

Grundlagen und aktueller Wissensstand

Kombination von Radio- und Immuntherapie

Dr. med. Elena Riggenbach^{a*}, Dr. med. Ekin Ermiş^{a*}, Dr. med. Olgun Elicin^a, PD Dr. med. Urban Novak^b, Prof. Dr. med. Daniel M. Aebersold^a, Dr. med. Amina Scherz^b

Inselspital, Universitätsspital Bern, Universität Bern

^a Universitätsklinik für Radio-Onkologie; ^b Universitätsklinik für Medizinische Onkologie

* Die beiden Autorinnen haben zu gleichen Teilen zum Manuskript beigetragen.

Die Radiotherapie, allgemein als lokale Behandlungsmöglichkeit verstanden, zeigte eine unerwartete Steigerung der Wirksamkeit von Immuncheckpoint-Inhibitoren. Das Potenzial der kombinierten Radio-/Immuntherapie und bevorstehende Studienresultate sollen vorgestellt werden.

Einleitung

Onkologische Immuntherapien (IT), zum Beispiel mit Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI), sind nach den Zulassungen in den letzten Jahren ein fester Bestandteil in der Behandlung vieler fortgeschrittener oder metastasierter Tumoren geworden. Die Radiotherapie (RT) kommt mittlerweile bei mehr als der Hälfte aller Krebspatienten zum Einsatz [1]. Bei fortgeschrittenen Tumoren ist dies neben der breiten Anwendung der Bestrahlung in der Palliation zunehmend auch auf deren Verwendung in der oligometastatischen Erkrankung zurückzuführen. Mit steter Indikationsausweitung der IT und RT steigt auch die Anzahl an Patienten, bei denen sich die Frage nach einer Kombination dieser beiden Behandlungsmodalitäten stellen kann. Die Erkenntnisse, dass mit der RT die Wirksamkeit moderner Krebsmedikamente gesteigert werden kann, waren an den Kongressen 2020 ein «hot topic» und sind auch für Ärztinnen und Ärzte in der Grundversorgung relevant, weil diese für viele Krebspatienten Vertrauens- und Beratungspersonen bleiben.

Im Folgenden wollen wir in einem ersten Teil die Hintergründe der kombinierten RT/IT mit Fokus auf die Mechanismen der synergistischen Wirkung beleuchten und in einem zweiten Teil den aktuellen Wissensstand der kombinierten Anwendung im klinischen Alltag zusammenfassen.

Grundlagen

Onkologische Immuntherapie: kurz und bündig
Unter dem Begriff «Immuntherapie» werden in der Onkologie sämtliche therapeutischen Strategien zusammengefasst, die durch Modulation des Immunsystems

zur Krebsbekämpfung eingesetzt werden [2]. Diese umfassen aktive Immunisierungen, zum Beispiel mit inaktivierten Tumorzellen oder onkolytischen Viren, die zur Antigenfreisetzung beitragen, passive Immunisierungen mit autologen T-Zellen (z.B. mit tumorinfiltrierenden Lymphozyten oder «chimeric antigen receptor»-[CAR]-T-Zellen) oder monoklonalen Antikörpern (z.B. Rituximab oder Trastuzumab) und die Immunmodulation mit ICI.

Im Rahmen dieses Artikels fokussieren wir uns auf ICI, da diese in der Kombination mit RT breiter untersucht wurden.

Das Immunsystem verfügt über sowohl co-stimulatorische als auch inhibierende Signalwege, die die Intensität der Immunantwort beeinflussen und im Normalfall Autoimmunität verhindern. Signalwege mit hemmender Wirkung werden als co-inhibitorische Immunregulatoren (Immun-Checkpoints) bezeichnet und bewirken eine Herabregulierung der T-Zell-Aktivität- und -Effektorfunktion (Tab. 1).

Tumorzellen bedienen sich solcher Immun-Checkpoints, um sich der Erkennung durch das Immunsystem zu entziehen (Immunevasion). In der Krebsbehandlung wird die pharmakologische Blockierung von Rezeptor-Liganden-Bindungen durch sogenannte Immun-Checkpoint-Antikörper genutzt, um inhibierende Immunregulatoren zu blockieren (die «Bremse» wird sozusagen gelöst) und die Krebszellen hiermit zu bekämpfen.

In der Schweiz sind derzeit sieben ICI zugelassen (Tab. 2). Trotz bemerkenswerter Effektivität der ICI werden nahezu 50% der Patienten nicht auf diese Behandlung ansprechen [3]. Eine hohe «programmed cell death-ligand 1»-(PD-L1)-Expression auf Tumorzellen kann helfen, eine Patientengruppe zu identifizieren



Elena Riggenbach



Ekin Ermiş

ren, die eher von ICI profitiert [4]. Der perfekte prädiktive Marker fehlt jedoch (auch PD-L1-negative Tumoren sprechen gelegentlich auf die Therapie an und vice versa). Therapieansätze, die die Ansprechrate von ICI oder Kombinationstherapien mit ICI verbessern können, sind folglich von grossem klinischem und wirtschaftlichem Interesse.

Der Tumorimmunzyklus

Die Schritte, die unser Immunsystem durchläuft, um eine Immunreaktion gegen den Tumor auszulösen, können anhand des Tumorimmunzyklus zusammengefasst werden (Abb. 1) [5, 6].

Das Konzept ist hilfreich zum Verständnis der klinisch eingesetzten Immuntherapeutika und zeigt die möglichen Schnittstellen zwischen der RT und der IT auf. Es beinhaltet Abläufe des unspezifischen und spezifischen Immunsystems; die sterbende Tumorzelle setzt Antigene frei, die von antigenpräsentierenden Zellen aufgenommen, zu einem Lymphknoten transportiert und dort einer T-Zelle präsentiert werden. Das Aufeinandertreffen des Tumorantigens auf eine naive T-Zelle wird T-Zell-Priming genannt. Primär in dieser frühen Aktivierungsphase des Primings kann über den Immuncheckpoint «cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4» (CTLA-4) die T-Zelle deaktiviert respektive können durch den Antikörper mehr Effektor-T-Zellen aktiviert werden. Im nächsten Schritt wandert die aktivierte T-Zelle zum Tumor und infiltriert diesen. In der sogenannten Effektorphase wird die Tumorzelle durch die Effektor-T-Zelle erkannt und zerstört. Auch hier kann die T-Zelle über ihre Immuncheckpoints deaktiviert werden, was die Unterdrückung der Immunantwort beziehungsweise der Tumorzellerstörung

Tabelle 1: Glossar der Radio-/Immuntherapie in der Onkologie.

Begriff	Definition
Immun-checkpoints	Inhibierende Rezeptoren auf der Oberfläche von T-Zellen, die deren Immunantwort dämpfen. Die zwei therapeutisch relevantesten Oberflächenproteine sind CTLA-4 und PD-1.
Checkpoint-Inhibitoren	Antikörper, die die Toleranz des Immunsystems gegenüber malignen Zellen senken, indem sie die Deaktivierung von T-Zellen verhindern.
Abskopaler Effekt	Tumorregression nicht bestrahlter Läsionen infolge einer systemischen Immunantwort, die durch die lokale Behandlung einer anderen Läsion induziert wurde.
SBRT	Die extrakranielle stereotaktische Radiotherapie («stereotactic body radiation therapy») ist eine Bestrahlungstechnik, mit der dank hoher Präzision eine notwendige Bestrahlungsdosis in nur einer oder wenigen Sitzungen appliziert werden kann.

CTLA-4: «cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4»; PD-1: «programmed cell death protein 1»; SBRT: «stereotactic body radiation therapy».

Tabelle 2: Verfügbare Checkpoint-Inhibitoren und deren untersuchte Kombination mit Radiotherapie.

Zielstruktur	Antikörper (Handelsname)	Zulassung in der Schweiz (01/2021)	Kombination mit RT (Auswahl prospektiver Daten)
CTLA-4	Ipilimumab (Yervoy®)	<ul style="list-style-type: none"> Melanom Nierenzellkarzinom 	<ul style="list-style-type: none"> Metastasierte solide Tumoren: Phase I [32], Phase II [33] Fortgeschrittenes NSCLC: Phase II [34] Metastasiertes Prostatakarzinom: Phase III [35] Metastasiertes Melanom: Phase I [24]
	Tremelimumab	–	
PD-1	Nivolumab (Opdivo®)	<ul style="list-style-type: none"> NSCLC Melanom Nierenzellkarzinom Klassisches Hodgkin-Lymphom HN-SCC CRC* Urothelkarzinom Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Überganges 	Lokal fortgeschrittenes HN-SCC: Phase I [36]
	Pembrolizumab (Keytruda®)	<ul style="list-style-type: none"> NSCLC Melanom Klassisches Hodgkin-Lymphom Urothelkarzinom 	<ul style="list-style-type: none"> Fortgeschrittenes NSCLC: Phase II [37] Metastasierte solide Tumoren: Phase I [38] Lokal fortgeschrittenes HN-SCC: Phase II [39]
	Cemiplimab (Libtayo®)	Plattenepithelkarzinome der Haut, fortgeschritten	Fortgeschrittene solide Tumoren: Phase I [40]
PD-L1	Atezolizumab (Tecentriq®)	<ul style="list-style-type: none"> NSCLC SCLC Mammakarzinom, triple-negativ Urothelkarzinom 	Fortgeschrittenes NSCLC: Phase II [34]
	Avelumab (Bavencio®)	Merkelzellkarzinom	Lokal fortgeschrittenes HN-SCC: Phase II [41]
	Durvalumab (Imfinzi™)	NSCLC	<ul style="list-style-type: none"> Fortgeschrittenes NSCLC: Phase III [26] Metastasierte solide Tumoren: Phase I/II [42]

CRC: kolorektales Karzinom (*nur für jene mit fehlerhaftem «DNA mismatch repair» oder hoher Mikrosatelliten-Instabilität); CTLA-4: «cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4»; HN-SCC: Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Bereich; NSCLC: Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom; PD-1: «programmed cell death protein 1»; PD-L1: «programmed cell death-ligand 1»; RT: Radiotherapie; SCLC: Kleinzelliges Lungenkarzinom.

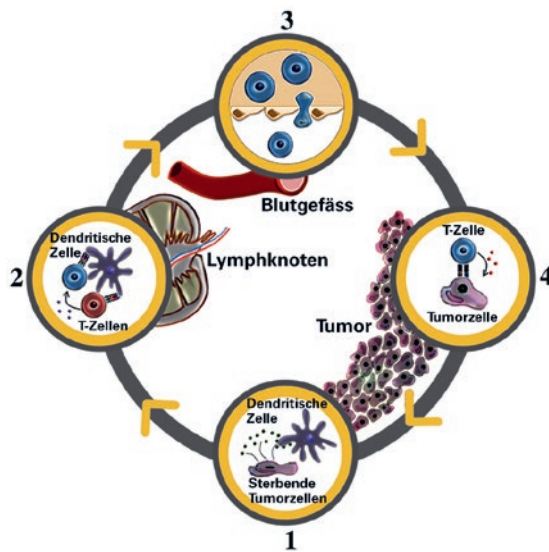


Abbildung 1: Der Tumorimmunzyklus. Freisetzung von Tumorantigenen durch Tumorzelltod und Aufnahme dieser Antigene durch dendritische Zellen (1). Präsentation der Tumorantigene im Lymphknoten aktiviert spezifische T-Zellen, sogenanntes T-Zell-Priming (2). T-Zellen wandern zum Tumor (3), erkennen und zerstören die Tumorzellen (4). Mit herzlichem Dank an Z. Sahin für die Erstellung der Grafik.

zur Folge hat. PD-(L)-1-Antikörper wirken in dieser Effektorphase.

Systemische Effekte der Radiotherapie: von lokal zu abskopal

Das Hauptziel in der Radio-Onkologie ist die Maximierung der therapeutischen Breite, indem das Tumorgewebe eine hohe Strahlendosis erhält, bei gleichzeitig bestmöglicher Schonung des umliegenden Gewebes. Es zeigte sich allerdings, dass gewisse RT-induzierten Effekte an nicht bestrahlten Tumorzellen einen positiven Einfluss auf den klinischen Verlauf haben können. Die Tumorregression an nicht bestrahlten Läsionen (also «weg» vom Bestrahlungsfeld) als Folge solcher Effekte wird als abkopaler Effekt bezeichnet (aus dem Lateinischen «ab scopus» = weg vom Ziel).

Seit der Erstbeschreibung 1953 [7] wurde der abkopale Effekt bei unterschiedlichen Tumorentitäten beobachtet. Der Mechanismus ist nicht vollständig geklärt, scheint aber zusammenfassend am ehesten in einer systemischen Immunaktivierung durch den Tumorzelltod im bestrahlten Zielvolumen hervorgerufen zu werden [8]. Lokal abgestorbene Tumorzellen und deren freigesetzte Antigene erzeugen eine Immunantwort, die auch als In-situ-Vakzinierung bezeichnet wird. Aktivierte Immun-Effektorzellen können dann Tumorzellen entfernt von der behandelten Läsion angreifen [9]. Obwohl gut dokumentiert, blieb der abkopale Effekt bisher ein auf einzelne Fallberichte beschränktes Ereignis. Mit dem Aufkommen der IT ist die im-

munstimulierende Eigenschaft der RT wieder in den Fokus gerückt [10]. In Kombination mit ICI wurde eine deutliche Zunahme von abkopalen Antworten beobachtet; diese können beim malignen Melanom in bis zu einem Drittel beobachtet werden, was klinisch relevant sein kann [11].

Synergismus der Radioimmuntherapie

Anhand des zuvor beschriebenen Tumorimmunzyklus können die zahlreichen möglichen Mechanismen der Immunmodulation durch RT eingeteilt werden. In den frühen Schritten steigert die RT die Präsentation und Diversität tumorspezifischer Antigene. Der durch die Bestrahlung ausgelöste immunogene Zelltod setzt Tumorantigene, Tumorzell-DNA, Zytokine und weitere «Gefahrensignale» frei [6, 8, 12]. Der genetische Strahlenschaden steigert die Mutationslast und führt zur Entstehung und Freisetzung von Neoantigenen. Die verbesserte Antigenerkennung stimuliert dendritische Zellen, was im Rahmen des Primings zu einer verstärkten Aktivierung zytotoxischer T-Zellen führt [8]. Das durch die Bestrahlung veränderte immunologische Mikromilieu – in der und um die Tumorzelle – unterstützt auch die Schritte der Effektorphase respektive die Zerstörung von Tumorzellen [13]. Modifikationen im Endothel der Blutgefäße des Tumors führen zu einer erleichterten Adhäsion zirkulierender Effektor-Immunzellen und fördern deren Einwanderung in den Tumor. Eine höhere Anzahl tumorinfiltrierender Zellen korreliert bei vielen Tumoren positiv mit dem klinischen Outcome [14–16]. Die vermehrte Expression des Haupthistokompatibilitätskomplexes I (MHC I) an der Oberfläche bestrahlter Tumorzellen verbessert die tumorgerichtete Zellzerstörung durch Effektor-T-Zellen [16].

Neben immunstimulierenden Prozessen kann die RT das Immunsystem auch hemmen, wie man dies von Bestrahlungen entzündlicher Erkrankungen kennt, bei denen vor allem sehr kleine Einzeldosen angewendet werden. Selbst diese Mechanismen können aber als Argument für eine Kombination mit IT verwendet werden, da beispielsweise die radiogen bedingte Aufregulation des PD-1/PD-L1-Signalweges (zur Eindämmung der Immunantwort) eine Angriffsfläche für die ICI bietet und deren Effizienz zu steigern vermag [17]. Aus präklinischen Mausmodellen geht hervor, dass durch die Kombination von RT mit Immun-Checkpoint-Antikörpern eine vermehrte Aktivierung und Verstärkung der zytotoxischen T-Zell-Antwort erzielt wird und synergistisch tumorinfiltrierende Suppressorzellen reduziert werden [17, 18]. Letztlich erhöhen die immunmodulatorischen Effekte der RT die Chance, dass durch die IT eine immunologi-

sche Tumorelimination ermöglicht wird. Bisherige Studien zum Synergismus der RT und IT fokussieren auf die verstärkte Wirkung der IT durch RT [19]. Ob auch eine Steigerung des radiotherapeutischen Effektes durch IT im Sinne einer Radiosensibilisierung erzielt werden kann, scheint zwar durch ähnliche Mechanismen plausibel [19], wurde aber noch kaum untersucht.

Klinische Anwendung

In über 150 Studien wird derzeit die Kombination aus standardisierter Radio-/(Chemo)therapie und IT untersucht [20]. Aber robuste klinische Daten, die unterschiedliche Behandlungssequenzen (sequentiell vs. konkomittierende RT/ICI-Kombination) oder verschiedene RT-Schemata im Hinblick auf eine Effektpotenzierung vergleichen, fehlen derzeit. Erste prospektive Studien oder gute indirekte Hinweise unterstreichen aber das mögliche synergistische Potenzial der kombinierten Anwendung von RT und ICI (Tab. 2).

Malignes Melanom

Beim malignen Melanom war die IT sehr erfolgreich und avancierte sowohl in der adjuvanten als auch in der palliativen Situation zur Standardbehandlung. Gemäss einer retrospektiven Studie erzielten Patienten unter Behandlung mit einem PD-1-Inhibitor und einer palliativen RT signifikant bessere Ansprechraten (65 vs. 33,3%) bei vergleichbarer Toxizität [21]. Mit Ipilimumab in Kombination zur RT konnte neben deutlich höherer Ansprechrate auch ein verlängertes Gesamtüberleben im Vergleich zu Ipilimumab alleine erzielt werden [22]. Die Kombination wurde bisher prospektiv in Phase-I-Daten als sicher bewertet [23, 24].

Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC)

Eine bahnbrechende Neuerung in der Behandlung des lokal fortgeschrittenen NSCLC erbrachte die konsolidierende IT mit dem PD-L1-Antikörper Durvalumab sequentiell zur Radio-/Chemotherapie gemäss der randomisierten, plazebokontrollierten PACIFIC-Studie. Diese Phase-III-Studie untersuchte beim inoperablen NSCLC im Stadium III den Wert einer konsolidierenden IT mit Durvalumab bei Therapieansprechen oder stabiler Tumorsituation nach kombinierter Radio-/Chemotherapie. Dabei wurden sowohl das mediane progressionsfreie Überleben (von 5,6 auf 17,2 Monate) als auch das Gesamtüberleben (von 55,6 auf 66,3% nach zwei Jahren) signifikant verlängert [25, 26]. Die Ergebnisse waren noch besser, wenn Durvalumab innerhalb von zwei Wochen nach der letzten Bestrahlung begonnen wurde. Diesen Daten entsprechend ist Durvalumab seit Juni 2018 in der Schweiz für Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC ohne Progression nach definitiver Radiochemotherapie zugelassen.

In die gleiche Richtung weist eine Subgruppenanalyse der KEYNOTE-001-Studie [27]. Hier wurde der Effekt der Kombination von RT und Pembrolizumab untersucht; Patienten, die zuvor bestrahlt wurden, lebten im Durchschnitt doppelt so lange ohne Krankheitsprogression und auch beim Gesamtüberleben war eine vorangegangene RT mit einem signifikanten Vorteil verbunden. Ein eindruckliches Ansprechen nach Kombinationstherapie sahen wir kürzlich in unserer Klinik (Abb. 2). Nach den Erfolgen der sequentiellen Kombination wird nun auch der simultane Einsatz der ICI und RT geprüft.

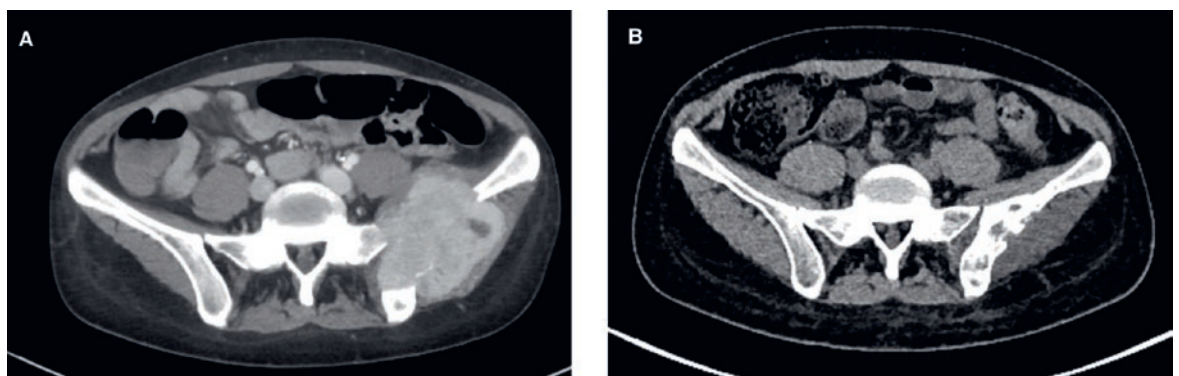


Abbildung 2: 41-jährige Patientin mit primär oligometastasiertem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) vom Typ Adenokarzinom mit eindrucklichem klinischem und morphologischem Ansprechen nach Radio-/Immuntherapie. Initiale Computertomographie des Beckens mit ausgedehnter ossärer Metastase im linken Os ilium mit Muskelinfiltration (A). Die Biopsie der Läsion zeigte eine immunhistochemische PD-L1-Expression von 30% auf Tumorzellen. Nach Radiotherapie der Metastase (10 × 3 Gy) und Einleitung einer Chemotherapie in Kombination mit dem Immun-Checkpoint-Antikörper Pembrolizumab in der Folgewoche zeigt sich nach zwei Monaten eine vollständige morphologische Remission der ossären und extraossären Tumormanifestation mit partieller Reossifikation (B). PD-L1: «programmed cell death-ligand 1».

Sicherheit der Kombination

Der Schweregrad von Nebenwirkungen wird in der Onkologie in der Regel anhand der «Common Terminology Criteria for Adverse Events» (CTCAE) beurteilt, wobei schwere Toxizitäten, die einer Hospitalisation bedürfen, als Grad 3 klassifiziert werden. Die Nebenwirkungsrate bei CTLA-4-Inhibitoren ist höher als bei PD-1/PD-L1-Inhibitoren und am höchsten, wenn beide Substanzen kombiniert werden [28].

Die Häufigkeit an ≥ 3 -Grad-Toxizitäten in der RT/ICI-Kombination beim Lungenkarzinom nach stereotaktischer Bestrahlung (SBRT, Tab. 1) wird von sechs prospektiven Studien mit 10–17% für anti-PD-1/PD-L1 und mit 29–38% für anti-CTLA-1 angegeben [29]. Dies ist unwesentlich höher, als man bei der Behandlung mit ICI alleine erwartet. Studien mit Chemotherapie in Ergänzung zur RT/ICI-Kombination zeigten deutlich höhere Toxizitätsraten und wurden hierbei nicht berücksichtigt [30]. In der vorgenannten Studie mit der Gabe des ICI Durvalumab nach kombinierter Radio-Chemotherapie

beim NSCLC war die Häufigkeit schwerer Toxizitäten (Grad 3 und 4) allerdings ebenfalls nur geringfügig höher als mit Placebo (30 vs. 26%).

Die kombinierte Anwendung gilt gemäss den klinischen Daten nach dem heutigen Wissensstand als relativ sicher [21, 27–29, 31]. Die Art und Ausprägung des Nebenwirkungsspektrums kann durch die Kombination allerdings leicht modifiziert werden. Bei Strahlentherapien mit ähnlichen Nebenwirkungen, die auch unter ICI beobachtet werden, beispielsweise Kolitis bei Beckenbestrahlung, beziehungsweise bei nebenwirkungsträchtigen Strahlentherapiedosen und -volumina sollte die simultane Kombination zurückhaltend gesehen werden. Besondere Vorsicht ist auch bei der Kombination einer stereotaktischen Einzeitbestrahlung bei Hirnmetastasen unter ICI geboten. Aufgrund inkonsistenter und retrospektiver Daten bezüglich Einblutung und Radionekrose wird ein Abstand von einigen Tagen bis zum Ersteintritt eines ICI vor stereotaktischer Bestrahlung im Hirnbereich empfohlen [28]. Ein Grossteil der Studien zur kombinierten RT/ICI-Therapie ist limitiert durch die fehlende Randomisierung zwischen ICI und ICI plus RT und zu kurze Nachbeobachtungszeit.

Die Kombinationstherapien sollten daher weiterhin bevorzugt standardisiert innerhalb klinischer Studien durchgeführt werden. Mit solideren Daten zu synergistischer Wirkung und Toxizität wird man letztlich Patienten optimal beraten können, ob der verstärkte Therapieeffekt der Kombination aus RT und IT das potentiell höhere Nebenwirkungsspektrum aufwiegt.

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter <https://doi.org/10.4414/smf.2021.08625>.

Korrespondenz:
Dr. med. Elena Riggenbach
Universitätsklinik für
Radio-Onkologie
Inselspital
Universitätsspital Bern
Freiburgstrasse 18
CH-3010 Bern
[elena.riggenbach\[at\]insel.ch](mailto:elena.riggenbach[at]insel.ch)

Das Wichtigste für die Praxis

- Die systemische Immunstimulation durch die Radiotherapie (RT) alleine reicht meist nicht für einen klinisch relevanten Effekt. In der Kombination mit der Immuntherapie (IT) wird die abskopale Antwort in entfernten Tumoreläsionen aber häufiger beobachtet.
- Die ergänzende RT könnte die Ansprechrate von IT verbessern. Es gibt immer mehr Hinweise darauf, dass eine Bestrahlung zusätzlich zur IT die progressionsfreie Zeit bei unterschiedlichen Tumorentitäten verlängert.
- Die Kombination von Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) mit palliativen oder stereotaktischen Strahlentherapieschemata scheint relativ sicher zu sein. Wenn durch die RT aber ähnliche Nebenwirkungen wie mit ICI erwartet werden, ist Vorsicht bei der Kombination geboten respektive eine entsprechende Aufklärung des Patienten und der weiterbehandelnden Kollegen zwingend.