Bestrahlung plus BRAF-Inhibitor beim Melanom?

Immer wieder wird von unerwarteten Nebenwirkungen berichtet, wenn mit BRAF-Inhibitoren behandelte Melanompatienten bestrahlt werden. Dem wurde nun in einer retrospektiven multizentrischen Studie in 11 europäischen Zentren nachgegangen.

Die Forscher analysierten bei 161 Patienten mit malignem Melanom die aufgetretene akute und Spättoxizität. 70 dieser Patienten hatten insgesamt 86 Bestrahlungsserien parallel zur Therapie mit einem BRAF-Inhibitor erhalten. In Blutproben von 35 Patienten konnte auch in vitro ein individueller Test auf eine Radiosensibilisierung durchgeführt werden. Dazu wurde das Blut bestrahlt und mithilfe einer Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) auf Chromosomenbrüche hin untersucht.

Bei 57 % der Bestrahlungen parallel zu einer BRAF-Inhibitor-Therapie trat eine akute oder Spättoxizität irgendeines Grades auf. Nebenwirkungen an der Haut waren sehr häufig, andere eher selten. So waren 36 % der Patienten mit dieser Therapiekombination von einer akuten Strahlendermatitis vom Grad ≥ 2 betroffen, 12,8 % von einer Proliferation follikulärer Zysten. Hörschäden waren mit 4 % dagegen relativ selten, eine Dysphagie trat bei 2 % der gleichzeitig mit einer BRAF-Inhibitor-Therapie bestrahlten Patienten auf.

Nach einer Ganzhirnbestrahlung betrugen die Raten für eine akute Strahlendermatitis vom Grad ≥ 2 bei Patienten

ohne BRAF-Inhibitor-Therapie 8 % und bei Patienten mit dieser Therapie 44 %. Dabei induzierte die gleichzeitige Behandlung mit Vemurafenib häufiger eine Strahlendermatitis als die gleichzeitige Therapie mit Dabrafenib (40 vs. 26 %; $p = 0,07$).

Die In-vitro-Untersuchungen bestätigten dies: Chromosomenbrüche bei Ex-vivo-Bestrahlung des Blutes von 35 Patienten traten bei Vemurafenib-Therapie und bei einer Sequenz von Vemurafenib gefolgt von Dabrafenib signifikant häufiger auf als ohne diese Therapien ($p = 0,004$ bzw. $p = 0,002$). Es bestand kein signifikanter Unterschied in diesem In-vitro-Strahlensensitivitätsmodell zwischen Dabrafenib-Therapie und keiner BRAF-Inhibitor-Therapie.

Fazit: Eine Bestrahlung bei laufender BRAF-Inhibitor-Therapie führt zu einem Anstieg der Toxizität, den die Forscher als akzeptabel bezeichnen. Dabei scheint Dabrafenib einen geringeren radiosensibilisierenden Effekt zu haben als Vemurafenib.

Friederike Klein

Hecht M et al. Radiosensitization by BRAF inhibitor therapy-mechanism and frequency of toxicity in melanoma patients. Ann Oncol. 2015; 26(6):1238-44.

Kommentar von Prof. Kretschmer und PD Dr. Mössner:

Die Strahlentherapie findet beim Melanom vor allem Einsatz bei Hirnmetastasen, schmerzhaften Knochenmetastasen oder inoperablen Lymphknoten- bzw. Weichteilmetastasen. In vielen klinischen Situationen scheint es bei BRAF-mutierten Melanomen sinnvoll, eine BRAF-Inhibition gleichzeitig zur Strahlentherapie durchzuführen. Markus Hecht und Kollegen untersuchten retrospektiv 86 Fälle von Bestrahlungen unter BRAF-Inhibition, wobei mehr als die Hälfte das Gehirn betrafen (32 Ganzhirnbestrahlungen und 18 stereotaktische Radiotherapien).

Haut-Nebenwirkungen von Strahlentherapien unter BRAF-Inhibitoren traten zwar deutlich häufiger auf als in der Kontrollgruppe von Patienten ohne gleichzeitige BRAF-Inhibition, allerdings gab es keine klinisch schwerwiegenden Langzeitnebenwirkungen am Hautorgan. Darüber hinaus waren Toxizitäten an anderen Organen nicht häufiger als ohne begleitende BRAF-Blockade. Insbesondere nach stereotaktischer Radiotherapie wurde keine erhöhte Toxizität beobachtet. So kommen die Wissenschaftler zu dem klinisch bedeutsamen Schluss, dass auch unter BRAF-Inhibitoren eine Strahlentherapie relativ sicher durchgeführt werden kann.

„Die Hauttoxizität ist unter Strahlentherapie plus BRAF-Inhibition erhöht, aber beherrschbar.“

Die Ex-vivo-Untersuchungen an 16 Patienten unter BRAF-Blockade suggerieren, dass insbesondere Vemurafenib ein Radiosensitizer sein könnte. Zur Klärung der Frage, welcher BRAF-Inhibitor simultan zu einer Strahlentherapie bevorzugt werden sollte, sollte deshalb neben den potenziellen Nebenwirkungen auch die klinische Effektivität der jeweiligen Kombination getestet werden. Möglicherweise wäre es auch nicht unbedingt von Nachteil, zusätzlich zur BRAF-Blockade verabreichte MEK-Inhibitoren während einer Strahlentherapie zu pausieren.

Es steht jedenfalls noch aus, das Nebenwirkungsspektrum von Strahlentherapie plus BRAF plus MEK-Inhibition zu prüfen. Zudem wäre es wichtig, die Effektivität einer Strahlentherapie bei zerebralem Progress unter laufender BRAF-Blockade zu untersuchen. Weitere Studien zur Erforschung der Kombination von Strahlentherapie mit medikamentösen Therapien sind daher erforderlich.

Prof. Dr. med. Lutz Kretschmer
Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsmedizin Göttingen
lkre@med.uni-goettingen.de

PD Dr. med. Rotraut Mössner
Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsmedizin Göttingen
rmoessn@gwdg.de

Abb. 1: Akute Strahlendermatitis Grad 3 einer Patientin mit axillären Metastasen, die einen BRAF-Inhibitor erhielt und bestrahlt wurde [Hecht M et al. Ann Oncol. 2015;26(6):1238-44].