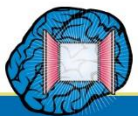


- nodig bij massawerking hersenoedeem, na operatie of bestraling
- Indirect bewijs dat steroiden effect immunotherapie verminderen
- Streven naar  $> 2$  mg/dag (liefst geen tijdens immunotherapie)

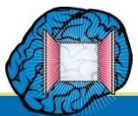
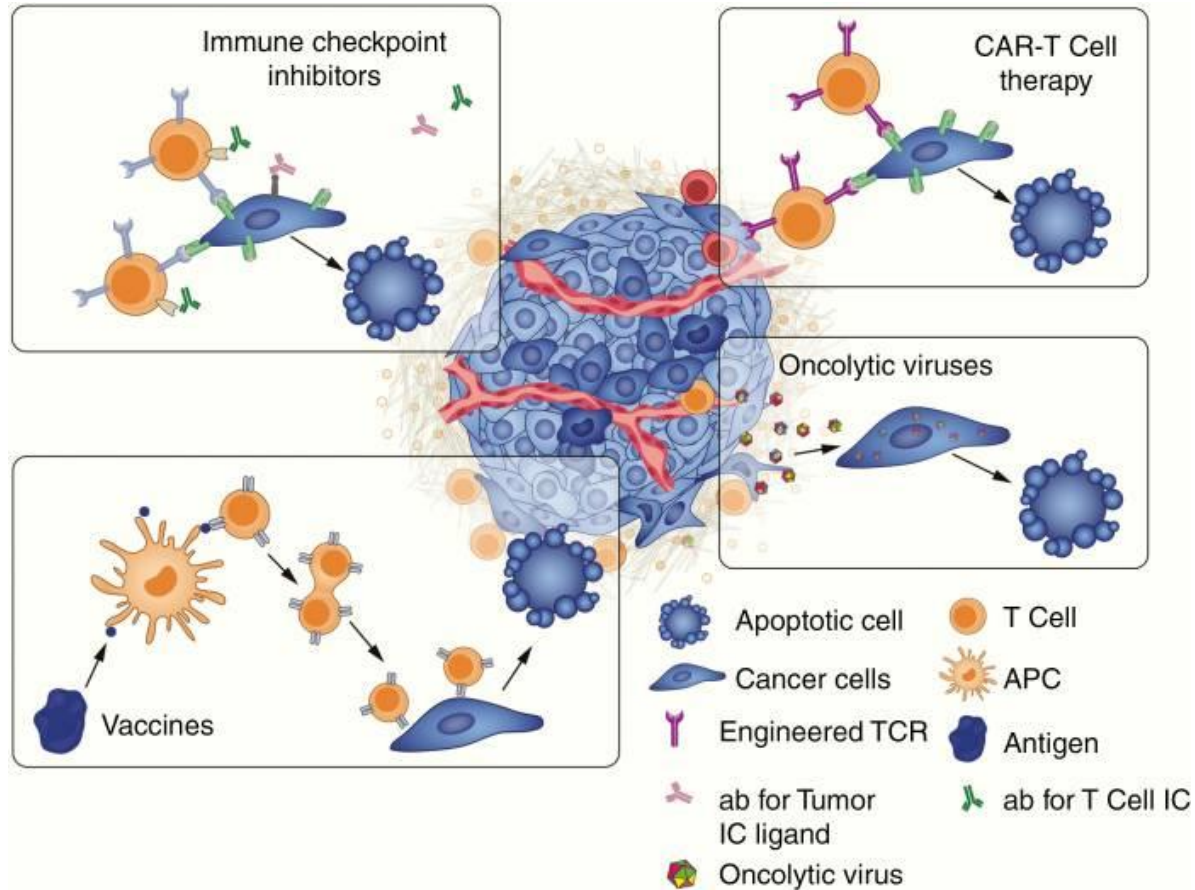




- Geschiedenis
- Afweersysteem
  - algemeen
  - hersenen en tumoromgeving
- **Immuuntherapie**
  - algemeen
  - hersentumoren
- Toekomstperspectief
- Samenvatting



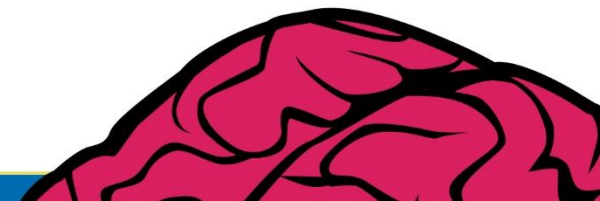
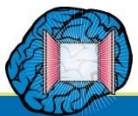
# Typen immuuntherapie



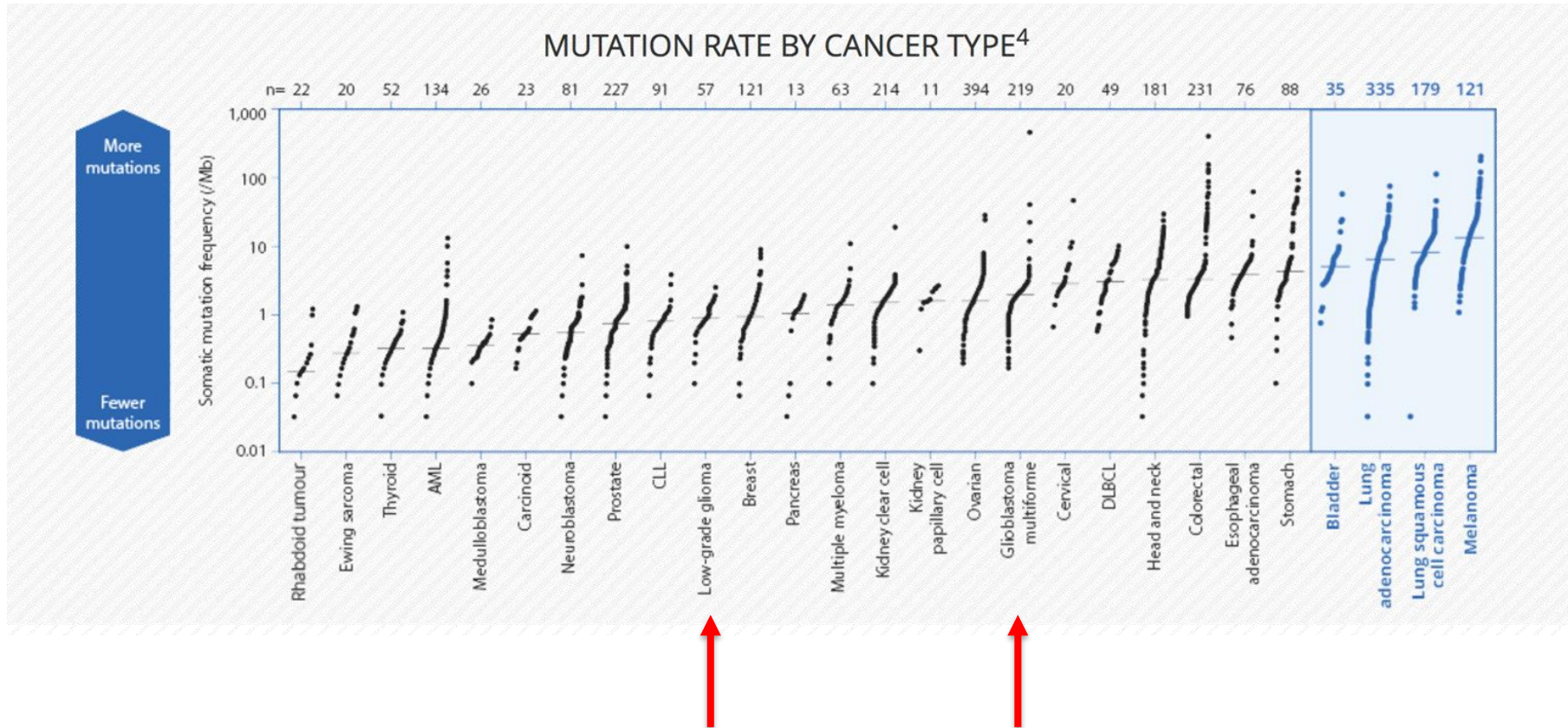
# Kenmerken van immuuntherapie



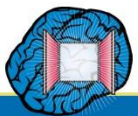
- Dezelfde behandeling voor verschillende tumortypen met verschillende mutaties.
  - doelwit zijn antistoffen
  - cyclus van tumor geassocieerde of specifieke antigenen
- Eens effect bereikt, kan dit lang duren.
  - geheugen van afweersysteem
  - aanpassend vermogen van afweer
- werkt via afweer en niet rechtstreeks op tumor
  - Uitdaging om juiste actiemechanisme te vinden
  - Heeft tijd nodig om aan te slaan
  - Combinatiebehandelingen voorkeur



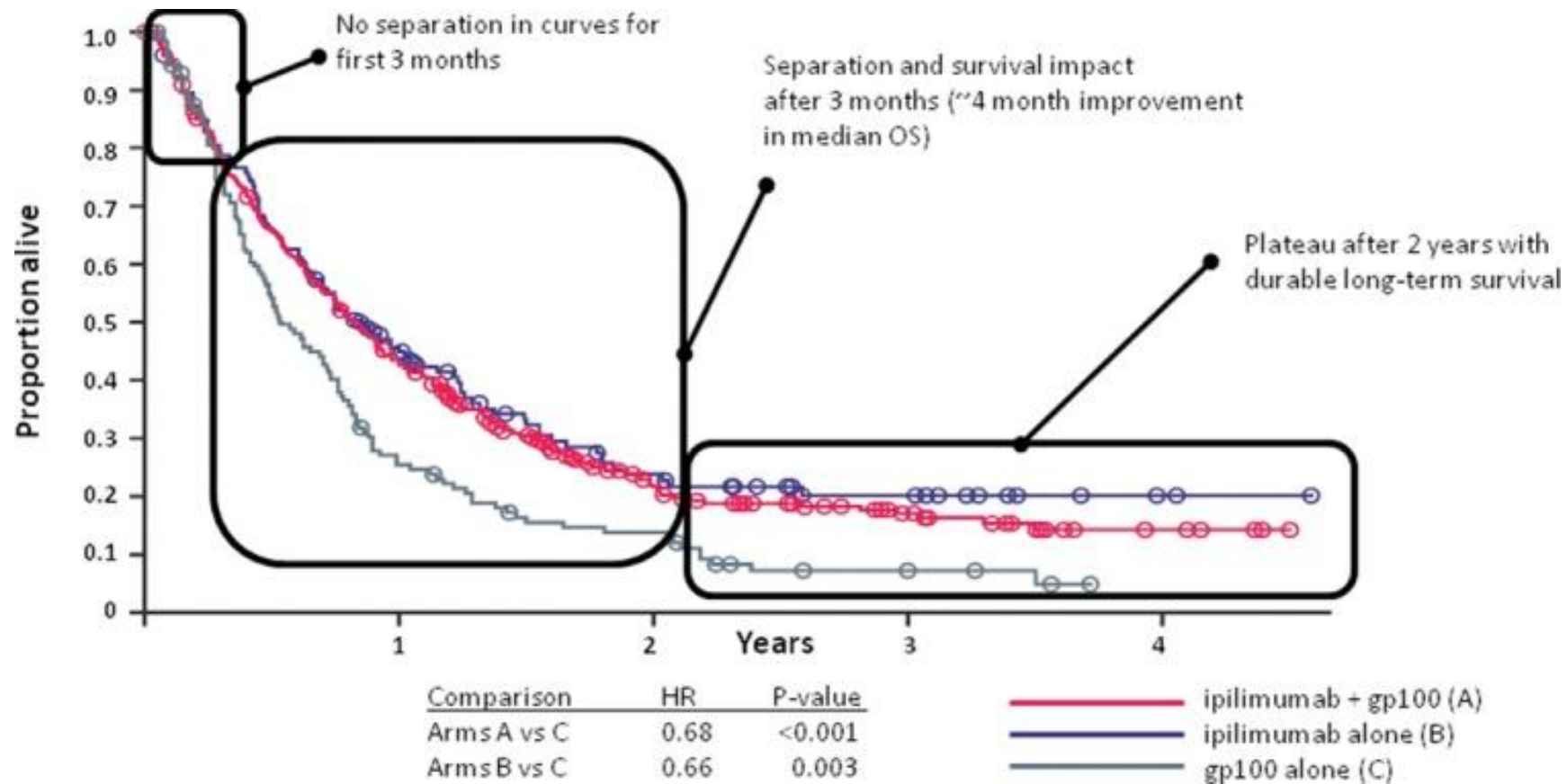
# Immunogene tumoren



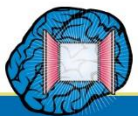
Gonzalez-Perez et al 2013 Nat Gen



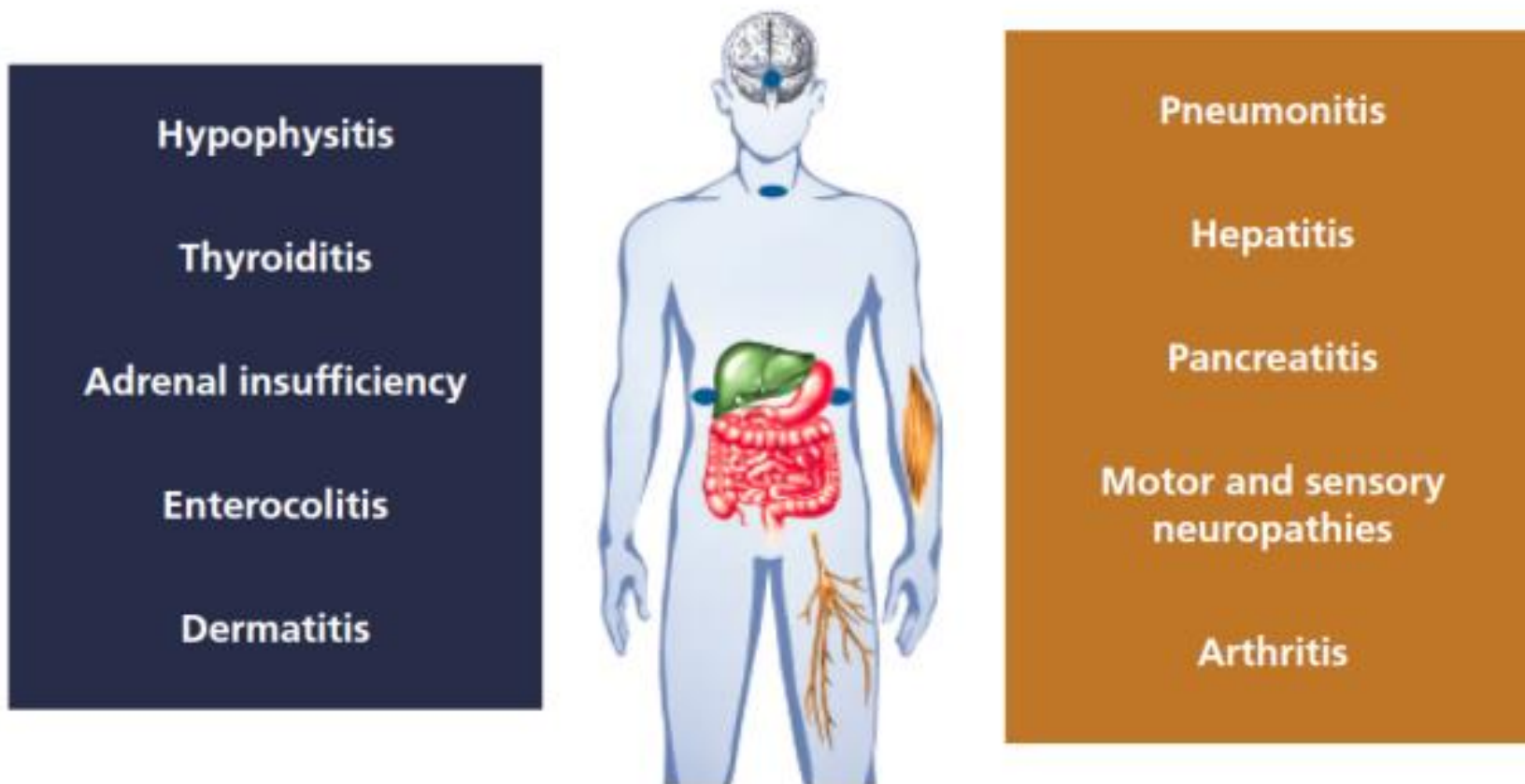
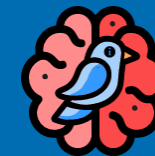
# Langdurig effect bij immuuntherapie bij melanoom



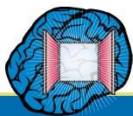
Wolchok JD et al Ann Acad Sci 2013; 1291:1-13



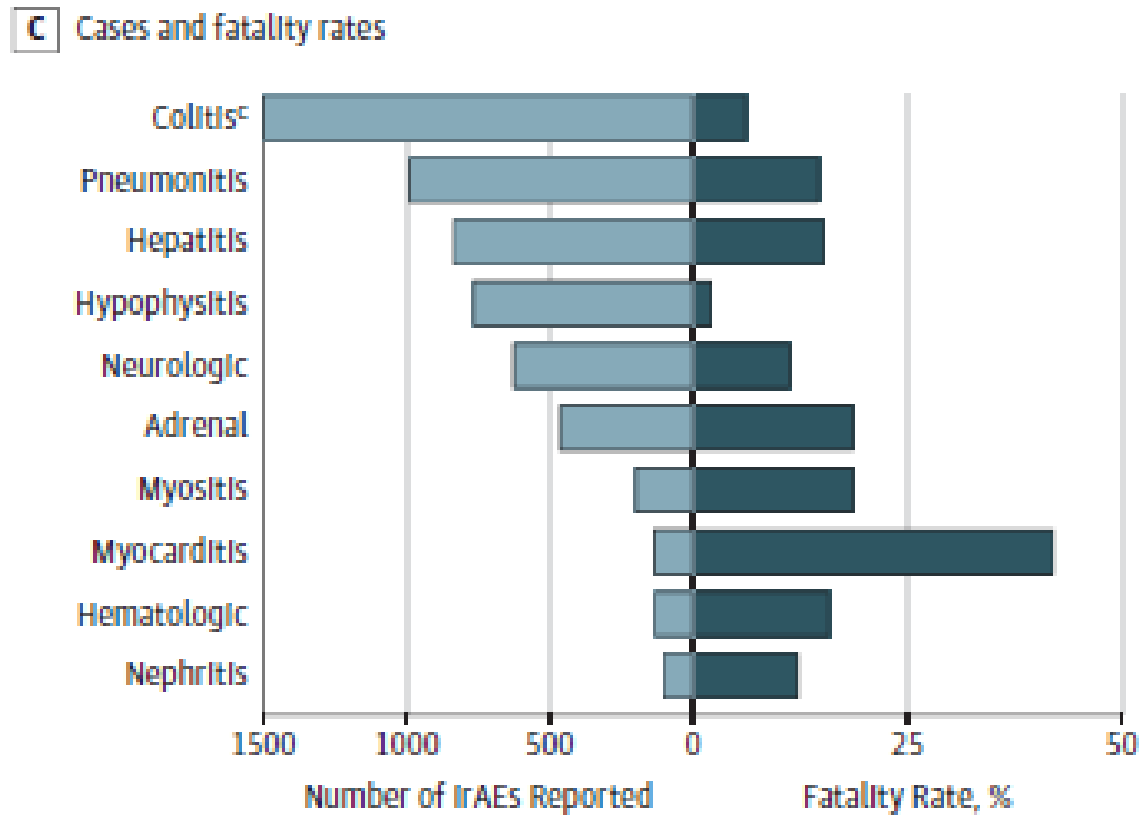
# Bijwerkingen bij immuuntherapie



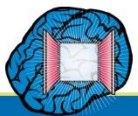
- Less common: hematologic, cardiovascular, ocular, renal



# Voorkomen en ernst van bijwerkingen



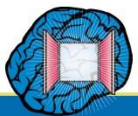
Wang DY et al 2018 JAMA Oncol

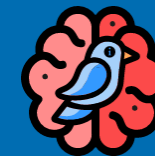






- Geschiedenis
- Afweersysteem
  - algemeen
  - hersenen en tumoromgeving
- **Immuuntherapie**
  - algemeen
  - hersentumoren
- Toekomstperspectief
- Samenvatting



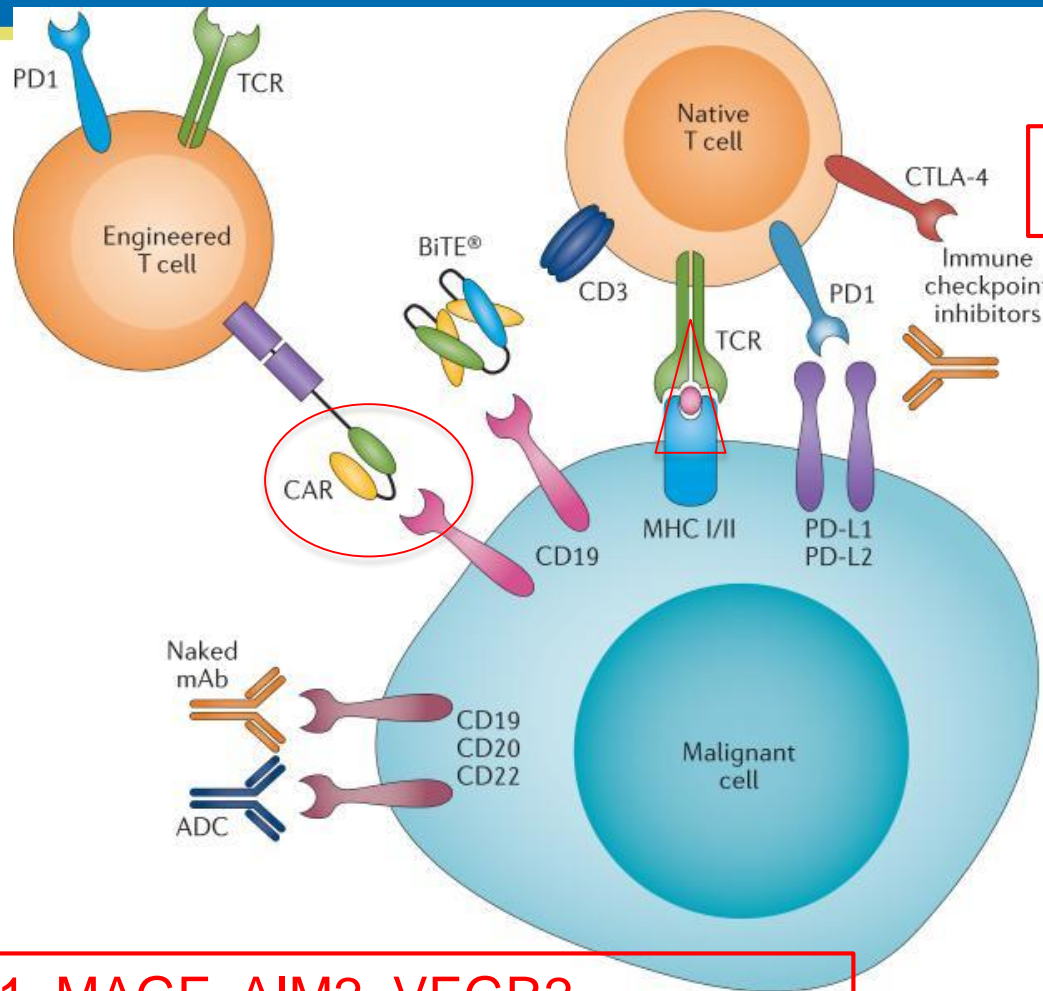


CART/TCR  
tg  
T/NK cells

IL13Ra2  
EGFRvIII  
GD2  
EphA2  
Muc1  
Her2  
B7-H3

vaccins

TAA: survivin, WT-1, MAGE, AIM2, VEGR2  
TA: EGFRvIII, IDH1R132H, H3,3K27M, personalized

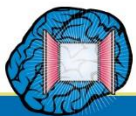


ipilimumab  
tremelimumab

cemiplimab  
nivolumab  
pembrolizumab

atezolizumab  
avelumab  
durvalumab

immune checkpoint inhibitors

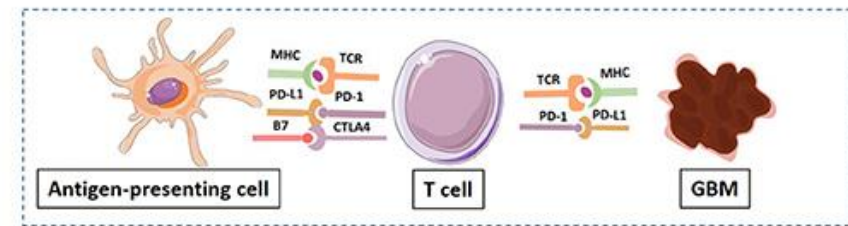


# Checkpoint inhibitoren



- Meerdere grote internationale studies
- Helaas negatieve uitkomsten
- Kind niet met bad water weghouden
  - Biomarker onderzoek (TMB, MSI)
  - Combinatie behandelingen

## Immune Checkpoint Inhibition

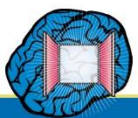


### ADVANTAGES

- Increased PD-L1 expression in glioblastoma;
- Overcoming GBM immune evasion;
- Other emerging checkpoint molecules include TIM-3, OX40 and LAG3 might be targeted effectively;
- Side effects of checkpoint immunotherapy occur slowly;
- Combination immunotherapy with radiation or chemotherapy enhance the therapeutic activity

### CHALLENGES

- Complex immune evasion strategies;
- Response evaluation;
- immune-related side events (irSEs);
- Balance between self-tolerance and autoimmunity.



# Eigen ervaring – 45 jarige vrouw



Mei 2017 motore dysfasie, amnesie. MRI RIP links frontaal.

15-6-2017: Wakkere resectie. PA: glioblastoom, WHO gr IV. 17-7 t/m 25-8-17 Chemoradiatie d.m.v. temozolomide

22-9 t/m 9-2-18: Zes postradiatiekuren temozolomide

17-6-2018: MRI PD, spraak- en gangstoornissen.

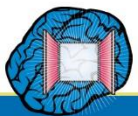
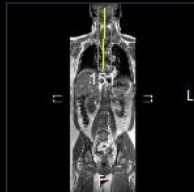
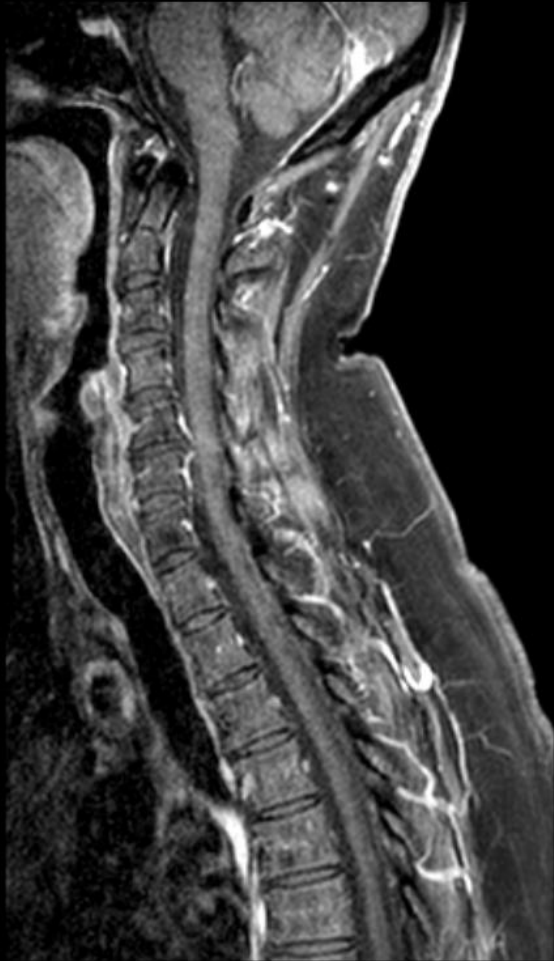
27-6-2018: Re-resectie PA recidief glioblastoom.

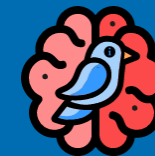
7-8 t/m 17-9-2018 Radiotherapie; PD cervicale myelum

**MSI-high, veroorzaakt door een mutatie in PMS-2**

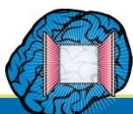
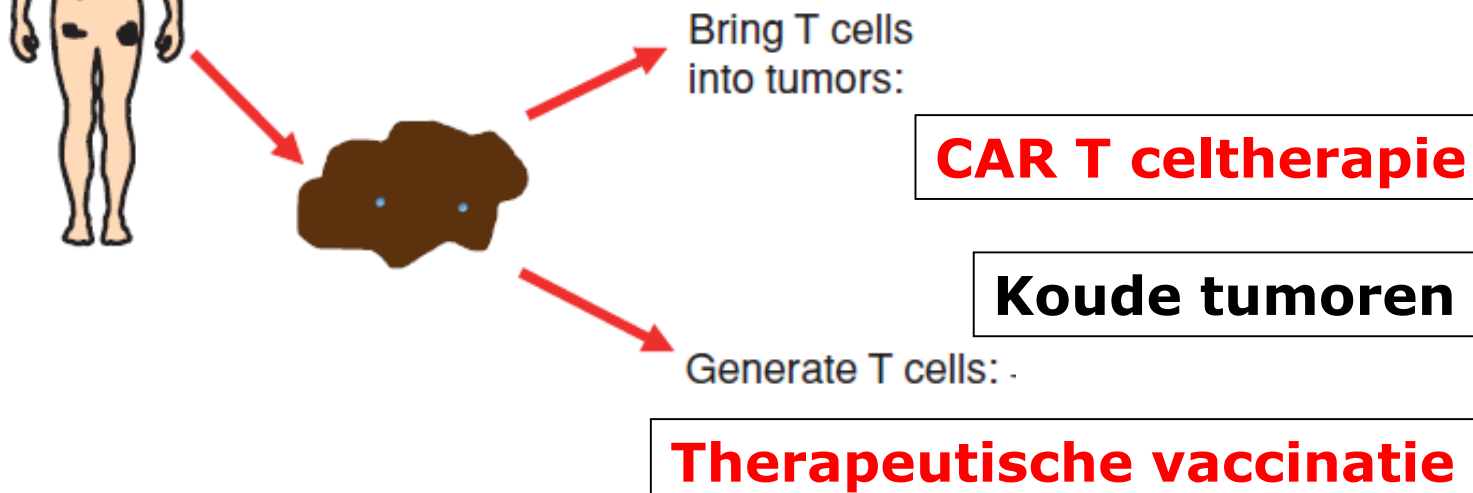
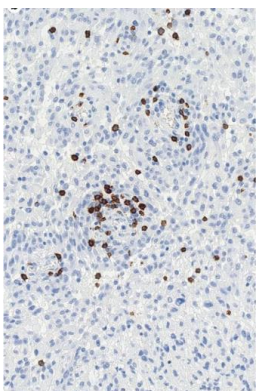
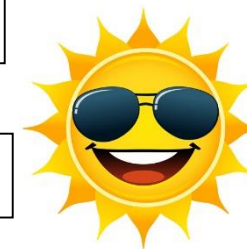
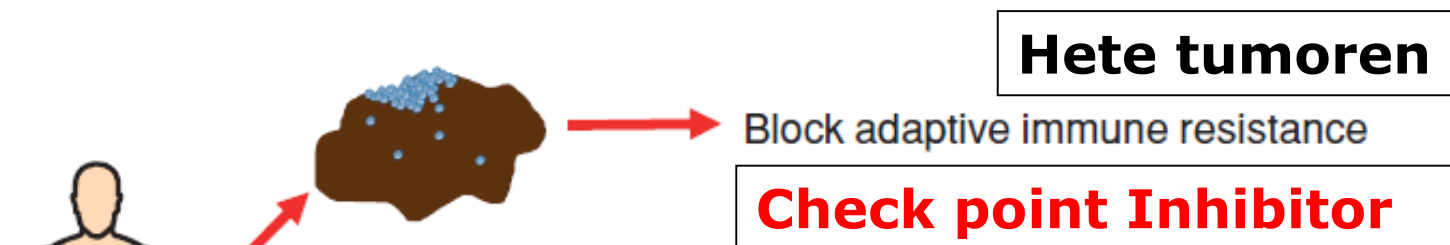
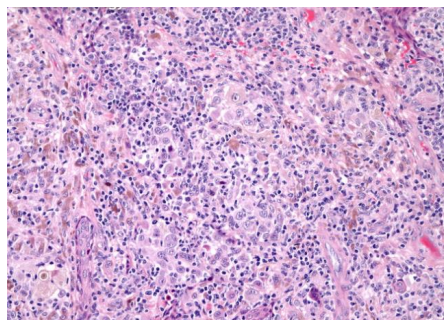
26-10-2018 t/m 4-10-2021 nivolumab MAP met CR na 1 jaar







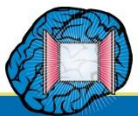
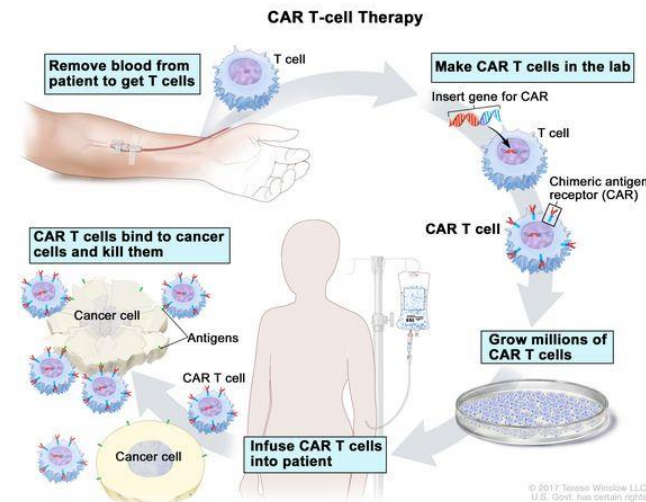
# Selectie behandeling op basis van tumor kenmerken



# Chimere antistof receptor T cellen (CART)

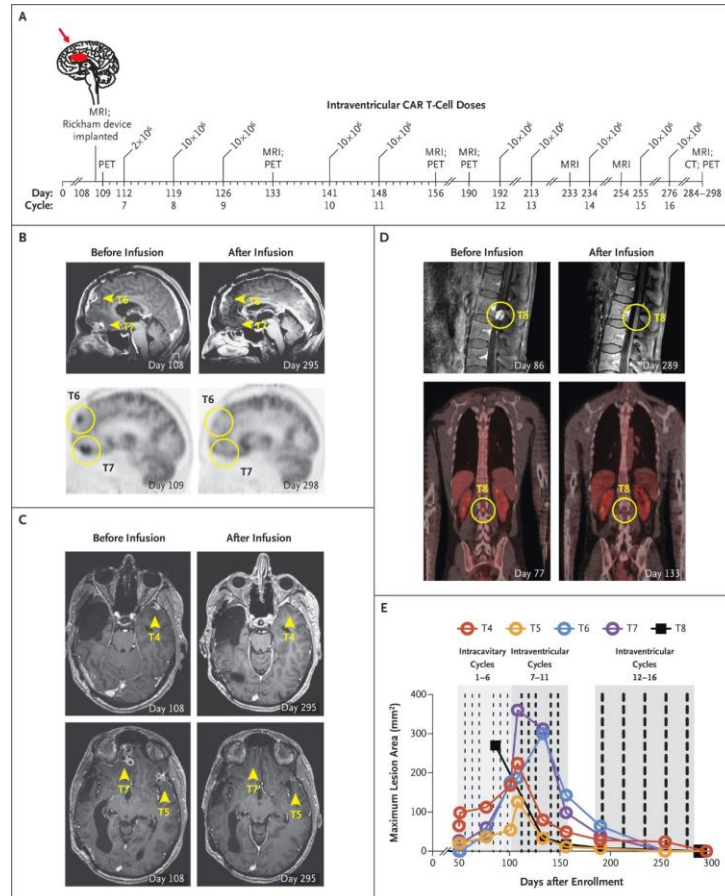


- T cellen met een aangepast proteïne gericht op herkenning van tumorspecifieke kenmerken
- Geen antistof presenterende cellen nodig
- IL13R $\alpha$ 2; EGFRvIII; Her2
- Immuno-editing als resistentiemechanisme
- Cytokine release syndroom





# Succesverhaal bij een patiënt



Injecties in hersenvocht  
Directe afweerreactie na injectie  
Milde bijwerkingen  
Complete langdurig respons  
Wisselend per uitzaaing

Brown CE et al 2016 NEJM

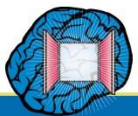




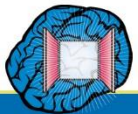
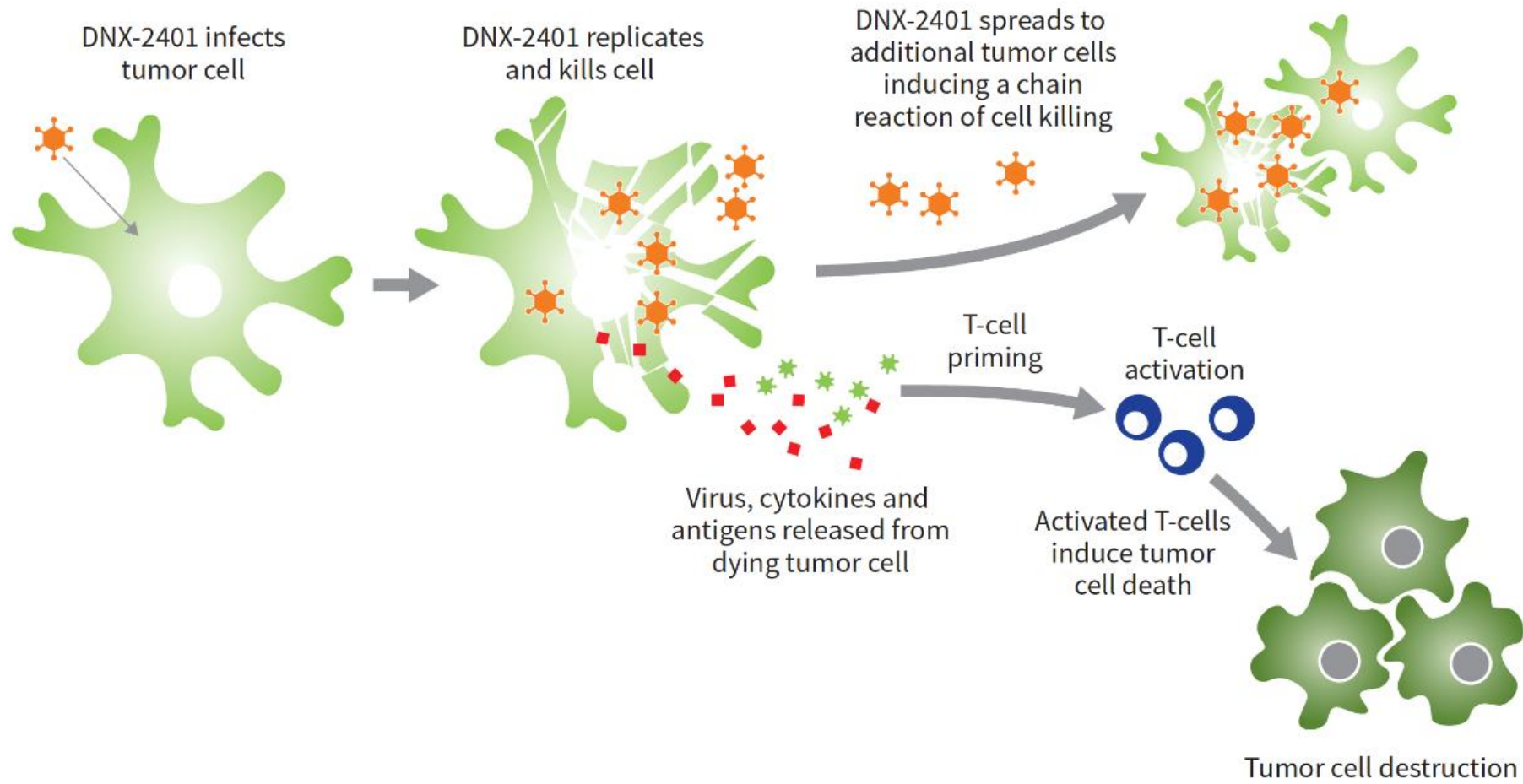
# Oncolytische virustherapie



- afgezwakt virus
- luchtwegvirussen, mazelen, polio, herpes...
- selectief doelwit gericht op kankercellen
  - meer afweerreactie
  - meer vrijkomen antistoffen
- DNX2401, PVSRIPO, TOCA511 (negatieve uitkomst)

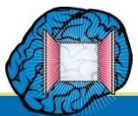


# Oncolytische virustherapie





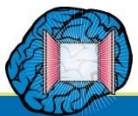
- Peptide/DNA (antistof) en cel (DC) vaccin
  - EGFRvIII, IDH1R132H, H3,3K27M (enkelvoudig)
  - IMA 950 (11 antistoffen)
  - GAPVAC101 (op maat gemaakt)
  - DC ICT107, DCVacL
  - Heath shock protein



# Antistof categorieën voor antitumor vaccin



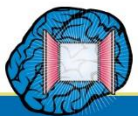
	Tumor-associated antigens (TAA)	Tumor-specific antigens (TSA)
Sterkte	Velen bekend Beschikbaar voor meeste patiënten Cocktail vaccin Lager risico immune escape	Wekt een krachtige, robuuste en specifieke afweerreactie op
Zwakte	Verminderde afweerreactie vanwege centraal aangestuurde tolerantie	Beschikbaar bij een groep patiënten Mogelijk immune escape
Voorbeeld	Her2, IL13R $\alpha$ 2, gp100, MAGE1, survivin, AIM-2, hTERT	IDH1R132H, EGFRvIII

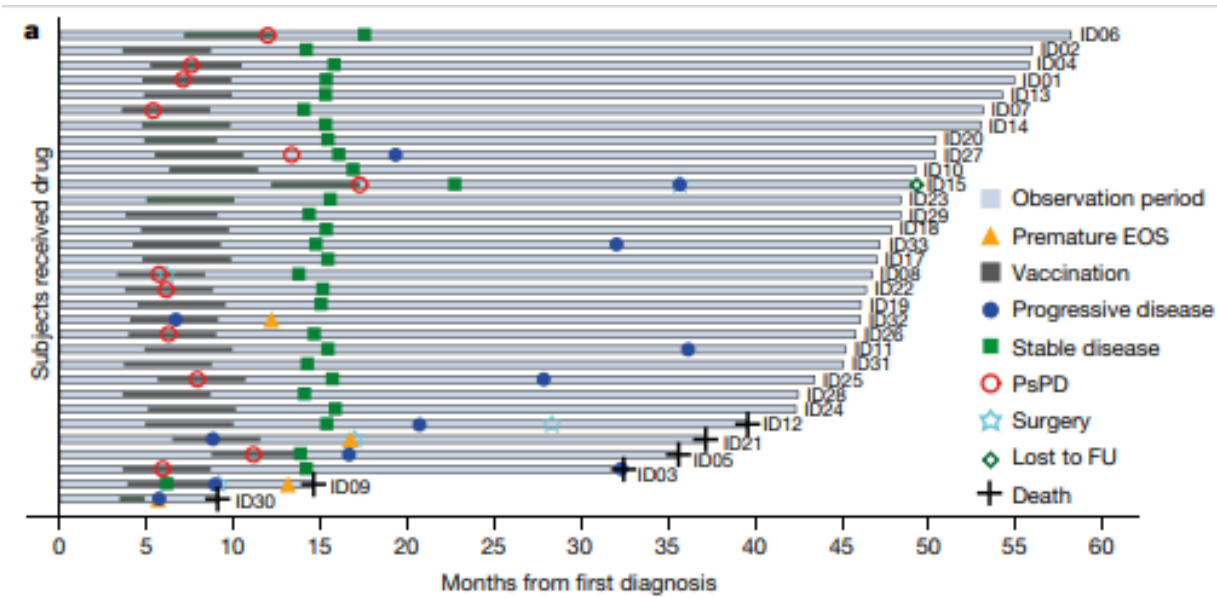
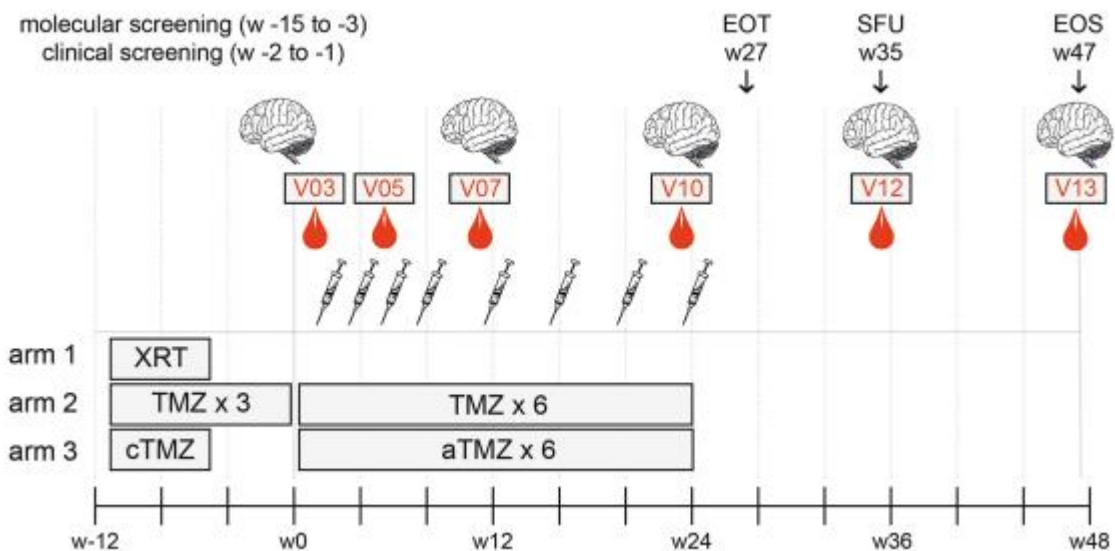
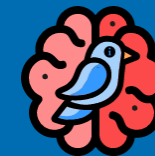


# Verschillen in vaccin



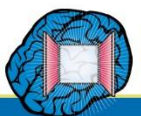
- Al dan niet gebruik van dendritische cellen
- Al dan niet gebruik van immuunversterkers
  - TLR agonisten, imiquimod
  - KHL
  - GM-CSF
- Plaats en aantal vaccins
- Patient-gerelateerde variabelen
  - leeftijd
  - eerdere behandelingen
  - ziektefase van de tumor
  - hoeveelheid tumor aanwezig
  - gebruik van dexamethason





8 vaccins bij 29/32  
patiënten  
Geen ernstige  
bijwerkingen  
Meeste bijwerkingen  
lokaal

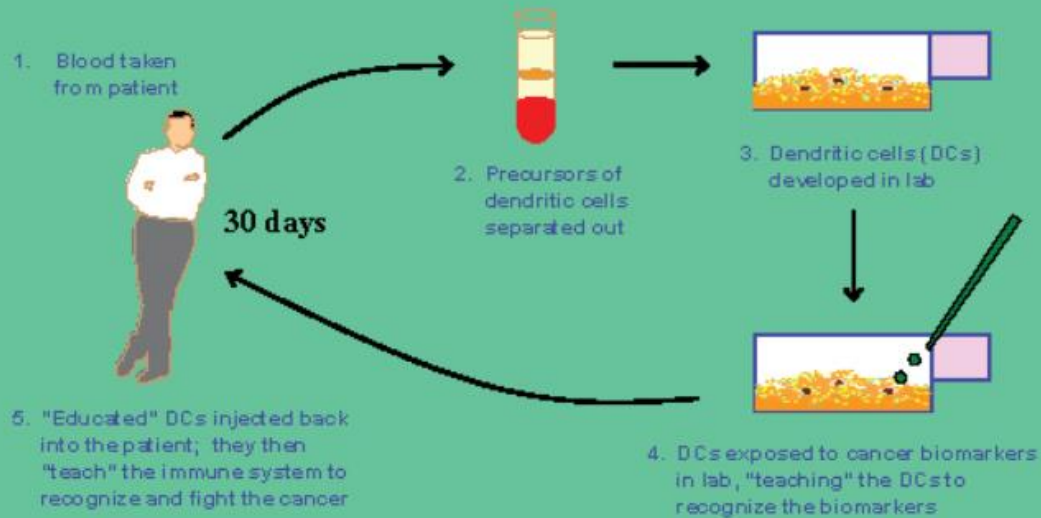
3-jaars progressievrij 64%  
3-jaars overleving 84%



# Dendritische cel als afweercel aangepast om kanker te herkennen

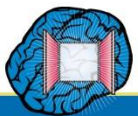
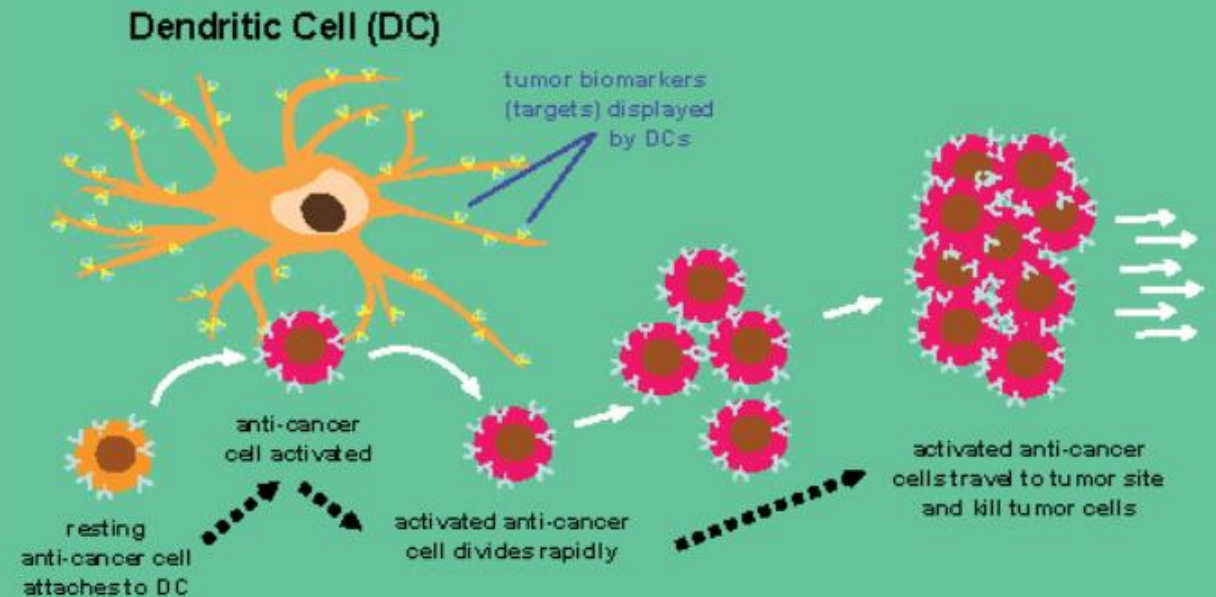


## DCVax<sup>®</sup>: The Process



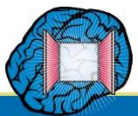
© 2005 Northwest Biotherapeutics, Inc., All Rights Reserved

## One "Educated" Dendritic Cell Activates Hundreds of Anti-Cancer Cells





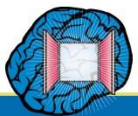
- Geschiedenis
- Afweersysteem
  - algemeen
  - hersenen en tumoromgeving
- Immunotherapie
  - algemeen
  - hersentumoren
- Toekomstperspectief
- Samenvatting







- combinatiebehandeling ter versterking immunotherapie
  - bestraling
  - chemotherapie
  - andere typen immunotherapie
- Op maat gemaakte vaccin op basis van tumor profilering en selectie van antistof cocktail





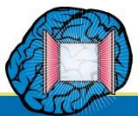
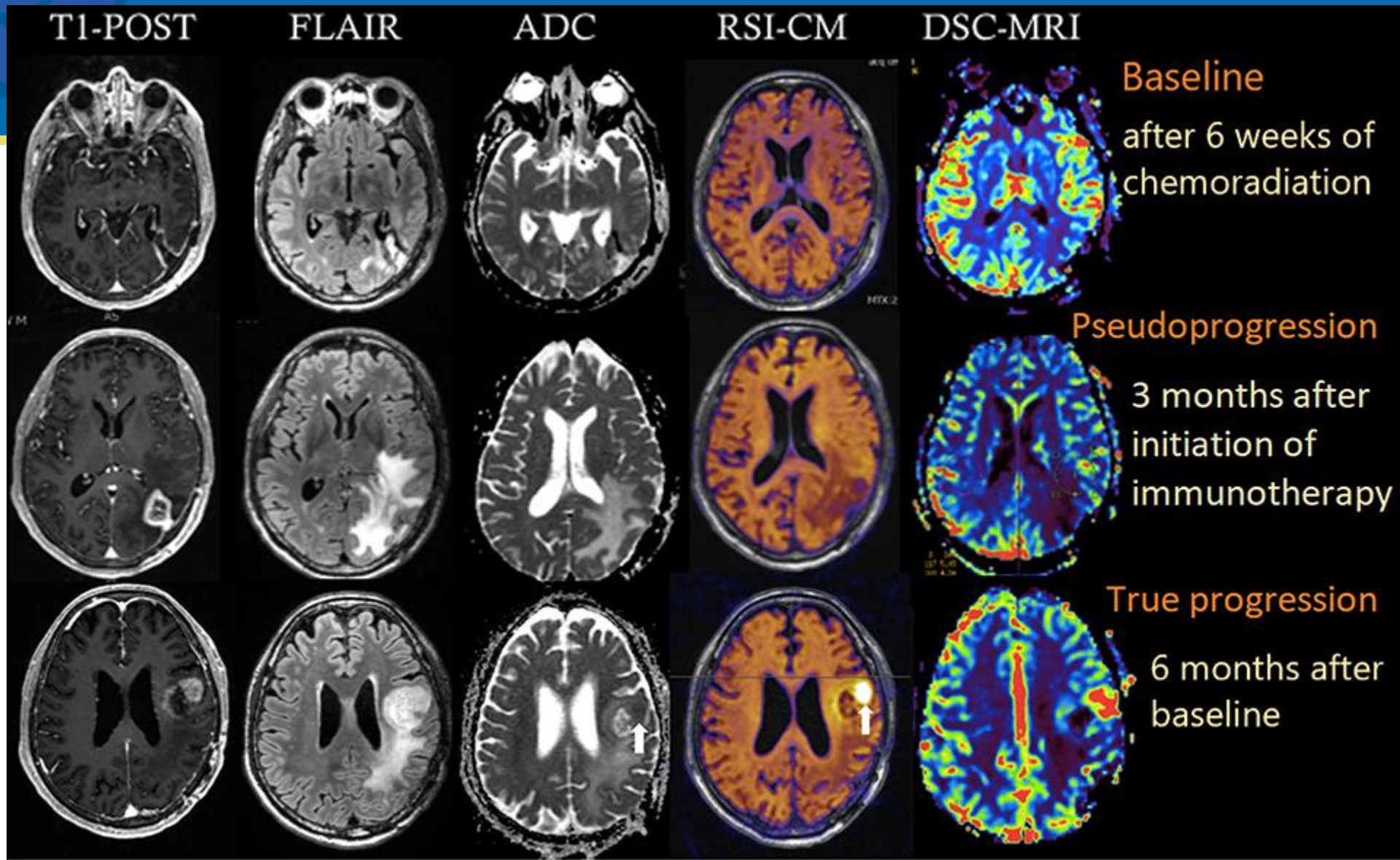
Geen universeel bloedanalyse die effect immuniteit meet

Op maat gemaakte monitoring

Bloed analyse neemt niet de reactie binnen de tumor mee

Uitdagingen radiologisch beeldvorming voor immuunrespons

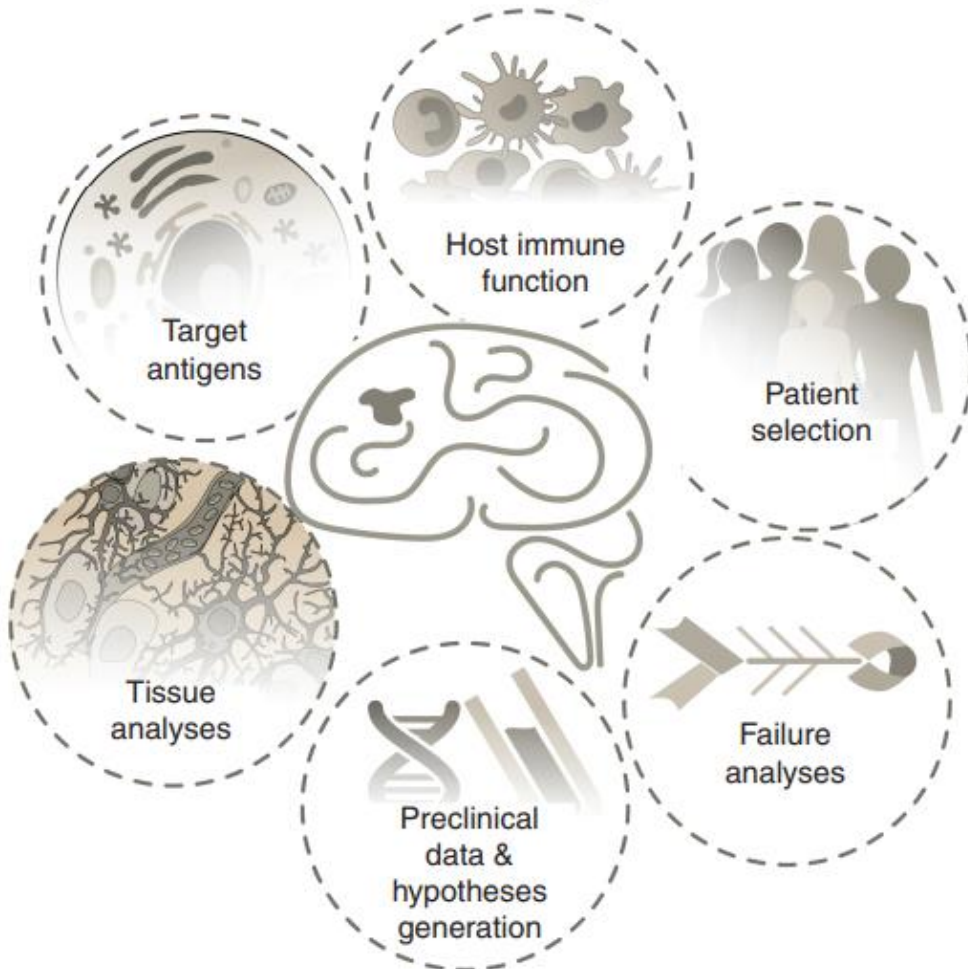




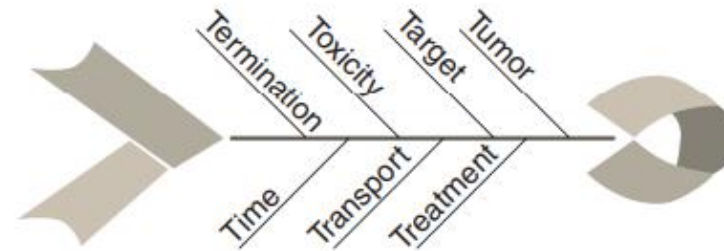
# Factoren die succes bepalen van studies



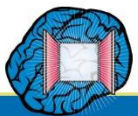
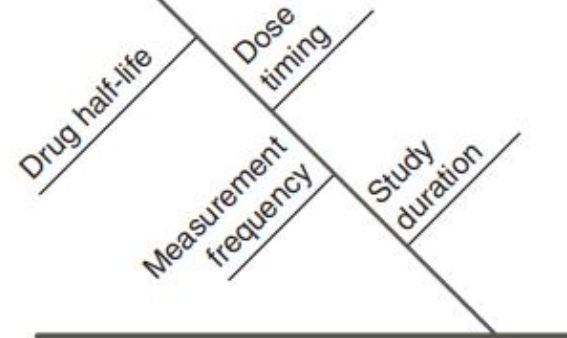
A Factors in neuro oncology clinical trials



B Failure Analysis



C Time





Grote vooruitgang immunotherapie bij bepaalde tumorsoorten

Bij hersentumoren extra uitdagingen

Voor een zeer selecte groep patiënten geschikt op dit moment

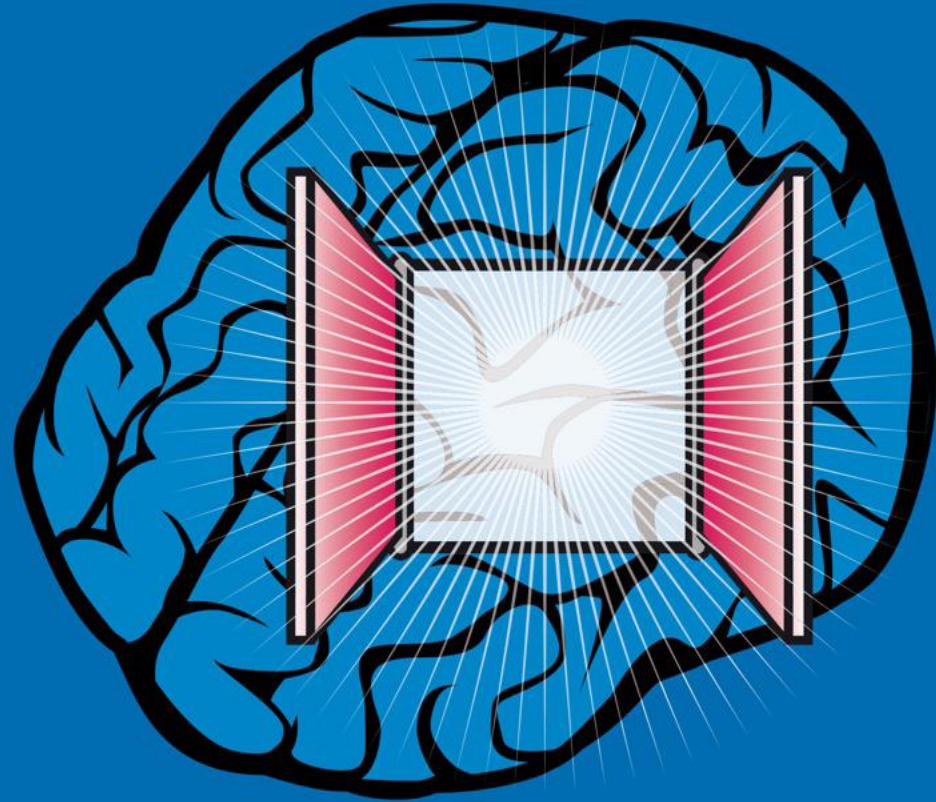
Veel onderzoek in vroege fase (veiligheid en effectiviteit)

Grootste struikelblok immunosuppressie door tumor

Groeiende kennis over selectie, biomarkers

Onderzoek in versterken van immunorespons





# Publieksdag Hersentumoren

Zaterdag 27 November 2021  
Online Evenement

In samenwerking met:

