

Immunotherapie en het hepatocellulair carcinoom

Immunotherapy in hepatocellular carcinoma

L. Noordam¹, dr. J. Kwekkeboom², prof. dr. R.A. de Man³ en dr. D. Sprengers⁴

SAMENVATTING

Het hepatocellulair carcinoom (HCC) heeft als chemorefractaire maligniteit gelimiteerde behandel mogelijkheden. Immunotherapie maakt een snelle opmars en met name de immuun-checkpoint-remmers worden steeds meer gebruikt als standaardbehandeling voor solide tumoren. De unieke immuuntolerante omgeving in de lever biedt zowel kansen als uitdagingen voor immunotherapie. Aangezien vaak reeds sprake is van vergevorderde leverschade is er tegelijkertijd angst voor immuungerelateerde hepatotoxiciteit. Naast immuun-checkpoint 'targeting' zijn er andere ontwikkelingen binnen de immunotherapie voor HCC die zich in vergevorderd stadium van klinische implementatie bevinden. Het effect van adoptieve celtherapie en therapeutische vaccinatie met oncolytische virussen wordt in grote studies geëvalueerd. Dit manuscript beschrijft de stand van zaken van deze ontwikkelingen.

(NED TIJDSCHR ONCOL 2018;15:210-17)

SUMMARY

Hepatocellular carcinoma (HCC), as chemorefractory malignancy, has limited treatment options. Immunotherapy is on the rise and especially monoclonal antibodies targeting immune checkpoints are being used successfully in an increasing number of malignancies. The unique tolerogenic environment of the liver offers both opportunities and challenges for immunotherapy in HCC. Concerns have been raised on the risk of immune-related hepatotoxicity of immunotherapy in HCC due to underlying liver diseases. Currently, apart from immune checkpoint targeting, in the field of immunotherapy in HCC cytokine-induced killer cell therapy and oncolytic viruses are among the most advanced strategies, but additional data are needed to confirm their potential as immunotherapy in HCC.

INLEIDING

Wereldwijd is het hepatocellulair carcinoom (HCC) de op een-na-grootste kankergerelateerde doodsoorzaak en in de afgelopen 20 jaar is de incidentie met 62% toegenomen tot meer dan 750.000 nieuwe gevallen per jaar.¹ De huidige behandeling van deze ziekte levert een geringe verbetering van

de overleving, getuige het kleine verschil tussen de jaarlijkse incidentie en mortaliteit, wereldwijd respectievelijk 782.451 en 745.517 personen.¹ Dit wordt mede veroorzaakt door een beperkt aantal behandel mogelijkheden; de klassieke chemotherapeutica zijn niet werkzaam en radiotherapie is maar beperkt mogelijk door levertoxiciteit.² Daarnaast worden

¹arts-onderzoeker, ²universitair hoofddocent, ³hoogleraar hepatologie, ⁴MDL-arts, afdeling maag-, darm- en leverziekten, Erasmus MC. Correspondentie graag richten aan dhr. dr. D. Sprengers, MDL-arts, afdeling Maag-, darm- en leverziekten, kamer Na-610, Erasmus MC, Postbus 2040, 3000 CA Rotterdam, tel.: 010 704 24 65, e-mailadres: d.sprengers@erasmusmc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: adoptieve celtransfer, hepatocellulair carcinoom, immuun-checkpoints, immuungerelateerde bijwerkingen, immunotherapie

Keywords: adoptive cell transfer, hepatocellular carcinoma, immune checkpoints, immune related adverse events, immune therapy

veel patiënten in een laat stadium gediagnosticeerd en komt slechts een klein percentage van de patiënten in aanmerking voor de potentieel curatieve behandelingen: levertransplantatie, resectie of radiofrequente ablatie (RFA). Patiënten met gevorderd HCC komen alleen in aanmerking voor locoregionale of systemische therapie.² Sorafenib, een tyrosinekinaseremmer, en regorafenib, een multikinaseremmer, zijn momenteel de enige effectieve systemische therapieën voor HCC, die beide de mediane overleving verlengen met ongeveer drie maanden.³ Een andere vorm van therapie, immuuntherapie, waarbij een tumorspecifieke immuunrespons wordt geïnduceerd of gestimuleerd, heeft de laatste jaren een opmars gemaakt en is effectief gebleken bij de behandeling van onder andere melanoom en longkanker.⁴ De unieke immuuntolerante omgeving in de lever biedt uitdagingen, maar ook kansen voor immuuntherapie bij HCC.⁵

INTRAHEPATISCHE IMMUNRESPONS

Onder fysiologische omstandigheden wordt de lever continu blootgesteld aan grote hoeveelheden antigenen, afkomstig uit zowel de vena porta als de systemische circulatie.⁶ Om auto-immuunschade door continue stimulatie van het lokale immuunsysteem door deze antigenen te voorkomen, heeft de lever intrinsieke tolerogene mechanismen ontwikkeld in zowel het aangeboren als het adaptieve immuunsysteem.^{6,7} Het reticulo-endotheliaalsysteem (RES), onderdeel van het aangeboren afweersysteem in de lever, bestaande uit Kupffercellen, dendritische cellen (DC's) en leversinusoidale endotheliale cellen (LSEC's), voorkomt ongewenste immunoreacties door inactivatie van T-cellen.⁷ Kupffercellen scheiden onder andere de immuunonderdrukkende cytokines IL-10 en 'transforming growth factor' (TGF)- β uit. Daarnaast remmen circulerende endotoxines de antigeenpresentatie door LSEC's, waardoor antigeenspecifieke immuunsurveillance door T-cellen wordt verminderd.⁸ Dit effect wordt versterkt door verminderde expressie van de liganden CD80 (B7-1) en CD86 (B7-2), die T-cellen stimuleren door binding aan de co-stimulatoire receptor CD28, waardoor het vermogen van de LSEC's om T-cellen te activeren afneemt.

Daarnaast spelen immuun-checkpoint-'pathways' een rol in de preventie van ongewenste T-celreacties in de lever (zie *Figuur 1A*). Na T-celreceptor (TCR)-signalering door herkenning van een antigeenpeptide in een 'major histocompatibility complex' (MHC)-molecuul op een antigeen presenterende cel (APC), bepalen de co-stimulatoire en co-inhibitoire receptoren de uiteindelijke T-celfunctie en het lot van de T-cel. De bekendste co-stimulatoire moleculen zijn CD28, 4-1BB (CD137), OX40 (CD134) en GITR, en activatie van deze moleculen leidt tot proliferatie, differentiatie, overleving, cytotoxische functie en cytokineproductie van T-cel-

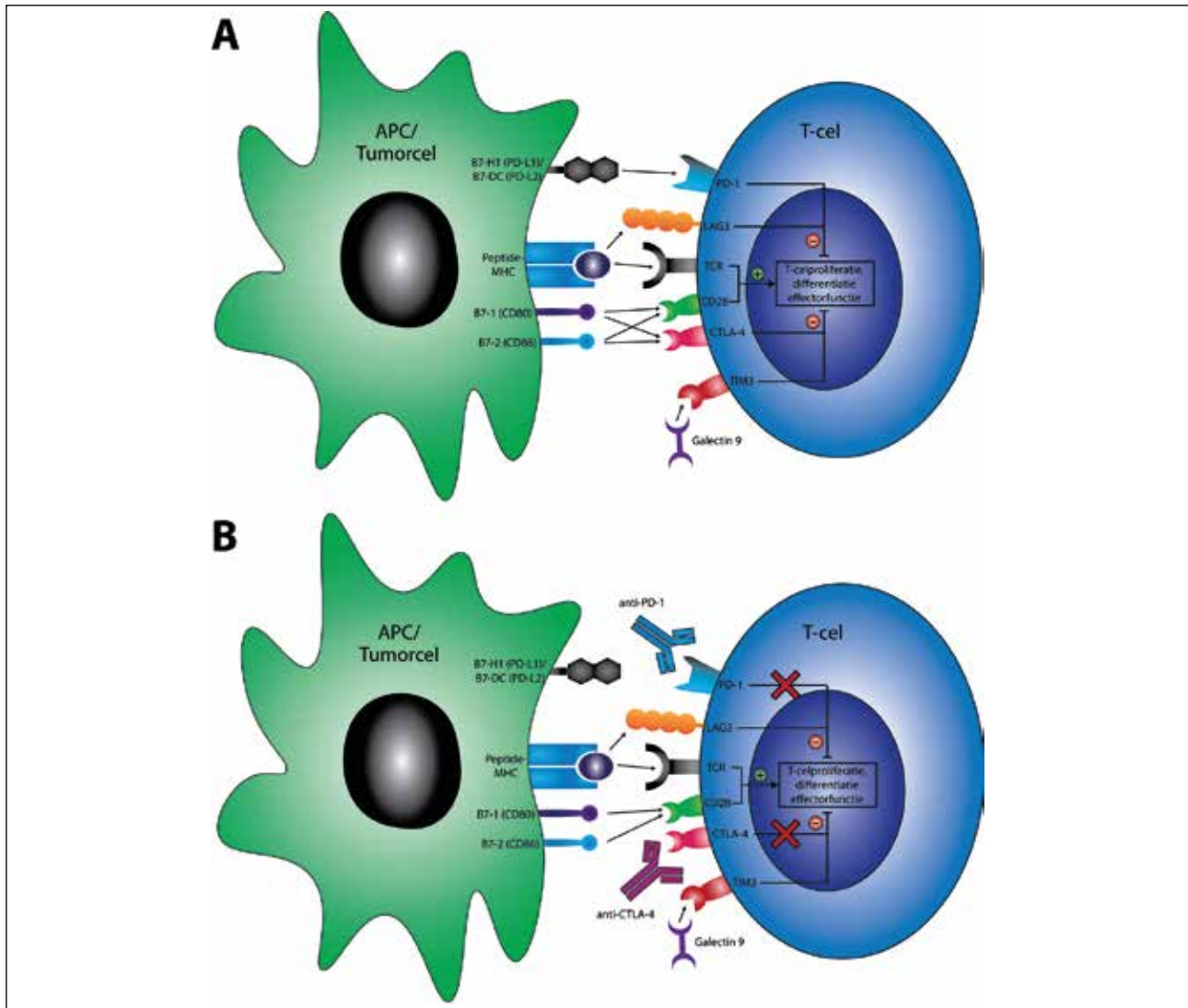
len. De bekendste co-inhibitoire moleculen zijn 'programmed death receptor-1' (PD-1), 'cytotoxic T-lymphocyte-associated protein-4' (CTLA-4), 'lymphocyte-activation gene-3' (LAG3) en 'T-cell immunoglobulin and mucin-domain containing-3' (TIM3), die juist zorgen voor remming van de T-celcyclus en effectorfunctie, tolerantie, uitputting en apoptose.⁹ In de lever leidt expressie van CTLA-4 op regulatoire T-cellen (Tregs) tot een verhoogde suppressieve functie en daarmee tot remming van T-celactivatie.¹⁰ Daarnaast zorgt expressie van het co-inhibitoire 'programmed death-ligand 1' (PD-L1; B7-H1; CD-274) op hepatocyten, stellaatcellen, LSEC's en Kupffercellen voor T-cel-disfunctie en inductie van T-celapoptose via binding aan PD-1.⁷

De unieke immuuntolerante capaciteit van de lever wordt geïllustreerd door tolerantie tegen voedselantigenen, die lichaamsvreemd zijn, en het feit dat patiënten na allogene levertransplantatie relatief weinig immuunsuppressie nodig hebben. De keerzijde van deze immuuntolerantie is dat de lever doelwit is voor enkele van de meest succesvolle pathogenen, als hepatitis B en C en malaria, en ook relatief vaak het doelwit is voor metastasen van tumoren elders in het lichaam.⁷ Als een tumor zich eenmaal in de lever heeft gevestigd, induceert deze op zijn beurt aanvullende immuunsuppressieve mechanismen. Zo wordt de kans op herkenning van de tumorcellen door T-cellen verlaagd door downregulatie van MHC-klasse I op de tumorcellen en minder effectieve antigeenverwerking door de APC's in de tumoren.¹¹ Ook worden immuunsuppressieve celpopulaties gerekruteerd, zoals Tregs en 'myeloid derived suppressor cells' (MDSC's), die vervolgens de anti-tumorresponsen van 'natural killer' (NK)-cellen, T-helpercellen en cytotoxische T-cellen (CTL) beperken.¹² Daarnaast speelt verhoogde expressie van co-inhibitoire immuun-checkpoint-receptoren, waaronder CTLA-4, PD-1, LAG-3 en TIM3 op tumor-infiltrerende T-cellen, en van hun liganden op tumorcellen en APC een belangrijke rol bij remming van T-celreactiviteit in HCC-haarden.¹³

Het immuuntolerante milieu van de lever biedt echter ook kansen voor immuuntherapie. Door immuuntherapeutische opheffing van een of meer van de lokale immuunsuppressieve mechanismen kunnen immuuncellen mogelijk worden aangezet om tumorcellen aan te vallen. Dergelijke therapeutische opheffing van intrinsieke immuuntolerante mechanismen kan echter theoretisch leiden tot auto-immuunschade aan de lever en resulteren in progressie van de vaak reeds gevorderde leverschade.

IMMUUNTHERAPIE EN HET HEPATOCEL-LULAIR CARCINOOM

Ondanks bovengenoemde immuunsuppressieve mechanismen, gecultiveerd door zowel de lever als het HCC, kunnen



FIGUUR 1. Co-inhibitoire moleculen remmen T-celproliferatie, differentiatie en functie, wat kan worden geblokkeerd door checkpoint-remmers. **A.** Overzicht van de bekendste co-inhibitoire receptoren, tot expressie gebracht door T-cellen, en de bijbehorende liganden, tot expressie gebracht op APC's of tumorcellen. Deze moleculen remmen de T-celrespons na herkenning van een antigeen (door binding van de TCR aan een peptide-MHC-complex). **B.** Checkpoint-remmers zijn antistoffen die de interactie tussen de co-inhibitoire receptor en het bijbehorende ligand blokkeren, waardoor de anti-tumor-T-celrespons niet langer wordt geremd en er langdurige klinische responsen kunnen worden bereikt.

APC=antigenpresenterende cel, CTLA-4=cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4', LAG3=lymphocyte activation gene 3', MHC=major histocompatibility complex', PD-1=programmed cell death protein 1', PDL=PD-1-ligand, TCR=T-celreceptor, TIM3=T cell membrane protein 3'.

er in het bloed van HCC-patiënten tumorspecifieke T-cellen worden gedetecteerd, die gericht zijn tegen tumor-antigenen als glypican 3 (GPC-3), MAGE-C2, NY-ESO-1, alfafoetoproteïne (AFP) en 'telomerase reverse transcriptase' (TERT), zij het in lage frequenties.¹⁴ Opmerkelijk is dat deze beperkte systemische T-celresponsen door gangbare lokale radiologische interventies, zoals RFA en transarteriële chemo-embolisatie (TACE), worden versterkt, waarschijnlijk doordat tumor-

necrose met antigeen-'shedding' leidt tot immunactivatie.¹² Therapeutische versterking en/of de novo inductie van deze immuunresponsen kan ook worden gepoogd met tumorspecifieke vaccinatie of systemische behandeling met zogenoemde 'checkpoint inhibitors' (CPI's) die bij enkele andere solide tumoren al zeer succesvol worden toegepast.⁴ Bij een andere strategie, adoptieve celtransfer (ACT), worden immuuncellen die tumorcellen kunnen vernietigen, toegediend.

TABEL 1. Overzicht van verschillende immuuntherapieën onderzocht bij HCC.

Adoptieve celtransfer		
Therapie	Werking	Fase van ontwikkeling
'Cytokine-induced killer cells' (CIK)	Autologe transfusie van NK- en NKT-cellen, ex vivo gestimuleerd met cytokines	3
'Chimeric-antigen engineered T' (CAR-T)-cellen	Autologe T-cellen, getransfecteerd met een tumorantigeen-specifieke T-celreceptor	1/2
Therapeutische vaccinaties		
Therapie	Werking	Fase van ontwikkeling
Dendritische cel (DC)-vaccinatie	Vaccinatie met autologe DC's, die ex vivo zijn geactiveerd en beladen met tumorlysaat of tumorantigenen	1/2
Peptidevaccinatie	Vaccinatie met tumorspecifieke peptiden	1/2
Pexa-Vec (JX-594)	Gemodificeerd vacciniavirus, repliceert specifiek in tumorcellen waardoor cytolysis en tevens productie van hGM-CSF	3
Checkpoint-remmers		
Therapie	Werking	Fase van ontwikkeling
Nivolumab	Monoklonaal anti-PD-1-antilichaam	3
Tremelimumab	Monoklonaal anti-CTLA-4-antilichaam	3
Durvalumab	Monoklonaal anti-PD-L1-antilichaam	3
Atezolizumab	Monoklonaal anti-PD-L1-antilichaam	3
Pembrolizumab	Monoklonaal anti-PD-1-antilichaam	3
Tislelizumab	Monoklonaal anti-PD-1-antilichaam	3

hGM-CSF='human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor', NK='natural killer', NKT='natural killer T'.

De volgende immuuntherapeutische benaderingen zijn momenteel in een vergevorderd (fase 3) stadium van ontwikkeling voor HCC, zie ook *Tabel 1*.

ADOPTIEVE CELTRANSFER

ACT is een autologe transfusie van immuuncellen afkomstig uit het bloed of de tumor die ex vivo zijn geëxpandeerd en geactiveerd om de tumorcellen aan te vallen. In het jaar 2000 werden de resultaten van de eerste gerandomiseerde klinische studie gepubliceerd waarin ACT met 'cytokine in-

duced killer cells' (CIK), cellen met de eigenschappen van NK- en NKT-cellen, zijn beschreven.¹⁵ In deze studie werden 150 HCC-patiënten geïncludeerd; 76 patiënten werden na curatieve resectie adjuvant behandeld met CIK-infusies en vergeleken met 74 patiënten die alleen curatieve resectie ondergingen. Alhoewel er geen verschil werd gevonden in de totale overleving tussen de twee groepen in de looptijd van de studie, was er een significant langere recidiefvrije overleving ('recurrence-free survival'; RFS) in de groep die werd behandeld met CIK-therapie.

In 2015 werden resultaten van een vergelijkbare studie gepubliceerd, waarin 230 patiënten na curatieve behandeling (resectie, RFA of percutane ethanolinjectie (PEI)) werden gerandomiseerd in een controlegroep en een CIK-therapie-groep. Wederom was er een verschil in de mediane RFS van 44 versus 30 maanden.¹⁶ Tijdens de 'International Liver Conference' van de EASL in april 2018 toonde men vijfjaars-follow-upresultaten met een RFS van 44,8% in de CIK-groep versus 33,1% in de controlegroep met een hazardratio voor 'all-cause'-mortaliteit van 0,33 in de CIK-groep.¹⁷

Een recente meta-analyse, waarin 1.387 patiënten werden geïncludeerd, toonde een significante verbetering van zowel de 'overall survival' (OS), RFS als progressievrije overleving na behandeling met CIK-therapie, zonder verschillen in complicaties.¹⁸

CIK-therapie lijkt dus een veelbelovende vorm van immuuntherapie voor adjuvante behandeling van HCC. De protocollen voor cel-expansie gebruikt door de verschillende onderzoeksgroepen zijn echter niet identiek. Bovendien is het een bewerkelijke en dure therapie waarbij langdurig bij herhaling enkele miljarden cellen, na 2-3 weken in-vitro-expansie, moeten worden toegediend. Het is onbekend of behandeling van patiënten met een gevorderd HCC even effectief is. Een fase 3-studie die het effect van CIK-behandeling bij gevorderd HCC onderzoekt, al dan niet na TACE, vindt op dit moment plaats (NCT02568748).

Een andere vorm van ACT is de zogenoemde 'chimeric antigen receptor-engineered T cell' (CAR-T-cel)-therapie. Hierbij worden T-cellen specifiek voor een bepaald tumorantigeen gecreëerd, waarna ze bij de patiënt worden ingebracht. Op dit moment zijn de eerste resultaten van een klinische fase 1-studie bekend, waarin het veilig lijkt om gevorderde HCC-patiënten te behandelen met GPC-3-CAR-T-cellen (NCT02395250). Op dit moment zijn er verscheidene fase 1- en -2-studies in uitvoering met CAR-T-cellen voor epitopen van onder andere 'epithelial cell adhesion molecule' (EpCAM), GPC-3, Mucin1 (MUC1) en AFP (NCT03013712, NCT03302403, NCT02587689, NCT03130712, NCT02715362, NCT03146234, NCT03198546, NCT02905188, NCT03349255, NCT03084380). Er worden nog geen klinische fase 3-studies met CAR-T-cellen voor de HCC-populatie uitgevoerd en derhalve beperken we de bespreking van deze interessante techniek tot deze vermelding.

THERAPEUTISCHE VACCINATIES

Met vaccinatie kunnen pre-existente tumorspecifieke T-cellen worden geactiveerd of geïnduceerd. Er zijn verscheidene fase 1/2-studies uitgevoerd naar zowel DC-vaccinaties als peptidevaccinaties. Bij DC-vaccinatie worden autologe DC's ex vivo geactiveerd en beladen met tumorantigenen of (auto-

loog) tumorlysaat, waarna ze weer bij de patiënt worden ingebracht. Deze DC's activeren vervolgens in vivo de T-cellen specifiek voor de antigenen waarmee de DC's beladen zijn. Bij peptidevaccinatie worden patiënten geïnjecteerd met tumorspecifieke peptiden, die vervolgens in vivo door DC's worden opgenomen en gepresenteerd aan T-cellen, waarna T-celactivatie plaatsvindt. Deze behandelingen lijken veilig, maar er worden slechts beperkte klinische resultaten beschreven, mogelijk ten gevolge van bovengenoemde immuuntolerantie in de lever en het HCC waardoor perifeer geactiveerde T-cellen in het doelorgaan worden uitgeschakeld. Op dit moment worden geen fase 3-studies uitgevoerd bij HCC-patiënten.¹⁴

Een veelbelovende vaccinatiestrategie lijkt de vacciniavirus-gebaseerde immuuntherapie met JX-594, ook bekend als PexaVec. JX-594 is een gemodificeerd vacciniavirus waarbij het thymidinekinase (TK)-gen is verwijderd, zodat replicatie specifiek plaatsvindt in tumorcellen (die in tegenstelling tot gezonde cellen een hoge TK-concentratie hebben). Tevens is het gen voor 'human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor' (hGM-CSF) geïntegreerd, dat na expressie zorgt voor lokale immuunstimulatie.¹⁹ Dit oncolytische virus wordt onder echo/CT-geleide in de tumorhaard geïnjecteerd. Lokale replicatie van het virus in de tumorcel leidt vervolgens tot celverval (oncolysis) en de hierbij vrijgekomen tumorantigenen induceren tumorspecifieke T-cellen. Een fase 2-studie toonde een significant verschil in de mediane overleving van gevorderde HCC-patiënten die werden behandeld met een lage of hoge dosering PexaVec; respectievelijk 6,7 vs. 14,1 maanden.¹⁹ Op dit moment wordt de fase 3- PHOCUS-studie uitgevoerd, waarin intra-tumorale injectie met PexaVec voorafgaand aan sorafenib wordt vergeleken met behandeling met sorafenib alleen bij gevorderde HCC-patiënten (NCT02562755). De eerste resultaten worden verwacht in oktober 2019. Combinatie met CPI's is inmiddels ook gestart (NCT03071094).

CHECKPOINT-REMMERS

Zoals eerder genoemd, maken tumoren misbruik van co-inhibitoire immuun-checkpoint-mechanismen om de lokale T-celrespons te remmen. CPI's zijn antistoffen die de interactie tussen de immuun-checkpoint-receptoren op de tumor-infiltrerende T-cellen en het bijbehorende ligand op de tumorcellen en/of APC's blokkeren, waardoor remming van de T-celfunctie wordt weggenomen (zie *Figuur 1B* op pagina 212). Nivolumab, pembrolizumab (beide anti-PD-1) en ipilimumab (anti-CTLA4) zijn de meest bekende CPI's en zijn effectief gebleken bij de behandeling van onder andere niercelcarcinoom, niet-kleincellig longcarcinoom en melanoom.⁴ Recentelijk zijn de eerste resultaten van nivolumab voor

TABEL 2. Overzicht van op dit moment lopende klinische studies waarin immuuntherapie wordt onderzocht in HCC-patiënten, in Nederland.

Therapie	Locatie (hoofdonderzoeker)	Identificer
PF-04518600 (monoklonaal agonistisch a-OX40 antilichaam)	Erasmus MC/ Kankerinstituut (dr. F.A.L.M. Eskens)	NCT02315066

HCC-patiënten gepubliceerd.²⁰ In de fase 1/2 CheckMate040-studie werden 262 patiënten met gevorderd HCC geïncubeerd, die wel (n=182) of niet (n=80) met sorafenib waren behandeld. Een objectieve respons (compleet of partieel) werd bereikt bij bijna 20% van de patiënten. De 9-maandenoverleving van sorafenib-naïeve of -intolerante patiënten was 82% en van patiënten die progressie toonden tijdens sorafenib was deze 63%. Follow-upgegevens gepresenteerd tijdens de ASCO-GI-meeting in januari 2018 toonden dat na 12 maanden alle responders (compleet en partieel) van de sorafenib-voorbehandelde groep nog in leven waren.²¹ Dit zijn fascinerende resultaten die om bevestiging vragen in een fase 3-studie. In de CheckMate 459-studie (NCT02576509) wordt nivolumab als eerstelijns therapie vergeleken met sorafenib bij gevorderd HCC. Mogelijk kan nivolumab ook de recidiefkans na in opzet curatieve therapie verkleinen, daarom wordt in de CheckMate 9DX-studie (NCT03383458, fase 3) adjuvante toepassing van nivolumab na in opzet curatieve resectie of ablatie onderzocht.

Ook tremelimumab (anti-CTLA4) is een potentiële nieuwe behandeling voor HCC. In 2013 werden de eerste resultaten gepubliceerd; bij 20 HCV-patiënten met gevorderd HCC werd een mediane overleving van 8,2 maanden bereikt.²² In 2017 zijn de resultaten gepubliceerd van adjuvante behandeling met tremelimumab na TACE, in deze fase 1/2-studie met 36 HCC/HCV-patiënten was de mediane overleving 12,3 maanden.²³ Tremelimumab wordt op dit moment verder onderzocht in een fase 3-studie, waarbij durvalumab (anti-PD-L1) monotherapie wordt vergeleken met durvalumab en tremelimumab combinatietherapie en met sorafenib (NCT03298451).

Andere CPI's die in fase 3-studies worden onderzocht zijn atezolizumab (anti-PD-L1) (NCT03434379), pembrolizumab (NCT02702401, NCT03062358) en tislelizumab (anti-PD-1) (NCT03412773). Daarnaast wordt verwacht dat in de nabije toekomst ook andere CPI's, evenals agonistische antistoffen tegen co-stimulatoire immuun-checkpoints in studies zullen worden geëvalueerd. Pre-klinisch onderzoek bij HCC heeft namelijk ook andere immuun-checkpoint-mo-

leculen geïdentificeerd die een doel kunnen vormen voor immuuntherapeutische interventie bij HCC.¹³ In het Erasmus Medisch Centrum te Rotterdam wordt op dit moment in studieverband de agonistische antistof tegen het co-stimulatoire OX40 onderzocht in een klinische fase-1/2-studie, in (zie ook *Tabel 2*, NCT02315066). Dit is voorlopig de enige studie in Nederland waarin dergelijke CPI's voor deze populatie patiënten wordt toegepast.

BIJWERKINGEN VAN CHECKPOINT-REMMERS

Immuun-checkpoints worden ook tot expressie gebracht op auto-reactieve T-cellen en hierdoor kunnen CPI's naast anti-tumorresponsen ook auto-immuunreacties veroorzaken. Dit is reeds beschreven voor een groot aantal organen, waaronder de lever.²⁴ Bij patiënten met chronische virale hepatitis (CVH) kan bovendien theoretisch de antivirale immuniteit opvlammen en bijdragen aan leverschade.

In studies waarbij CPI's werden geëvalueerd, varieert de incidentie van immuun-gerelateerde 'adverse events' (irAE) tussen 15 en 90%.²⁴ De incidentie van ernstige irAE's waarbij de CPI moet worden gestaakt en immuunsuppressie nodig is, ligt tussen 0,5 en 13%.²⁵⁻²⁷ Het type irAE lijkt niet afhankelijk van de indicatie, maar juist van het checkpoint dat wordt geblokkeerd.²⁴ CTLA-4-blokkade resulteert vooral in gastro-intestinale toxiciteit, jeuk, uitslag en hypofysitis en deze irAE's zijn dosisafhankelijk. PD-1/PD-L1-blokkade leidt met name tot vitiligo, dysthyreoïdisme, pneumonitis en hepatotoxiciteit, en deze bijwerkingen zijn niet afhankelijk van de dosis.²⁴ Interessant is dat ondanks de vele immuun-onderdrukkende mechanismen in de lever, deels afhankelijk van checkpoint-'pathways', hepatotoxiciteit door CPI's relatief weinig voorkomt met een incidentie tussen 0,7 en 11% bij monotherapie en 10-20% bij anti-PD-1- en anti-CTLA4-combinatietherapie.²⁸ Meestal is de leverschade mild en reversibel, zoals beschreven in een retrospectieve fase 4-cohortstudie.²⁹ In deze studie ontwikkelden 17 van de 218 patiënten CPI-gerelateerde hepatotoxiciteit na gemiddeld 52 dagen behandeling met pembrolizumab, ipilimu-

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1** Immune-checkpoint-remming, oncolytische virustherapie en adoptieve celtherapie lijken effectieve immuuntherapeutische strategieën in de behandeling van HCC, maar lopende fase 3-studies moeten dit bevestigen.
- 2** Behandeling van HCC-patiënten met nivolumab is veilig, zelfs als er sprake is van chronische hepatitis B- of -C-virusinfectie.

mab en/of nivolumab voor melanoom. Dit resulteerde in het staken van de CPI bij 14/17 patiënten en corticosteroiden-therapie bij 16/17 patiënten, waarna de leverenzymen weer normaliseerden in 31 dagen (mediaan). Afhankelijk van de situatie kan worden besloten om dezelfde CPI te herstarten, aangezien dit niet per se opnieuw tot dezelfde IrAE hoeft te leiden, of om te switchen naar een andere.³⁰ Gebaseerd op gegevens van de 'United States Prescribing Information' treedt fatale hepatotoxiciteit op bij <math><0,1-0,2\%</math> van de behandelde patiënten.²⁸

Bij patiënten met een HCC in de context van CVH is er, zoals gezegd, een extra risico op hepatotoxiciteit door re-activatie van de antivirale immuunrespons. Dit lijkt inderdaad het geval bij de behandeling van HCV-patiënten met tremelimumab, waarbij bij 9 (45%) patiënten >graad 3 ASAT-stijging optrad en bij 5 (25%) >graad 3 ALAT-stijging. In al deze gevallen was de transaminasestijging echter voorbijgaand en behoefde dit geen aanpassing van de behandeling. Toch wordt extra aandacht tijdens anti-CTLA-4-behandeling van patiënten met CVH en/of verminderde leverfunctie geadviseerd.²²

Dit in tegenstelling tot nivolumab dat in de CheckMate 040-studie slechts in één geval moest worden gestaakt ten gevolge van hepatotoxiciteit (graad 3 hyperbilirubinemie) bij een patiënt zonder CVH. Er was bij 10% (n=5) van de patiënten met irAE's sprake van graad 3 ASAT-verhoging en bij 6% (n=3) van graad 3 ALAT-verhoging, maar dit was zelflimiterend en leidde niet tot staken van therapie. Het lijkt er dus op dat patiënten met een verminderde leverfunctie en/of CVH geen groot risico lopen op ernstige hepatotoxiciteit bij behandeling met nivolumab.²⁰

CONCLUSIE

Op dit moment zijn alleen sorafenib en regorafenib effectief gebleken in de behandeling van gevorderd HCC, maar door de beperkte levensverlenging zijn nieuwe therapeutische strategieën hard nodig. De unieke immuuntolerante omgeving in de lever biedt kansen en uitdagingen voor immuuntherapie. Immune-checkpoint-remming heeft bij andere so-

lide tumoren reeds tot klinische successen geleid, en nu lijkt deze benadering ook bij HCC-patiënten effectief. Daarnaast zijn er boeiende resultaten met adoptieve celtherapie, met name CIK-therapie, en het oncolytische virus PexaVec. Aanvullende studies zijn echter gewenst om deze immuuntherapeutische behandelingen een definitieve plek te geven binnen het therapeutisch arsenaal voor patiënten met deze ziekte. Deze studies worden momenteel uitgevoerd. De incidentie van ernstige geneesmiddel-geassocieerde hepatotoxiciteit bij immuuntherapie lijkt laag en de schade is meestal reversibel. Combinatiestrategieën van de diverse immuuntherapeutische mogelijkheden en met reguliere chirurgische of radiologische interventies zullen hoogstwaarschijnlijk leiden tot een verhoogde effectiviteit van immuuntherapie bij HCC. Gegeven de specifieke en efficiënte kwaliteiten van het immuunsysteem en haar vermogen om geheugen te creëren, heeft immuuntherapie het potentieel om te zorgen voor langdurige onderdrukking van tumorgroei en mogelijk zelfs genezing van patiënten met HCC.

REFERENTIES

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015;65(2):87-108.
2. Villanueva A, Hernandez-Gea V, Llovet JM. Medical therapies for hepatocellular carcinoma: a critical view of the evidence. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10(1):34-42.
3. Allaire M, Nault JC. Advances in management of hepatocellular carcinoma. *Curr Opin Oncol* 2017;29(4):288-95.
4. La-Beck NM, Jean GW, Huynh C, et al. Immune checkpoint inhibitors: new insights and current place in cancer therapy. *Pharmacotherapy* 2015;35(10):963-76.
5. Prieto J, Melero I, Sangro B. Immunological landscape and immunotherapy of hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015;12(12):681-700.
6. Crispe IN. Hepatic T cells and liver tolerance. *Nat Rev Immunol* 2003;3(1):51-62.
7. Thomson AW, Knolle PA. Antigen-presenting cell function in the tolerogenic liver environment. *Nat Rev Immunol* 2010;10(11):753-66.
8. Knolle PA, Germann T, Treichel U, et al. Endotoxin down-regulates T cell activation by antigen-presenting liver sinusoidal endothelial cells. *J Immunol* 1999;162(3):1401-7.
9. Chen L, Flies DB. Molecular mechanisms of T cell co-stimulation and co-inhi-

- bition. *Nat Rev Immunol* 2013;13(4):227-42.
10. Li W, Kuhr CS, Zheng XX, et al. New insights into mechanisms of spontaneous liver transplant tolerance: the role of Foxp3-expressing CD25+CD4+ regulatory T cells. *Am J Transplant* 2008;8(8):1639-51.
 11. Matsui M, Machida S, Itani-Yohda T, et al. Downregulation of the proteasome subunits, transporter, and antigen presentation in hepatocellular carcinoma, and their restoration by interferon-gamma. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17(8):897-907.
 12. Greten TF, Duffy AG, Korangy F. Hepatocellular carcinoma from an immunologic perspective. *Clin Cancer Res* 2013;19(24):6678-85.
 13. Zhou G, Sprengers D, Boor PP, et al. Antibodies against immune checkpoint molecules restore functions of tumor-infiltrating T cells in hepatocellular carcinomas. *Gastroenterology* 2017;153(4):1107-19e10.
 14. Makarova-Rusher OV, Medina-Echeverez J, Duffy AG, et al. The yin and yang of evasion and immune activation in HCC. *J Hepatol* 2015;62(6):1420-9.
 15. Takayama T, Sekine T, Makuuchi M, et al. Adoptive immunotherapy to lower postsurgical recurrence rates of hepatocellular carcinoma: a randomised trial. *Lancet* 2000;356(9232):802-7.
 16. Lee JH, Lee JH, Lim YS, et al. Adjuvant immunotherapy with autologous cytokine-induced killer cells for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2015;148(7):1383-91e6.
 17. Lee JH, Lee JH, Lim YS, et al. Sustained efficacy of adjuvant immunotherapy with cytokine induced killer cells for hepatocellular carcinoma: an extended 5-year follow-up. *J Hepatol* 2018;68(3):S37-8.
 18. Cai XR, Li X, Lin JX, et al. Autologous transplantation of cytokine-induced killer cells as an adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma in Asia: an update meta-analysis and systematic review. *Oncotarget* 2017;8(19):31318-28.
 19. Heo J, Reid T, Ruo L, et al. Randomized dose-finding clinical trial of oncolytic immunotherapeutic vaccinia JX-594 in liver cancer. *Nat Med* 2013;19(3):329-36.
 20. El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet* 2017;389(10088):2492-502.
 21. El-Khoueiry AB, Melero I, Yau TC, et al. Impact of antitumor activity on survival outcomes, and nonconventional benefit, with nivolumab (NIVO) in patients with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC): Subanalyses of CheckMate-040. *J Clin Oncol* 2018;36(S4): abstr 475).
 22. Sangro B, Gomez-Martin C, De la Mata M, et al. A clinical trial of CTLA-4 blockade with tremelimumab in patients with hepatocellular carcinoma and chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2013;59(1):81-8.
 23. Duffy AG, Ulahannan SV, Makorova-Rusher O, et al. Tremelimumab in combination with ablation in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2017;66(3):545-51.
 24. Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *Eur J Cancer* 2016;54:139-48.
 25. Ferris RL, Blumenschein G Jr., Fayette J, et al. Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2016;375(19):1856-67.
 26. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015;373(1):23-34.
 27. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363(8):711-23.
 28. Kumar V, Chaudhary N, Garg M, et al. Current diagnosis and management of immune related adverse events (irAEs) induced by immune checkpoint inhibitor therapy. *Front Pharmacol* 2017;8:49.
 29. Huffman BM, Kottschade LA, Kamath PS, et al. Hepatotoxicity after immune checkpoint inhibitor therapy in melanoma: natural progression and management. *Am J Clin Oncol* 2018;41(8):760-5.
 30. De Martin E, Michot JM, Papouin B, et al. Characterization of liver injury induced by cancer immunotherapy using immune checkpoint inhibitors. *J Hepatol* 2018;68(6):1181-90.

ONTVANGEN 20 JUNI 2018, GEACCEPTEERD 3 AUGUSTUS 2018.