

+ Neue Substanzen und Strahlentherapie – Was ist zu beachten? +

Dr. med. Lars-Olof Mügge
Klinik für Innere Medizin III

„Targeted Therapy“

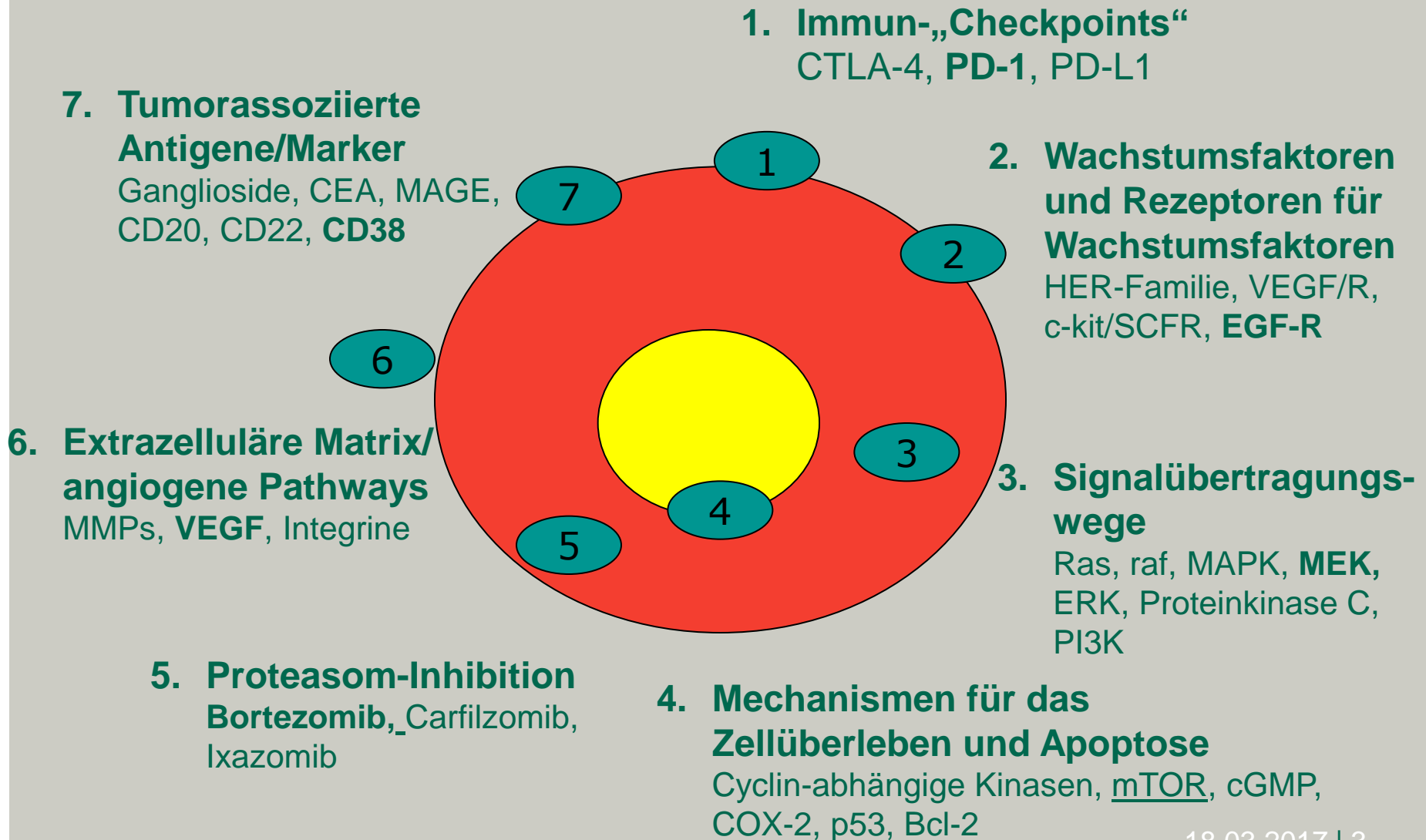


„Zielgerichtete Therapie“

Gezielter Angriff auf
Membranrezeptoren,
Botenstoffe,
intrazelluläre Schalter



➔ möglichst selektive Elimination von malignen Zellen



- Antikörper
- Tyrosinkinase-Inhibitoren
- mTOR-Inhibitoren
- Proteasominhibitoren
- Endokrine Modulatoren
- ...

- Cetuximab
- Bevacizumab
- Gefitinib, Erlotinib
- Pembrolizumab
- Ipilimumab
- Vemurafenib
- Dabrafenib/Trametinib
- Bortezomib, Carfilzomib,
- Daratumumab

Cetuximab



- Interaktionen mit Strahlentherapie gut untersucht
- Zugelassene Indikation mit konkordanter Strahlentherapie bei Kopf-Hals-Tumoren bei lokal fortgeschrittener Erkrankung
- Auch für metastasierte kolorektale Karzinome mit RAS-Wildtyp – hier denkbar sequenzieller Einsatz nach Strahlentherapie beim Rektumkarzinom

- Kopf-Hals-Tumoren:
 - Phase III, randomisiert, PE-Ca. lokal fortgeschritten
 - Definitive Radiotherapie (70 – 76,8 Gy total) allein oder in Kombination mit Cetuximab

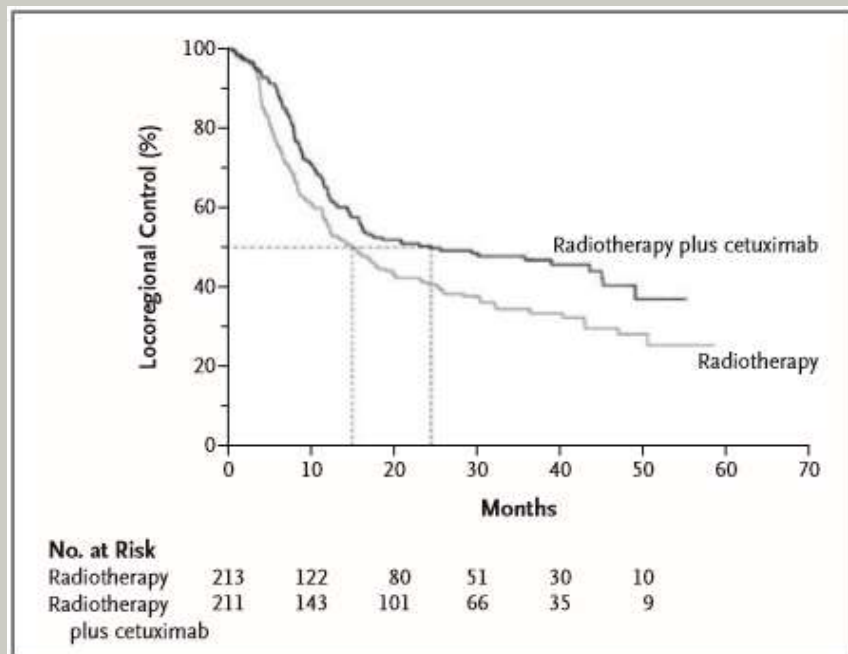


Figure 1. Kaplan–Meier Estimates of Locoregional Control among All Patients Randomly Assigned to Radiotherapy plus Cetuximab or Radiotherapy Alone.

The hazard ratio for locoregional progression or death in the radiotherapy-plus-cetuximab group as compared with the radiotherapy-only group was 0.68 (95 percent confidence interval, 0.52 to 0.89; $P=0.005$ by the log-rank test). The dotted lines indicate the median durations of locoregional control.

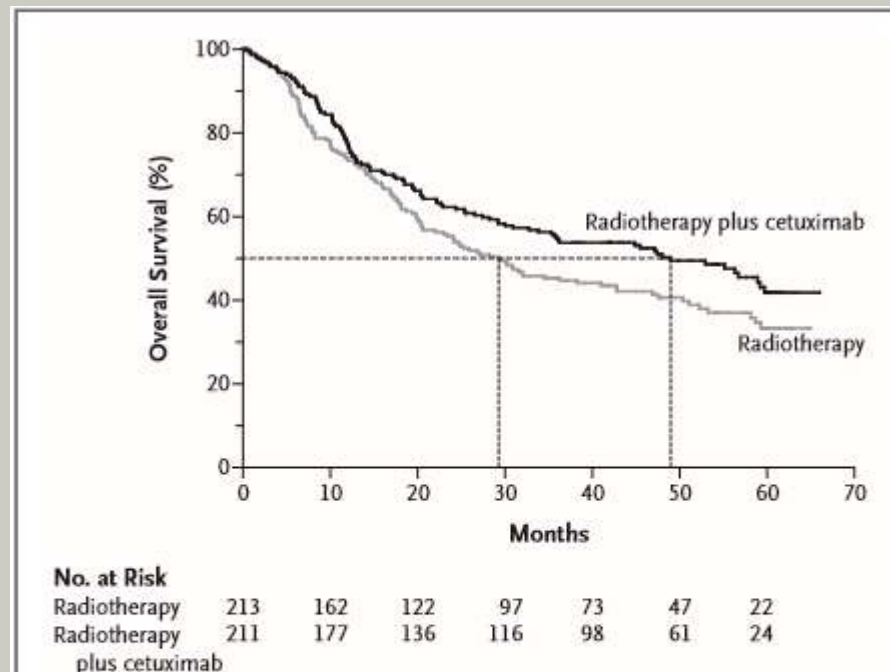


Figure 2. Kaplan–Meier Estimates of Overall Survival among All Patients Randomly Assigned to Radiotherapy plus Cetuximab or Radiotherapy Alone.

The hazard ratio for death in the radiotherapy-plus-cetuximab group as compared with the radiotherapy-only group was 0.74 (95 percent confidence interval, 0.57 to 0.97; $P=0.03$ by the log-rank test). The dotted lines indicate the median survival times.

Cetuximab



Table 4. Adverse Events.*

Adverse Event	Radiotherapy Alone (N=212)		Radiotherapy plus Cetuximab (N=208)		P Value†	
	All Grades	Grades 3-5	All Grades	Grades 3-5	All Grades	Grades 3-5
	<i>percent of patients</i>					
Mucositis	94	52	93	56	0.84	0.44
Acneiform rash	10	1	87	17	<0.001	<0.001
Radiation dermatitis	90	18	86	23	0.24	0.27
Weight loss	72	7	84	11	0.005	0.12
Xerostomia	71	3	72	5	0.83	0.32
Dysphagia	63	30	65	26	0.68	0.45
Asthenia	49	5	56	4	0.17	0.64
Nausea	37	2	49	2	0.02	1.00
Constipation	30	5	35	5	0.35	1.00
Taste perversion	28	0	29	0	0.83	—
Vomiting	23	4	29	2	0.18	0.42
Pain	28	7	28	6	1.00	0.84
Anorexia	23	2	27	2	0.26	1.00
Fever	13	1	26	1	0.001	1.00
Pharyngitis	19	4	26	3	0.10	0.80
Dehydration	19	8	25	6	0.16	0.57
Oral candidiasis	22	0	20	0	0.63	—
Coughing	19	0	20	<1	1.00	0.50
Voice alteration	22	0	19	2	0.47	0.06
Diarrhea	13	1	19	2	0.11	0.50
Headache	8	<1	19	<1	0.001	1.00
Pruritus	4	0	16	0	<0.001	—
Infusion reaction	2	0	15	3	<0.001	0.01
Insomnia	14	0	15	0	0.89	—
Dyspepsia	9	1	14	0	0.13	0.50
Increased sputum	15	1	13	<1	0.78	0.62
Infection	9	1	13	1	0.28	1.00
Anxiety	9	1	11	<1	0.75	1.00
Chills	5	0	11	0	0.03	—
Anemia	13	6	3	1	<0.001	0.006

* Adverse events that occurred in at least 10 percent of patients in either treatment group are shown, regardless of cause.
 † P values were determined with the use of Fisher's exact test.

Cetuximab



Table 4. Adverse Events.*

Adverse Event	Radiotherapy Alone (N=212)		Radiotherapy plus Cetuximab (N=208)		P Value†	
	All Grades	Grades 3-5	All Grades	Grades 3-5	All Grades	Grades 3-5
	<i>percent of patients</i>					
Mucositis	94	52	93	56	0.84	0.44
Acneiform rash	10	1	87	17	<0.001	<0.001
Weight loss	72	7	84	11	0.005	0.12
Xerostomia	71	3	72	5	0.83	0.32
Pruritus	4	0	16	0	<0.001	—
Infusion reaction	2	0	15	3	<0.001	0.01
Taste perversion	28	0	29	0	0.83	—
Vomiting	23	4	29	2	0.18	0.42
Pain	28	7	28	6	1.00	0.84
Anorexia	23	2	27	2	0.26	1.00
Fever	13	1	26	1	0.001	1.00
Pharyngitis	19	4	26	3	0.10	0.80
Dehydration	19	8	25	6	0.16	0.57
Oral candidiasis	22	0	20	0	0.63	—
Coughing	19	0	20	<1	1.00	0.50
Voice alteration	22	0	19	2	0.47	0.06
Diarrhea	13	1	19	2	0.11	0.50
Headache	8	<1	19	<1	0.001	1.00
Pruritus	4	0	16	0	<0.001	—
Infusion reaction	2	0	15	3	<0.001	0.01
Insomnia	14	0	15	0	0.89	—
Dyspepsia	9	1	14	0	0.13	0.50
Increased sputum	15	1	13	<1	0.78	0.62
Infection	9	1	13	1	0.28	1.00
Anxiety	9	1	11	<1	0.75	1.00
Chills	5	0	11	0	0.03	—
Anemia	13	6	3	1	<0.001	0.006

* Adverse events that occurred in at least 10 percent of patients in either treatment group are shown, regardless of cause.
 † P values were determined with the use of Fisher's exact test.

- Kopf-Hals-Tumoren:
 - TREMPLIN – Phase II, randomisiert, Larynx-Karzinom St. III und IV
 - Induktionschemotherapie mit TPF, gefolgt von Strahlentherapie in Kombination mit Cisplatin ODER mit Cetuximab
 - N=165

Table 2. Clinical/Radiologic Findings at Random Assignment

Variable	Cisplatin	Cetuximab
No. of patients	60	56
Larynx mobility		
Normal	54	51
Impaired	5	5
Missing data	1	—
Response at primary tumor site		
Complete	41	36
Partial	19	20
Nodal status		
No palpable lymph node	49	42
Partial response	9	12
Stable disease	1	1
Progressive disease	1	—
Missing data	—	1

Table 3 Acute Toxicity

Variable	Cisplatin		Cetuximab	
	No.	%	No.	%
No. of patients	58*		56	
Mucositis grade				
3	25	43	24	43
4	2	3	1	2
In-field skin toxicity grade				
3	14	24	29	52
4	1	2	3	5
Other toxicity, any grade, justifying protocol modification				
Renal	9	15.5	0	
Hematologic	8	14	0	
Poor performance	7	12	1	1.7
Infusion-related reaction	0		3	5
Protocol modification due to acute toxicity	33	57	19	34

*Two patients did not start treatment.

Table 4 Late Toxicity

Variable	Cisplatin		Cetuximab	
	No.	%	No.	%
No. of patients	58*		56	
Residual renal dysfunction at last examination (all grade 1)	13	22.4	0	
4 cycles	3			
5 cycles	5			
6 cycles	14			
Grade 3 to 4 toxicity				
Mucosal	2	3.5	1	1.8
Xerostomia	6	10.3	5	8.9
Subcutaneous fibrosis	4	7.0	1	2.0
Neuropathy	2	3.4	0	
Laryngoesophageal	5	8.6	5	9.0

*Two patients did not start treatment.

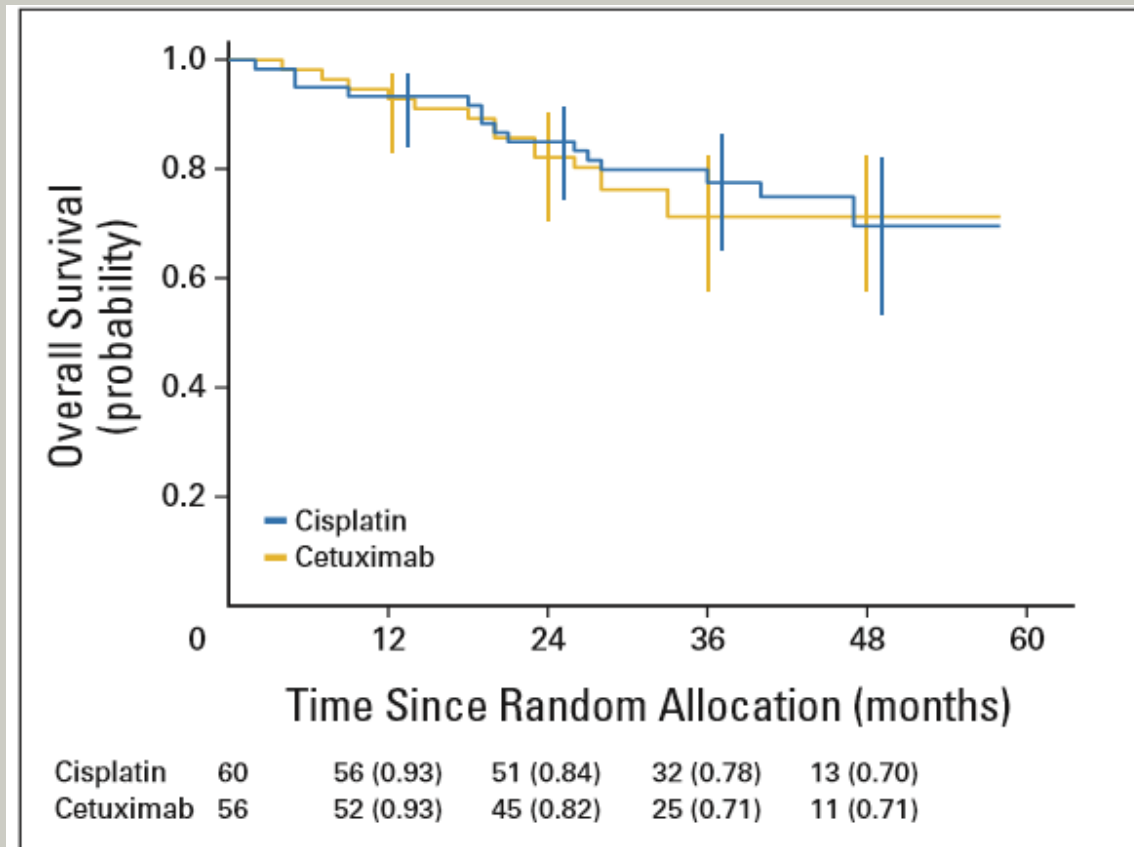


Fig 2. Overall survival (intent to treat) for the subgroup of patients who were responding to induction chemotherapy.

- Kopf-Hals-Tumoren:
 - RTOG 0522: randomisierte Phase III-Studie
 - Definitive Radiochemotherapie mit Cisplatin, OHNE ODER MIT Cetuximab
 - N=940

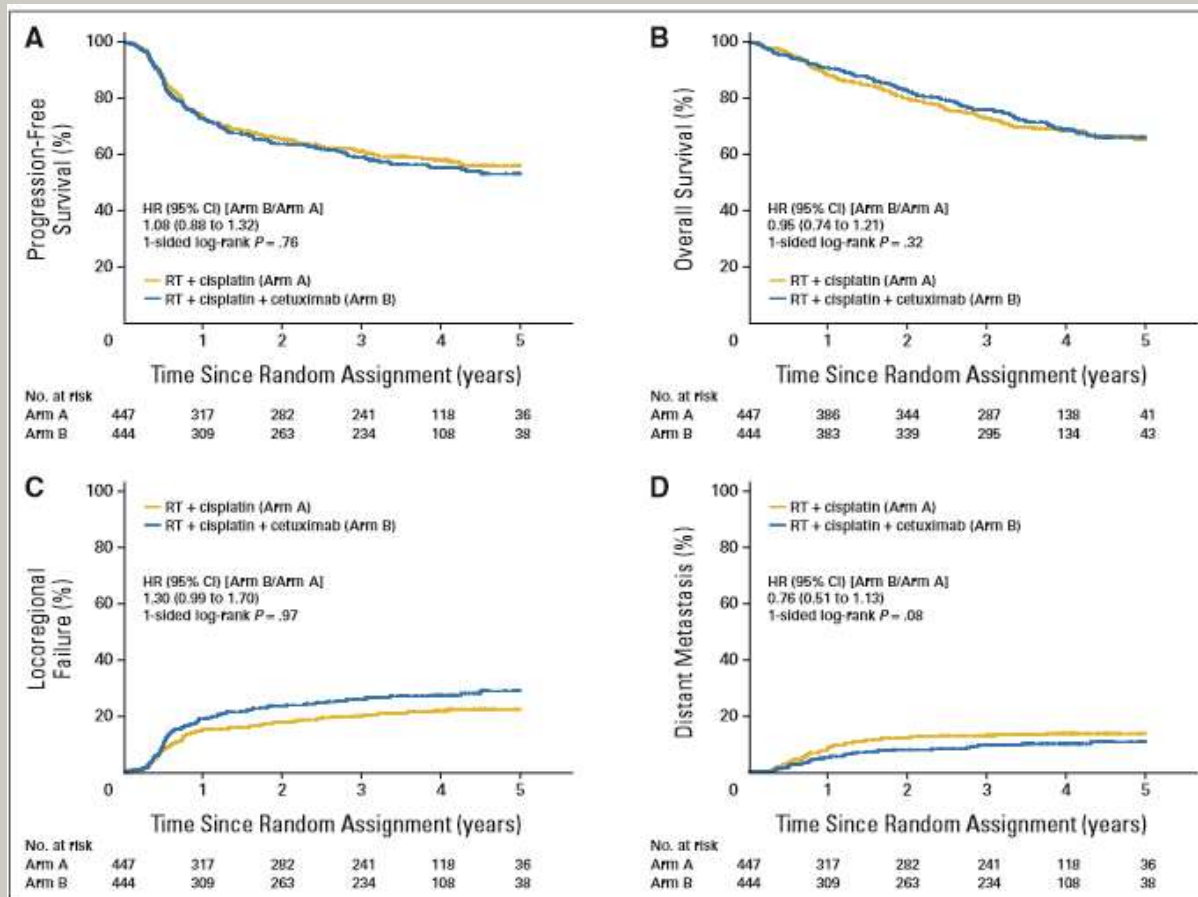


Fig 2. Kaplan-Meier estimates of (A) progression-free and (B) overall survival and cumulative incidence estimates of (C) locoregional failure and (D) distant metastasis by assigned treatment. HR, hazard ratio; RT, radiotherapy.

- Grad 3 und 4 NW - signifikant häufiger im Prüfarm (akute Phase):
 - Strahlenmukositis
 - Hautreaktionen im und außerhalb des Strahlenfeldes
 - Hypokaliämie
- Spätphase – keine signifikant häufigeren schwergradige NW

Bevacizumab



- Fachinformation:
 - Risiken bei gleichzeitiger Anwendung mit Strahlentherapie nicht ermittelt
- Bei Zervixkarzinom
 - Vorherige Radiatio ist Risikofaktor für GI-Perforationen (GOG-0240)

- Bei NSCLC
 - Phase III-Studie E4599 hat innerhalb 3 Wochen vorbestrahlte Patienten ausgeschlossen
 - Einige Phase I/II-Studien in Kombination mit Radiochemotherapie wegen NW geschlossen (Ösophagitis, ösophagotracheale Fisteln, Pneumonitis)

- Bei NSCLC
 - Zusätzliche Grad ≥ 3 Ereignisse bei Kombination mit Radiochemotherapie: Neutropenie, Thrombopenie
 - Grad 5 Ereignisse: Hämoptysen, Darmperforation, tracheoösophageale Fistelung mit Blutung u.a.

- Bei metastasiertem kolorektalem Karzinom
 - Zulassungsstudien first und second line haben Patienten innerhalb 14 – 21d nach Radiatio ausgeschlossen
 - Sequenzielle Kombination mit SIRT und Chemotherapie scheint möglich (SIRFLOX-Studie)
 - Phase II – Studien bei Rektumkarzinom neoadjuvant zeigen potentielle Machbarkeit (Abstand zur OP: 2 – 8 Wochen)

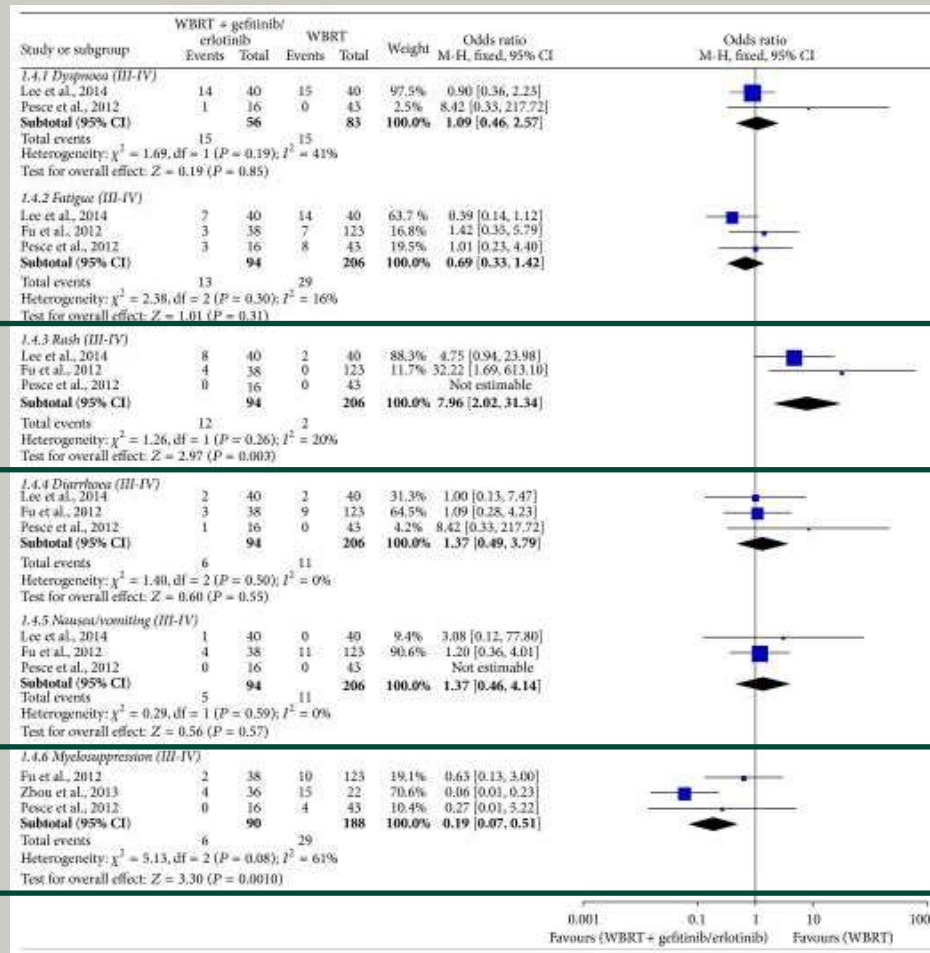
Gefitinib/Erlotinib (NSCLC)



Gefitinib/Erlotinib (NSCLC)



WBRT+TKI vs. WBRT



Metaanalyse der Nebenwirkungen (Grad 3 und 4)

- In kleinen, retrospektiven Fallsammlungen wurde von subduralen und intrazerebralen Metastasen-Einblutungen bei der Kombination von Gefitinib oder Erlotinib und Ganzhirnbestrahlung berichtet
- Auch Fälle von unerwarteter Grad 3 Hepatotoxizität, Hämatoxizität, Hyponatriämie, Verwirrtheit

- Keine signifikante Toxizität bei Kombination von Gefitinib oder Erlotinib und intrakranieller stereotaktischer Radiotherapie (SRT)
- Aber deutliche Toxizität bei Kombination mit extrakranieller SRT:
 - Stomatitis, Ösophagitis, Pneumonitis bei 4/14 Patienten (29%) nach paralleler SRT von Lungenmetastasen
 - 29 SAE in 24 Patienten mit kombinierter Therapie, dabei auch Pneumonitis und ARDS mit Todesfolge

Kim HJ et al.: J Korean Neurosurg Soc 2015;58:205–10

Schwer AL et al.: Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;70:993–1001

Weickhardt AJ et al.: J Thorac Oncol 2012;7:1807–14

Wang Z, et al.: Am J Clin Oncol 2014;37:148–53

Iyengar P et al.: J Clin Oncol 2014;32:3824–30

Pembrolizumab



- Keine prospektiven Studiendaten
- KEYNOTE-010 für vorbehandelte NSCLC:
keine gleichzeitige Strahlentherapie erlaubt
- KEYNOTE-001 für Malignes Melanom:
mindestens 4 Wochen Karenz zu
vorhergehender Strahlentherapie obligat

- Retrospektive Analyse zu Toxizität bei gleichzeitiger Anwendung von PD-1-Hemmern und palliativer Strahlentherapie bei malignem Melanom, NSCLC, Nierenzellkarzinom (n=15):
 - Keine zusätzliche Toxizität über den erwarteten Bereich hinaus
 - 3 Patienten mit immunologischen NW, 1 Patient mit moderater Mukositis und Dysphagie nach 30 Gy submandibulär
 - Kombinationstherapie erscheint durchführbar

- Analyse des Effekts des relativen Timings und der Art einer Immuncheckpoint- Therapie auf das Ansprechen von Melanom-bedingten Hirnmetastasen auf die Therapie mittels stereotaktischer Radiochirurgie:
 - Vergleich synchrone Anwendung innerhalb 4 Wochen versus sequenzielle Anwendung in mehr als 4 Wochen Abstand, n=75
 - synchrone Anwendung einer Immuntherapie mit stereotaktischer Radiochirurgie führt läsional zu einem verbesserten Ansprechen der Melanom-bedingten Hirnmetastasen

- Retrospektive Analyse sequentieller (innerhalb 4 Wo.) oder synchroner Radiotherapie mit Anti-PD-1 Ak Pembrolizumab oder Nivolumab hinsichtlich Ansprechen und Sicherheit, n=36
 - Pembrolizumab n=29, Nivolumab n=7
 - Vorbehandlung mit Ipilimumab n=31
 - Sequentielle RT n=10, konkordante RT n=23, beides n=3
 - Extrakranielle SRT n=24, kraniale SRT n=3, WBRT n=4, kombiniert SRT+WBRT n=5

- Retrospektive Analyse sequentieller (innerhalb 4 Wo.) oder synchroner Radiotherapie mit Anti-PD-1 Ak Pembrolizumab oder Nivolumab hinsichtlich Ansprechen und Sicherheit, n=36
 - Keine exzessive Toxizität
 - Ein Patient mit Radionekrose
 - Ein Patient mit verzögerter Neurotoxizität nach Vorbehandlung mit Ipilimumab und synchroner Therapie mit Pembrolizumab und WBRT
 - Besseres OS in Vgl. zu historischen Daten

Ipilimumab



- Keine prospektiven Studien
- Retrospektive Analysen und Fallberichte zu Kombination mit SRT zeigen keine signifikant erhöhte Toxizität im Vergleich zu alleiniger SRT oder Ipilimumab-Behandlung
- Toxizität vorwiegend bestimmt durch Ipilimumab, weniger durch SRT
 - Krampfanfälle
 - Intrazerebrale Blutung
 - Radionekrose

Vemurafenib



- Fachinformation:
 - Potenzierung von Strahlenschäden bei Anwendung vor, während und nach Strahlentherapie
 - Radiation-Recall, Hautschädigung, Strahlen-Pneumonitis, -Ösophagitis, -Proktitis, -Hepatitis, -Zystitis, Strahlennekrose
 - Besonders bei hypofraktionierter Bestrahlung (Tagesdosis $> / = 2$ Gy/d)

Dabrafenib/Trametinib



- In Zulassungsstudien zu BRAF-mutiertem Melanom (BREAK-3, METRIC, BRF113220) war Strahlentherapie innerhalb von 21 Tagen ein Ausschlußkriterium

- Strahlensensitizer
 - Retrospektive Analyse: 35% Radiodermatitis \geq Grad 2 bei gleichzeitigem Einsatz Dabrafenib und RT
 - Nach Ganzhirnbestrahlung akute Radiodermatitis \geq Grad 2 in 44% vs. 8% (mit oder ohne BRAFi Dabrafenib oder Vemurafenib)- retrospektive Analyse
 - Stereotaxie ohne zusätzliche Toxizität

Bortezomib



- Strahlensensitizer
- Verstärkte Toxizität bei ausgedehnten Strahlenfeldern möglich
- V.a. verstärkte Hämatotoxizität berichtet (GMMG-Studien)
- Kleinräumige Bestrahlung (Wirbelkörper) in der Regel unproblematisch

Carfilzomib



- Keine Informationen über Interaktion mit Strahlentherapie bekannt

Daratumumab



- Keine Informationen über Interaktion mit Strahlentherapie
- In der Zulassungsstudie MMY2002 war konkordante, lokale Radiatio von Osteolysen erlaubt

Review

SRT und Target Therapie



Cancer Treatment Reviews 53 (2017) 25–37



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Cancer Treatment Reviews

journal homepage: www.elsevierhealth.com/journals/ctrv



Systematic or Meta-analysis Studies

Toxicity of concurrent stereotactic radiotherapy and targeted therapy or immunotherapy: A systematic review



Stephanie G.C. Kroeze^{a,*}, Corinna Fritz^a, Morten Hoyer^b, Simon S. Lo^c, Umberto Ricardi^d, Arjun Sahgal^e, Rolf Stahel^f, Roger Stupp^f, Matthias Guckenberger^a

^aDepartment of Radiation Oncology, University Hospital Zurich, Rämistrasse 100, 8091 Zurich, Switzerland

^bDanish Center for Particle Therapy, Aarhus University, Palle Juul-Jensens Boulevard, 8200 Aarhus, Denmark

^cDepartment of Radiation Oncology, University of Washington School of Medicine, 1959 N.E. Pacific Street, Box 356043, Seattle, USA

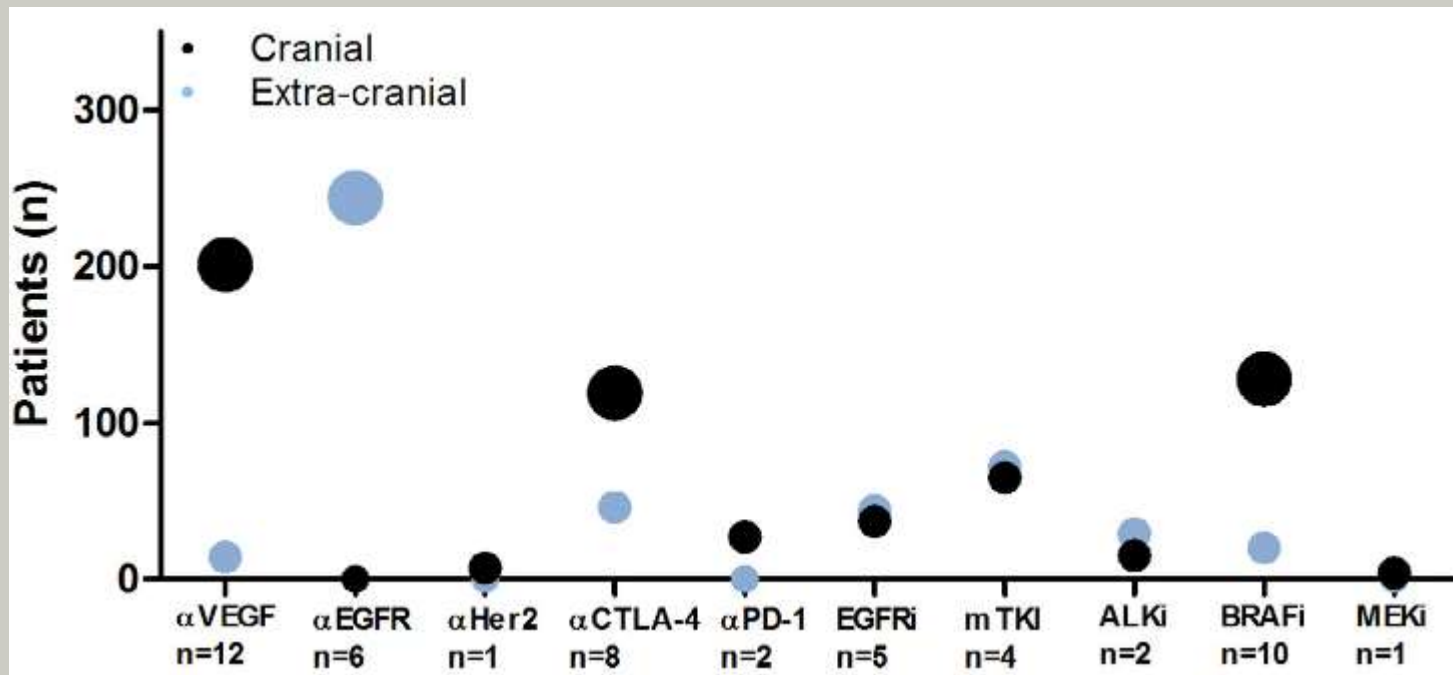
^dDepartment of Oncology, University of Turin, Regione Gonzole 10, 10043 Orbassano, Italy

^eDepartment of Radiation Oncology, University of Toronto, 27 King's College Circle Toronto, Ontario M5S 1A1, Canada

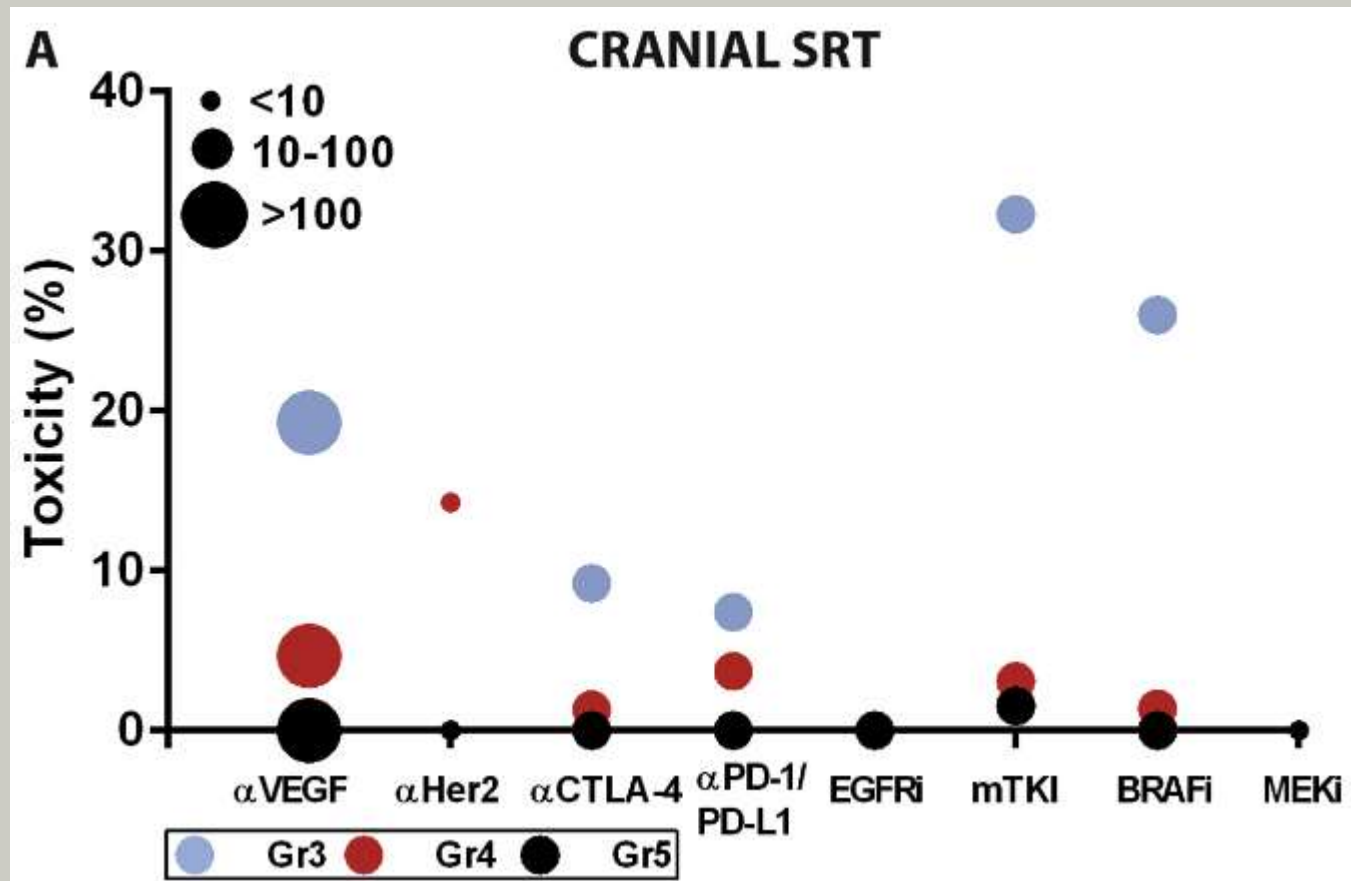
^fDepartment of Oncology, University Hospital Zurich, Rämistrasse 100, 8091 Zurich, Switzerland

Review

SRT und Target Therapie



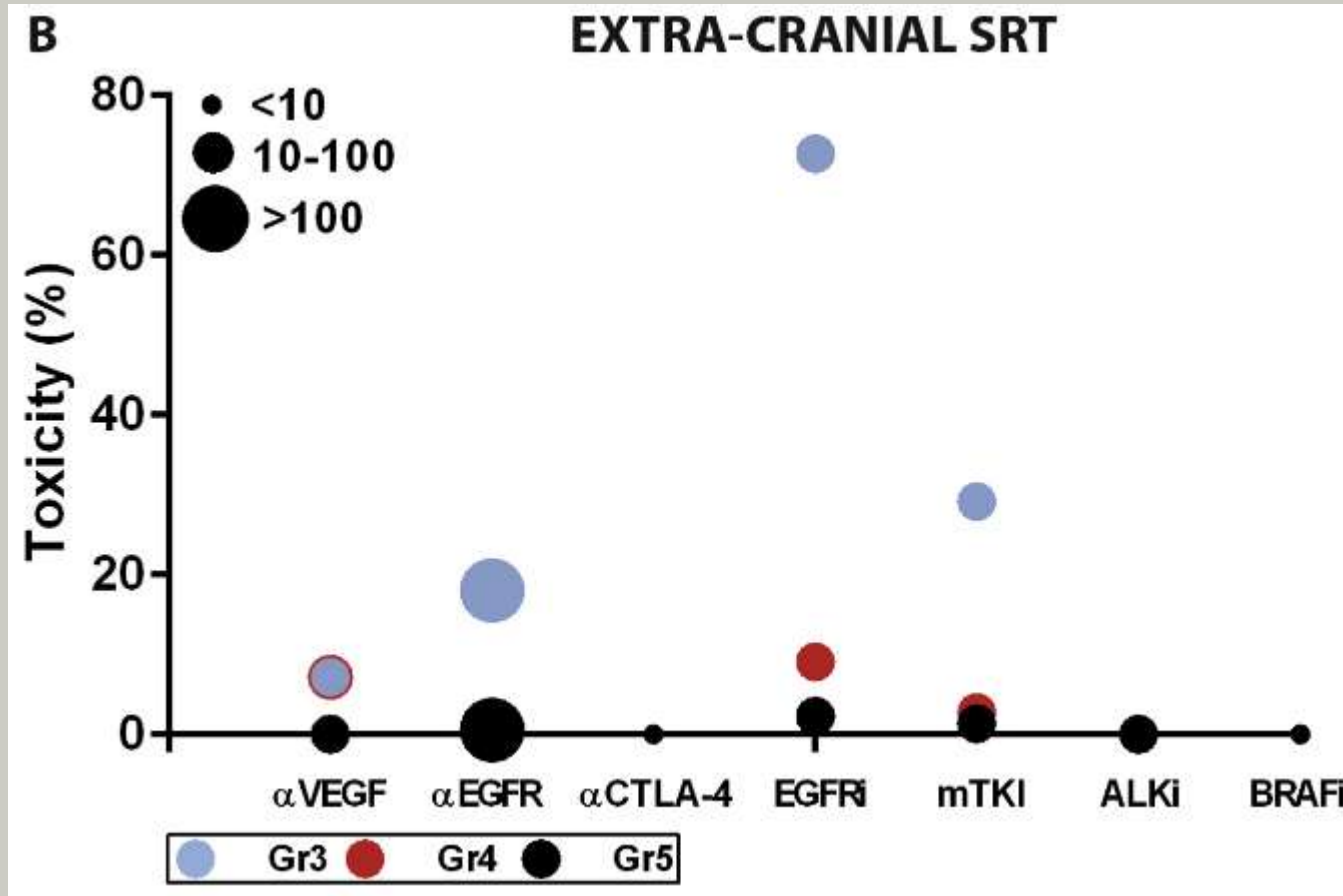
Included studies and patients; X-axis: n = number of included studies. Size of the circle is proportional to the number of patients analysed (0, <100, \geq 100)



Cranial vs. extra-cranial severe toxicity evaluated per different targeted therapy class; (A) Cranial SRT; (B) Extra-cranial. Toxicity percentage is calculated as the number of toxicity events per treated patients. The size of the circle represents the size of the patient population.

Review

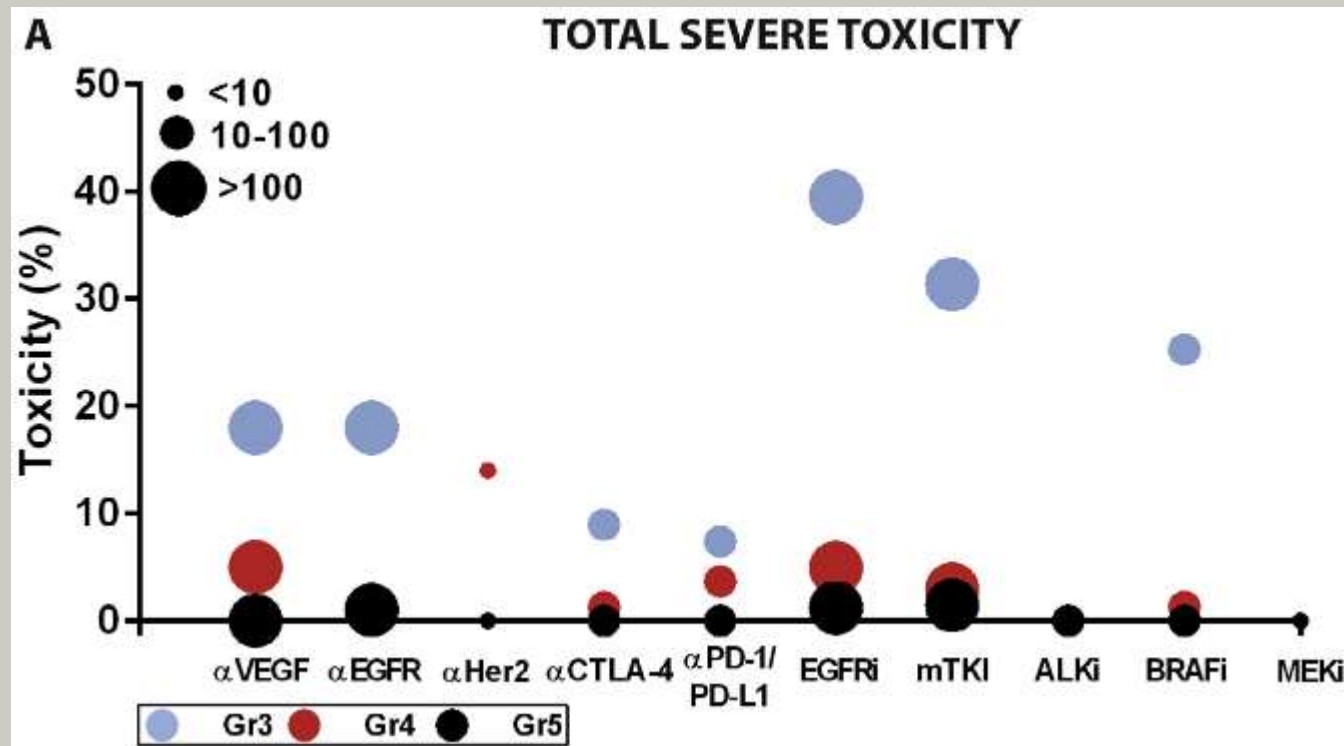
SRT und Target Therapie



Cranial vs. extra-cranial severe toxicity evaluated per different targeted therapy class; (A) Cranial SRT; (B) Extra-cranial. Toxicity percentage is calculated as the number of toxicity events per treated patients. The size of the circle represents the size of the patient population.

Review

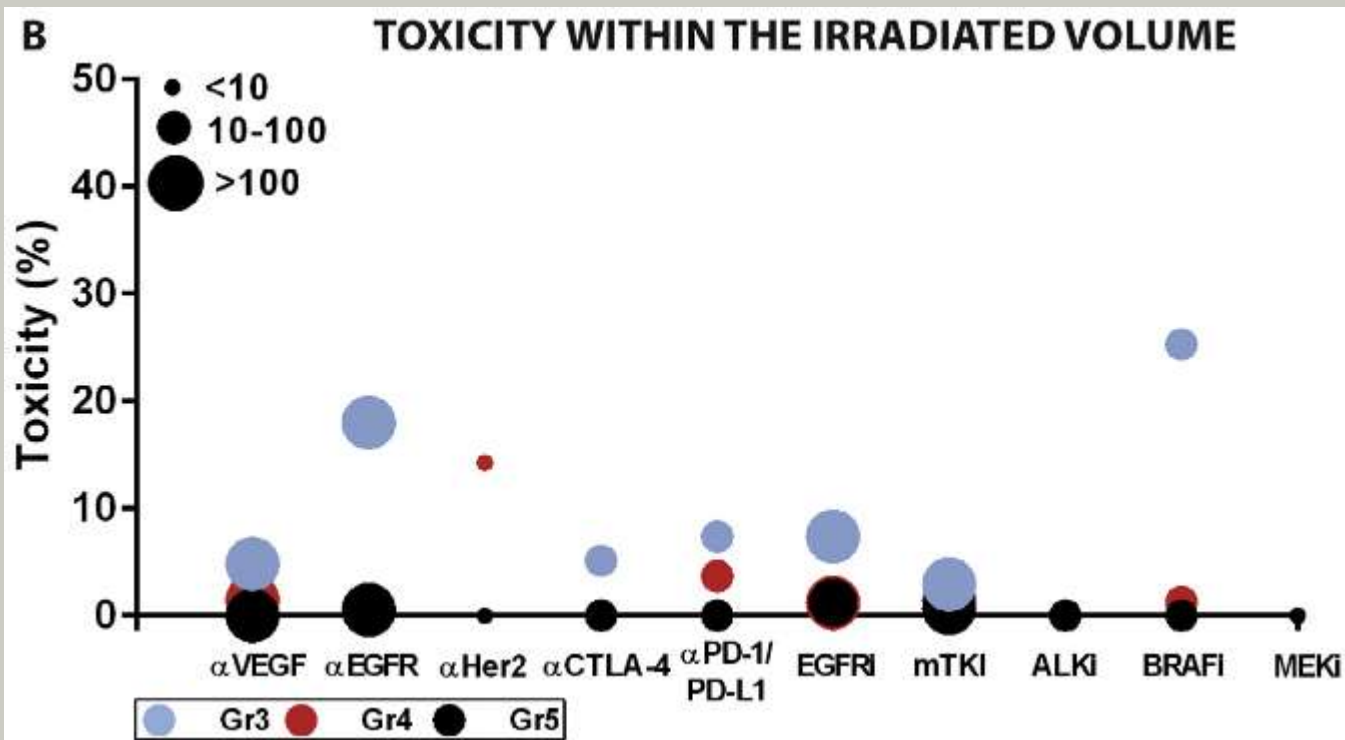
SRT und Target Therapie



Total severe toxicity vs. toxicity within the irradiated volume evaluated per different targeted therapy class; (A) Totally observed toxicity; (B) SRT-attributed toxicity. Toxicity percentage is calculated as the number of toxicity events per treated patients. The size of the circle represents the size of the patient population.

Review

SRT und Target Therapie



Total severe toxicity vs. toxicity within the irradiated volume evaluated per different targeted therapy class; (A) Totally observed toxicity; (B) SRT-attributed toxicity. Toxicity percentage is calculated as the number of toxicity events per treated patients. The size of the circle represents the size of the patient population.

- Datenlage zu Interaktionen zwischen neuen, zielgerichteten Substanzen und Strahlentherapie ist oft noch unzureichend
- Wichtige Stratifikatoren:
 - Konventionelle Strahlentherapie vs. Stereotaxie
 - Kraniale vs. Extrakraniale Strahlentherapie
 - Wirkmechanismus der eingesetzten Substanz
- Wirkung und NW-Profil muss für die Substanzen im Einzelnen überprüft werden – keine Verallgemeinerung möglich



+ Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit +