

# Adjuvante dendritische cel immuuntherapie na cytoreductieve chirurgie en hypertherme intraperitoneale chemotherapie voor patiënten met maligne peritoneaal mesothelioom: de MESOPEC-studie

Dendritic cell based immunotherapy after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for malignant peritoneal mesothelioma: the MESOPEC trial

drs. J.P. van Kooten<sup>1</sup>, drs. N.L. de Boer<sup>1</sup>, prof. dr. J.W.A. Burger<sup>2</sup>, C. Verhoef<sup>2</sup>, prof. dr. J.G.J.V. Aerts<sup>3</sup>, dr. E.V.E. Madsen<sup>2</sup>

## SAMENVATTING

**Inleiding:** Maligne peritoneaal mesothelioom (MPM) is een zeldzame en agressieve vorm van kanker die primair in het buikvlies ontstaat. Net als bij de pleurale variant, is er bij peritoneaal mesothelioom een relatie tussen blootstelling aan asbest en het ontstaan van de ziekte. Onbehandeld is de mediane overleving minder dan 12 maanden. Patiënten die in aanmerking komen voor cytoreductieve chirurgie (CRS) en hypertherme intraperitoneale chemotherapie (HIPEC) hebben een betere prognose. Zelfs na agressieve behandeling met CRS-HIPEC is de mediane progressievrije overleving kort, slechts negen maanden. Adjuvante systemische chemotherapie heeft weinig effect op overleving, maar gaat wel gepaard met significante toxiciteit en morbiditeit. Bij

pleuraal mesothelioom zijn de afgelopen jaren veelbelovende resultaten geboekt door het gebruik van dendritische-cel-immuuntherapie (DCBI). In een fase 2-studie, uitgevoerd door het Erasmus MC, werd met immuuntherapie een veelbelovende overleving gevonden. De bijwerkingen van DCBI zijn beperkt, zeker wanneer wordt vergeleken met toxiciteit van systemische chemotherapie. In de MESOPEC-studie wordt DCBI aangeboden als adjuvante therapie na CRS-HIPEC voor patiënten met peritoneaal mesothelioom. **Methoden:** De MESOPEC-studie is een fase 2-studie. Vier tot zes weken voorafgaand aan de operatie ondergaan patiënten leukaferese, waarbij monocytten worden geïsoleerd uit perifere bloed. Deze monocytten worden in vitro gedifferentieerd tot dendritische cellen die vervolgens worden geladen

<sup>1</sup>arts-onderzoeker, afdeling Heelkunde, Oncologische Chirurgie, <sup>2</sup>oncologisch chirurg, afdeling Heelkunde, Oncologische Chirurgie, <sup>3</sup>longarts, afdeling Longziekten, Pulmonale Oncologie, Erasmus MC.

Correspondentie graag richten aan mw. dr. E.V.E. Madsen, oncologisch chirurg (hoofdonderzoeker) en dhr. drs. J.P. van Kooten, arts-onderzoeker (studiecoördinator), afdeling Heelkunde, Oncologische Chirurgie, Erasmus MC Kanker Instituut, Postbus 2040, 3000 CA Rotterdam, tel.: 010 704 21 25, e-mailadres: j.kooten@erasmusmc.nl, e.madsen@erasmusmc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: voor het uitvoeren van de MESOPEC-studie hebben de auteurs een beurs ontvangen van KWF kankerbestrijding (toekenningsbesluit 10246) en de 'Stichting Coolsingel'.

**Trefwoorden:** CRS-HIPEC, dendritische-celvaccinaties, immuuntherapie, maligne peritoneaal mesothelioom

**Keywords:** CRS-HIPEC, dendritic cell based immunotherapy, malignant peritoneal mesothelioma

ONTVANGEN 26 SEPTEMBER 2018, GEACCEPTTEERD 15 OKTOBER 2018.

met tumorgeassocieerde antigenen uit een allogeen tumorcellysaat. Vervolgens ondergaan patiënten CRS-HIPEC. Acht tot tien weken na de operatie ontvangen zij een drietal vaccinaties tweewekelijks en een 'booster'-vaccinatie na drie en zes maanden. Primair eindpunt is haalbaarheid van adjuvante behandeling met DCBI na CRS-HIPEC bij patiënten met MPM. Secundaire uitkomstmaten zijn veiligheid van deze behandeling en het aantonen van een specifieke immunologische respons tegen de tumor. In

totaal worden 20 patiënten geïncludeerd. **Resultaten:** De studie is sinds maart 2018 open voor inclusie. Eerste resultaten worden begin 2020 verwacht. **Conclusie:** Als blijkt dat DCBI een haalbare mogelijkheid is in de behandeling van peritoneaal mesotheliom zal verder onderzoek naar de werkzaamheid worden uitgevoerd in een klinische fase 3-studie. **Registratie:** Nederlands Trial Register: NTR7060. EudraCT: 2017-000897-12. (NED TIJDSCHR ONCOL 2019;16:69-73)

## SUMMARY

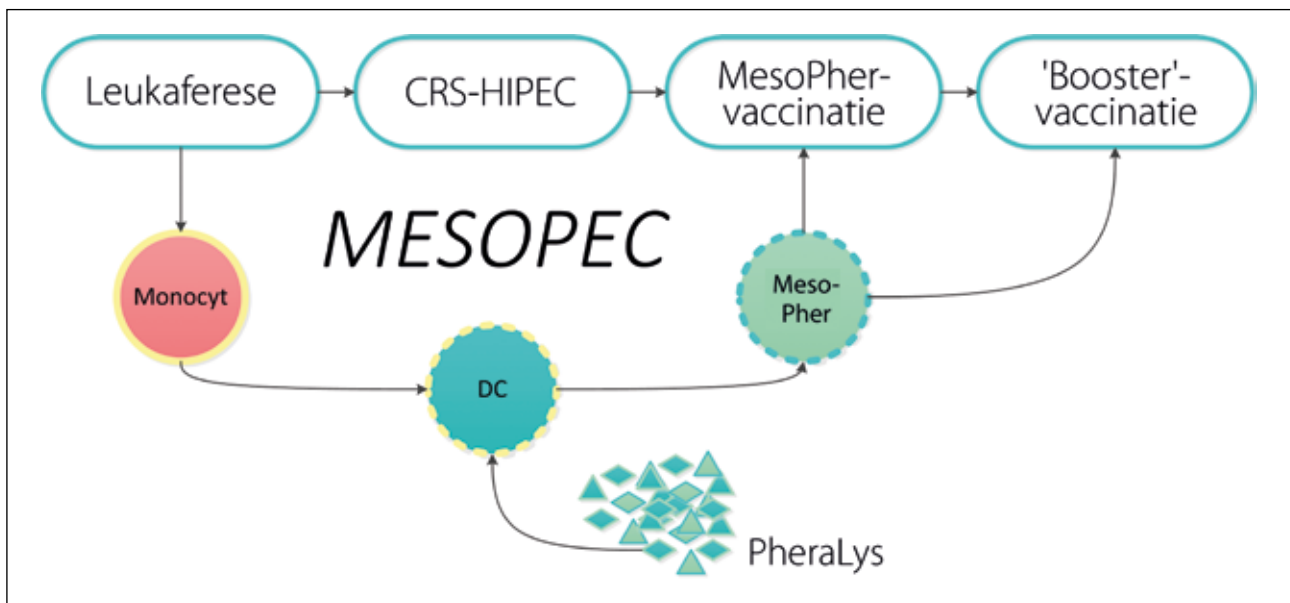
**Introduction:** Malignant peritoneal mesothelioma (MPM) is a rare and aggressive tumor arising from the serosal lining of the peritoneal cavity. As in the pleural variant, the main risk factor for developing MPM is exposure to asbestos. When untreated, survival is very poor with median survival of less than 12 months. Patients that are eligible to undergo cytoreductive surgery (CRS) and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) have a better prognosis. Even after aggressive treatment with CRS-HIPEC, median progression free survival is only nine months. Adjuvant systemic chemotherapy has shown little benefit at the cost of considerable toxicity and morbidity. Dendritic cell based immunotherapy (DCBI) has shown promising results in patients with malignant pleural mesothelioma. In a clinical phase 2 study, performed by the Erasmus MC University Medical Center, improved survival was observed in patient treated with DCBI. Side effects of DCBI are limited, especially compared to toxicity from systemic chemotherapy. The MESOPEC-trial therefore offers DCBI as adjuvant treatment after CRS-HIPEC for patients with malignant peritoneal mesothelioma.

**Methods:** The MESOPEC trial is a phase 2 study. Four to six weeks before surgery, patients undergo leukapheresis to isolate monocytes from peripheral blood. These monocytes are then differentiated towards immature dendritic cells in vitro. Autologous dendritic cells are exposed to tumor associated antigens derived from a allogeneic mesothelioma cell lysate. Eight to ten weeks after CRS-HIPEC patients receive three vaccinations biweekly and booster vaccinations after three and six months. Primary objective is to determine feasibility of DCBI as adjuvant treatment after CRS-HIPEC for patients with MPM. Secondary objectives are to determine safety and immunologic response after vaccination. In total 20 patients will be included in this clinical trial. **Results:** Currently the study is including patients. First results are expected at the beginning of 2020. **Conclusion:** If DCBI is feasible as adjuvant therapy in the treatment of peritoneal mesothelioma, further research must be conducted in a phase 3 clinical trial, to determine the clinical effect. **Registration:** Nederlands Trial Register: Dutch Trial Register: NTR7060. EudraCT: 2017-000897-12.

## INLEIDING

Maligne peritoneaal mesotheliom is een zeldzame maar zeer agressieve aandoening die jaarlijks ongeveer 50 nieuwe patiënten treft in Nederland. Net als bij de pleurale variant, is er bij peritoneaal mesotheliom een relatie tussen blootstelling aan asbest en het ontstaan van de ziekte.<sup>1</sup> Vanwege specifieke symptomen zoals buikpijn, dyspepsie en gewichtsverlies, wordt de ziekte slecht herkend en meestal pas in vergevorderd stadium gediagnosticeerd.<sup>2</sup> De mediane

overleving van patiënten die niet worden behandeld is korter dan 12 maanden.<sup>3</sup> In het huidige decennium is de behandeling van dit ziektebeeld sterk veranderd door een meer agressieve aanpak. Met de introductie van cytoreductieve chirurgie (CRS) en hypertherme intraperitoneale chemotherapie (HIPEC) als behandelmogelijkheid voor peritoneaal mesotheliom is de overleving binnen de groep patiënten die geschikt zijn deze therapie te ondergaan verbeterd.<sup>4</sup> In een Australische studie van Yan et al. wordt zelfs een medi-



**FIGUUR 1. Schematisch overzicht MESOPEC-studie.** Twee tot vier weken voor de operatie worden monocytten uit perifeer bloed geïsoleerd door middel van leukaferese. Monocytten worden in vitro gedifferentieerd naar dendritische cellen. Deze autologe dendritische cellen worden in vitro blootgesteld aan PheraLys, een lysaat van allogene mesotheliomtumorcellijnen. De patiënt wordt acht tot tien weken na de operatie driemaal tweewekelijks gevaccineerd met MesoPher, bestaande uit autologe dendritische cellen geladen met mesotheliom-geassocieerde antigenen. Na drie en na zes maanden worden 'booster'-vaccinaties met MesoPher gegeven. *CRS=cytoreductieve chirurgie, HIPEC=hypertherme intraperitoneale chemotherapie, DC=dendritische cel.*

ane overleving van 53 maanden en een vijfjaarsoverleving van 47% gerapporteerd.<sup>5</sup> Mogelijk speelt patiëntselectie hier een rol, want zelfs met de agressieve aanpak van de CRS-HIPEC-procedure is vaak sprake van lokaal recidief binnen één jaar.<sup>3</sup> Helaas heeft (neo)adjuvante chemotherapie nagenoeg geen toegevoegde waarde voor de chirurgische en oncologische uitkomsten binnen deze groep patiënten, maar gaat dit wel gepaard met aanzienlijke morbiditeit.<sup>6</sup> Er is dan ook dringend behoefte aan nieuwe (neo)adjuvante therapieën voor deze groep patiënten.

In de behandeling van pleuraal mesotheliom zijn in de afgelopen jaren veelbelovende resultaten geboekt met het gebruik van 'dendritic cell based immunotherapy' (DCBI).<sup>7-9</sup> In diverse klinische studies waarbij deze behandeling werd toegevoegd aan de standaardbehandeling met systemische chemotherapie werd een veelbelovende overleving gezien met radiologische responsen. Bijwerkingen bleven beperkt tot koorts en griepachtige verschijnselen en er werd geen graad 3- of -4-toxiciteit geobserveerd.

Omdat het peritoneaal en het pleuraal mesotheliom zeer aan elkaar verwant lijken, heeft de afdeling Oncologische Chirurgie van het Erasmus MC Kanker Instituut deze behandelwijze geadopteerd. Momenteel wordt deze behandeling dan ook aangeboden in studieverband als adjuvante therapie na CRS-HIPEC voor patiënten met maligne peritoneaal meso-

theliom. Deze klinische fase 2-studie, de MESOPEC-studie genaamd, is sinds maart 2018 geopend voor inclusie.

## STUDIEONTWERP

Indien patiënten geschikt zijn om CRS-HIPEC te ondergaan, wordt een aantal weken voor de operatie leukaferese uitgevoerd. Dit is een procedure waarbij grote aantallen monocytten uit het perifere bloed kunnen worden geïsoleerd. In het laboratorium worden deze monocytten gedifferentieerd naar dendritische cellen, waarna deze worden blootgesteld aan een allogeen lysaat van mesotheliomtumorcellijnen: PheraLys. Door blootstelling aan het lysaat worden dendritische cellen geladen met tumorgeassocieerde antigenen. Het vaccin, bestaande uit autologe dendritische cellen geladen met tumorantigenen uit PheraLys, wordt MesoPher genoemd. Na productie van het vaccin ondergaan patiënten de HIPEC-procedure. Acht tot tien weken na de operatie ontvangen zij een drietal MesoPher-vaccinaties. Na drie en zes maanden worden nog twee 'booster'-vaccinaties gegeven. De hypothese is dat deze geladen dendritische cellen in vivo het immuunsysteem activeren en opzetten tegen het mesotheliom om op die manier recidieven te voorkomen.

De studie is momenteel geopend voor inclusie. Er wordt verwacht in 2020 het gewenste aantal van 20 patiënten te hebben geïncludeerd en behandeld.

**TABEL 1.** Belangrijkste in- en exclusiecriteria van de MESOPEC-studie.**INCLUSIE**

- Histo-/cytologisch bevestigde diagnose maligne epitheliaal peritoneaal mesotheliom
- WHO-ECOG performance status 0-1
- Verwachte overleving ten minste zes maanden
- Patiënten moeten in staat zijn frequent terug te keren naar het Erasmus MC voor follow-up

**EXCLUSIE**

- Extra-abdominale metastasen
- Eerdere CRS-HIPEC
- Andere ernstige chronische ziekte of actieve infectie
- Gebruik van corticosteroïden of andere immuunsuppressieve middelen
- Voorgeschiedenis van auto-immuunziekten of orgaantransplantatie
- Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven
- Andere maligniteit in de afgelopen 10 jaar (behoudens basaalcelcarcinoom)
- Schaaldierallergie

*WHO-ECOG=World Health Organisation-Eastern Cooperative Oncology Group, CRS=cytoreductieve chirurgie, HIPEC=hypertherme intra-peritoneale chemotherapie..*

**UITKOMSTEN**

Het primaire doel van de studie is om haalbaarheid van adjuvante dendritische-cel-immunotherapie na CRS-HIPEC te onderzoeken bij patiënten met peritoneaal mesotheliom. De behandelmethode wordt als haalbaar beschouwd als ten minste 75% van de geïncludeerde patiënten het behandel-schema kan voltooien. Secundaire uitkomstmaten zijn veiligheid en aantonen van een specifieke immunologische respons tegen het mesotheliom.

**DISCUSSIE**

De MESOPEC-studie heeft als primair doel om de haalbaarheid te onderzoeken van dendritische-cel-immunotherapie als adjuvante behandeling bij peritoneaal mesotheliom. Daarnaast wordt gekeken naar veiligheid en immunologische respons na vaccinatie. Dendritische-cel-immunotherapie heeft bij patiënten met pleuraal mesotheliom tot veelbelovende resultaten geleid. De therapie werkt selectief en kent tot op heden zeer beperkte bijwerkingen. Indien blijkt dat DCBI haalbaar is als adjuvante therapie voor deze patiëntengroep, zal in een fase 3-studie worden gekeken naar het effect op de overleving. Deze fase 3-studie zal een internationale studie worden, gezien de lage landelijke incidentie van peritoneaal mesotheliom.

De introductie van CRS-HIPEC voor de behandeling van peritoneaal mesotheliom heeft de prognose van een geselecteerde patiëntengroep verbeterd. Helaas komen veel patiënten op moment van verwijzen niet meer in aanmerking

voor deze behandeling. Dit wordt onder andere veroorzaakt door het agressieve karakter van de tumor in combinatie met het vaak langdurige traject voordat de definitieve diagnose wordt gesteld. Onze ervaring leert dat er onbekendheid is met betrekking tot de mogelijkheid van CRS-HIPEC bij het abdominaal mesotheliom.

Uit nog ongepubliceerde gegevens (IKNL) over de behandeling van het peritoneaal mesotheliom in Nederland, blijkt dat een derde van de patiënten geen oncologische behandeling ontvangt. Een mogelijke oorzaak hiervoor is wellicht een gebrek aan gespecialiseerde kennis of het idee dat patiënten met radiologisch uitgebreide ziekte niet meer in aanmerking komen voor chirurgische behandeling. Bij het besluit om wel of niet te opereren, moeten verschillende factoren worden afgewogen, zoals conditie van de patiënt, peritonitis-carcinomatosa-index (PCI) en cyto-/histologische kenmerken van de tumor. De PCI is een score die tijdens een (kijk)operatie wordt vastgesteld om de uitgebreidheid van de ziekte te bepalen. Hierbij wordt aan 13 regio's in de buik elk een score gegeven van 0 (geen tumor) tot 3 (uitgebreide ziekte). De PCI is radiologisch slechts te schatten. Zelfs patiënten met zeer uitgebreide ziekte komen soms nog in aanmerking voor een palliatieve HIPEC-spoeling. Ook na een palliatieve HIPEC kunnen zij alsnog de immunotherapie ontvangen die wordt aangeboden als studiebehandeling in de MESOPEC-studie. Het is dus van belang de zorg voor patiënten met peritoneaal mesotheliom te centraliseren, zodat de meest geschikte behandeling kan worden gegeven.

Het Erasmus MC Kankerinstituut is expertisecentrum op het gebied van mesothelioom en door de Nederlandse vakgroep voor peritoneale oncologie (DPOG) aangewezen als voorkeurscentrum voor de chirurgische behandeling van het peritoneaal mesothelioom. Bij een vermoeden of diagnose peritoneaal mesothelioom kunnen patiënten direct worden verwezen naar de afdeling Oncologische Chirurgie voor eventueel aanvullende diagnostiek en het bespreken van een passend behandelplan.

## REFERENTIES

1. Kim J, Bhagwandin S, Labow DM. Malignant peritoneal mesothelioma: a review. *Ann Transl Med* 2017;5:236.
2. Kaya H, Sezgi C, Tanrikulu AC, et al. Prognostic factors influencing survival in 35 patients with malignant peritoneal mesothelioma. *Neoplasma* 2014;61:433-8.
3. Magge D, Zenati MS, Austin F, et al. Malignant peritoneal mesothelioma: prognostic factors and oncologic outcome analysis. *Ann Surg Oncol* 2014;21:1159-65.
4. Helm JH, Miura JT, Glenn JA, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for malignant peritoneal mesothelioma: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2015;22:1686-93.
5. Yan TD, Deraco M, Baratti D, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for malignant peritoneal mesothelioma: multi-institutional experience. *J Clin Oncol* 2009;27:6237-42.
6. Deraco M, Baratti D, Hutanu I, et al. The role of perioperative systemic chemotherapy in diffuse malignant peritoneal mesothelioma patients treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2013;20:1093-100.
7. Aerts J, De Goeje PL, Cornelissen R, et al. Autologous dendritic cells pulsed with allogeneic tumor cell lysate in mesothelioma: from mouse to human. *Clin Cancer Res* 2018;24:766-76.
8. Cornelissen R, Hegmans JP, Maat AP, et al. Extended tumor control after dendritic cell vaccination with low-dose cyclophosphamide as adjuvant treatment in patients with malignant pleural mesothelioma. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193:1023-31.
9. Hegmans JP, Veltman JD, Lambers ME, et al. Consolidative dendritic cell-based immunotherapy elicits cytotoxicity against malignant mesothelioma. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:1383-90.