



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Optimizing immunotherapy in locoregional and metastatic urothelial cancer

Dijk, N. van

Citation

Dijk, N. van. (2024, January 16). *Optimizing immunotherapy in locoregional and metastatic urothelial cancer*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3713954>

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/1887/3713954>

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

SAMENVATTING

Immunotherapie heeft veelbelovende responskansen en overlevingsvoordeel laten zien in urotheelcelcarcinoom (UC). In dit proefschrift zijn immunotherapie studies in de gemetastaseerde en preoperatieve setting beschreven, met daarnaast biomarker onderzoek dat kan bijdragen aan het voorspellen van respons en overleving in UC.

In **deel I** van dit proefschrift ligt de focus op de klinische uitkomst van immunotherapie behandelde patiënten in de gemetastaseerde setting. In **hoofdstuk 2** hebben we retrospectief onderzocht of chemotherapie ook effectief is na progressie op immune checkpoint inhibitie (ICI) in gemetastaseerd UC. Dit onderzoek liet zien dat patiënten die chemotherapie kregen na progressie op eerstelijns ICI een goede kans op respons houden. Dit suggereert dat er geen kruisresistentie is tussen chemotherapie en ICI. We vonden hetzelfde voor het cohort dat chemotherapie kreeg na eerdere blootstelling aan zowel chemotherapie als ICI. Overkoepelend laten deze resultaten zien dat chemotherapie respons behouden blijft onafhankelijk van eerdere blootstelling aan ICI in gemetastaseerd UC. **Hoofdstuk 3** beschrijft de overleving en effectiviteit van vervolg systeemtherapie na staken van eerstelijns of tweedelijns anti-PD-1/PD-L1 behandeling door gebruik te maken van data uit meerdere (studie)cohorten. Opvallend genoeg liet onze studie zien dat een substantieel aantal patiënten met gemetastaseerd UC geen vervolgbehandeling met systeemtherapie kreeg na progressie op ICI. Dit geldt voor 43% van de patiënten die werd behandeld met eerstelijns ICI. De meest schrijnende bevinding is dat patiënten die zijn behandeld met eerstelijns ICI het risico lopen op vroeg overlijden en daarom niet kunnen profiteren van mogelijk overlevingsvoordeel door chemotherapie. Daarentegen was de overleving van platinum-resistente patiënten in lijn met historische gegevens. Onze bevindingen over de eerstelijnssetting zijn zorgwekkend en geven reden om eerstelijns ICI te beperken tot patiënten met een laag risico op snelle klinische verslechtering in de eerste maanden na start ICI.

In **deel II** van dit proefschrift wordt ingegaan op de preoperatieve in plaats van gemetastaseerde setting. In **hoofdstuk 4** rapporteren we de resultaten van een fase Ib studie (NABUCCO). In NABUCCO onderzochten we of ICI met anti-CTLA-4 plus anti-PD-1 haalbaar is als preoperatieve behandeling in locoregionaal geavanceerd UC (stadium III). Daarnaast deden we exploratief onderzoek naar het verband tussen baseline CD8⁺ T cel immuniteit en baseline B cellen met respons. Daarnaast onderzochten we de cor-

relatie tussen respons en tertiare lymphoide structuren (TLS) dynamiek. Het primaire eindpunt van de studie was de mogelijkheid om binnen 12 weken te opereren na start van de behandeling. Alle patiënten konden de operatie ondergaan, 23 (96%) binnen 12 weken. Elf patiënten (46%) had een pathologische complete respons (pCR), waardoor het secundaire effectiviteitseindpunt werd gehaald. In totaal hadden 14 patiënten geen invasieve ziekte (pCR of pTisN0/pTaN0) meer na de behandeling. In tegenstelling tot studies die anti-PD-1/PD-L1 hebben getest bleek de pCR na ipilimumab plus nivolumab onafhankelijk van baseline CD8⁺ cellen of T-effector signatures. Inductie van tertiare lymphoide structuren na immunotherapie werd gezien in patiënten met respons. Deze studie liet zien dat CTLA-4 plus PD-1 inhibitie mogelijk een effectieve preoperatieve behandelstrategie kan zijn in stadium III UC, onafhankelijk van baseline CD8⁺ T cel activiteit en aanwezigheid. In **hoofdstuk 5** hebben we retrospectief gekeken naar de effectiviteit van anti-CTLA-4 plus anti-PD-1 (NABUCCO cohort) versus neoadjuvante/inductie platinum-gebaseerde combinatie chemotherapie in patiënten met locoregionaal geavanceerd UC. Onze studie liet een betere overleving zien bij stadium III UC patiënten die werden voorbehandeld met anti-CTLA-4 plus anti-PD-1 dan met chemotherapie. Deze bevindingen ondersteunen de rationale voor vervolgonderzoek naar anti-CTLA-4 plus anti-PD-1 versus standaard chemotherapie in stadium III UC in een gerandomiseerde fase III studie.

In **deel III** van dit proefschrift onderzoeken we biomarkers om klinische uitkomst te voorspellen in UC. In **hoofdstuk 6** beschrijven we het tumor immuun landschap in opeerbare UC tumoren met immuun gefluorideerde kleuringen en digitale beeldanalyses om de complexe interacties tussen immuun cellen en TLS biologie beter te begrijpen met het oog op potentiële biomarkers. We richten ons op de preoperatieve setting om de effecten van bias (weefsel/voorbehandeling) te beperken. Tumors die niet reageerden op anti-PD-1/CTLA-4 immunotherapie lieten toename zien van het FoxP3+ T-cel-laag TLS cluster. Daarnaast was het cluster 5 (macrofaag laag) TLS verhoogd na preoperatieve immunotherapie in vergelijking met onbehandelde tumoren. Onderzoek naar oppervlakkige TLS liet zien dat oppervlakkige TLS een meer uitgesproken T-helper cel dichtheid en vroeg-stadium TLS lieten zien dan TLS in diepere weefsels. Oppervlakkige TLS lieten daarnaast een lagere fractie van secundair follicel TLS zien dan TLS in diepere weefsels. Samengenomen geeft deze studie een gedetailleerd kwantitatief overzicht van het tumor immuun landschap in UC, wat het fundament kan vormen voor toekomstige studies. In **hoofdstuk 7** hebben wij een raamwerk voorgesteld voor UC (UC immunogram) die is gebaseerd op bestaande klinische en translationele data. Het UC immunogram beschrijft meerdere tumor- en host-specifieke parameters die nodig zijn voor immunotherapie om succesvol te kunnen zijn. Deze in totaal 7 parameters zijn tumor vreemdheid, immune cel infiltratie, afwezigheid van remmende immuun check-

points, algemene performance score en immuun status, afwezigheid van remmende stoffen in bloed, afwezigheid van remmend tumor metabolisme, en tumor gevoeligheid voor immuun effector signalen. Het UC immunogram kan gebruikt worden om de complexiteit van de anti-tumor immuun respons in UC beter te begrijpen en om te ondersteunen in het prioriteren van biomarkers die zouden moeten worden getest in prospectieve klinische studies. Uiteindelijk kan dit resulteren in een multifactorieel model dat beter in staat is om de klinische respons op immuuntherapie te voorspellen in UC.

Al met al benadrukt dit proefschrift de spannende en veelbelovende toekomst van (gepersonaliseerde)immunotheapie in UC, wat onderstreept wordt door onze resultaten met combinatie immuuntherapie in de preoperatieve setting.

REFERENCES

1. Saginala K, Barsouk A, Aluru JS, Rawla P, Padala SA, Barsouk A. Epidemiology of Bladder Cancer. *Med Sci (Basel)*. 2020;8(1).
2. Sternberg CN, de Mulder PH, Schornagel JH, Theodore C, Fossa SD, van Oosterom AT, et al. Randomized phase III trial of high-dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (MVAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol no. 30924. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2001;19(10):2638-46.
3. von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, Dogliotti L, Oliver T, Moore MJ, et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2000;18(17):3068-77.
4. Yeshchina O, Badalato GM, Wosnitzer MS, Hruby G, RoyChoudhury A, Benson MC, et al. Relative efficacy of perioperative gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, adriamycin, and cisplatin in the management of locally advanced urothelial carcinoma of the bladder. *Urology*. 2012;79(2):384-90.
5. Roberts JT, von der Maase H, Sengelov L, Conte PF, Dogliotti L, Oliver T, et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine/cisplatin and methotrexate/vinblastine/doxorubicin/cisplatin in patients with locally advanced and metastatic bladder cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2006;17 Suppl 5:v118-22.
6. Sternberg CN, de Mulder P, Schornagel JH, Theodore C, Fossa SD, van Oosterom AT, et al. Seven year update of an EORTC phase III trial of high-dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumours. *Eur J Cancer*. 2006;42(1):50-4.
7. Di Lorenzo G, Buonerba C, Bellelli T, Romano C, Montanaro V, Ferro M, et al. Third-Line Chemotherapy for Metastatic Urothelial Cancer: A Retrospective Observational Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(51):e2297.
8. Chen DS, Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature*. 2017;541(7637):321-30.
9. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol*. 2008;26:677-704.
10. Park JJ, Omiya R, Matsumura Y, Sakoda Y, Kuramasu A, Augustine MM, et al. B7-H1/CD80 interaction is required for the induction and maintenance of peripheral T-cell tolerance. *Blood*. 2010;116(8):1291-8.
11. Zou W, Chen L. Inhibitory B7-family molecules in the tumour microenvironment. *Nat Rev Immunol*. 2008;8(6):467-77.
12. Postow MA, Harding J, Wolchok JD. Targeting immune checkpoints: releasing the restraints on anti-tumor immunity for patients with melanoma. *Cancer journal*. 2012;18(2):153-9.
13. Powles T, Eder JP, Fine GD, Braiteh FS, Loriot Y, Cruz C, et al. MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. *Nature*. 2014;515(7528):558-62.
14. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, van der Heijden MS, Balar AV, Necchi A, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*. 2016.
15. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, Fradet Y, Lee JL, Fong L, et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carci-

- noma. *The New England journal of medicine*. 2017.
16. Antonia SJ, Lopez-Martin JA, Bendell J, Ott PA, Taylor M, Eder JP, et al. Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial. *The Lancet Oncology*. 2016;17(7):883-95.
 17. Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, Baron A, Necchi A, Bedke J, et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2017;18(3):312-22.
 18. Massard C, Gordon MS, Sharma S, Rafii S, Wainberg ZA, Luke J, et al. Safety and Efficacy of Durvalumab (MED14736), an Anti-Programmed Cell Death Ligand-1 Immune Checkpoint Inhibitor, in Patients With Advanced Urothelial Bladder Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(26):3119-25.
 19. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, Powles T, Petrylak DP, Bellmunt J, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*. 2017;389(10064):67-76.
 20. Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH, Grivas P, Vuky J, Powles T, et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *The Lancet Oncology*. 2017;18(11):1483-92.
 21. Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity*. 2013;39(1):1-10.
 22. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *The New England journal of medicine*. 2010;363(8):711-23.
 23. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, M DJ, Garbe C, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *The New England journal of medicine*. 2011;364(26):2517-26.
 24. Ribas A, Hodi FS, Kefford R, Hamid O, Daud A, Wolchok JD, et al. Efficacy and safety of the anti-PD-1 monoclonal antibody MK-3475 in 411 patients (pts) with melanoma (MEL). *J Clin Oncol* 2014;32:5s, suppl; abstr LBA9000[^].
 25. Hodi FS, Sznol M, Kluger HM, McDermott DF, Carvajal RD, Lawrence DP, et al. Long-term survival of ipilimumab-naive patients (pts) with advanced melanoma (MEL) treated with nivolumab (anti-PD-1, BMS-936558, ONO-4538) in a phase I trial. *J Clin Oncol* 2014;32:5s, (suppl); abstr 9002).
 26. Wolchok JD, Kluger HM, Callahan MK, Postow MA, Gordon RA, Segal NH, et al. Safety and clinical activity of nivolumab (anti-PD-1, BMS-936558, ONO-4538) in combination with ipilimumab in patients (pts) with advanced melanoma (MEL). *J Clin Oncol* 2013;31(suppl; abstr 9012[^]).
 27. Sznol M, Kluger HM, Callahan MK, Postow MA, Gordon RA, Segal NH, et al. Survival, response duration, and activity by BRAF mutation (MT) status of nivolumab (NIVO, anti-PD-1, BMS-936558, ONO-4538) and ipilimumab (IPI) concurrent therapy in advanced melanoma (MEL). *J Clin Oncol* 2014;32:5s, suppl; abstr LBA9003[^].
 28. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *The New England journal of medicine*. 2015.
 29. Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, Robert C, Grossmann K, McDermott D, et al. Nivolumab and Ipilimumab versus Ipilimumab in Untreated Melanoma. *The New England journal of medicine*. 2015.
 30. Sharma P, Siefker-Radtke A, Braud Fd, Basso U, Calvo E, Bono P, et al. Nivolumab Alone and With Ipilimumab in Previously Treated Metastatic Urothelial Carcinoma: CheckMate 032

- Nivolumab 1 mg/kg Plus Ipilimumab 3 mg/kg Expansion Cohort Results. 2019;37(19):1608-16.
31. Zargar H, Espiritu PN, Fairey AS, Mertens LS, Dinney CP, Mir MC, et al. Multicenter Assessment of Neoadjuvant Chemotherapy for Muscle-invasive Bladder Cancer. *European urology*. 2014.
 32. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. *European urology*. 2005;48(2):202-5; discussion 5-6.
 33. Necchi A, Raggi D, Gallina A, Madison R, Colecchia M, Luciano R, et al. Updated Results of PURE-01 with Preliminary Activity of Neoadjuvant Pembrolizumab in Patients with Muscle-invasive Bladder Carcinoma with Variant Histologies. *European urology*. 2020;77(4):439-46.
 34. Powles T, Kockx M, Rodriguez-Vida A, Duran I, Crabb SJ, Van Der Heijden MS, et al. Clinical efficacy and biomarker analysis of neoadjuvant atezolizumab in operable urothelial carcinoma in the ABACUS trial. *Nat Med*. 2019;25(11):1706-14.
 35. Blank CU, Haanen JB, Ribas A, Schumacher TN. CANCER IMMUNOLOGY. The "cancer immunogram". *Science*. 2016;352(6286):658-60.