

## Locoregional immunotherapy with interleukin-2 in head and neck squamous cell carcinoma

De behandeling van kanker steunt op drie pijlers; chirurgie, radiotherapie en chemotherapie. De laatste tien jaren is immunotherapie in ontwikkeling als een potentiële vierde behandelingsmogelijkheid van kanker. Bij immunotherapie wordt beoogd het lichaamseigen afweersysteem aan te zetten kankercellen als zodanig te herkennen en af te breken. In het immuunsysteem werken een groot aantal cellen samen, zoals: T-lymfocyten, B-lymfocyten, NK (natural killer) cells, monoccyten, macrofagen en granulocyten. Deze cellen kunnen elkaar signalen geven door middel van eiwitten die ze zelf maken, zogenaamde cytokinen. Interleukine-2 (IL-2) is een dergelijk cytokine dat gemaakt wordt door T-lymfocyten en dat van nature een belangrijke rol speelt bij het in gang zetten van een immunologische afweerreactie. Tevens blijkt IL-2 in staat om T-lymfocyten en NK cellen aan te zetten tot cytotoxische activiteit. Sinds IL-2 in het laboratorium geproduceerd kan worden door middel van recombinant-DNA techniek is het uitgebreid onderzocht op zijn waarde voor patiënten met kanker met soms opmerkelijke resultaten, maar echter ten koste van ernstige bijwerkingen. In tegenstelling tot de reguliere intraveneuze toediening handelt dit proefschrift over immunotherapie met lokale IL-2 toediening, dat wil zeggen toediening direct op de plaats van de tumor, in dit geval tumoren van slijmvliezen van mond- en keelholte. Bij lokale toediening zou wellicht met lagere doses volstaan kunnen worden, hetgeen de bijwerkingen zou kunnen verminderen.

Vijftien nog niet eerder behandelde patiënten met zeer grote hoofd-halstumoren kregen gedurende 10 dagen een perilymfatische IL-2 injectie. Macroscopisch noch microscopisch traden veranderingen op. Er traden ook geen bijwerkingen op. Het verschil in resultaat met eerder gepubliceerde studies heeft waarschijnlijk te maken met de grootte van de tumor.

Door middel van dierexperimenteel onderzoek met behulp van cavia's kon worden vastgesteld dat PEG-IL-2 (IL-2 waaraan lange ketens van polyethyleen glycol zijn gekoppeld) sterker werkzaam was dan IL-2 en minder vaak toegediend hoefde te worden. Intratumorale toediening was essentieel. Met name een T-lymfocyten (CD4+ en CD8+) reactie kon worden waargenomen.

In een klinisch onderzoek werden 19 patiënten met een uitbehandelde hoofd-hals tumor met PEG-IL-2 behandeld door middel van injecties rechtstreeks in de tumor. Er traden geen algemene bijverschijnselen op, maar wel ontwikkelden 8 patiënten roodheid van het gelaat en/of de hals. Bij 1 patiënt verdween de tumor volledig en deze patiënt bleef 91 weken vrij van tekenen van ziekte. Bij 3 patiënten werd enige tijd stilstand in tumorgroei waargenomen.

Het precieze werkingsmechanisme van lokale immunotherapie met IL-2 is nog niet bekend. Een onderdrukt immuunsysteem, zoals beschreven bij maligniteiten in een gevorderd stadium, zou mede verantwoordelijk kunnen zijn voor de beperkte effectiviteit van lokale IL-2 therapie bij patiënten met kanker.