

Stellungnahme zur Strahlentherapie in Kombination mit Immuntherapie

Dr. Franziska Eckert, Prof. Dr. Rainer Fietkau, Prof. Dr. Dr. Emmanouil Fokas, Prof. Dr. Udo Gaipl, Dr. Markus Hecht, Prof. Dr. Mechthild Krause (Reihenfolge alphabetisch)

Einleitung

Die Entwicklung und Zulassung onkologischer Immuntherapien in den letzten Jahren führt zu einer Zunahme der Anzahl an Patienten, bei denen sich die Frage nach einer Kombination aus diesen Immuntherapien und Strahlentherapie stellt. Dabei kann die Kombination entweder bewusst erfolgen, um eine synergistische Wirkung zu erzielen oder aus der klinischen Notwendigkeit, die systemische Anti-Tumor-Therapie mit einer lokalen palliativen Strahlentherapie (z.B. bei Schmerzen, Statik-gefährdenden Knochenmetastasen oder neurologischer Symptomatik) zu kombinieren. Bisher zugelassen und häufig eingesetzt sind Immun-Checkpoint-Inhibitoren, die in hemmende Signalwege auf Immunzellen (wie z.B. CTLA-4 und PD-1/PD-L1) eingreifen, somit die Immunsuppression einschränken und damit eine effektive Anti-Tumor-Immunantwort ermöglichen. Insbesondere bei lokal fortgeschrittenen und metastasierten Malignen Melanomen führten diese Therapien zu einer deutlichen Prognose-Verbesserung für die Patienten. Eine Subgruppe der behandelten Patienten erreichte sogar dauerhafte Remissionen, wie sie von der Behandlung mit Chemotherapie und zielgerichteten Therapien nicht bekannt waren. Von der FDA zugelassen (Stand: 01.12.17) sind Ipilimumab (anti-CTLA-4) für die Therapie von metastasierten Melanomen; Pembrolizumab (anti-PD1) für die Behandlung von metastasierten Melanomen, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen, Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereichs, Hodgkin Lymphomen, Magenkarzinomen und Mismatch-Reparatur defizienten Tumoren; Nivolumab (anti-PD1) für die Therapie von metastasierten Melanomen, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen, Kopf-Hals-Tumoren, Nierenzellkarzinomen, Urothelkarzinomen, Hodgkin Lymphomen, hepatozellulären Karzinomen und Mismatch-Reparatur defizienten kolorektalen Karzinomen. Atezolizumab (anti-PD-L1) ist zugelassen beim metastasierten Bronchialkarzinom und Urothelkarzinom, Durvalumab (anti-PD-L1) beim metastasierten Urothelkarzinomen und Avelumab (anti-PD-L1) für die Therapie von Merkelzellkarzinomen.

Zusätzlich zu Immun-Checkpoint-Inhibitoren gibt es zahlreiche weitere immuntherapeutische Ansätze, die sich in ihrem Wirkmechanismus und biologischen Verhalten z.T. erheblich von diesen unterscheiden. Neben T-Zell-stimulierenden Immuntherapeutika wie OX-40 Agonisten, genetisch modifizierten T-Zellen (CAR-T-Zellen) sowie bispezifischen Antikörpern werden auch Vakzinierungsansätze gegen tumorspezifische oder tumorassoziierte Antigene verfolgt. Zudem kann

das Mikromilieu im Tumor durch immunstimulierende Zytokine, TGF β -Blockade oder TLR-Agonisten beeinflusst werden. Bisher ist allerdings keine dieser Substanzen zugelassen.

Eine lokale Bestrahlung selbst hat immunmodulatorische Effekte, die weit über die Immunsuppression durch Ganzkörperbestrahlung hinausgehen. Für lokale Tumorbestrahlung wurden sowohl immunstimulierende als auch immunsuppressive Effekte beschrieben (Sharabi, et al. 2015). Bestrahlung führt zur Hochregulation von MHC-I Molekülen im Tumor und verbessert damit die „Sichtbarkeit“ der Tumorzellen für das Immunsystem. Der durch Bestrahlung ausgelöste Zelltod der Tumorzellen hat immunogene Eigenschaften. Es werden beispielsweise Gefahrensignale freigesetzt, die eine Aktivierung des angeborenen und nachfolgend auch des adaptiven Immunsystems bewirken. Die Veränderungen im Endothel der Tumor-Blutgefäße durch Bestrahlung führen zu einer erleichterten Adhäsion zirkulierender Immunzellen im Tumor und erleichtern das Einwandern von Effektorzellen. Beobachtungen in experimentellen Tumoren und Patientenproben zeigen, dass die Infiltration antitumoraler Immun-Effektorzellen in bestrahlten Tumoren deutlich erhöht ist im Vergleich zu unbestrahlten Kontroll-Tumoren, bedingt unter anderem durch eine Veränderung des Tumor-Mikromilieus. Diese Mechanismen sprechen für eine synergistische Wirkung von Bestrahlung mit Immuntherapien wie Vakzinierung, T-Zell-aktivierende Therapien und Zytokin-basierten Therapien. Bestrahlung führt jedoch auch zur Hochregulation von PD-L1 im Tumor sowie zu einer Erhöhung der TGF β Sekretion, was zu einer Immunsuppression führt. Auch hieraus ergibt sich eine Rationale zur Kombination von Bestrahlung mit Immuntherapeutika wie PD1/PD-L1-Blockade und TGF β Blockern, da hiermit die pro-immunogenen Eigenschaften von Bestrahlung genutzt werden können und gleichzeitig die weitere Immunsuppression blockiert werden kann (Sharabi, et al. 2015). In verschiedenen retrospektiven Analysen wurde bereits von synergistischen Wirkungen bei Kombination von Strahlentherapie mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren bei Tumorpatienten berichtet. Die vorliegende Stellungnahme soll einen Überblick über mögliche Chancen und Risiken der Kombination von Strahlentherapie mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren, die klinisch zugelassen sind, geben. Dies soll eine Hilfe für klinische Therapieentscheidungen darstellen, ohne dass die Stellungnahme einen Leitlinien-Charakter hat.

Nebenwirkungen von Immun-Checkpoint-Inhibitoren

Typischerweise treten Nebenwirkungen von Immun-Checkpoint-Inhibitoren nicht sofort auf, sondern können sich auch noch nach Monaten entwickeln. Grundsätzlich können sämtliche Autoimmunreaktionen ausgelöst werden. Dabei ist die Nebenwirkungsrate bei CTLA-4 Inhibitoren höher als bei PD-1/PD-L1 Inhibitoren und am höchsten, wenn beide Substanzen kombiniert

eingesetzt werden. Häufige Symptome der Autoimmunreaktionen sind u.a. Diarrhoen, Gelenkschmerzen und Hautreaktionen. Des Weiteren kommt es auch zu endokrinologischen Nebenwirkungen wie Veränderungen von Schilddrüsenhormonspiegeln. Besonders zu beachten ist die seltenere Hypophysitis, die zu Hypophyseninsuffizienz führt und unerkannt letal enden kann. Auch Pneumonitiden treten häufig auf, auch hier wurde von letalen Verläufen berichtet. Seltener Nebenwirkungen sind auch Hepatitis oder Nephritis, die einer unmittelbaren Therapie bedürfen. Die Therapieprinzipien bestehen abhängig vom Grad der immunologischen Nebenwirkung aus Pausieren der Immuntherapie, immunsuppressiver Therapie, z.B. mit Glucocorticoiden sowie symptomatischer Therapie wie Hormonsubstitution bei endokrinologischen Nebenwirkungen.

Mögliche Nebenwirkungen der Kombination aus Strahlentherapie und Immun-Checkpoint-Inhibitoren

Ipilimumab (CTLA-4 Inhibitor)

Zur Kombination von Ipilimumab mit Bestrahlung liegen zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Stellungnahme drei prospektive Studien vor, die die Effektivität und/oder Sicherheit einer solchen Kombinationstherapie untersuchen. Alle drei Studien wurden an Patienten mit metastasierten Tumorerkrankungen durchgeführt. In einer randomisierten Phase III Studie wurden 799 Patienten mit Knochenmetastasen bei Prostatakarzinom mit 1x8 Gy bestrahlt und erhielten zusätzlich 1-2 Tage nach der Bestrahlung Ipilimumab oder keine Immuntherapie (Kwon, et al. 2014). Als Nebenwirkungen traten Grad III/IV Durchfälle (Ipilimumab 16% vs. Placebo 2%) und Kolitiden (Ipilimumab 5% vs. Placebo 0%) im Ipilimumab-Arm signifikant häufiger auf als im Kontrollarm. Dieses Nebenwirkungsspektrum war nicht höher für die Patienten, deren Radiotherapie im Beckenbereich durchgeführt wurde, so dass die Toxizität allgemein der Kombination RT mit Ipilimumab-Therapie zugeordnet werden kann. Ohne Bestrahlung liegt die Häufigkeit von Grad III/IV Diarrhoen bzw. Kolitiden bei 5 – 8%. Erhöhte Nebenwirkungen in der Kombinationstherapie sind dementsprechend nicht ausgeschlossen, so dass insbesondere im Falle der Applikation von nebenwirkungsträchtigen Strahlentherapie-Dosen und -volumina die Kombination sehr zurückhaltend gesehen werden sollte.

In Phase I bzw. Phase I/II Studien an Patienten mit Leber- oder Lungenmetastasen (Tang, Welsh et al. 2017) bzw. mit Knochenmetastasen (Slovin, et al. 2013) und einer Bestrahlung in stereotaktischer Technik bis 50-60 Gy in 4 Fraktionen (Leber-; Lungenmetastasen) bzw. mit 1x8 Gy (Knochen) traten ähnliche intestinale Nebenwirkungen auf. Zusätzlich wurde in beiden Studien über Hepatitiden bzw. Anstiege von Transaminasen oder Bilirubin berichtet. Letztgenannte Nebenwirkungen wären

plausibel mit der Strahlentherapie von Lebermetastasen oder auch mit der Immuntherapie allein zu erklären. Auch hier lag die Rate an Grad III/IV Diarrhoen bzw. Kolitiden bei 8 – 16%.

In retrospektiven Analysen wird bei Kombination von Ipilimumab mit cerebraler Bestrahlung bei Anwendung der stereotaktischen Einzeitbestrahlung über Grad III/IV cerebrale Blutungen von 20-30% berichtet (Mathew, et al. 2013; Kiess, et al. 2015). Jedoch war diese recht hohe Rate in einer kleinen Gruppe von 58 Patienten nicht signifikant unterschiedlich zur alleinigen Radiochirurgie (Mathew, et al. 2013). Bei Kiess et al. war eine möglicherweise erhöhte Blutungsrate bei simultaner im Vergleich zu sequenzieller Applikation der beiden Therapieanteile nicht auszuschließen, allerdings bei geringer Fallzahl (Kiess, et al. 2015). Bei Kombination mit Ganzhirnbestrahlung wurden bei allen 10 mit Bildgebung nachuntersuchten Patienten intratumorale Blutungen festgestellt, die offenbar keiner Intervention bedurften. Fallberichte existieren zusätzlich zu symptomatischen cerebralen Strahlennekrosen nach Kombinationstherapie. Ob diese der Kombinationstherapie zuzuordnen sind oder der Bestrahlung allein, kann naturgemäß nicht beurteilt werden.

In zwei retrospektiven Analysen zur Kombination von Stereotaxie und Ipilimumab bei Hirnmetastasen maligner Melanome wurde eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens in der kombiniert behandelten Gruppe festgestellt (Silk, et al. 2013) was für eine additive oder lokale synergistische Wirkung von Strahlentherapie und CTLA-4 Blockade sprechen könnte. Zudem wurde bei dieser Kombination in retrospektiven Analysen auch von einer Verstärkung der systemischen immunologischen Effekte einer lokalen Bestrahlung („abscopale Effekte“) berichtet (Chandra, et al. 2015; Schoenfeld 2015). Zusammenfassend scheint eine Kombination von Ipilimumab mit palliativen oder stereotaktischen Strahlentherapieschemata relativ sicher zu sein. Bei Strahlentherapien mit ähnlichen Nebenwirkungen wie Immun-Checkpoint Inhibitoren sollte eine detaillierte Patientenaufklärung bezüglich möglicher Nebenwirkungen der Kombination sowie eine Information an die weiterbehandelnden Kollegen erfolgen.

Pembrolizumab (PD-1 Inhibitor)

Zu Pembrolizumab in Kombination mit Bestrahlung liegen weniger Daten vor. Die Auswertung einer Phase I Studie an 97 Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom wurde die pulmonale Toxizität von Pembrolizumab bei Patienten ohne und mit Vorbestrahlung ausgewertet. Dabei war bei der bestrahlten Gruppe die pulmonale Toxizität nicht erhöht (Shaverdian, et al. 2017) Allerdings zeigten Patienten mit Vorbestrahlung ein signifikant besseres Gesamtüberleben. Vorläufige Daten zur sequentiellen Anwendung von definitiver Radiochemotherapie und Pembrolizumab bei nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen zeigen Pneumonitis-Raten \geq Grad 2 von 15,1%; bzw. \geq Grad 3 von

6,5%) (Durm, et al. 2017). Die Kombination aus platinbasierter Radiochemotherapie von Kopf-Hals-Tumoren und simultaner Gabe von Pembrolizumab und sequentieller Pembrolizumab-Erhaltungstherapie führte zu keiner erhöhten lokalen Toxizität. In dieser Studie verstarb ein Patient an einer gastrointestinalen Blutung in der Erhaltungsphase, was der Applikation von Pembrolizumab zugeordnet wurde (Powell, et al. 2017). Zusammenfassend sind die Erfahrungen noch gering. Ein drastisch erhöhtes Pneumonitis-Risiko bei sequentieller Anwendung von Strahlentherapie scheint jedoch nicht vorzuliegen, was vermutlich auch für die simultane Anwendung gilt.

Nivolumab (PD-1 Inhibitor)

Zu Nivolumab in Kombination mit Bestrahlung ist die Datenlage derzeit zu schlecht, um Empfehlungen abzugeben. In Fallberichten wurde von Pneumonitiden nach Einleitung von Nivolumab im ehemaligen Bestrahlungsbereich berichtet (Shibaki, et al. 2017). Aufgrund des gleichen Wirkmechanismus und vergleichbaren Ergebnissen in klinischen Studien, ist mit ähnlichen Interaktionen wie bei Pembrolizumab zu rechnen.

Durvalumab (PD-L1 Inhibitor)

Zur Therapie von Durvalumab sequentiell zur Strahlentherapie liegt eine randomisierte Phase III Studie mit 713 Patienten vor (Antonia, et al. 2017). Dabei erhielten Patienten mit mindestens „stable disease“ nach Radiochemotherapie von Bronchialkarzinomen (Stadium III) eine Erhaltungstherapie mit Durvalumab. Diese Erhaltungstherapie verlängerte das mediane progressionsfreie Überleben von 5,6 auf 16,8 Monate hoch signifikant. Die Ergebnisse waren noch besser, wenn Durvalumab innerhalb von 2 Wochen nach der letzten Bestrahlung appliziert wurde. Dabei waren die Toxizitäten Grad 3 insgesamt nur geringfügig erhöht (30% vs. 26%). Das Pneumonitis-Risiko (alle Grade) war im Durvalumab-Arm erhöht (34% vs. 25%). Schwere Pneumonitiden (\geq Grad 3) traten aber selten auf (3,4% vs. 2,6%), so dass dieses Therapieschema als relativ sicher eingestuft werden kann.

Atezolizumab (PD-L1 Inhibitor)

Es liegen bisher keine relevanten Studien zu Toxizitäten bei Kombination mit Strahlentherapie vor.

Avelumab (PD-L1 Inhibitor)

Es liegen bisher keine relevanten Studien zu Toxizitäten bei Kombination mit Strahlentherapie vor.

Empfehlungen und Zusammenfassung

Immuncheckpoint-Inhibitoren sind ein fester Bestandteil in der Behandlung vieler fortgeschrittener oder metastasierter Tumoren. Die Kombination mit einer Strahlentherapie

sequenziell oder simultan, insbesondere in der palliativen Situation ist daher im klinischen Alltag häufig gegeben.

Die bisher vorliegenden Daten weisen darauf hin, dass das Nebenwirkungsspektrum der Strahlentherapie durch Immuncheckpoint-Inhibitoren in seiner Ausprägung und Art leicht modifiziert wird. Die Rate an Grad 3-4 Diarrhoe und Kolitis ist möglicherweise erhöht. Bei der sequentiellen Anwendung nach der Radiochemotherapie von NSCLC wurde über eine erhöhte Rate an Grad 1-2 Pneumonitiden berichtet; schwere Grad 3-4 Pneumonitiden waren nicht häufiger. Die vorliegenden Daten zu Einblutungen und Radionekrosen bei der Kombination von Ipilimumab und RT sind inkonsistent. Hinsichtlich weiterer Organtoxizitäten liegen bislang keine Hinweise auf eine Verstärkung der Strahlennebenwirkungen vor. Andererseits gibt es immer mehr Hinweise darauf, dass eine Bestrahlung zusätzlich zu der Therapie mit Immun-Checkpoint Inhibitoren die progressionsfreie Zeit verlängert.

Immun-Checkpoint-Inhibitoren werden alle 2-3 Wochen appliziert. Zu beachten ist das verzögerte Eintreten der Nebenwirkungen dieser Medikamente, so dass selbst bei Unterbrechung der Immuntherapie für die Dauer der Strahlentherapie eine Interaktion nicht ausgeschlossen werden kann. Allerdings ist bei stereotaktischen Einzeitbestrahlungen im Neurokranium unter laufender Therapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor aufgrund fehlender prospektiver Daten bei unklaren retrospektiven Daten noch besondere Vorsicht geboten. Dies gilt insbesondere für große oder kritisch gelegene Herde bei denen im Falle eine Nekrose oder Blutung schwere Folgen für den Patienten zu erwarten wären. Bei noch nicht begonnener Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitor sollte diese erst in einem Abstand von einigen Tagen nach der SRT begonnen werden.

Der behandelnde Radioonkologe (falls er die Behandlung nicht selbst durchführt) muss sich über vorausgegangene bzw. laufende Immuntherapien informieren. Dies betrifft das Medikament, den Applikationsmodus und die Zeitpunkte der bisher durchgeführten und geplanten Applikationen. Dabei ist zu beachten, dass die immunvermittelte Toxizität auch noch Monate nach Applikation der Medikamente auftreten kann. Die Patientenaufklärung sollte die unklare Datenlage zur Kombinationstherapie umfassen.

Von den Herstellern der Immun-Checkpoint-Inhibitoren werden klare Empfehlungen zum Nebenwirkungsmanagement zur Verfügung gestellt. Wenn diese Empfehlungen beachtet werden, ist eine Therapie mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren in der Regel sicher durchzuführen.

Idealerweise sollten Kombinationstherapien standardisiert innerhalb klinischer Studien durchgeführt werden. Nur so kann die Datenlage zu synergistischer Wirkung und Toxizität der Kombination aus Strahlen- und Immuntherapie, insbesondere der neueren Substanzen, weiter verbessert werden.

Falls andere als die bereits bekannten gravierenden unerwarteten Nebenwirkungen der Kombinationstherapie auftreten, so sollte die DEGRO und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft informiert werden.

LITERATUR

Sharabi, A. B., et al (2015). Radiation and checkpoint blockade immunotherapy: radiosensitisation and potential mechanisms of synergy." Lancet Oncol 16(13): e498-509.

Kwon, E. D., et al (2014). Ipilimumab versus placebo after radiotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer that had progressed after docetaxel chemotherapy (CA184-043): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol 15(7): 700-712.

Tang, C., et al (2017). Ipilimumab with Stereotactic Ablative Radiation Therapy: Phase I Results and Immunologic Correlates from Peripheral T Cells. Clin Cancer Res 23(6): 1388-1396.

Slovin, S. F., et al (2013). Ipilimumab alone or in combination with radiotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer: results from an open-label, multicenter phase I/II study. Ann Oncol 24(7): 1813-1821.

Mathew, M., et al (2013). Ipilimumab in melanoma with limited brain metastases treated with stereotactic radiosurgery. Melanoma Res 23(3): 191-195.

Kiess, A. P., et al (2015). Stereotactic radiosurgery for melanoma brain metastases in patients receiving ipilimumab: safety profile and efficacy of combined treatment. Int J Radiat Oncol Biol Phys 92(2): 368-375.

Silk, A. W., et al (2013). Ipilimumab and radiation therapy for melanoma brain metastases. Cancer Med 2(6): 899-906.

Schoenfeld, J. D., (2015). Immunity in head and neck cancer. Cancer Immunol Res 3(1): 12-17.

Chandra, R. A., et al (2015). A systematic evaluation of abscopal responses following radiotherapy in patients with metastatic melanoma treated with ipilimumab. Oncoimmunology 4(11): e1046028.

Shaverdian, N., et al (2017). Previous radiotherapy and the clinical activity and toxicity of pembrolizumab in the treatment of non-small-cell lung cancer: a secondary analysis of the KEYNOTE-001 phase 1 trial. Lancet Oncol 18(7): 895-903.

Durm, G.A., et al (2017). Safety and feasibility of consolidation pembrolizumab following concurrent chemoradiation for unresectable stage III non-small cell lung cancer: Hoosier Cancer Research Network LUN14-179. J Clin Oncol 35, suppl; abstr 8523.

Powell, S.F., et al (2017). Safety of pembrolizumab with chemoradiation (CRT) in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (LA-SCCHN). Journal of Clinical Oncology 35, no. 15_suppl 6011-6011.

Shibaki, R., et al (2017). Nivolumab induced radiation recall pneumonitis after two years of radiotherapy. Ann Oncol 28(6): 1404-1405.

Antonia, S. J., et al (2017). Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 377(20): 1919-1929.