

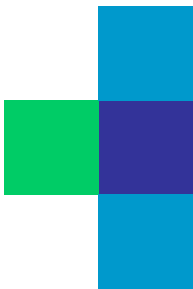
Refresherkurs: **Immuntherapie**

Klinische Erfahrungen

Markus Hecht

Strahlenklinik Erlangen

**Universitätsklinikum
Erlangen**



Wirkmechanismus Checkpointinhibitoren

Prof. Eggermont (Institut Gustave Roussy)

„Inhibit the Inhibitor“

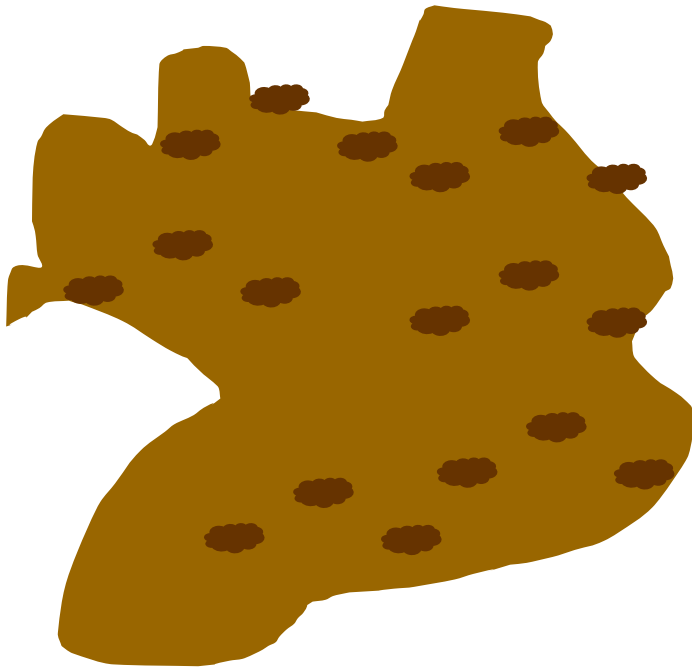
PD-1 Inhibitoren:

„Drug of the year 2014/2015/2016/2017/...“

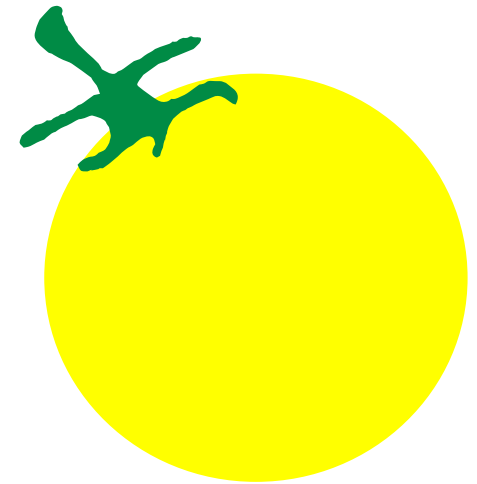


Wirkmechanismus Checkpointinhibitoren: Primingphase

Tumor

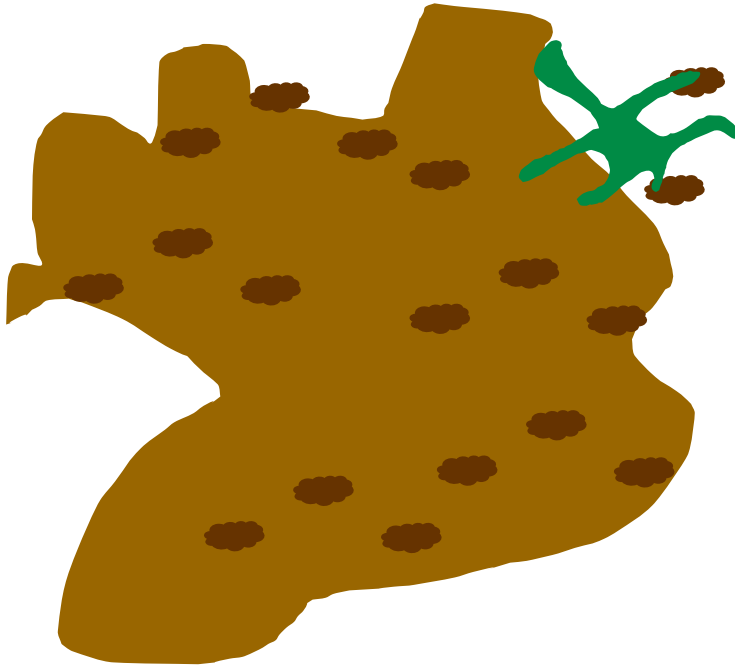


Lymphknoten

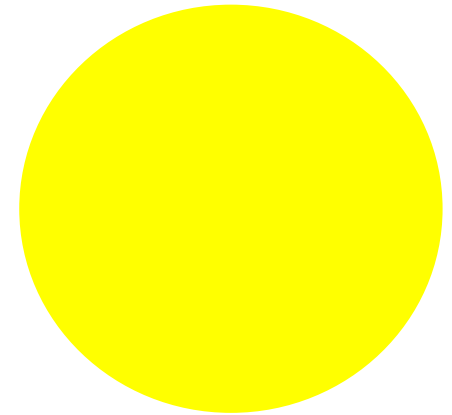


Wirkmechanismus Checkpointinhibitoren: Primingphase

Tumor

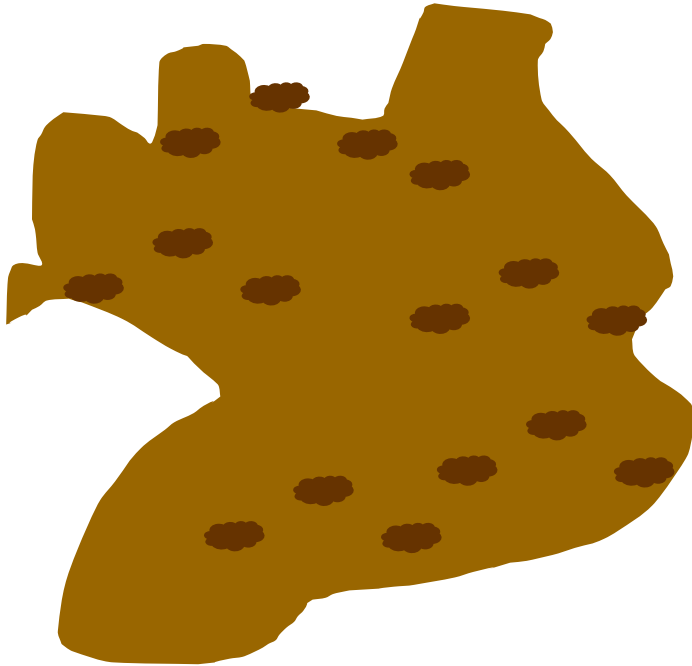


Lymphknoten

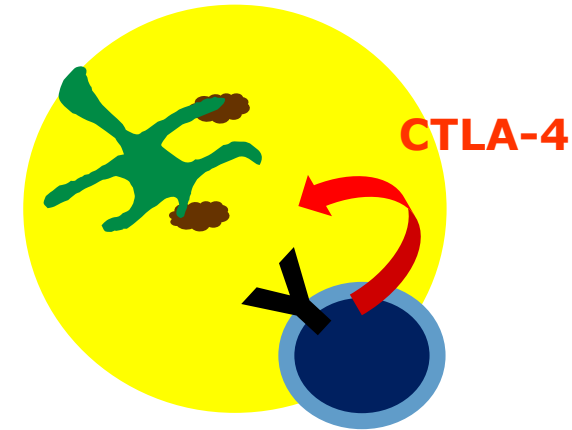


Wirkmechanismus Checkpointinhibitoren: Primingphase

Tumor

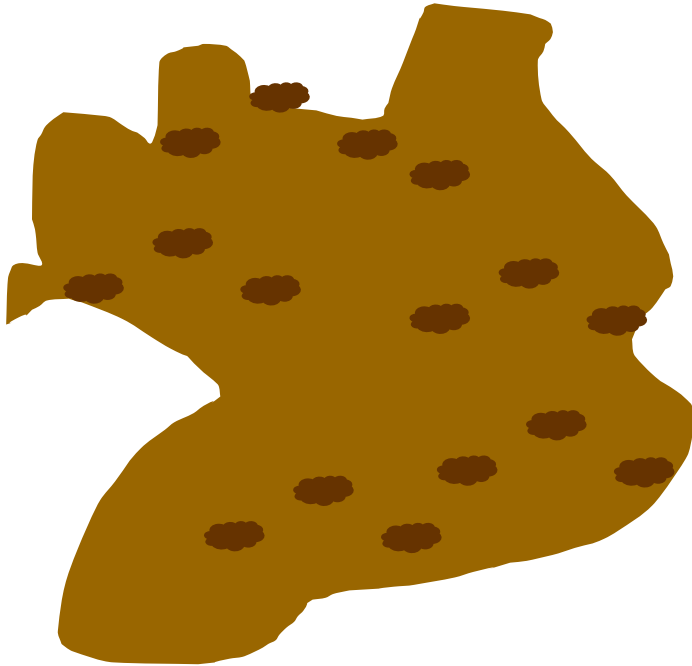


Lymphknoten



Wirkmechanismus Checkpointinhibitoren: Primingphase

Tumor

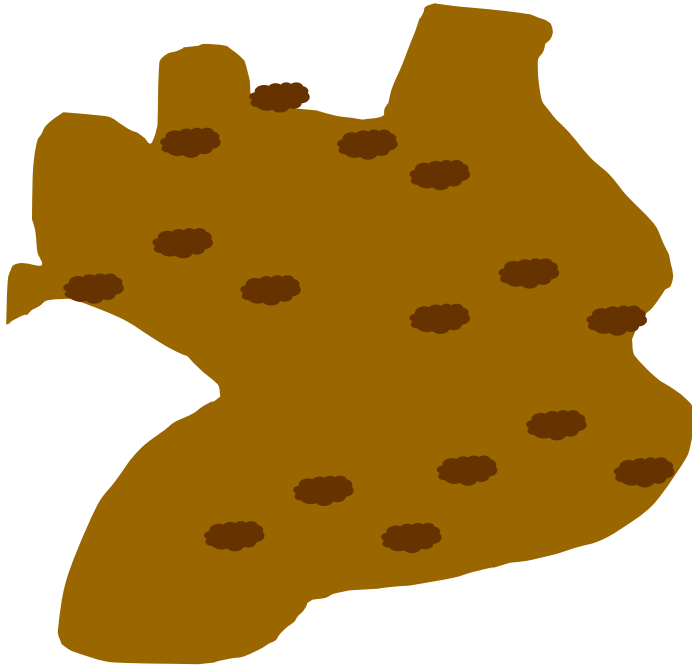


Lymphknoten



Wirkmechanismus Checkpointinhibitoren: Effektorphase

Tumor

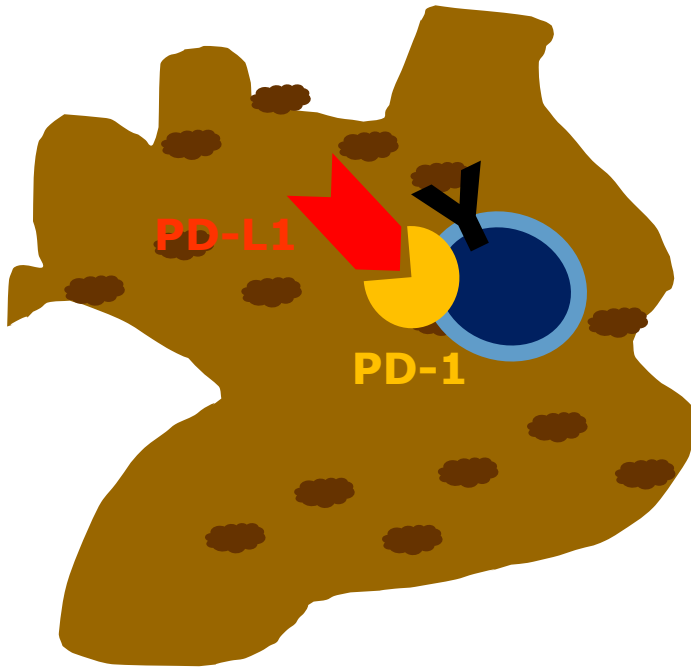


Lymphknoten

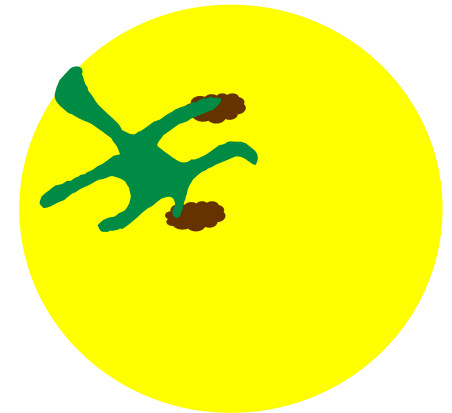


Wirkmechanismus Checkpointinhibitoren: Effektorphase

Tumor

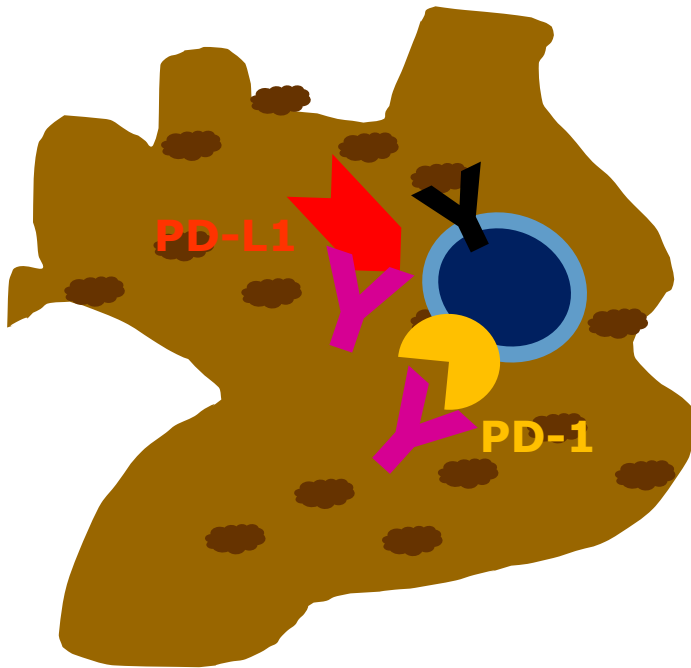


Lymphknoten

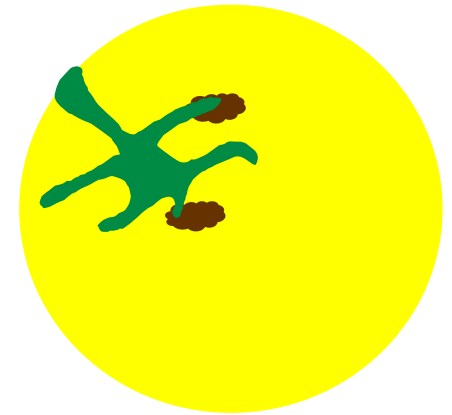


Wirkmechanismus Checkpointinhibitoren: Effektorphase

Tumor



Lymphknoten



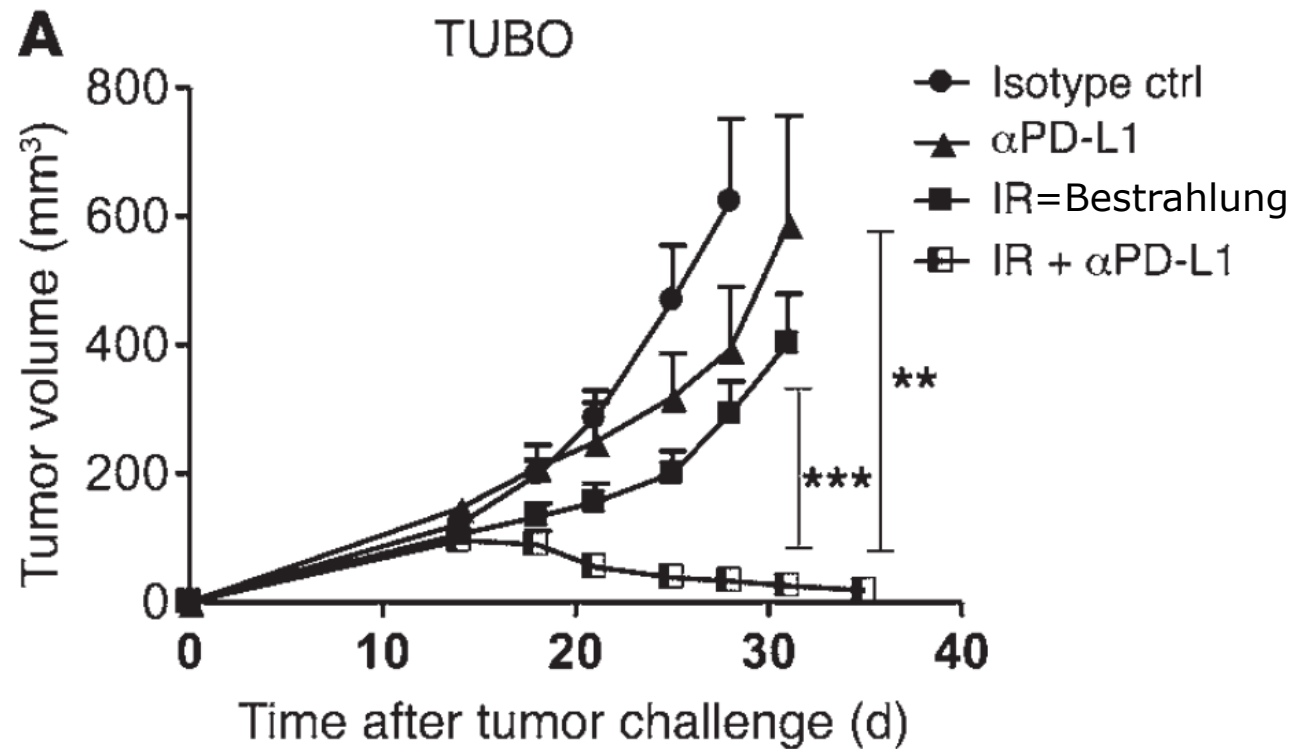
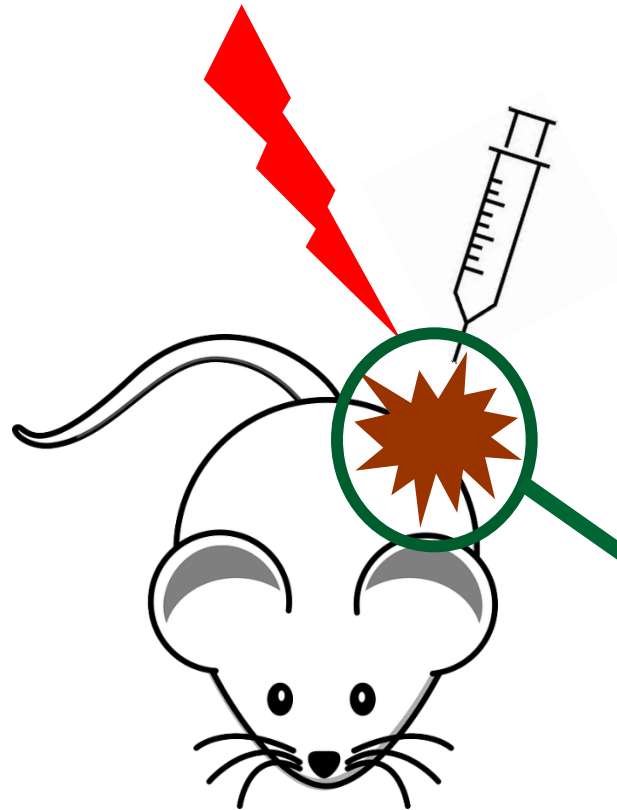
Zugelassene Checkpointinhibitoren

- **PD-1/PD-L1 Inhibitoren (FDA Approval):**
 - **Pembrolizumab** (MSD): Melanom, NSCLC
 - **Nivolumab** (BMS): Melanom, NSCLC, RCC, Hodgkin Lymphom, *beantragt* → *HNSCC*
 - **Avelumab** (Merck Serono):
beantragt → *Merkelzellkarzinom*
 - **Durvalumab** (AstraZeneca):
beantragt → *Urothelkarzinom*
 - **Atezolizumab** (Roche):
beantragt → *Urothelkarzinom*



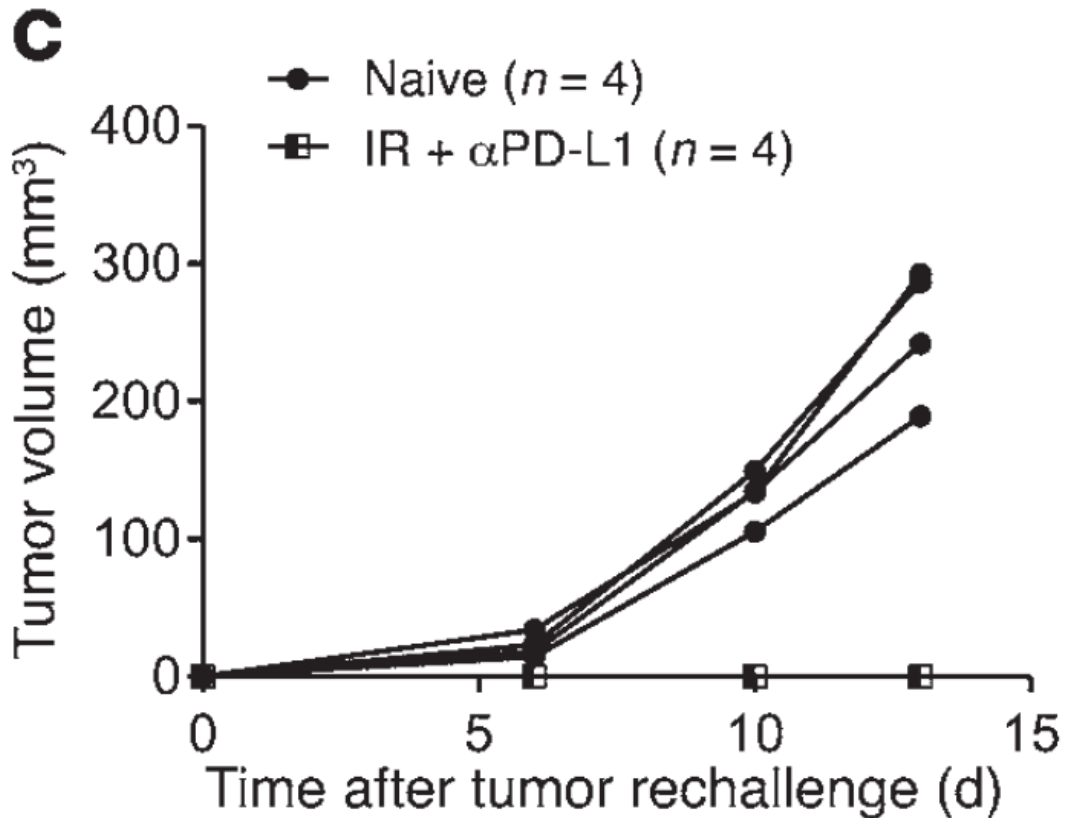
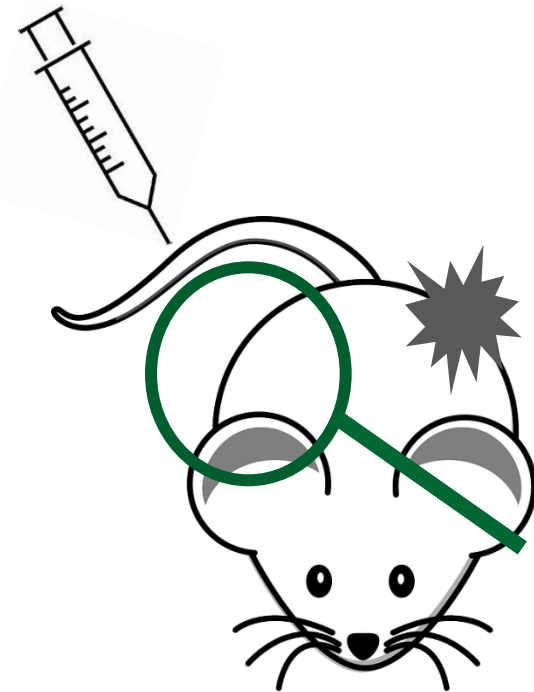
PD-1 Inhibitoren und RT: Lokale Wirkung

Bestrahlter Tumor



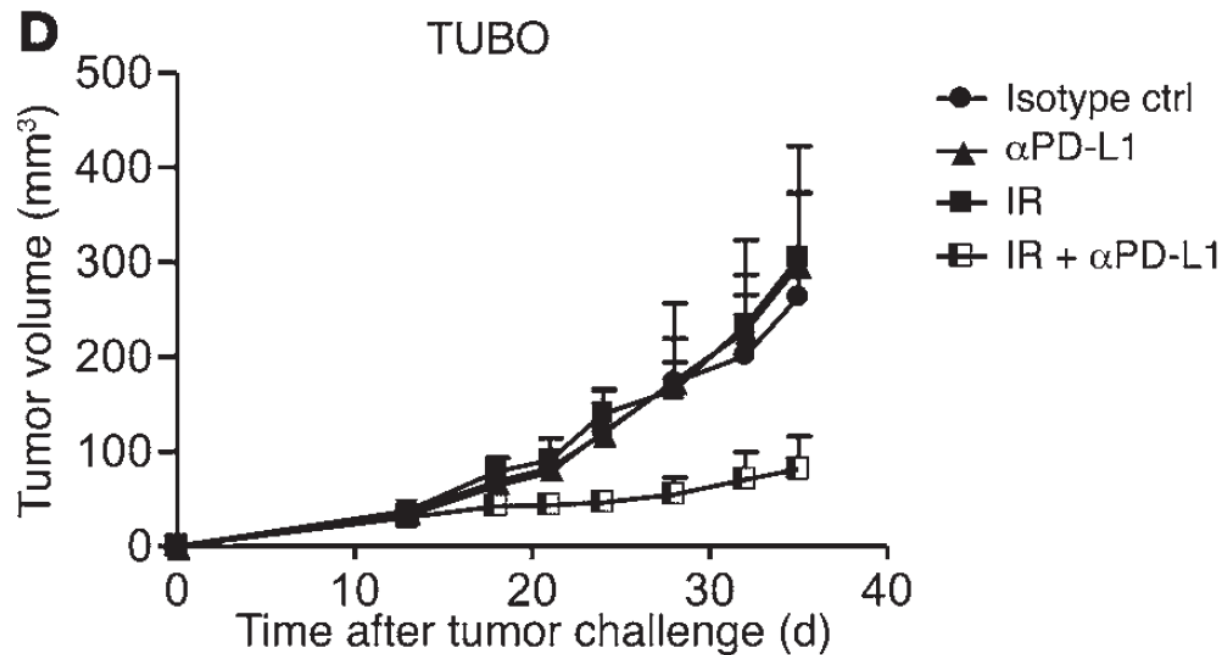
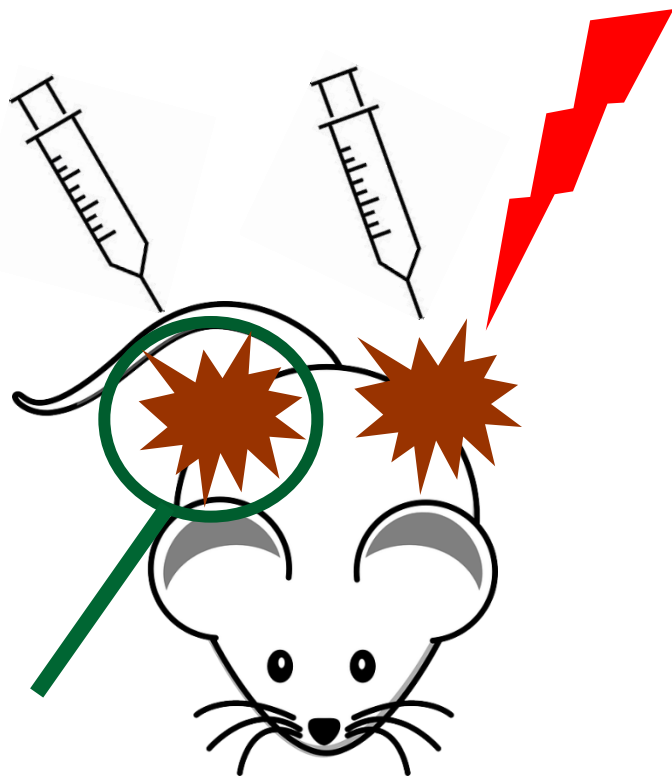
PD-1 Inhibitoren und RT: Immunität

Neuer Tumor nach Bestrahlung

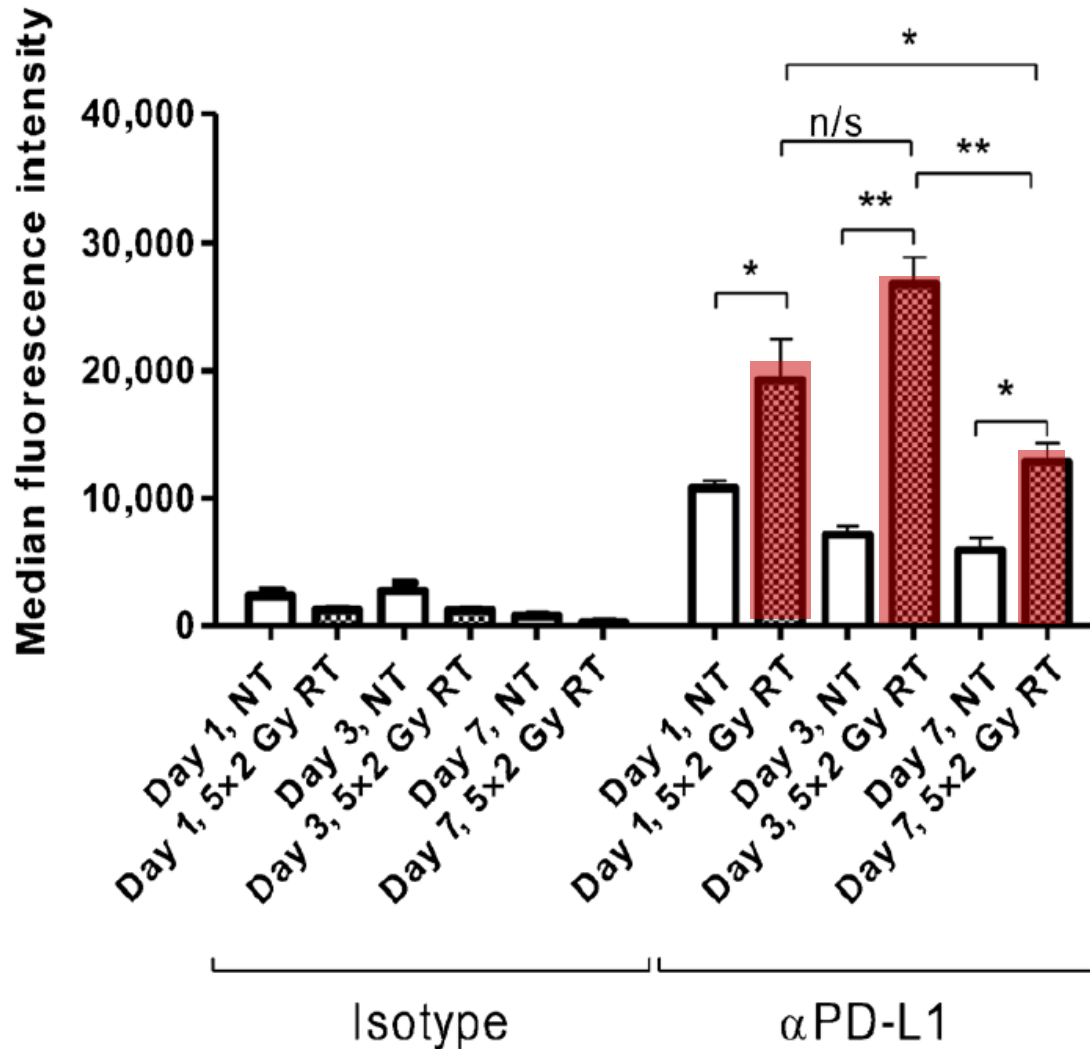


PD-1 Inhibitoren und RT: Systemische Wirkung

NICHT-bestrahlter Tumor



PD-1 Inhibitoren und RT: Zeitverlauf

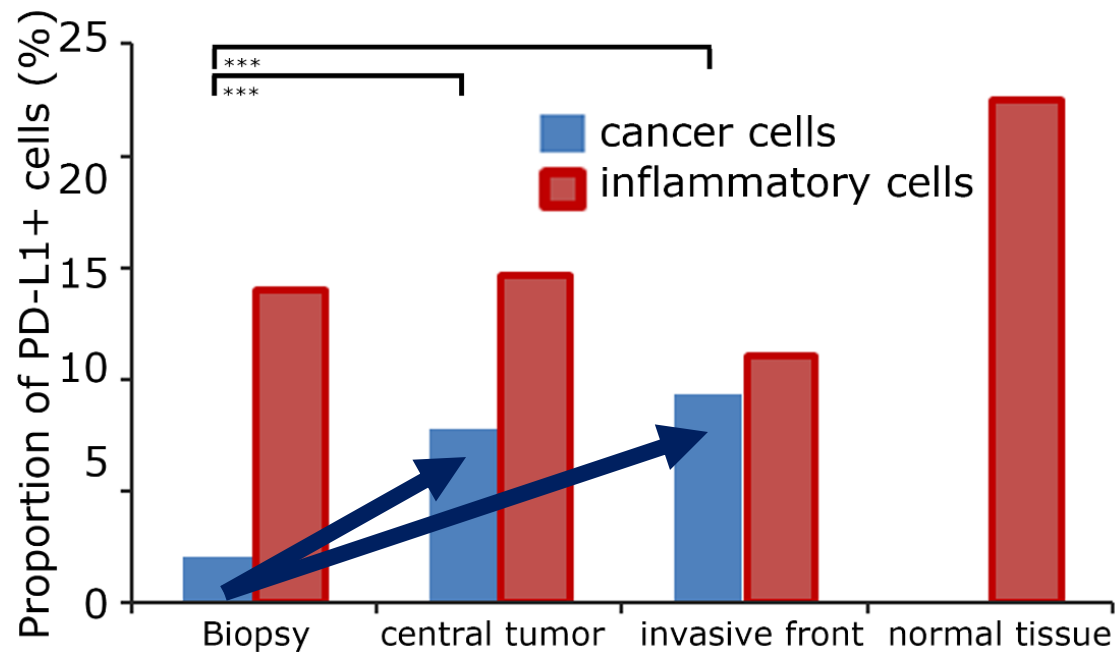


Höchste Expression von **PD-1 Ligand** auf Tumorzelle (PD-L1):

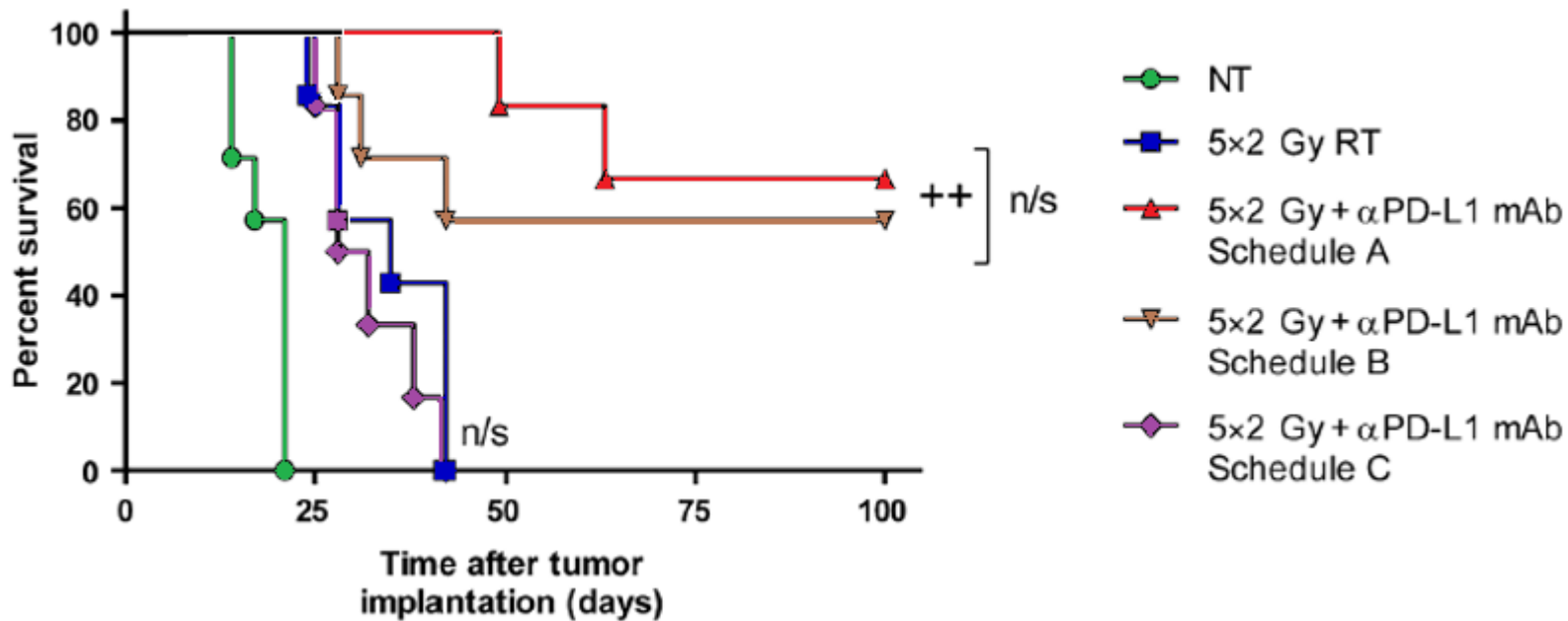
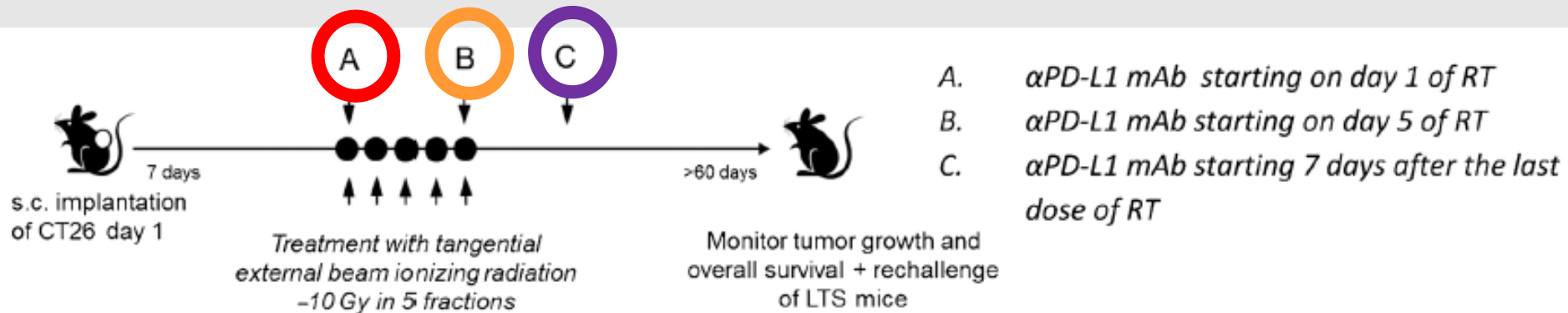
3 Tage nach fraktionierter RT

PD-1 Inhibitoren und RT: Zeitverlauf

- Retrospektive Auswertung PD-L1 bei neo. RCT von Rektumkarzinomen
- 199 Pat. (103 prätherapeutische Biopsien, 159 posttherapeutische Resektate)



PD-1 Inhibitoren und RT: Zeitverlauf



PD-1 Inhibitoren und RT: Dosis / Fraktionierung

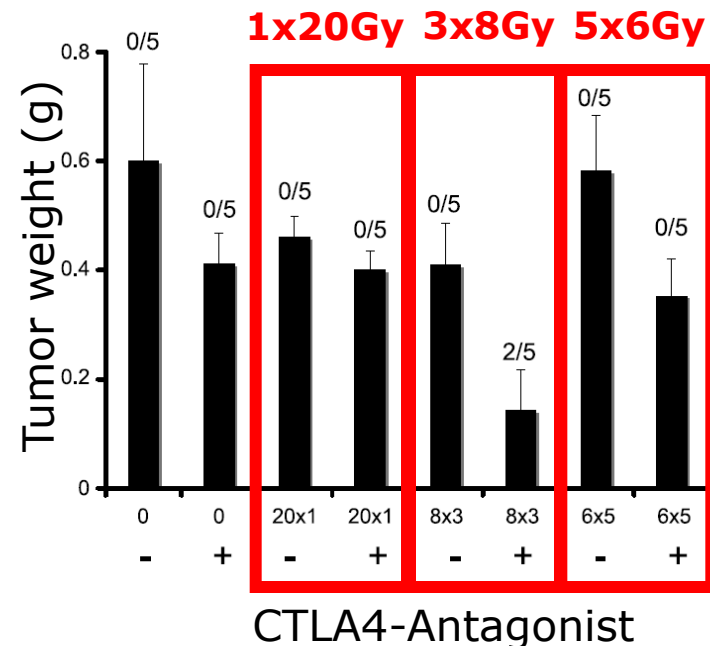
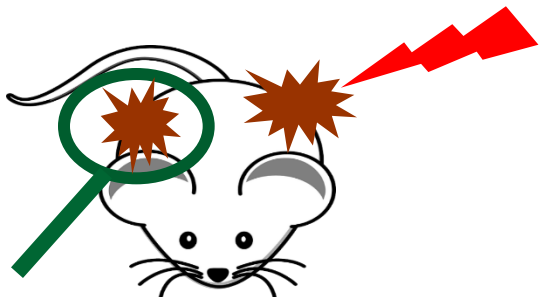
■ Präklinisch verschiedene wirksame Schemata zur RT + PD-1 Inhibitor:

- Deng et al: 1x12Gy
- Dovedi et al: 5x2Gy

→ wohl wegen des geringeren Aufwandes häufiger Einzeit-RT

■ Möglicherweise fraktionierte Bestrahlung effektiver:

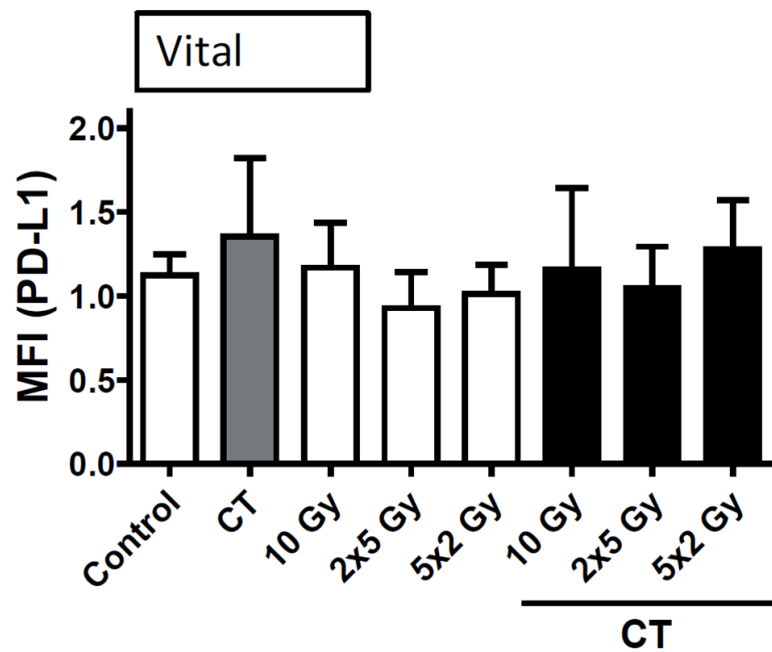
(Daten zu CTLA4-Antagonisten)



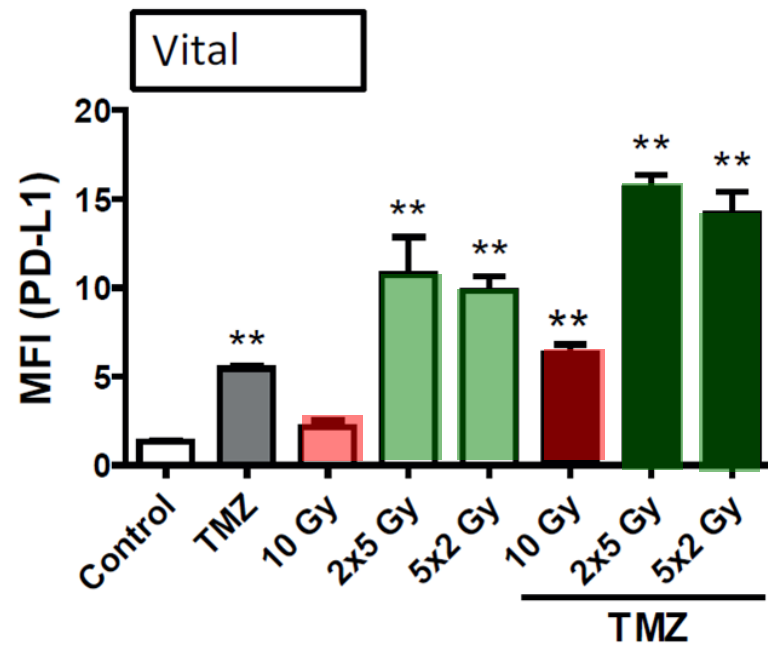
PD-1 Inhibitoren und RT: Dosis / Fraktionierung

- Flusszytometrisch Messung PD-L1 Oberflächenexpression nach Strahlentherapie

CT26 kolorektales Karzinom (48h)



GL261-luc2 Glioblastom (48h)



PD-1 Inhibitoren und RT: klinische Daten

- 7 Pat. mit HNSCC unter Pembrolizumab progredient
- Strahlentherapie und Fortführung Pembrolizumab

Patient	Number of Irradiated Sites	Location of Irradiated Sites	RT Fractionation	Response at Irradiated Site	Response at Distant Sites
1	1 st Course: 2 2 nd Course: 1	<ul style="list-style-type: none"> • 1st Course: L CW & LLL • 2nd Course: LUL 	1 st Course: 3.5 Gy x10 2 nd Course: 8 Gy x1	1 st Course: PD 2 nd Course: SD	1 st Course: PD 2 nd Course: PD
2	1	<ul style="list-style-type: none"> • Left frontal metastasis 	20 Gy x1	SD	PD
3	1	<ul style="list-style-type: none"> • Left pectoral mass 	10 Gy x1	SD	PD
4	3	<ul style="list-style-type: none"> • 2 Liver lesions • Right hip/femur 	8 Gy x1	SD	SD
5	2	<ul style="list-style-type: none"> • LLL mass • T10 	3 Gy x10	PR	PD
6	1	<ul style="list-style-type: none"> • LUL mass 	10 Gy x1	NE	NE
7	1	<ul style="list-style-type: none"> • R hip/femur 	4 Gy x5	SD	PD

Table 2. Treatment outcomes. PD = progressive disease. PR = partial response. SD = stable disease. NE = not evaluated.

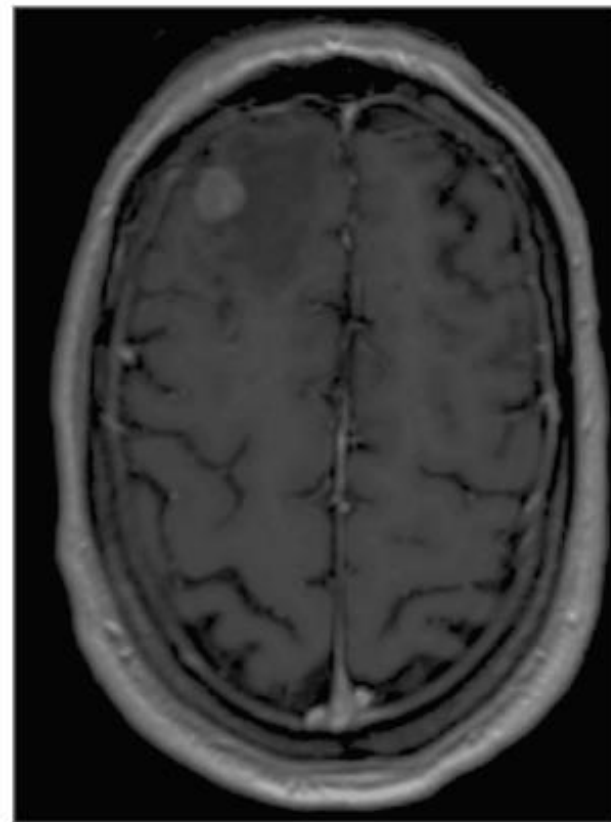
Zugelassene Checkpointinhibitoren

■ **CTLA-4 Inhibitoren (FDA Approval):**

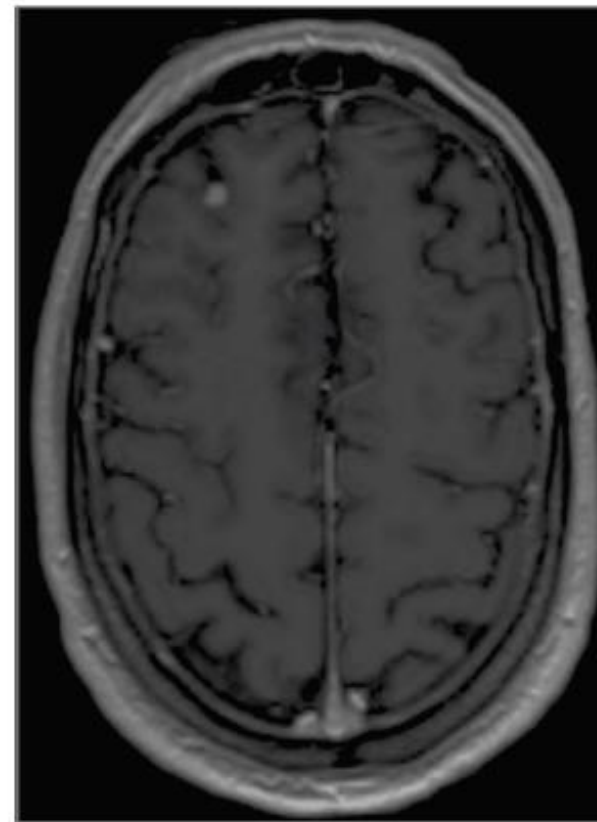
- **Ipilimumab** (BMS): Melanom
- **Tremelimumab** (AstraZeneca): Pleuramesotheliom



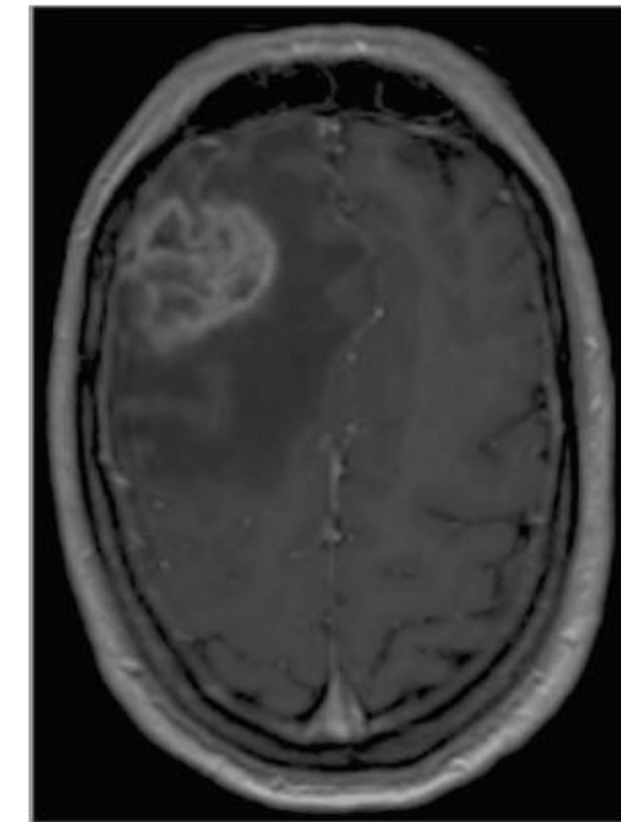
CTLA4-Antagonisten und RT: Hirnmetastasen beim Melanom → Toxizität



vor STX



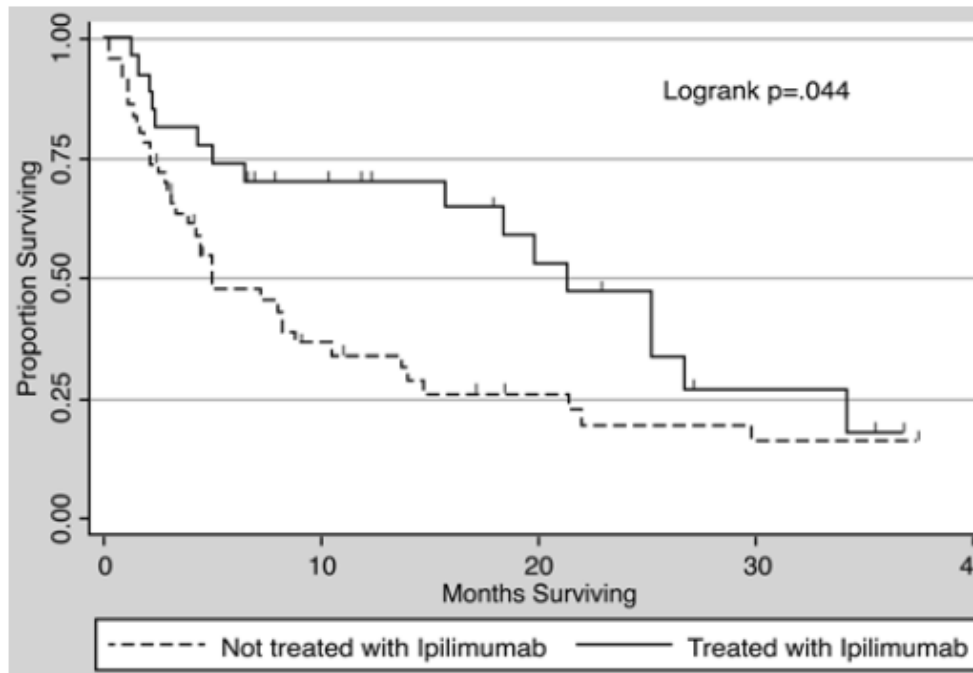
**6Mo. nach STX
(1x20Gy)**



**9Mo. nach STX
Hirnnekrose**

CTLA4-Antagonisten und RT: Hirnmetastasen beim Melanom → STX

- Retrospektive Auswertung: STX (\pm WBRT) bei cerebralen Melanometastasen
 - 27 Patienten simultan Ipilimumab
 - 50 Patienten ohne Ipilimumab

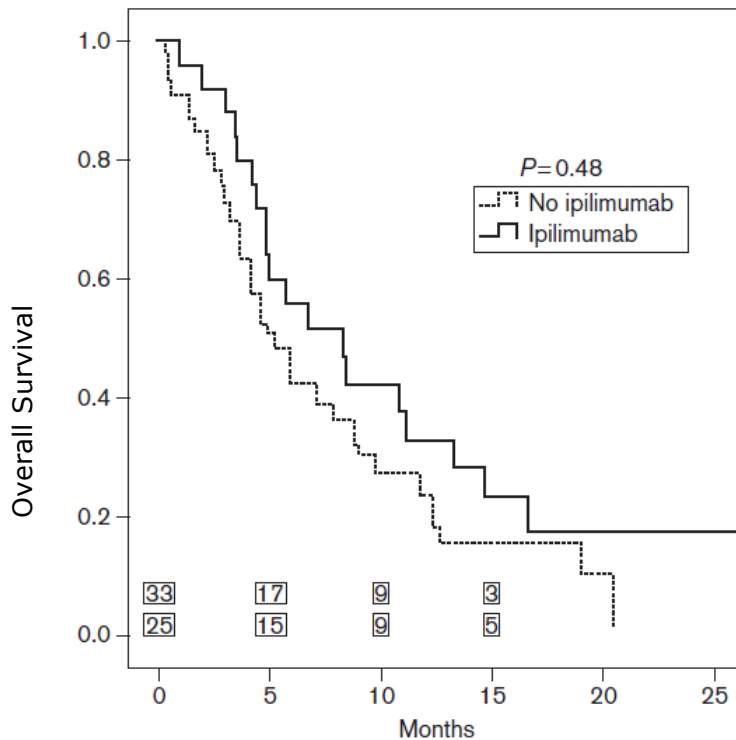


■ CAVE:

- ohne Ipilimumab: tendenziell mehr Metastasen und schlechterer Karnowski
- mit Ipilimumab: Tendenzuell häufiger Kombination mit WBRT

CTLA4-Antagonisten und RT: Hirnmetastasen beim Melanom → STX

- Retrospektive Auswertung: STX bei cerebralen Melanometastasen
 - 25 Patienten simultan Ipilimumab
 - 33 Patienten ohne Ipilimumab



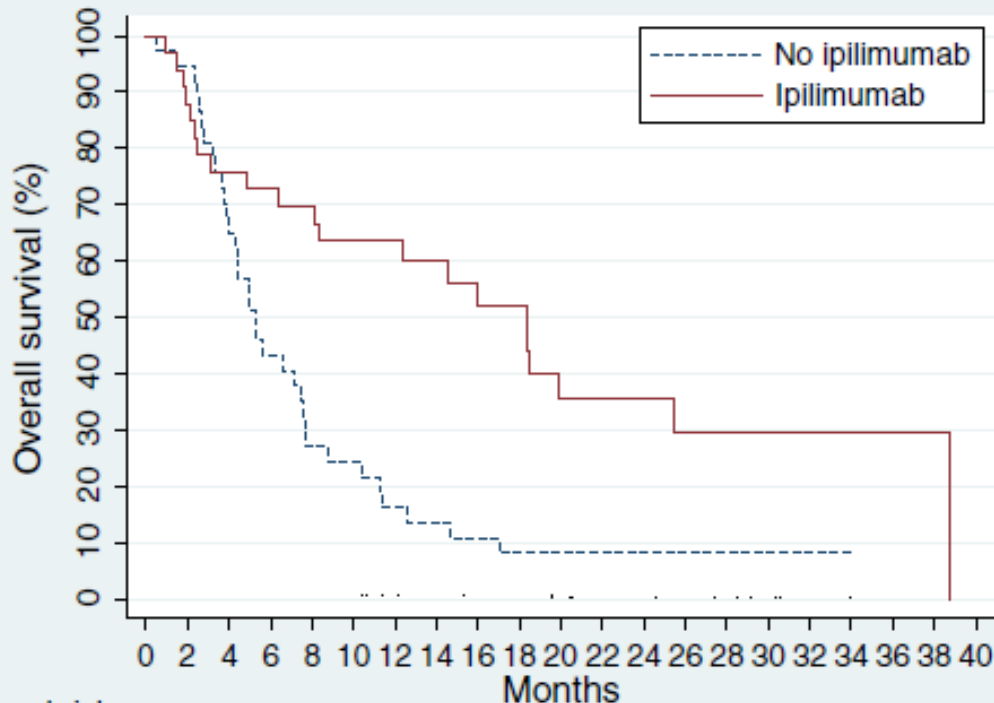
■ CAVE:

- Insgesamt ausgeglichene Kollektive!
- mit Ipilimumab: Tendenziell größere GTVs



CTLA4-Antagonisten und RT: Hirnmetastasen beim Melanom →STX

- Retrospektive Auswertung: STX oder WBRT bei cerebralen Melanometastasen
 - 33 Patienten simultan Ipilimumab
 - 37 Patienten ohne Ipilimumab



Number at risk	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40
No ipilimumab	37	35	25	16	10	9	6	5	4	3	3	2	2	2	1	1	1	0	0	0	0
Ipilimumab	33	29	25	24	23	21	18	16	13	13	8	7	7	5	5	3	1	1	1	1	0

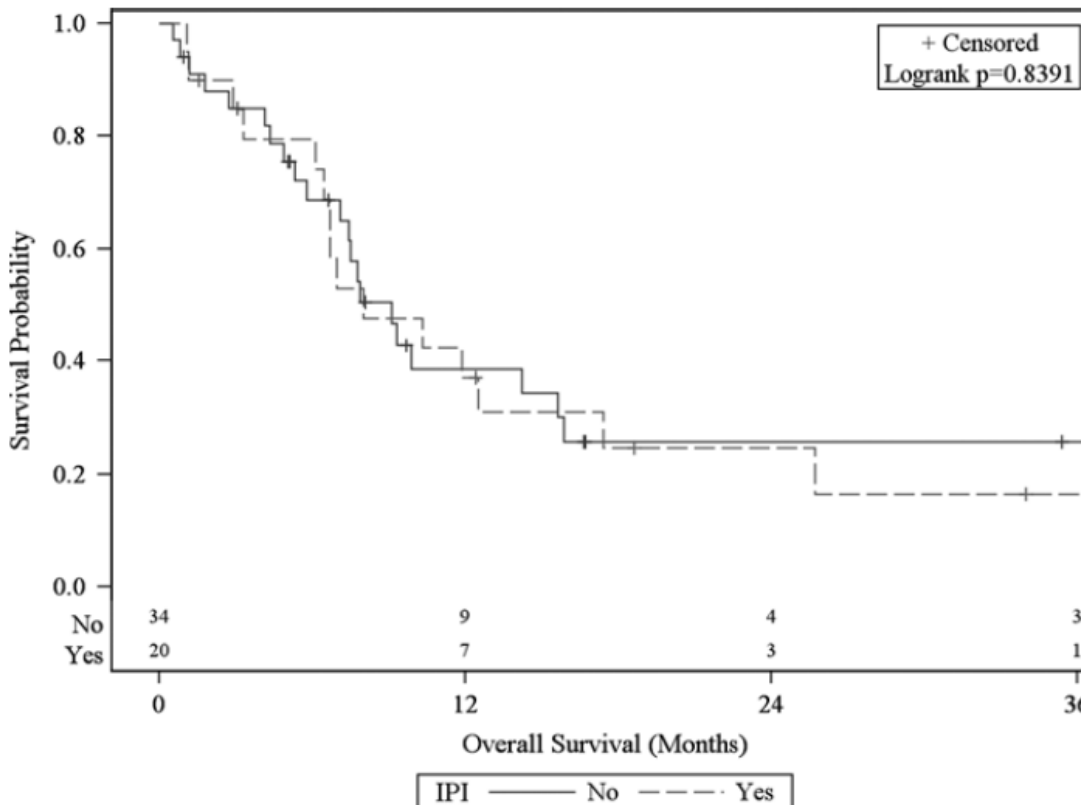
■ CAVE:

- mit Ipilimumab: BRAF-Inhibitor 39% (vs. 3%)
- ohne Ipilimumab WBRT+Bortezomib
- ohne Ipilimumab: mehr symptomatische Patienten



CTLA4-Antagonisten und RT: Hirnmetastasen beim Melanom → STX

- Retrospektive Auswertung: STX bei Erstdiagnose cerebraler Melanometastasen
 - 20 Patienten simultan Ipilimumab
 - 34 Patienten ohne Ipilimumab



CAVE:

- Insgesamt ausgeglichene Kollektive!
- mit Ipilimumab: mehr Vortherapien, mehr BRAF-Inhibitoren
- mit Ipilimumab: häufiger fraktionierte STX

CTLA4-Antagonisten und RT: Hirnmetastasen beim Melanom →STX

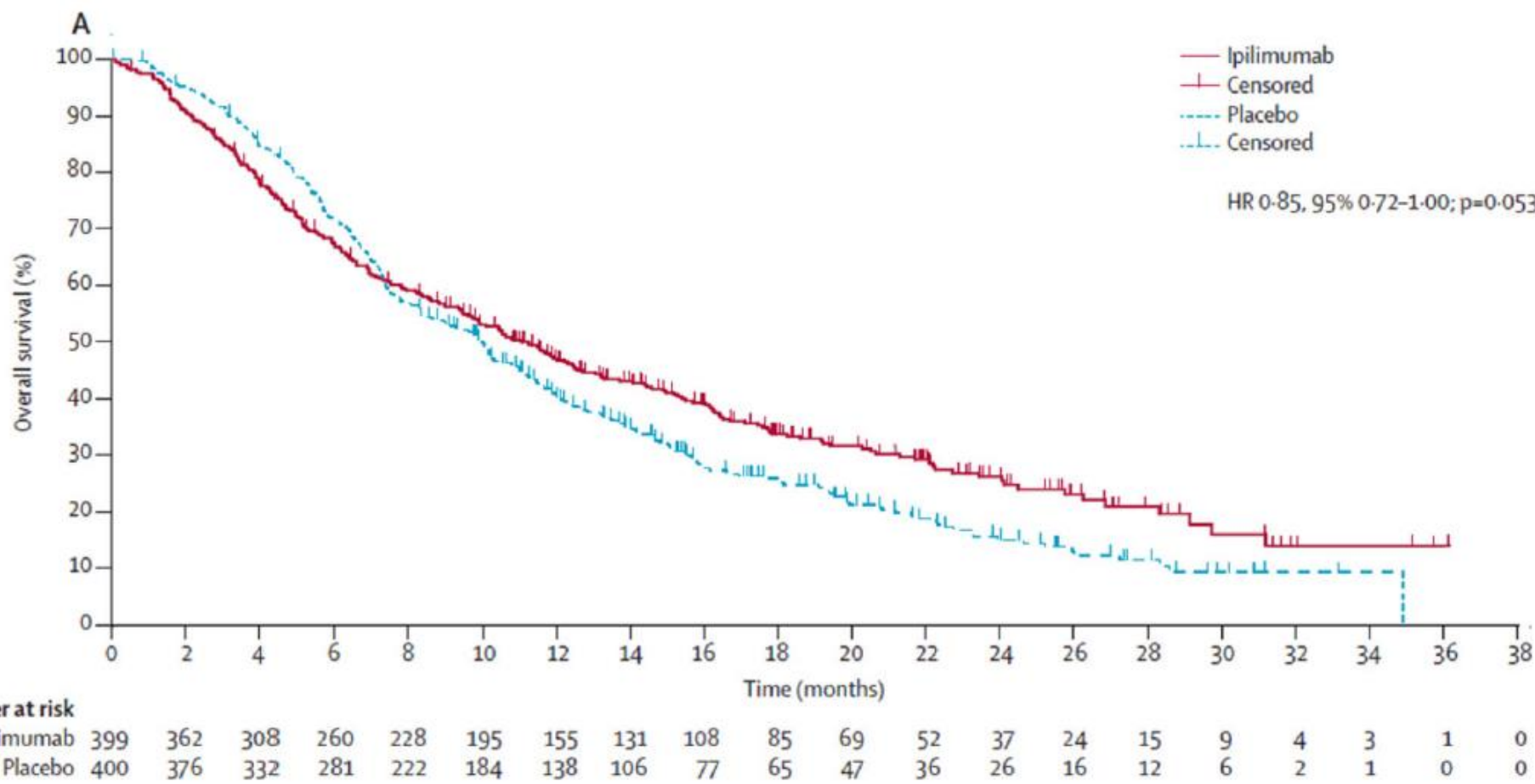
Publi- kation	Aus- wertung	Patienten Ipilimumab Ja/Nein	Medianes OS Ipilimumab Ja/Nein	Besonderheiten
<i>Knisely 2012</i>	Retro- spektiv	27 / 50	21,3 / 4,9 Monate (signifikant)	mehr Metastasen & niedriger Karnowski bei Kollektiv -Ipi
<i>Mathew 2013</i>	Retro- spektiv	25 / 33	≈7 / ≈5 Monate (n.s.)	
<i>Silk 2013</i>	Retro- spektiv	STX bzw. WBRT: 33 / 37	18,3 / 5,3 Monate (signifikant)	BRAF-Inhibitor: +Ipi: 39% / -Ipi: 3%; -Ipi: WBRT+Bortezomib
<i>Patel 2015</i>	Retro- spektiv	20 / 34 Nur ED von Hirnmet.!	9,1 / 8 Monate (n.s.)	mehr fSTX bei +Ipi

CTLA4-Antagonisten und RT: Prostatakarzinom

- Randomisierte doppelblinde Phase III
- 799 Patienten hormonrefraktärem Prostatakarzinom nach Progress auf Docetaxel
- Strahlentherapie 1x8Gy (Knochenmetastase) ± Ipilimumab
- Akzeptable Toxizität (V.a. autoimmune Colitis)
- Hochsignifikanter Vorteil im PFS



CTLA4-Antagonisten und RT: Prostatakarzinom



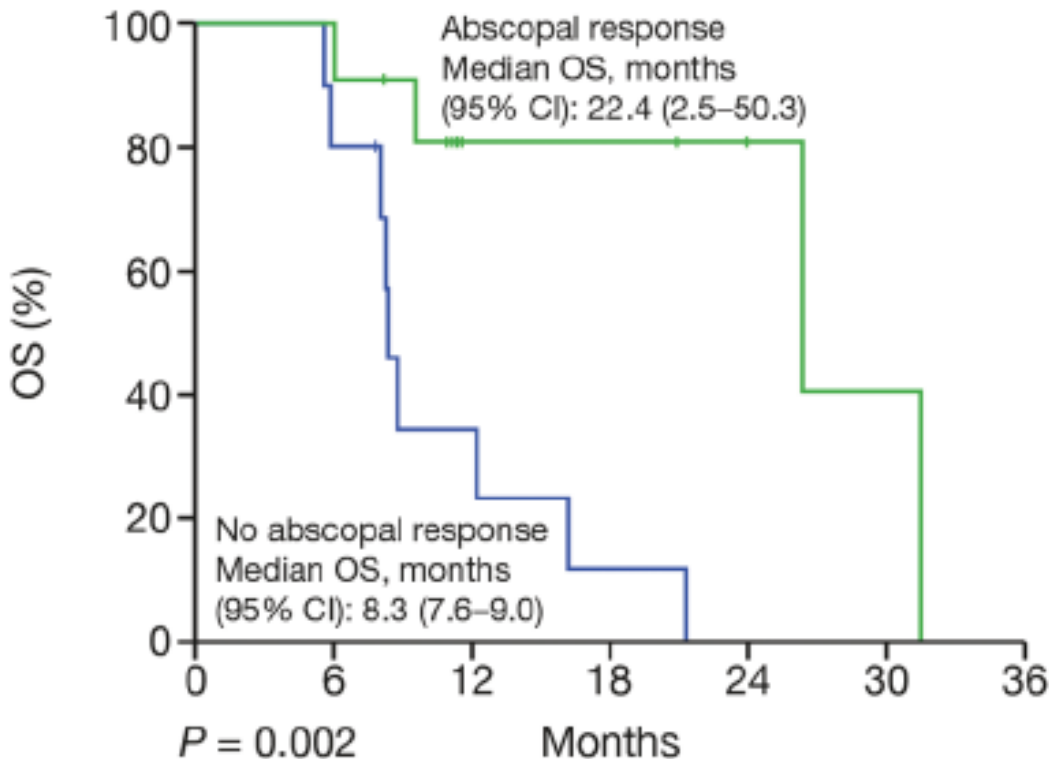
CTLA4-Antagonisten und RT: Abskopale Effekte

Tumor	Effekt	Publikation
Melanom	Systemisches Ansprechen nach RT bei langsamen Progress unter Ipilimumab	<i>Postow, Gallaha, Barker et al. Immunologic Correlates of the Abscopal Effect in a Patient with Melanoma. N Engl J Med 2012;366:925-31.</i>
Melanom	Complete Response (RECIST) auf gezielte Kombination von Ipilimumab und RT	<i>Hiniker, Chen, Reddy et al. A Systemic Complete Response of Metastatic Melanoma to Local Radiation and Immunotherapy. Translational Oncology (2012) 5, 404-407</i>
Adeno-Ca Lunge	Therapieansprechen auf gezielte Kombination von Ipilimumab und RT	<i>Golden, Demaria, Schiff et al. An Abscopal Response to Radiation and Ipilimumab in a Patient with Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. Cancer Immunol Res. 2013 December 1; 1(6): 365-372.</i>



CTLA4-Antagonisten und RT: Abskopale Effekte

- Retrospektive Auswertung
- 21 Patienten mit metastasiertem Melanom
- Strahlentherapie nach Progress auf Ipilimumab
- Abskopale Effekte bei 11 Patienten (9 PR, 2 SD)



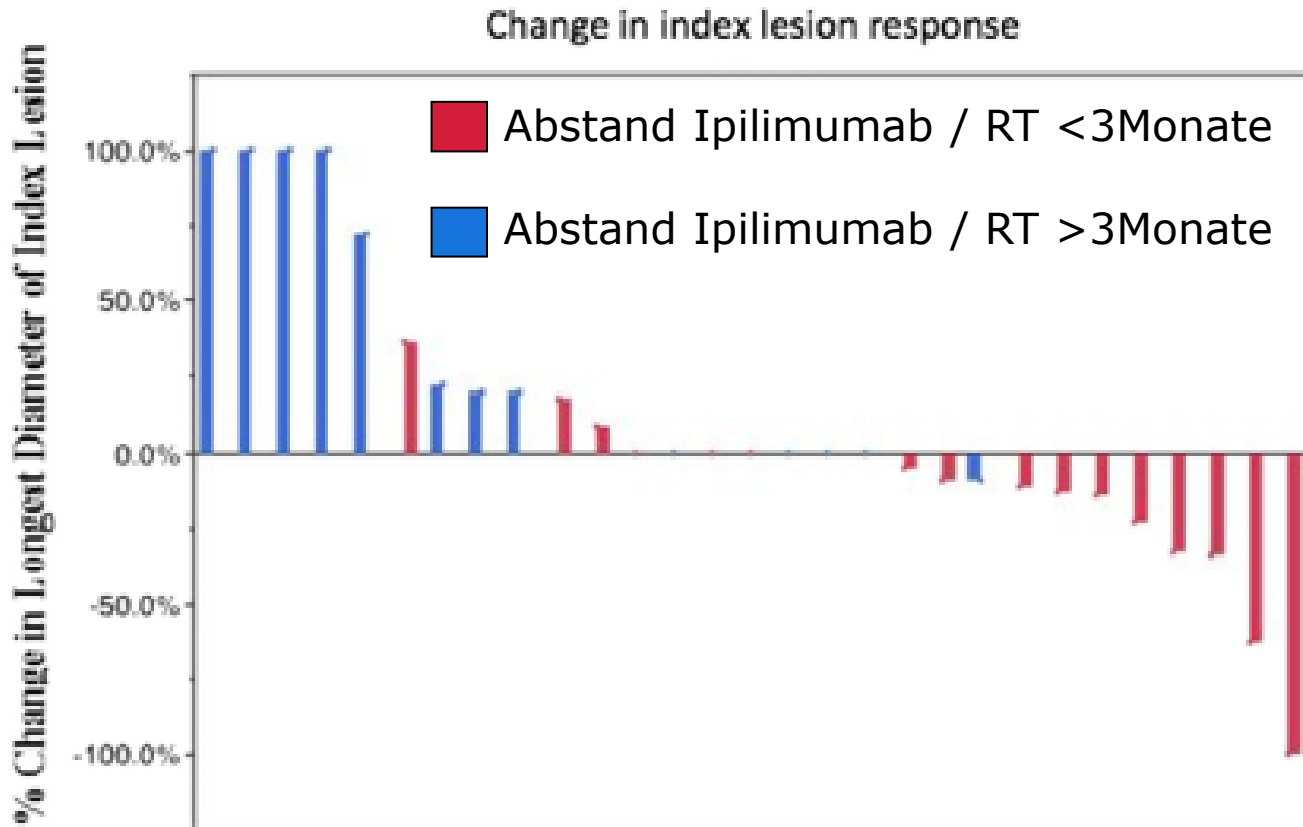
CTLA4-Antagonisten und RT: Abskopale Effekte

Patient, #	RT site (type)	RT dose, Gy/ fractions	Response	Site of abscopal response (distant target lesions)
1.	Brain (WBRT)	30/10	PR	Liver metastases
2.	Brain (WBRT)	30/10	PR	Pelvic relapse
3.	Chest wall (cutaneous relapse) + right axilla	50/25	PR	Liver and cutaneous metastases
4.	Right inguinal lymph node	20/5	PR	Gastric, cutaneous, lung, lymphnodal and retroperitoneal abdominal metastases
5.	Brain (WBRT)	30/10	PR	Liver, bilateral axillary and right ovaric metastases
6.	Brain (WBRT)	30/10	PR	Lung, cutaneous, lymphnodal and abdominal metastases
7.	Right chest wall (cutaneous relapse)	30/10	SD	Lymphnodal, cutaneous and chest wall metastases
8.	Vertebral metastasis	30/10	SD	Lung metastases
9.	Brain (SRT)	24/1	PR	Cutaneous metastases
10.	Brain (SRT)	20/1	PR	Liver metastases
11.	Brain (SRT)	24/1	PR	Lung metastases



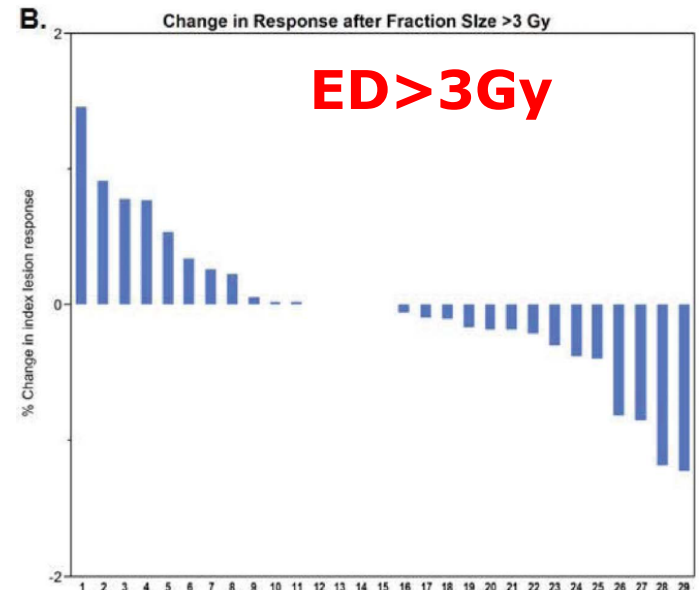
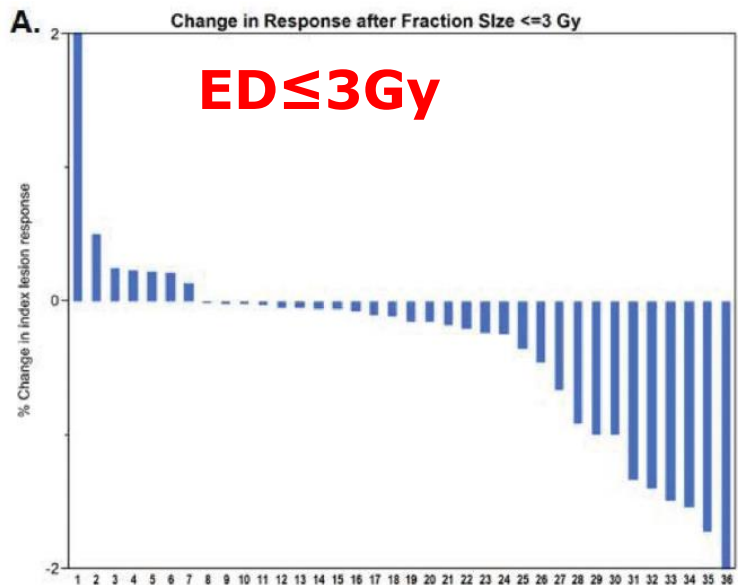
CTLA4-Antagonisten und RT: Abkopplungseffekte

- 16 Patienten mit metastasiertem Melanom
- 51 Stereotaxien von Hirnmetastasen, 5 Ganzhirnbestrahlungen
- Monitoring von extrakraniellen „Index Lesions“



CTLA4-Antagonisten und RT: Abskopale Effekte

- Retrospektive Auswertung: 47 Patienten unter Ipilimumab erhielten 65 Strahlentherapien
- Nicht bestrahlte „Index Lesion“ wurde bewertet
- Bei 68% nach RT Verkleinerung der „Index Lesion“



CTLA4-Antagonisten und RT: Abskopale Effekte

- 46 Patienten mit metastasiertem Melanom
 - 19 Patienten: STX **vor** Ipilimumab
 - 15 Patienten: STX **während** Ipilimumab
 - 12 Patienten: STX **nach** Ipilimumab

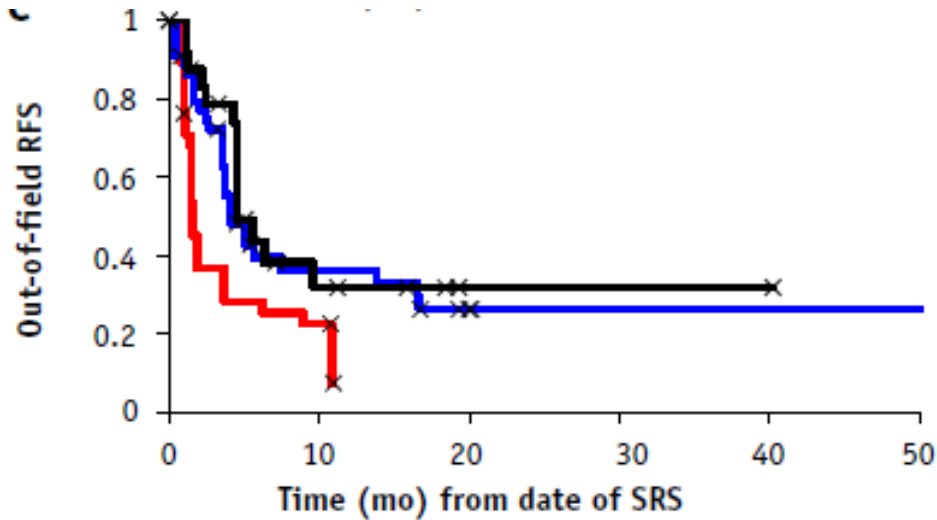
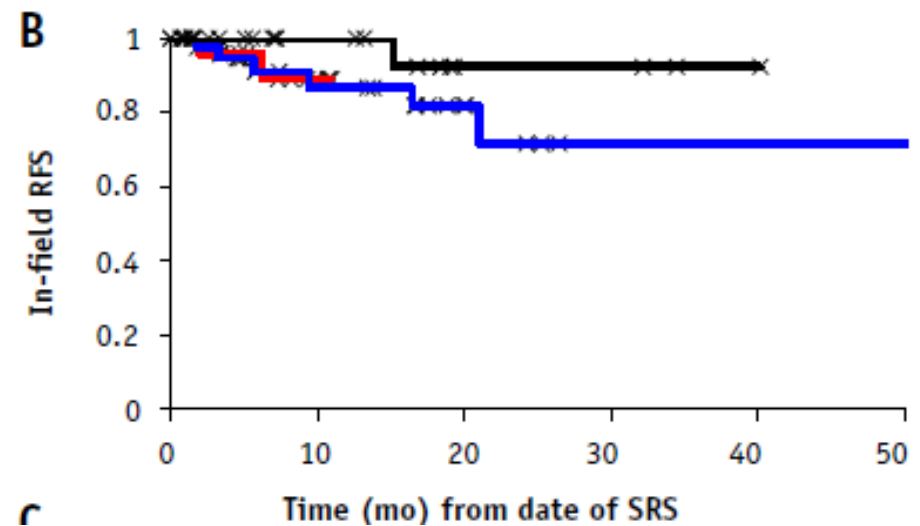
Table 3 Adverse events in patients receiving SRS plus ipilimumab (n=46)

Adverse event	Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4	
	SRS before/ after Ipi	SRS during Ipi	SRS before/ after Ipi	SRS during Ipi	SRS before/ after Ipi	SRS during Ipi	SRS before/ after Ipi	SRS during Ipi
Diarrhea or nausea	11 (35%)	8 (53%)	3 (10%)	4 (27%)	0	0	0	0
Pruritus or rash	13 (42%)	6 (40%)	5 (16%)	4 (27%)	0	1 (7%)	0	0
Cardiopulmonary	6 (19%)	1 (7%)	0	2 (13%)	0	0	0	1 (7%)
Hepatitis	0	0	1 (3%)	0	2 (6%)	1 (7%)	0	0
Fatigue	16 (52%)	8 (53%)	3 (10%)	3 (20%)	0	0	0	0
Headache	1 (3%)	3 (20%)	1 (3%)	1 (7%)	0	0	0	0
CNS bleeding (from treated BM)	2 (6%)	1 (7%)	1 (3%)	3 (20%)	2 (6%)	2 (13%)	1 (3%)	0
Seizure	0	0	2 (6%)	1 (7%)	0	2 (13%)	0	0
Cognitive change	2 (6%)	2 (13%)	0	1 (7%)	0	0	0	0
Neurologic dysfunction	2 (6%)	2 (13%)	0	0	0	0	0	0

Abbreviations: BM = brain metastasis; CNS = central nervous system; Ipi = ipilimumab; SRS = stereotactic radiosurgery.

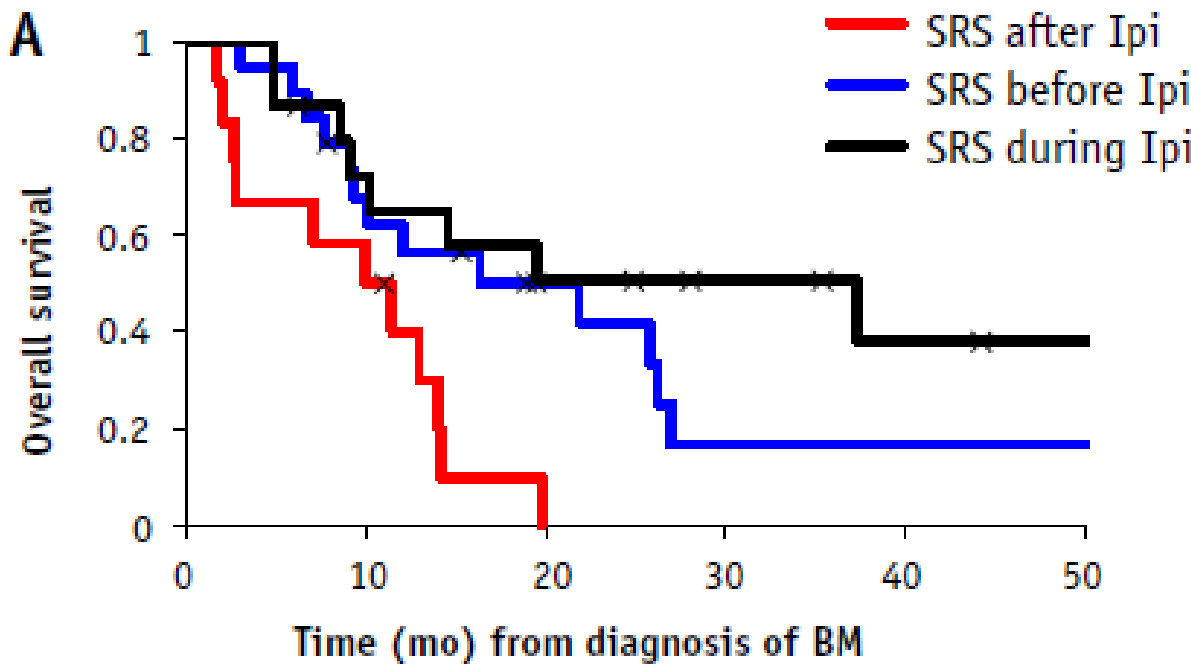
CTLA4-Antagonisten und RT: Timing

- 46 Patienten mit metastasiertem Melanom
 - 19 Patienten: STX **vor** Ipilimumab
 - 15 Patienten: STX **während** Ipilimumab
 - 12 Patienten: STX **nach** Ipilimumab

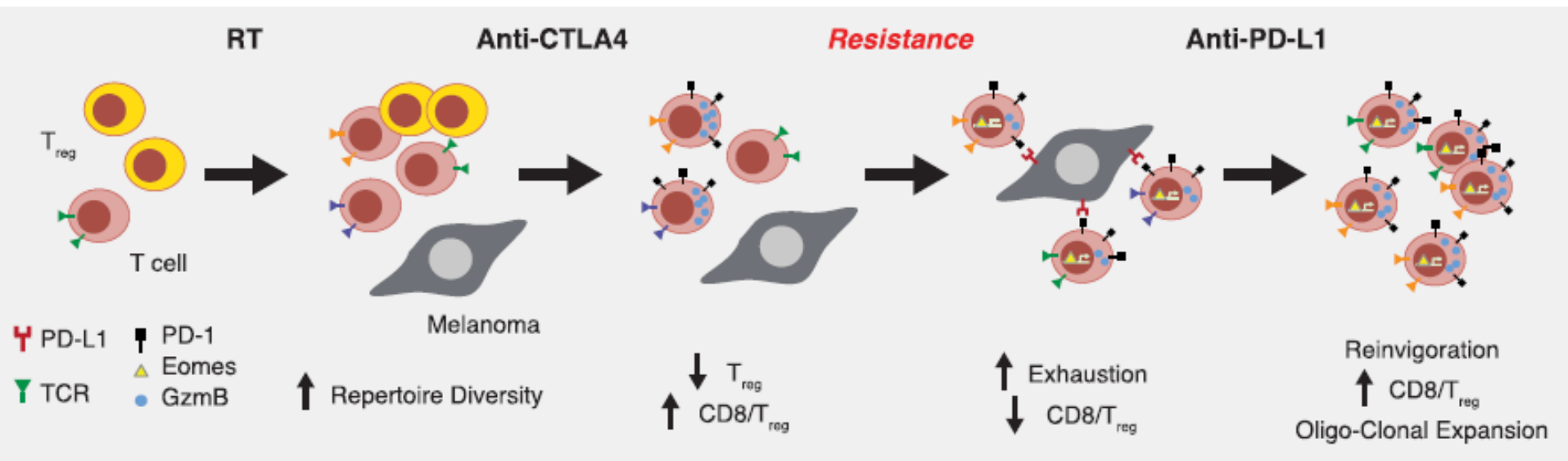


CTLA4-Antagonisten und RT: Abskopale Effekte

- 46 Patienten mit metastasiertem Melanom
 - 19 Patienten: STX **vor** Ipilimumab
 - 15 Patienten: STX **während** Ipilimumab
 - 12 Patienten: STX **nach** Ipilimumab

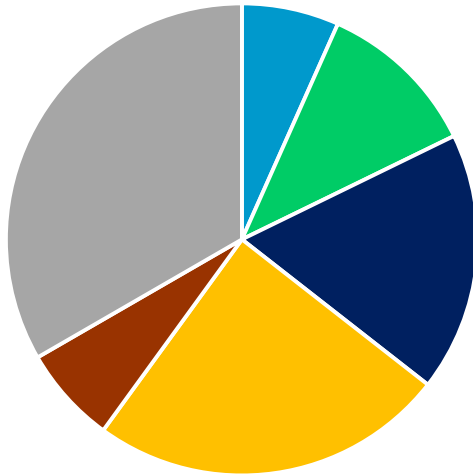


Ausblick: Doppelte Checkpointblockade + Strahlentherapie



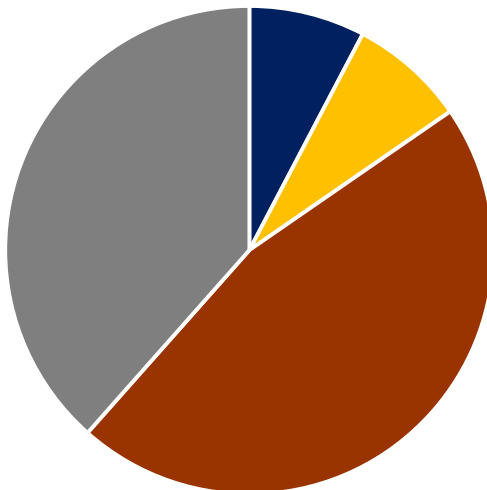
Ausblick: laufende Studien Chekpiontinhibitoren + RT

PD-1 / PD-L1 Inhibition (45)



- Ösophagus (3)
- Gliome (5)
- HNO (8)
- NSCLC (11)
- Melanom (3)
- andere (15)

CTLA-4 Inhibition (26)



- HNO (2)
- NSCLC (2)
- Melanom (12)
- andere (10)



Zusammenfassung

- Gute präklinische Ergebnisse zur Kombination von PD-1 Inhibitoren und RT
- Keine adäquaten Studien zu CTLA4-Antagonisten und RT; retrospektive Auswertung mit unterschiedlichen Ergebnissen
- Möglicherweise lassen sich durch Kombination von Checkpointinhibitoren und RT „Abskopale Effekte“ auch in der Klinik erzielen

