

**Prospektive Evaluation der prognostischen Bedeutung
immunassoziierter Nebenwirkungen von Patienten mit soliden
Tumorerkrankungen (außer Melanom) in Behandlung mit PD-
1/PD-L1-Inhibitoren mit oder ohne begleitender Radiotherapie.**

Strahlenklinik der

Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

Direktor: Prof. Dr. Fietkau

Der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

zur

Erlangung des Doktorgrades Dr. med.

vorgelegt von

Claudia Schweizer

aus München

**Als Dissertation genehmigt von der
Medizinischen Fakultät der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg**

Vorsitzender des Promotionsorgans: Prof. Dr. Markus F. Neurath

Gutachter: PD Dr. Markus Hecht

Gutachter: Prof. Dr. Oliver Ott

Tag der mündlichen Prüfung: 26. Oktober 2021

Inhaltsverzeichnis

1. ZUSAMMENFASSUNG.....	1
1.1. Hintergrund und Ziele	1
1.2. Methoden.....	1
1.3. Ergebnisse und Beobachtungen.....	2
1.4. Schlussfolgerungen	2
2. EINORDNUNG IN DEN WISSENSCHAFTLICHEN KONTEXT	3
2.1. Hintergrund	3
2.2. Von biologischen Grundlagen zur klinischen Anwendung	5
2.3. Studiendesign ST-ICI.....	6
2.4. Aspekte der Immuntherapie	8
2.4.1. Spannbreite und Bedeutung immunassoziierter Nebenwirkungen	8
2.4.2. Simultane Radio-Immuntherapie	9
2.4.3. Vergleich verschiedener Tumorentitäten	11
2.4.4. Immuntherapie und Kortikosteroide	11
2.4.5. Prognostische Faktoren.....	12
2.4.6. Weiterführende Fragestellungen	13
3. LITERATURVERZEICHNIS	14
4. ORIGINALPUBLIKATION	17
5. DANKSAGUNG	18

1. Zusammenfassung

1.1. Hintergrund und Ziele

Viele Facetten der Immuntherapie sind bislang wenig erforscht. Es gibt kaum prospektive Daten zur prognostischen Bedeutung von immunassoziierten Nebenwirkungen (irAE), insbesondere für andere Tumorentitäten als dem Melanom. Lediglich die Expression von programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) konnte bislang als prädiktiver Parameter bestätigt werden. Mit dem immer breiteren Anwendungsgebiet von Immuncheckpoint Inhibitoren wird die Frage nach einer präziseren Patientenselektion immer drängender. Patienten, deren Tumorerkrankung kein Ansprechen auf die Immuntherapie zeigt, leiden nicht nur unnötigerweise unter möglichen Nebenwirkungen. Ein gescheiterter Therapieversuch bedeutet für den einzelnen Patienten auch einen nicht unerheblichen Zeitverlust. Andere, möglicherweise wirksame Therapien, werden verzögert.

Die prognostische Bedeutung von irAE wurde insbesondere bei Patienten mit Melanom bereits mehrfach beschrieben. Die ST-ICI Studie wurde initiiert, um dies prospektiv auch für Patienten mit anderen soliden Tumorerkrankungen zu untersuchen.

Ein weiterer Aspekt sind die Auswirkungen der Kombination von Radiotherapie und Immuntherapie. Bei sehr limitierter Datenlage sollte auch hier die ST-ICI Studie mehr Klarheit über die Sicherheit der Kombinationstherapie ermöglichen.

1.2. Methoden

Die ST-ICI-Studie ist eine prospektive, nicht randomisierte Studie, in der Patienten vor Therapiebeginn mit einem Immuncheckpoint Inhibitor mit oder ohne begleitender Radiotherapie eingeschlossen wurden. Vor jeder Gabe einer Immuntherapie wurden die Patienten standardisiert bezüglich Nebenwirkungen befragt. Zudem erfolgten regelmäßige Blutentnahmen. Primärer Endpunkt der Studie ist das Therapieansprechen nach RECIST-Kriterien. Sekundäre Endpunkte sind die Erfassung von Nebenwirkungen und progressionsfreies Überleben sowie Gesamtüberleben. Die Studie wurde bei ClinicalTrials.gov registriert (NCT03453892). Die statistische Auswertung wurde mit IBM Statistics, Version 24 durchgeführt.

1.3. Ergebnisse und Beobachtungen

Von April 2017 bis August 2019 wurden 104 Patienten in die ST-ICI Studie eingeschlossen. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 8,3 Monate. 48% der Patienten erhielten zusätzlich zur Immuntherapie auch eine Radiotherapie. Insgesamt traten bei 29 Patienten irAE auf. Dabei zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Untergruppe, die zusätzlich eine Bestrahlung erhielt und der Untergruppe mit alleiniger Immuntherapie ($p=0.668$). Die mediane Zeit bis zum Auftreten von Nebenwirkungen betrug 70 Tage. Das mediane Gesamtüberleben bei Patienten mit irAE war mit 22,8 Monaten statistisch signifikant länger als bei Patienten ohne irAE mit 9,0 Monaten ($p=0.001$). Das 1-Jahres-Überleben bei den Patienten mit irAE betrug 38%, während es bei den Patienten ohne irAE 23% betrug. Das mittlere progressionsfreie Überleben war in der irAE Gruppe mit 7,8 Monaten signifikant länger als 3,2 Monate in der Gruppe ohne irAE ($p=0.002$). Das 1-Jahres-progressionsfreie Überleben war 24% bei den Patienten mit irAE verglichen mit 9% bei den Patienten ohne irAE. Auch für die Subgruppen der Patienten mit alleiniger Immuntherapie und der Immuntherapie mit kombinierter Radiotherapie konnte ein längeres progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben bei Auftreten von irAE gezeigt werden. In der univariaten Coxschen Regressionsanalyse wurden lediglich die Expression von PD-L1 auf Tumorzellen ($p=0.019$) und das Auftreten von irAE ($p=0.003$) als unabhängige prognostische Marker identifiziert.

1.4. Schlussfolgerungen

In dieser Interimsanalyse der prospektiven ST-ICI Studie konnte gezeigt werden, dass das Auftreten von irAE ein prognostischer Parameter für die Prognose des Patienten ist. Insbesondere konnte dies nun für ein größeres Spektrum an Tumorentitäten als bislang beschrieben dargestellt werden. Die Kombination von Immuntherapie und Radiotherapie führte nicht zu erhöhten Raten an Nebenwirkungen.

2. Einordnung in den wissenschaftlichen Kontext

2.1. Hintergrund

Neben Radiotherapie und Chemotherapie hat sich die Immuntherapie im Laufe der letzten Jahre als wichtiges, neues Instrument der Tumorthherapie etabliert. So wurde der Nobelpreis für Medizin im Jahr 2018 an James P. Allison und Tasuku Honju aufgrund ihrer richtungsweisenden Forschung im Gebiet der Immuntherapie verliehen. Sie erforschten wichtige Signalwege der Interaktion von Tumorzellen und Immunzellen. Wegweisend für die heutigen klinischen Anwendungsgebiete waren dabei die Erkenntnisse zur Funktion bestimmter Proteine, mit denen sich Tumorzellen dem Erkennen durch das körpereigene Immunsystem entziehen können. Mit der Entwicklung von spezifischen Antikörpern, die diese Interaktion blockieren, wurde eine neue Art der Tumorthherapie begründet. Seit der ersten Zulassung eines sogenannten Checkpoint-Inhibitors im Jahr 2011 hat die Entwicklung auf diesem Gebiet weiter rasant zugenommen. Mittlerweile, Stand November 2020, sind in Deutschland acht verschiedene Checkpoint-Inhibitoren zugelassen. Meist finden sie bei fortgeschrittenen Tumorerkrankungen Anwendung. Dabei konnte bereits für eine Vielzahl an onkologischen Erkrankungen eine Wirksamkeit nachgewiesen werden. Welche Patienten tatsächlich von einer Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren profitieren konnte jedoch bislang nicht abschließend geklärt werden. Trotz zahlreicher Untersuchungen fehlen weiterhin verlässliche prädiktive Marker, die eine individuelle Wirksamkeit vorhersagen und die Ansprechraten erhöhen könnten. Auch Immuntherapie ist nicht frei von Risiken: es zeigte sich vielmehr ein ganz neues Spektrum an Nebenwirkungen, welches sich maßgeblich von den bisher bekannten unerwünschten Effekten von beispielsweise Chemotherapie unterscheidet. Die spezielle Wirkweise der Checkpoint-Inhibitoren führt immer wieder zu überschießenden Immunreaktionen und Autoimmunphänomenen unterschiedlichster Ausprägungen. Die Herausforderung besteht insbesondere darin, Symptome richtig zu deuten und autoimmun bedingte Nebenwirkungen also solche zu erkennen. Bei fehlender adäquater Therapie können autoimmun bedingte Nebenwirkungen bis zum Tod führen. In großen Metaanalysen werden bezüglich der therapieassoziierten Todesfälle Zahlen von ca. 0,87% genannt [1], selbst unter geeigneter Therapie. Andererseits mehren sich mittlerweile die Hinweise, dass mit dem Auftreten von immunassoziierten Nebenwirkungen auch ein verbessertes

Therapieansprechen einhergeht [2-6]. Verschiedene Autoren konnten zeigen, dass sich sowohl das progressionsfreie Überleben als auch das Gesamtüberleben der Patienten, die Nebenwirkungen zeigten, verlängerte gegenüber den Patienten, die keine Nebenwirkungen entwickelten. Dies ist ein neuer Aspekt der Tumorthherapie, den es unbedingt weiter zu erforschen gilt. Insbesondere prospektive Daten diesbezüglich sind bislang rar. Auch die Frage, ob die Kombination von Immuntherapie und Radiotherapie zu mehr Nebenwirkungen führt, ist weiterhin nicht eindeutig geklärt. Eine klinisch hochrelevante Fragestellung ist das Risiko einer Pneumonitis, falls eine Immuntherapie mit einer Radiotherapie im Bereich der Lunge kombiniert wird. Peters et al. konnten in ihrer prospektiven Studie zur Kombination von Nivolumab und Radiotherapie beim Bronchialkarzinom zeigen, dass das Risiko immunassoziierter Nebenwirkungen durch die Kombinationstherapie nicht erhöht ist [7]. Owen et al. konnten anhand einer retrospektiven Auswertung darstellen, dass auch eine frühere Bestrahlung im Thoraxbereich nicht zu einer erhöhten Rate an Pneumonitiden führte [8]. In einer sekundären retrospektiven Analyse der Keynote-001 Studie konnten Shaverdian et al. zeigen, dass eine Vorbestrahlung vor Beginn der Immuntherapie mit Pembrolizumab sogar mit einer statistisch signifikanten Verbesserung des progressionsfreien Überlebens sowie des Gesamtüberlebens verbunden war, ohne dass sich eine deutliche Erhöhung der Toxizität zeigte [9].

Es ist von einem komplexen Zusammenspiel von Immuntherapie und Radiotherapie auszugehen, das von einem erhöhten Nebenwirkungsrisiko einerseits bis hin zu gegenseitiger Wirkverstärkung reicht.

Immuntherapie ist eine so neue Entwicklung der Medizin, dass es nicht nur immer noch viele Fragen zu klären gilt, sondern auch unentwegt neue Fragen aufkommen. Neue Erkenntnisse können rasch Therapiekonzepte verbessern und den onkologischen Patienten zu Gute kommen. Daher entschieden wir uns im Jahr 2017 in der Strahlenklinik Erlangen zur Durchführung der prospektiven ST-ICI Studie.

2.2. Von biologischen Grundlagen zur klinischen Anwendung

Der menschliche Körper besteht aus vielen Billionen Zellen. Jeden Tag kommt es bei Zellteilungen zu „Fehlern“ – es entstehen Mutationen. Hier spielen viele Faktoren eine Rolle, beispielsweise auch äußere Einflüsse wie Sonne, Tabak oder Strahlung. Der Zusammenhang von Mutationen und der Entstehung von Krebs ist seit vielen Jahrzehnten Gegenstand von Forschungsarbeiten. In einer Übersichtarbeit von Campbell et. al. wird die Herausforderung deutlich, von der Identifizierung von verschiedensten Mutationen abzuleiten, welche und wie viele Mutationen für das Entstehen einer Tumorerkrankung notwendig sind [10]. Es existieren verschiedene Reparaturmechanismen, um Mutationen zu beheben. Alternativ wird von einer irreparablen Zelle die Apoptose eingeleitet, der kontrollierte Zelltod. Das Immunsystem patrouilliert permanent, um auffällige Zellen zu erkennen und gegebenenfalls zu eliminieren: beispielsweise ist dies Aufgabe der zytotoxischen T-Zellen. Dafür werden zahlreiche Signalwege genutzt, sogenannte Immun-Checkpunkte. Die für die klinische Anwendung relevanten Signalwege sind unter anderem PD1-/PD-L1 sowie CTLA-4/CD80/86. Die T-Zellen exprimieren PD-1 sowie CTLA-4 an der Zelloberfläche. Wenn eine weitere Zelle PD-L1 bzw. CD80/86 exprimiert, kommt es zur Bindung und eine Aktivierung der T-Zelle wird gehemmt: diese inhibierenden Signalwege verhindern so eine Überreaktion des Immunsystems. So kann beispielsweise Autoimmunität verhindert werden.

Diese inhibierenden Signalwege machen sich nun Tumorzellen zu Nutze und exprimieren beispielsweise PD-L1 an ihrer Zelloberfläche. Die zytotoxischen T-Zellen erkennen die mutierten Tumorzellen nicht als solche, da es zu einer Bindung kommt. Es folgt ungehindertes Wachstum. An dieser Stelle kommen die Immun-Checkpoint-Inhibitoren zum Einsatz. Sie blockieren das Zustandekommen einer Bindung, indem sie die Proteinstruktur einer der Bindungspartner verändern. Im März 2011 wurde Ipilimumab die erste Zulassung für einen Immun-Checkpoint-Inhibitor durch die US-amerikanische Federal Drug Administration (FDA) erteilt, ein CTLA-4-Antikörper. Für Patienten mit Malignem Melanom konnte in einer Phase III Studie ein verbessertes Gesamtüberleben von 10.0 Monaten versus 6.4 Monaten gezeigt werden ($p < 0.001$) [11]. Im Jahr 2012 wurden beinahe zeitgleich die Ergebnisse von zwei Phase-I-Studien im New England

Journal of Medicine veröffentlicht [12, 13]. Eingeschlossen wurden Patienten mit verschiedenen Tumorentitäten in fortgeschrittenen Tumorstadien. Sie erhielten über mehrere Wochen hinweg PD-1- bzw. PD-L1-Antikörper. Die Ansprechraten lagen zwischen 12 bis 41%. Die aktuell in Europa zugelassenen PD-1-Antikörper sind Nivolumab und Pembrolizumab, zuletzt wurde noch Cemiplimab die Zulassung erteilt. Ein weiterer zugelassener CTLA-4 Antikörper neben Ipilimumab ist Tremelimumab. Des Weiteren stehen drei PD-L1-Antikörper zur Verfügung: Durvalumab, Atezolizumab und Avelumab. Die speziellen Wirkmechanismen dieser Therapeutika erklären zugleich das neuartige Spektrum an Nebenwirkungen. Anders als Chemotherapie und Strahlentherapie, die Zellschäden und Mutationen verursachen, führen Immun-Checkpoint-Inhibitoren zu einem weniger gehemmteten Immunsystem. Im gesamten Körper können Autoimmunphänomene auftreten. Im klinischen Alltag gilt es, diese Autoimmunreaktionen frühzeitig zu erkennen und Symptome korrekt zuzuordnen, um eine geeignete Therapie einleiten zu können.

2.3. Studiendesign ST-ICI

Das Patientenkollektiv der ST-ICI Studie wird von Patienten mit einer fortgeschrittenen Tumorerkrankung jeder Entität gebildet, bei denen die Indikation zur Einleitung einer Therapie mit einem Checkpoint-Inhibitor gestellt wurde. Alle Teilnehmer gaben ihr schriftliches Einverständnis. Die Indikation zur Immuntherapie wurde entsprechend der aktuellen Leitlinien und Zulassungsvorgaben gestellt. Die primären Untersuchungsziele waren die systemischen und lokalen Ansprechraten unter Immuntherapie und gegebenenfalls zusätzlicher Radiotherapie. Endpunkte waren entweder das Versterben oder ein Progress nach iRECIST Kriterien. Als weiterer Fokus wurden die zirkulierenden Immunzellen bei jeder Gabe einer Immuntherapie analysiert. Als sekundäre Ziele wurde das Auftreten von immunassoziierten Nebenwirkungen, Kortikoidgabe vor und während Immuntherapie, Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben festgelegt. Teilnehmende sollten mindestens 18 Jahre alt sein, der deutschen Sprache mächtig, keinen aktiven Drogenabusus und eine sichere Verhütung vorweisen. Bei jedem Termin zur Gabe einer Immuntherapie wurden die Patienten bezüglich neu aufgetretener Symptome, die einen Hinweis auf eine immunassoziierte Nebenwirkung geben könnten,

befragt. Es erfolgte die regelmäßige Bestimmung von Blutbild und Serumparametern, um beispielsweise Schilddrüsenhormone, Nierenfunktion und die Leberenzyme engmaschig zu kontrollieren und gegebenenfalls Veränderungen frühzeitig zu erkennen. Die Einteilung der Nebenwirkungen erfolgte anhand der CTCAE: Grading of severity according to the National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0. Hier werden unter anderem Grenzwertbereiche abhängig von den individuellen Vorwerten jedes und jeder Studienteilnehmenden definiert, die eine möglichst objektive Einordnung ermöglichen.

Das Therapieansprechen wurde bildgebend anhand der RECIST Kriterien bewertet: Eisenhauer et al. beschrieben 2009 eine standardisierte Herangehensweise zur objektiven Einschätzung des Tumoransprechens [14]. Im Rahmen der STICI-Studie erhielten alle Patienten vor Einleitung der Immuntherapie und weiterhin in regelmäßigen Abständen eine Computertomographie (CT) und/ oder eine Magnetresonanztomographie (MRT). Initial wurden die Zielläsionen anhand der RECIST-Kriterien festgelegt: Insgesamt wurden unter allen Tumorkläsionen maximal fünf repräsentative Zielläsionen ausgewählt. Je Organ sind maximal zwei Läsionen zu wählen. Eine Läsion muss dabei mindestens einen Zentimeter (cm) im größten Durchmesser betragen. Im Falle von Lymphknoten ist ein Querdurchmesser von mindestens 1,5 cm Voraussetzung. Knochenläsionen gelten nur bei deutlicher Weichteilkomponente als messbar. Die Werte der Durchmesser werden addiert. Dieser Summenwert wird von Bildgebung zu Bildgebung verglichen. So kann eine Einteilung in eine komplette Remission (CR), teilweise Remission (PR), stabile Erkrankung (SD) und fortschreitende Erkrankung (PD) erfolgen. Die Entscheidung über ein Fortführen der Therapie wurde anhand der adaptierten Variante der RECIST-Kriterien getroffen: iRECIST [15]. So wird die Möglichkeit eines Pseudoprogresses in die Therapieentscheidung mit einbezogen. Die Beurteilung von Tumoransprechen sollte möglichst standardisiert erfolgen. Jedoch zeigte sich, dass unter Checkpoint-Inhibition die bewährten Schemata nicht ohne Weiteres übernommen werden konnten. Ein Progress nach RECIST-Kriterien kann allein anhand einer einzelnen Bildgebung definiert sein. Unter Immuntherapie kommt es jedoch nicht selten zu einer bildgebenden Vergrößerung der initialen Tumorkläsionen, die jedoch in der Folge bei Fortführen der Therapie nicht weiter nachweisbar ist. Diese Patienten haben mit hoher Wahrscheinlichkeit sogar ein

hervorragendes Tumoransprechen auf die Immuntherapie [16]. Trotzdem besteht bei diesem Vorgehen die Gefahr, einen wahren Progress nur mit Verzögerung zu diagnostizieren und somit die Chance auf ein mögliches Therapieansprechen auf eine andere Behandlung zu verschlechtern. Darum spielt insbesondere das klinische Erscheinungsbild eine wichtige Rolle, die in die Therapieentscheidung mit einfließen muss.

2.4. Aspekte der Immuntherapie

2.4.1. Spannbreite und Bedeutung immunassoziierter Nebenwirkungen

Immunassozierte Nebenwirkungen können in den verschiedensten Ausprägungen auftreten. In einer Metaanalyse von Wang et al. wird deutlich, dass die Spannbreite an Nebenwirkungen sehr groß ist [17]. In dieser Untersuchung wurden 125 klinische Untersuchungen betrachtet. Insgesamt wurden mehr als 300 verschiedene immunassoziierter Nebenwirkungen genannt. 66% der Patienten waren von Nebenwirkungen betroffen. Die häufigsten Nebenwirkungen wurden im Bereich der Schilddrüsenfunktion und des Gastrointestinaltrakts beschrieben. Weitere Untersuchungen zeigten, dass der wahrscheinlichste Zeitrahmen des erstmaligen Auftretens von immun-assozierten Nebenwirkungen sich in etwa zwischen vier bis zwölf Wochen bewegt [2, 17, 18]. Das Wissen um dieses neue Spektrum an Nebenwirkungen ist klinisch hoch relevant, um eine adäquate Therapie einleiten zu können. Hierzu können beispielsweise die entsprechenden Richtlinien der ESMO von Haanen et al. zu Hilfe genommen werden [19]. Die Autoren geben detaillierte Therapieempfehlungen zu den jeweiligen Nebenwirkungen je nach Schweregrad.

In unserer Studienkohorte von 104 Patienten entwickelten 29 Patienten (28%) immunassozierte Nebenwirkungen. Am häufigsten traten Veränderungen der Schilddrüsenfunktion auf (9%), die engmaschig kontrolliert und gegebenenfalls medikamentös substituiert wurden. Hautreaktionen in verschiedenen Ausprägungen zählten ebenfalls zu den häufigen Nebenwirkungen (5%). Insgesamt entsprach das Spektrum und die Häufigkeit an Nebenwirkungen weitestgehend den Erwartungen, die sich aus der Literaturrecherche ergaben [1, 2]. Nur vier der Patienten entwickelten eine Nebenwirkung dritten Grades, die übrigen 25 Patienten zeigten niedriggradigere Nebenwirkungen.

Insgesamt zeigte sich in der STICI-Studie für die 29 Patienten, die Nebenwirkungen entwickelten, im Vergleich zu den Patienten ohne Nebenwirkungen jedoch ein signifikant längeres Gesamtüberleben (medianes Gesamtüberleben 22,8 Monate versus 9,0 Monate; $p=0.001$) sowie auch progressionsfreies Überleben (medianes progressionsfreies Überleben 7,8 Monate versus 3,2 Monate; $p=0.002$). Das Auftreten immunassoziierter Nebenwirkungen stellte sich in unserer Kohorte somit als günstiger prognostischer Faktor heraus.

2.4.2. Simultane Radio-Immuntherapie

Von den 104 Patienten dieser Untersuchung wurden 50 Patienten in engem zeitlichen Zusammenhang zur Immuntherapie bestrahlt. Bezüglich des als relevant zu erachtenden Zeitraums existieren keine klaren Grenzen. Nach ausführlichen Literaturrecherchen wählten wir als Kriterium einen zeitlichen Abstand von maximal 30 Tagen zwischen der ersten Gabe der Immuntherapie und einer Bestrahlung [20, 21]. Der Überlebensvorteil bei Auftreten von immunassozierten Nebenwirkungen konnte sowohl in der Subgruppe der Patienten mit kombinierter Therapie (IT-RT) als auch in der Subgruppe der Patienten mit alleiniger Immuntherapie (IT-only) gezeigt werden. Insbesondere gab es in unserer Auswertung keine Hinweise darauf, dass eine simultane Bestrahlung zu einer erhöhten Rate an Nebenwirkungen führen würde: Es traten bei 30% der Patienten in der IT-RT-Gruppe Nebenwirkungen auf versus 27% in der IT-only-Gruppe ($p=0.668$). Eine derartige Gegenüberstellung ist in der Literatur bislang nicht beschrieben. Insbesondere prospektive Untersuchungen zu dieser Fragestellung fehlten bislang. Kroeze et al. äußerten Besorgnis, ob eine Kombination sicher sei [22], während Owen et al. in Bezug auf Pneumonitiden ebenfalls kein erhöhtes Risiko einer Kombinationstherapie sahen [8]. In einer sekundären Analyse der Keynote-001-Phase-I-Studie untersuchten Shaverdian et al. innerhalb der Studienkohorte in einer retrospektiven Analyse den möglichen Effekt einer Vorbestrahlung im Thoraxbereich vor Einleitung der Pembrolizumabtherapie. Der Fokus lag auf der Beurteilung von krankheitsfreiem Überleben, Gesamtüberleben und des Pneumonitisrisiko. Insgesamt 98 Patienten erhielten im Rahmen dieser Studie Pembrolizumab, von denen 42 PatientInnen eine Vorbestrahlung aufwiesen. Sowohl progressionsfreies Überleben als auch Gesamtüberleben zeigten sich statistisch signifikant länger, falls vor Beginn der Immuntherapie bereits eine Bestrahlung erfolgt war [9]. Ein

deutlicher Anstieg von pulmonalen Nebenwirkungen konnte hingegen nicht gezeigt werden. Peters et al. untersuchten in einer Phase II Studie die Effekte einer simultanen Nivolumabgabe und Radiochemotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom [7]. Der Beginn der Nivolumabtherapie wurde bei den Studienteilnehmern simultan zum Beginn der Radiotherapie des Bronchialkarzinoms terminiert. Bei 82 Patienten mit einem medianen follow-up von 13.4 Monaten zeigten sich keine höhergradigen Pneumonitiden, was in dieser Untersuchung als eine Pneumonitis mindestens dritten Grades definiert wurde. Daraus ziehen die Autoren die Schlussfolgerung, dass Nivolumab ohne deutlich erhöhtes Pneumonitisrisiko simultan zu einer Radiochemotherapie im Thoraxbereich appliziert werden kann.

Auch die PACIFIC-Studie, die zur Zulassung von Durvalumab beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom führte, zeigte in einer Subgruppenanalyse einen interessanten Zusammenhang bezüglich des Abstands der letzten Bestrahlung und der ersten Immuntherapiegabe [5]. Die PACIFIC-Studie war eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie mit 713 Patienten. Eingeschlossen wurden Patienten in einem fortgeschrittenen Stadium von nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom. Nach Beendigung der Radiochemotherapie und bildgebend stabiler oder regredienter Tumorsituation wurde eine Erhaltungstherapie mit Durvalumab, einem PD-L1-Inhibitor, durchgeführt. Für die beiden primären Endpunkte der Studie, progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben, konnte für Durvalumab eine statistisch signifikante Verbesserung gegenüber der Placebo-Gruppe gezeigt werden. Somit wurde die Erhaltungstherapie mit Durvalumab Teil der heutigen Standardtherapie. In einer Subgruppenanalyse konnte gezeigt werden, dass die Gruppe, bei denen der zeitliche Abstand zwischen letzter Bestrahlung und erster Immuntherapie weniger als zwei Wochen betrug, eine Verbesserung von progressionsfreiem Überleben und Gesamtüberleben gegenüber den Patienten vorlag, bei denen der Zeitraum mehr als 14 Tage betrug. Diese nachträgliche Analyse zeigt, dass durchaus ein zeitlicher Zusammenhang zwischen Radiotherapie und Immuntherapie zu vermuten ist.

2.4.3. Vergleich verschiedener Tumorentitäten

Ein wichtiger Aspekt der ST-ICI Studie ist das sehr heterogene Patientenkollektiv. Die bislang beschriebenen Studien betrachteten meist nur isoliert eine bestimmte Tumorentität. Die meisten Daten liegen beim malignen Melanom vor. Für diese Tumorerkrankung wurde die erste Zulassung für einen Checkpoint-Inhibitor erteilt, und in dieser Entität gibt es verhältnismäßig hohe Patientenzahlen. Der Einschluss in die ST-ICI Studie war aber unabhängig von der Tumorentität. Unsere Ergebnisse bezüglich verbessertem Gesamtüberleben und progressionsfreiem Überleben bei Auftreten von immunassoziierten Nebenwirkungen zeigten für die Gesamtkohorte statistische Signifikanz. Um weiter zu untersuchen, ob dieser Vorteil auch bei den einzelnen Tumorentitäten nachweisbar ist, wurden die Subgruppen separat erneut betrachtet. Die größten Subgruppen wurden einerseits von 44 Patienten mit Kopf-, Halstumoren, zum anderen von 46 Patienten mit Bronchialkarzinom gebildet. Auch für diese Untergruppen wurde statistische Signifikanz erreicht. Lediglich beim progressionsfreien Überleben der Patienten mit Tumoren des Kopf-, Halsbereichs wurde die statistische Signifikanz knapp nicht erreicht ($p=0.083$). Prospektive Daten bezüglich immunassoziierten Nebenwirkungen bei Patienten mit Kopf-, Halstumoren sind kaum veröffentlicht. Lediglich Foster et al. konnten einen Vorteil für dieses Patientenkollektiv zeigen [23].

2.4.4. Immuntherapie und Kortikosteroide

Ein weiterer wichtiger Aspekt der Immuntherapie ist der Einfluss von Kortikosteroiden. Die Auswirkung einer immunsupprimierenden medikamentösen Therapie auf die Wirkung von Checkpoint-Inhibitoren ist bislang weitestgehend unklar. Theoretische Überlegungen legen eine abschwächende Wirkung nahe, da Kortikosteroide das Immunsystem bremsen und davon auch die antitumorale Wirkung betroffen sein könnte. Von den 29 Patienten unserer Studienkohorte, die immunassoziierte Nebenwirkungen entwickelten, erhielten 13 Patienten eine kortisonhaltige medikamentöse Therapie. Hier stellte sich die Frage, ob Patienten durch die Kortisongabe ein Nachteil entstehen könnte. Weder das Gesamtüberleben noch das progressionsfreie Überleben unterschieden sich signifikant. Insbesondere für die Therapieentscheidung beim Auftreten von immunassoziierten Nebenwirkungen ist diese Erkenntnis von großer Bedeutung. Aber auch andere

Indikationen zur steroidhaltigen Therapie sind bei Tumorpatienten im klinischen Alltag keine Seltenheit, beispielsweise bei symptomatischer zerebraler Metastasierung oder Tumorschwellung. Wünschenswert wären hierzu wiederum höhere Fallzahlen, als in dieser Interimsanalyse verfügbar.

2.4.5. Prognostische Faktoren

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit von Immun-Checkpoint-Inhibitoren sind vielversprechend. Aber nicht alle Patienten profitieren von der Therapie gleichermaßen. Ein wichtiges Ziel aktueller Forschungsvorhaben ist die Identifikation von prognostischen Faktoren, um die Selektion von geeigneten Patienten zu verbessern. Bislang konnte lediglich für das Vorhandensein von PD-L1 eine Korrelation mit Therapieansprechen gezeigt werden [5, 24, 25]. Bei einigen Zulassungen ist daher auch der histologische Nachweis einer Exprimierung von PD-L1 auf den Tumorzellen eine Voraussetzung, wie beispielsweise bei der Gabe von Durvalumab bei PatientInnen mit Bronchialkarzinom oder Pembrolizumab bei fortgeschrittenen Kopf-, Halstumoren. Andererseits konnte auch für die Subgruppen ohne PD-L1 Exprimierung ein gewisser Überlebensvorteil gezeigt werden, wie beispielsweise in der PACIFIC-Studie [5]. Auch in der ST-ICI Studie konnten in der multivariaten Auswertung als prognostische Faktoren lediglich die Exprimierung von PD-L1 und das Auftreten von immunassoziierten Nebenwirkungen ermittelt werden. Wünschenswert wäre ein Faktor, der bereits vorab bestimmbar ist und das Ansprechen auf eine Immuntherapie zuverlässig vorhersagen kann. Diesbezüglich ist in der Literatur lediglich die tumor mutational burden (TMB) beschrieben. Eine Veröffentlichungen zur Immuntherapie zeigen, dass die TMB unabhängig von PD-L1 mit einem Therapieansprechen korreliert [26, 27]. Zur Identifizierung weiterer prognostischer Parameter wurde als wichtiger Bestandteil der ST-ICI Studie den teilnehmenden Patienten zu definierten, regelmäßigen Zeitpunkten Blut entnommen und immunbiologisch analysiert. Die Ergebnisse stehen bei aktuell noch laufender Rekrutierung noch aus. Eine präzisere Indikationsstellung würde nicht nur vielen Patienten Nebenwirkungen ersparen, sondern auch den Zeitverlust, den eine nicht wirksame Immuntherapie als Therapieversuch für den einzelnen Patienten bedeutet. Schlimmstenfalls wird so die Einleitung einer alternativen, möglicherweise wirksamen Therapie verzögert. Das regelmäßige Auftreten von initialen Pseudoprogreden führt dazu, dass tatsächliche Progresse nicht sofort als solche identifizierbar sind. Auch dies bedeutet

für den Patienten einen Zeitverlust. Zudem kommen auf das Gesundheitssystem enorme Kosten zu: nicht nur erkranken immer mehr Bürger an Krebs, auch die Indikationsstellungen für Immuntherapie werden immer mehr. Ein möglichst präziser Einsatz von Immuntherapie wird in Zukunft mehr und mehr im Fokus der modernen Medizin sein.

2.4.6. Weiterführende Fragestellungen

Die Rekrutierung für die ST-ICI Studie ist bislang noch nicht abgeschlossen. Insbesondere der mögliche Einfluss einer Antibiotikatherapie oder einer Therapie mit Kortikosteroiden zu Beginn der Immuntherapie ist weiter abzuklären. Es gibt Hinweise darauf, dass die Gabe von Antibiotika in kurzem zeitlichen Zusammenhang vor Gabe der ersten Immuntherapie mit einem schlechteren Therapieansprechen assoziiert ist [28, 29]. Die Vermutung liegt nahe, dass dies mit einem mit der Antibiotikagabe einhergehenden Infektgeschehen in Zusammenhang steht. Auch dieser Fragestellung wird im Rahmen der ST-ICI Studie nachgegangen, sowohl was die klinischen Aspekte betrifft, als auch auf immunbiologischer Ebene. Zudem sind bereits Nachfolgestudien in Planung, die noch gezielter auf die Suche nach prädiktiven Markern und das komplexe Zusammenspielen von Tumorsprechen und Immunaktivität ausgerichtet sein werden. Beispielsweise könnten sich Folgestudien auf je eine Tumorentität konzentrieren, um eine Variable zu vermeiden. Da verschiedene Tumorarten auch verschiedene immunologische Bedeutung zu haben scheinen, würde dieser Ansatz bei ausreichenden Patientenzahlen sicherlich noch genauere Informationen liefern. Als verhältnismäßig neue Therapieform bieten die Checkpoint-Inhibitoren sicherlich noch viele weitere spannende, neue Aspekte. Die Behandlung von Patienten mit Tumorerkrankungen wird in den kommenden Jahren maßgeblich angepasst werden müssen. Dies ist eine große Herausforderung für die Therapeuten und eine unschätzbare wertvolle Chance für viele Krebspatienten.

3. Literaturverzeichnis

1. Magee, D.E., et al., Adverse event profile for immunotherapy agents compared with chemotherapy in solid organ tumors: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann Oncol*, 2020. **31**(1): p. 50-60.
2. Eggermont, A.M.M., et al., Association Between Immune-Related Adverse Events and Recurrence-Free Survival Among Patients With Stage III Melanoma Randomized to Receive Pembrolizumab or Placebo: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*, 2020. **6**(4): p. 519-527.
3. Haratani, K., et al., Association of Immune-Related Adverse Events With Nivolumab Efficacy in Non-Small-Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol*, 2018. **4**(3): p. 374-378.
4. Teraoka, S., et al., Early Immune-Related Adverse Events and Association with Outcome in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients Treated with Nivolumab: A Prospective Cohort Study. *J Thorac Oncol*, 2017. **12**(12): p. 1798-1805.
5. Antonia, S.J., et al., Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *New England Journal of Medicine*, 2018. **379**(24): p. 2342-2350.
6. Sato, K., et al., Correlation between immune-related adverse events and efficacy in non-small cell lung cancer treated with nivolumab. *Lung Cancer*, 2018. **115**: p. 71-74.
7. Peters, S., et al., Safety evaluation of nivolumab added concurrently to radiotherapy in a standard first line chemo-radiotherapy regimen in stage III non-small cell lung cancer-The ETOP NICOLAS trial. *Lung Cancer*, 2019. **133**: p. 83-87.
8. Owen, D.H., et al., Impact of immune-related adverse events (irAE) on overall survival (OS) in patients treated with immunotherapy for non-small cell lung cancer (NSCLC). *Journal of Clinical Oncology*, 2017. **35**(15_suppl): p. 9080-9080.
9. Shaverdian, N., et al., 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*, 2017. **18**(7): p. 895-903.
10. Martincorena, I. and P.J. Campbell, Somatic mutation in cancer and normal cells. *Science*, 2015. **349**(6255): p. 1483-9.
11. Hodi, F.S., et al., Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*, 2010. **363**(8): p. 711-23.
12. Brahmer, J.R., et al., Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med*, 2012. **366**(26): p. 2455-65.
13. Topalian, S.L., et al., Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med*, 2012. **366**(26): p. 2443-54.

14. Eisenhauer, E.A., et al., New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*, 2009. **45**(2): p. 228-47.
15. Seymour, L., et al., iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol*, 2017. **18**(3): p. e143-e152.
16. Hodi, F.S., et al., Evaluation of Immune-Related Response Criteria and RECIST v1.1 in Patients With Advanced Melanoma Treated With Pembrolizumab. *Journal of Clinical Oncology*, 2016. **34**(13): p. 1510-1517.
17. Wang, Y., et al., Treatment-Related Adverse Events of PD-1 and PD-L1 Inhibitors in Clinical Trials: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*, 2019. **5**(7): p. 1008-1019.
18. Martins, F., et al., Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance. *Nat Rev Clin Oncol*, 2019. **16**(9): p. 563-580.
19. Haanen, J., et al., Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2017. **28**(suppl_4): p. iv119-iv142.
20. Chandra, R.A., et al., A systematic evaluation of abscopal responses following radiotherapy in patients with metastatic melanoma treated with ipilimumab. *Oncoimmunology*, 2015. **4**(11): p. e1046028.
21. Trommer, M., et al., Abscopal Effects in Radio-Immunotherapy-Response Analysis of Metastatic Cancer Patients With Progressive Disease Under Anti-PD-1 Immune Checkpoint Inhibition. *Front Pharmacol*, 2019. **10**: p. 511.
22. Kroeze, S.G.C., et al., Combination of stereotactic radiotherapy and targeted therapy: patterns-of-care survey in German-speaking countries. *Strahlentherapie und Onkologie*, 2019. **195**(3): p. 199-206.
23. Foster, C.C., et al., Association of immune-related adverse events (irAEs) with improved response, progression-free survival, and overall survival for patients with metastatic head and neck cancer receiving anti-PD-1 therapy. *Journal of Clinical Oncology*, 2018. **36**(15_suppl): p. 6014-6014.
24. Sacher, A.G. and L. Gandhi, Biomarkers for the Clinical Use of PD-1/PD-L1 Inhibitors in Non-Small-Cell Lung Cancer: A Review. *JAMA Oncology*, 2016. **2**(9): p. 1217-1222.
25. Burtneß, B., et al., Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*, 2019. **394**(10212): p. 1915-1928.
26. Rizvi, H., et al., Molecular Determinants of Response to Anti-Programmed Cell Death (PD)-1 and Anti-Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1) Blockade in Patients With Non-Small-

Cell Lung Cancer Profiled With Targeted Next-Generation Sequencing. *J Clin Oncol*, 2018. **36**(7): p. 633-641.

27. Le, D.T., et al., Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*, 2017. **357**(6349): p. 409-413.

28. Derosa, L., et al., Negative association of antibiotics on clinical activity of immune checkpoint inhibitors in patients with advanced renal cell and non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*, 2018. **29**(6): p. 1437-1444.

29. Pinato, D.J., et al., Association of Prior Antibiotic Treatment With Survival and Response to Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Patients With Cancer. *JAMA Oncol*, 2019. **5**(12): p. 1774-8.

4. Originalpublikation

Schweizer C, Schubert P, Rutzner S, Eckstein M, Haderlein M, Lettmaier S, Semrau S, Gostian AO, Frey B, Gaipf US, Zhou JG, Fietkau R, Hecht M.

Prospective evaluation of the prognostic value of immune-related adverse events in patients with non-melanoma solid tumour treated with PD-1/PD-L1 inhibitors alone and in combination with radiotherapy.

Eur J Cancer. 2020 Nov;140:55-62.

doi: 10.1016/j.ejca.2020.09.001. Epub 2020 Oct 9. PMID: 33045663.

5. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen besonderen Dank gegenüber nachstehenden Personen zum Ausdruck bringen, die maßgeblich diese Dissertation ermöglicht haben. Zunächst gilt mein Dank Prof. Fietkau, für die fortwährende Motivation und Unterstützung, in einem komplexen Themengebiet Fuß zu fassen. Für die langfristige, geduldige Betreuung danke ich ganz besonders PD Dr. Markus Hecht, der mit viel Geduld und Ausdauer stets ein offenes Ohr zeigte. Ohne die Zusammenarbeit über verschiedene Disziplinen hinweg wäre diese Publikation jedoch trotzdem nicht möglich gewesen. Ich danke meinen lieben Kolleginnen und Kollegen, ohne deren Ideen und Einsatz diese interdisziplinäre Studie sicherlich nicht zu Stande gekommen wäre: Philipp Schubert, Sandra Rutzner, Markus Eckstein, Marlen Haderlein, Sebastian Lettmaier, Sabine Semrau, Antoniu-Oreste Gostian, Benjamin Frey, Udo S. Gaipl und Jian-Guo Zhou.