

# NICHE-studie: preoperatief nivolumab, ipilimumab en COX2-remming bij vroegstadium-coloncarcinoom

NICHE trial: pre-operative treatment with nivolumab, ipilimumab and COX2-inhibitor in early stage colon cancer

drs. M. Chalabi<sup>1</sup>, dr. M. van Leerdam<sup>2</sup>, dr. J.G. van den Berg<sup>3</sup>, drs. A.G. Aalbers<sup>4</sup>, prof. dr. G. Beets<sup>4</sup>, prof. dr. J.B.A.G. Haanen<sup>1</sup> en prof. dr. E.E. Voest<sup>1</sup>

## SAMENVATTING

Immuuntherapie heeft de afgelopen jaren een belangrijke rol gekregen bij de behandeling van verschillende kankersoorten, waaronder melanoom, niet-kleincellig longcarcinoom en blaascarcinoom. Bij het coloncarcinoom is immuuntherapie vooral nog alleen bij de kleine groep patiënten met een gemetastaseerd 'mismatch repair deficiënt' (dMMR/MSI) coloncarcinoom effectief gebleken. In verschillende publicaties varieert de responskans op anti-PD-1-immuuntherapie, zijnde nivolumab of pembrolizumab, van 31% tot 52% met ziektecontrole bij 69-83% van de patiënten.<sup>1-3</sup> Een recente update van de Checkmate-142-studie toonde voor de combinatiebehandeling met nivolumab en ipilimumab een responskans van 55%.<sup>4</sup>

De doorbraak voor de grote groep microsatellietstabiele coloncarcinomen moet echter nog komen. De studies die tot nu toe zijn gedaan en gepubliceerd beperken zich tot het gemetastaseerde coloncarci-

noom, veelal bij uitbehandelde patiënten.

Waarom immuuntherapie bij deze groep niet werkt is nog niet duidelijk. Een mogelijke verklaring is het lage aantal mutaties bij het MMR-proficiënte (pMMR/MSS) coloncarcinoom. Maar mogelijk is de kans op respons op immuuntherapie van het gemetastaseerde coloncarcinoom anders dan bij niet-gemetastaseerde ziekte, aangezien er in primaire, niet gemetastaseerde colontumoren een significant hogere mate van immuuncelinfiltratie wordt gezien.<sup>5,6</sup> Daarnaast blijkt uit preklinisch onderzoek bij muizen dat de combinatie van COX(2)-remming met immuuntherapie leidt tot betere responsen door onder andere toegenomen T-celinfiltratie.<sup>7</sup> Bovengenoemde heeft geleid tot de NICHE-studie, een fase 2-/exploratieve studie, waarin patiënten met een niet-gemetastaseerd coloncarcinoom, zowel pMMR als dMMR, kortdurend met immuuntherapie worden behandeld voorafgaand aan de operatie.

(NED TIJDSCHR ONCOL 2018;15:24-7)

## SUMMARY

Immunotherapy has gained momentum the past couple of years in the treatment of several cancer

types, including melanoma, non-small cell lung cancer and bladder cancer.

For the 4% of patients presenting with metastatic

<sup>1</sup>internist-oncoloog, afdeling Medische Oncologie en Immunologie, <sup>2</sup>maag-darm-leverarts, afdeling MDL-oncologie, <sup>3</sup>patholoog, afdeling Pathologie, <sup>4</sup>gastro-intestinaal chirurg, afdeling Chirurgie, NKI-AvL. Correspondentie graag richten aan mw. drs. M. Chalabi, internist-oncoloog, afdeling Medische Oncologie en Immunologie, NKI-AvL, Plesmanlaan 121, 1066 CX Amsterdam, tel.: 020 512 25 66, e-mailadres: m.chalabi@nki.nl  
Belangenconflict: drs. M. Chalabi: adviesrol en onderzoeksubsidie BMS; prof. dr. J.B.A.G. Haanen: adviesrol en onderzoeksubsidie bij BMS; prof. dr. E.E. Voest: adviesrol en onderzoeksubsidie bij BMS. Financiële ondersteuning: de NICHE-studie wordt financieel ondersteund door Bristol-Myers Squibb. De sponsor van de studie is het NKI-AvL.

**Trefwoorden:** coloncarcinoom, immuuntherapie, ipilimumab, nivolumab, preoperatief, stadium I, stadium II, stadium III, translationeel

**Keywords:** colon cancer, immunotherapy, ipilimumab, nivolumab, pre-operative, stage I, stage II, stage III, translational

mismatch repair deficient/microsatellite unstable (dMMR/MSI) colorectal cancers (CRCs), response rates between 31-52% are seen with single agent anti-PD-1 (nivolumab or pembrolizumab).<sup>4,8</sup> A recent update of the Checkmate-142 study showed response rates of 55% for combination treatment with nivolumab and ipilimumab (anti-CTLA-4). A breakthrough for immunotherapy in the large group of MMR proficient/microsatellite stable (pMMR/MSS) colorectal cancers is still pending. All studies with immunotherapy in patients with CRC so far have been in patients with metastatic disease, often after several lines of treatment, and data in patients with non-metastatic colon cancers (CCs) are lacking. It is not clear why metastatic pMMR CRCs don't seem to respond

to immunotherapy. One possible explanation is the low mutational burden of these tumors. However, the effect of immunotherapy might be different in primary, non-metastatic colon tumors than in metastatic disease, since a significantly higher rate of immune cell infiltration is seen in primary tumors.<sup>5,6</sup> Also, preclinical work in mice has shown improved responses to anti-PD-1 therapy by addition of COX(2)-inhibition, which might help induce responses in MSS CRCs.<sup>7,9</sup> Clinical data from studies in non-metastatic disease in other tumor types, and preclinical data and experiences in our clinic have led to the initiation of the NICHE trial, a phase 2/exploratory study, in which patients with non-metastatic colon cancer are treated with short-term immunotherapy prior to operation.

## INLEIDING COLONCARCINOOM

Tachtig procent van de colorectaal carcinomen zijn bij presentatie beperkt tot de darm en/of regionale lymfeklieren. De verwachting is dat de incidentie van vergevorderde coloncarcinomen de komende jaren verder zal afnemen door het bevolkingsonderzoek. De prognose van de ziekte bij presentatie is echter naast de uitgebreidheid van de ziekte (TNM-stadiëring) ook afhankelijk van de tumorbiologie en de 'tumor microenvironment' (TME), waaronder immuuncelinfiltratie.<sup>10</sup> Ongeveer 30-50% van de patiënten krijgt na curatieve resectie alsnog een recidief en overlijdt aan de ziekte. De vijfjaarsoverleving voor stadium I is 85-95%, stadium II 60-90% en stadium III 30-60%. Adjuvante behandeling wordt doorgaans bij stadium III-tumoren gegeven en soms bij hoogrisico-stadium II-tumoren. Door de adjuvante behandeling met oxaliplatine-bevattende chemotherapie in combinatie met 5-FU of capecitabine wordt de overleving met 6-13% verbeterd ten opzichte van 5FU/LV alleen.<sup>11,12</sup> De meeste winst wordt geboekt bij patiënten met >4 positieve lymfeklieren.

### IMMUUNINFILTRATIE IN DE TME

Lang werd gedacht dat T-celinfiltratie in de TME bijna exclusief was voor dMMR-tumoren, echter lijkt dit ook bij de microsatelliet-stabiele tumoren voor te komen, en vaker bij de niet-gemetastaseerde tumoren.<sup>5</sup> Bij de Immunoscore wordt de cytotoxische en geheugen-T-celinfiltratie in twee gebieden, namelijk het centrum en de rand van de tumor, kwantitatief gemeten en vervolgens uitgedrukt in een score variërend van 0-4. Deze score lijkt volgens recente publicaties een betere prognostische waarde te hebben dan de mi-

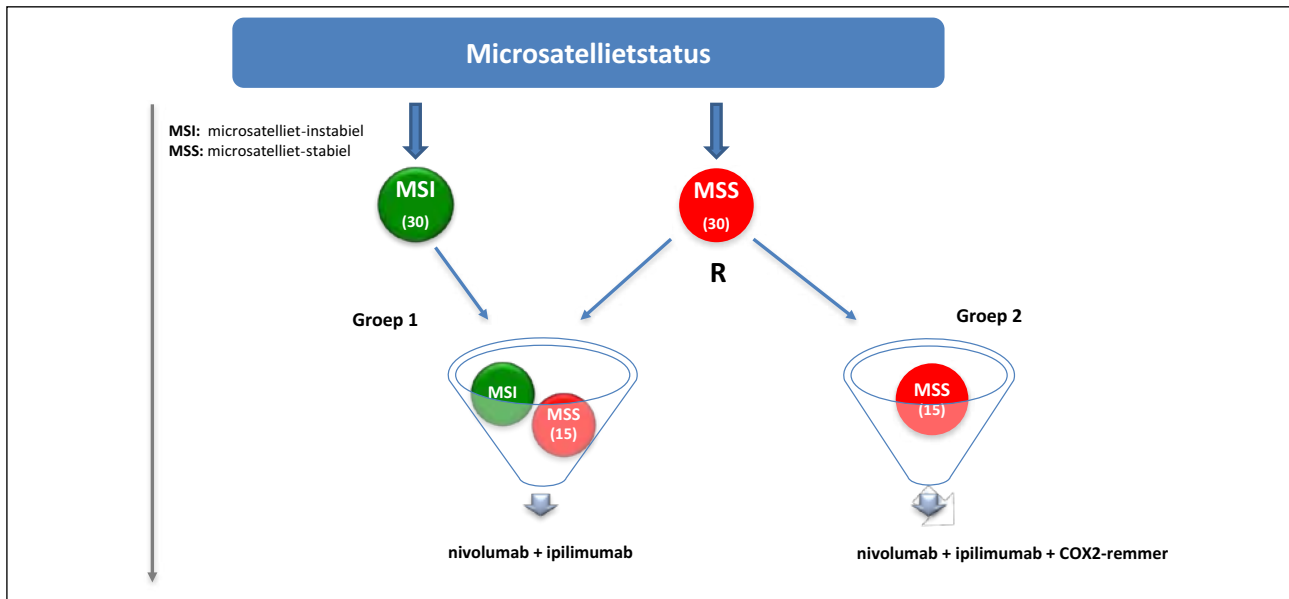
crosatellietstatus van de tumor.<sup>5,10,13</sup> De hoge Immunoscore (3 + 4) komt voor bij ongeveer de helft van de patiënten met een microsatelliet-stabiel, niet-gemetastaseerd coloncarcinoom. Daarnaast is vanuit melanoomstudies bekend dat de kans op respons op immuuntherapie correleert met de mate van CD8-T-celinfiltratie in de tumor vooraf aan de start van de behandeling.<sup>6</sup>

### COX-REMMING

Inflammatoire cytokines, waaronder prostaglandine E2, spelen een belangrijke rol in overleving, groei, migratie, angiogenese en immunosuppressie van kankercellen. COX2 wordt vaak tot expressie gebracht bij het coloncarcinoom, en daarmee samenhangend een verhoogde prostaglandineproductie. PGE2 leidt tot aantrekking en inductie van myeloïde suppressorcellen, die de aangeboren en verworven immuunresponsen blokkeren. Uit preklinisch onderzoek blijkt dat COX(2)-remming leidt tot opheffing van T-celonderdrukking en, bij combinatie met anti-PD-1, tot significant betere responsen op de behandeling in muismodellen.<sup>7</sup>

### WAAROM DE NICHE-STUDIE?

De hogere mate van immuuninfiltratie bij primaire colontumoren, de betere resultaten bij melanoom en longkanker in vroege stadia van de ziekte en de veelbelovende preklinische resultaten hebben geleid tot de NICHE-studie. Immuuntherapie is, in tegenstelling tot chemotherapie, afhankelijk van activatie van het immuunsysteem door interactie tussen de T-cellen en tumorantigenen. Voor de cytotoxiciteit door immuuntherapie, heeft de T-cel twee signalen nodig. Het eerste signaal is via de T-celreceptor (TCR) door herkenning van antigenen gepresenteerd door de humaanleukocytenantigen



FIGUUR 1. Stroomdiagram NICHE-studie.

(HLA)-moleculen op de antigeen-presenterende cel (APC). Het tweede signaal kan door interacties met een variatie aan moleculen op de T-cel en de APC, de zogenaamde checkpoints, die zowel remmend (bijv. CTLA-4, PD-1) als activerend (bijv. CD28, CD137, ICOS) kunnen zijn. De checkpoint-moleculen PD-1 en CTLA-4 worden vaak tot expressie gebracht op tumorinfiltrerende T-cellen, en bij binding aan hun liganden die veelal aanwezig zijn op kankercellen, leiden tot remming van de T-celrespons. Anti-PD-1 en anti-CTLA-4 interfereren met deze interactie, waardoor er geen remming van de T-cel plaatsvindt.

Daarom is remming van deze T-cel-checkpoints alleen zinvol bij mogelijkheid tot binding van de T-celreceptor aan het antigeen. Op basis hiervan lijkt het theoretisch effectiever om behandeling te starten bij het in situ zijn van de primaire tumor. Kleine studies met neoadjuvante immunotherapie bij longkanker en melanoom zijn veelbelovend, waarbij de responskansen hoger lijken dan bij gemetastaseerde ziekte. Ook lijkt de toxiciteit hoger dan in de gemetastaseerde setting. Een verklaring hiervoor zou kunnen zijn dat het immuunsysteem bij patiënten met een vroegstadiumziekte meer intact is en beter te stimuleren is met immunotherapie. Preliminair gegevens van deze studies laten geen verhoogde complicatierisico's na chirurgie zien.<sup>14,15</sup>

De meeste bijwerkingen als gevolg van combinatie van immunotherapie met ipilimumab en nivolumab lijken vooral te worden bepaald door de dosis en de frequentie van de ipilimumab-behandeling. De bijwerkingen van nivolumab-monotherapie zijn doorgaans beperkt. Schema's met een lagere dosis ipilimumab (1 mg/kg) en lagere frequentie (1 x per 6-12 weken i.p.v. 1 x per 3 weken) worden beter verdragen,

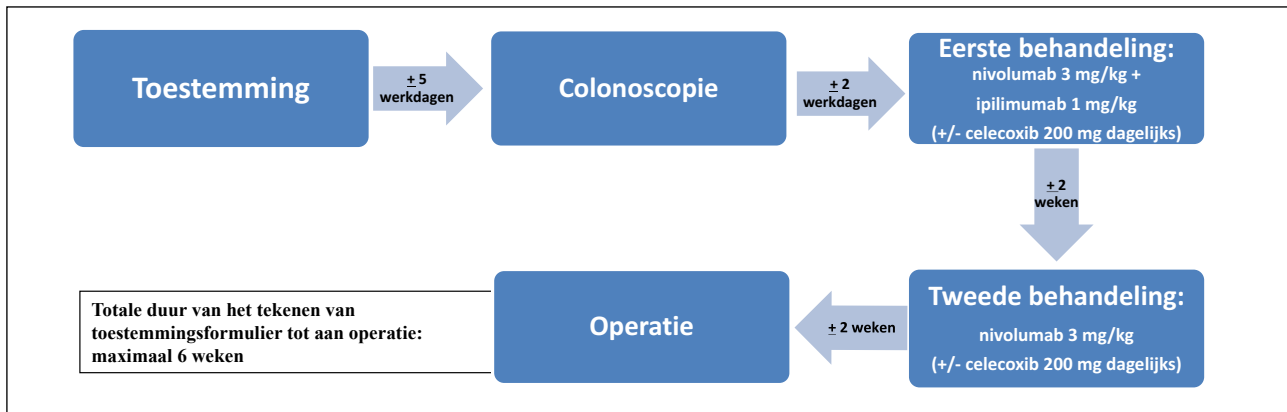
terwijl de responskansen hierdoor weinig tot niet wordt verlaagd. In het design van deze studie is derhalve gekozen voor een eenmalige toediening van laag gedoseerd ipilimumab (1 mg/kg) en daarnaast tweemaal nivolumab (3 mg/kg).

## DOELEN NICHE-STUDIE

Het belangrijkste doel van de NICHE-studie is om de immunactiverende capaciteit van kortdurende, preoperatieve immunotherapie met of zonder COX2-remming bij vroegstadium-colontumoren te bestuderen. Hiermee wordt beoogd vragen als in hoeverre vroegstadium-colontumoren, zowel MSI als MSS, anders reageren op immunotherapie dan gemetastaseerde ziekte, en wat de bijdrage is van COX2-remming bij MSS-tumoren aan de kans op respons, te beantwoorden. Daarnaast heeft de studie een sterk translationeel karakter en de translationele eindpunten betreffen onder andere veranderingen in interferon-gamma-activiteit (genexpressie), immuuncelinfiltratie met focus op CD8, FOXP3, CD163 en immuun-checkpoints en veranderingen in T-celklonaliteit.

## BELANGRIJKSTE IN- EN EXCLUSIECRITERIA NICHE-STUDIE

Patiënten met niet-gemetastaseerd coloncarcinoom zonder aanwijzingen voor perforatie of klinische obstructie die een curatieve resectie zullen ondergaan, kunnen deelnemen aan de studie. Er mag geen sprake zijn van metastasen op afstand. De WHO-'performance status' moet 0 of 1 bedragen. Patiënten mogen geen ernstige auto-immuunziekte, actieve hiv, tbc of virale hepatitis hebben en niet afhankelijk zijn van systemische steroidbehandeling (prednison >10 mg of equivalent).



**FIGUUR 2.** Schematisch overzicht van de NICHE-studie.

## OPZET VAN DE STUDIE

De NICHE-studie (NCT03026140) is een niet-geblindeerde, gerandomiseerde exploratieve fase 2-studie met een sterk translationeel karakter, waaraan 60 patiënten met een primair, niet-gemetastaseerd coloncarcinoom zullen deelnemen (zie *Figuur 1*). Na een colonoscopie voor afname van bipten van tumor- en normaal weefsel zal voor de pMMR/MSS-tumoren randomisatie plaatsvinden. In groep 1 worden patiënten met eenmalig ipilimumab 1 mg/kg en tweemaal nivolumab 3 mg/kg behandeld. In groep 2 wordt naast de immuuntherapie dagelijks celecoxib 200 mg tot vlak voor de operatie gegeven. Alle patiënten met een dMMR/MSI-coloncarcinoom worden in groep 1 behandeld. Nadien volgt chirurgische resectie van de tumor. De duur van het tekenen van het toestemmingsformulier tot aan de operatie mag maximaal zes weken bedragen (zie *Figuur 2*). Na de operatie wordt zowel normaal als tumorweefsel verkregen. Op diverse tijdpunten wordt extra bloed afgenomen om onder andere de geactiveerde T-cellen, immunosuppressieve cellen en circulerend tumor-DNA te kunnen bestuderen.

Vooralsnog is de studie alleen open in het NKI-AvL. Binnenkort zal de studie voor het operatiegedeelte in andere centra openen. De toediening van immuuntherapie en bloedafnames dienen echter in het NKI-AvL plaats te vinden.

Indien u interesse heeft in deelname aan de studie of voor de verwijzing van patiënten die in aanmerking komen voor de NICHE-studie, kunt u contact met ons opnemen.

## REFERENTIES

- Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch-repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017;357(6349):409-13.
- Diaz LA Jr., Le DT. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015;373:1979.
- Overman MJ, McDermott R, Leach JL, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017;18:1182-91.
- Overman MJ, Kopetz S, McDermott RS, et al. Nivolumab +/- ipilimumab in treatment of patients with metastatic colorectal cancer with and without high microsatellite instability: CheckMate-142 interim results. *ASCO Meeting Abstracts* 2016;34:3501.
- Mlecnik B, Bindea G, Kirilovsky A, et al. The tumor microenvironment and immunoscore are critical determinants of dissemination to distant metastasis. *Sci Transl Med* 2016;8:327ra26.
- Tumeh PC, Harview CL, Yearley JH, et al. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. *Nature* 2014;515:568-71.
- Zelenay S, Van der Veen AG, Bottcher JP, et al. Cyclooxygenase-dependent tumor growth through evasion of immunity. *Cell* 2015;162:1257-70.
- Tran E, Ahmadzadeh M, Lu YC, et al. Immunogenicity of somatic mutations in human gastrointestinal cancers. *Science* 2015;350:1387-90.
- Wong JL, Obermajer N, Odunsi K, et al. Synergistic COX2 induction by IFN $\gamma$  and TNF $\alpha$  self-limits type-1 immunity in the human tumor microenvironment. *Cancer Immunol Res* 2016;4:303-11.
- Galon J, Costes A, Sanchez-Cabo F, et al. Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. *Science* 2006;313:1960-4.
- Andre T, Boni C, Navarro M, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol* 2009;27:3109-16.
- Andre T, De Gramont A, Vernerey D, et al. Adjuvant fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin in stage II to III colon cancer: updated 10-year survival and outcomes according to BRAF mutation and mismatch repair status of the MOSAIC study. *J Clin Oncol* 2015;33:4176-87.
- Mlecnik B, Bindea G, Angell HK, et al. Integrative analyses of colorectal cancer show immunoscore is a stronger predictor of patient survival than microsatellite instability. *Immunity* 2016;44:698-711.
- Blank C, Van Akkooi A, Rozeman EA, et al. (Neo-)adjuvant ipilimumab + nivolumab (IPI + NIVO) in palpable stage 3 melanoma – initial data from the OpA-CIN trial. *Ann Oncol* 2016;27(suppl 6).
- Chaft JE, Forde PM, Smith KN, et al. Neoadjuvant nivolumab in early-stage, resectable non-small cell lung cancers. *J Clin Oncol* 2017;35(15) suppl.

ONTVANGEN 17 NOVEMBER 2017, GEACCEPTEERD 29 NOVEMBER 2017.