

C. Maihöfer, M. Niyazi, C. Belka, Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Großhadern, München.

11. Dezember 2013

Kombination zielgerichteter Substanzen mit Strahlentherapie

Die antitumorale Wirksamkeit in der klinischen Strahlentherapie ist limitiert durch das Verhältnis der tumoriziden Wirkung zur Normalgewebstoxizität. Die Verschiebung des Wirkungs-/Toxizitäts-Verhältnisses zugunsten einer erhöhten therapeutischen Effektivität kann über zwei Wege erreicht werden: Einerseits auf physikalischer Ebene durch Erhöhung von Einzel- und/oder Gesamtdosis unter optimierter Schonung des angrenzenden Normalgewebes durch den Einsatz der in den ebenfalls in dieser Ausgabe angeführten neuen Bestrahlungstechniken, andererseits auf biochemischer Ebene durch die medikamentöse Sensitivierung der Tumorzellen für die antitumoralen Effekte der Strahlentherapie.

Die Erhöhung des antitumoralen Effektes durch Dosisescalation hat trotz großer Fortschritte der Bestrahlungstechniken und der damit verbundenen verbesserten Präzision sowie größeren Normalgewebsschonung klinische Limitationen. Beispielsweise stellt bei mukosalen oder in die Mukosa infiltrierenden Tumoren die angrenzende Schleimhaut ein Risikogebiet für Rezidive dar und muss daher aus onkologischer Sicht mit einer adäquaten Dosis bestrahlt werden. Ein weiteres Beispiel sind an den Tumor angrenzende Lymphknotenregionen, welche bei kurativen Konzepten häufig in den Bestrahlungsbereich mit eingeschlossen werden müssen. Schon seit Jahrzehnten wird daher die antitumorale Effektivität radioonkologischer Konzepte durch die simultane Gabe medikamentöser Tumortherapien verstärkt, da durch diese eine Linksverschiebung der Dosis-Wirkungs-Beziehung erreicht werden kann. Bei vielen klassischen Chemotherapeutika wie z.B. Platin-Derivaten, 5-Fluorouracil oder Mitomycin C ist eine strahlensensibilisierende Wirkung bekannt: der kombinierte Einsatz im Rahmen einer Radiochemotherapie führt bei zahlreichen Tumorentitäten im kurativen Setting zu einer Verbesserung der therapeutischen Effektivität (1, 2). Dennoch besteht bei der antitumoralen Wirksamkeit ionisierender Strahlen trotz der bereits erzielten Erfolge - insbesondere bei lokal fortgeschrittenen Tumorerkrankungen - weiterhin ein deutliches Verbesserungspotential.

In der Systemtherapie von Tumoren rückten in den letzten zwei Jahrzehnten zielgerichtete antitumorale Substanzen zunehmend ins Blickfeld (engl. targeted agents). Das Verständnis der molekularen Pathologie maligner Zellen ermöglicht es, Substanzen zu entwickeln, welche gezielt gegen Tumorwachstum bzw. Zellüberleben fördernde Mechanismen gerichtet sind (3). Zu den "zielgerichteten Substanzen" zählen therapeutische Antikörper (z.B. Cetuximab, Bevacizumab, Trastuzumab), welche meist die Initiierung tumorrelevanter Signalwege blockieren, als auch sogenannte "Small molecules" (z.B. Gefitinib, Imatinib, Erlotinib, Sunitinib oder Sorafenib), im Vergleich zu den Antikörpern "kleine Moleküle", welche meist innerhalb dieser Signalwege die Weiterleitung von bereits initiierten Signalen verhindern. Die Therapie und Prognose einzelner

Tumorerkrankungen hat sich durch den Einsatz solcher zielgerichteter Substanzen bereits grundlegend verändert (z.B. die Therapie der Ph+ Chronischen Myeloischen Leukämie durch den Tyrosinkinase-Inhibitor Imatinib (4)).

In der vorklinischen strahlenbiologischen Forschung konnte für einige targeted agents eine Verstärkung des antitumoralen Effektes ionisierender Strahlung nachgewiesen werden, so dass auch in der Radioonkologie die Wirkungsverstärkung durch zielgerichtete Substanzen in den Fokus der klinischen Forschung gerückt ist (5, 6).

Bei nicht operierten Plattenepithel-Karzinomen im Kopf-Hals-Bereich ist der Einsatz des gegen epidermal growth factor receptor (EGFR) gerichteten monoklonalen Antikörpers Cetuximab bereits eine zugelassene Alternative zur klassischen Radiochemotherapie. EGFR ist in vielen Plattenepithel-Karzinomen pathologisch hochreguliert und induziert Zellproliferation, Angiogenese und inhibiert außerdem die Apoptose (7). Eine radiosensibilisierende Wirkung von Substanzen, die mit dem EGFR-Signalweg interagieren, konnte in vorklinischen Studien gezeigt werden (5). 2006 demonstrierten schließlich Bonner und Kollegen in einer großen Phase-III-Studie, dass der simultane Einsatz von Cetuximab bei Patienten mit Plattenepithel-Karzinomen im Kopf-Hals-Bereich zu einem verbesserten Therapieansprechen und insgesamt zu einer signifikanten Verbesserung des Gesamtüberlebens gegenüber alleiniger Strahlentherapie führt (medianes Gesamtüberleben 49 Monate in der Cetuximab-Gruppe vs. 29.3 Monate in der Placebo-Gruppe) ($p=0,03$) (8).

Auch bei malignen Gliomen scheint der Einsatz zielgerichteter Substanzen die therapeutische Effizienz der Strahlentherapie zu erhöhen. Das Mikromilieu maligner Gliome wird u.a. durch eine hohe Rate an Gefäßneubildungen gekennzeichnet, so dass der Einsatz des Angiogenese-Hemmers Bevacizumab bei malignen Gliomen schon früh erprobt wurde. Bevacizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der gegen vascular endothelial growth factor (VEGF) gerichtet ist. Bei der Behandlung (rezidivierender) maligner Gliome deuten verschiedene Studien auf einen klinisch relevanten Benefit durch den simultanen Einsatz des anti-VEGF-Antikörpers Bevacizumab mit Bestrahlung hin (9-11).

Trotz des suggestiven Attributes "zielgerichtet", sind die neuen Substanzen in der Tumorthherapie aber nicht zwangsläufig tumorspezifisch und damit auch nicht nebenwirkungsfrei: das Nebenwirkungsspektrum und -ausmaß unterscheidet sich allerdings oft deutlich von dem der "klassischen" Chemotherapeutika. Durch langjährigen Einsatz und zahlreiche Studien ist die Wechselwirkung vieler "klassischer" Chemotherapeutika in der Strahlentherapie verhältnismäßig gut erforscht. Die Interaktion der Vielfalt neuartiger targeted agents mit ionisierender Strahlung ist allerdings in Hinblick auf Toxizität oft nur unzureichend bis überhaupt nicht untersucht, so dass beim Einsatz dieser Substanzen simultan, aber auch sequentiell unerwartete Nebenwirkungen auftreten können (12).

Prominentes Beispiel für eine Verstärkung nicht nur der Strahlenwirkung in Tumorzellen, sondern auch einer möglichen Nebenwirkung stellt das bereits erwähnte Cetuximab dar. Nach der o.g. Zulassungsstudie von Bonner und Kollegen mit insgesamt guter Verträglichkeit wurden aus dem klinischen Alltag mehrere ungewöhnlich starke Fälle von Strahlendermatitis publiziert (13, 14) (Abb. 1). Das ebenfalls bereits erwähnte Bevacizumab scheint im Zusammenhang mit Bestrahlungen im Hirnbereich insgesamt gut verträglich zu sein, bei Bestrahlungen im Bauchbereich gab es hingegen einige Studien, welche bei simultanem Einsatz von Strahlentherapie mit Bevacizumab auf eine nochmalige Verstärkung des bekannten Risikos von Bevacizumab für Darmperforationen hindeuten (15, 16). In einer großen prospektiven Beobachtungsstudie wurde zudem auch der sequentielle Einsatz von Bevacizumab bis zu 6 Monate nach Strahlentherapie als signifikanter Risikofaktor für Darmperforationen identifiziert (17). Die Inzidenz an Darmperforationen bei Bevacizumab-Gabe zeigte sich im Patientenkollektiv mit

vorangegangener abdominaler Strahlentherapie mit 3,4% signifikant erhöht gegenüber der Vergleichskohorte ohne vorangegangener Strahlentherapie mit 1,7%.

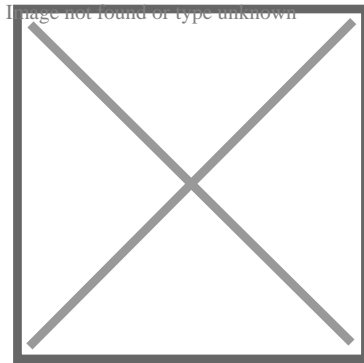


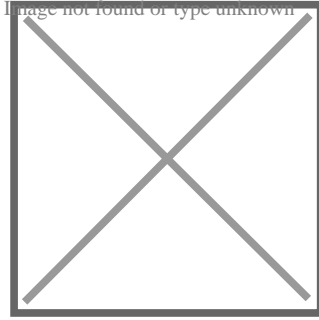
Abb. 1: Beispiel für eine Exazerbation einer Radio-dermatitis bei simultaner Anwendung von Cetuximab mit Strahlentherapie (Bild von: Berger, B. & Belka, C. Severe skin reaction secondary to concomitant radiotherapy plus cetuximab. Radiation oncology 3, 5 (2008).)

Als weiteres Beispiel für unerwartete potentielle Nebenwirkungen beim Einsatz der neuen Substanzen mit Strahlentherapie sollen die Tyrosinkinase-Inhibitoren Erlotinib, Sorafenib und Sunitinib dienen. Randomisierte oder zumindest größere Studien, welche die Toxizität von Strahlentherapie mit diesen Substanzen evaluieren, existieren wie auch bei vielen anderen "zielgerichteten" Substanzen nicht. Allerdings gibt es case reports, welche bei der simultanen, aber auch sequentiellen Gabe dieser Substanzen zur Strahlentherapie von (teilweise letalen) Darmperforationen, Fistelbildungen oder Diarrhö im Bestrahlungsgebiet berichten (18-20).

Mangels größerer Studien lässt sich aktuell das tatsächliche Risiko für Nebenwirkungen beim simultanen und sequentiellen Einsatz vieler targeted agents mit Strahlentherapie oftmals nur unzureichend abschätzen (12). Bei nur wenigen „zielgerichteten“ Substanzen existieren größere (randomisierte) Studien, in denen der simultane Einsatz von Strahlentherapie mit dem Medikament auch in Bezug auf Toxizität ausgewertet wird, wie z.B. dem bereits erwähnten Cetuximab bei der Bestrahlung von Kopf-Hals-Tumoren oder bei dem anti-Her2/neu-Antikörper Trastuzumab simultan zur Brustbestrahlung (21). Aus diesem Grund sind weitere klinische Studien, welche nicht nur Wirkung, sondern auch Nebenwirkung von Strahlentherapie mit "zielgerichteten Substanzen" systematisch untersuchen, dringend notwendig. Bis dahin muss bei den Substanzen, bei welchen keine größeren Studien existieren, der Einsatz von targeted agents in Bezug auf die onkologische Gesamtsituation kritisch abgewogen werden. Es ist daher von großer Bedeutung sowohl für Radioonkologen als auch für onkologisch tätige Ärzte, ungewöhnliche Nebenwirkungen auch und gerade im Zusammenhang mit der Anwendung von targeted agents mit Strahlentherapie zu veröffentlichen bzw. an die zuständigen Behörden zu melden.

Die Beispiele Cetuximab und Bevacizumab zeigen, dass der kombinierte Einsatz von targeted agents mit Strahlentherapie in klar umschriebenen klinischen Situationen große Chancen und Möglichkeiten bieten kann. Der simultane und sequentielle Einsatz von targeted agents mit Strahlentherapie birgt allerdings auch mögliche

Gefahren und sollte daher durch die behandelnden (Radio-)Onkologen kritisch geprüft werden.



Cornelius Maihöfer

Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
Klinik der Universität München - Standort Großhadern
Marchioninistraße 15
81377 München

Tel.: 089 7095 3760

E-Mail: Cornelius.Maihoefer@med.uni-muenchen.de

Abstract

C. Maihöfer, M. Niyazi, C. Belka, Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Großhadern, München

With the addition of new "targeted drugs" to the cancer treatment armamentarium, hopes have been raised to further increase the therapeutic efficacy of radiation therapy by the combination with these new agents. For example, a large phase III trial on head and neck squamous cell carcinoma patients showed that the combination of EGFR-inhibition employing the monoclonal antibody cetuximab with radiation therapy improved the clinical outcome compared to radiation therapy alone. Furthermore, promising results have been derived with the therapeutic VEGF-targeting antibody bevacizumab in recurrent high grade glioma. However, for most "new agents" safety data for the uncritical combined use of these new drugs with radiation therapy is rare. Moreover, in several studies and case reports fatal side effects have been reported. Likewise, the sequential application of new drugs and radiotherapy might also bear risks of increased toxicity. For instance, a large prospective study revealed an elevated risk of bowel perforations in those patients receiving bevacizumab who previously underwent abdominal radiotherapy up to six months before. Thus, for the combination of most "new agents" with radiation therapy, prudence is advised. Studies investigating possible risks when combining radiation therapy with "new drugs" are urgently needed.

Keywords: *targeted drugs, cancer treatment, therapeutic efficacy*

Literaturhinweise:

- (1) Flam M, et al. Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and of salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of a phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol* 1996; 14:2527.
- (2) Rose PG, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 340:1144-1153.
- (3) Belka C, Budach W, Jendrossek V. Molekulare Modulation der Strahlenwirkung. *Der Onkologe* 2004; 10:55-62.
- (4) Druker B, Talpaz M, Resta D. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2001; 344:1031-1037.
- (5) Saleh MN, et al. Combined modality therapy of A431 human epidermoid cancer using anti-EGFr antibody C225 and radiation. *Cancer biotherapy & radiopharmaceuticals* 1999; 14:451-63.
- (6) Guan Z, et al. Aurora-A, a negative prognostic marker, increases migration and decreases radiosensitivity in cancer cells. *Cancer Res* 2007; 67:10436-44.
- (7) Dassonville O, et al. Expression of epidermal growth factor receptor and survival in upper aerodigestive tract cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11:1873-8.
- (8) Bonner J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006; 354:567-78.
- (9) Gutin PH, et al. Safety and efficacy of bevacizumab with hypofractionated stereotactic irradiation for recurrent malignant gliomas. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2009; 75:156-63.
- (10) Niyazi M, et al. Irradiation and Bevacizumab in High-Grade Glioma Retreatment Settings. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2010; 1-10. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.09.002.
- (11) Hundesberger T, et al. Re-irradiation with and without bevacizumab as salvage therapy for recurrent or progressive high-grade gliomas. *J Neuro-Oncol* 2013; 112:133-9.
- (12) Niyazi M, et al. Radiotherapy and "new" drugs-new side effects? *Rad Oncol* 2011; 6:177.
- (13) Koutcher LD, Wolden S, Lee N. Severe Radiation Dermatitis in Patients With Locally Advanced Head and Neck Cancer Treated With Concurrent Radiation and Cetuximab. *Am J Clin Oncol* 2009; 32:472-476.
- (14) Berger B, Belka C. Severe skin reaction secondary to concomitant radiotherapy plus cetuximab. *Rad Oncol* 2008; 3:5.
- (15) Lordick F, Geinitz H, Theisen J, et al. Increased risk of ischemic bowel complications during treatment with bevacizumab after pelvic irradiation: report of three cases. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2006; 64:1295-8.
- (16) Crane CH, et al. Phase I trial evaluating the safety of bevacizumab with concurrent radiotherapy and capecitabine in locally advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:1145-51.
- (17) Kabbinnavar FF, et al. Gastrointestinal perforation associated with bevacizumab use in metastatic colorectal cancer: results from a large treatment observational cohort study. *Eur J Cancer (Oxford, England: 1990)* 2012; 48:1126-32.
- (18) Silvano G, Lazzari G, Lovecchio M, et al. Acute and fatal diarrhoea after erlotinib plus abdominal palliative hypofractionated radiotherapy in a metastatic non-small cell lung cancer patient: a case report. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)* 2008; 61:270-3.
- (19) Inoue T, et al. Two cases of gastrointestinal perforation after radiotherapy in patients receiving tyrosine kinase inhibitor for advanced renal cell carcinoma. *World J Surg Oncol* 2012; 10:167.
- (20) Basille D, et al. Bronchial fistula associated with sunitinib in a patient previously treated with radiation therapy. *Ann Pharmacother* 2010; 44:383-6.
- (21) Halyard MY, et al. Radiotherapy and adjuvant trastuzumab in operable breast cancer: tolerability and adverse event data from the NCCTG Phase III Trial N9831. *J Clin Oncol* 2009; 27:2638-44.