



# De aanwinsten van immunotherapie vertalen in de klinische praktijk

Immunotherapie luidt een nieuw tijdperk in voor de behandeling van kanker. Het gebruik ervan roept echter ook heel wat vragen op, waarop de ImmunoScience Academy (ISA) een antwoord probeert te geven. Het jaarlijkse congres van de ISA biedt artsen de gelegenheid hun ervaring te vergelijken met die van experts.

Het principe van immunotherapie is eenvoudig: immunotherapie verhoogt het vermogen van ons eigen immuunsysteem om kankercellen te herkennen en te vernietigen. Immunotherapie en met name checkpointremmers tonen aan werkzaam te zijn in allerhande vaste tumortypes zoals melanoom, nierkanker, niet-kleincellige longkanker en in bloedkankers in hodgkinlymfoom.

## Gemetastaseerd melanoom revisited

De prognose van een gemetastaseerd melanoom was vroeger vrij slecht, aldus prof. Pierre Coulie (de Duve Instituut, UCL) en prof. Ahmad Awada (Jules Bordet Instituut, Brussel). Maar met de combinatietherapie nivolumab + ipilimumab bedraagt de vijfjaarsoverleving nu 52% (1).

## Licht en schaduwzones

Het staat buiten kijf dat immunotherapie dus gunstige effecten heeft bij veel kankers, maar toch rijzen er heel wat vragen over het optimaal gebruik ervan. Zoals prof. Patrick Pauwels (UZ Antwerpen) uitlegde, is er vooral vraag naar markers die de respons op de behandeling voorspellen. Hier is al veel onderzoek voor uitgevoerd, maar het is helaas nog moeilijk om met absolute zekerheid te voorspellen welke patiënten zullen reageren op een immunotherapie.

En er zijn nog tal van andere punten die moeten worden aangekaart. Immunotherapie kan bijwerkingen veroorzaken waarvoor een (soms lange) behandeling met corticosteroïden vereist is, aldus dr. Sandrine Aspeslagh (UZ Brussel). Het is nog niet duidelijk hoe we corticosteroïden moeten gebruiken bij patiënten die worden behandeld met checkpointremmers. Corticosteroïden zijn zeker noodzakelijk in geval van ernstige bijwerkingen (2), maar er is bijvoorbeeld geen indicatie voor profylactische toediening van corticosteroïden (3). Het is ook nog niet helemaal duidelijk in welke mate en hoe corticosteroïden invloed hebben op de respons van de tumor op de immunotherapie. Dat zou kunnen afhangen van het type tumor, de kenmerken van de patiënt, het type corticotherapie...

Hoelang moet je immunotherapie geven? Bij patiënten die aanvankelijk op de behandeling reageren, moet de behandeling soms voortijdig worden stopgezet wegens bijwerkingen of verergering van de tumor. Observaties leren dat immunotherapie een lang effect kan hebben, ook als de behandeling voortijdig wordt gestaakt. Dr. Stefan Rauh (CHEM Luxemburg) neemt ons mee in de discussie over de behandelingsduur. Hoewel wordt aanbevolen om de behandeling voort te zetten zolang ze een gunstig effect heeft of tot de patiënt de behandeling niet meer verdraagt, hebben sommige klinici de voorkeur voor een verkorte behandeling voor bepaalde kankertypes en in bepaalde omstandigheden. (4). Als de behandeling wegens bijwerkingen voortijdig wordt stopgezet bij een patiënt die erop blijkt te reageren, kan eventueel worden overwogen om de behandeling te hervatten zodra de bijwerkingen onder controle zijn (5).

## Multidisciplinair overleg

Eventuele bijwerkingen van immunotherapie moeten goed worden behandeld om het potentieel van de behandeling ten volle te kunnen benutten. Daarom is multidisciplinair overleg noodzakelijk. Oncologen moeten meer dan ooit een netwerk uitbouwen met cardiologen, endocrinologen, dermatologen, reumatologen... Patiënten met een cardiovasculaire voorgeschiedenis vergen bijzondere aandacht omdat immunotherapie een myocarditis of pericarditis in de hand kan werken. Prof. Guy Jérusalem, medisch oncoloog, en dr. Moonen, cardioloog, aan het CHU Luik stellen dat gepaste maatregelen moeten worden genomen om zo'n situatie te voorkomen, tijdig te herkennen en zo goed mogelijk aan te pakken. Een multidisciplinaire samenwerking is ook wenselijk om een eventuele hypofysitis te herkennen of, zoals prof. Véronique del Marmol (Erasmusziekenhuis, Brussel) zei, cutane bijwerkingen. Dr. Anne Rogiers (eenheid voor neurocognitieve remediering, UVC Brugmann, Brussel) voegt er nog aan toe dat sommige patiënten die nochtans op de immunotherapie reageren het moeilijk hebben met het feit dat ze hun kanker hebben overleefd en psychische ondersteuning nodig hebben. Op de volgende pagina vindt u een uitgebreider artikel over dit onderwerp.

## Speciale situaties

Het gebruik van checkpointremmers kan een probleem zijn bij patiënten met een auto-immuunziekte, bij toediening van vaccins, bij patiënten met een infectieuze comorbiditeit zoals een hepatitis B-, hepatitis C- of hiv-infectie enz. Die aspecten worden besproken door prof. Bernard Lauwerys (Cliniques Universitaires Saint-Luc), prof. Karim Vermaelen (UZ Gent) en prof. Jean-Pascal Machiels (Cliniques Universitaires Saint-Luc).

## Tussen de lijnen

Informatie en educatie zijn van het allergegrootste belang, aldus prof. Johan Vansteenkiste (UZ Leuven), prof. Tessa Kerre (UZ Gent) en dr. Stefan Rauh. Het is belangrijk netwerken te vormen waaraan alle zorgsectoren, ook huisartsen, deelnemen om de dagelijkse follow-up van de patiënten te verzekeren. Een oncocoach of zorgcoördinator oncologie wordt met de komst van immunotherapie erg belangrijk. De ervaring van Marie Vandeveldel en Annemarie Coolbrandt, verpleegkundig specialisten oncologie (UZ Leuven) leert dat meerdere tools, vooral digitale tools, en strategieën kunnen worden ingezet om dat alles in goede banen te leiden.

## De uitdagingen van morgen

En er komen al nieuwe uitdagingen op ons af, aldus prof. Eric Van Cutsem (UZ Leuven), prof. Rik Schots en prof. Bart Neyns (UZ Brussel). Sommige kankers blijken niet te reageren op immunotherapie. Het kan gaan om een primaire of een verworven resistentie (doordat de tumor zich aanpast). Er wordt veel onderzoek verricht inzake immunotherapie, onder meer om therapieresistentie op te sporen en te verhelpen.

## P.M.

De website [www.immunoscienceacademy.be](http://www.immunoscienceacademy.be) bevat alle presentaties van het jaarlijkse symposium van de ISA en andere educatieve informatie met betrekking tot het klinische gebruik van immunotherapie.

## Referenties

1. Larkin J et al. N Engl J Med 2019;381:1535-1546
2. Wang DY et al. JAMA Oncol. 2018 Dec 1;4(12):1721-1728
3. Arbour et al JCO 2018;36(28)
4. Robert C et al. J Clin Oncol. 2018 Jun 10;36(17)
5. Jansen et al, Annals Oncol 2019;30:1154-1161



# Traduire en clinique quotidienne les progrès accomplis grâce à l'immunothérapie

L'immunothérapie ouvre une nouvelle ère dans le traitement du cancer. Son utilisation en pratique courante suscite néanmoins diverses questions auxquelles l'ImmunoScience Academy (ISA) s'efforce de répondre. Son congrès annuel s'inscrit dans cette dynamique et donne l'occasion aux cliniciens de confronter directement leur expérience avec celle d'experts.

Le principe de l'immunothérapie est simple: cette approche vise à augmenter la capacité de notre système immunitaire à identifier et à détruire les cellules cancéreuses. Les bénéfices liés à l'immunothérapie, et plus particulièrement aux inhibiteurs des points de contrôle, se manifestent dans de nombreux cancers, comme le mélanome, le carcinome rénal, le cancer du poumon non à petites cellules, le lymphome hodgkinien et autres...

## Le mélanome métastatique revisité

Comme l'ont rappelé les Professeurs Pierre Coulié (Institut de Duve, UCL) et Ahmad Awada (Institut J. Bordet, Bruxelles), le pronostic du mélanome métastatique était auparavant relativement réservé alors qu'aujourd'hui la combinaison de nivolumab et d'ipilimumab est associée à un taux de survie de 52 % à 5 ans (1).

## Lumière et zones d'ombre

Si le bénéfice apporté par l'immunothérapie dans de nombreux cancers n'est plus mise en doute, plusieurs questions se posent au quotidien pour en optimiser l'utilisation. Comme l'a expliqué le Professeur Patrick Pauwels (UZ Antwerpen), elles concernent notamment l'identification de marqueurs prédictifs de réponse. Malheureusement, si les recherches entreprises à ce propos sont nombreuses, il est actuellement difficile de prédire avec une certitude absolue les patients qui vont répondre à l'immunothérapie.

D'autres points méritent de s'y attarder. Ainsi, comme l'a rappelé le Docteur Sandrine Aspeslagh (UZ Brussel), l'immunothérapie peut entraîner des effets indésirables requérant une corticothérapie, parfois prolongée. Il n'y a aujourd'hui pas de réponse claire sur la façon d'utiliser les corticostéroïdes avec les inhibiteurs de point de contrôle. Il est sûr qu'ils sont nécessaires pour les effets secondaires sévères (2), mais par exemple dans la «prophylaxie» il n'y pas de place pour l'utilisation de ces corticothérapies. (3)

En plus, il faudra analyser dans quelle mesure et de quelle manière cette corticothérapie est susceptible d'affecter la réponse anti-tumorale. Cela pourrait dépendre du type de tumeur, de caractéristiques liées au patient, du type de corticothérapie...

La durée d'une immunothérapie est un autre volet à éclaircir. L'arrêt prématuré du traitement chez un patient initialement répondeur peut-être dû à la survenue d'une toxicité ou à la progression de la maladie. Des observations montrent que l'immunothérapie peut avoir un effet prolongé en dépit de son arrêt prématuré. Le Docteur Stefan Rauh (CHEM Luxembourg) nous emmène dans la discussion de la durée du traitement. Bien que définie comme étant recommandée d'être poursuivie tant qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à ce que le patient ne puisse plus tolérer le traitement, certains cliniciens s'expriment en faveur d'un traitement raccourci pour certains cancers et dans certaines circonstances. (4) Un arrêt prématuré pour toxicité chez un patient répondeur soulève par ailleurs celle d'un éventuel retraitement ultérieur, une fois cette toxicité contrôlée. (5)

## Vers une concertation multidisciplinaire

Une approche adéquate des éventuels effets indésirables de l'immunothérapie est indispensable pour en exploiter tout le potentiel. Une concertation multidisciplinaire est à cet égard indispensable. Les oncologues doivent aujourd'hui plus qu'hier créer un réseau avec leurs collègues cardiologues, endocrinologues, dermatologues, rhumatologues... Les patients avec antécédents cardiovasculaires requièrent une attention particulièrement dès lors que l'immunothérapie peut favoriser la survenue d'une myocardite ou d'une péricardite. Le Professeur Guy Jérusalem et le Docteur Moonen, respectivement oncologue et cardiologue au CHU Liège soulignent l'importance de mettre en place les mesures adéquates pour prévenir, identifier précocement et aborder au mieux ce type de situation. Une collaboration interdisciplinaire est également de mise pour appréhender correctement une éventuelle hypophysite ou, comme l'a mentionné le Professeur Véronique del Marmol (Hôpital Erasme, Bruxelles) une toxicité dermatologique. Le Docteur Anne Rogiers (Unité de remédiation neurocognitive, département de psychiatrie, CHU Brugmann, Bruxelles) ajoute que certains malades répondeurs à l'immunothérapie éprouvent des difficultés à vivre leur statut de survivant et requièrent un soutien psychologique. Vous trouverez un article plus complet sur ce sujet sur la page suivante.

## Conditions particulières

L'utilisation des inhibiteurs de points de contrôle peut par ailleurs se complexifier en raison d'une maladie auto-immune sous-jacente ou soulever des questions liées à l'administration de vaccins, à une comorbidité de nature infectieuse comme une hépatite B ou C, une infection par le VIH... Des aspects discutés notamment par les Professeurs Bernard Lauwerys (Cliniques Universitaires Saint-Luc), Karim Vermaelen (UZ Gent) et Jean-Pascal Machiels (Cliniques Universitaires Saint-Luc).

## Entre les lignes

Comme l'ont souligné les Professeurs Johan Vansteenkiste (UZ Leuven), Tessa Kerre (UZ Gent) et Dr Stefan Rauh l'information et l'éducation sont primordiales. La création d'un réseau efficace concerne tous les secteurs de soins, y compris ceux et celles qui se trouvent en première ligne pour assurer le suivi au quotidien des patients. Le métier d'«onco-coach», comme disent les Anglo-Saxons, ou de coordinateur de soins en oncologie prend avec l'immunothérapie une connotation particulière. L'expérience de Marie Vandeveldt et Annemarie Coolbrandt (UZ Leuven) nous apprend que plusieurs outils, notamment digitaux, et diverses stratégies peuvent être envisagés pour appréhender correctement ce volet.

## Les défis de demain

Enfin, comme l'ont évoqué les Professeurs Eric Van Cutsem (UZ Leuven), Rik Schots et Bart Neyns (UZ Brussel), de nouveaux défis se profilent déjà. Certains cancers se révèlent résistants à l'immunothérapie. Il peut s'agir d'une résistance primaire ou d'une résistance acquise, notamment suite aux mécanismes adaptatifs de la tumeur. L'identification de ces résistances et celle des moyens à mettre en œuvre pour y remédier constituent un axe important dans les multiples travaux de recherche engagés aujourd'hui dans le domaine de l'immunothérapie.

**P.M.**

Le site web [www.immunoscienceacademy.be](http://www.immunoscienceacademy.be) permet d'accéder à l'intégralité des présentations du symposium annuel de l'ISA et à de multiples informations dans le domaine de l'immunothérapie et son utilisation en pratique clinique.

## Références

1. Larkin J et al. N Engl J Med 2019;381:1535-1546
2. Wang DY et al. JAMA Oncol. 2018 Dec 1;4(12):1721-1728
3. Arbour et al JCO 2018;36(28)
4. Robert C et al. J Clin Oncol. 2018 Jun 10;36(17)
5. Jansen et al, Annals Oncol 2019;30:1154-1161