

## ELEKTRA-Studie

# Immuncheckpoint-Blockade bei Melanompatienten mit Hirnmetastasen

Carolin Bender, Jessica C. Hassel, Hautklinik und Nationales Centrum für Tumorerkrankungen des Universitätsklinikums Heidelberg

## Zusammenfassung

Hirnmetastasen gehen bei Melanompatienten mit einer schlechten Prognose einher. Bisherige Therapiestrategien umfassen zusätzlich zur systemischen Therapie lokale Verfahren wie die Strahlentherapie oder die neurochirurgische Exstirpation. Bei Patienten mit begrenzter Hirnmetastasierung wird in der Regel eine stereotaktische Radiochirurgie (SRS) durchgeführt, bei Patienten mit multiplen intrazerebralen Läsionen ist eine Ganzhirnbestrahlung (GH-RT), ggf. mit Boost auf besonders problematische Metastasen, der Behandlungsstandard. Daten von Kombinationstherapien aus Ipilimumab (IPI) und SRS zeigen ein deutlich längeres Gesamtüberleben (OS) als unter alleiniger IPI- oder SRS-Behandlung. Die ideale Sequenz der Kombinationsbehandlung aus Immun- und Strahlentherapie steht noch nicht fest. Vor diesem Hintergrund soll in einer klinischen Studie des Nationalen Centrums für Tumorerkrankungen (NCT) in Heidelberg (ELEKTRA) das immunologische Ansprechen von Patienten mit metastasiertem Melanom (MM) bewertet werden, die eine IPI-Systemtherapie in Kombination mit SRS (Patienten mit 1-3 Hirnmetastasen) oder GH-RT (Patienten mit 4 oder mehr Hirnmetastasen) erhalten.

**Schlüsselwörter:** Melanom, Hirnmetastasen, Immuntherapie, Ipilimumab, Strahlentherapie, ELEKTRA

## Abstract

Melanoma brain metastases are common, difficult to treat, and are associated with a poor prognosis. Besides systemic therapy, neurosurgical resection, which is a treatment option for patients with symptomatic or limited intracerebral disease, radiation therapy is the standard treatment. Whole brain radiation (GH-RT) is recommended for multiple lesions, however, it has shown only modest efficacy. For few brain lesions, stereotactic radiosurgery (SRS) has been established as a highly effective treatment alternative. Combination of ipilimumab (IPI) and SRS has been shown to be safe and effective. Yet, the optimal sequence of delivery is not known as prospective data from clinical trials are missing. The ELEKTRA trial aims at the evaluation of the immunologic and clinical response of patients with brain metastases from melanoma treated with SRS (1-3 lesions) or GH-RT (4 or more lesions) who are treated with IPI in our clinic.

**Key words:** melanoma, brain metastases, immunotherapy, ipilimumab, radiation therapy, ELEKTRA

Noch vor einigen Jahren betrug das mediane Gesamtüberleben von Patienten mit metastasiertem Melanom (MM) im Stadium IV (nach AJCC 2009<sup>1</sup>) weniger als zwölf Monate.

Der Einzug neuer Therapiemodalitäten hat die Standardtherapie des MM grundlegend verändert. Standen in Deutschland bis 2011 zur systemischen Therapie des MM nur die Chemotherapeutika Dacarbazin (DTIC), Vindesin und Cisplatin zur Verfügung, wurden seitdem gleich sieben neue Medikamente zugelassen.

Mit den nun verfügbaren Immuntherapeutika wie dem Anti-CTLA-4-Antikörper Ipilimumab (IPI), den Anti-PD-1-Antikörpern Nivolumab und Pembrolizumab sowie zielgerichteten Therapien (BRAF- und MEK-Inhibitoren) für Patienten mit BRAF-mutiertem Tumor wird heute ein signifikant längeres progressionsfreies (PFS) wie auch Gesamtüberleben (OS) erreicht<sup>2-5</sup>. Circa 20 bis 30 Prozent der mit Immuntherapie behandelten Patienten erlangen sogar eine Langzeitkontrolle der Tumorerkrankung<sup>6</sup>.

Auch wenn diese neuen Arzneien einem Teil der Patienten ein Langzeitüberleben ermöglichen, bleibt die Therapie von Patienten mit Hirnmetastasen eine große Herausforderung.

Das MM ist nach Bronchial- und Mammakarzinomen der dritthäufigste solide Tumor, der mit Hirnmetastasierung einhergeht<sup>7</sup>. Circa 30 bis 50 Prozent der Melanompatienten entwickeln in Abhängigkeit des AJCC-Stadiums im Verlauf ihrer Erkrankung zerebrale Metastasen<sup>8,9</sup>. Diese Patienten zeigen einen wesentlich schlechteren klinischen Verlauf mit einer medianen Überlebenszeit von vier bis fünf Monaten ab Erstdiagnose der Hirnfiliae<sup>8</sup>.

Anhand retrospektiver Daten entwickelten Sperduto et al.<sup>10</sup> ein Punktesystem (graded partitioning analysis, GPA), in welchem sich bei Melanompatienten mit zerebraler Metastasierung zwei Faktoren als prognostisch günstig auf das OS zeigten: eine geringe Anzahl zerebraler Metastasen und ein hoher Karnofsky-Index bei Erstdiagnose der Hirnmetastasen.

### Aktueller Therapiestandard

Bisherige Therapiestrategien umfassen vor allem lokale Verfahren wie die Strahlentherapie mittels Ganzhirnbestrahlung (GH-RT) bei multiplen oder stereotaktische Radiochirurgie (SRS) bzw. neurochirurgische Exstirpation bei einzelnen Hirnmetastasen<sup>17,18</sup>. Ein neurochirurgisches Vorgehen wird in der Regel bei einzelnen symptomatischen Metastasen favorisiert, um eine schnelle Symptomlinderung zu erreichen. Bei multiplen Hirnmetastasen kommt eine palliative GH-RT mit 40 Gy Gesamtdosis in 2-Gy-Fraktionen in Betracht. Diese führt allerdings insgesamt zu einer nur mäßigen Palliation mit einem medianen Überleben von drei bis fünf Monaten und 1-Jahres-Überlebensraten von circa 13 Prozent<sup>2,7-14</sup>. Insbesondere aufgrund der begrenzten Wirksamkeit der GH-RT und der resultierenden nachweisbaren kognitiven Defizite führt man heute bei Patienten mit einer geringen Anzahl von Hirnmetastasen (1-3) eine SRS, auch Radiochirurgie genannt, ohne begleitende GH-RT durch. Daten zeigen eine gute Wirksamkeit dieser Therapieform mit 86 Prozent progressionsfreiem Überleben nach sechs Monaten sowie 76 Prozent nach zwölf Monaten in diesem Kollektiv<sup>11,12</sup>.

Da der überwiegende Anteil der Patienten mit Hirnmetastasen auch extrakranielle Tumormanifestationen hat, liegt der Fokus



Foto: © Sebastian Kaulitzki / Shutterstock

der Behandlung in der systemischen Therapie des MMs. Aktuelle Erkenntnisse zur Wirksamkeit von Immuntherapie und zielgerichteter Therapie bei Patienten mit zerebralen Melanommetastasen liegen für IPI und Dabrafenib vor. Daten der BREAK-MB-Studie belegen die intrakranielle Wirksamkeit von Dabrafenib bei Patienten mit unvorbehandelten sowie vorbehandelten Hirnmetastasen<sup>13</sup>. 39,2 Prozent der Patienten ohne vorherige Behandlung sowie 30,8 Prozent der vorbehandelten Patienten mit BRAF-V600E-Mutation erreichten den primären Endpunkt einer kompletten oder partiellen Remission der Hirnfiliae. Patienten mit BRAF-V600K-Mutation schnitten – ähnlich der Ergebnisse aus vorherigen Studien<sup>14</sup> – mit 6,7 Prozent, respektive 22,2 Prozent bei vorbehandelten Patienten, schlechter ab.

Margolin et al.<sup>15</sup> schlossen in eine prospektive, nicht-randomisierte Studie insgesamt 72 Patienten mit zerebralen Metastasen ein. Einschlusskriterium war eine messbare,

unvorbehandelte Hirnmetastase oder eine vorbehandelte, progrediente Hirnmetastase bei Studienbeginn. Die Patienten erhielten eine Therapie mit IPI 10 mg/kg Körpergewicht und wurden in zwei Kohorten (symptomatische vs. nicht-symptomatische Hirnmetastasen) eingeteilt. Primärer Endpunkt war Krankheitskontrolle (komplette Remission (CR), partielle Remission (PR) oder stabile Erkrankung (SD)) in Woche 12. Diesen Endpunkt erreichten neun (18 %) der Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen und nur ein (5 %) Patient mit symptomatischer zerebraler Metastasierung, bei einer Ansprechrate von 12,5 Prozent. Nur 23,8 bis 28,8 Prozent der behandelten Patienten konnten die Therapie abschließen; häufigste Gründe für ein vorzeitiges Ausscheiden aus der Studie waren Tumorprogress oder Tod.

Die Strahlentherapie wurde bisher nur wenig unter immunologischen Gesichtspunkten betrachtet. Doch die Bestrahlung von Tumoren löst durchaus eine Immunantwort aus. In Tumorzellen kann sie beispielsweise zu einer Erhöhung der Expression tumorassoziierter Antigen- und Neoantigenpräsentation führen. So können Tumorzellen besser von Immunzellen erkannt werden. Der durch die Bestrahlung induzierte Zelltod sorgt zudem für eine hohe Freisetzung tumorspezifischer Antigene, die von antigenpräsentierenden Zellen verarbeitet werden und eine Immunantwort gegen den Tumor auslösen können<sup>16</sup>.

Ein seltenes Phänomen ist der sogenannte abskopale Effekt, bei dem es nach lokaler Bestrahlung (mit oder ohne begleitender Systemtherapie) zu einer Regression auch nicht bestrahlter Metastasen kommt. Potenzieller Mechanismus ist das Erzeugen von Neoantigenen, die dann zu einer systemi-

sehen Immunreaktion führen. Diese Immunantwort kann dann durch das Immuntherapeutikum verstärkt oder unterstützt werden – somit ein möglicher positiver Effekt einer Kombination von Immuntherapie und Strahlentherapie. Grimaldi et al.<sup>17</sup> veröffentlichten Daten aus dem italienischen IPI-Härtefallprogramm. 21 Patienten erhielten nach Progress eine Strahlentherapie, von denen 13 Patienten zerebral und acht Patienten extrazerebral bestrahlt wurden. Bei elf Patienten (52 %) ließ sich laut der Autoren ein abskopaler Effekt mit einem verbesserten OS von 22 versus acht Monaten (abskopaler Effekt versus kein abskopaler Effekt) nachweisen. Grund für das verzögerte Ansprechen auf die Immuntherapie könnte hier aber auch eine Pseudoprogression mit anschließendem Therapieansprechen sein<sup>18</sup>.

Studien, in denen eine IPI-Therapie und SRS mit alleiniger SRS verglichen wurde, zeigen deutlich längeres OS unter Kombinationstherapie<sup>19-21</sup>. Die ideale Sequenz der Kombinationsbehandlung aus Immun- und Strahlentherapie steht noch nicht fest. In einer retrospektiven Auswertung von 46 Patienten mit Kombinationstherapie aus IPI und SRS zeigte sich bei Kiess et al.<sup>22</sup> eine SRS vor oder während IPI-Behandlung vorteilhafter als eine anschließende Strahlentherapie (1-Jahresüberlebensrate 65 % vs. 56 % vs. 40 %;  $p = 0,008$ ). Daten aus randomisierten, prospektiven Studien fehlen bislang.

### Herausforderungen

Melanompatienten mit aktiven Hirnmetastasen sind von den meisten klinischen Studien ausgeschlossen. Studien, die dieses Patientenkollektiv mit einbeziehen, starten oft erst verzögert. Wichtige Daten für den Kliniker lassen sich nur aus einzelnen publizierten Fallvorstellungen generieren. Medika-

mentenkombinationen, die etwa besonders positiven Einfluss auf Hirnmetastasen und mäßige Wirksamkeit bei extrakranieller Metastasierung zeigen, lassen sich durch den Ausschluss von Patienten mit Hirnmetastasen schlimmstenfalls gar nicht erforschen.

Hier sind einerseits die forschende Pharmaindustrie, andererseits auch die forschenden Kliniker gefragt, die diese drängenden Fragen in Investigator-initiated Trials (IITs) überprüfen müssen. Dabei bieten diese Studien die Chance, die Mechanismen zu verstehen, warum eine Therapie bei dem einem Patienten anspricht und bei dem anderen nicht. Im günstigsten Fall könnte man vor Therapiebeginn mit bestimmten Biomarkern vorhersagen, welche Patienten von einer Therapie profitieren oder bei welchen sie versagen wird. Letzteren Patienten könnte man dann eine erfolglose Therapie mit potenziell schweren Nebenwirkungen ersparen.

In einer Beobachtungsstudie des NCT Heidelbergs an Patienten mit kombinierter Strahlentherapie und IPI-Systemtherapie soll ein immunologisches Monitoring im Patientenblut nach solchen Biomarkern fahnden und Ergebnisse zur idealen Therapiefolge liefern:

### ELEKTRA

Evaluation of the radiotherapeutic and immunomodulatory response to whole brain radiotherapy or stereotactic radiosurgery in patients with brain metastases from malignant melanoma treated with or without ipilimumab

In unserer fünfarmigen Studie am Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) in Heidelberg soll das immunologische Ansprechen sowie das Ansprechen in der



## Sie lesen Qualität

Damit das auch so bleibt, befragen wir Sie in Kooperation mit **ifak** in den nächsten Wochen.

Ihr Urteil ist uns wichtig.  
**Bitte nehmen Sie teil!**



Bildgebung von Patienten mit MM bewertet werden, die eine IPI-Systemtherapie in Kombination mit SRS (Patienten mit 1-3 Hirnmetastasen) oder GH-RT (Patienten mit 4 oder mehr Hirnmetastasen) erhalten. Verglichen werden diese Patienten mit solchen, die eine Strahlentherapie vom Hirn ohne begleitende Immuntherapie erhalten (IPI nicht indiziert) und solchen, die nur eine IPI-Therapie erhalten (keine Indikation zur Bestrahlung des Hirns).

Primäre Endpunkte sind das immunologische Ansprechen und das Ansprechen in der Bildgebung. Sekundäre Endpunkte sind lokales und lokoregionäres PFS, OS sowie Toxizität.

Zur Beurteilung des immunologischen Ansprechens werden vor und nach der Bestrahlung sowie während der Immuntherapie mit IPI Blutproben genommen, um periphere Blutzellen (insbesondere die verschiedenen T-Zell-Kompartimente) und deren Zusammensetzung zu untersuchen; das Ansprechen in der Bildgebung wird mittels konventioneller Bildgebung erfasst und nach RECIST-1.1-Kriterien<sup>23</sup> evaluiert.

Aktuell sind 46 der insgesamt geplanten 105 Patienten in die Studie eingeschlossen; die Studie ist weiter zur Rekrutierung offen. Geplanter Rekrutierungsschluss ist Ende 2016.

## Literatur

- Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *Journal of clinical oncology* Dec 20 2009;27(36):6199-6206.
- Postow MA, Chesney J, Pavlick AC et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *The New England journal of medicine*, May 21 2015;372(21):2006-2017.
- Robert C, Long GV, Brady B et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *The New England journal of medicine*, Jan 22 2015;372(4):320-330.
- Ribas A, Puzanov I, Dummer R et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *The Lancet Oncology* Aug 2015;16(8):908-918.
- Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *The New England journal of medicine*. Nov 13 2014;371(20):1877-1888.
- Schadendorf D, Hodi FS, Robert C et al. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *Journal of clinical oncology*, Jun 10 2015;33(17):1889-1894.
- Johnson JD, Young B. Demographics of brain metastasis. *Neurosurgery clinics of North America*, Jul 1996;7(3):337-344.
- Fife KM, Colman MH, Stevens GN et al. Determinants of outcome in melanoma patients with cerebral metastases. *Journal of clinical oncology*, Apr 1 2004;22(7):1293-1300.
- Jemal A, Siegel R, Xu J et al. Cancer statistics, 2010. *CA: a cancer journal for clinicians*. Sep-Oct 2010;60(5):277-300.
- Sperduto PW, Berkey B, Gaspar LE et al. A new prognostic index and comparison to three other indices for patients with brain metastases: an analysis of 1,960 patients in the RTOG database. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. Feb 1 2008;70(2):510-514.
- Seung SK, Shu HK, McDermott MW et al. Stereotactic radiosurgery for malignant melanoma to the brain. *The Surgical clinics of North America*. Dec 1996;76(6):1399-1411.
- Seung SK, Sneed PK, McDermott MW et al. Gamma knife radiosurgery for malignant melanoma brain metastases. *The cancer journal from Scientific American*. Mar-Apr 1998;4(2):103-109.
- Long GV, Trefzer U, Davies MA et al. Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*, Nov 2012;13(11):1087-1095.
- Ascierto PA, Minor D, Ribas A et al. Phase II trial (BREAK-2) of the BRAF inhibitor dabrafenib (GSK2118436) in patients with metastatic melanoma. *Journal of clinical oncology*, Sep 10 2013;31(26):3205-3211.
- Margolin K, Ernstoff MS, Hamid O et al. Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases: an open-label, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*, May 2012;13(5):459-465.
- Grass GD, Krishna N, Kim S. The immune mechanisms of abscopal effect in radiation therapy. *Current problems in cancer*. Nov 20 2015.
- Grimaldi AM, Simeone E, Giannarelli D et al. Abscopal effects of radiotherapy on advanced melanoma patients who progressed after ipilimumab immunotherapy. *Oncoimmunology*. 2014;3:e28780.
- Wolchok JD, Hoos A, O'Day S et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clinical cancer research*, Dec 1 2009;15(23):7412-7420.
- Knisely JP, Yu JB, Flanigan J et al. Radiosurgery for melanoma brain metastases in the ipilimumab era and the possibility of longer survival. *Journal of neurosurgery*, Aug 2012;117(2):227-233.
- Mathew M, Tam M, Ott PA et al. Ipilimumab in melanoma with limited brain metastases treated with stereotactic radiosurgery. *Melanoma research*, Jun 2013;23(3):191-195.
- Patel KR, Shoukat S, Oliver DE et al. Ipilimumab and Stereotactic Radiosurgery Versus Stereotactic Radiosurgery Alone for Newly Diagnosed Melanoma Brain Metastases. *American journal of clinical oncology*, May 16, 2015.
- Kiess AP, Wolchok JD, Barker CA et al. Stereotactic radiosurgery for melanoma brain metastases in patients receiving ipilimumab: safety profile and efficacy of combined treatment. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. Jun 1, 2015;92(2):368-375.
- Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *European journal of cancer*, Jan 2009;45(2):228-247.

## Korrespondenzadresse

Dr. med. Jessica C. Hassel  
Oberärztin  
Dermatookologische Ambulanz im  
Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen (NCT)  
Universitätshautklinik Heidelberg  
Im Neuenheimer Feld 460  
69120 Heidelberg  
E-Mail: jessica.hassel@med.uni-heidelberg.de