

## Succes met immunotherapie

Kanker bestrijden met ons eigen immuunsysteem, zou dat niet mooi zijn? Het lijkt niet ondenkbaar want er zijn aanwijzingen voor immuunafweer tegen bepaalde vormen van kanker. Dat geldt met name voor melanoom, de agressieve vorm van huidkanker. De tumoren bevatten vaak T-cellen, één van de vele types witte bloedcellen. Een deel daarvan, de zogenaamde “killer” T-cellen, kunnen cellen doden, b.v. als die door een virus geïnfecteerd zijn. De aanwezigheid van de T-cellen wijst dus op een reactie tegen de tumor. In zeer zeldzame gevallen verdween de tumor spontaan, mogelijk omdat de kankercellen door de T-cellen waren gedood. Al tientallen jaren wordt getracht om die afweer te versterken en soms had dat ook wel succes, maar tot voor kort bij zeer weinig patiënten. Dat begint nu te veranderen. Recent is er veel vooruitgang geboekt en immunotherapie lijkt nu een reële optie voor een deel van de patiënten met melanoom, en mogelijk ook nierkanker en zelfs wellicht longkanker.

De simpelste strategie voor deze therapie was gebruik te maken van de T-cellen in de tumor. Na verwijdering door de chirurg werden uit de tumor de T-cellen gehaald, en in het lab gekweekt tot zeer grote aantallen (100 miljard). Die werden vervolgens bij de patiënt ingespoten, met toevoeging van een speciale T-cel groeifactor om de vermenigvuldiging van de T-cellen in het lichaam verder te stimuleren. Het succes was zeer beperkt en de bijwerkingen van de groeifactor waren soms ernstig. Deze therapie is recent sterk verbeterd door patiënten eerst te behandelen met een eenmalige dosis chemotherapie waardoor de vorming van de eigen bloedcellen in het beenmerg even stil komt te liggen (zie hoofdstuk 41). Hierdoor kunnen de ingespoten T-cellen zonder concurrentie de lege plaatsen in het immuunsysteem innemen. Maar hoe herkennen de T-cellen de kankercellen als “vreemd”? Een belangrijke recente ontwikkeling is dat we daar nu veel meer van begrijpen.

Ons immuunsysteem produceert een groot aantal verschillende “killer T-cellen”, die elk een andere structuur herkennen, meestal fragmenten van eiwitten. Er worden willekeurige fragmenten herkend, waardoor talloze verschillende virussen bestreden kunnen worden, ook geheel nieuwe. Het nadeel is dat veel T-cellen per ongeluk gericht zijn tegen eiwitten van onze eigen cellen, die dan dus door de T-cellen gedood kunnen worden. Om dat te voorkomen, worden deze T-cellen selectief verwijderd (zie hoofdstuk 40). Als dat niet lukt, is er sprake van auto-immuniteit, zoals in patiënten met MS of reuma. De vraag is nu welke eiwitten de T-cellen herkennen in een kanker cel. Je zou denken dat dit eiwitten moeten zijn die in normale cellen niet voorkomen. Tot voor kort leek dat echter niet het geval: het bleken zeldzame eiwitten te zijn die alleen in bepaalde cellen voorkomen, zoals pigmentcellen. De selectieve verwijdering van de T-cellen die met deze eiwitten reageren was kennelijk niet helemaal gelukt. Wel was de reactie tamelijk zwak, en niet voldoende om de tumor krachtig aan te pakken. Een probleem is dan, dat als die afweer wordt versterkt, ook de normale cellen gedood zouden worden. In het geval van pigmentcellen leidt zo'n auto-immunreactie tot witte plekken op de huid (vitiligo).

De nieuwe ontwikkeling is de ontdekking dat de T-cellen wel degelijk ook iets herkennen dat specifiek is voor de tumor, namelijk eiwitten die door mutaties zijn veranderd. Zoals besproken in hoofdstuk 9, is een belangrijke stap in de vorming van een tumor de ontregeling van de DNA-reparatie. Als gevolg daarvan stapelen mutaties zich op. Ze zijn volstrekt willekeurig en slechts een zeer klein percentage bevordert de vorming van de tumor en het verkrijgen van agressievere eigenschappen. De meeste hebben geen enkel effect. Het aantal mutaties varieert sterk tussen verschillende vormen van kanker en zelfs tussen individuele tumoren van hetzelfde type. In de longen van een roker is de tumor, voordat die ontdekt wordt, langdurig blootgesteld aan muterende stoffen in de rook. Bij melanomen heeft zonlicht dit effect. Daarom is het aantal mutaties vaak groot bij melanomen en bij longkanker, soms meer dan 20.000 per cel. Met de nieuwste DNA-leestechieken kunnen die mutaties nu in kaart worden gebracht. Slechts een klein deel van het DNA, minder dan 2%, bevat de code van eiwitten, dus slechts een klein deel van de mutaties heeft effect op eiwitten. Er zijn

nu computerprogramma's die kunnen berekenen welke van de veranderingen, die door deze mutaties veroorzaakt worden, het meest in aanmerking komen om door T-cellen herkend te worden. Dit waren er tientallen per tumor. Die stukjes eiwit werden gemaakt en vervolgens getest op reactiviteit met de T-cellen die uit de tumor van dezelfde patiënt geïsoleerd waren. Het opwindende resultaat is dat de T-cellen inderdaad een aantal van deze gemuteerde eiwitten als "vreemd" herkennen. De immunoreactie was dus ten dele gericht tegen deze voor de tumor unieke mutaties.

Dit is om vele redenen goed nieuws. Door de vele mutaties en de totale ontregeling in een tumor ontstaan voortdurend cellen met steeds weer andere eigenschappen. Zo kan het voorkomen dat in zo'n cel een eiwit, dat niet strikt noodzakelijk is, niet meer wordt gemaakt. Als de reactie is gericht op één enkel eiwit is het dus waarschijnlijk dat sommige kankercellen dit eiwit per ongeluk hebben verloren en dan dus resistent zijn tegen de therapie. Er blijken echter verschillende T-cellen in de tumor aanwezig te zijn, die elk reageren met verschillende gemuteerde eiwitten. De kans op resistentie is dan dus kleiner. Bovendien leidt deze afweer niet tot een auto-immunoreactie. De veranderde eiwitten zitten immers niet in normale cellen. Het ironische is dat het hebben van veel mutaties opeens gunstig is. Normaal is dat ongunstig omdat veel mutaties leiden tot veel verschillende variantcellen en daarmee een grotere kans op resistentie. Bij deze immunotherapie leiden veel mutaties tot een groter aantal veranderde eiwitten en daarmee tot een grotere kans op herkenning door de T-cellen. Dat is wellicht een reden dat er vooral succes wordt geboekt met melanomen en, zoals hieronder beschreven, wellicht ook met longkanker. Dat zijn dus juist de tumoren met relatief veel mutaties. Een nadeel is dat de afweer in elke tumor weer andere eiwitten herkent en dus niet overdraagbaar is op andere patiënten.

Immuunafweer tegen infecties is een gevaarlijk proces. De explosieve groei van T-cellen kan gemakkelijk uit de hand lopen en wordt daarom geremd door interactie met een eiwit (CTLA-4) op de T-cellen. Dit verzwakt de reactie tegen de tumor. Een nieuwe vorm van immunotherapie is het gebruik van antistoffen (zie hoofdstuk 14) die binden aan CTLA-4 en zo deze remming opheffen waardoor de immunoreactie dus wordt versterkt. Dat had al enig succes bij melanomen. Recent werd een nog groter resultaat geboekt met andere antistoffen. Onze cellen beschermen zich soms tegen een auto-immunoreactie door het eiwit PD-1L op hun oppervlak te zetten. Dit bindt aan het eiwit PD-1 op T-cellen en remt zo hun activiteit. Kankercellen doen dit vaak ook. Sinds kort worden dan ook antistoffen tegen PD-1 of PD-1L gebruikt, om deze remming van de T-celactiviteit te voorkomen en zo de respons tegen de tumor te versterken. Het goed nieuws is dat dit bij een deel van de patiënten een aanzienlijk effect lijkt te hebben. Bij melanomen wordt bij 20% van de patiënten de groei van de tumoren langdurig geblokkeerd of worden ze kleiner. Ook bij een beperkt aantal patiënten met nierkanker en zelfs met longkanker werden dit soort resultaten gezien. Soms duurde dit meer dan een jaar en er is hoop dat het effect bij sommigen langdurig of zelfs blijvend is.

Dit resultaat lijkt nog bescheiden, hoewel het tamelijk indrukwekkend is vergeleken met vroegere pogingen. Men moet echter bedenken dat het ging om patiënten in een gevorderd stadium die al veel andere behandelingen zonder succes hadden ondergaan. Eigenlijk is immunotherapie daarvoor niet zo geschikt. De kans op succes is groter als het aantal kankercellen nog klein is, dus in een vroeger stadium of kort na een succesvolle therapie met andere middelen. Ook combinatie met de antistof tegen CTLA-4 en/of gerichte geneesmiddelen zoals tegen RAF (hoofdstuk 19) zou veel effectiever kunnen zijn. In sommige tumoren hadden de kankercellen geen PD-1L op hun oppervlak en in die patiënten werd dan ook geen enkel effect gezien. De aanwezigheid van PD-1L zal dus voorafgaand aan de therapie moeten worden vastgesteld om de juiste patiënten te selecteren. Het is duidelijk dat er nog veel geoptimaliseerd moet worden, maar deze resultaten bieden hoop dat in de nabije toekomst bij een substantieel percentage van mensen met een melanoom de tumor langdurig kan worden

onderdrukt of misschien zelfs genezen. En wellicht geldt dit ook voor een deel van de patiënten met longkanker.