

Immuntherapie und SBRT

“The Focused Beam Expands”

PD Dr.-Ing. Dr. habil. med. Benjamin Frey M.Sc.
Department of Radiation Oncology, Radiation Immunobiology (Prof. Dr. Gaipl)



Stereotaxie und systemische Immuntherapie?!? Wie geht das zusammen?

Lokal stark abgegrenzte Therapie
Direkt **“auf den Tumor gerichtet”**

Systemische Therapie
“Nicht auf den Tumor gerichtet”

Definition der stereotaktischen Strahlentherapie

Es werden drei Formen der stereotaktischen Strahlentherapie unterschieden, die sich bezüglich des Indikationsspektrums, der Fraktionierung und der Qualitätsanforderungen unterscheiden:

1. Die Stereotaktische Radiochirurgie (SRS) als Behandlung von intrakraniellen Tumoren und benignen Erkrankungen mit nur einer einzigen Bestrahlungsfraction,
2. die fraktionierte stereotaktische Strahlentherapie (SRT) von intrakraniellen Tumoren und benignen Erkrankungen sowie
3. die extra-kranielle stereotaktische Radiotherapie/Körperstammstereotaxie (SBRT).

Allgemein ist eine stereotaktische Strahlentherapie definiert als

- (1) eine Methode der perkutanen Strahlentherapie (EBRT), bei der
- (2) ein klar abgrenzbares Zielvolumen
- (3) präzise
- (4) mit einer hohen Strahlendosis
- (5) als Einzelbestrahlung oder in wenigen Fraktionen
- (6) lokal-kurativ behandelt wird.

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2018

Cancer therapy: Releasing the brakes of immunity

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2018 was awarded to James P. Allison and Tasuku Honjo "for their discovery of cancer therapy by inhibition of negative immune regulation." The Laureates has shown how different strategies for inhibiting the brakes on the immune system can be used in the treatment of cancer. Their discoveries are a landmark in our fight against cancer.



James P. Allison
Prize share: 1/2



Tasuku Honjo
Prize share: 1/2



© The Nobel Committee for Physiology or Medicine. Illustration: Mattias Karlén

Radiotherapie in Kombination mit Immuntherapie löst systemische immunvermittelte Effekte aus

Local radiotherapy and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor to generate abscopal responses in patients with metastatic solid tumours: a proof-of-principle trial

Emmanuel H. Golden, Arpit Chhabra, Abraham Chachoua, Sylvia Adams, Martin Donuch, Maria Fenton, Karimiat, Kent Friedlman, Fabio Poma, James J. Rohde, Judith Schilding, Sandra Permana, Silvio C. Formenti

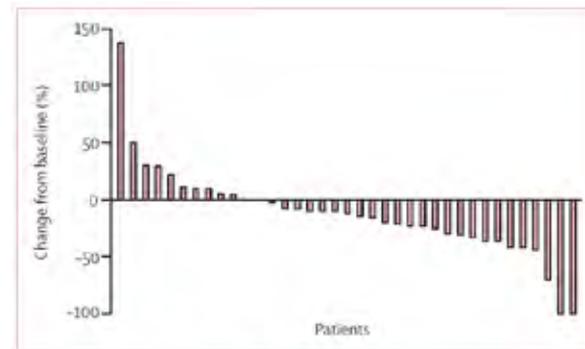
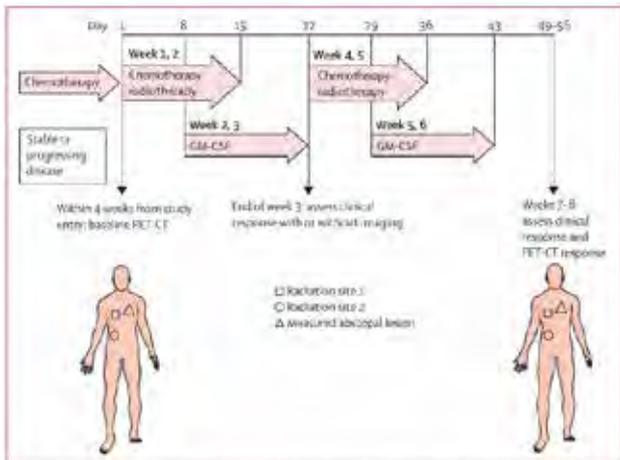


Figure 2: Waterfall plot of best abscopal responses. The plot shows the percent change from baseline in the best responding abscopal lesions. Each bar represents the best abscopal response for one patient.



In Golden and colleagues' study,³ the combination of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) with radiochemotherapy resulted in abscopal responses in four (22%) of 18 patients with non-small-cell lung cancer and five (36%) of 14 patients with breast cancer. These findings emphasise that systemic anti-tumour immunity can be induced by rendering the tumour cells immunogenic. Radiotherapy alone

Klinischer Nachweis dass Radio-Immuno-Therapie effektiv ist: Retrospektive Analyse der Keynote001 Studie

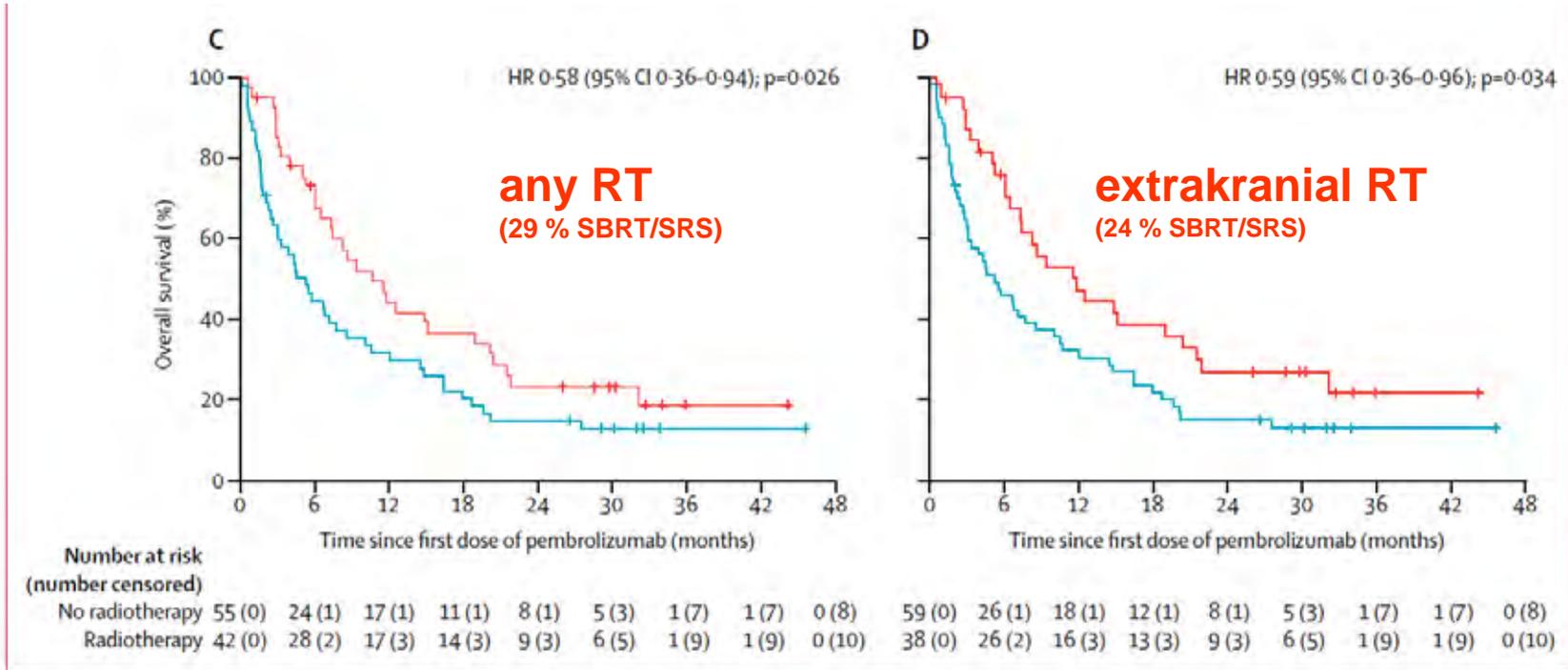
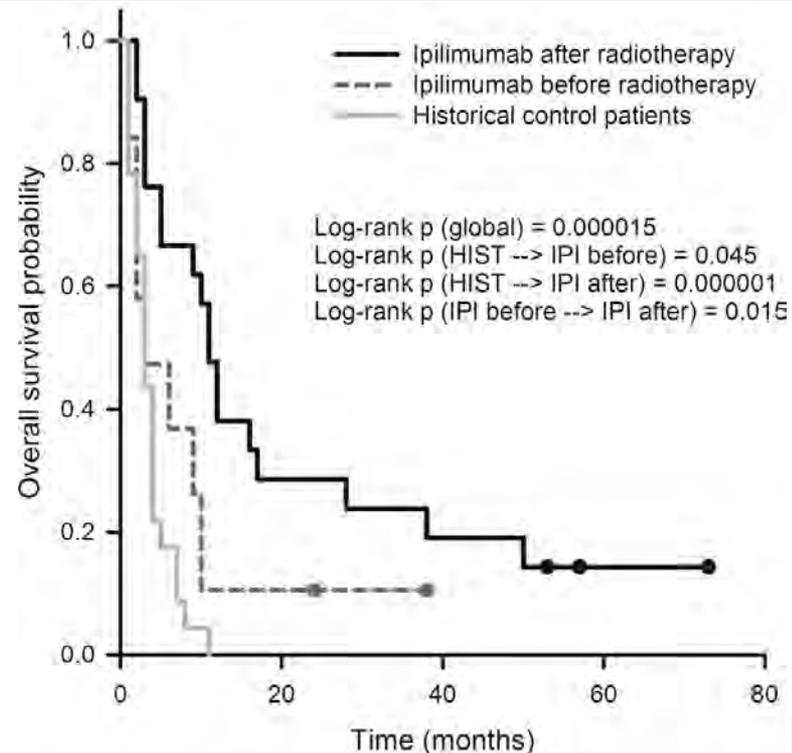
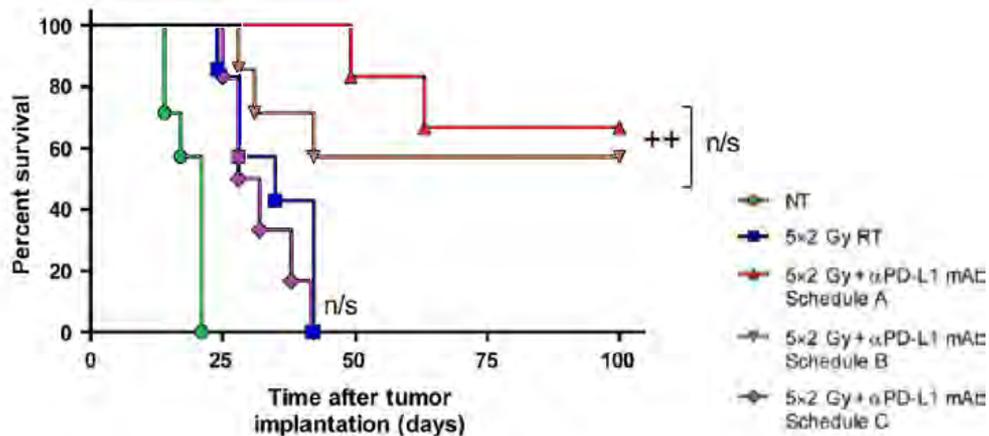
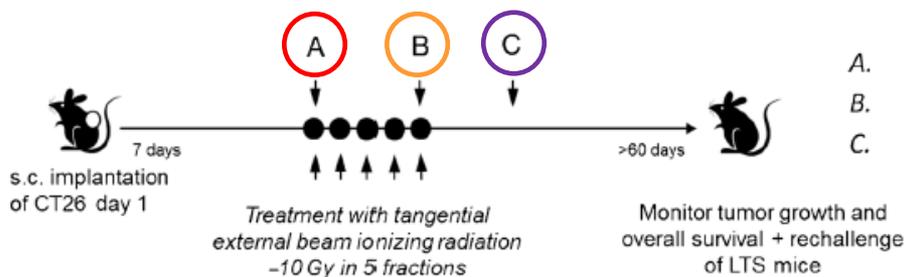


Figure: Effect of previous radiotherapy on progression-free survival and overall survival

Progression-free survival in patients according to their history of (A) any radiotherapy and (B) extracranial radiotherapy. Overall survival in patients according to their history of (C) any radiotherapy and (D) extracranial radiotherapy. Hazards Ratios [HR] are shown.

Zeitliche Abfolge von RT und IT ist essentiell für optimales Therapieansprechen!



Klinischer Nachweis einer effektiven Radio(Chemo)-Immun-Therapie

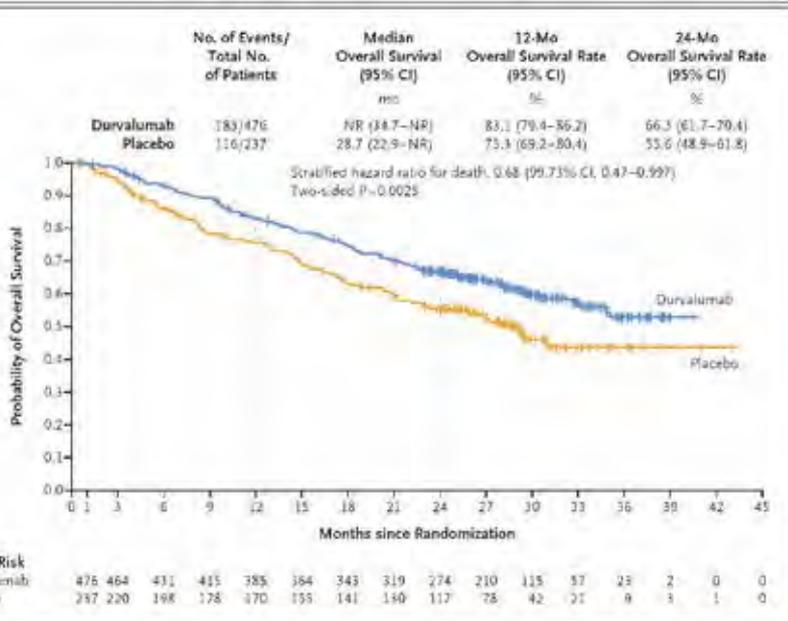


Figure 2. Overall Survival in the Intention-to-Treat Population.
Shown are Kaplan–Meier curves for overall survival. Tick marks indicate censored data, and the dashed vertical lines indicate the times of landmark analyses of overall survival. The intention-to-treat population included all the patients who underwent randomization. In this analysis of overall survival, the hazard ratio and its corresponding confidence interval of 100(1 – α)%, with adjustment for the interim analysis, are presented. NR denotes not reached.

Zeitliche Komponente:

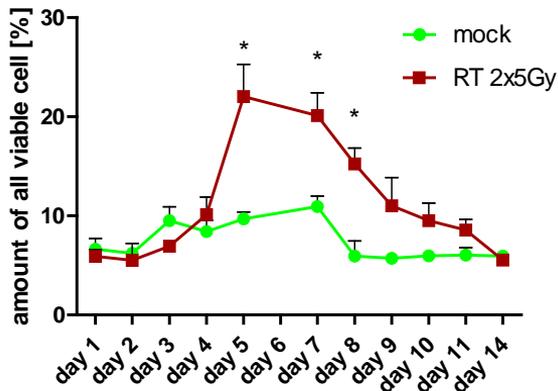
HR 0,42 (RT weniger als 14 Tage vor IT)
HR 0,81 (RT mehr als 14 Tage vor IT)

Hinweis auf eine konsekutive Applikation von RT und IT.

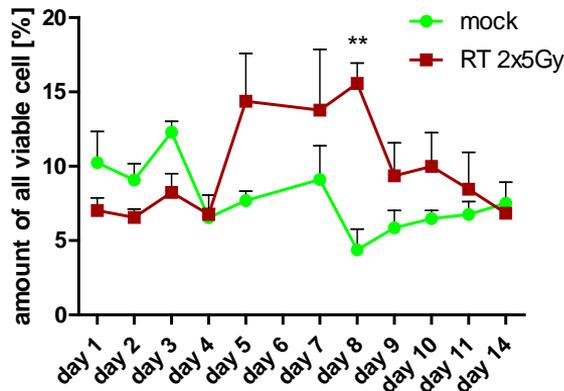
Erlanger ST-ICI Studie (NCT03453892):
Synchronisierung und Standardisierung von RT und IT.
Bestimmung von immunol. Biomarkern!

Der Influx von Immunzellen in den bestrahlten Tumor ist zeitabhängig.

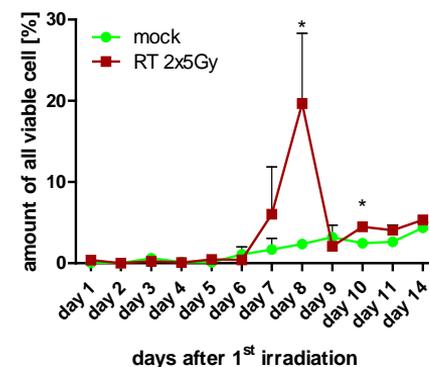
macrophages (CD11b high/ F4-80 pos)



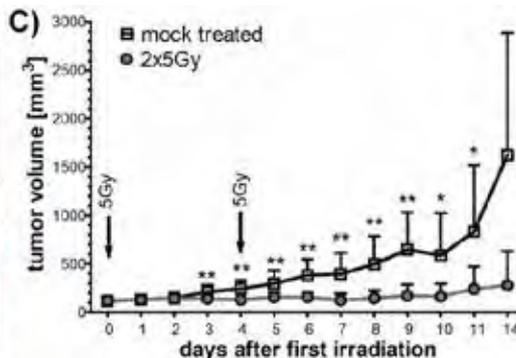
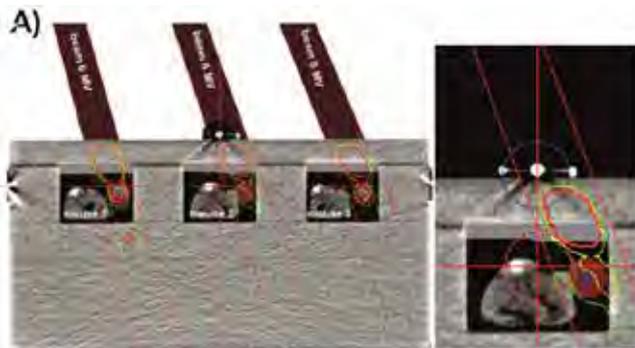
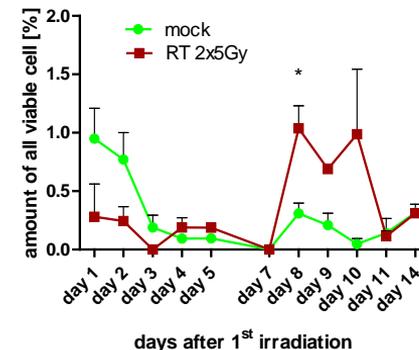
APCs (MHCII pos)



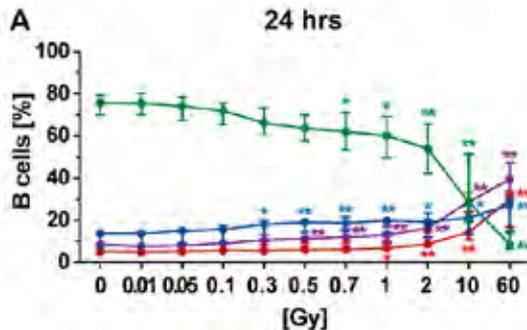
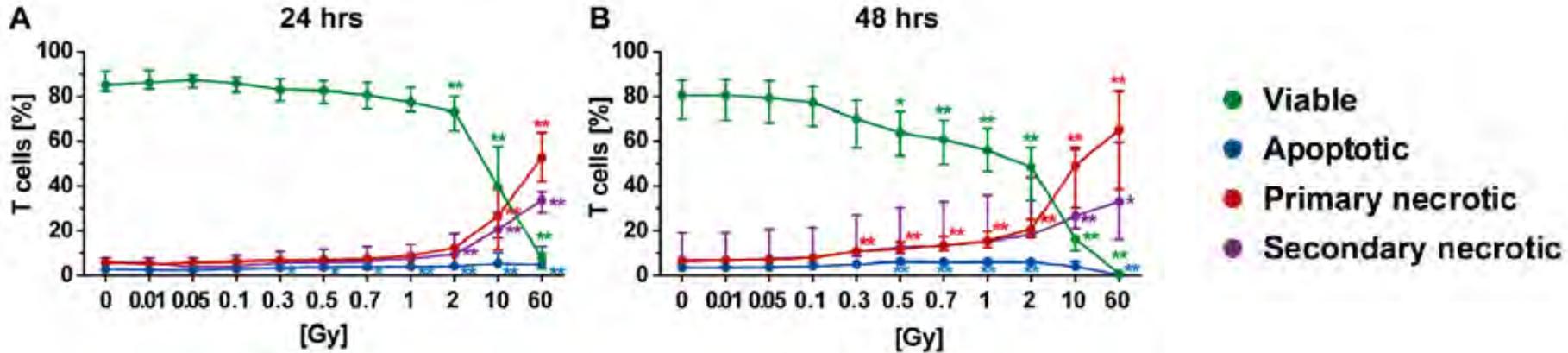
CD8+ T-cells



Tregs (CD4+/CD25+/FoxP3+)

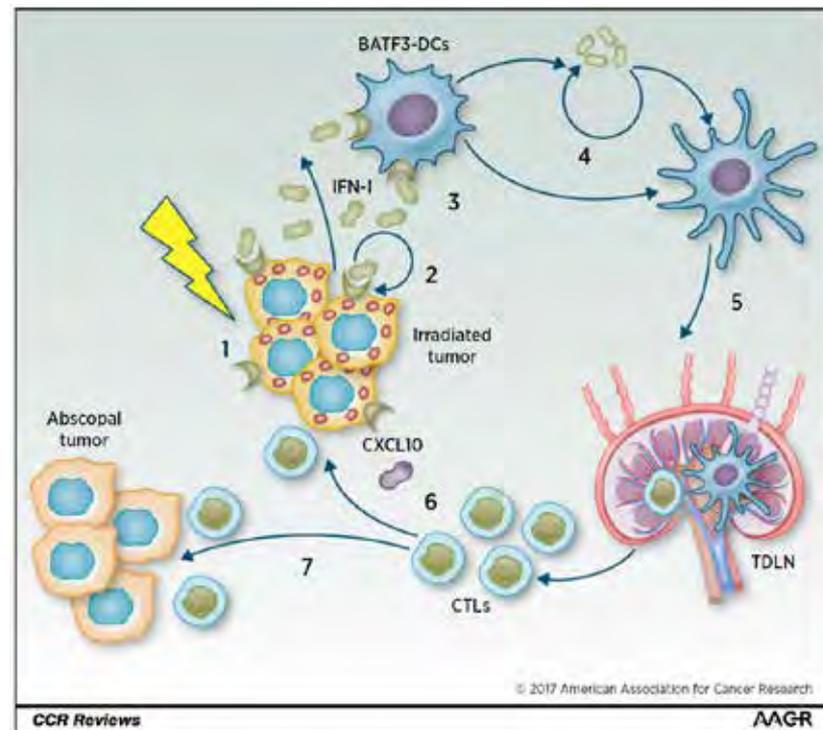
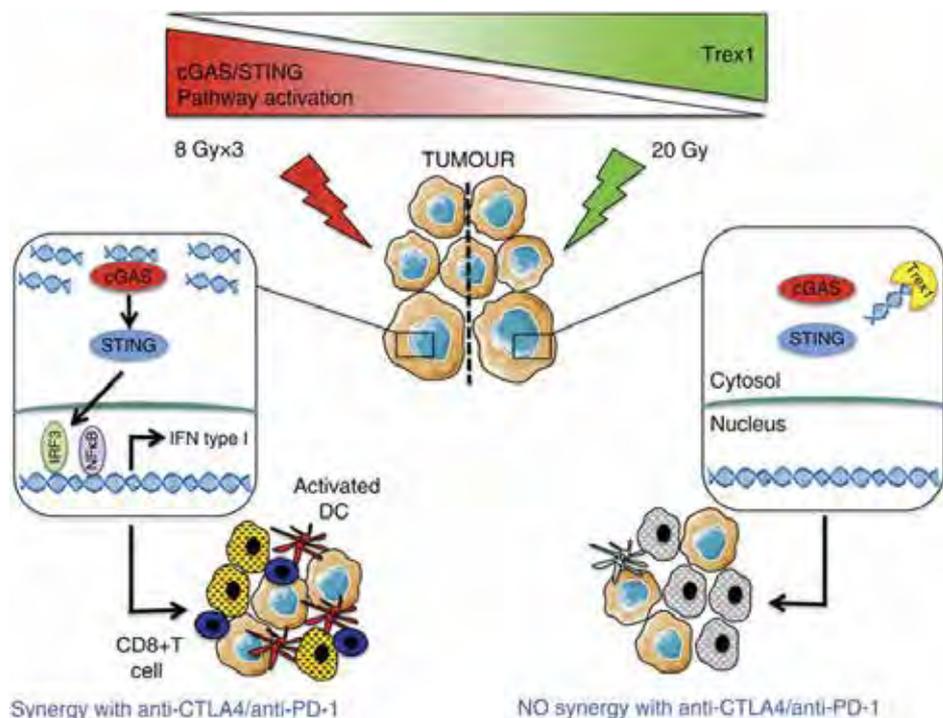


Lymphozyten sind unterschiedlich empfindlich auf RT

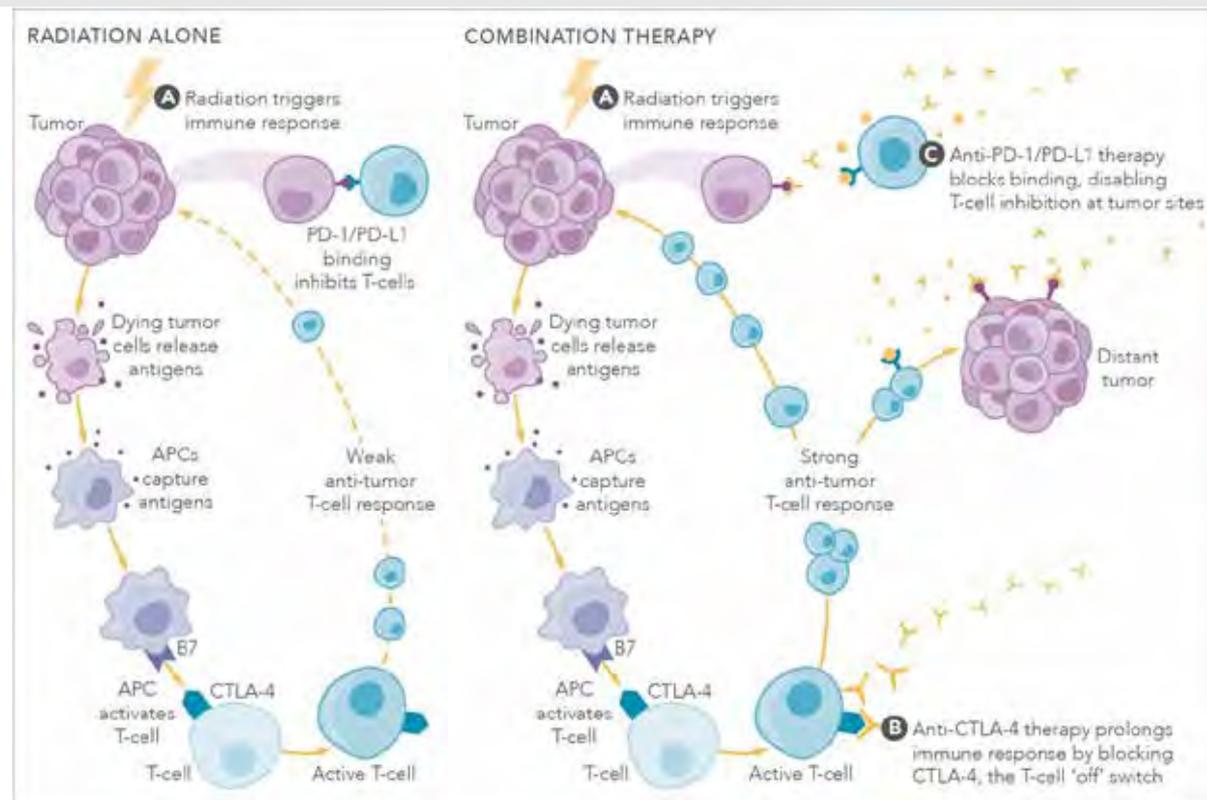


RT zu früh nach einem Immunzell-Influx kann den Effekt der Immunreaktion gegen den Tumor zerstören!

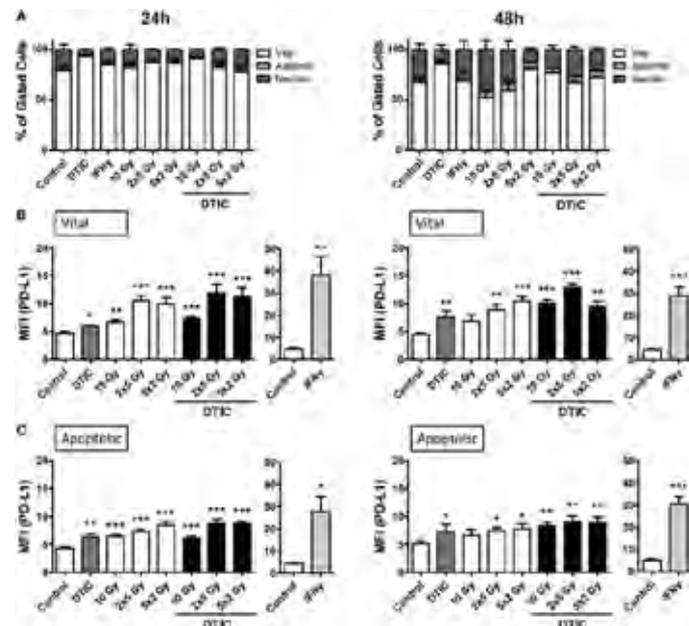
Die Dosis bedingt den Effekt der immunologischen Antwort gegen den Tumor.



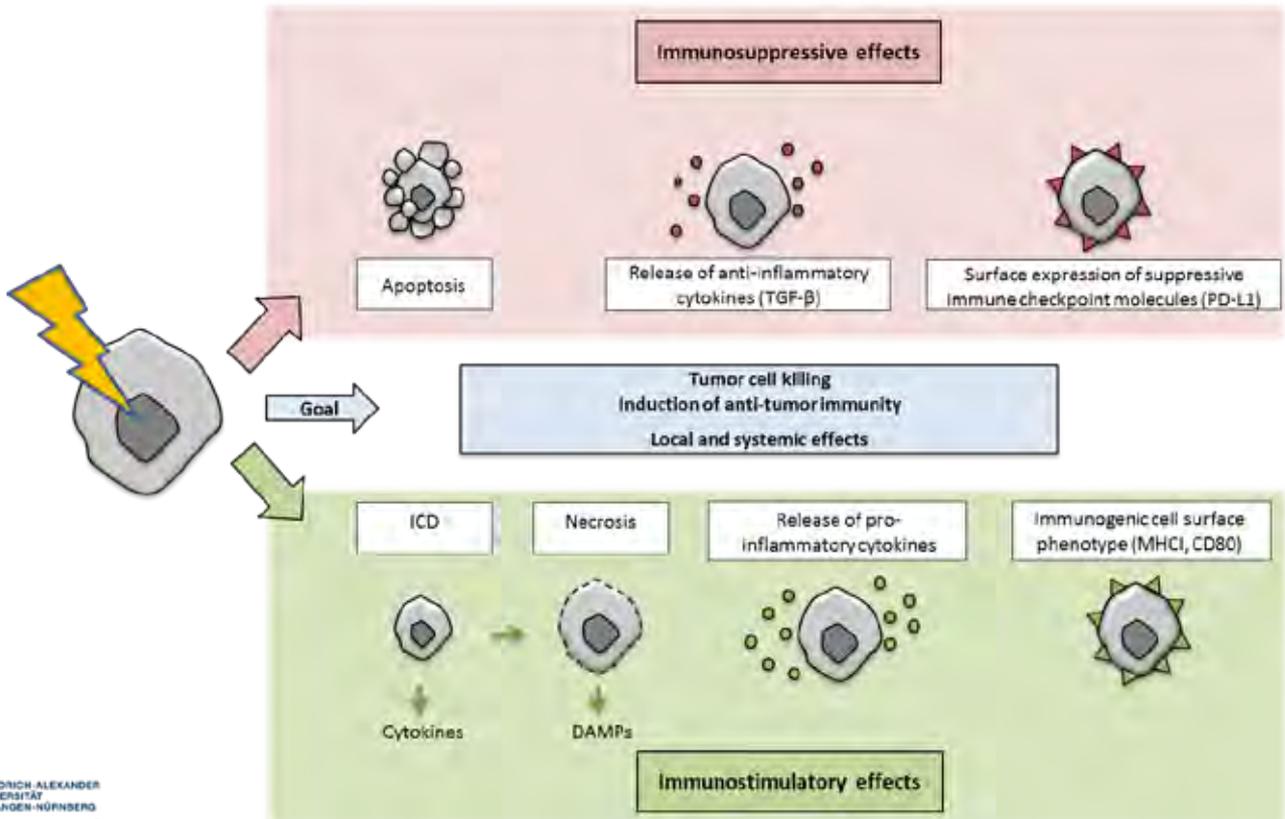
RT alleine ist nur in den seltensten Fällen in der Lage eine Immunantwort zu provozieren



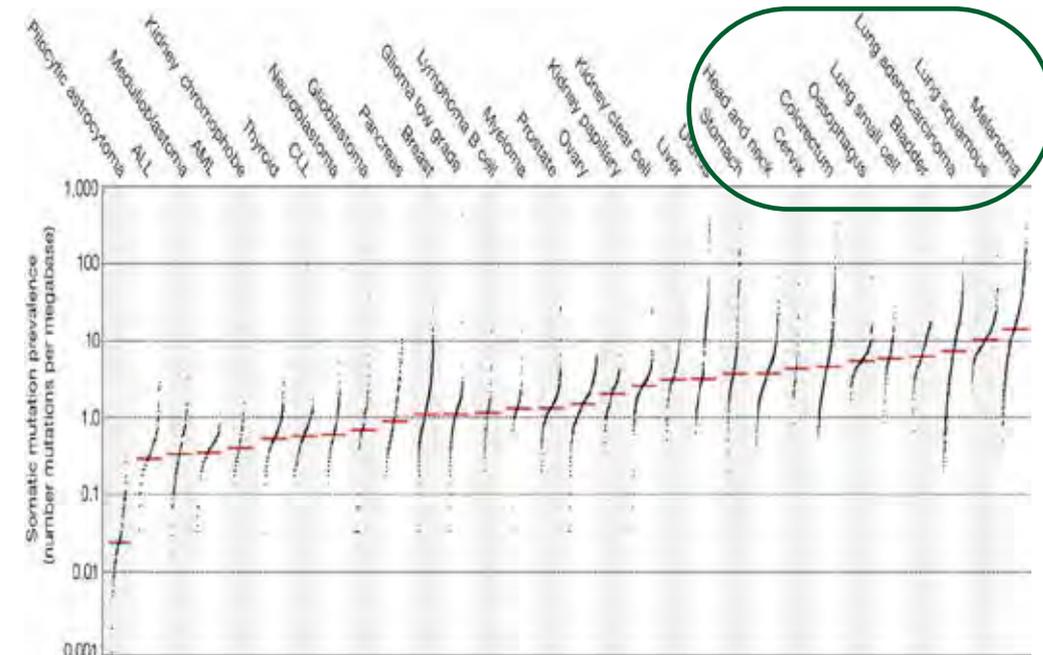
murine B16-F10 Zellen



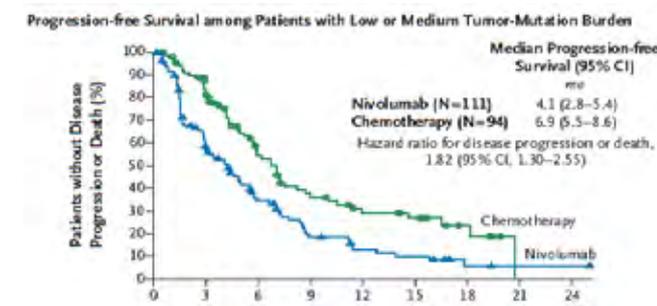
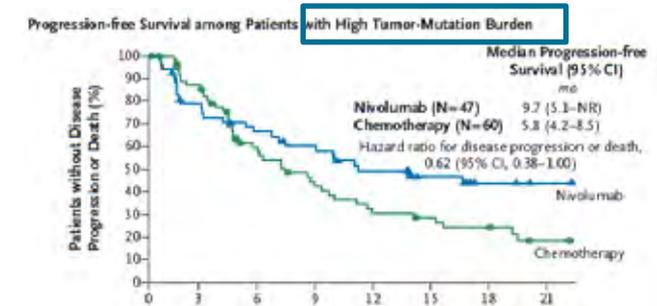
Immunomodulation durch Strahlentherapie: Eine zweisechneidige Sache.



Der Effekt der Immuntherapie ist von der Mutationslast abhängig.



First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer



DloB – Detailed Immunophenotyping of human Blood Immunstatus während der Therapie

Int. J. Mol. Sci. 2016, 17(8), 1316; doi:10.3390/ijms17081316

Open Access Article

Development of a Modular Assay for Detailed Immunophenotyping of Peripheral Human Whole Blood Samples by Multicolor Flow Cytometry

Paul F. Rühle, Rainer Fietkau, Udo S. Gaipal and Benjamin Frey

Department of Radiation Oncology, Universitätsklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen 91054, Germany

* Author to whom correspondence should be addressed.

Modular Assay:
12 Tubes
52 antibodies
2 ml Whole Blood

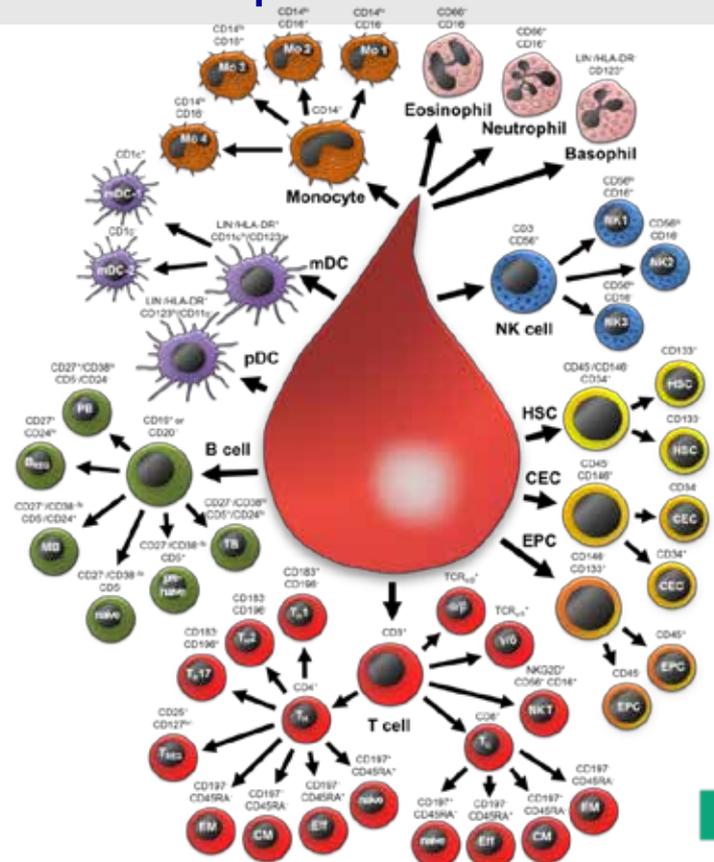
34 general immune cells

- § 15 T cell (sub)types
- § 6 B cell (sub)types
- § 3 DC (sub)types
- § 4 Monocytic
- § 3 granulocytic
- § 3 NK cell (sub)types

3 „non-immune cells“

- § Hämatopoietic stem cells
- § CEC
- § Endothelial precursors

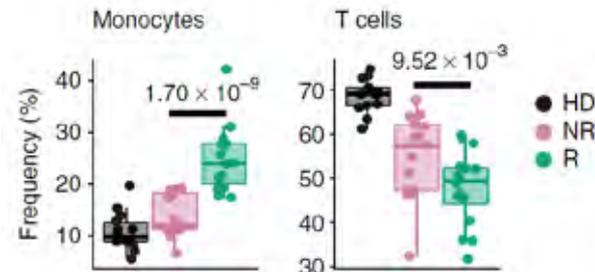
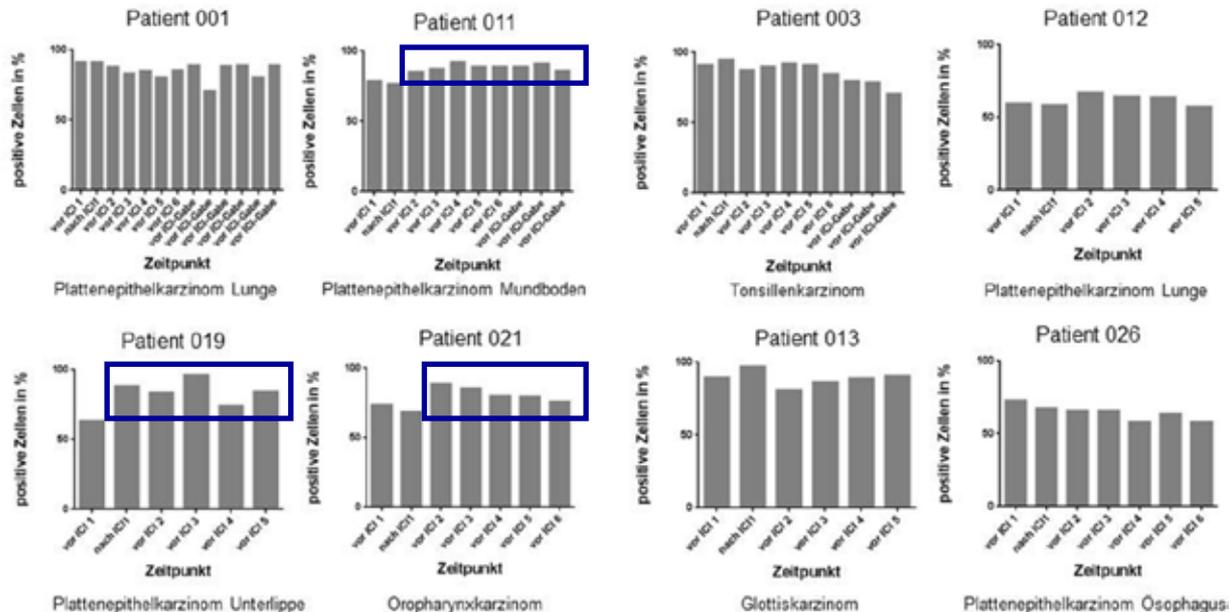
27 activation markers



Expression von HLADR auf Monozyten

Responder

Nonresponder



Immunmodulation durch SBRT



Advances in Radiation Oncology

Volume 2, Issue 4, October–December 2017, Pages 540–547

open access

Research Letter

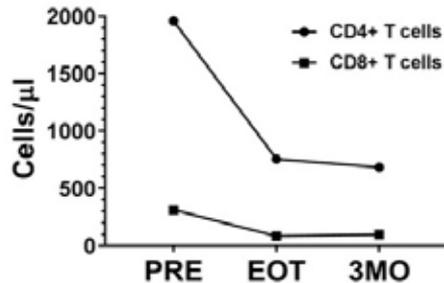
Comprehensive assessment of circulating immune cell populations in response to stereotactic body radiation therapy in patients with liver cancer

Michael P. Gustafson PhD^{a,*}, Svetlana Bomschlegel BS^a, Sean S. Park MD, PhD^b, Debra A. Gastineau MD^c, Lewis R. Roberts MB, ChB, PhD^d, Alan B. Dietz PhD^e, Christopher L. Hallemeier MD^g

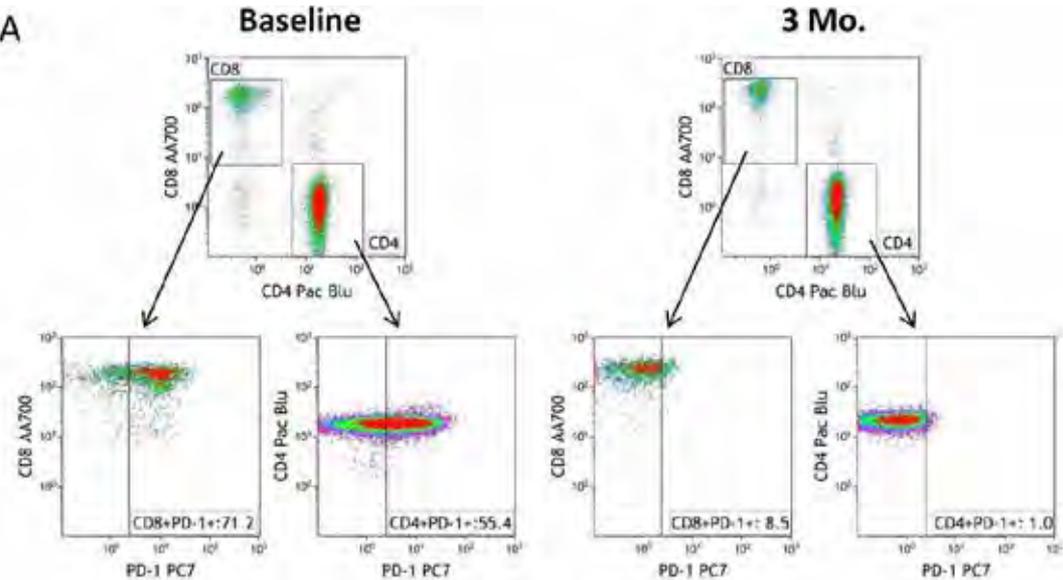
Show more

<https://doi.org/10.1016/j.adro.2017.0>

Under a Creative Commons license



A



Abscopaler Effekt oder Systemische Immunvermittelte Effekte? Make Immune System Great Again!

nature
REVIEWS | CANCER

Access provided by Universitaet Erlangen-Nuernberg

Altmetric: 126

Citations: 1

[More detail >>](#)

Opinion

Using immunotherapy to boost the abscopal effect

Wilfred Ngwa , Omoruyi Credit Irabor, Jonathan D. Schoenfeld, Jürgen Hesser, Sandra Demaria & Silvia C. Formenti

Nature Reviews Cancer

Published: 16 February 2018

Limitations

A number of limitations have emerged from the available experimental and clinical data testing the combination of radiotherapy and immunotherapy. **One obvious limitation is the prevailing lack of sufficient understanding of the mechanism underlying the abscopal effect. A greater understanding is needed to best leverage the abscopal effect and benefit a larger proportion of patients.**

Overall, more studies investigating the optimal dosing or scheduling to optimize both radiotherapy and immunotherapy dose and manner of administration are needed.

ZUSAMMENFASSUNG I

Bestehende Befunde

- n Der Tumor und das Immunsystem sind miteinander verwoben.
- n ICI kann die Immunsuppression des Tumors durchbrechen.
- n RT in Kombination ICI hat...
 - § ... additiven und lebensverlängernden Effekt
 - § ... eine Dosisabhängigkeit
 - § ... eine Zeitabhängigkeit der therapeutischen Abfolge.
- n RT wirkt als “in situ Vakzin” und ...
 - § ... stimuliert das Immunsystem
 - § ... liefert wichtige Antigene
 - § ... treibt systemische Antworten.



ZUSAMMENFASSUNG II

Offene Fragen

- n Gibt es eine Volumenabhängigkeit?
- n Hängen Tumor-Mutationslast und RT zusammen und ...
 - § ... ändert sich der induzierte Zelltod?
 - § ... wie wird das Tumor(mikro/makro)milieu beeinflusst?
 - § ... kann man den Effekt zusätzlich modulieren? (DNA-Reparatur?!?)
- n Gibt es eine Fraktionierungsabhängigkeit?
- n Kann eine Initiierungs-RT angewendet werden ?
 - Bsp.: (CheckRad CD8 Studie UK-Erlangen)

**IT wird uns die nächsten Jahre beschäftigen.
RT ist aber ein Teil in diesem therapeutischen Puzzle!**

DANKE FÜR IHRE AUFMERKSAMKEIT!

