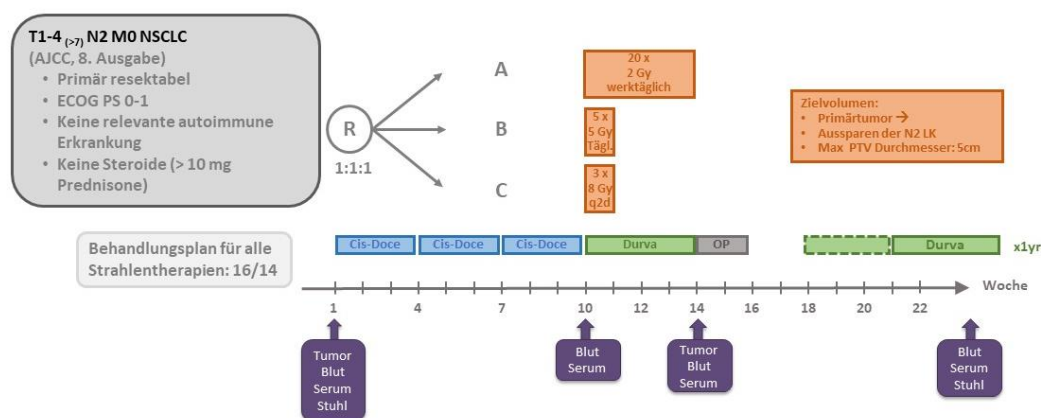


# SAKK 16/18: Immunmodulierende Strahlentherapie zur Verstärkung der Wirkung der neoadjuvanten PD-L1-Blockade nach neoadjuvanter Chemotherapie bei Patienten mit resektablem nicht-kleinzelligem Lungenkrebs (NSCLC) im Stadium III (N2). Eine multizentrische Phase-II-Studie

Projekt

*PD Dr. med. Dr. phil. nat. Sacha Rothschild*

Dieses Forschungsprojekt entspricht dem translationalen Teil der klinischen SAKK 16/18 Studie, die durch die Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung (SAKK) unterstützt wird. Diese Studie untersucht die Rolle einer immunmodulierenden Strahlentherapie in Verbindung mit dem Anti-PD-L1 Inhibitor Durvalumab im neoadjuvanten Kontext bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchuskarzinom (NSCLC, III (N2) Stadium). Mittels mehrerer Studien hat die SAKK in den letzten Jahrzehnten relevante Beiträge zur Schaffung von Standardtherapien für diese Erkrankung geleistet. Die SAKK 16/14 Studie hat gezeigt, dass Ergänzung der Behandlung mit einer prä-operativen Immuntherapie mit dem Anti-PD-L1 Inhibitor Durvalumab zu einer signifikanten Verbesserung der Ergebnisse führt. Aufbauend auf diesen Resultaten wurde vor einigen Monaten die SAKK 16/18 Studie in die Wege geleitet. Sie umfasst 90 Patienten.



Unsere gegenwärtige Studie gehört zu den weltweit ersten, die die therapeutische Wirksamkeit von PD-L1 Inhibierung in Kombination mit immunmodulierender Strahlentherapie im neoadjuvanten Kontext untersucht. Nebst der Prüfung der Studienhypothese (Verbesserung der Heilungsrate), ermöglicht die neo-adjuvante Benutzung des anti-PD-L1 Antikörpers Durvalumab in Kombination mit immunmodulierender Strahlentherapie umfangreiche translationale Untersuchungen, wobei immunologische Veränderungen in der Tumormikroumgebung vor und nach der Behandlung analysiert werden. Unser Ziel ist es, die

*in vivo* Mechanismen bei Patienten, die mit Durvalumab in Kombination mit immunmodulierender Strahlentherapie behandelt werden, besser zu verstehen. So können wir mögliche immunmodulierende Eigenschaften der Bestrahlung detaillierter charakterisieren und potentielle Resistenzmechanismen untersuchen.

Unsere Studie ist einzigartig und hoch innovativ, da Immun-Checkpoint-Inhibitoren in Kombination mit immunmodulierender Strahlentherapie bisher nur in präklinischen und frühen, kleinen klinischen Studien im Kontext der metastasierten Erkrankung untersucht wurden. Tumorgewebeproben sind selten, da die operative Entfernung des Tumors in diesem Stadium keine Rolle spielt. Ausserdem widerspiegelt das vorhandene Gewebe nicht zwingend die Zusammensetzung der Tumormikroumgebung zum Zeitpunkt der Immun-Checkpoint-Inhibition, da Tumorbiopsien nur einmal, bei der Diagnose der metastatischen Erkrankung, entnommen werden. Wir nutzen Tumorresektionen zur umfassenden Analyse des Krebsimmunoms, das heisst des hochkomplexen und diversen Netzwerkes der krebsinfiltrierenden Immunzellsubpopulationen nach der Immun-Checkpoint-Inhibition. Zu diesem Zweck werden wir folgende Methoden anwenden: Hochdurchsatz-RNA-Sequenzierung, quantitative Genexpressionsanalyse und multidimensionales Immun-Profilung von Einzelzellen mittels Massenzytometrie und Mehrfarben-Immunhistochemie. Wir sind der Meinung, dass ein ganzheitliches Bild der komplexen Dynamik der tumorimmunen Interaktionen als Folge der Behandlung notwendig ist: Erstens um molekulare und immunologische Mechanismen der Immun-Checkpoint-Inhibition in Kombination mit einer immunmodulierenden Strahlentherapie entschlüsseln zu können. Und zweitens um immunologische Veränderungen in der Tumormikroumgebung exakt definieren zu können. Dieses Wissen ist Voraussetzung für den optimalen Einsatz dieser neuen Wirkstoffe in onkologischen Therapien. Die Ergebnisse unseres Projektes werden einen Beitrag zur Planung neuer klinischer Studien mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren und immunmodulierender Strahlentherapie zum Wohl der Patienten leisten.