



Die stereotaktische Strahlentherapie unterstützt die Immunantwort

Esther G. C. Troost

Online publiziert: 6. November 2015
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

Hintergrund und Ziel Der immunmodulierende Effekt einer Strahlentherapie hat in letzter Zeit beträchtliches Interesse erlangt und es gibt diverse Publikationen hinsichtlich der Synergie zwischen Bestrahlung und Immuntherapie. Jedoch sind weitere präklinische Studien notwendig, um die antigenspezifischen Mechanismen der durch Strahlentherapie induzierten Immunantworten und die möglichen synergistischen Effekte in Kombination mit einer Immuntherapie zu untersuchen.

Methoden Die Fähigkeit einer stereotaktischen Strahlentherapie endogene antigenspezifische Immunantworten zu induzieren, die sinnvoll mit einer anti-PD-1 (programmed cell death-1), checkpoint-blockierenden Immuntherapie kombiniert werden kann, wurde untersucht. Mit Hilfe eines Klein-tierbestrahlungsgerätes wurden B16-OVA-Melanom- und

4Y1-HA-Mammakarzinomtumoren bildgestützt stereotaktisch bestrahlt. Hierdurch wurden antigenspezifische T-Zell- und B-Zell-übertragene Immunantworten hervorgerufen.

Ergebnisse Die immunstimulierenden Effekte der Strahlentherapie wurden signifikant erhöht, wenn diese entweder mit einer anti-PD-1-Therapie oder der Depletion regulatorischer T-Zellen (Treg) kombiniert wurden. Dies führte zu einer verbesserten lokalen Tumorkontrolle. Phänotypische Analysen der antigenspezifischen CD8-T-Zellen zeigten, dass die Bestrahlung den Anteil der antigenkompetenten T-Zellen und Effektor-T-Gedächtniszellen erhöhte. Die Strahlentherapie erhöhte tumorassoziierte Antigen-MHC-Komplexe, unterstützte die Antigen-Cross-Präsentation im drainierenden Lymphknoten und förderte die T-Zell-Infiltration der Tumoren.

Schlussfolgerung der Autoren Die Ergebnisse belegen das Potential der Strahlentherapie, endogene antigenspezifische Immunantworten zu initiieren und geben damit eine biologische Rationale für die klinische Kombination einer Bestrahlungsbehandlung mit PD-1-Blockade.

Originalpublikation Sharabi AB, Nirschi CJ, Kochel C et al (2015) Stereotactic radiation therapy augments antigen-specific PD-1-mediated antitumor immune response via cross-presentation of tumor antigen. *Cancer Immunol Res* 3(4):345–355

Prof. Dr. med. Dr. E. G. C. Troost, M.D., Ph.D. (✉)
Abteilung für Strahlenheilkunde und Radioonkologie,
Universitätsklinikum und Medizinische Fakultät Carl Gustav
Carus an der Technischen Universität Dresden,
Fetscherstraße 74,
01307 Dresden, Deutschland
E-Mail: esther.troost@uniklinikum-dresden.de

Prof. Dr. med. Dr. E. G. C. Troost, M.D., Ph.D.
Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf, Institut für
Radioonkologie,
Dresden, Deutschland

Prof. Dr. med. Dr. E. G. C. Troost, M.D., Ph.D.
OncoRay – National Center for Radiation Research in Oncology,
Dresden, Deutschland

Kommentar

Die stereotaktische, hypofraktionierte Strahlentherapie ist eine etablierte Behandlung bei Patienten mit Bronchialkarzinomen im Stadium I, mit pulmonalen oder hepatischen Metastasen solider Tumoren und mit oligometastatischer Erkrankung [1–3]. In den vergangenen Jahren wurden potente Immuntherapeutika zur Behandlung von Patienten mit soliden Tumoren im Stadium IV (z. B. Melanom und nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom) eingeführt [4, 5]. Die anfangs zufällig erfolgte simultane Verabreichung

einer stereotaktischen Strahlentherapie mit Immuntherapie weckte ab 2012 das Interesse an der Potenzierung immunologischer Effekte [6] durch einen planmäßigen Einsatz beider Verfahren.

Vor allen Dingen der sog. Abscopal-Effekt nach Kombination von Immuntherapeutika und (palliativer) Bestrahlung scheint neue Behandlungsoptionen zu eröffnen. Dieses 1953 erstmals beschriebene Phänomen der Tumorrogression außerhalb des bestrahlten Volumens wurde von Postow *et al.* [7] bei einer Patientin mit einem Melanom im Stadium IV erneut beobachtet und der diesem Effekt zugrundeliegende Mechanismus wurde ausführlich untersucht [8]. Die betreffende Patientin erhielt bereits seit längerer Zeit eine Antikörperbehandlung gegen das zytotoxische, T-Lymphozyten-assoziierte Protein 4 (CTLA4) mit Ipilimumab und wurde aufgrund einer Schmerzsymptomatik an einer paravertebral gelegenen Metastase bestrahlt. In der unmittelbaren Folge zeigten nicht nur die bestrahlte Metastase, sondern auch mediastinale Lymphknotenmetastasen, Leber- und Milzmetastasen eine deutliche Regression. Dieser sog. *Abscopal*-Effekt nach Strahlen- und Immuntherapie wurde seither in mehreren Publikationen bestätigt [9–11].

Momentan werden verschiedene neue Immuntherapeutika für die Behandlung von Patienten mit diversen soliden Tumoren in metastasierten Stadien zugelassen. Im Hinblick auf einen möglichen additiven oder potenzierenden Effekt ist zunächst unklar, welches der verfügbaren Mittel mit welcher Form der Strahlentherapie und in welcher zeitlichen Abfolge den größten therapeutischen Effekt erzielt. Denkbare Optionen sind die zeitgleiche Applikation verschiedener sich unterstützender Immuntherapeutika in Kombination mit einer konventionell fraktionierten oder hypofraktionierten Strahlentherapie bzw. einer chirurgischen Resektion. Vor allem die bislang in palliativer Intention behandelten Patienten mit oligometastasierten Tumoren könnten von diesem innovativen Ansatz profitieren. Denn bereits ohne die simultane Applikation einer Systemtherapie wurde bei ausgewählten Patienten ein Überlebensvorteil durch die radikale Behandlung, also eine stereotaktische hochdosierte Bestrahlung oder eine chirurgische Resektion gezeigt [2]. Zukünftig könnte das durch eine stereotaktische, hochdosierte Bestrahlung in Kombination mit einer Immuntherapie stimulierte, gegen den körpereigenen Tumor gerichtete Immunsystem nicht nur den Primärtumor, sondern möglicherweise auch Mikrometastasen eliminieren. Falls dies so wäre, könnte das progressionsfreie Überleben womöglich verlängert werden.

Fazit

Die referierte präklinische Arbeit reiht sich in eine Serie internationaler Publikationen ein, welche die optimalen Sequenzen einer Kombination von Strahlentherapie und

Immuntherapie (CTLA4-, Anti-PD-1- und Anti-PD-L1-Antikörper) untersuchen [12, 13]. Die Tatsache, dass momentan bei www.clinicaltrials.gov 18 klinische Studien zu diesem Thema registriert sind, unterstreicht das internationale Interesse und die hohen Erwartungen. Entsprechende Kombinationsbehandlungen sollten in klinischen Studien systematisch untersucht werden.

Esther G.C. Troost, Dresden

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt E.G.C. Troost gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Chang JY, Senan S, Paul MA et al (2015) Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. *Lancet Oncol* 16:630–637
2. De Ruyscher D, Wanders R, van Baardwijk A et al (2012) Radical treatment of non-small-cell lung cancer patients with synchronous oligometastases: long-term results of a prospective phase ii trial (Nct01282450). *J Thorac Oncol* 7:1547–1555
3. Milano MT, Katz AW, Zhang H, Okunieff P (2012) Oligometastases treated with stereotactic body radiotherapy: long-term follow-up of prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 83:878–886
4. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P et al (2015) Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 373:123–135
5. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF et al (2010) Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 363:711–723
6. Rekers NH, Troost EG, Zegers CM, Germeraad WT, Dubois LJ, Lambin P (2014) Stereotactic ablative body radiotherapy combined with immunotherapy: present status and future perspectives. *Cancer Radiother* 18:391–395
7. Postow MA, Callahan MK, Barker CA et al (2012) Immunologic correlates of the abscopal effect in a patient with melanoma. *N Engl J Med* 366:925–931
8. Mole RH (1953) Whole body irradiation; radiobiology or medicine? *Br J Radiol* 26:234–241
9. Kroemer G, Zitvogel L (2012) Abscopal but desirable: the contribution of immune responses to the efficacy of radiotherapy. *Oncoimmunology* 1:407–408
10. Masucci GV, Wersall P, Kiessling R, Lundqvist A, Lewensohn R (2012) Stereotactic Ablative Radio Therapy (SABR) followed by immunotherapy a challenge for individualized treatment of metastatic solid tumours. *J Transl Med* 10:104
11. Stameff EF, Wolchok JD, Gnjatic S, Lee NY, Brownell I (2012) The abscopal effect associated with a systemic anti-melanoma immune response. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 85:293–295
12. Diamond J, Pilonis K, Aryankalayil J, Vatner R, Formenti SC, Demaria S (2014) Radiotherapy induces responsiveness of a resistant mammary carcinoma to PD-1 blockade. *J Immunother Cancer* 2:159
13. Binder DC, Fu YX, Weichselbaum RR (2015) Radiotherapy and immune checkpoint blockade: potential interactions and future directions. *Trends Mol Med* 21:463–465