

Herausforderungen und Chancen beim NSCLC

SBRT in Kombination mit Immuntherapie: Wo stehen wir heute?



Sonja Adebahr
Dir. Prof. Dr. A.-L. Grosu
Department of Radiation Oncology
University Medical Center Freiburg

„CHALLENGES IN SBRT“,
22. November 2019

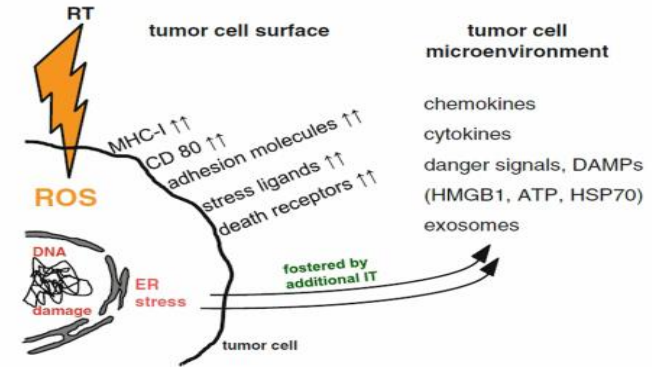
Gliederung

- ❖ Grundlage: Immunologische Effekte der Strahlentherapie
- ❖ Fragen und Herausforderungen beim Design von klinischen RT/IT-Studien
- ❖ Ergebnisse klinischer Studien
- ❖ Perspektiven: aktuelle und zukünftige Studien

Grundlage: Immunologische Effekte der RT

Immunaktivierung

- Steigerung der reprimierten Tumorimmunogenität
- Veränderung des Tumormikromilieus
- Aktivierung der durch den Tumor supprimierten Immunreaktion durch Freisetzung von „Gefahrensignalen“, insbesondere beim ICD

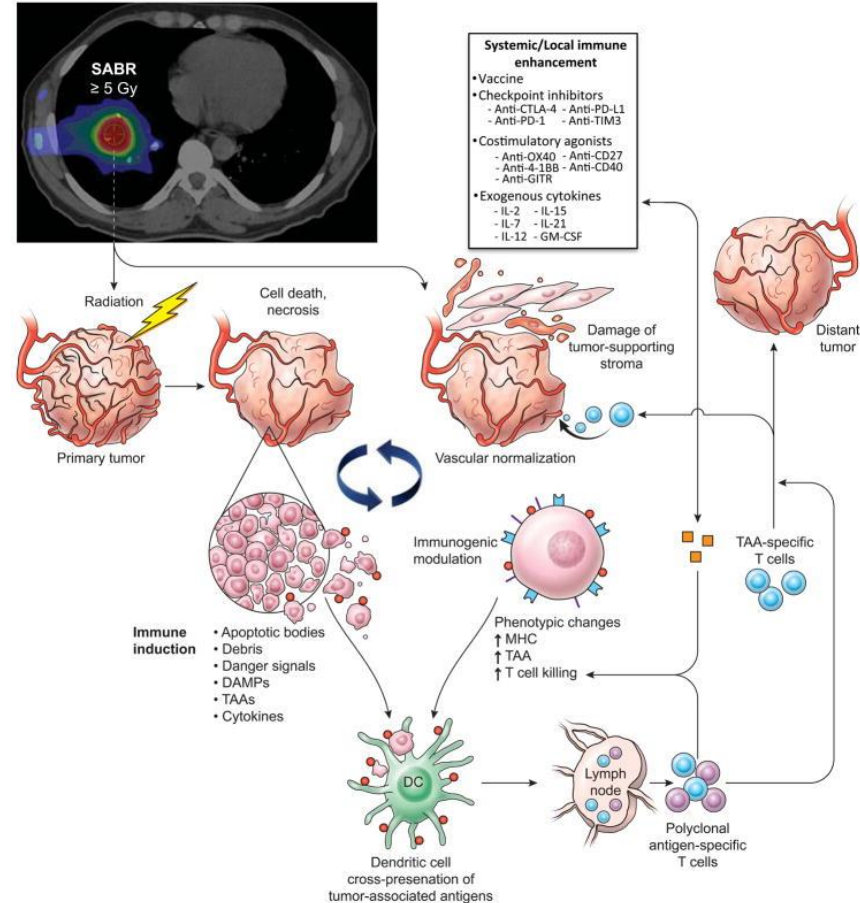


Frey et al. Cancer Immunol Immunother, 2014

Grundlage: Immunologische Effekte der RT

Immunaktivierung

- Steigerung der reprimierten Tumorimmunogenität
- Veränderung des Tumormikromilieus
- Aktivierung der durch den Tumor supprimierten Immunreaktion durch Freisetzung von „Gefahrensignalen“, insbesondere beim ICD



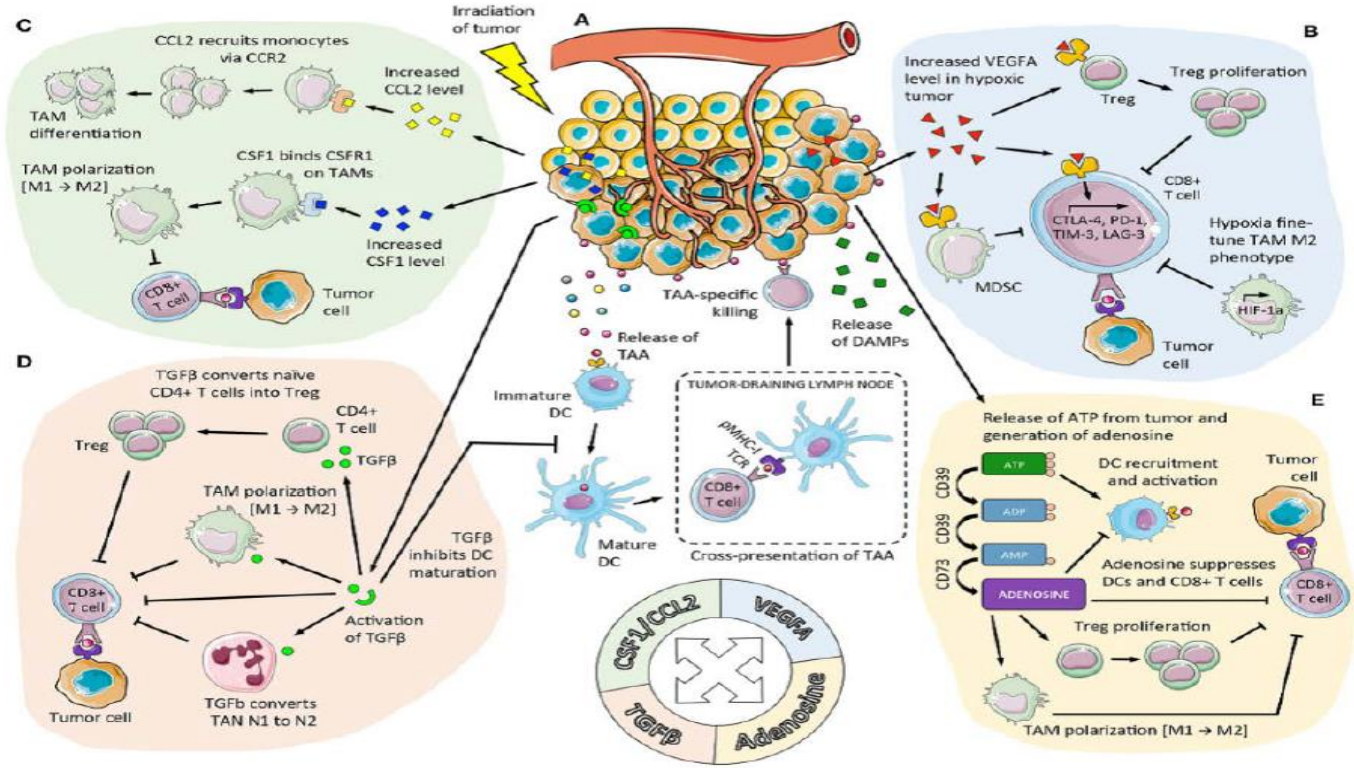
Grundlage: Immunologische Effekte der RT

Immunsuppression

- bei **Ganzkörperbestrahlung** (TBI) – (Mc Farland et al., PlosOne, 2012)
- bei **lokaler Radiatio** (Hodentumore, Belka et al, Radiotherapie Oncologie,1999)
 - temporär
 - Funktion bleibt erhalten
- bei pulmonaler **SBRT**
 - temporäre Suppression von Immunzellen im peripheren Blut (4 Wochen),
wenn Wirbelkörper mit im Bestrahlungsfeld! (Maehata et al, Biomed Res Int, 2013)

Grundlage: Immunologische Effekte der RT

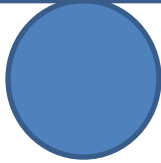
Immunsuppression



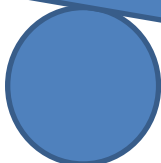
(Wennerberg et al, Front Immunol, 2017)

Grundlage: Immunologische Effekte der RT

Immunsuppressive Effekte der RT *Immunaktivierende Effekte der RT*



Immunsuppressive Effekte der RT *Immunaktivierende Effekte der RT*



- Immunmodulatorische Substanzen
- ICI
- Vakzine
- Chemotherapeutika
- Zielgerichtete Substanzen
- Dosis / Fraktionierung
-

Verbesserte lokale, regionale und systemische Effekte

Grundlage: Immunologische Effekte der RT

Immunsuppressive Effekte der RT *Immunaktivierende Effekte der RT*



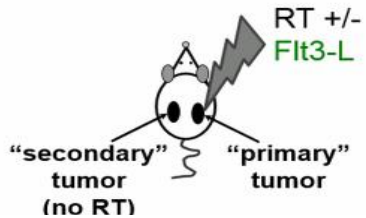
- Immunmodulatorische Substanzen
- ICI
- Vakzine
- Chemotherapeutika
- Zielgerichtete Substanzen
- Dosis / Fraktionierung
-

Immunsuppressive Effekte der RT *Immunaktivierende Effekte der RT*

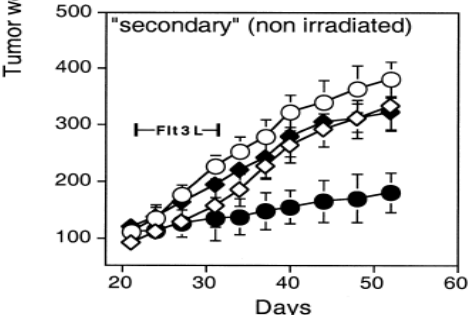
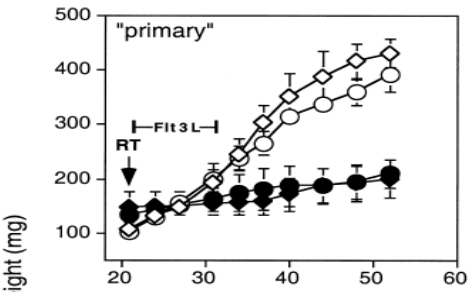
Autoimmunprozesse

Grundlage: „Abskopaler“ Effekt

Abscopal effects:



Demaria et al, Int J Radiation Oncology Biol Phys, 2004



Local radiotherapy and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor to generate abscopal responses in patients with metastatic solid tumours: a proof-of-principle trial

Encouse B Golden, Arpit Chhabra, Abraham Chachoua, Sylvia Adams, Martin Donach, Maria Fenton-Kerimian, Kent Friedman, Fabio Ponzio, James S Babb, Judith Goldberg, Sandra Demaria, Silvia C Formenti

Lancet Oncol 2015

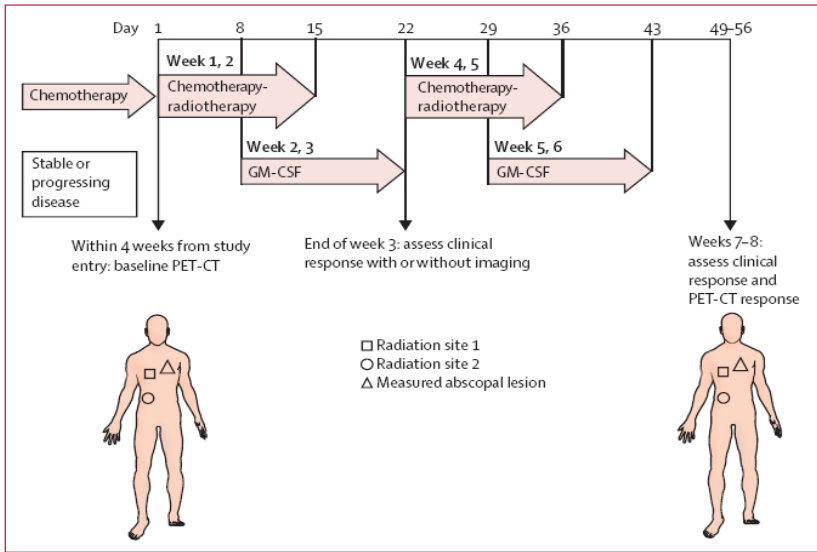


Figure 1: Treatment and assessment schema for induction and determination of abscopal responses

Herausforderungen beim Design von klinischen RT/IT-Studien

Es stellt sich nicht mehr die Frage ob RT und Immuntherapien kombinierbar sind, sondern vielmehr welche Kombinationen, bei welcher Tumorentität in welcher zeitlichen Abfolge am effektivsten sind.

- ❖ **Welche Immuntherapie, wann und warum?**
- ❖ **Bedarf es zusätzlich der Kombination mit anderen Systemtherapien?**
- ❖ Wie ist die optimale zeitliche Abfolge?
- ❖ Was ist die optimale RT- Dosis / Fraktionierung?
- ❖ Was ist das optimale Zielvolumen?
- ❖ Welches sind die optimalen NSCLC-Patienten ?
- ❖ Wie können wir die Immunaktivierung monitoren?
- ❖ Wie können wir des Response optimal evaluieren?
- ❖ Wie können RT und IT standardisiert werden?
- ❖
- ❖

Immuntherapie

IMMUNTHERAPIE

AKTIV

Antigen-
abhängig

Antigen-
unabhängig

Steigerung
der Immun-
funktion

Vaccine

Modulation der
T-Zellfunktion

Zytokine

- Belagenpumatucel-L
- Tergenpumatucel-L
- Rucotumomab
- Stimuvax
- CIMAvax
- MAGE-A3
- PRAME
- Talactoferrin
- TLR targeting

Checkpoint-Inhibitors:

- CTLA-4 Inhibition
- PD-1 Inhibition
- PD-L1 Inhibition
- TLR9 Aktivierung

PASSIV

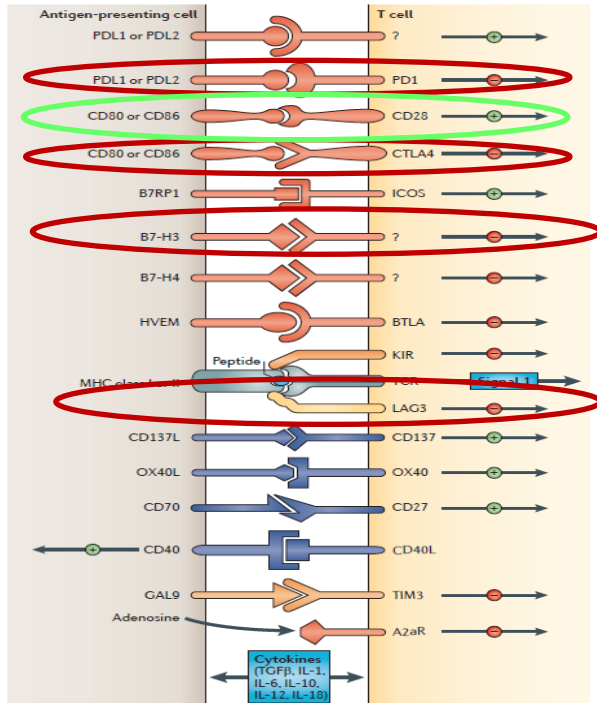
Monoklonale Anti-
Tumor Antikörper

Erworben

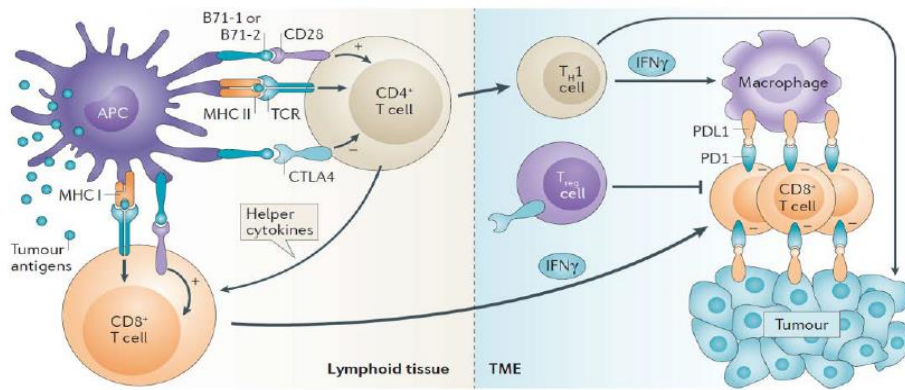
Bavituximab
Bevacizumab
EGFR-Inhibitoren
....

Zelltransfer
(T-Zellen
NK-Zellen
Dendritische
Zellen)

Immuntherapie: Checkpoint Inhibitoren (ICI)



Pardoll et al, Nat Rev Cancer, 2012



Topalian et al, Nat Rev Cancer 2016

- **Anti-CTLA-4 Antikörper:** Ipilimumab, Tremelimumab
- **Anti-PD-1-Antikörper:**
 - Nivolumab;
 - Pembrolizumab;
- **Anti-PDL-1-Antikörper:**
 - Atezolizumab;
 - Avelumab;
 - Durvalumab.

Immuntherapie: Checkpoint Inhibitoren (ICI)

Checkpoint-Inhibitoren - Wirkung und Zulassungsindikationen

Status	Wirkstoff	Zielstruktur	Indikation	Bemerkungen	Antibody-dependent cytotoxicity (ADCC)	Halbwertszeit (circa)
in der EU zugelassen	Ipilimumab	CTLA-4	Melanom	humanes IgG1	ja	15 Tage
	Nivolumab	PD-1	Melanom, nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom, Nierenzellkarzinom, klassisches Hodgkin-Lymphom, Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereichs, Urothelkarzinom	humanes IgG4	reduziert	25 Tage
	Pembrolizumab	PD-1	Melanom, nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom, klassisches Hodgkin-Lymphom, Urothelkarzinom	humanisiertes IgG4	reduziert	26 Tage
	Avelumab	PD-L1	Merkelzellkarzinom	humanes IgG1	ja	6 Tage
	Atezolizumab	PD-L1	Urothelkarzinom, nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom	engineered humanes IgG1	keine	27 Tage
in den USA zugelassen	Durvalumab	PD-L1	Lungenkrebs, Blasenkrebs, (Kopf-Hals-Tumoren)	engineered humanes IgG1	keine	18 Tage
	Cemiplimab (REGN2810)	PD-1	Plattenepithelkarzinom	humanes IgG4	reduziert	19 Tage
(noch) nicht zugelassen	Tremelimumab	CTLA-4	Melanom, Pleuramesotheliom	humanes IgG2		
	Urelumab, PF-2566	CD137/4-1BB	Glioblastom, Lymphom	humanisiertes IgG4, humanes IgG2		
	Relatlimab BMS-986016	LAG-3	Melanom, Glioblastom, Pankreaskarzinom, Lymphome	humanisiertes IgG4		
	Lirilumab	NK	Leukämie, Plattenepithelkarzinom	humanisiertes IgG4		
	AMG228, TRX518, MK-4166	GITR	solide Tumore	z. B. humanisiertes IgG1		

Heinzerling, Dt. Ärzteblatt, Stand 8-2019

CTLA-4: „cytotoxic T-lymphocyte antigen-4“; GITR: „glucocorticoid-induced tumor necrosis factor-related protein“; IgG: Immunglobulin G; LAG-3: „lymphocyte activation gene 3“; NK: „natural killer“; PD-1: „programmed death 1“; PD-L1: „programmed death-ligand 1“

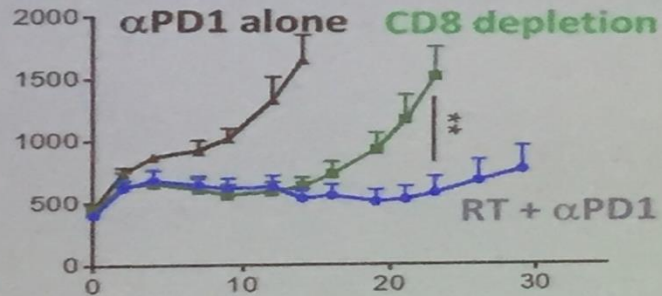
Immuntherapie: Checkpoint Inhibitoren (ICI)

RT-induzierter abskopaler Effect in einem 2-Tumor/abskopalen Model in Kombination mit anti-PD-1

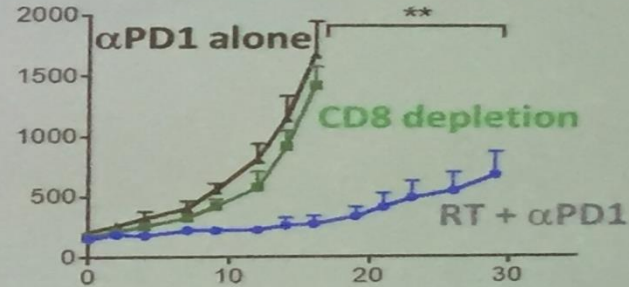
B16-CD133 melanoma
two-tumor model



Irradiated tumor



Non-irradiated tumor



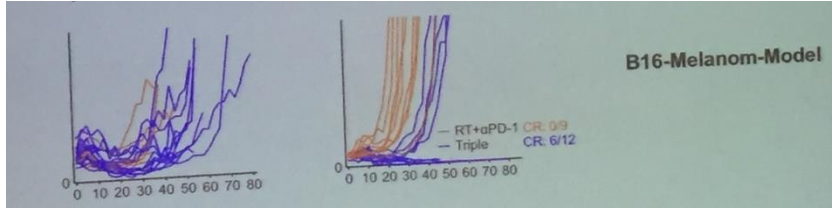
Immuntherapie: ICI + Chemotherapie

RT + anti-PD-1 + Cisplatin

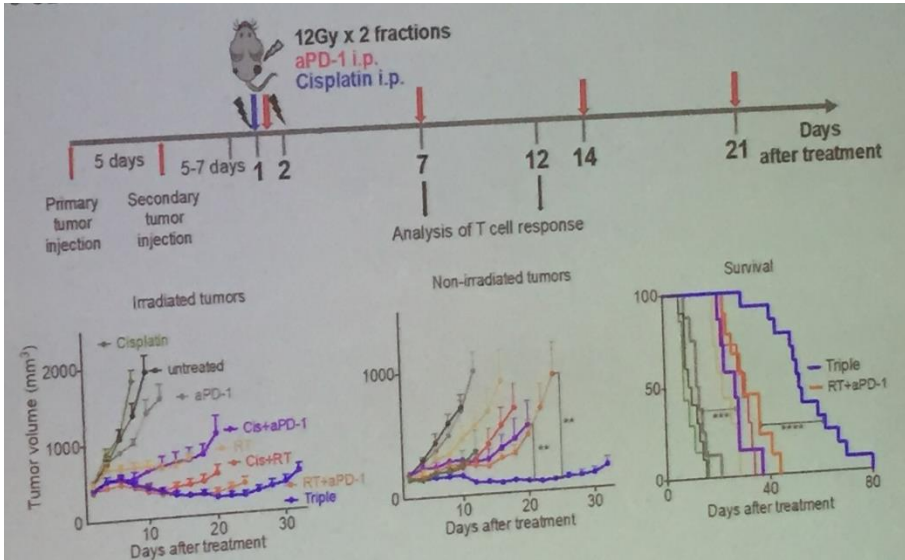
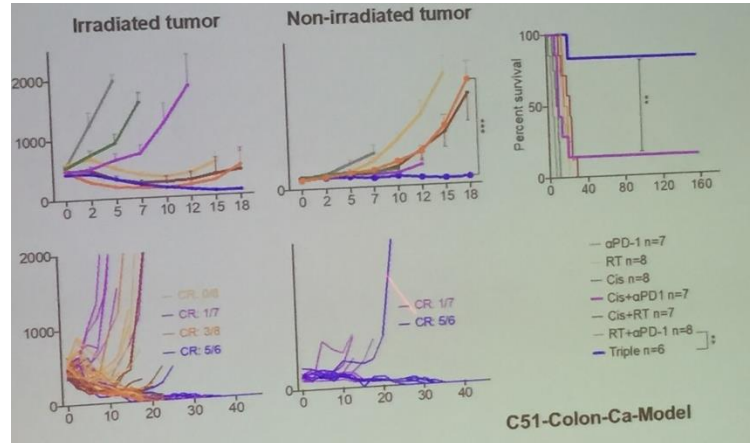
Luo and Niedermann, Clinical Cancer Research, 2019

1) Cisplatin verstärkt RT-induzierte abskopale Effekte (in Kombination mit anti-PD-1) immens und führt zu...

2) ...kompletten abskopalen Effekten



3) auch im C51-Colon-Ca-Model



B16-CD133 Melanom-Model

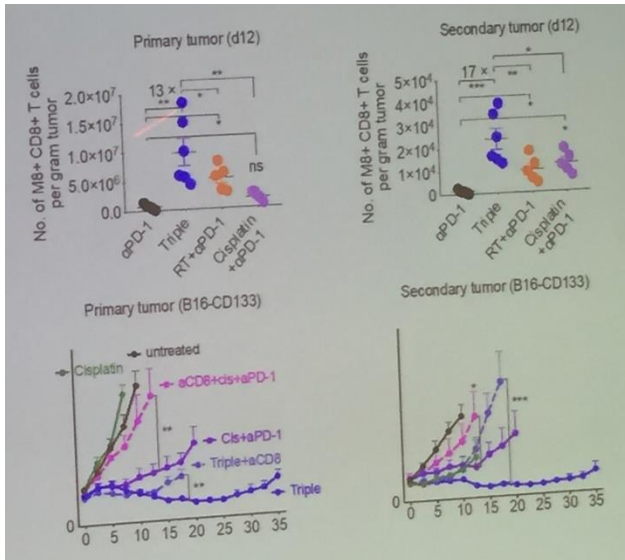
Immuntherapie: ICI + Chemotherapie

RT + anti-PD-1 + Cisplatin

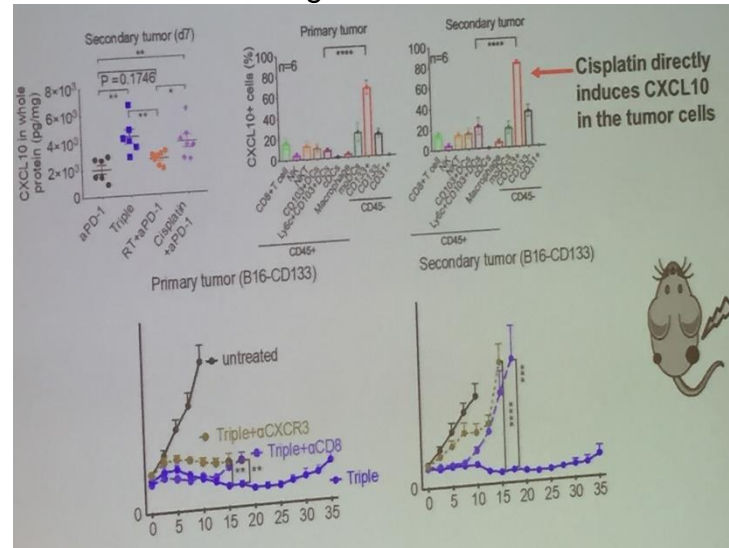
Luo and Niedermann, Clinical Cancer Research, 2019

Der verstärkte abskopale Effekt durch Cisplatin ist abhängig von

4) ... CD8+ T-Zellen



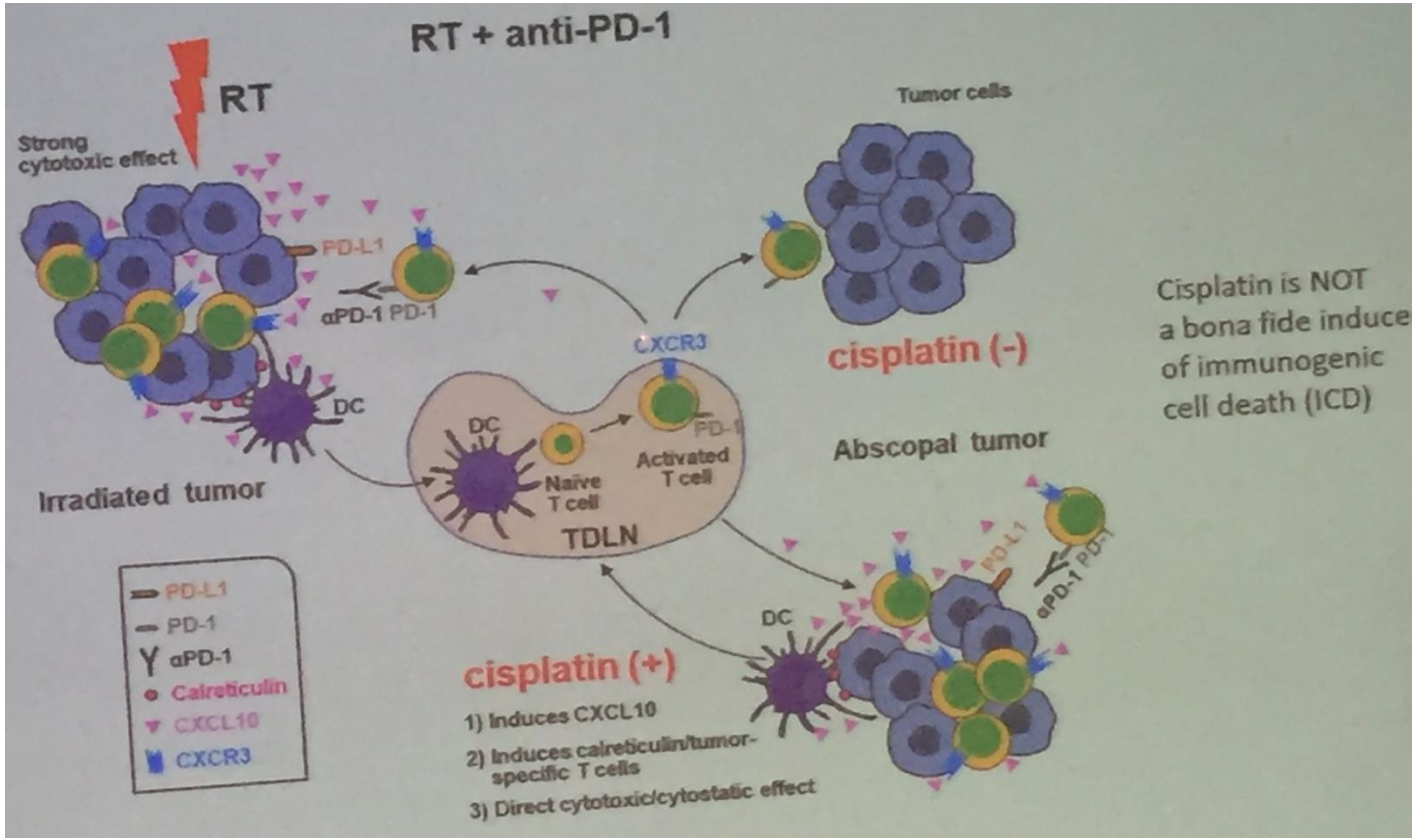
5) ...der CXCR3/CXCL10-vermittelten T Zell-Rekrutierung



Immuntherapie: ICI + Chemotherapie

RT + anti-PD-1 + Cisplatin

Luo and Niedermann, Clinical Cancer Research, 2019



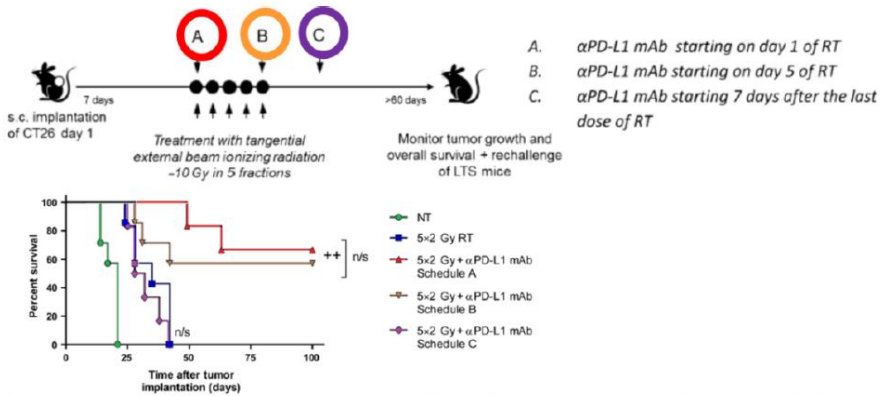
hRT + aPD1+ Cisplatin

Enorme Verstärkung von hRT-induzierten abskopalen Effekten durch Cisplatin (in Kombination mit aPD1), hauptsächlich durch CXCR3/CXCL10-vermittelte T Zell-Rekrutierung. Ist diese Dreifachtherapie **besonders gut geeignet zur Behandlung von kalten Tumoren?**

Herausforderungen beim Design von klinischen RT/IT-Studien

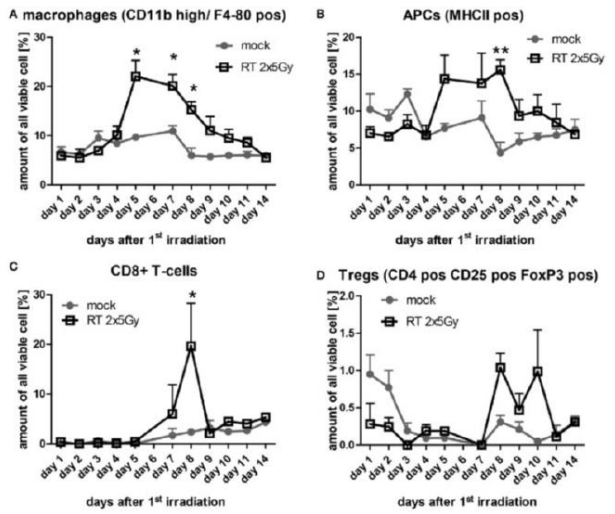
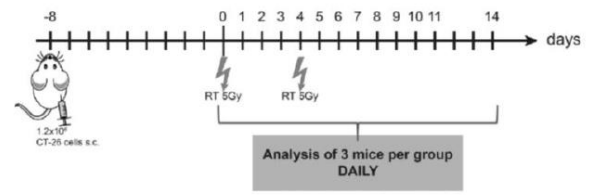
- ❖ Welche Immuntherapie, wann und warum?
- ❖ Bedarf es zusätzlich der Kombination mit anderen Systemtherapien?
- ❖ **Wie ist die optimale zeitliche Abfolge?**
- ❖ **Was ist die optimale RT- Dosis / Fraktionierung?**
- ❖ **Was ist das optimale Zielvolumen?**
- ❖ Wie können RT und IT standardisiert werden?
- ❖ Wie können wir die Immunaktivierung monitoren?
- ❖
- ❖

Zeitlich Abfolge der RT / IT - Kombination



Dovedi et al, Cancer Res. 2014

Re-Bestrahlung des Tumors an Tagen der hohen Immunzellinfiltration sollte vermieden werden, um die radiosensitiven T-Zellen nicht zu schädigen



Frey et al, Front Immunol. 2017

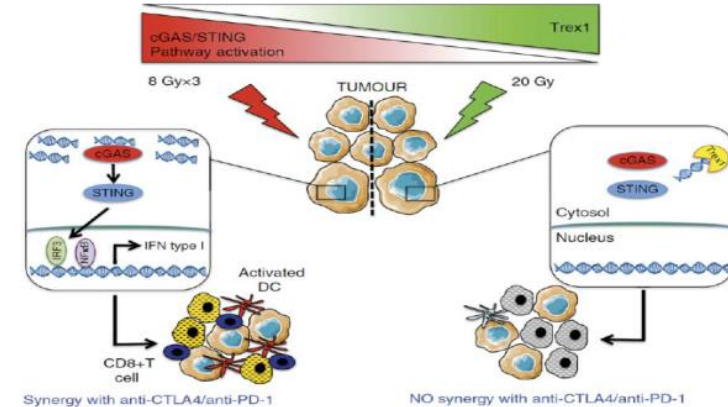
Optimale RT- Dosis / Fraktionierung – Warum SBRT?

PRO – C-RT

- ❖ Fraktionierte RT mit niedriger ED von 1-2Gy: Normalisierung der Tumervaskularisierung, notwendig für T-Zell-Infiltration in Tumor
- ❖ Erhöhung von PD-L1- auf Tumorzellen (präklinisch) - erhöhte Wirksamkeit von Inhibitoren des PD-L1 / PD-1 Signalwegs?

PRO – SBRT

- ❖ Immunogener Zelltod notwendig für Immunisierung gegen Tumor!
Dieser wird bei ED von 5-10 Gy vermehrt induziert, (Golden et al, *Oncoimmunology* 2014)
Einzeldosen von 3–5 Gy effektiv (Frey et al 2018, *Immunol Rev.*2017; Marciscano et al *Clin Cancer Res*, 2018)
- ❖ Bei zu hohen ED (>12 Gy) – Aktivierung der DNA-Exonuklease Trex1,
- ❖ Immunzellen strahlensensibel – wenige Fraktionen nach Immunisierung?



Vanpouille-Box et al; *Nat Commun* 2017

Optimale RT- Dosis / Fraktionierung – Warum SBRT?

Zhang und Niedermann, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2018:

RT mit höheren Einzeldosen induzieren abskopalen Effekt, **unabhängig von der Fraktionierung**, wenn die regionalen LK ausreichend tumorspezifische T-Zellen liefern können:

Ausschluss von Lymphknoten von der Bestrahlung, um die T-Zellaktivierung nicht zu gefährden? Wenn ja, welche?



kleines **Zielvolumen**, PRO - SBRT

Optimales Zielvolumen – Warum SBRT?

Zukunft :

- ❖ Alteration klassischer Fraktionierungsschemata und ZV
- ❖ Optimierung von
ED; GD, Zeitpunkt der Applikation und ZV, insbesondere RT der Lymphabflussgebiete

Optimales Zielvolumen – Warum SBRT?

Auf Grundlage der bisherigen Datenlage werden ICI-Inhibitoren parallel zur RT an Uniklinik Erlangen folgendermaßen eingesetzt:

- ❖ ED von 3–5 Gy (Frey et al 2018, Immunol Rev,2017; Marciscano et al Clin Cancer Res, 2018)
- ❖ ICI werden am Freitag nach RT appliziert, damit am WE immunologischen Vorgänge ablaufen können; dieses schmale Zeitfenster hat sich in In-vivo-Untersuchungen als optimal herausgestellt (Frey et al 2018, Immunol Rev,2017; Dovedi et al Cancer Res, 2014)
- ❖ Das ZV umfasst die metastasierte Läsion mit einem Sicherheitssaum von 1 cm. Größere Bestrahlungsvolumina werden vermieden (Zhang und Niedermann, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2018:, Marciscano et al Clin Cancer Res, 2018).
- ❖ Angewendet in ST-ICI-Phase-IV-Studie, in Importance-Phase-II-Studie, CheckRad-CD8-Studie

Herausforderungen beim Design von klinischen RT/IT-Studien

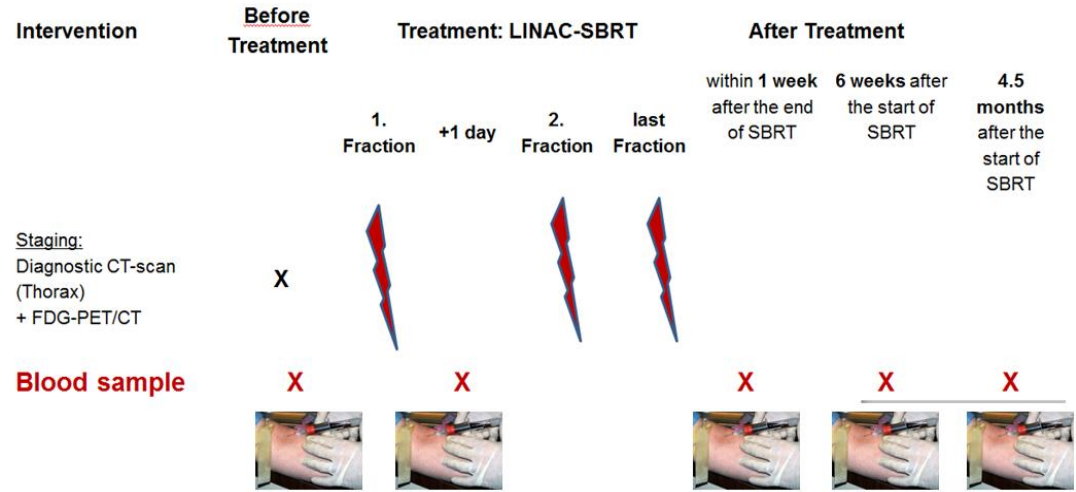
- ❖ Welche Immuntherapie, wann und warum?
- ❖ Bedarf es zusätzlich der Kombination mit anderen Systemtherapien?
- ❖ Wie ist die optimale zeitliche Abfolge?
- ❖ Was ist die optimale RT- Dosis / Fraktionierung?
- ❖ Was ist das optimale Zielvolumen?
- ❖ Wie können RT und IT standardisiert werden?
- ❖ **Wie können wir die Immunaktivierung monitoren?**
- ❖
- ❖

Optimales Monitoring

- ❖ Monitoring der Dynamik und der Veränderungen des Immunsystems während der Therapie.
- ❖ Tumoransprechen auf RT-IT kann in individuellen Situationen im peripheren Blut nachverfolgt (*Postow et al. N Engl J Med 2012*)
- ❖ Weiterentwickelte Techniken wie Mehrfarben-Durchflusszytometrie erlauben aus wenigen ml Vollblut umfassend Immunzellen, deren Sub- Populationen und Aktivierungszustände zu analysieren (*Ruhle et al, Int J Mol Sci 2016*)
- ❖ Preliminary Study of the Effect of SBRT on the Immune System in Lung Cancer Patients Unfit for Surgery: Immunophenotyping Analysis, Navarro-Martín et al, Int J Mol Sci, 2018
- ❖ Multifaktorielle Biomarker: Berücksichtigung
 - immunologische Parameter wie CD8+ T-Zell-Dichte
 - PD-L1 Expression,
 - peripherer immunologischer Status
 - genomische Parameter wie die Mutationslast

Optimales Monitoring

L_AP_IS -Trial: Evaluation of immune-modulatory effects of stereotactic body radiation therapy of pulmonary and hepatic malignancies



- ❖ prospective, multi-institutional, non-randomized trial
- ❖ Patients treated with SBRT for **Lung or Liver Lesions:**
- ❖ **Lung:** n= 100 patients (50 NSCLC and 50 pulmonary metastases)
- ❖ **Liver:** n= 100 patients (Primary or recurrent liver cancer)



Ergebnisse klinischer Studien: NSCLC – SBRT und IT mit ICI PROSPEKTIV

International Journal of *Molecular Sciences*, 2019

Review

Stereotactic Ablative Radiotherapy Combined with Immune Checkpoint Inhibitors Reboots the Immune Response Assisted by Immunotherapy in Metastatic Lung Cancer: A Systematic Review

Rodolfo Chicas-Sett ^{1,*}, Ignacio Morales-Orue ¹, Juan Castilla-Martinez ¹,
Juan Zafra-Martin ¹, Andrea Kannemann ¹, Jesus Blanco ¹, Marta Lloret ^{1,2} and Pedro C Lara ^{3,4}

- 18 Artikel, davon 6 prospektive Studien
- 1.736 Patienten mit metast. Lungentumoren behandelt mit Kombination aus ICI und SBRT
- Mittlere Rate für lokale Kontrolle: 71 %,
- Mittleres Ansprechen distal/abscopal 41 %
- Mittleres PFS: 4,6 Monate
- Mittleres OS: 12,4 Monate
- Toxizitätsraten 20 % ≥ Grad III.

Table 1. Prospective and retrospective trials reporting clinical results of radiotherapy and ICI combination in metastatic NSCLC.

Author	Study Type	N	Cancer Histology	RT Target	RT Dose Gy/Fraction	Treatment Sequencing	IT Agent	IT Dose	Local Control Rate (CR+PR+S) %	Median OS (months)	PFS (months)	Distant/Abscopal Response Rate (CR+PR+S)%	Toxicity ≥ Grade 3 (%)
Formenti et al. 2018 [44]	Phase I-II	39	NSCLC	NR	28.5–30/3–5	Concurrent	Ipi	3 mg/Kg/3w	NR	13	3.8	31% (Abscopal)	38
Theelen et al. 2018 [45]	Phase II	74	NSCLC	NR	24/3	Sequential	Pembro	200 mg q3w	NR	NR	6.4	41%	17
Tang et al. 2017 [46]	Phase I	35 Lung: 14	Various	Lung, liver	50/4	Concurrent Sequential	Ipi	3 mg/Kg/3w	90%	10.2	3.2	42%	34
Welsh et al. 2017 [47]	Phase II	100	Various	Lung, liver	50/4	Concurrent Sequential	Ipi	3 mg/Kg/3w	NR	12	5.0	67%	29%
Luke et al. 2018 [48]	Phase I	79 Lung: 7	Various	Lung, liver, bone, abdomen, pelvis	30 50/3–5	Sequential	Pembro	200 mg q3w	NR	9.6	3.1	26.9% (Abscopal) Systemic: 13%	10
Miyamoto et al. 2018 [49]	Prospective	6	NSCLC	Lung	25–48/3–4	Sequential	Nivo	3 mg/kg q2w	NR	NR	4.6	50%	17
Mohamad et al. 2018 [50]	Retrospective	99 Lung: 5	Various	Extracranial	>> Gy perfx/1–5	Concurrent Sequential	Nivo, Pembro Atezo, Ipi	NR	NR	Not reached	6.5	26%	20
Lesueur et al. 2018 [51]	Retrospective	104	NSCLC	Bone, brain, lung, others	RT3D: 20–30/5–10 SABR: 20–36/1–6	Concurrent (n = 45) Sequential (n = 59)	Nivo	NR	2 y-LC: 64.4%	11.1	2.7	NR	14.4
Foster et al. 2019 [52]	Retrospective	228	NSCLC	Intracranial	18–50/1–5	NR	NR	NR	NR	18.2	NR	NR	NR
Shavardian et al. 2017 [53]	Retrospective	42	NSCLC	Thoracic	NR	Sequential	Pembro	2 mg/kg or 10 mg/kg q3w; 10 mg/kg q2w	NR	11.6	4.4	NR	13
Bang et al. 2017 [54]	Retrospective	133 Lung: 71	NSCLC	Lung, bowel, brain, neck	8–37.5/1–15	Concurrent Sequential	Anti-CTLA-4 Anti-PD-1	NR	NR	NR	NR	NR	9
Hwang et al. 2017 [55]	Retrospective	164	NSCLC SCLC	Lung	8–60/ 1–30	Concurrent Sequential	Anti-PD-1 Anti-PD-L1	NR	NR	12.1	NR	NR	13.7
Hubbell et al. 2018 [56]	Retrospective	50	NSCLC	Intracranial	20–37.5/10–15 SRS: 10 22/1	Concurrent Sequential	Nivo; Pembro; Atezo	NR	NR	NR	NR	NR	9
Martin et al. 2018 [57]	Retrospective	115	Various	Intracranial	25 30/5 SRS: 18 20/1	NR	Ipi; Nivo; Pembro	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Colaco et al. 2016 [58]	Retrospective	180; Lung: 71	Various	Intracranial	15 24/1	Sequential	Anti CTLA-4; Anti-PD-1	NR	NR	9.3	NR	NR	NR
Chen et al. 2017 [59]	Retrospective	260; Lung 157	Various	Intracranial	15 25/ 1–5	Concurrent (n = 28) Sequential (n = 51)	Anti-CTLA-4 Anti-PD-1	NR	Concurrent: 1y-LC: 88% Sequential: 1y-LC: 79%	Concurrent 24.7 Sequential14.5	2.3	NR	16
Desideri et al. 2018 [60]	Retrospective	20 Lung: 17	Various	Intracranial	20–30/ 5–10 SRS: 18 40/ 1–5	Concurrent	Nivo	NR	NR	12.5	7.0	50%	5.8
Verma et al. 2018 [61]	Retrospective	60 Lung: 41	Various	Extracranial	45/2x/day 54/15 SABR: 50–60/4	Concurrent	Ipi, Pembro	Ipi: 3 mg/kg q3w Pembro: 100 mg q3w	NR	NR	NR	NR	25
18 Studies		1736 patients				Overall Weighted Mean			70.7%	12.4 months	4.6 months	41.3%	20.0%

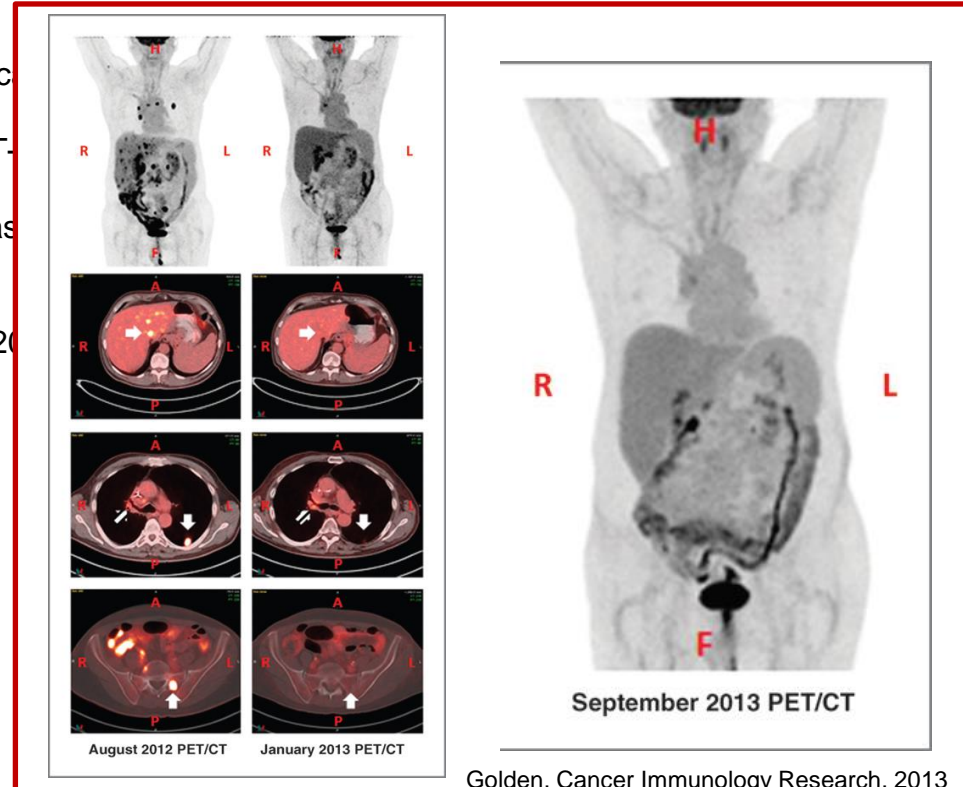
NSCLC = Non-Small-Cell Lung Cancer; RT = radiation therapy; SABR = stereotactic ablative radiotherapy; SRS = stereotactic radiosurgery; LC = local control; OS = overall survival; PFS = progression free survival; IT = immunotherapy; Pembro = pembrolizumab; Nivo = nivolumab; Atezo = atezolizumab; Ipi = ipilimumab; CTLA-4 = cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4; PD-1 = programmed cell death protein-1; PD-L1 = programmed death-ligand.

Ergebnisse klinischer Studien: NSCLC – SBRT und IT mit ICI PROSPEKTIV - Wirksamkeit

Radiotherapy induces responses of lung cancer to CTLA-4 blockade

Formenti et al, Nat. Med. 2018

- ❖ Anti-CTLA-4 antibodies had failed to demonstrate significant benefit
- ❖ RT and CTLA-4 blockade induced systemic anti-tumor T cell responses
- ❖ To prospectively evaluate radiation therapy to one metastasis plus ipilimumab, 39 patients were enrolled between June 2014 and April 2015
- ❖ Objective responses were observed in 18% of enrolled patients
- ❖ Median FU 43 months
- ❖ **Median OS:** 7.4 months completed treatment vs not: 13.0 vs 3.0 months ($p < 0.001$)
Disease control vs not: 20.4 vs 3.5 months ($p < 0.001$)
- ❖ **Median PFS:** 3.81 months
Disease control vs not: 7.1 vs 3.0 months ($p < 0.001$)



Ergebnisse klinischer Studien: NSCLC – SBRT und IT mit ICI

PROSPEKTIV

Ipilimumab with stereotactic ablative radiation therapy: Phase I results and immunologic correlates from peripheral T-cells

Tang et al, Clin Cancer Res. 2017

SABR was given to 5 treatment groups:

- concurrent 50 Gy (in 4 fractions) to liver;
 - sequential 50 Gy (in 4 fractions) to liver;
 - concurrent 50 Gy (in 4 fractions) to lung;
 - sequential 50 Gy (in 4 fractions) to lung;
 - and sequential 60 Gy (in 10 fractions) to lung or liver.
-
- Maximum tolerated dose was determined
 - Immune marker expression was assessed by flow cytometry

Ergebnisse klinischer Studien: NSCLC – SBRT und IT mit ICI

PROSPEKTIV

Ipilimumab with stereotactic ablative radiation therapy: Phase I results and immunologic correlates from peripheral T-cells

Tang et al, Clin Cancer Res. 2017

RESULTS:

- ❖ 35 patients who initiated ipilimumab,
- ❖ 2 experienced dose-limiting toxicity and 12 (34%) grade 3 toxicity.
- ❖ Response outside the radiation field was assessable in 31 patients.
- ❖ PR: 3 patients (10%) , clinical benefit: 7 (23%) PR or SD (lasting ≥ 6 months).
- ❖ Clinical benefit was associated with increases in peripheral CD8+ T-cells; CD8+/CD4+ T-cell ratio; and proportion of CD8+ T-cells expressing 4-1BB and PD1.
- ❖ Live (vs. lung) irradiation produced greater T-cell activation

Ergebnisse klinischer Studien: NSCLC – SBRT und IT mit ICI

PROSPEKTIV

Phase 2 5-Arm Trial of Ipilimumab Plus Lung or Liver Stereotactic Radiation for Patients with Advanced Malignancies

J.W. Welsh, ASTRO 2017

RESULTS:

- ❖ 100 patients (20 in each treatment group).
- ❖ No grade 4-5 toxicity
- ❖ 27 grade 3 toxicities were related to ipilimumab.
- ❖ Two grade 3 toxicities were attributed to combined ipilimumab plus SABR: liver enzyme increase(1%) and pneumonitis (1%).
- ❖ Lung: concurrent: 45% SD, 10% PR, 0CR
sequential: 50% SD, 0% PR, 0CR
- ❖ Lesions from NSCLC had the highest rate of clinical benefit (SD + PR) at 67%.
- ❖ Median PFS time: 5 months
- ❖ Median OS time: 12 months

Ergebnisse klinischer Studien: NSCLC – SBRT und IT mit ICI

PROSPEKTIV

Phase 2 5-Arm Trial of Ipilimumab Plus Lung or Liver Stereotactic Radiation for Patients with Advanced Malignancies

J.W. Welsh, ASTRO 2017

RESULTS:

- ❖
- ❖
- ❖
- ❖
- ❖
- ❖
- ❖
- ❖

Conclusion:

Combinations of ipilimumab and SABR have acceptable toxicity profiles and sequential treatment may provide significant clinical benefits in term of response and survival, warranting further evaluation

Ergebnisse klinischer Studien: NSCLC – SBRT und IT mit ICI PROSPEKTIV - Wirksamkeit

Nivolumab and stereotactic radiation therapy for the treatment of patients with Stage IV non-small-cell lung cancer.

Miyamoto et al, [Jpn J Clin Oncol](#). 2019

Table 1. Treatment details and outcomes for study cohort

Patients	Age/sex	Smoking history	Histology	Activating mutation	IHC 22C3	TPS	Treatment line	Measurable lesions ^a	SRT			Tumor response [*]	PFS (months)
									Location	Dose/fraction	GTV (ml)		
1	45/F	Never	Ad	EGFR exon 20 ins	20	3	Pleural nodules	Central lung	33 Gy/3 fr	34.4	Stable disease	3.9	
2	55/M	Former	Ad	None	60	2	Adrenal grand	Lymph node	30 Gy/3 fr	7.8	Complete response	8.4 [*]	
3	55/F	Never	Ad	KRAS G12C	75	2	Mediastinal lymph nodes	Peripheral lung	38 Gy/4 fr	17.3	Partial response	5.7	
4	61/M	Former	Ad	EGFR L858R	0	3	No	Peripheral lung	48 Gy/4 fr	38.5	Not evaluable	3.4	
5	73/M	Current	Ad	MET amp	80	2	Axillary lymph nodes	Central lung	30 Gy/3 fr	175.4	Partial response	5.3	
6	72/M	Current	NOS	FGFR1 amp	80	2	No	Central lung	25.5 Gy/3 fr	38.5	Progressive disease	1.8	

Abbreviations: ad, adenocarcinoma; NOS, not otherwise specified; amp, amplification; IHC, immunohistochemistry; TPS, tumor proportion score; GTV, gross tumor volume; PFS, progression-free survival.

^{*}Tumors continued to response to nivolumab.

^{*}Outside the irradiated area.

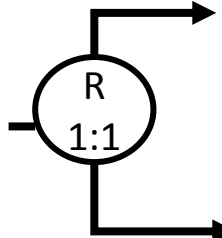
Ergebnisse klinischer Studien: NSCLC – SBRT und IT mit ICI PROSPEKTIV - Wirksamkeit

Effect of Pembrolizumab After Stereotactic Body Radiotherapy vs Pembrolizumab Alone on Tumor Response in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Results of the PEMBRO-RT Phase 2 Randomized Clinical Trial.

Thelen et al. JAMA Oncol. 2019

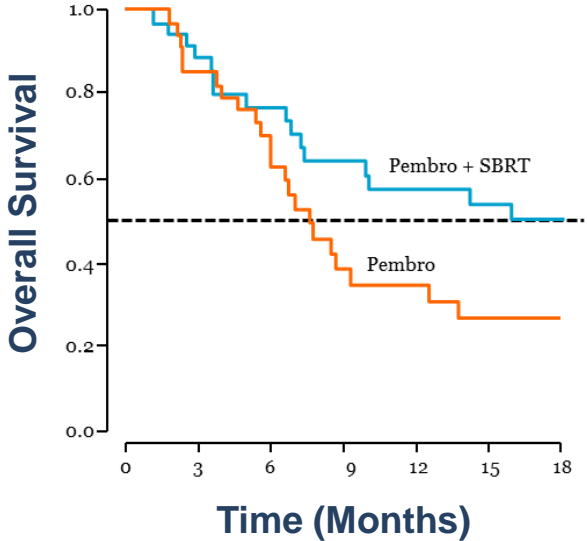
Key patient inclusion criteria

- Advanced NSCLC
- >2L therapy
- Any PD-L1 status (n=74)



SBRT to a single tumour site 3x8 Gy prior to Pembrolizumab 200 mg q3w (n=36)

Pembrolizumab 200 mg q3w (n=40)



Ergebnisse klinischer Studien: NSCLC – SBRT und IT mit ICI PROSPEKTIV - Wirksamkeit

Effect of Pembrolizumab After Stereotactic Body Radiotherapy vs Pembrolizumab Alone on Tumor Response in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Results of the PEMBRO-RT Phase 2 Randomized Clinical Trial.

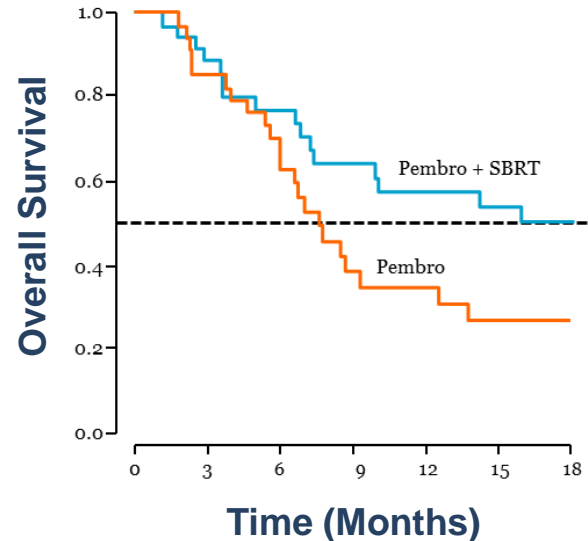
Thelen et al. JAMA Oncol. 2019

Results

doubled response rate @ 12 weeks,
18% vs 36% P = .07

tripled median PFS
1.9 vs 6.6 months hazard ratio, 0.71; P = .19

doubled median OS
7.6 vs 15.9 hazard ratio, 0.66; P = .16

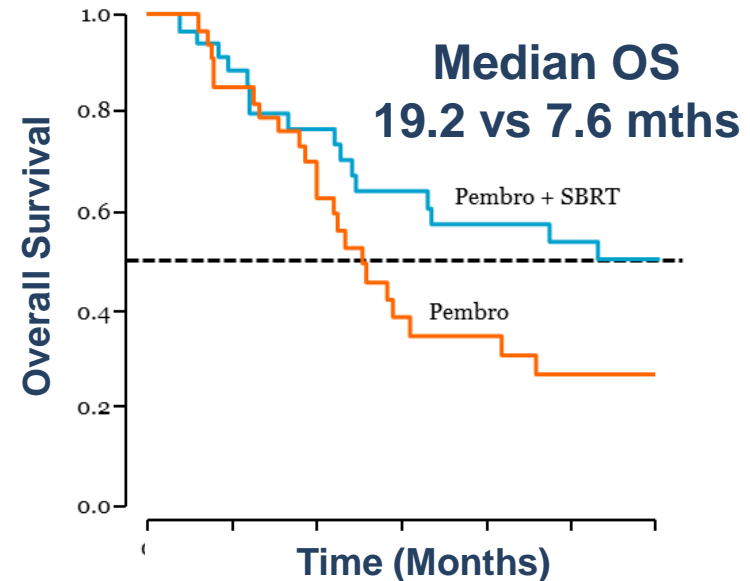


Ergebnisse klinischer Studien: NSCLC – SBRT und IT mit ICI PROSPEKTIV - Wirksamkeit

Effect of Pembrolizumab After Stereotactic Body Radiotherapy vs Pembrolizumab Alone on Tumor Response in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Results of the PEMBRO-RT Phase 2 Randomized Clinical Trial.

Thelen et al. JAMA Oncol. 2019

	Pembrolizumab + SBRT (n=36)	Pembrolizumab (n=36)
Best overall response, n (%)		
Complete response	3 (12)	1 (3)
Partial response	14 (39)	7 (19)
Stable disease	9 (25)	9 (25)
Progressive disease	10 (28)	19 (53)
ORR at 12 weeks, n (%)		
Overall*	13 (39)	7 (21)
PD-L1 0%	4 (22)	1 (5)
PD-L1 1–49%	3 (38)	3 (38)
PD-L1 ≥50%	6 (60)	3 (75)
DCR at 12 weeks	23 (64)	15 (42)



Ergebnisse klinischer Studien: NSCLC – SBRT und IT mit ICI PROSPEKTIV - Wirksamkeit

Safety and Clinical Activity of Pembrolizumab and Multisite Stereotactic Body Radiotherapy in Patients With Advanced Solid Tumors

Luke et al, JCO 2018

- ❖ 73 Pat. mit multipler SBRT +Pembro
- ❖ 52 bezüglich abskopalen Effektes auswertbar
- ❖ bei 26,9 % mindestens 30%ige Größenreduktion einer nicht bestrahlten Läsion

- ❖ akzeptable Toxizität
- ❖ Medianes OS 9,6 Monate
- ❖ Medianes PFS 3,1 Monate.

- ❖ Die Expression von Interferon- γ -assoziierten Genen aus post-SBRT-Tumorbiopsien korrelierte signifikant mit der Therapieantwort der nicht-bestrahlten Metastasen

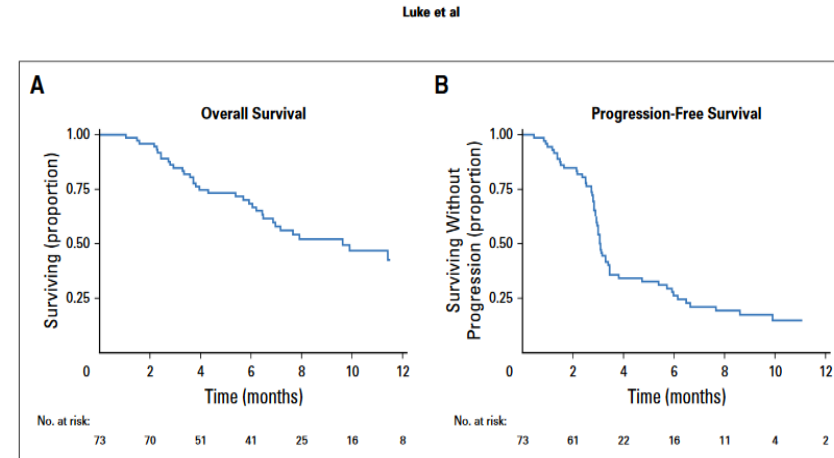


Fig 3. Kaplan-Meier curves of (A) overall and (B) progression-free survival.

Ergebnisse klinischer Studien: NSCLC – RT und IT mit ICI

RadImmun-NSCLC-Studie, (DRKS00013531), monozentrisch, prospektiv, offen
(Kooperation Innere Medizin & Strahlenheilkunde)

Ziel:

Untersuchung **der klinische Wirksamkeit** und **Sicherheit** der **Kombination von IT und RT** – bei metastasiertem NSCLC.

Einschlusskriterien:

- Metastasiertes NSCLC
- PD, MR oder PR unter Immuntherapie
- Mind. 3 separate und radiologisch messbare Metastasen (n. RECIST)
- Indikation zur palliativen Strahlentherapie (STX oder konv.)

Hauptausschlusskriterien:

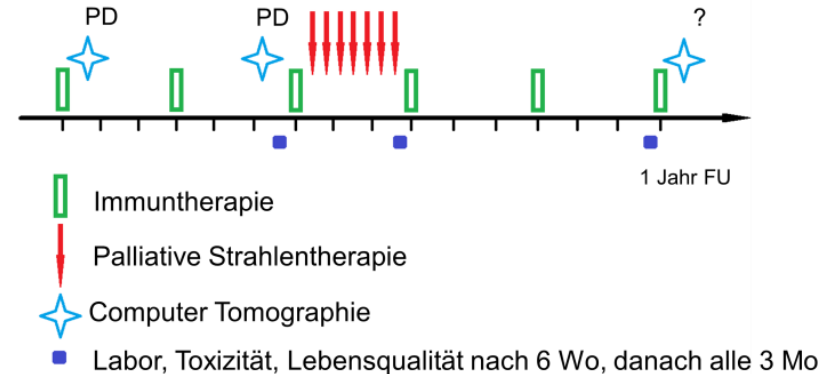
- Behandlungsbedürftige ZNS Metastasen
- Bekannte EGFR/ALK Mutation

Primäre Endpunkte:

- Gesamtansprechrate (ORR) nach RECIST 1.1 and irRC
- Auftreten von abskopalen Effekte (non-Index Läsionen)

Sekundäre Endpunkte:

- Progressionsfreies Überleben
- Toxizität (standardisiert)
- Gesamtüberleben
- Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)



Ergebnisse klinischer Studien: NSCLC – SBRT und IT

Toxizität

- ❖ ICI haben eine von Chemotherapie abweichende Nebenwirkungsrate und Art der Nebenwirkungen zeitlich nicht mit der Gabe der ICI verbunden, können auch Monate nach ICI-Applikation auftreten
- ❖ Die unmittelbare Therapie der Nebenwirkungen der ICI mit Kortikosteroiden ist wichtig, da diese ansonsten lebensbedrohlich werden können.
ESMO Empfehlungen:
Haanen, J., et al., Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol, 2017.
- ❖ Wenige prospektive und retrospektive Daten zeigen **keine Hinweise**, dass durch eine simultane Applikation von ICI zu einer SBRT beim NSCLC verstärkte Nebenwirkungen auftreten

Hubbeling et al. (2018)

Kroeze et al. (2017): SBRT + Ipilimumab ist sicher

Belgioia et al. (2019): SBRT + Ipilimumab, leicht erhöhtes Pneumonitisrisiko

Amin et al. (2018): SBRT + Nivolumab: keine erhöhte Tox zu SBRT alleine, neue \geq G3 Tox: 9.5%

Perspektiven / aktuelle und zukünftige Studien

Table 1 Active clinical trials involving SBRT and immunotherapy in metastatic lung cancer

NCT number	Title (study drug if not in title)	Recruitment	Study endpoint	Phase	Enrollment						
NCT02831933	Trial of Stereotactic Body Radiation and Gene Therapy Before Nivolumab for Metastatic Non-Small Cell Lung Carcinoma (ENSIGN)	Methodist Hospital, Houston, TX; recruiting 29	Response rate, PFS, OS	2	Open						
NCT02239900	Ipilimumab and Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) in Advanced Solid Tumors	MD Anderson, Houston, TX; recruiting 120	Safety, irRC response rate	1-2	Active, closed to enrollment						
NCT02444741	Pembrolizumab and Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)	MD Anderson, Houston, TX; recruiting 104	Safety, irRC response rate, PFS	1-2	Open	NCT03224871	A Pilot Study of Interlesional IL-2 and RT in Patients With NSCLC (nivolumab/pembrolizumab)	University of California, Davis; recruiting 30	Safety, DFS	1	Open
NCT02839265	FLT3 Ligand Immunotherapy and Stereotactic Radiotherapy for Advanced Non-small Cell Lung Cancer (FLT3)	Albert Einstein, NYC, NY; recruiting 29	4-month PFS	2	Open	NCT03158883	Avelumab and Stereotactic Ablative Radiotherapy in Non-responding and Progressing NSCLC Patients	University of California, Davis; recruiting 26	Response rate, PFS, OS, irRC	1	Open
NCT03168464	Radiation and Immune Checkpoints Blockade in Metastatic NSCLC (nivolumab/ipilimumab)	Cornell, NYC, NY; recruiting 45	Response rate, PFS, OS	1-2		NCT03176173	Radical-Dose Image Guided Radiation Therapy in Treating Patients With Metastatic Non-small Cell Lung Cancer Undergoing Immunotherapy (nivolumab, pembrolizumab, or atezolizumab)	Stanford University, CA; recruiting 85	PFS, OS, ctDNA changes	2	Open
NCT03275597	Phase Ib Study of Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) in Oligometastatic Non-small Lung Cancer (NSCLC) With Dual Immune Checkpoint Inhibition (durvalumab/tremelimumab)	University of Wisconsin, Madison; recruiting 21	Safety, PFS, OS	1	Open	NCT03050060	Image Guided Hypofractionated Radiation Therapy, Nelfinavir Mesylate, Pembrolizumab, Nivolumab and Atezolizumab in Treating Patients With Advanced Melanoma, Lung, or Kidney Cancer	University of Washington, Seattle; recruiting 120	Response rate, PFS, OS	2	Open
NCT03223155	Evaluate Concurrent Or Sequential Ipilimumab, Nivolumab, and Stereotactic Body Radiotherapy in Patients With Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer	University of Chicago, IL; recruiting 80	Safety, response rate	1	Open	NCT02623595	A Study of SBRT in Combination With rhGM-CSF for Stage IV NSCLC Patients Who Failed in Second-line Chemotherapy	Wuhan University, China; recruiting 60	Abscopal effect rate, OS, PFS	2	Open
NCT03313804	Priming Immunotherapy in Advanced Disease With Radiation (any checkpoint inhibitor)	University of Kentucky, Lexington; recruiting 57	6-month PFS	2	Open	NCT03509584	Phase I Multicenter Trial Combining Nivolumab, Ipilimumab and Hypo-fractionated Radiotherapy for Pretreated Advanced Stage Non-small Cell Lung Cancer Patients	France; recruiting 24	Safety	1	Not yet open
NCT03035890	Hypofractionated Radiation Therapy to Improve Immunotherapy Response in Non-Small Cell Lung Cancer (nivolumab, pembrolizumab, or atezolizumab)	West Virginia University; recruiting 33	Response rate, OS, PFS, QoL	1							

DFS, disease free survival; irRC, immune related response criteria; PFS, progression free survival; OS, overall survival; QoL, quality of life; ctDNA, circulating tumor DNA.

Perspektiven / aktuelle und zukünftige Studien

Table 2 Active clinical trials involving SBRT and immunotherapy in non-metastatic lung cancer

NCT number	Title (study drug if not in title)	Recruitment	Study endpoint	Phase	Enrollment
NCT03574220	Pembrolizumab After Lung SBRT for Medically Inoperable Early Stage Non-small Cell Lung Cancer	Cleveland Clinic, Ohio; recruiting 15	Safety, DMFS, DFS, OS, LC	1	Not yet open
NCT03383302	SBRT With Immunotherapy in Early Stage Non-small Cell Lung Cancer: Tolerability and Lung Effects (STILE) (nivolumab)	United Kingdom; recruiting 31	Lung toxicity, DFS, OS, QoL	1–2	Not yet open
NCT03446547	Ablative STereotactic RadiOtherapy wIth Durvalumab (durvalumab) (ASTEROID)	Sweden; recruiting 216	PFS, OS, LC, QoL	2	Open
NCT03050554	Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) Combined With Avelumab (Anti-PD-L1) for Management of Early Stage Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)	University of California, San Diego; recruiting 56	Safety, PFS, LRC, OS	1–2	Open
NCT03110978	Clinical Trials Comparing Immunotherapy Plus Stereotactic Ablative Radiotherapy (I-SABR) Versus SABR Alone for Stage I, Selected Stage IIa or Isolated Lung Parenchymal Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer: I-SABR (nivolumab)	MD Anderson, Houston, TX; recruiting 140	EFS, OS, toxicity	2	Open

DMFS, distant metastasis free survival; DFS, disease free survival; EFS, event free survival; PFS, progression free survival; OS, overall survival; LC, local control; LRC, locoregional control; QoL, quality of life.

Herzlichen Dank

für Ihre Aufmerksamkeit!



Ergebnisse prospektiver klinischer Studien: NSCLC – RT und IT mit ICI

Wichtige Studien zur Untersuchung von ICI mit RT beim NSCLC:

- **PACIFIC Trial**, Antonia et al., N Engl J Med 2017
- Sekundäranalyse **der Phase-I-KEYNOTE-001-** Studie: Shaverdian et al., Lancet Oncol. 2017
- **DETERRED-Studie** (Phase II; Lin et al. ASCO 2019)
- **NICOLAS-Studie** (Phase II, Peters et al., Lung Cancer 2019)
- **Prospective phase I multi-institutional trial of PD-1 blockade with pembrolizumab during concurrent chemoradiation for locally advanced, unresectable non-small cell lung cancer.** (Jabbour et al. ASCO 2019)
- **Phase II trial of concurrent chemoradiation with consolidation pembrolizumab in patients with unresectable stage III non-small cell lung cancer: Hoosier Cancer Research Network LUN 14-179** (Durm et al. ASCO 2018)