

Immuuntherapie in de Digestieve Oncologie

DR. KLARA WYFFELS

20 NOVEMBER 2025

Overzicht



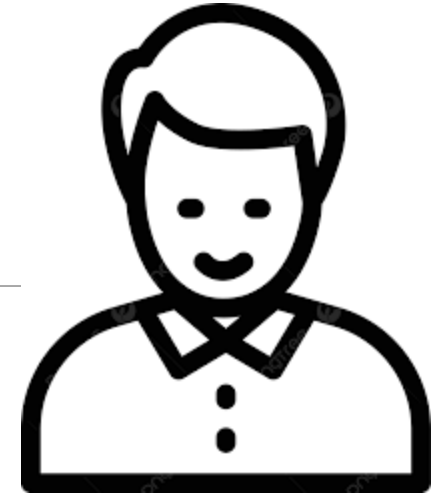
1. CASUSSEN
2. WERKINGSMECHANISME
3. NEVENWERKINGEN
4. TERUGBETAALDE INDICATIES in de DIGESTIEVE ONCOLOGIE
 - Colon – Rectum
 - Galblaas – Galweg – Lever
 - Maag - Slokdarm

CASUS: man 71 jaar

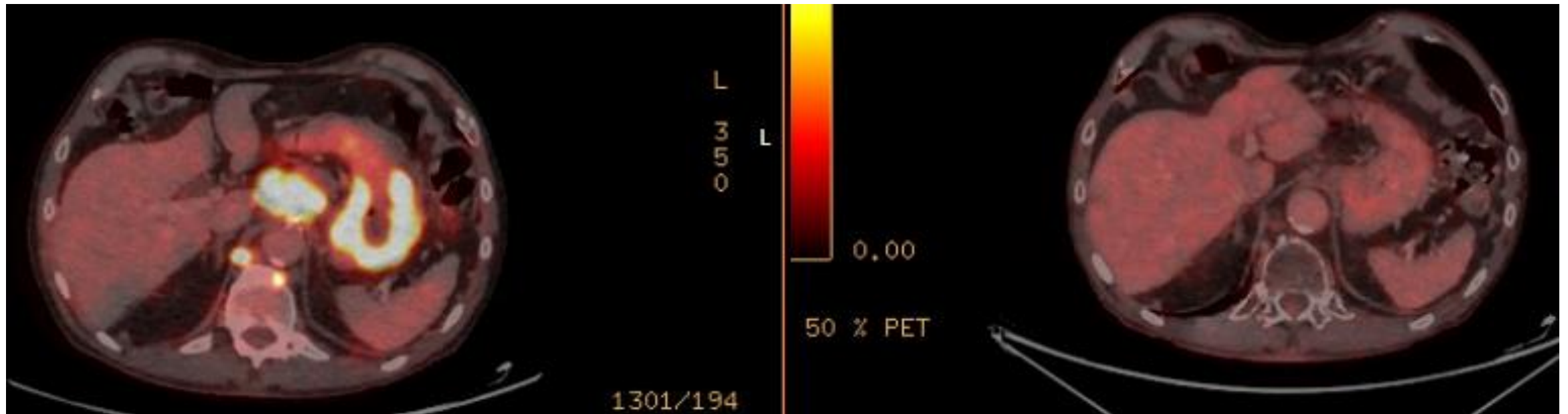
- Hoge gastrointestinale bloeding : diagnose maagadenocarcinoma
- Staging: diffuse kliermetastasen
- Palliatieve radiotherapie

Palliatieve systeemtherapie?

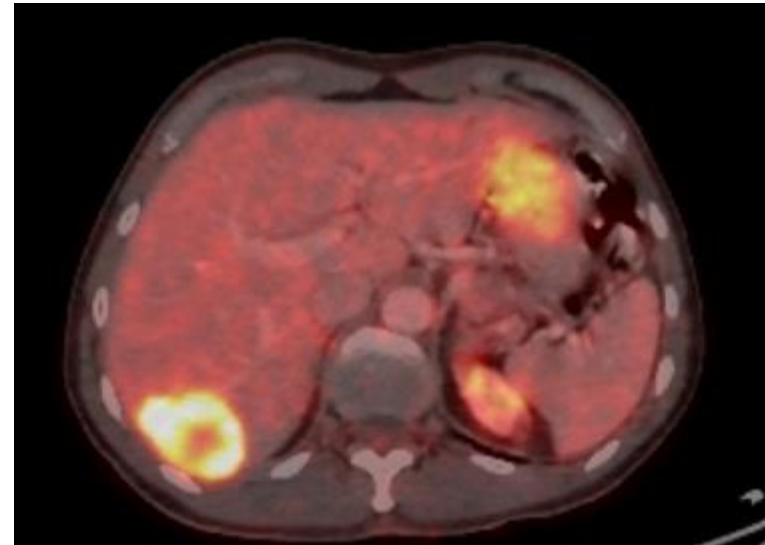
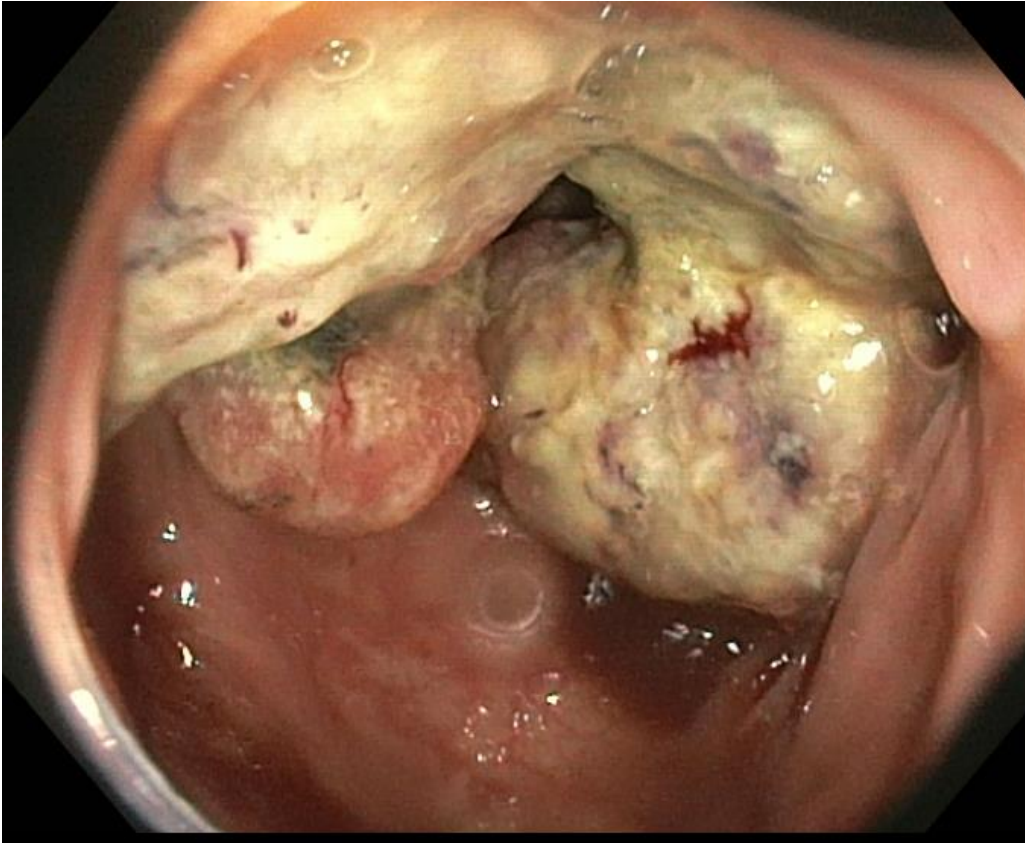
- APO: dMMR/ MSI !



CASUS, man 71 jaar



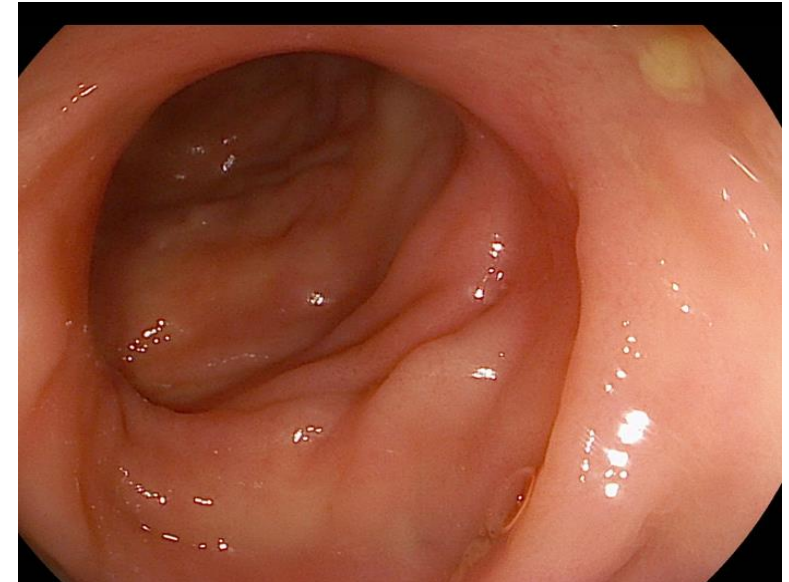
CASUS: man 57 jaar



CASUS: man 57 jaar

Resultaat na 6 maanden behandeling met
immuuncheckpointinhibitie ...

Volledige genezing van coloncarcinoom en
levermetastasen !



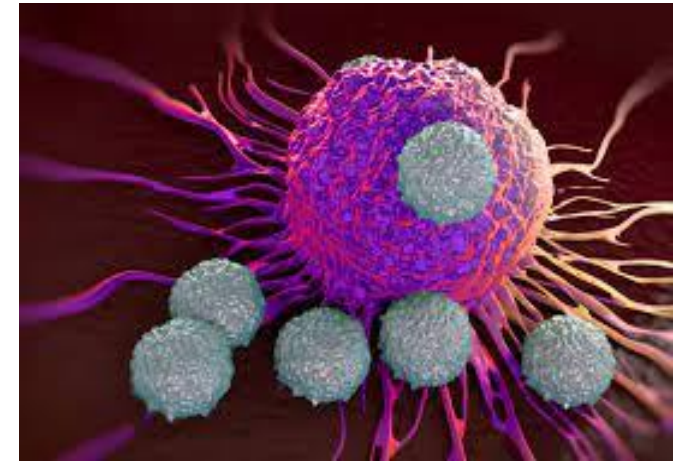
Overzicht



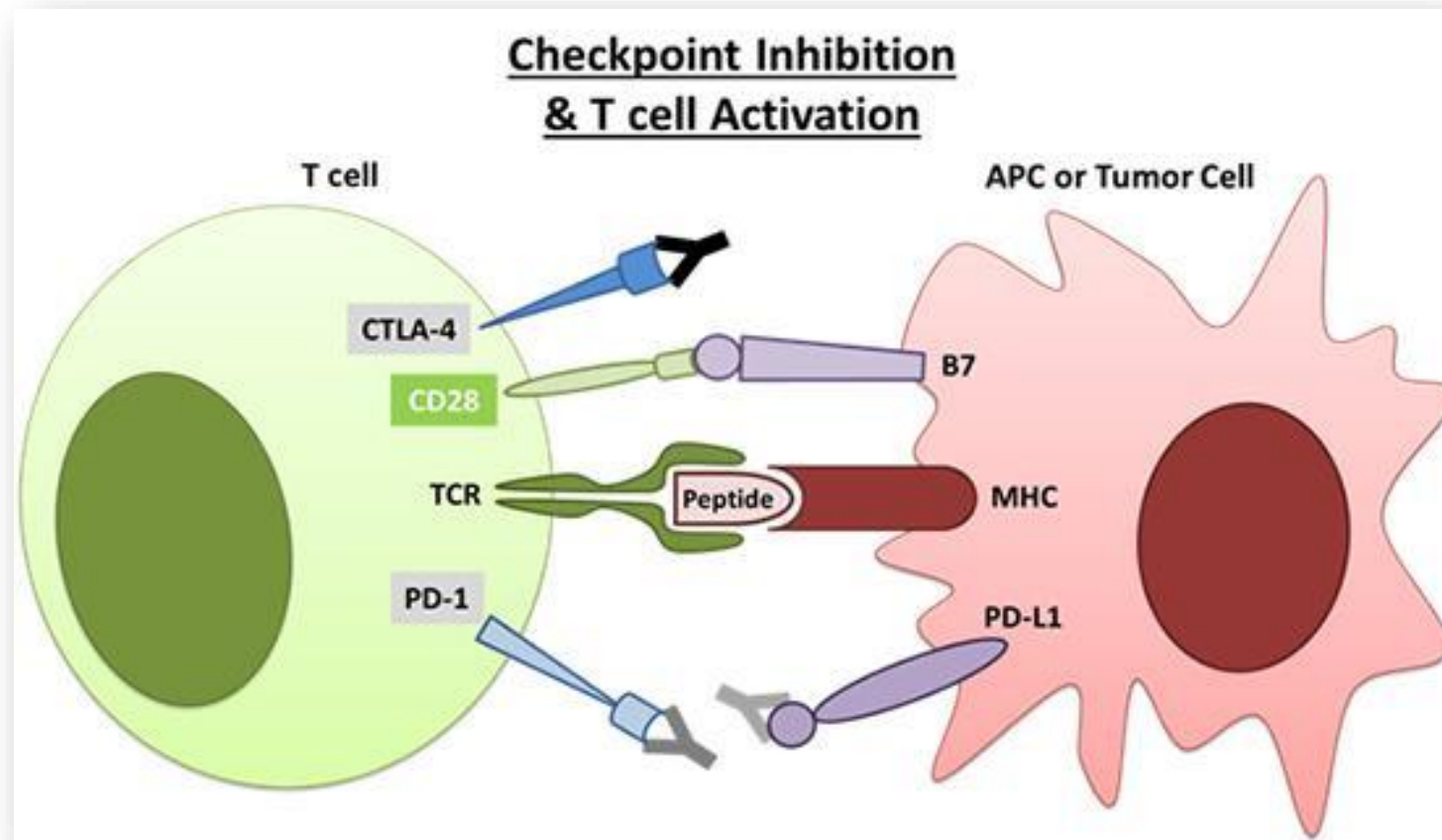
1. CASUSSEN
2. WERKINGSMECHANISME
3. NEVENWERKINGEN
4. TERUGBETAALDE INDICATIES in de DIGESTIEVE ONCOLOGIE
 - Colon – Rectum
 - Galblaas – Galweg – Lever
 - Maag - Slokdarm

Werkingmechanisme

- Witte bloedcellen: onderdeel van het immuunsysteem/verdedigingsysteem
- Immuunsysteem
 - tov vreemde indringers (bvb. bacteriën)
 - tov eigen 'foute' cellen.
- Kankercel is het immuunsysteem te slim af
 - ‘blokkade rond verankeringspunten’
- Immunotherapie zal ervoor zorgen dat ons immuunsysteem WEL de tumor kan aanvallen
 - ‘afbreken van de blokkades



Werkingmechanisme



Gevoeligheid voor immuuntherapie: MSI

- Continue vermenigvuldiging van cellen: DNA overschrijven

- Kankercel:

ontstaan van 'foutje' in DNA verantwoordelijk voor de groei, die niet hersteld wordt

- Hersteleiwitten aanwezig om 'foutjes' te herstellen

- Defect in die hersteleiwitten: dMMR

- Verworven
- Genetisch: Lynch

=> VEEL foutjes : sterke aantrekkingskracht voor immuunsysteem



Gevoeligheid voor immuuntherapie

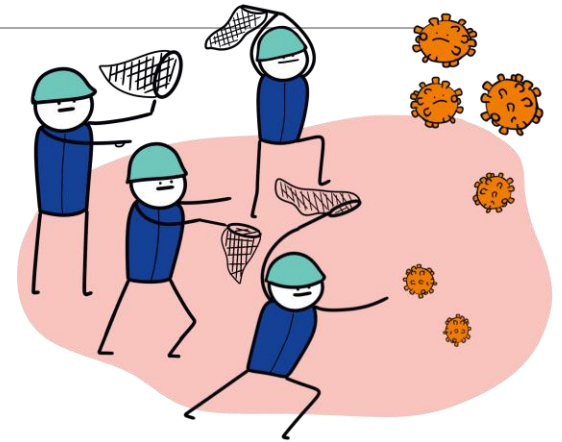
- **dMMR - MSI: microsatelliet instabiliteit**

- Repetitieve sequenties van DNA gevoelig aan foutjes bij het overschrijven
- Verschillende lengte van de microsatellieten

- **TPS en CPS PDL1**

- **Gevoeligheid verhogen?** Door aantrekkingskracht op immuunsysteem te verhogen

- Combinaties
- Extra aantrekkingsreceptor
- ...



Overzicht



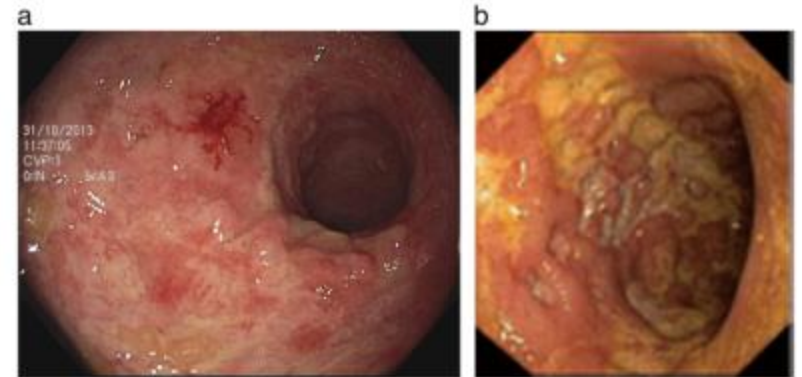
1. CASUSSEN
2. WERKINGSMECHANISME
3. NEVENWERKINGEN
4. TERUGBETAALDE INDICATIES in de DIGESTIEVE ONCOLOGIE
 - Colon – Rectum
 - Galblaas – Galweg – Lever
 - Maag - Slokdarm

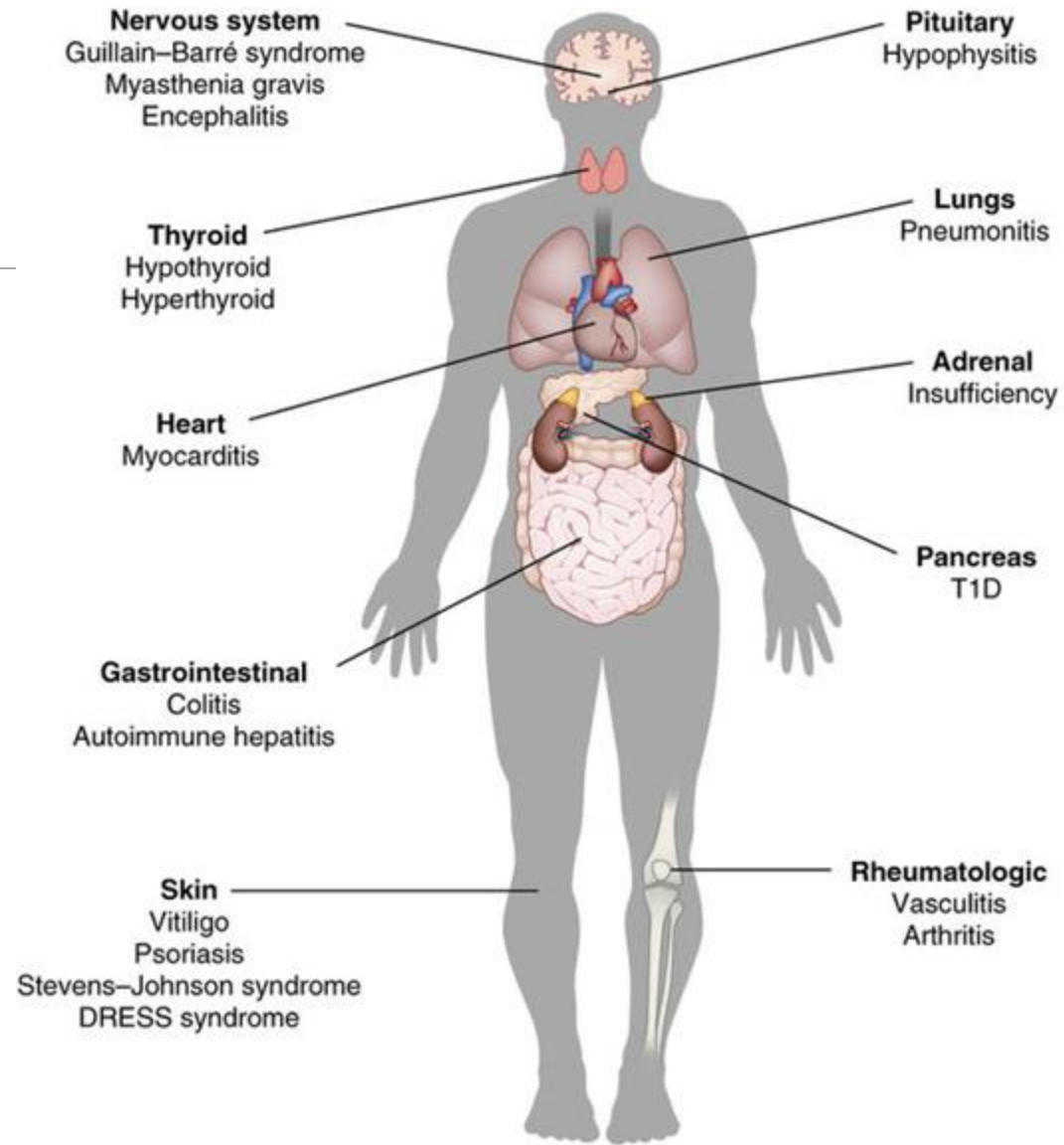
Nevenwerkingen?



Immuunsysteem in **OVERDRIVE**

- Er steeds aan denken: vaak brede differentiaal diagnostiek
- Auto-immune voorgeschiedenis
- Behandeling hoge dosis corticosteroïden





CLINICAL PRACTICE GUIDELINES

Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[†]

J. B. A. G. Haanen¹, F. Carbonnel², C. Robert³, K. M. Kerr⁴, S. Peters⁵, J. Larkin⁶ & K. Jordan⁷, on behalf of the ESMO Guidelines Committee^{*}

Overzicht



1. CASUSSEN
2. WERKINGSMECHANISME
3. NEVENWERKINGEN
4. TERUGBETAALDE INDICATIES in de DIGESTIEVE ONCOLOGIE
 - Colon – Rectum
 - Galblaas – Galweg – Lever
 - Maag - Slokdarm

Terugbetaalde indicaties immuuntherapie in DIO

Lever

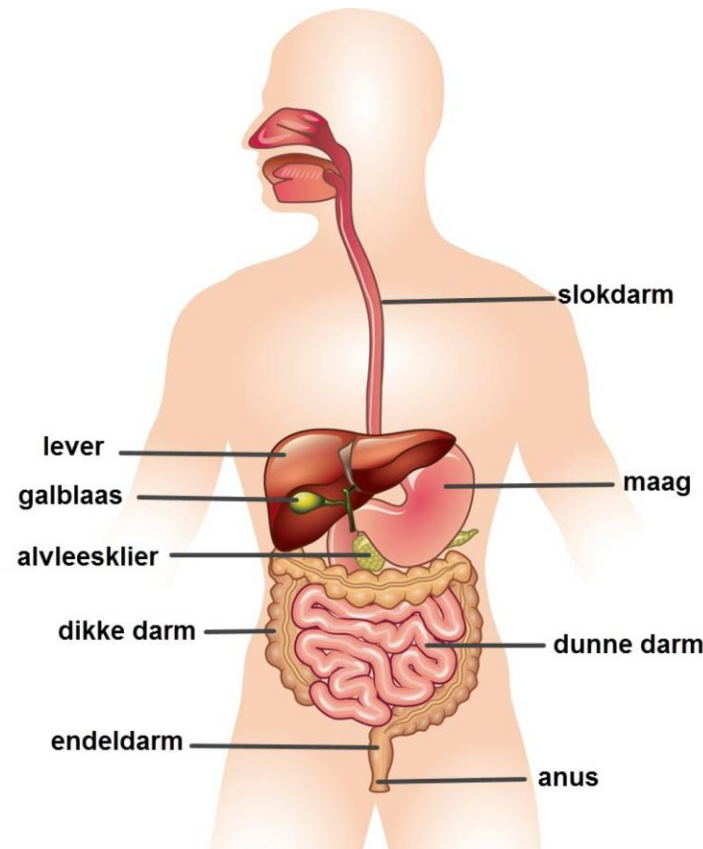
Tremelimumab/durvalumab/atezolizumab

Galweg/galblaas

Durvalumab/pembrolizumab

Colon

Pembrolizumab/nivolumab/ipilimumab



Slokdarm/maag

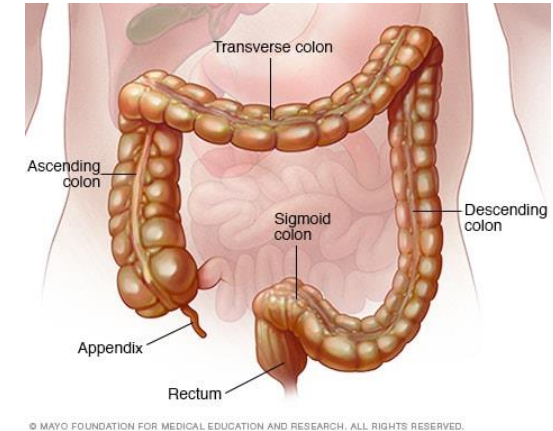
Nivolumab/pembrolizumab/tislelizumab

Dunne darm

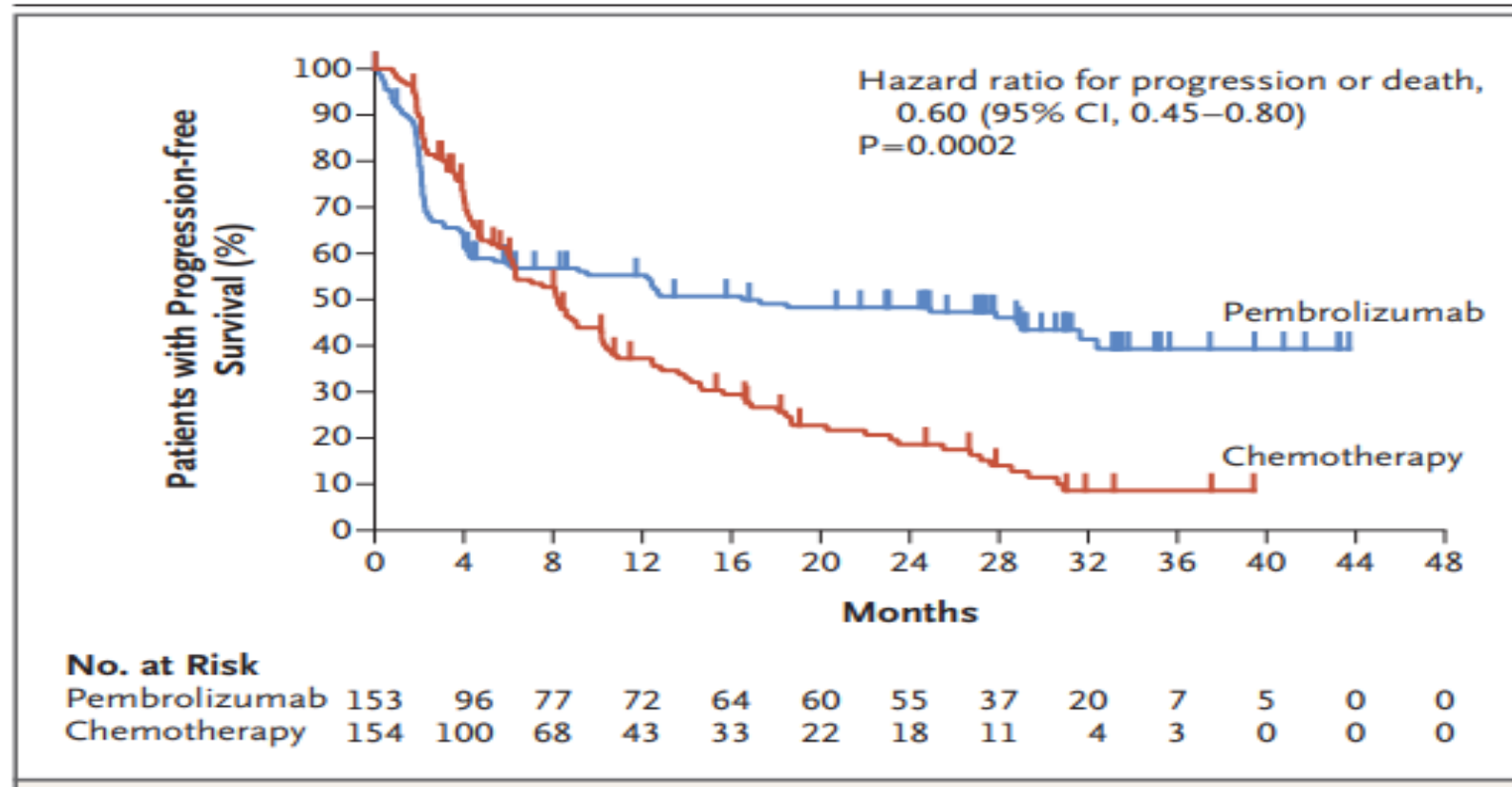
Pembrolizumab

Immuuntherapie bij coloncarcinoom

- Grootste predictor voor respons: MSI
- Terugbetaling bij **MSI** gemetastaseerd (inoperabel) coloncarcinoom
 - ✓ Keynote – 177: pembrolizumab
 - ✓ Checkmate 8HW : nivolumab + ipilimumab
- Prevalentie van MSI in functie van stadium coloncarcinoom
 - ✓ Stad I: 16.6%
 - ✓ Stad II: 19,9%
 - ✓ Stad III: 12.4%
 - ✓ Stad IV: 7,3% **Gemetastaseerde setting**

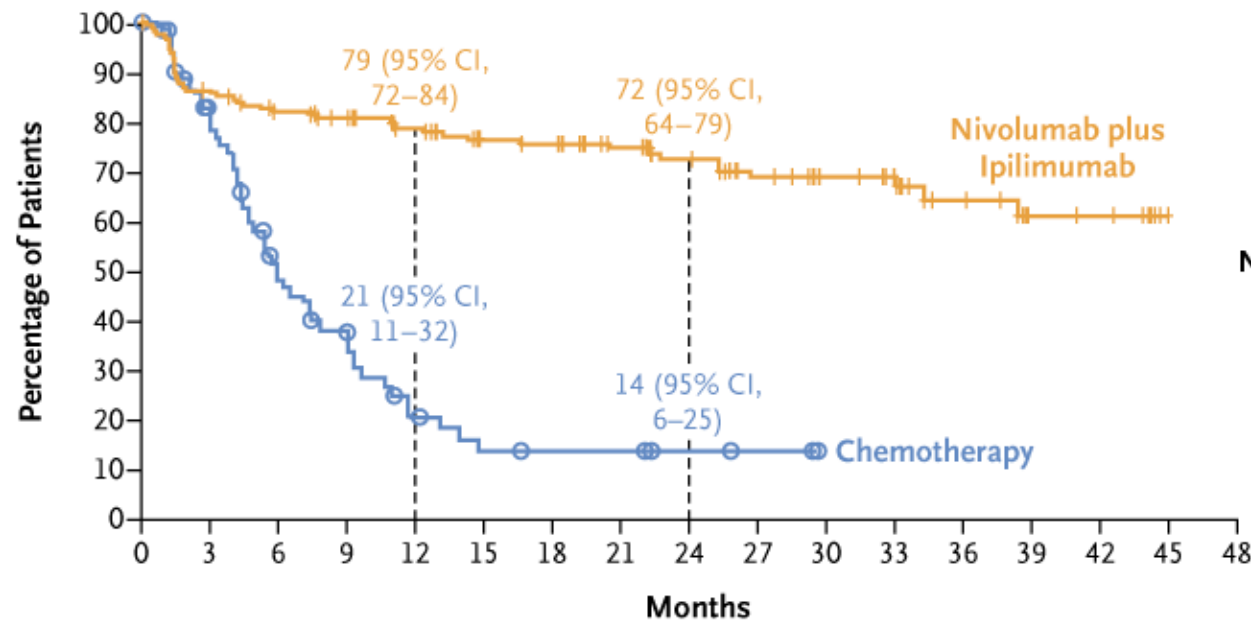


Keynote - 177



Checkmate 8HW

Progression-free Survival in Patients with Centrally Confirmed MSI-H or dMMR Metastatic Colorectal Cancer



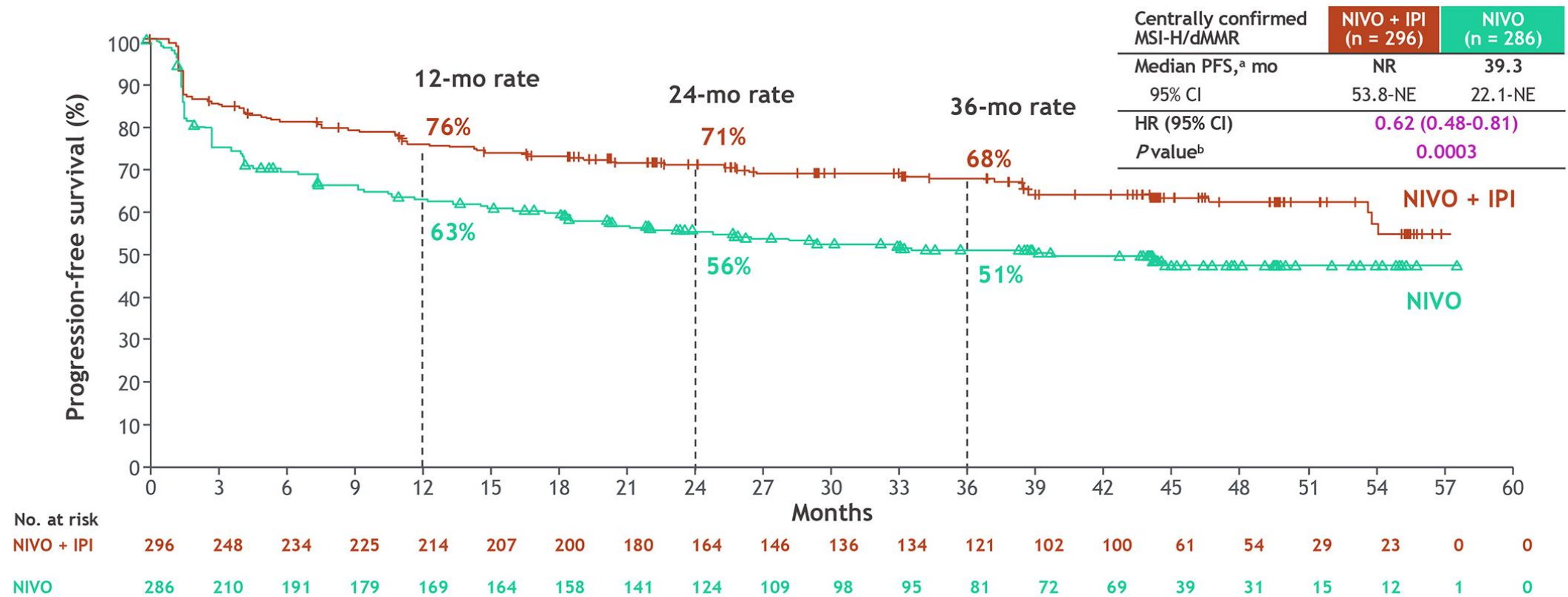
	No. of Events/ No. of Patients	Median Progression-free Survival (95% CI) mo
Nivolumab plus Ipilimumab	48/171	NR (38.4–NE)
Chemotherapy	52/84	5.9 (4.4–7.8)

Adjusted difference in restricted mean
survival time at 24 mo,
10.6 mo (95% CI, 8.4–12.9)
P<0.001 with the use of a two-sided stratified
log-rank test

No. at Risk

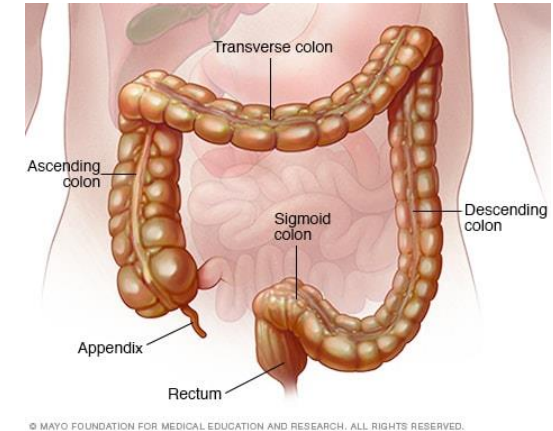
Nivolumab plus ipilimumab	171	144	132	122	108	95	92	77	64	53	42	37	22	10	9	1	0
Chemotherapy	84	53	29	20	10	6	5	5	3	2	0	0	0	0	0	0	0

Checkmate 8HW



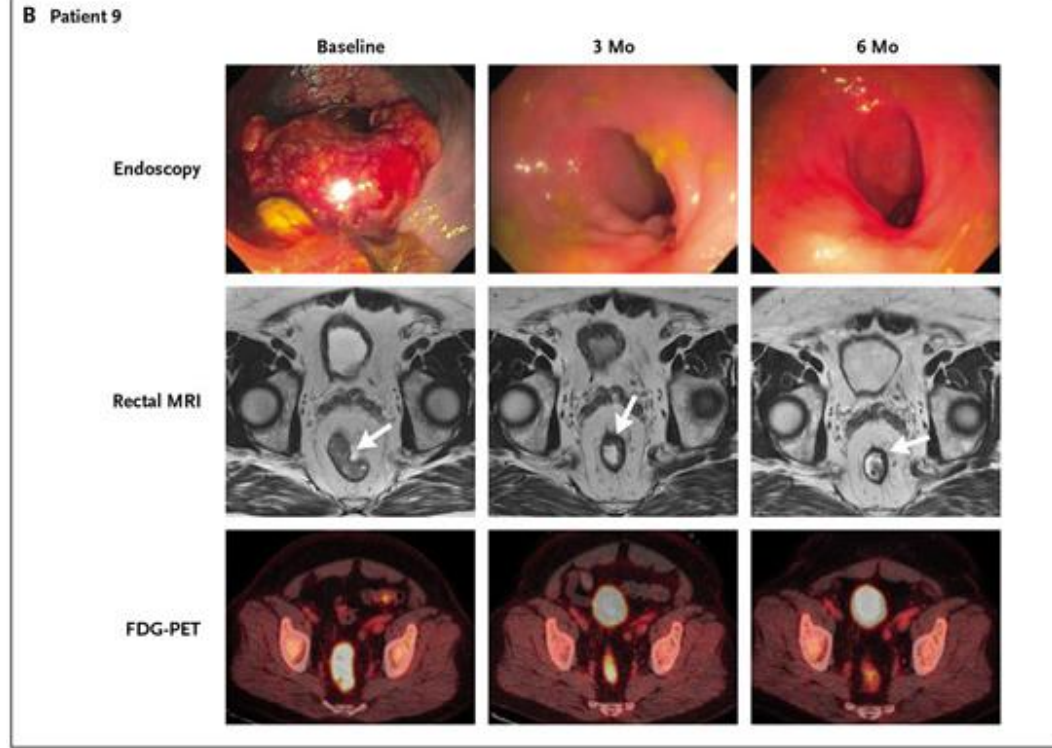
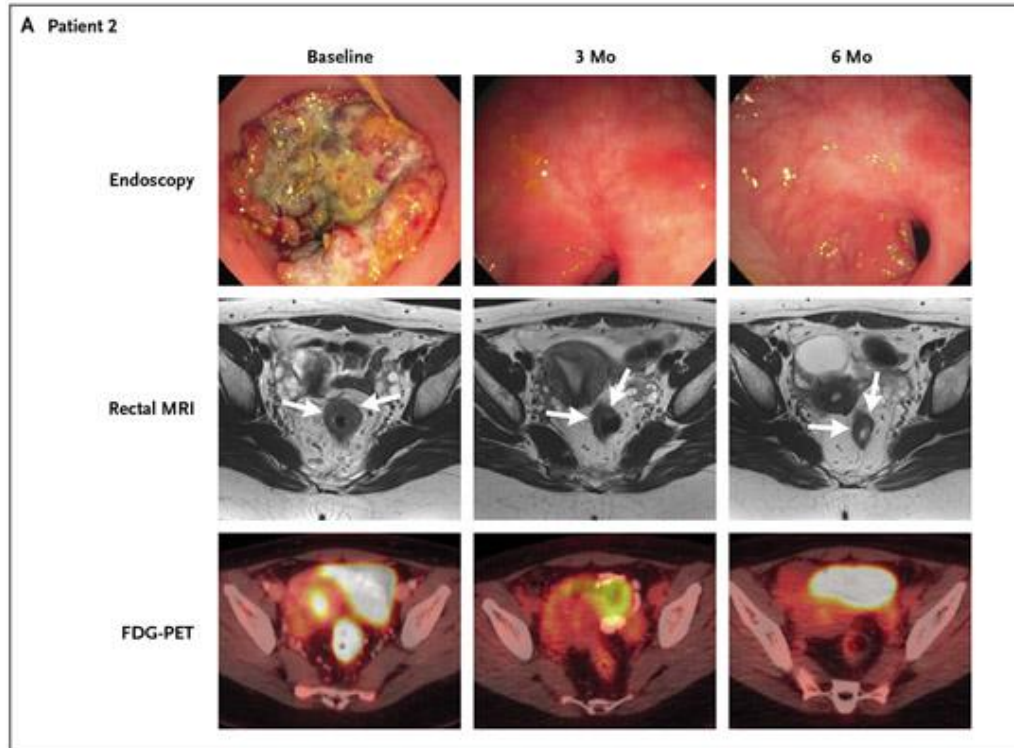
Immuuntherapie bij coloncarcinoom

- Grootste predictor voor respons: MSI
- Terugbetaling bij **MSI** gemetastaseerd (inoperabel) coloncarcinoom
 - ✓ Keynote – 177: pembrolizumab
 - ✓ Checkmate 8HW : nivolumab + ipilimumab
- Prevalentie van MSI in functie van stadium coloncarcinoom
 - ✓ Stad I: 16.6%
 - ✓ Stad II: 19,9%
 - ✓ Stad III: 12.4%
 - ✓ Stad IV: 7,3%



NICHE STUDIE: 95% majeure pathologische respons - 68% pathologische COMPLETE respons na 4 weken neoadjuvante therapie met nivolumab ipilimumab

Immuuntherapie bij rectumcarcinoom



ORIGINAL ARTICLE

PD-1 Blockade in Mismatch Repair–Deficient, Locally Advanced Rectal Cancer

Andrea Cercek, M.D., Melissa Lumish, M.D., Jenna Sinopoli, N.P., Jill Weiss, B.A., Jinru Shia, M.D., Michelle Lamendola-Essel, D.H.Sc., Imane H. El Dika, M.D., Neil Segal, M.D., Marina Shcherba, M.D., Ryan Sugarman, M.D., Ph.D., Zsófia Stadler, M.D., Rona Yeager, M.D., et al.

Terugbetaalde indicaties immuuntherapie in DIO

Lever

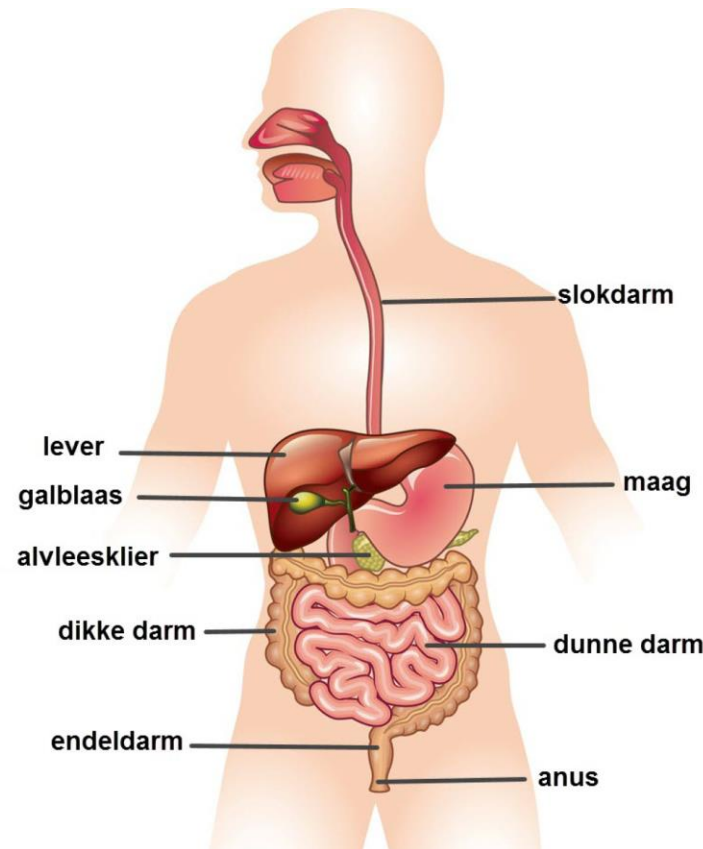
Tremelimumab/durvalumab/atezolizumab

Galweg/galblaas

Durvalumab/pembrolizumab

Colon

Pembrolizumab/nivolumab/ipilimumab



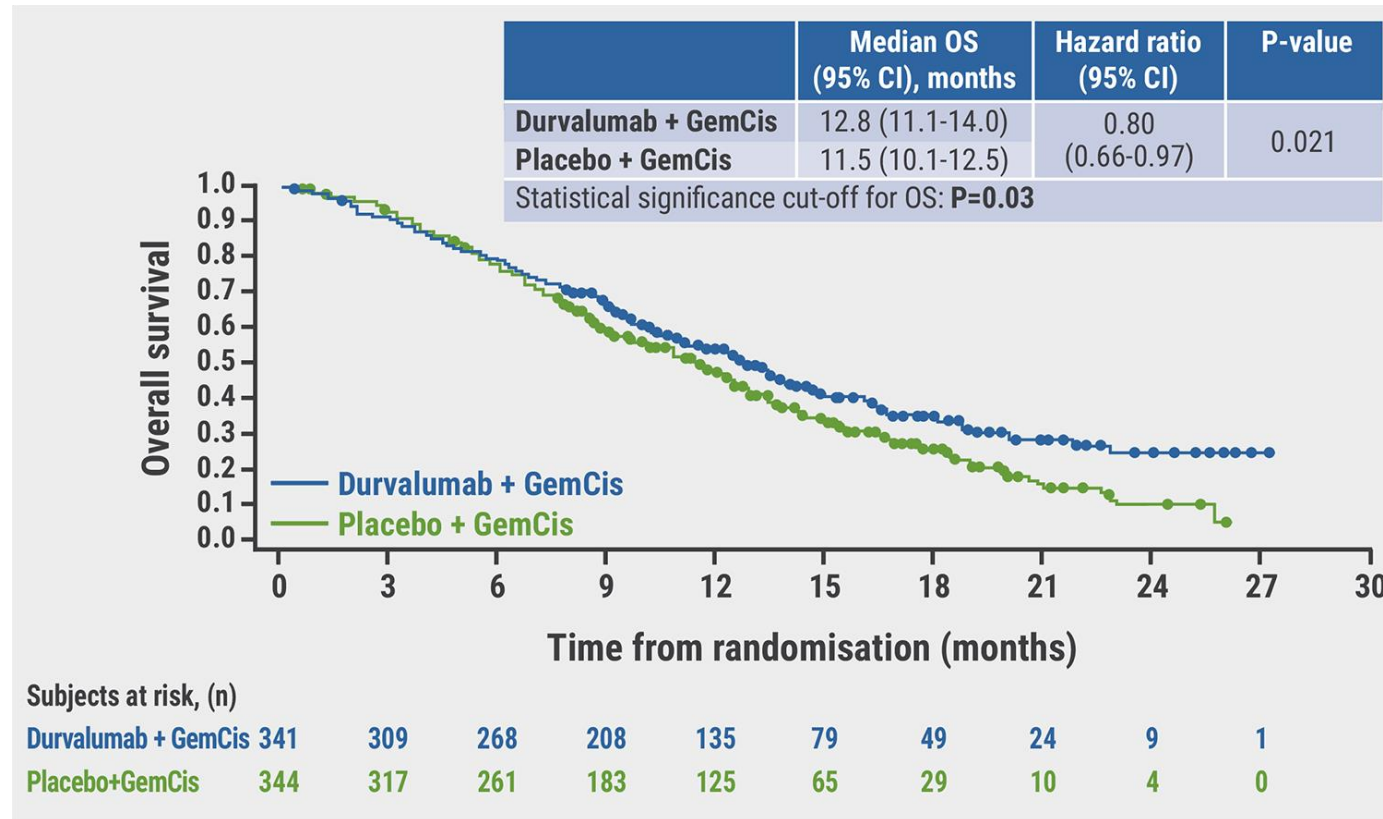
Slokdarm/maag

Nivolumab/pembrolizumab/tislelizumab

Dunne darm

Pembrolizumab

Immuuntherapie bij galblaas/galwegkanker



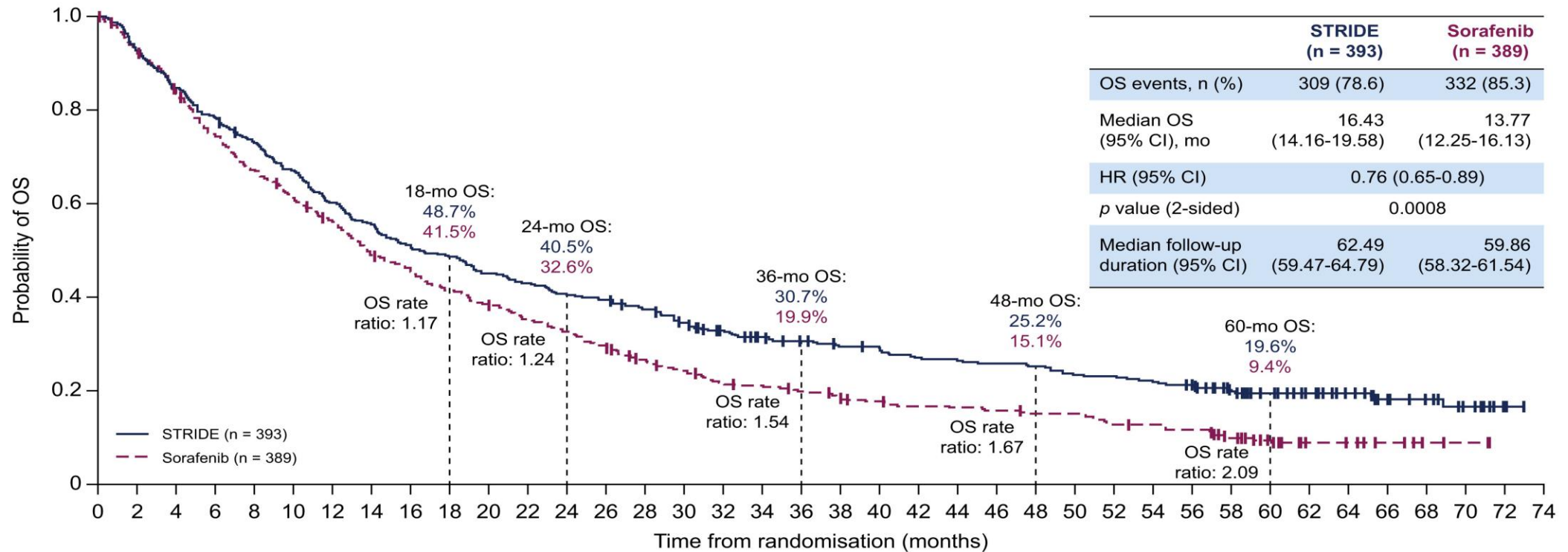
Lange termijnsdata:
wie zit er in de staart?

✓ **Patiëntenselectie is de key!**

gezondheidseconomie

Topaz-1 study: mOS
12,8 vs 11,5m

Immuuntherapie bij leverkanker



	STRIDE (n = 393)	Sorafenib (n = 389)
OS events, n (%)	309 (78.6)	332 (85.3)
Median OS (95% CI), mo	16.43 (14.16-19.58)	13.77 (12.25-16.13)
HR (95% CI)	0.76 (0.65-0.89)	
p value (2-sided)	0.0008	
Median follow-up duration (95% CI)	62.49 (59.47-64.79)	59.86 (58.32-61.54)

No. of participants at risk																																						
STRIDE	393	365	333	308	285	262	235	217	197	190	176	168	158	154	144	131	118	110	104	98	95	89	87	85	83	77	76	72	68	56	46	40	32	20	15	9	2	0
Sorafenib	389	356	319	283	255	231	211	183	170	155	142	131	121	108	93	84	74	71	66	58	55	51	50	48	45	45	38	37	34	25	18	10	9	6	3	2	0	0

Terugbetaalde indicaties immuuntherapie in DIO

Lever

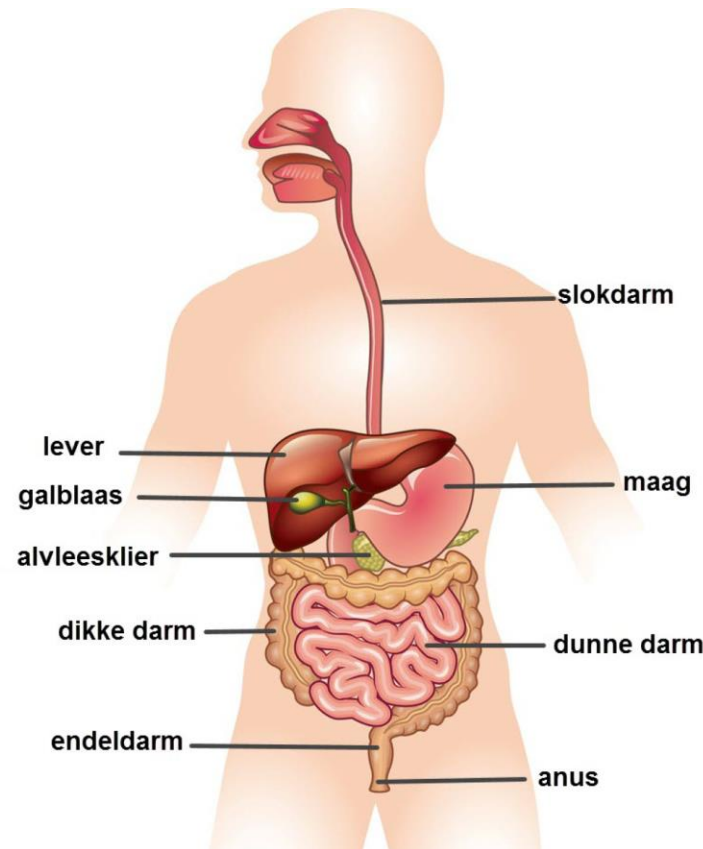
Tremelimumab/durvalumab/atezolizumab

Galweg/galblaas

Durvalumab/pembrolizumab

Colon

Pembrolizumab/nivolumab/ipilimumab



Slokdarm/maag

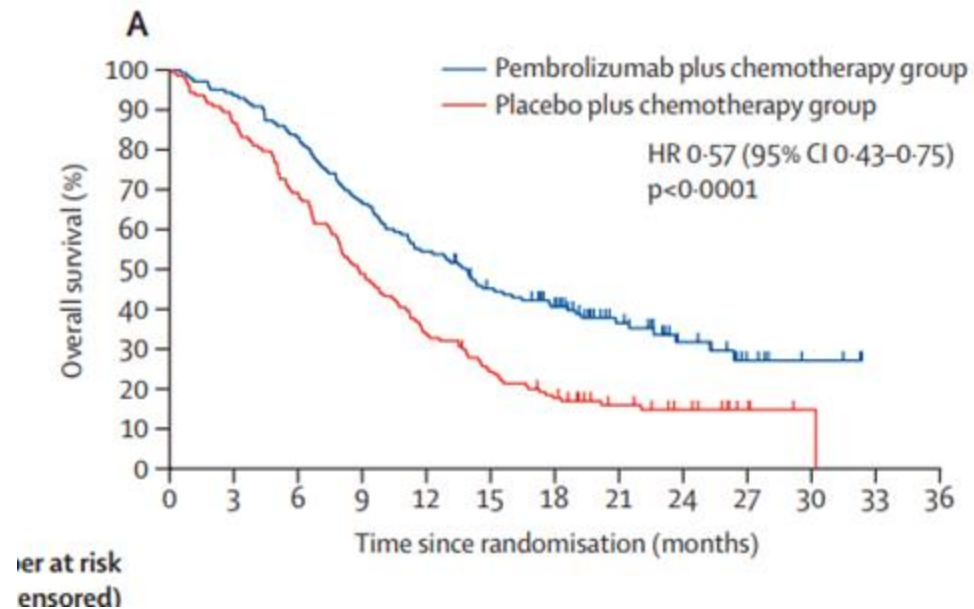
Nivolumab/pembrolizumab/tislelizumab

Dunne darm

Pembrolizumab

Immuuntherapie slokdarm / maagtumoren

- Gemetastaseerde setting : TPS en CPS PDL-1 pembrolizumab nivolumab tislelizumab
- Adjuvante setting: nivolumab
- Perioperatieve setting



M+ Spino 1^{ste} lijn
CPS PDL1≥10
mOS 13.9m vs 8.8m

