

# + 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

## 7. Tumorassoziierte Antigene/Marker

Ganglioside, CEA, MAGE, CD20, CD22, **CD38**

## 1. Immun-„Checkpoints“ CTLA-4, **PD-1**, PD-L1

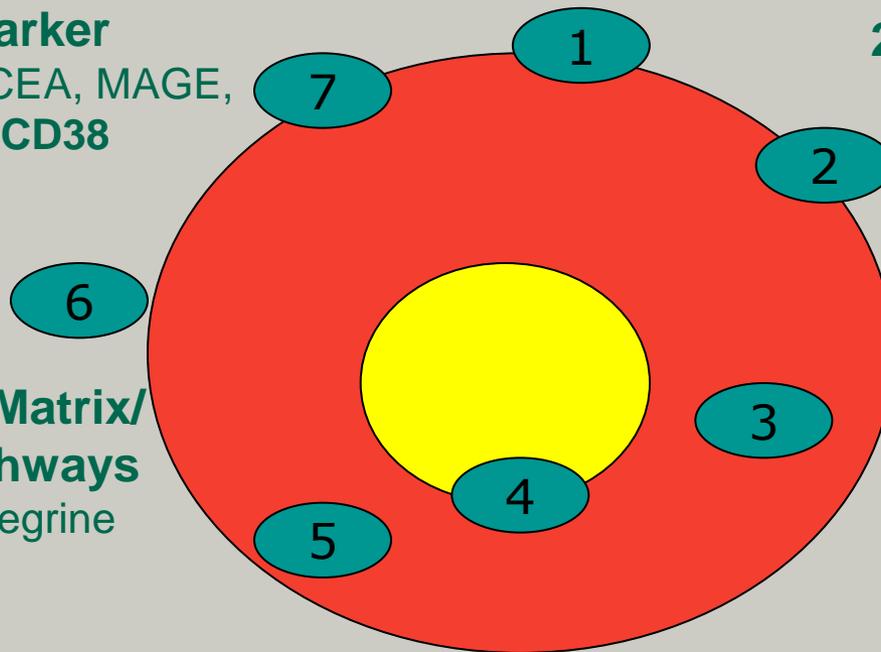
## 2. Wachstumsfaktoren und Rezeptoren für Wachstumsfaktoren HER-Familie, VEGF/R, c-kit/SCFR, **EGF-R**

## 3. Signalübertragungswege Ras, raf, MAPK, **MEK**, ERK, Proteinkinase C, PI3K

## 4. Mechanismen für das Zellüberleben und Apoptose Cyclin-abhängige Kinasen, mTOR, cGMP, COX-2, p53, Bcl-2

## 5. Proteasom-Inhibition **Bortezomib**, Carfilzomib, Ixazomib

## 6. Extrazelluläre Matrix/angiogene Pathways MMPs, **VEGF**, Integrine



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

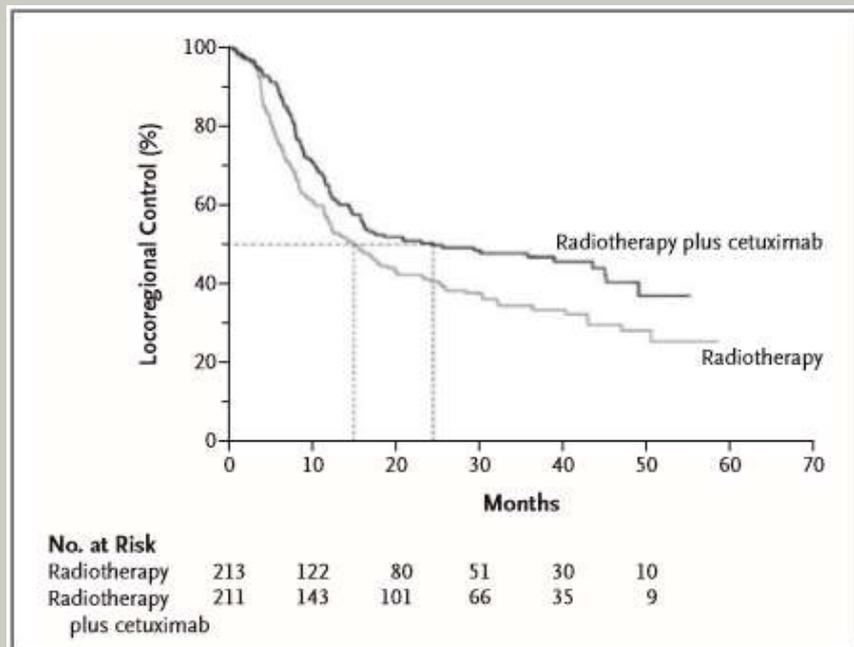
- Cetuximab
- Bevacizumab
- Gefitinib, Erlotinib
- Pembrolizumab
- Ipilimumab
- Vemurafenib
- Dabrafenib/Trametinib
- Bortezomib, Carfilzomib,
- Daratumumab

# Cetuximab



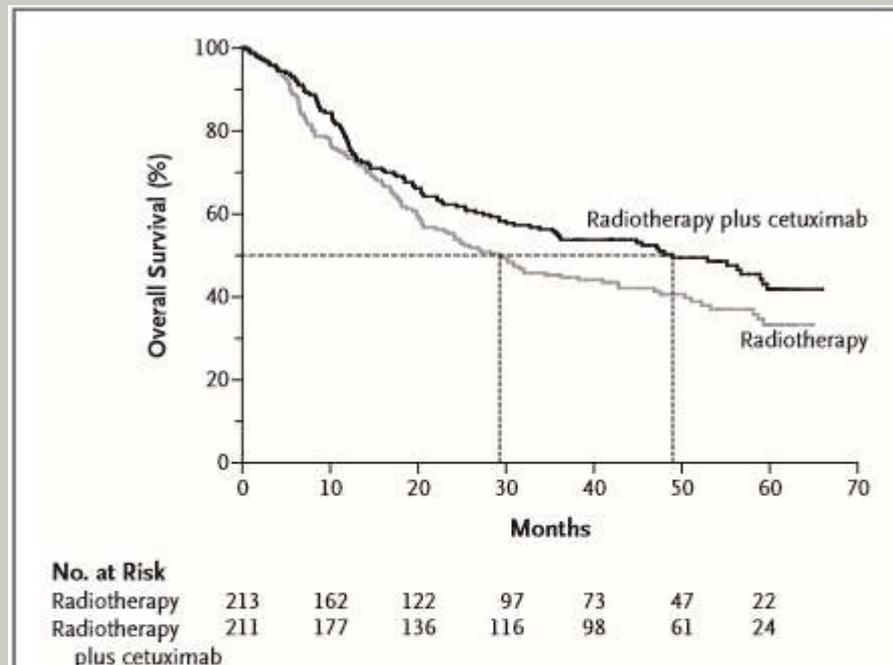
- Interaktionen mit Strahlentherapie gut untersucht
- Zugelassene Indikation mit konkordanter Strahlentherapie bei Kopf-Hals-Tumoren bei lokal fortgeschrittener Erkrankung
- Auch für metastasierte kolorektale Karzinome mit RAS-Wildtyp – hier denkbar sequenzieller Einsatz nach Strahlentherapie beim Rektumkarzinom

- 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

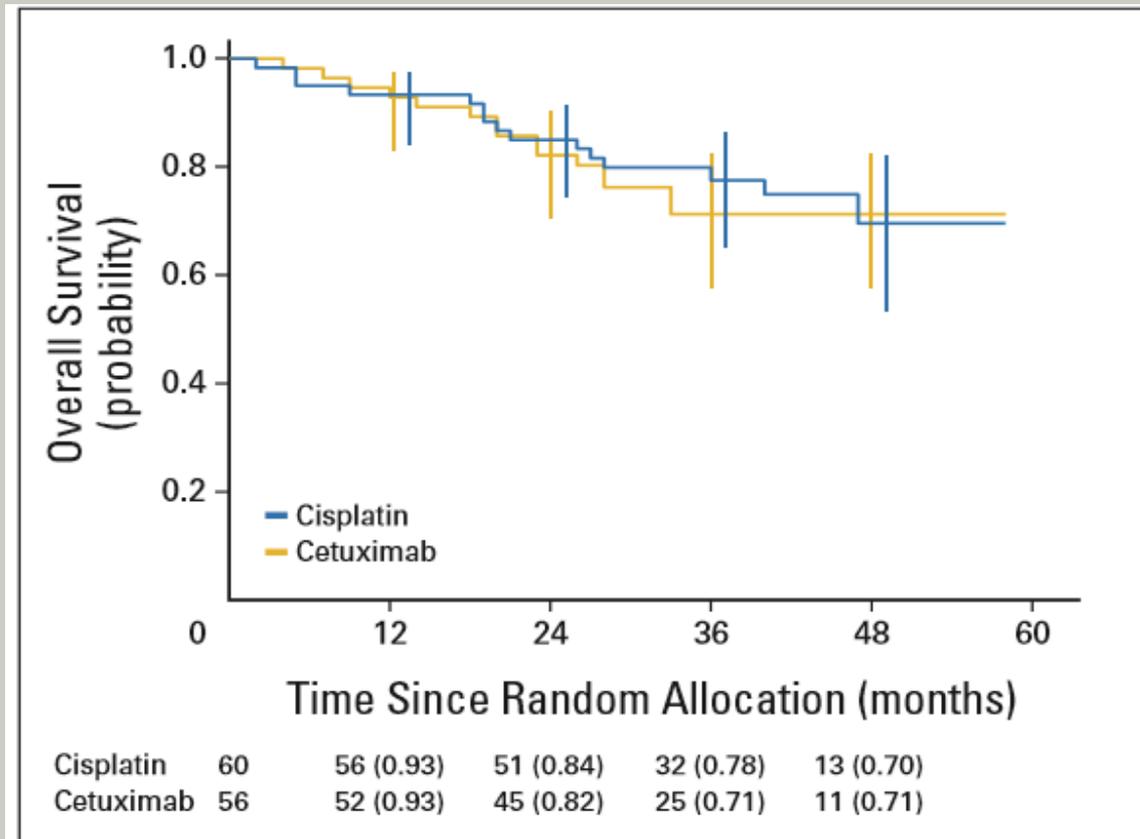
Variable	Cisplatin		Cetuximab	
	No.	%	No.	%
No. of patients	58*		56	
Mucositis grade				
3	25	43	24	43
4	2	3	1	2
In-field skin toxicity grade				
3	14	24	29	52
4	1	2	3	5
Other toxicity, any grade, justifying protocol modification				
Renal	9	15.5	0	
Hematologic	8	14	0	
Poor performance	7	12	1	1.7
Infusion-related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

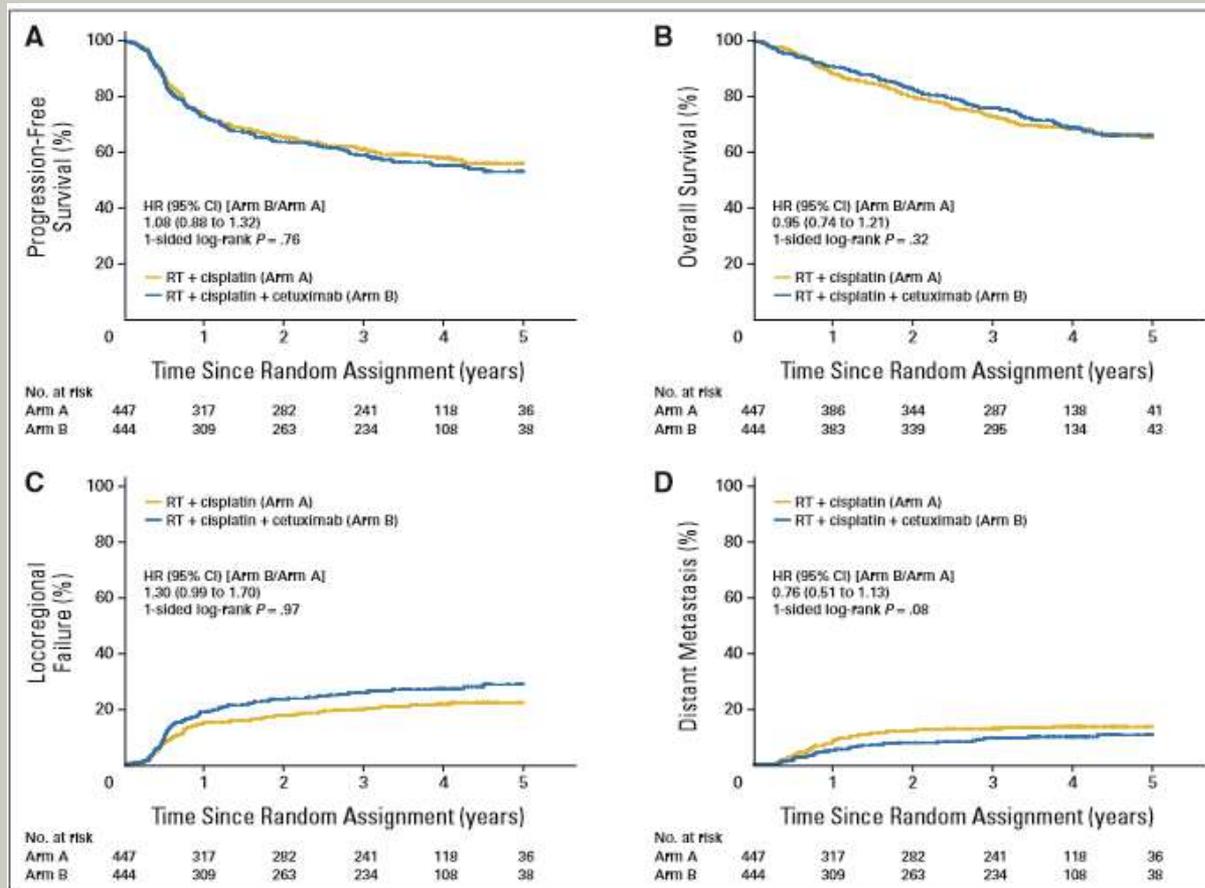


Fig 2. Kaplan-Meier estimates of (A) progression-free and (B) overall survival and cumulative incidence estimates of (C) locoregional failure and (D) distant metastasis by assigned treatment. HR, hazard ratio; RT, radiotherapy.

- 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  $\geq 3$  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)

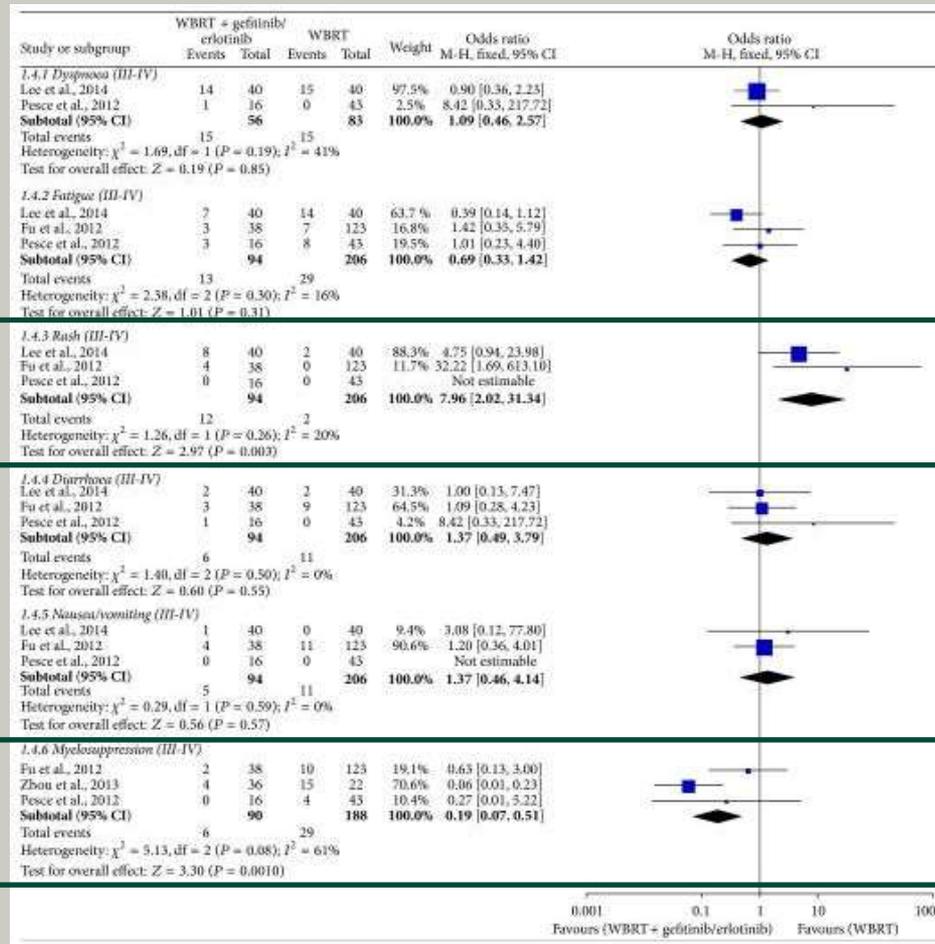
# Gefitinib/Erlotinib (NSCLC)



# 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, Hämatotoxizität, 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](http://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<sup>a,\*</sup>, Corinna Fritz<sup>a</sup>, Morten Hoyer<sup>b</sup>, Simon S. Lo<sup>c</sup>, Umberto Ricardi<sup>d</sup>, Arjun Sahgal<sup>e</sup>, Rolf Stahel<sup>f</sup>, Roger Stupp<sup>f</sup>, Matthias Guckenberger<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Department of Radiation Oncology, University Hospital Zurich, Rämistrasse 100, 8091 Zurich, Switzerland

<sup>b</sup>Danish Center for Particle Therapy, Aarhus University, Palle Juul-Jensens Boulevard, 8200 Aarhus, Denmark

<sup>c</sup>Department of Radiation Oncology, University of Washington School of Medicine, 1959 N.E. Pacific Street, Box 356043, Seattle, USA

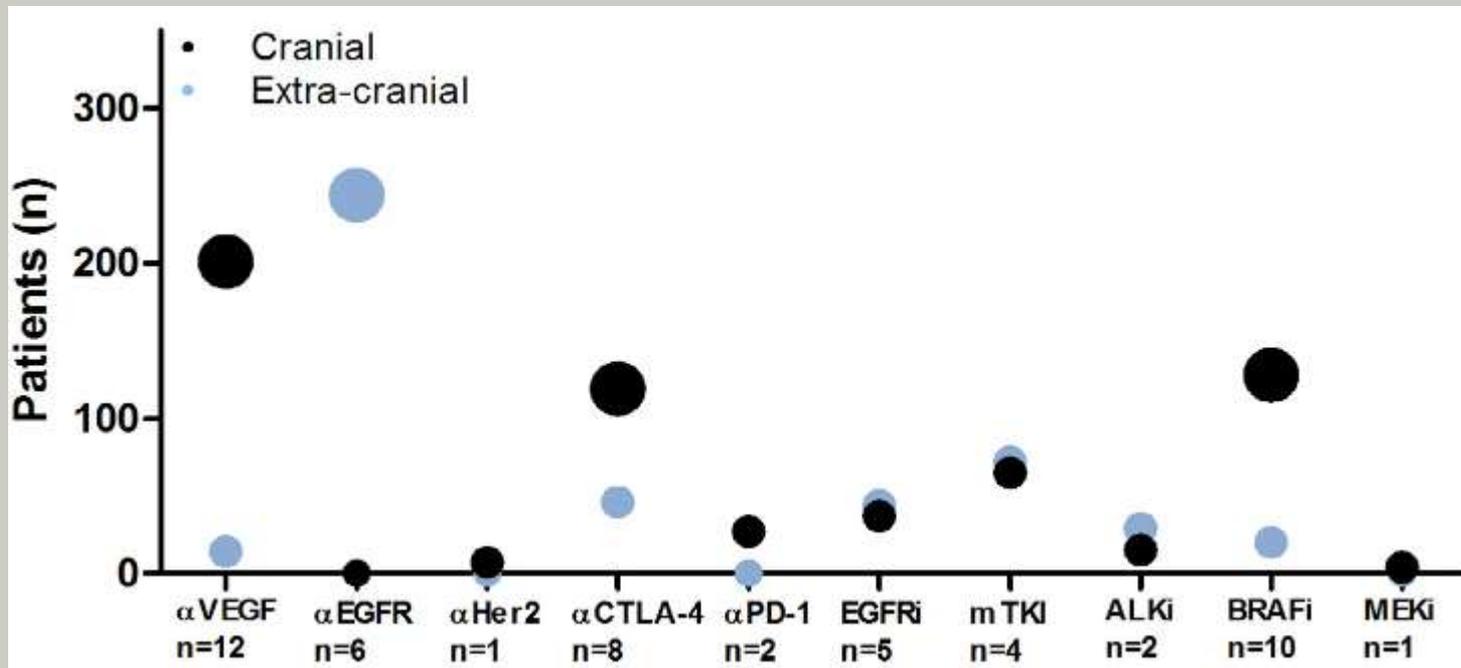
<sup>d</sup>Department of Oncology, University of Turin, Regione Gonzole 10, 10043 Orbassano, Italy

<sup>e</sup>Department of Radiation Oncology, University of Toronto, 27 King's College Circle Toronto, Ontario M5S 1A1, Canada

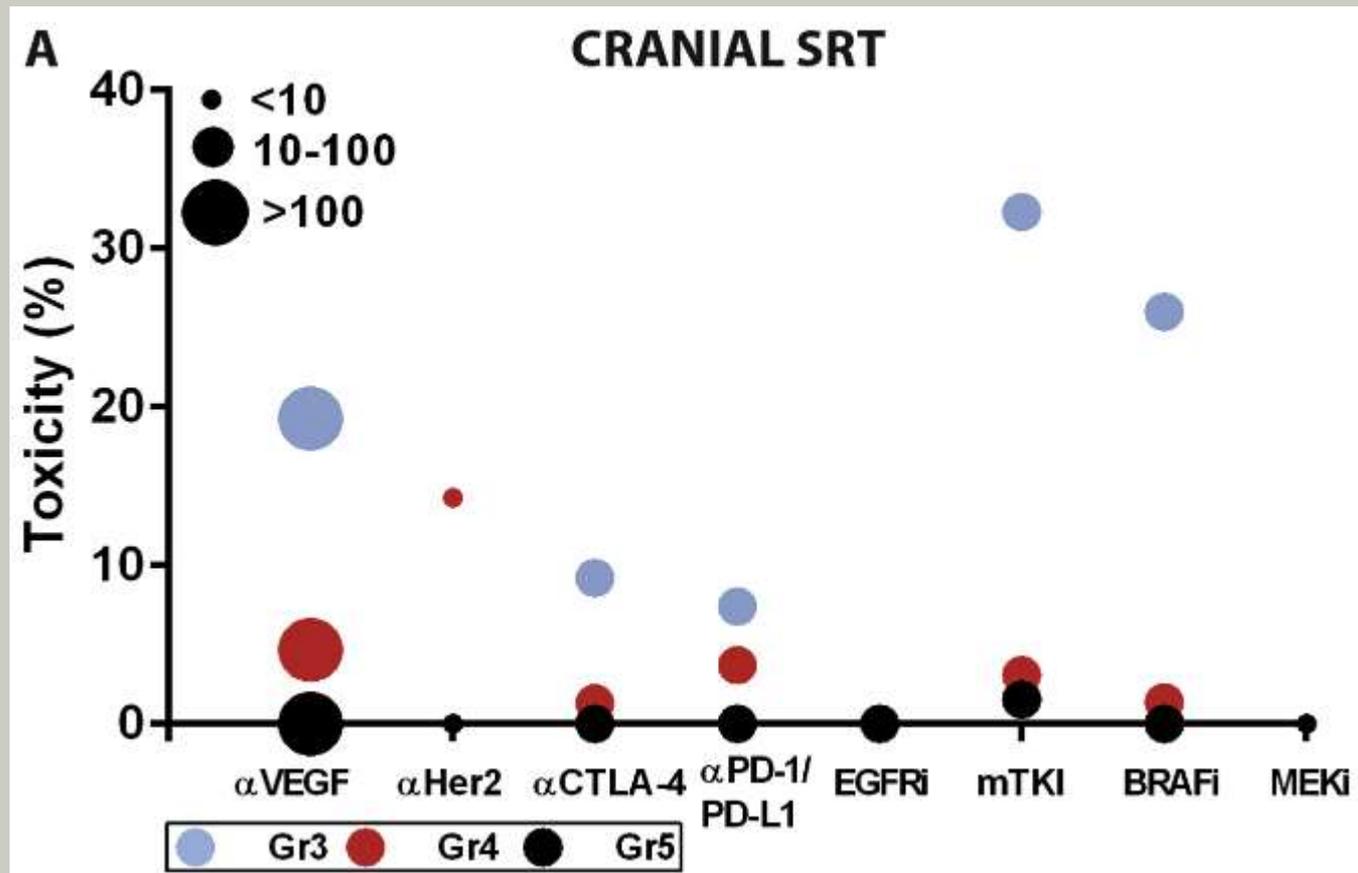
<sup>f</sup>Department of Oncology, University Hospital Zurich, Rämistrasse 100, 8091 Zurich, Switzerland

# Review

## SRT und Target Therapie



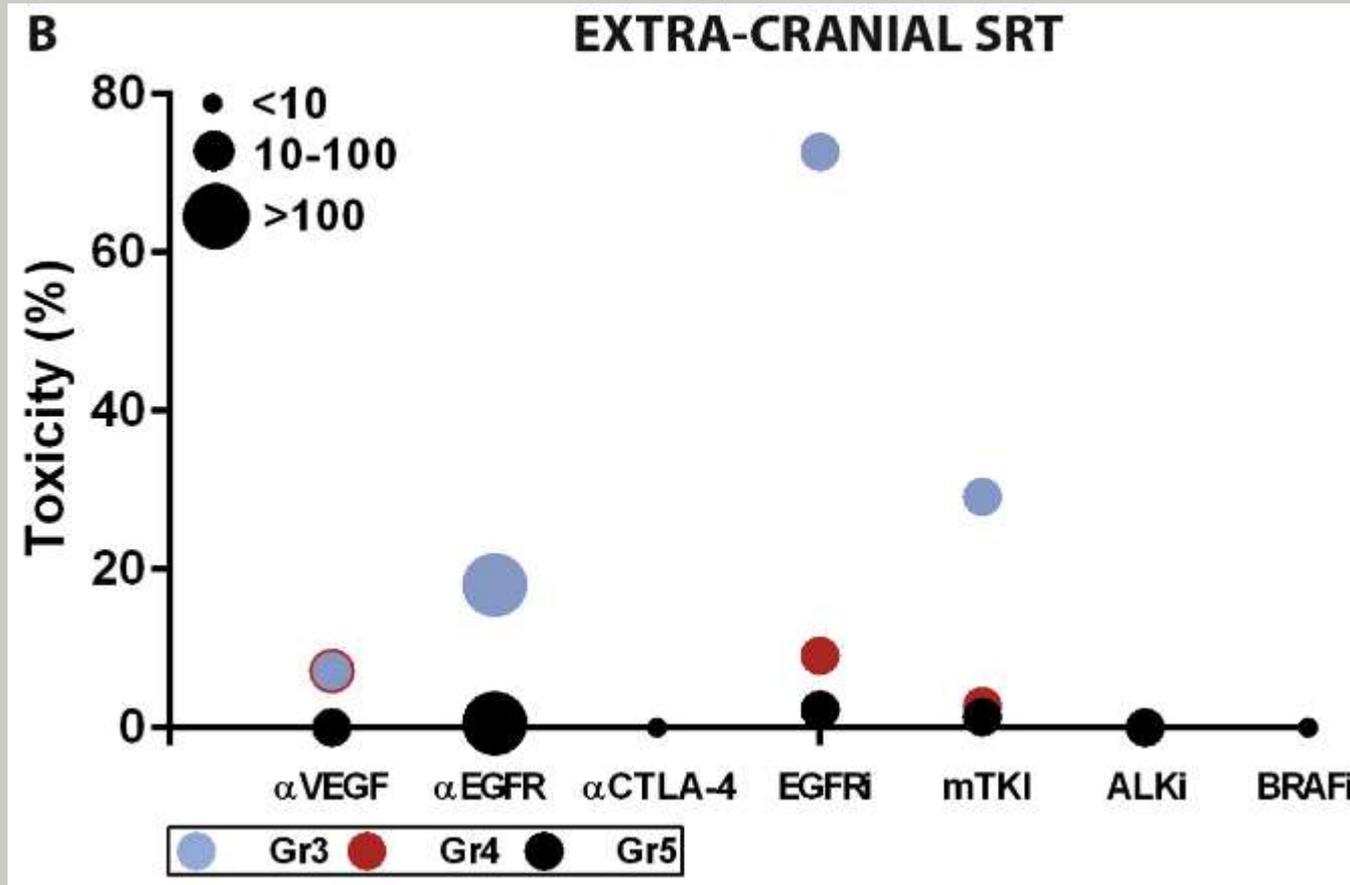
Included studies and patients; X-axis: n = number of included studies. Size of the circle is proportional to the number of patients analysed (0, <100,  $\geq$ 100)



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

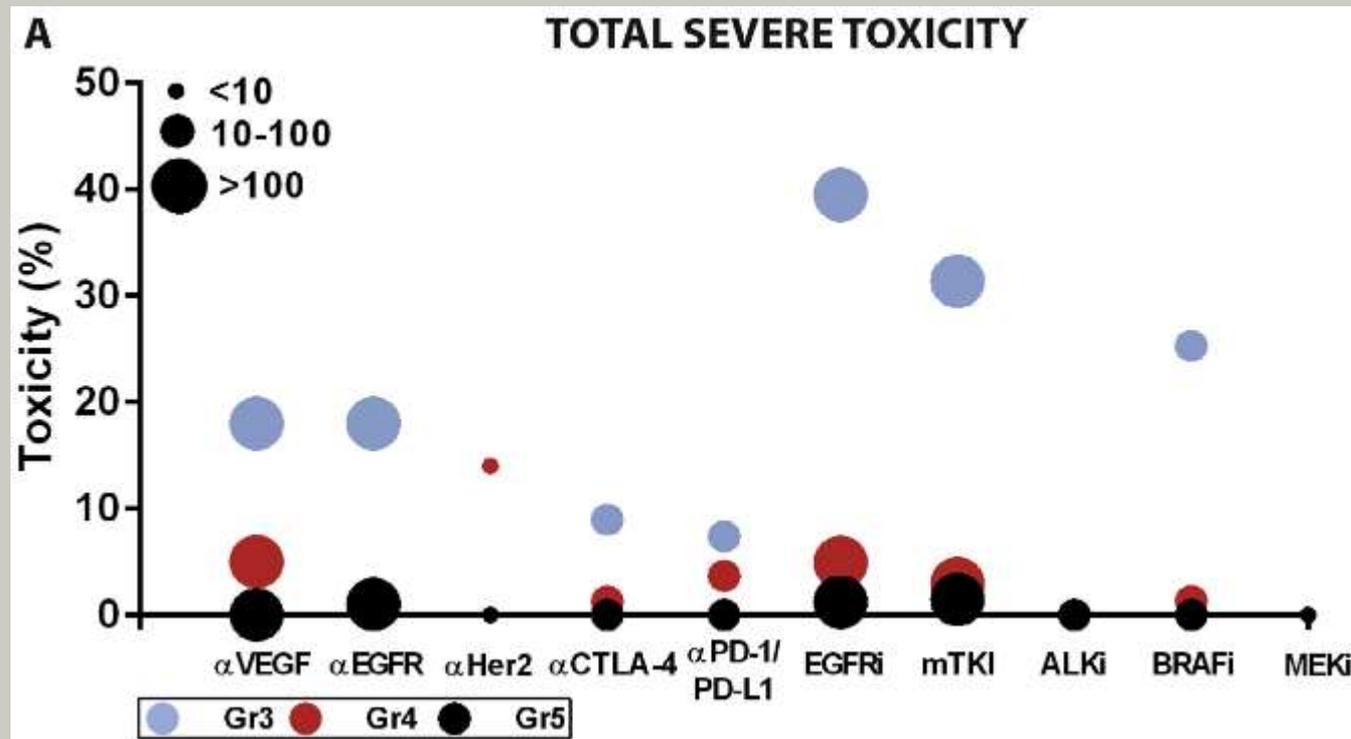
## SRT und Target Therapie



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

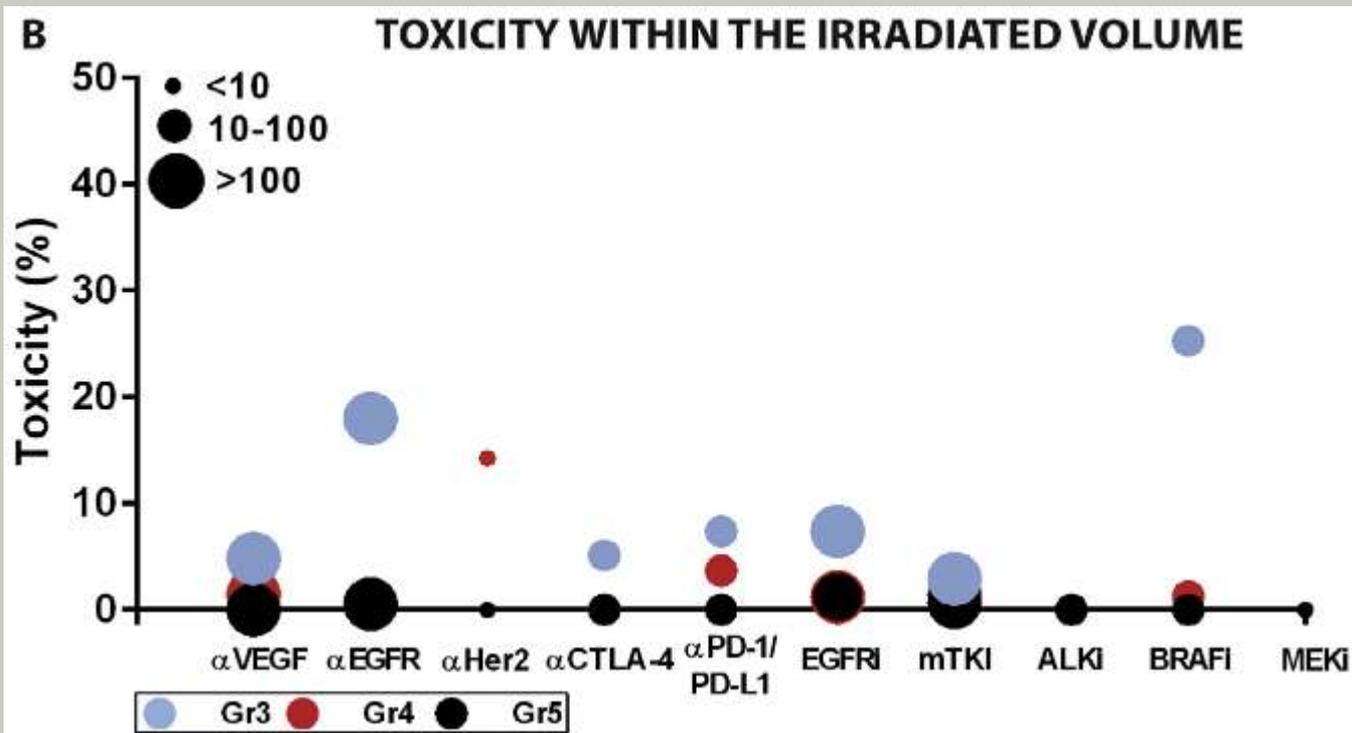
## SRT und Target Therapie



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 +