



© Javier Larrea/age fotostock/mauritius images

Radiatio plus Immuntherapie ergibt höhere Ansprechraten

Immunonkologische Therapieansätze sind unterschiedlich wirksam, je nachdem, ob das Zielmalignom das passende Profil aufweist. Eine der Möglichkeiten, die Tumoren empfindlicher und die Immuntherapie scharf zu machen, ist die Kombination von Radiatio und Checkpointhemmung. Beim nichtkleinzelligen Lungenkrebs scheint das zu funktionieren.

In die erste von zwei Phase-II-Studien zu den Synergismen von Radiatio und Immuntherapie gegen nichtkleinzelligen Lungenkrebs (NSCLC), die PEMBRO-RT-Studie, hatten Willemijn Theelen vom Niederländischen Krebsinstitut und ihr Team 76 Patienten einbezogen. Sie waren im Median 62 Jahre alt, ihre Tumoren hatten bereits Metastasen gebildet. 36 wurden der Interventionsgruppe zugewiesen; sie erhielten vor Beginn einer Behandlung mit dem PD-1(„programmed cell death protein 1“)-Blocker Pembrolizumab eine stereotaktische Strahlentherapie mit 3 Dosen von 8 Gy auf einen einzelnen Tumorherd. Die Idee dahinter ist, dass durch die Freisetzung von Tumorantigenen und die dadurch verbesserte Antigenpräsentation die T-Zell-Infiltration auch in nicht bestrahlten Tumorherden zunimmt. Das könnte den Effekt der Immuntherapie steigern. Die Kontrollgruppe von 40 Patienten erhielt nur Pembrolizumab, keine Radiatio.

Die Gesamtansprechraten (komplettes (CR) oder partielles Ansprechen (PR) gemäß RECIST 1.1) nach 12 Wochen betrug im Interventionsarm 36 % gegenüber 18 % im Kontrollarm der Studie. Im

Median überlebten die bestrahlten Patienten 6,6 Monate progressionsfrei, verglichen mit 1,9 Monaten bei den Patienten ohne Bestrahlung. Das mediane Gesamtüberleben (OS) lag bei 15,9 vs. 7,6 Monaten, was einer Mortalitätsreduktion um 34 % entsprach.

Allerdings war keines der Ergebnisse statistisch signifikant; dazu war die Teilnehmerzahl zu gering. Für ein signifikantes Resultat hätte etwa die Ansprechrate nach Radiatio nicht nur doppelt, sondern sogar 2,5-mal so hoch ausfallen müssen wie ohne Bestrahlung. Lediglich bei den Patienten, deren Tumoren primär PD-L1(„programmed cell death-ligand 1“)-negativ waren, war der Vorteil der Bestrahlung vor der Immuntherapie signifikant, wenn auch knapp ($p = 0,046$), und zwar mit Blick auf das OS.

An der zweiten Studie unter Führung von Joshua Bauml, University of Pennsylvania in Philadelphia, USA, nahmen 45 Patienten im medianen Alter von 64 Jahren mit oligometastatischem NSCLC (max. 4 Metastasen) teil. Alle hatten eine lokal ablativ Therapie sämtlicher Tumorherde hinter sich. Dabei konnte es sich um einen chirurgischen oder interventionellen Eingriff, eine stereotakti-

sche Radiatio oder eine Radiochemotherapie gehandelt haben, wobei Strahlenbehandlungen insgesamt überwogen. Danach erhielten die Patienten Pembrolizumab. Ihre Verlaufsdaten wurden historischen Vergleichsdaten nach lokal ablativer Therapie gegenübergestellt.

Die Analyse betraf den Zeitraum von Februar 2015 bis August 2018. Zum Analysezeitpunkt waren 24 Patienten verstorben (11) oder im Stadium der Tumorprogression. Das progressionsfreie Überleben, von Beginn der lokal ablativen Therapie an gerechnet, lag nach einer mittleren Nachbeobachtung von 25 Monaten bei 19,1 Monaten, gegenüber 6,6 Monaten im historischen Vergleich ($p = 0,005$). Die progressionsfreie Spanne wurde hier weder durch den PD-L1-Status noch durch die CD8-T-Zell-Infiltration beeinflusst. Das mediane Überleben ab Beginn der Pembrolizumab-Therapie betrug 18,7 Monate. Nach 12 Monaten lebten noch 91 % und nach 24 Monaten 78 % der Patienten mit Pembrolizumab.

Fazit: Diese Ergebnisse geben Experten Anlass zu Optimismus, zumal die Therapie mit Pembrolizumab relativ gut vertragen wurde. Jedenfalls ergaben sich keine gravierenden Unterschiede zu den Sicherheitsprofilen der Vergleichsgruppen. Joshua Walker, Portland, OR/USA, und Billy Loo, Stanford, CA/USA sehen die positiven Ergebnisse im Kontext kürzlich publizierter Resultate, die sich ebenfalls mit der radikalen Lokaltherapie von Patienten mit begrenzt metastasierter Tumorerkrankung auseinandergesetzt hatten und positiv verlaufen waren. Nun sei es wichtig, so Walker und Loo, die Frage nach dem Zusammenwirken von Strahlen- und Immuntherapie in systematischer klinischer und translationaler Forschung anzugehen.

Robert Bublak

Theelen WSME et al. 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. *JAMA Oncol.* 2019;5(9):1276-82
Bauml JM et al. Pembrolizumab After Completion of Locally Ablative Therapy for Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol.* 2019;5(9):1283-90