



ImmunoScience Academy

Partnering for Education & Optimizing Treatment in ImmunoScience



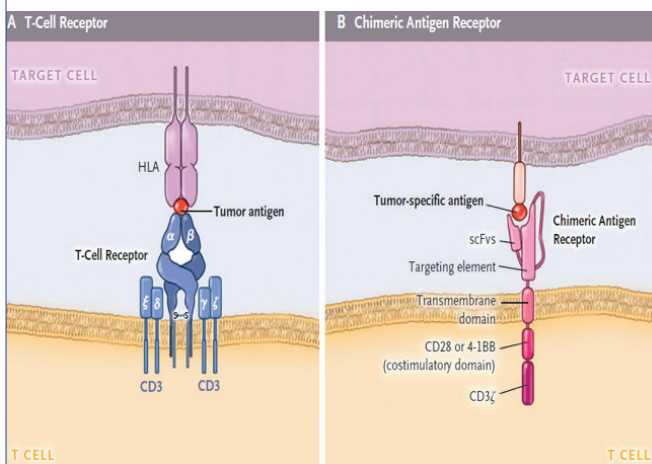
EEN BLIK *op de* TOEKOMST

Immunotherapie luidt ontegensprekelijk een nieuw tijdperk in de behandeling van kanker in. Ze heeft significante vooruitgang opgeleverd, waardoor we weer worden geconfronteerd met andere uitdagingen. Zo zouden we een beter inzicht moeten krijgen in de mechanismen die resistentie in de hand werken, en moeten we nieuwe behandelingen ontwikkelen zoals CAR-T-cellen. Op de nationale meeting van de *ImmunoScience Academy*, die in december 2019 heeft plaatsgevonden met als thema *Immunotherapy: managing the breakthrough*, hebben prof. Eric Van Cutsem (Digestieve Oncologie, UZ Leuven), prof. Rik Schots (Hematologie, UZ Brussel), prof. Bart Neyns (Medische oncologie, UZ Brussel) en prof. Pierre Coulie (de Duve Instituut, UCLouvain) een overzicht gegeven van deze *hot topics*.

CAR-T-cellen bij maligne bloedziekten

Een behandeling met CAR-T-cellen (CAR = *Chimeric Antigen Receptor*) is een vorm van genterapie. CAR-T-cellen zijn T-lymfocyten van de patiënt die genetisch zo worden gewijzigd dat ze chimere antigeenreceptoren dragen die een antigeen op het oppervlak van tumorcellen herkennen. Die chimere receptoren bestaan uit een extra- en een intracellulair domein (**Figuur 1**).

Figuur 1:
Behandeling met CAR-T-cellen.



scFv single chain variable domain

HLA-independent T cell activation against cancer cells

Costimulatory domain (CD28 of 4-1BB)

Enhances proliferation, cytotoxicity and persistence of CD3-zeta domain

CAR-T cells

Proliferation, activation and cytotoxicity of CAR T cells

Het extracellulaire domein bevat de twee variabele domeinen van een antistof gericht tegen tumorcellen. Het intracellulaire domein bevat een zone van activatie, afgeleid, van CD3, en een zone van costimulatie (afgeleid van CD28 of 4-1BB), die zorgen voor de activatie, de proliferatie en de persistentie van de CAR-T-cellen na toediening. Na injectie bij de patiënt herkennen de CAR-T-cellen specifiek een antigeen op het oppervlak van de tumorcellen, zoals CD19 op leukemische cellen of een B-cellymfoom.

In de praktijk

In de meeste fase I- en fase II-studies wordt een schema gebruikt bestaande uit een screeningsfase om na te gaan of de patiënten in aanmerking komen voor de behandeling (**Figuur 1**). Dan volgt een leukaferese, de voorbereiding van de CAR-T-cellen gedurende 6 weken of langer, en een cryopreservatie. Tijdens die periode moet de patiënt stabiel blijven. Daarvoor kan een over-

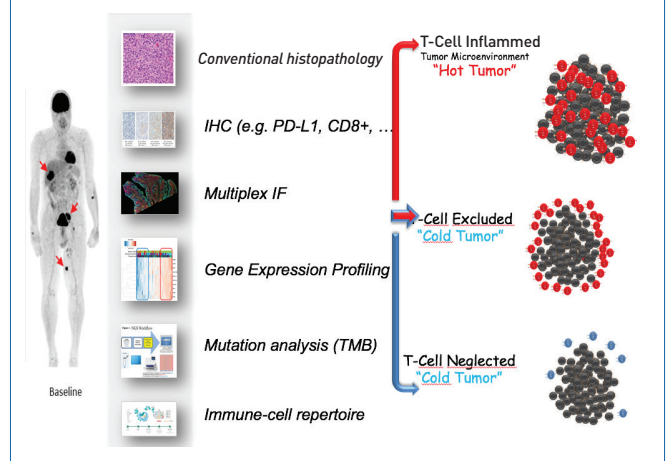
gangsbehandeling vereist zijn, zoals plaatselijke radiotherapie of chemotherapie. Vóór injectie van de CAR-T-cellen worden cyclofosamide en fludarabine toegediend om een depletie van de lymfocyten te bewerkstelligen. Tijdens de eerste dagen na het infuus stijgt het aantal CAR-T-cellen. Daarna krimpt deze populatie wat in, maar ze kan meerdere maanden blijven bestaan. De belangrijkste bijwerkingen treden op tijdens de eerste dagen na het infuus. We denken daarbij vooral aan een cytokine-releasesyndroom. Wat later, tijdens de 2^e week na de injectie, kan neurotoxiciteit optreden. Het resultaat van de behandeling wordt geëvalueerd na 1 maand.

Werkzaamheid en veiligheid bij maligne bloedziekten

Bij de bloedkankers waarbij CAR-T-cellen zijn uitgetest, geeft een behandeling met anti-CD20-CAR-T-cellen over het algemeen een hoog responspercentage en houdt de respons lang aan (1-3). De B-cellen van de tumor en de normale B-lymfocyten worden door de behandeling uitgeschakeld. De incidentie van cytokinereleasesyndroom bedraagt 50 tot 90%. In 20-25% van de gevallen betreft het een graad 3 of meer. Door snelle toediening van tocilizumab, een IL-6-antagonist, en corticosteroiden daalt de incidentie van graad ≥ 3 -cytokinereleasesyndroom tot minder dan 5% zonder dat de werkzaamheid van de behandeling eronder lijdt (4).

Neurotoxiciteit treedt hoofdzakelijk op bij toediening van anti-CD19-CAR-T-cellen. Het mechanisme daarvan is niet bekend. De klinische verschijnselen zijn verwardheid, tremor, afasie, encefalopathie, convulsies en hersenoedeem. De neurotoxiciteit treedt op tijdens de eerste weken na toediening van de CAR-T-cellen. De incidentie is hoger dan 60%, maar over het algemeen verdwijnen die bijwerkingen. De behandeling bestaat vooral uit corticosteroiden en supportieve zorg.

Figuur 2:
Resistentie van vaste tumoren tegen immunotherapie.



Toekomstige ontwikkelingen

Het aantal op CAR-T-cellen gebaseerde behandeling zou moeten toenemen. Om maar enkele voorbeelden te noemen: nieuwe targets (CD20, CD22, CD38, CD37), dubbele costimulatie (CD28/4 en 4-1BB), volledig gehumaniseerde CAR-T-cellen (het antistofsegment van de huidige CAR-T-cellen is vaak afkomstig van muizen), CAR-T-cellen die 2 epitopen van het tumorantigeen herkennen en dus een hogere affiniteit voor de tumorcellen aan de dag zullen leggen, CAR-T-cellen die langer in het lichaam blijven zitten, waardoor de respons nog langer zal aanhouden, en gebruik van een scFv.

CAR-T-cellen hebben dus een mooie toekomst bij de behandeling van hematologische kankers, maar bij de meeste vaste tumoren liggen de zaken wat moeilijker. De belangrijkste verklaring daarvoor is dat vaste tumoren zelden echt specifieke antigenen bevatten waar antistoffen bij kunnen (antistoffen herkennen enkel antigenen op het oppervlak van de cellen).

Vaste tumoren en resistentie tegen immunotherapie

Bij de behandeling van vaste tumoren worden vooral immunostimulerende antistoffen gebruikt die CTLA-4, PD-1 of beide in de T-lymfocyten blokkeren. De meeste tumoren zijn echter resistent tegen die immunotherapie. Er is veel onderzoek verricht om voorspellende biomarkers op te sporen. In deze context worden tumoren vaak in 3 groepen ingedeeld, naargelang het bestaan en de ligging van een infiltraat van eenkernige ontstekingscellen, waaronder T-lymfocyten (**Figuur 2**).

'T-cell inflamed' tumors

Deze 'warme' tumoren bevatten T-lymfocyten in en rond de tumornoduli. In veel gevallen omvatten die T-lymfocyten cellen die tegen de tumor gericht zijn, maar die laatste zijn weinig talrijk of niet actief genoeg. Ze worden allicht geremd door verschillende, al dan niet reversibele mechanismen, die verschillen van tumor tot tumor en van patiënt tot patiënt. Indien de omgeving gedomineerd wordt door het inhiberend effect van PD-1 kan blokkade hiervan door PD-1- of PD-L1-antagonisten volstaan om de respons van de antitumorale T-lymfocyten volledig te herstellen, waardoor de tumor wordt uitgeschakeld. Dat is zeer waarschijnlijk het geval bij

een melanoom, bij MSI-H CRC (*high microsatellite instability colorectal carcinoma*) en bij het Merkelcelcarcinoom. Blokkade van enkel PD-1 volstaat echter misschien niet. Dan is het nuttig een PD-1- of PD-L1-antagonist te combineren met antistoffen die andere receptoren inhiberen, zoals CD70 of LAG3.

'T-cell excluded' tumors

Deze 'koude' tumoren bevatten T-lymfocyten, maar minder dan 'warme' tumoren, en vooral blijven de T-lymfocyten buiten de tumornoduli zitten. In die gevallen zouden de intratumorale immunosuppressieve mechanismen talrijker of actiever zijn dan bij 'warme' tumoren. Daardoor wordt de tumor resistent tegen de immunotherapie, en die resistentie is toe te schrijven aan genetische of epigenetische mechanismen. De resistentie kan worden opgeheven met een combinatie van een PD-1- of PD-L1-antagonist en een gericht geneesmiddel dat de gevoeligheid van de tumor voor immunotherapie kan verhogen. We denken daarbij bijvoorbeeld aan een BRAF-remmer bij melanoom, een VEGF-tyrosinekinaseremmer bij nierkanker (5) en een multikinaseremmer zoals regorafenib bij MSS CRC (*microsatellite stable colorectal cancer*) (6).

'T-cell neglected' tumors

Ook dit zijn 'koude' tumoren, die echter helemaal geen T-lymfocyten bevatten. Het is mogelijk dat sommige van die tumoren helemaal niet door het immuunsysteem van de patiënt worden herkend. Als de tumor geen antigenen bevat, kan men daar niets aan veranderen. Als de tumor wel antigenen draagt, kan men een antitumorale immuniteit opwekken, bijvoorbeeld door CAR-T-cellen, vaccinatie tegen tumorantigenen en oncolytische virussen, die de afgifte van tumorantigenen verhogen en zo een antitumorale immunorespons kunnen opwekken. Al die vormen van immunotherapie kunnen vervolgens worden gecombineerd met een CTLA-4-antagonist of PD-1- en PD-L1-antagonisten.

Om er meer over te weten: www.immunoscienceacademy.be

Referenties

1. Maude SL et al. N Engl J Med 2018;378:439-48.
2. Schuster SJ et al. N Engl J Med 2019;380:45-56.
3. Neelapu SS et al. N Engl J Med 2017;377:2531-44.
4. Topp et al. ASH 2019; abstract 243.
5. Rini BI et al. N Engl J Med 2019;380:1116-27.
6. Fukuoka S et al. J Clin Oncol 2019;37 [suppl]; abstract 252.

www.immunoscienceacademy.be



Met de steun van Bristol-Myers Squibb



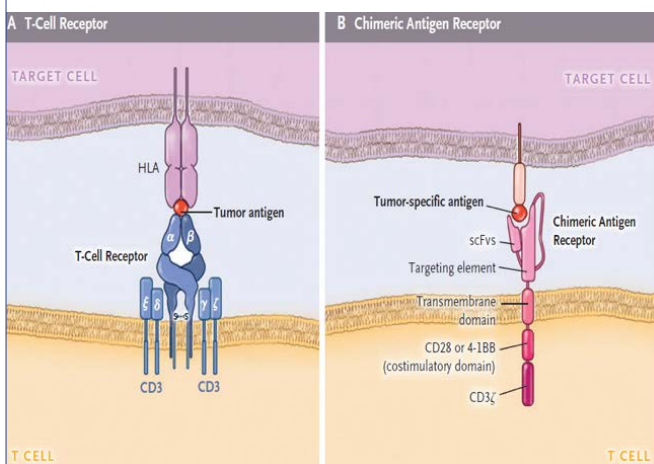
UN ŒIL *sur* LE FUTUR

L'immunothérapie ouvre indéniablement une nouvelle ère dans le traitement des cancers. Elle est à l'origine d'avancées significatives qui poussent à leur tour à relever de nouveaux défis. Parmi ceux-ci figurent une meilleure compréhension des mécanismes de résistance et le développement de nouveaux traitements, comme les *CAR-T cells*. La réunion nationale *Immunotherapy: managing the breakthrough* de l'ImmunoScience Academy, qui s'est déroulée en décembre 2019, a été l'occasion pour les Professeurs Eric Van Cutsem (Oncologie digestive, UZ Leuven), Rik Schots (Hématologie, UZ Brussel), Bart Neyns (Oncologie médicale, UZ Brussel) et Pierre Coulie (de Duve Institute, UCLouvain) de faire le point sur ces *hot topics*.

Les CAR-T cells en hémato-oncologie

Les traitements par *CAR-T cells* (*Chimeric Antigen Receptor*) sont des thérapies géniques. Les *CAR-T* sont des lymphocytes T du patient modifiés génétiquement pour porter des récepteurs antigéniques chimériques capables de reconnaître un antigène de surface des cellules tumorales. Ces récepteurs chimériques sont constitués d'un domaine extracellulaire et d'un domaine intracellulaire (**Figure 1**).

Figure 1:
Traitement par CAR T cells.



scFv single chain variable domain

HLA-independent T cell activation against cancer cells

Costimulatory domain (CD28 or 4-1BB)

Enhances proliferation, cytotoxicity and persistence of CD3-zeta domain

CAR-T cells

Proliferation, activation and cytotoxicity of CAR T cells

Le domaine extracellulaire comprend les deux domaines variables d'un anticorps dirigé contre les cellules tumorales. La partie intracellulaire comprend un domaine d'activation, dérivé de CD3, et un domaine de costimulation (dérivé de CD28 ou 4-1BB) qui sont responsables de l'activation, de la prolifération et de la persistance des *CAR-T cells* après leur administration. Une fois réinjectées, les *CAR-T* reconnaissent de manière spécifique un antigène de surface des cellules tumorales, comme le CD19 sur les leucémies ou les lymphomes B.

En pratique

Le schéma utilisé dans la majorité des études de phase I et II comprend une phase de dépistage destinée à déterminer si les patients sont éligibles (**Figure 1**). Elle est suivie par une leucaphérèse, puis par la préparation des *CAR-T* pendant 6 semaines, voire plus, et leur cryopréservation. Au cours de cette

période, le patient doit rester stable, ce qui peut nécessiter un traitement de transition comme une radiothérapie locale ou une chimiothérapie. La perfusion des *CAR-T* doit être précédée par une lymphodéplétion par cyclophosphamide et fludarabine. Dans les jours qui suivent la perfusion, on observe une expansion de la population des *CAR-T*. Cette population diminue ensuite mais peut persister plusieurs mois. Les principaux effets secondaires apparaissent pendant les premiers jours qui suivent la perfusion. Ils peuvent notamment consister en un syndrome de libération des cytokines. Une neurotoxicité peut être observée un peu plus tard, soit au cours de la 2^e semaine post-traitement. L'évaluation thérapeutique peut se faire après 1 mois.

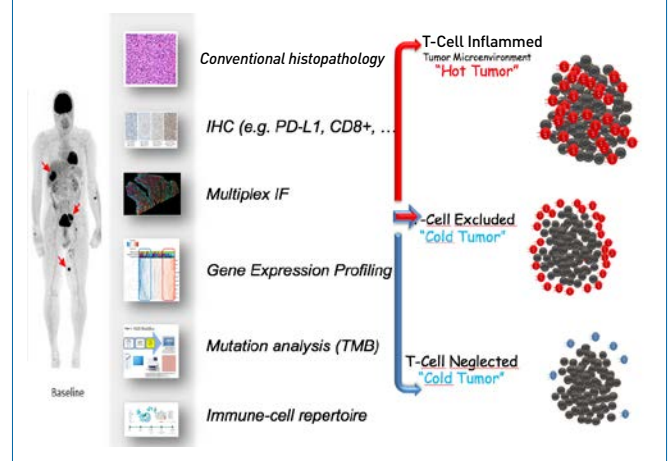
Efficacité et tolérance dans les cancers hématologiques

Dans les cancers hématologiques pour lesquels il a été évalué, le traitement par *CAR-T cells* anti-CD20 est généralement associé à un taux de réponse élevé et à une réponse durable (1-3). Les B tumoraux, ainsi d'ailleurs que les B normaux, sont éliminés par le traitement.

En termes de toxicité, l'incidence du syndrome de libération des cytokines varie entre 50 et 90%. Il est de grade 3 ou plus dans 20 à 25% des cas. Un traitement précoce par tocilizumab (anti-IL 6) et corticostéroïdes permet de réduire à moins de 5% l'incidence des syndromes de libération des cytokines de grade 3 et supérieur, sans diminuer l'efficacité du traitement (4).

La neurotoxicité, principalement associée au traitement par *CAR-T cells* anti-CD19, est mal comprise. Ses manifestations cliniques consistent en confusion, tremor, aphasie, encéphalopathie, convulsions, voire œdème cérébral. Elle survient dans les premières semaines après l'administration des *CAR-T*. Son incidence est supérieure à 60%, mais elle est généralement transitoire. Stéroïdes et soins supportifs constituent l'essentiel du traitement.

Figure 2:
Résistance des tumeurs solides à l'immunothérapie.



Développements à venir

Les traitements par *CAR-T cells* devraient se multiplier. Il y aura de nouvelles cibles (CD20, CD22, CD38, CD37), des costimulations doubles (CD28/4 et 4-1BB), des *CAR* complètement humanisées (actuellement la partie anticorps du *CAR* est souvent d'origine murine), des *CAR* capables de reconnaître 2 épitopes de l'antigène tumoral et donc d'affinité accrue pour ce dernier, ou des *CAR-T* qui persistent plus longtemps associées à une augmentation de la persistance de la réponse ou encore en l'utilisation d'un scFv. Ceci pour ne citer que quelques exemples.

Enfin, si l'avenir des *CAR-T cells* dans les tumeurs hématologiques semble prometteur, c'est plus difficile pour la grande majorité des tumeurs solides. La principale raison est la rareté des antigènes qui sont réellement spécifiques de ces tumeurs et qui sont accessibles à des anticorps, qui ne peuvent reconnaître que la surface des cellules.

Résistance à l'immunothérapie dans les tumeurs solides

L'essentiel de l'immunothérapie des tumeurs solides repose aujourd'hui sur des anticorps immunostimulants qui bloquent l'une ou l'autre, ou les deux voies inhibitrices CTLA-4 et PD-1 des lymphocytes T. La majorité des tumeurs sont cependant résistantes, et beaucoup de travaux ont été effectués pour identifier des biomarqueurs prédictifs. Dans ce contexte, on classe souvent les tumeurs en 3 catégories, en fonction de la présence et de la localisation d'un infiltrat inflammatoire à cellules mononucléées, comprenant des lymphocytes T (**Figure 2**).

'T-cell inflamed' tumors

Ces tumeurs dites «chaudes» contiennent des lymphocytes T dans et autour des nodules tumoraux. Dans beaucoup de cas, ces lymphocytes T comprennent des lymphocytes T antitumoraux, lesquels ne sont pas assez nombreux ou pas assez actifs. On considère qu'ils sont inhibés par divers mécanismes, réversibles ou non, différents d'un type tumoral à l'autre et d'un patient à l'autre. Si la voie inhibitrice PD-1 domine ce paysage, son blocage par des anticorps anti-PD-1 ou anti-PD-L1 peut suffire à activer complètement la réponse lymphocytaire T antitumorale et mener à un rejet tumoral. C'est très probablement ce qui se passe dans le mélanome, dans certains cancers colorec-

taux MSI-H (*high microsatellite instability colorectal carcinoma*) ou encore dans le carcinome de Merkel. Mais le seul blocage de la voie PD-1 peut se révéler insuffisant. Il est alors utile de combiner ce blocage à des anticorps qui bloquent d'autres voies inhibitrices comme celles qui impliquent CD70 ou LAG3.

'T-cell excluded' tumors

Dans ces tumeurs dites «froides» on trouve des lymphocytes T, mais ils sont moins nombreux que dans les tumeurs «chaudes» et surtout ils restent en dehors des nodules tumoraux. On pense que, dans ces cas, les mécanismes immunosuppresseurs intratumoraux sont plus nombreux ou plus actifs que dans les tumeurs «chaudes». Cela mène à une résistance tumorale à l'immunothérapie, résistance qui repose sur des mécanismes génétiques ou épigénétiques. Cette résistance peut céder à des combinaisons de blocage PD-1 et de certaines thérapies ciblées qui s'avèrent augmenter la sensibilité tumorale à l'immunothérapie. Il peut s'agir d'un inhibiteur BRAF dans le mélanome, d'un inhibiteur de la tyrosine kinase du VEGF dans le carcinome rénal (5) ou d'un inhibiteur multikinase comme le régorafénib dans le MSS CRC (*microsatellite stable colorectal cancer*) (6).

'T-cell neglected' tumors

Dans ces autres tumeurs qualifiées également de «froides», les lymphocytes T sont complètement absents. Il est possible que certaines de ces tumeurs soient restées totalement ignorées par le système immunitaire du patient. Si elles ne sont pas antigéniques, il n'y a rien que l'on puisse faire. Si elles portent des antigènes tumoraux, il faut induire une immunité antitumorale. Ici, on songe à utiliser des *CAR-T cells*, des immunisations contre des antigènes tumoraux ou des virus oncolytiques qui peuvent favoriser la libération d'antigènes tumoraux et ainsi stimuler une réponse immunitaire antitumorale. Toutes ces modalités d'immunothérapie pourront ensuite être associées à des blocages des voies CTLA-4 ou PD-1.

Pour en savoir plus: www.immunoscienceacademy.be

Références

1. Maude SL et al. N Engl J Med 2018;378:439-48.
2. Schuster SJ et al. N Engl J Med 2019;380:45-56.
3. Neelapu SS et al. N Engl J Med 2017;377:2531-44.
4. Topp et al. ASH 2019; abstract 243.
5. Rini BI et al. N Engl J Med 2019;380:1116-27.
6. Fukuoka S et al. J Clin Oncol 2019;37 [suppl]; abstract 252.

www.immunoscienceacademy.be



Avec le soutien de Bristol-Myers Squibb