



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Immune checkpoint inhibitors in mesothelioma

Disselhorst, M.J.

Citation

Disselhorst, M. J. (2022, October 25). *Immune checkpoint inhibitors in mesothelioma*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3483978>

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/1887/3483978>

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

12

Chapter 12

Nederlandse samenvatting

Maligne pleuraal mesotheliom is een agressieve tumor die ontstaat uit de mesotheliale cellen van de pleura, het borstvlies. Het wordt veroorzaakt door (beroeps)blootstelling aan asbest. De latentietijd tussen blootstelling aan asbest en diagnose van mesotheliom is 20 tot 50 jaar. Ondanks dat het gebruik van asbest al bijna 30 jaar verboden is, worden in Nederland jaarlijks ongeveer 500 patiënten gediagnosticeerd met mesotheliom. Patiënten zijn meestal mannen en ouder dan 65 jaar. De tumor verspreidt zich langs de pleura en kan resulteren in pleurale verdikkingen en vocht in de pleuraholte. Leidend tot symptomen van onder meer kortademigheid, pijn op de borst, nachtelijk zweten, vermoeidheid en gewichtsverlies. Bij diagnose is er meestal geen curatieve behandeling mogelijk. En wordt er systemische behandeling gegeven.

Dit proefschrift richt zich op de behandeling van maligne mesotheliom, met als doel de uitkomsten voor patiënten te verbeteren.

In *hoofdstuk 1* wordt een algemene inleiding gegeven over mesotheliom, met de nadruk op behandelingsopties, tumormicro-omgeving en mogelijke biomarkers.

Deel I – Behandeling mesotheliom

Dit deel van het proefschrift richt zich op wat er al bekend is over de behandeling van mesotheliom.

In *hoofdstuk 2 en 3* geven we een overzicht over systemische behandeling van maligne pleuraal mesotheliom. Standaard behandeling is al lange tijd platina bevattende chemotherapie plus een antifolaat geweest, wat leidt tot een mediane overleving van 12 tot 16 maanden. Er zijn verschillende studies gepubliceerd over het toevoegen van een anti-angiogeneseremmer aan chemotherapie. Bevacizumab geeft een overlevingswinst ten opzichte van de controlegroep, maar dit heeft niet tot een verandering van de standaardbenadering geleid, met name gezien de bijwerkingen. Andere angiogeneseremmers geven geen winst boven chemotherapie.

Onderhoudstherapie met pemetrexed, thalidomide of defactinib na chemotherapie toont geen voordeel aan. In de NVALT19-studie wordt een betere progressie-vrije overleving gezien bij switch maintenance gemcitabine. Geen enkel chemotherapieregime laat klinisch voordeel zien als tweede- of derdelijns behandeling ten opzichte van de beste ondersteunende zorg.

Andere mogelijke behandelingsopties bij mesotheliom zijn mesotheline-gerichte therapie. Mesotheline is een tumorantigeen dat sterk tot expressie komt in mesotheliom.

Verschillende middelen, bijvoorbeeld anti-body drug conjugaten, anti-mesotheline immunotoxinen en chimere antigeen receptor T cel therapieën worden getest in klinische studies, met wisselend succes.

BRCA1-geassocieerd eiwit-1 (BAP1) heeft een rol bij DNA-reparatie. Het is geïnactiveerd in ongeveer 25% van de mesotheliomen en zou een potentieel doelwit kunnen zijn. Dit wordt ook getest in klinische onderzoeken.

Immuun checkpoint inhibitor behandeling, kortweg immuuntherapie, blijkt een effectieve behandeling voor bepaalde typen kanker te zijn. In normale cellen zorgen immune checkpoints voor immuun-tolerantie en voorkomen auto-immuunziekten. In tumorcellen kan de expressie van deze remmende checkpoints worden ontregeld, waardoor de cellen immuunresistent worden en niet worden herkend door het immuunsysteem. Binding van bijvoorbeeld inhibitory programmed death-ligand 1 (PD-L1) op tumorcellen aan programmed death 1 (PD-1) op immuuncellen activeert een remmend signaal. Immuuncellen worden daardoor geïnactiveerd en de tumor kan het immuunsysteem ontwijken. Immuun checkpoint inhibitors kunnen deze remmende checkpoints blokkeren, waardoor de functie van het immuunsysteem wordt hersteld en een anti-kanker immuunrespons wordt opgeroepen. In mesotheliomen komt bij ongeveer 25% PD-L1 tot expressie, en zoals in andere tumortypen, is dit geassocieerd met een slechtere overleving.

Een ander remmend checkpoint is cytotoxisch T-lymfocyten-geassocieerd eiwit 4 (CTLA-4). Anti CTLA-4-antilichamen beïnvloeden het lymfoïde compartiment, waardoor de T-cel respons toeneemt.

In *hoofdstuk 4* wordt een deel uit het “ESMO handboek immuno-oncologie” gepubliceerd, namelijk het hoofdstuk mesotheliom. Hierin worden verschillende veelbelovende fase I- en II-onderzoeken die PD-(L)1-remmers in mesotheliom testen beschreven. De “disease control rate”, dat wil zeggen complete afname, plus gedeeltelijke afname plus stabiele ziekte (dus dat er geen groei is van de tumor) varieerde in onderzoeken met monotherapie van 50 tot 76%. Het totale responspercentage (een afname van de dikte van het mesotheliom met 30% of meer) varieerde van 9 tot 21%. Monotherapie met CTLA-4-remmer tremelimumab toonde geen overlevingsvoordeel in een fase IIB-studie.

Deel II – Klinisch onderzoek

Het combineren van PD-(L)1- en CTLA-4-remmers heeft aangetoond dat het synergetische effecten induceert in preklinische en klinische onderzoeken.

In *hoofdstuk 5* wordt de INITIATE studie beschreven, waarbij deze combinatie is gegeven om te onderzoeken of dit ook effectief is bij mesothelioom. Het is een prospectieve fase 2-studie met één arm, uitgevoerd in het NKI-AvL. Patiënten moesten ten minste eerder zijn behandeld met platinabevattende chemotherapie, en daarna progressie hebben. Ze kregen elke twee weken intraveneus nivolumab (anti-PD-1) plus elke zes weken intraveneus ipilimumab (anti-CTLA-4), dit laatste werd maximaal 4 keer gegeven. De behandeling werd gecontinueerd zolang als het effectief was, of tot er ernstige bijwerkingen optraden, en maximaal 2 jaar. Primair eindpunt was disease control rate na 12 weken, zoals gemeten aan de hand van gemodificeerde responsevaluatiecriteria in solide tumoren (RECIST) voor mesothelioom.

Er werden 35 patiënten geïnccludeerd in de veiligheidsanalyse en 34 waren evalueerbaar voor responsbeoordeling na 12 weken. Hiervan hadden tien (29%) patiënten een partiele respons en 13 (38%) patiënten hadden stabiele ziekte, dus disease control werd bereikt in 23 (68%) van de 34 patiënten. De veiligheid was vergelijkbaar met bekende gegevens over deze combinatiebehandeling, met uitzondering van infusie-gerelateerde reacties, welke vaker voorkwamen in deze studie (49%).

Concluderend toont de studie aan dat de behandeling met combinatie immuuntherapie effectief lijkt en goed wordt verdragen, dat de toxiciteit grotendeels reversibel is en als beheersbaar wordt beschouwd.

Deel III – translationeel onderzoek

In de INITIATE studie hebben alle patiënten toestemming gegeven om biopten van de pleura af te nemen voorafgaand aan de behandeling en tijdens behandeling (na 6 weken), er is op deze momenten ook extra bloed afgenomen en er zijn longfunctietesten gedaan. Met al deze materialen en gegevens zijn verschillende translationeel onderzoeken verricht.

In sommige van deze onderzoeken is ook uit materiaal van de Nivomes-studie gebruikt. Dit is ook een prospectieve fase 2-studie met één arm, uitgevoerd in het NKI-AvL, met dezelfde in- en exclusiecriteria als de INITIATE-studie. Patiënten in deze studie kregen alleen om de twee weken intraveneus nivolumab, zonder ipilimumab.

Het succes van immuuncheckpointremmers hangt af van de aanwezigheid en activering van tumorspecifieke T-cellen. In *hoofdstuk 6* wordt uitgebreide immuuncelprofieling uitgevoerd op perifere bloedmonsters voor en tijdens de behandeling van patiënten die werden behandeld met nivolumab monotherapie (uit de Nivomes studie) en patiënten die

werden behandeld met een combinatie van nivolumab plus ipilimumab (uit de INITIATE studie). Karakteristieken en hoeveelheden van de verschillende immuuncellen kunnen hiermee worden beoordeeld. Er wordt aangetoond dat combinatie immuuntherapie een aanzienlijke toename van proliferatie en activering van T-cellen veroorzaakte, dit wordt niet gezien bij nivolumab monotherapie. Bovendien zitten er bij patiënten die effect hebben van combinatiebehandeling lage frequenties van naïeve CD8 T-cellen en hoge frequenties van effectorgeheugen CD8 T-cellen die RA (TEMRA) opnieuw tot expressie brengen, in het bloed voorafgaand aan behandeling. Deze TEMRA's produceren ook vaker cytokines. Deze TEMRA's bestaan waarschijnlijk uit tumorspecifieke T-cellen en er moet zowel PD-1 als CTLA-4 worden geblokkeerd om ze te reactiveren.

In hoofdstuk 7 wordt uitademings lucht geanalyseerd. Dit is een niet-invasieve en eenvoudig te gebruiken technologie voor het diagnosticeren en fenotyperen van een breed scala aan ziekten, bijvoorbeeld astma, longkanker en mesothelioom. Uitgeademde lucht bestaat uit maximaal duizenden vluchtige organische stoffen (VOCs) die worden geproduceerd door (patho)fysiologische processen van het lichaam.

De elektronische neus (eNose) technologie kan worden gebruikt voor patroonherkenning van het mengsel van VOC's. Gecombineerde sensorsignalen produceren een karakteristiek ademprofiel. Het is eerder aangetoond dat een elektronische neus kan worden gebruikt om vooraf onderscheid te maken tussen responders en non-responders op pembrolizumab of nivolumab bij patiënten met stadium IV NSCLC met een nauwkeurigheid van 90%.

Hier wordt de eNose (in dit geval de SpiroNose) gebruikt voor het voorspellen van de respons op nivolumab plus ipilimumab. Voor 31 patiënten van de INITIATE-studie waren eNose-gegevens beschikbaar, voor 16 responders (waaronder volledige respons, partiële respons en stabiele ziekte gedurende 6 maanden) en 15 non-responders (progressieve ziekte en stabiele ziekte gedurende minder dan 6 maanden). Bij baseline verschilden de ademprofielen significant tussen responders en non-responders op de behandeling. De eNose zou een hulpmiddel kunnen worden voor het voorspellen van de respons op immuuncheckpoint remmers, hoewel dit in grotere onderzoeken moet worden geëvalueerd.

De verandering van de ademprofielen tijdens de eerste 6 weken van de behandeling met nivolumab plus ipilimumab is ook geanalyseerd. Er wordt een significante verandering in sensorwaarden ten opzichte van baseline bij patiënten met partiële respons en progressieve ziekte gezien, in tegengestelde richtingen. Dit suggereert dat de eNose kan worden gebruikt als een monitoringinstrument om de prognose of het effect van therapie bij mesothelioom te beoordelen. Hoewel dit ook in grotere onderzoeken moet worden geëvalueerd.

In *hoofdstuk 8* wordt translationele data beschreven van de biopten bij patiënten die werden behandeld met nivolumab uit de Nivomes-studie en nivolumab plus ipilimumab uit de INITIATE studie. Er zijn kleuringen gedaan met verschillende markers om de cellen te kunnen typeren. De marker-positieve cellen zijn geteld met behulp van software, de celdichtheid is gedefinieerd als de hoeveelheid positieve cellen per mm². Voorafgaand aan combinatie behandeling zijn er bij patiënten met een partiële respons na 24 weken, hogere celdichtheden van CD4+, CD8+, FoxP3+ en PD-1+ cellen, in vergelijking met patiënten met progressieve ziekte na 24 weken behandeling. Dit verschil wordt niet gezien bij patiënten die nivolumab monotherapie kregen.

Na zes weken behandeling zijn er geen significante veranderingen in vergelijking met de baseline biopten. Niet in aantal en niet in type marker.

Mogelijk is een enkele marker niet specifiek genoeg om iets te kunnen zeggen over de tumor micro-omgeving en daarmee het effect van behandeling met immuuntherapie.

In *hoofdstuk 9* wordt de sequencing data beschreven op de biopten van de Nivomes en INITIATE studie. Op de vers ingevroren monsters is genetisch analyse verricht middels RNA en whole genome sequencing. In mesothelioom worden structurele chromosomale veranderingen gevonden, deze kunnen resulteren in neoantigenen. Deze junctions alleen zijn niet voorspellend voor de overleving na immuuntherapie. Er is ook gekeken naar verschillende genensets en de genenset 'regulatie van antigeenverwerking en presentatie van peptide-antigeen' toonde een interactie met de hoeveelheid junctions en de combinatie is voorspellend voor de overleving bij patiënten die behandeld zijn met immuuntherapie.

Ten slotte geeft *hoofdstuk 10* een korte samenvatting van de recente ontwikkelingen in de systemische behandeling van maligne mesothelioom van de pleura.

