



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Systemic therapy in malignant mesothelioma: treat it or leave it

Gooijer, C.J. de

Citation

Gooijer, C. J. de. (2022, June 16). *Systemic therapy in malignant mesothelioma: treat it or leave it*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3309449>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3309449>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

SUMMARY & SAMENVATTING.



SUMMARY

PART I Chemotherapy in Malignant Mesothelioma

In 2004, platinum- pemetrexed was registered as systemic therapy in malignant mesothelioma, and became the standard systemic therapy options since then. Other chemotherapeutic options have been evaluated extensively in the last three decades. This has resulted only in a few active chemotherapeutic regimes, which provide a limited but significant profit for the patients with a median overall survival limited to only 1 year. **Chapter 2** provides an overview of studies with all kind of different chemotherapeutic strategies in malignant mesothelioma, going back to early 80's of the last century.

Although (switch) maintenance therapy is an active strategy to prolong survival in other solid tumors, this strategy was repeatedly examined in malignant mesothelioma. Gemcitabine, an active chemotherapy in malignant mesothelioma, was examined as switch maintenance therapy after standard first line chemotherapy in the NVALT19 trial. **Chapter 3** reports the results of this multicenter, randomized phase II trial in which patients were 1:1 randomized the either switch maintenance gemcitabine with best supportive care, or best supportive care alone. The progression free survival benefit of switch maintenance gemcitabine did exceeded the expectations with a median progression free survival in the active treatment arm of 6.2 months compared to 3.2 in the best supportive care arm with an hazard ratio or progression free survival of 0.5 ($p < 0.001$). The progression free survival benefit was confirmed by blinded central radiological review. The progression free survival benefit was seen in all subgroups of important prognostic factors. However, the progression free survival benefit of switch maintenance gemcitabine did not translate in an overall survival benefit. Further studies were initiated to find mechanisms how gemcitabine is interacting with the immune system and to find predictive biomarkers.

Historically, only up to 40% of patients with peritoneal mesothelioma received active treatment in The Netherlands.⁴¹ As malignant peritoneal mesothelioma is even rarer than pleural mesothelioma, we hypothesized that centralization of care for peritoneal mesothelioma could benefit patients as they would likely receive treatment more often (**Chapter 4**). In 2018, the phase II trial was initiated for patients with peritoneal mesothelioma, by which the referral of the Dutch patient population to an expert center improved from around 24% to 60%. The centralizing care for patients might result in an increased amount of patients receiving active treatment in the Netherlands. Half of patients referred after 2017 did received systemic chemotherapy at some point during treatment and more than 30% did receive hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPIC). Whether centralization care improved quality of life and prognosis for patients suffering from this fatal condition could not be revealed by the current study design.

PART II IMMUNOTHERAPY IN MALIGNANT MESOTHELIOMA

In 2015, the switch of chemotherapy to immunotherapy as backbone of potential systemic therapy options was provide by the phase I KEYNOTE-028 trial which included a malignant mesothelioma cohort published. These promising results, a median PFS of 5.4 months and a mOS of 18 months, lead to more clinical research of immune-oncology treatment in MPM.

Developments in immunotherapy in malignant mesothelioma follow each other in rapid succession during the course of this thesis. **Chapter 5** provides an overview of both already published studies with immunotherapy in malignant mesothelioma and ongoing studies. Furthermore we discuss (potential) predictive biomarkers in this disease.

In 2018 Metaxas et al. described a real-world cohort of malignant mesothelioma patients treated with pembrolizumab in second- and later line setting. In **Chapter 6** we provided a critical appraisal of the real-world data of Metaxas as both the PFS and OS of 3.2- and 7.2 months respectively were disappointing, and were close to placebo arm of previous studies in malignant mesothelioma.

Between February 2018 and July 2020, nivolumab has been provided to MPM patients in the Netherlands through an expanded access program. This provided us the unique opportunity to investigate the clinical outcome and (potential) biomarkers of nivolumab in malignant

mesothelioma. **Chapter 7** reports a cohort of 107 malignant mesothelioma patients treated with nivolumab between February 2018 and November 2019. Again, the real-world data of single agent PD-1 blocking were disappointing compared to previous reported single arm phase II trials. The PFS in our cohort was limited to 2.3 months with an overall survival of only 6.7 months. In the small subgroup of patient in which PD-L1 status was available in (33% patients) ORR was 36% in the PD-L1 positive group vs. 9% in the PD-L1 negative group (OR 1.31, 95% CI: 1.00–1.72, P value 0.05). To examine clinical and peripheral blood biomarkers univariable and multivariable analyses were performed. The ridge regression for OS showed that albumin, thrombocytes and neutrophils had the strongest association with OS. In a subsequent multivariable Cox proportional hazard regression analysis with these variables only albumin was associated with overall survival (HR 0.87, 95% CI: 0.81–0.95, P value 0.002). Although the response rate was limited to 10% of patients, albumin was the only peripheral blood-derived parameter significantly associated with ORR (OR 1.02, 95% CI: 1.00–1.03, P value 0.03).

PART III PREDICTIVE AND PROGNOSTIC FACTORS IN MALIGNANT MESOTHELIOMA

In the randomized phase II trial NVALT19, we found a significant progression free survival of switch maintenance gemcitabine in malignant mesothelioma after standard first line chemotherapy. However, an overall survival benefit was not achieved. Previous studies described the prognostic value of CYFRA 21-1 in malignant mesothelioma. In **chapter 8** we describe additional analyses to confirm the prognostic value of CYFRA 21-1 in this series of patients and examine whether there is a prognostic value of CYFRA 21-1 in patients treated with gemcitabine. We confirmed the prognostic value of CYFRA 21-1 baseline serum levels below 1.9 µg/l predicted a better overall survival than higher levels (19.1 months vs. 12.3 months; HR for death 2.28 (95% CI: 1.11- 3.66). Patients with a CYFRA 21.1 baseline value <1.9 µg/l tended to have a survival benefit of maintenance gemcitabine in contrast to patients with baseline CYFRA value above 1.9 µg/l.

In **Chapter 9**, we presented a predefined subgroup analyses of the NVALT19 trial, in which we searched how gemcitabine could improve antitumor immune responses by positively modulating the immune system. We showed that gemcitabine treatment in mesothelioma patients was associated with an anti- to pro-inflammatory shift in circulating immune cell phenotype. Gemcitabine significantly depleted MDSC and regulatory T-cell proliferation. The magnitude of MDSC-reduction significantly correlated with CD4+ T-helper and CD8+ T-cell but not NK-cell proliferation. Exploratory analyses revealed several immunological parameters correlate with improved clinical outcome. These pilot data, if validated in larger prospective cohorts, may provide a platform for future development of on-treatment biomarkers that predict improved patient outcome.

The prognosis has a significant influence on the treatment preferences of patients, but the prognosis of individual malignant mesothelioma patients is variable and is hard to predict³⁷⁻³⁹. The previous studies presented in this thesis provided several prognostic markers for survival in malignant mesothelioma. An accurate and broadly applicable clinical prediction model (CPM) could facilitate communication between the physician and patient. In **Chapter 10**, we presented the MESOPRO CPM for patient with malignant mesothelioma which are about the start with any systemic treatment. In this model, which included predictors that have demonstrated high prognostic value in malignant mesothelioma.

DEEL I CHEMOTHERAPIE IN MALIGNE MESOTHELIOOM

In 2004 werd platinum- pemetrexed geregistreerd als eerste, en lange tijd enige, systemische behandeling voor patiënten met maligne mesothelioom. In de afgelopen jaren werden andere chemotherapie (combinaties) uitgebreid getest. Echter, maar enkele chemotherapie regimes lieten een beperkt overlevingsvoordeel zien. **Hoofdstuk 2** toont een overzicht van de verschillende chemotherapie strategieën die zijn getest vanaf de vroege jaren 80 van de vorige eeuw tot 2018.

Ondanks dat (switch) onderhoudstherapie in andere solide tumoren de algehele overleving verlengt, is deze strategie herhaaldelijk in maligne mesothelioom getest zonder overtuigende overlevingswinst. In **hoofdstuk 3** worden de resultaten van de NVALT19 studie gepresenteerd, waarin switch- onderhoudsbehandeling met gemcitabine na eerste lijn chemotherapie werd getest. In deze multicenter fase II studie werden patiënten 1:1 gerandomiseerd tussen onderhoud gemcitabine en best ondersteunende zorg. Het progressie vrije overleving voordeel van onderhoudsbehandeling met gemcitabine overtrof de vooraf gestelde verwachtingen met een progressie vrij overlevingsvoordeel van 6.3 in de gemcitabine arm versus 3.2 maanden in de controle arm met een hazard voor progressie vrij overleving van 0.5 ($p < 0.001$). Het progressie vrije overlevingsvoordeel werd bevestigd door een onafhankelijke geblindeerde radioloog. Echter vertaalde het progressie vrije overlevingsvoordeel zich niet in een algeheel overlevingsvoordeel. Vervolgstudies werden geïnitieerd om te achterhalen hoe gemcitabine mogelijk het immuunsysteem beïnvloedt en te zoeken naar mogelijke predicatieve markers.

Peritoneaal mesothelioom is nog zeldzamer dan pleuraal mesothelioom. Historisch ontvangt slechts ongeveer 40% van patiënten in Nederland met een peritoneaal mesothelioom een actieve behandeling. Er werd verondersteld dat centralisatie de zorg van patiënten ten goede zou kunnen komen (**Hoofdstuk 4**). In 2018 werd in Nederland een fase II studie geïnitieerd voor patiënten met een peritoneaal mesothelioom. Hierdoor stegen de verwijzing van patiënten met een peritoneaal mesothelioom naar de tweede Nederlandse expertise centra van 24% naar 60%. De helft van patiënten die na 2017 werden verwezen hebben tijdens hun behandeltraject chemotherapie ontvangen, en meer dan 30% van de patiënten zijn behandeld met hypertherme intraperitoneale chemotherapie (HIPEC). Of deze centralisatie van zorg ook een stijging in kwaliteit van leven en de prognose verbetert voor deze patiënten groep kon niet worden achterhaald met het huidige studiedesign.

DEEL II IMMUNOTHERAPIE IN MALIGNE MESOTHELIOOM

In 2015 werd met presentatie van de fase I KEYNOTE 028 de overgang van chemotherapie als basis van behandeling in maligne mesothelioom naar immunotherapie ingezet. De veelbelovende resultaten toonden een mediane progressie vrije overleving van 5.4 maanden en een algehele overleving van 18 maanden. Ontwikkelingen in immunotherapie volgde elkaar snel op in tijd van deze thesis. **Hoofdstuk 5** geeft een overzicht van de gepubliceerde en lopende studies met immunotherapie bij het maligne mesothelioom. Tevens bespreken we de (potentiele) predicatieve biomarkers in deze ziekte.

In 2018 beschreef Metaxas et al. een cohort van voorbehandelde patiënten die buiten studieverband met pembrolizumab werd behandeld. In **Hoofdstuk 6** presenteren we een kritische review van de data van Metaxas et al. die een progressie vrije overleving en algehele overleving van respectievelijk 3.2- en 7.2 maanden lieten zien. Deze overleving ligt dicht bij de eerdere studies met een placebo arm in het verleden.

Tussen februari 2018 en juli 2020, werd nivolumab via een Nederlands nationaal programma beschikbaar gesteld aan voorbehandelde patiënten met maligne mesothelioom. Dit gaf

de unieke mogelijkheid om de klinische uitkomsten en (potentiele) biomarkers van nivolumab in maligne mesothelioom te beschrijven. In **Hoofdstuk 7** rapporteren we een cohort van 107 patiënten met maligne mesothelioom die behandeld werden met nivolumab in Nederland. Weer waren de uitkomsten van immunotherapie bij patiënten behandeld buiten studieverband inferieur aan de hoopgevende data van de fase I en II studies. De progressie vrije overleving in ons cohort was gelimiteerd tot 2.3 maanden met een algehele overleving van maar 6.7 maanden. In de kleine subgroep van patiënten waarbij de PD-L1 status bekend was (33% van de patiënten) werd bij 36% van de patiënten een partiële response waargenomen, en in de PD-L1 negatieve groep in 9% van de patiënten (OR 1.31, 95% CI: 1.00–1.72, P waarde 0.05). De ridge regressie analyse voor algehele overleving liet zien dat albumine, trombocyten en neutrofielen de sterkste associatie hadden met algehele overleving. In een aanvullende multivariable Cox proportionele hazard analyse met deze variabele was albumine de enige factor die was geassocieerd met algehele overleving (HR 0.87, 95% CI: 0.81–0.95, P waarde 0.002). Hoewel het respons percentage maar beperkt was tot 10% van de patiënten, was albumine de enige perifere bloed parameters die geassocieerd was met response (OR 1.02, 95% CI: 1.00–1.03, P waarde 0.03).

DEEL III PREDICATIEVE & PROGNOSTISCHE FACTOREN IN MALIGNE MESOTHELIOOM

In de gerandomiseerde fase II studie NVALT19 vonden we een significant progressie vrij overlevingsvoordeel van onderhoudsbehandeling met gemcitabine na standaard chemotherapie. Echter, was er geen algeheel overlevingsvoordeel in de gemcitabine arm. Voorgaande studies beschreven al de prognostische waarde van CYFRA 21-1 bij het maligne mesothelioom. In **Hoofdstuk 8** beschrijven we een additionele analyse die de prognostische waarde van CYFRA 21-1 bij het maligne mesothelioom bevestigt. Patiënten met een CYFRA 21-1 baseline serum level lager dan 1.9 µg/l hebben een betere overleving dan patiënten met een hogere waarde (19.1 maanden vs. 12.3 maanden; HR voor overlijden 2.28 (95% CI: 1.11- 3.66)). In patiënten met een CYFRA 21.1 baseline waarde <1.9 µg/l was een trend te zien naar een overlevingsvoordeel van onderhoudsbehandeling gemcitabine in contrast tot patiënten met een waarde boven de 1.9 µg/l.

In **Hoofdstuk 9** presenteren we een vooraf beschreven subgroep analyse van de NVALT19 studie, waarin we zoeken naar het mechanisme waarlangs gemcitabine een anti-tumor response kan opwekken, en hoe dit potentieel het immuunsysteem moduleert. We lieten zien dat gemcitabine behandeling in patiënten met maligne mesothelioom geassocieerd was met shift in het circulerende immuun cel fenotype van een anti- naar een pro- inflammatoir profiel. Gemcitabine verminderde MDSCs en regulerende T-cellen significant. De grootte van MDSC-reductie was significant gecorreleerd met de CD4+ T- helper en CD8+ C-cel maar niet de NK-cel proliferatie. Deze pilot data, na validatie in een groter prospectief cohort, kunnen mogelijk een platform zijn voor verdere ontwikkeling van prognostische en voorspellende biomarkers.

De prognose van de patiënt is van grote invloed op zijn of haar behandelvoorkeuren. Echter, de prognose van de individuele patiënt is variabel en moeilijk te voorspellen. Voorgaande studies in deze thesis presenteerden verschillende prognostische markers in maligne mesothelioom. Een accurate en makkelijk toe te passen klinisch predictie model zou de communicatie tussen de arts en patiënten kunnen vergemakkelijken als er een behandel beslissing genomen moet worden. **Hoofdstuk 10** presenteert de MESOPRO score, een klinisch predictie model voor patiënten met een maligne mesothelioom die van start gaan met een systemisch behandeling. In dit model zijn alleen voorspellers geïncludeerd die eerder een hoge prognostische waarde hebben laten zien in maligne mesothelioom. Het model liet een goede accuratesse zien in het validatie cohort. De internationale validatie vindt momenteel plaats.