



<b>AWMF-Register Nr.</b>	<b>052/014</b>	<b>Klasse:</b>	<b>S2e</b>
--------------------------	----------------	----------------	------------

# Supportive Maßnahmen in der Radioonkologie

Version 1.2

Februar 2015

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einführung .....</b>	<b>4</b>
1.1. Autoren dieser Leitlinie .....	4
1.2. Methodenreport .....	4
1.3. Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford: .....	5
1.4. Verwendete Abkürzungen .....	5
<b>2. ZNS.....</b>	<b>7</b>
<b>3. Herz .....</b>	<b>17</b>
<b>4. Lunge .....</b>	<b>26</b>
<b>5. Orale Mukositis .....</b>	<b>33</b>
<b>6. Ösophagitis.....</b>	<b>37</b>
<b>7. Gastritis .....</b>	<b>47</b>
<b>8. Hepatitis .....</b>	<b>47</b>
<b>9. Pankreatitis .....</b>	<b>48</b>
<b>10. Uterus.....</b>	<b>50</b>
<b>11. Vagina .....</b>	<b>52</b>
<b>12. Haut .....</b>	<b>60</b>
<b>13. Bindegewebe und Knochen.....</b>	<b>87</b>
<b>14. Ernährung .....</b>	<b>93</b>

<b>15. Neue Substanzen.....</b>	<b>93</b>
15.1. Bevacizumab.....	93
15.2. Cetuximab.....	108
15.3. Erlotinib.....	120
15.4. Rituximab.....	127
15.5. Sorafenib.....	130
15.6. Sunitinib.....	132
15.7. Trastuzumab.....	136

# 1. Einführung

## 1.1. Autoren dieser Leitlinie

Koordinatorin: PD Dr.med. Ulrike Höller, Strahlentherapie, Charité Universitätsmedizin Berlin

Autoren: Prof. Dr med. Claus Belka Strahlentherapie Ludwig–Maximilians–Universität München  
Dr. med. Frank Bruns, c, Prof. Dr.med. vet et rer. medic. Wolfgang Dörr Strahlenbiologie Unversitätsklinikum Allgemeines Krankenhaus Wien, Prof. Dr.med. Petra Feyer Strahlentherapie Vivantes Klinikum Neukölln, Dr.med. Inge Fraunholz, Strahlentherapie Universitätsklinikum Frankfurt, Dr.med. Frank Giordano, Strahlentherapie Universitätsmedizin Mannheim, Dr.med. Jürgen Heide, Strahlentherapie Praxisnetz Suederelbe, PD Dr.med. Carmen Loquai, Dermatologie Universitätsmedizin Mainz, Cornelius Maihöfer, Ludwig–Maximilians–Universität München, Dr.med. Dipl.Phys. Maximilian Niyazj Ludwig–Maximilians–Universität München , Dr.med. Alexandros Papachristofilou, , Strahlentherapie Universitätsspital Basel Dr.med. Dorothea Riesenbeck, Strahlentherapie Dr.med. Mattias Roser, kardiologie Charité Univesitätsmedizin Berlin, Dr.med. Oliver Schneider, Strahlentherapie Praxis Gelsenkirchen, Dr.med. Maria Steingräber, Strahlentherapie Praxis Berlin, Dr.med. Steinmann, Charité Universitätsmedizin Berlin, PD Dr.med. Selma Ugurel–Becker, Dermatologie Universitätsklinikum Essen, Prof. Dr.med. Frederik Wenz, Strahlentherapie Universitätsmedizin Mannheim, Prof. Dr.med. Frank Zimmermann, Strahlentherapie Universitätsspital Basel

## 1.2. Methodenreport

Diese Leitlinie ist ein upgrade und eine Aktualisierung der gleichnamigen S1–Leitlinie von 2003 und 2006. Es wurde eine S2 e Leitlinie auf der Basis einer systematischen Literatursuche und Bewertung zu prädefinierten Schlüsselfragen erstellt.

In einem initialen Konsensustreffen wurden die Schlüsselfragen sowie die Kriterien für die Literatursuche definiert. Diese sind in jedem Kapitel gesondert dargestellt. Je Kapitel / Organ wurde die Literatur von mindestens zwei unabhängigen Autoren nach den Regeln der evidenzbasierten Medizin analysiert und in einer Evidenzliste zusammengefasst. Für das Kapitel „Orale Mukositis“ wurde die Leitlinie nach dem AGREE–Verfahren bewertet und dem Text zu Grunde gelegt. Ein Kapitel wurde auf Expertenniveau bearbeitet („Ernährung“). Die Empfehlung zu Prophylaxe und Therapie sowie der Hintergrund der Empfehlung wurden von diesen Autoren nach Diskussion im Konsens formuliert und der Text allen anderen Mitgliedern der Leitliniengruppe zur Beurteilung vorgelegt. Alle formulierten Kommentare und Änderungswünsche wurden diskutiert und der endgültige Text von der Leitlinien–Gruppe in einem persönlichen Treffen konsentiert.

### 1.3. Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford:

Die Bewertung der Evidenz erfolgte nach den Empfehlungen des Centre for Evidence Based Medicine, University of Oxford, 2009.

Level	Therapy / Prevention, Aetiology / Harm
1a	Systematic review (with homogeneity) of randomized clinical trials (RCT)
1b	individual RCT (with narrow confidence interval)
1c	all or none (met when all patients died before the Rx became available, but some now survive on it; or when some patients died before the Rx became available, but none now die on it)
2a	Systematic review (with homogeneity) of cohort studies
2b	Individual cohort study (including low quality RCT, e.g. <80% follow up)
2c	"Outcomes" Research; Ecological studies
3a	Systematic review (with homogeneity) of case-control studies
3b	Individual case-control study
4	Case series (and poor quality cohort and case-control studies)
5	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"

### 1.4. Verwendete Abkürzungen

Abkürzung	Erläuterung
Adj.	Adjuvant
b.i.d.	Zweimal täglich
BCNU	Bis-Chlorethyl-Nitroso-Urea
BED	Biologic equivalent dose
Bev	Bevacizumab
Ca	Carcinom
CDDP	Cis-Platin
CETX	Cetuximab

CHOP Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin, Vincristin, Prednisolon

CLE	Consequential late effects
CTC	Common toxicity criteria
CTCAE	Common terminology criteria for adverse events
CTX	Chemotherapie
ED	Einzeldosis
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
GD	Gesamtdosis
GI	Gastrointestinal
Gy	Gray
HR	Hazard ratio
ICD	Implantierbarer Defibrillator
IFRT	Involved field Radiotherapie
IMRT	Intensity modulated radiotherapy
k. A.	Keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
Konsol.	Konsolidierend
LVEF	Left ventricular ejection fraction
ME	Mastektomie
n.s.	Nicht significant
NSCLC	Non-small cell lung cancer
NW	Nebenwirkung
Pat.	Patienten
PM	Schrittmacher
rand.	Randomisiert
RCT	Radiochemotherapie
RD	Riodermatitis
RT	Radiotherapie
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SBRT	Stereotactic body radiotherapy

SD	Standardabweichung
SIB	Simultan integrierter Boost
sig.	Significant
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TMZ	Temozolamid
VMAT	Volumetric intensity modulated arc therapy
vs	Versus
WBRT	Whole brain radiotherapy
ZNS	Zentrales Nervensystem

## 2. ZNS

Frank Giordano, Frederik Wenz

In PubMed wurde nach den Stichwörtern *"radiotherapy", "radiation-induced", "radiogenic", "Radiation therapy", "irradiation", "post irradiation", "irradiation-induced", "radiooncology", "cranial irradiation", "radiation injury", "central nervous system", "nervous system", "CNS", "brain edema", "intracerebral edema", "cerebral edema", "peritumoral edema", "Tumor edema", "brain swelling", "cerebral oedema", "Dexamethasone", "Steroids", "corticosteroids", "dexamethasone", "mannitol", "glycerol", "decompressive therapy", "radionecrosis", "brain necrosis", "radiation necrosis", "radiation-induced necrosis", "cognitive impairment", "brain damage", "brain injury", "neurocognitive function", "neurocognitive changes", "neurocognitive impairment", "Cognitive sequelae", "dementia", "Radiation-induced dementia", "neurocognitive effects", "Neurotoxicity", "myelon", "Lhermitte's", "Lhermitte", "Lhermitte's syndrome", "myelopathy", "seizure", "seizures", "anticonvulsant", "anticonvulsants", "Status epilepticus", "Supportive therapy", "supportive therapies", "prevention", "amelioration", "prophylaxis", "protection"* in allen möglichen Kombinationen nach clinical trials, randomized clinical trials und systematic reviews in deutscher und englischer Sprache 1995 – 2013 gesucht sowie die Zeitschrift „Supportive Care in Cancer“ 1995–2012 nach o.g. Stichworten durchsucht. Zusätzlich wurden die Literaturlisten von Reviews sowie der ausgewerteten Literatur auf weitere Arbeiten zu den entsprechenden Themen durchgesehen. 1.076 Titel und Abstracts wurden

gesichtet, 47 Volltexte gelesen und 17 Publikationen ausgewertet. Für die Empfehlung und Evidenztabelle wurden Practice Guidelines der AAN, EANO, EFNS und ESMO, systematische Reviews sowie Phase 2 oder 3 Studien ausgewählt. Diese Leitlinien wurden nicht methodisch bewertet, sondern nach der internationalen Bedeutung der erstellenden Organisationen einbezogen.

Die für eine Empfehlung gefundene Evidenz ist in den Evidenztabellen aufgeführt.



## Evidenztabelle

Der level of evidence wird für die Originalpublikation vergeben, entweder entsprechend eigener Literaturanalyse oder entsprechend der zitierten Leitlinie/guideline. Der in Guidelines angegebene level of evidence (entsprechend des jeweils verwendeten Evidenzklassifizierungssystems) für eine Substanz/Intervention wird in der Spalte „Ergebnis“ angegeben. Für eine Leitlinie/Guideline kann kein übergreifender level of evidence angegeben werden. Randomisierte klinische Studien mit methodischen Mängeln wurden von 1b auf 2b herabgestuft.

Autor, journal, Jahr	Studientyp Prophylaxe/ Therapie	Fragestellung	Untersuchte Substanz / Intervention	Design	Population	Kontrollgruppe	Endpunkte	Ergebnis	Kommentar / Fazit	LoE
Sarin, et al. Lancet Neurol 2003;2:357-65.	Review, practical guideline	Antiödematöse Therapie bei Gehirntumoren	u.a. Einbeziehung (alter) randomisierter Studien (Vecht et al. Neurology 1994; Wolfson et al. Am J Clin Oncol 1994; Horton et al. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med 1971)	Literatursuche				-keine Level I-Evidenz -Einsatz von Steroiden bei fehlender Symptomatik nicht empfohlen ( <b>LoE 3</b> ) -Dexamethason je nach Symptomatik -max. 24 mg/d <b>(Grad C)</b>	kein Nutzen von prophylaktischen Steroiden, Schrittweise Dosisanpassung der Steroide bei Symptomatik	
Soffiatti, et al. Eur J Neurol 2006;13:674-81.	EFNS Guidelines	Erstellung einer Leitlinie zur Behandlung von Gehirnmetsastasen		Literatursuche, Suche in existierenden Leitlinien (Italien, Frankreich, Niederlande, Deutschland, UK). Fragebogen an Mitglieder der Task Force				-Dexamethason "corticosteroid of choice" ( <b>Good Practice</b> ) -Initial 4-8 mg, Dosierungen bis 16mg/d möglich <b>(Grad B)</b> -kein prophylaktischer Einsatz von Antikonvulsiva ( <b>Grad</b>	kein Nutzen von prophylaktischen Antikonvulsiva  Dexamethason Medikament der Wahl, Schrittweise Dosisanpassung bei	

								<b>A)</b> -kein Einsatz von enzym-induzierenden Antikonvulsiva bei begleitender (Chemo)therapie <b>(Grad B)</b>	Symptomatik	
Glantz, et al. Neurology 2000;54:1886-93.	Empfehlungen der American Academy of Neurology	prophylaktische Gabe von Antikonvulsiva bei Pat. mit Gehirntumoren		Literatursuche,  12 Studien untersucht, 4 RCT → Level I 8 cohort studies → level II  Zusätzliche Meta-Analyse von 4 RCTs				-kein prophylaktischer Einsatz von Antikonvulsiva <b>(Grad A)</b>	kein Nutzen von prophylaktischen Antikonvulsiva	
Glantz, et al. Neurology 1996;46:985-91.	RCT	prophylaktische Gabe von Valproat bei Pat. mit Gehirntumoren	Valproat	Verblindete RCT	Pat. ≥ 18 mit supratent. Gehirntumor, KPS ≥ 50, ohne Krämpfe → Randomisation (500mg VP vs Placebo) N=74 (37 Valproat, 37 Placebo)	Placebo (identische Pillenformen)	first seizure, death, or 12 months from initiation of therapy.	mit Valproat hatten 35,9% der Pat. Krämpfe, ohne 24% OR 1.7 (95% CI 0.6-4.6; p = 0.3).	gute Studie, Fallzahlen im Vorfeld geplant, ausreichende Power  →kein Nutzen von prophylaktischen Antikonvulsiva	1b
Tremont-Lukats, et al. Cochrane Database	Cochrane Review / systematischer Review	prophylaktische Gabe von		systematische Literatursuche	5 RCTs	Placebo	Effektivität bei der Verhinderung von Anfällen Nebenwirkungen	heterogene Ergebnisse	kein Nutzen von prophylaktischen	1a

Syst Rev 2008:CD004424.		Antikonvulsiva bei Pat. mit Gehirntumoren							Antikonvulsiva	
Mikkelsen, et al. J Neurooncol 2010;96:97-102.	Evidence-based clinical practice guideline	prophylaktische Gabe von Antikonvulsiva bei Pat. mit Gehirntumoren		systematischer Review				nur 1 Studie (underpowered) untersuchte Gehirntumoren separat (LoE 3)	kein Nutzen von prophylaktischen Antikonvulsiva (spezifisch bei Gehirntumoren) (	
Kerrigan, et al. Cochrane Database Syst Rev 2011:CD008586.	Cochrane Review / systematischer Review	Welche Antikonvulsiva bei sympt. Pat. mit Gehirntumoren?	Switch von Phenytoin zu Levetiracetam (Monotherapie)	systematische Literatursuche	1 RCT (Lim 2009) 1 ongoing trial (NCT00629889)			Lim 2009: Levetiracetam 13/15 (87%) Phenytoin 6/8 (75%) anfallsfrei nach 6 Mon.	Switch eventuell möglich	3
Mehta, et al. J Clin Oncol 2003;21:2529-36.	Rand. Phase III	MGd zur Verbesserung des OS und des neurol. Outcomes bei GHRT	Motexafin Gadolinium (MGd)	30/3 Gy GHRT +/- 5 mg/kg/d MGd	401 Pat. mit Gehirntum. (251 NSCLC)	kein MGd (keine Placebo-Kontrolle)	1. OS 2. time to neurologic progression	OS Median: 5.2 vs 4.9 Mon. p=0,48 TTNP Median: 9,5 vs 8,3 Mon. P=0,95	kein Nutzen von MGd	2b
Meyers, et al. J Clin Oncol	Zusatzanalyse (neurokognitiv	„	„	„	„	„	1. time to neurocognitive	1. 90.5% hatten bereits NCS vor GHRT	kein Nutzen von MGd	2b

2004;22:157-65.	e Tests) der Pat. von Mehta et al 2003						progression	2. kein sig. Unterschied zw. den Gruppen		
Butler, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;69:1496-501.	doppelblinde Phase III RCT	Methylphenidat zur Prophylaxe von kognitiven Störungen nach GHRT	d-threo-Methylphenidat-HCl	5 mg MPH 2xtägl.	68 Pat. mit primären oder sekundären Hirntumoren	Placebo (doppelblind)	1. Fatigue (FACIT-F) 2. "overall QoL" (FACT, subscale score, CESD MMSE)	1. Fatigue Score : 33.7 (MPH) vs 35.6 (placebo) p=0,64 2. kein sig. US im QoL	kein Nutzen von MPH	2b
Scott, et al. Am J Clin Oncol 2007;30:580-7.	RT (Analyse des sekundären EP aus der Studie von Suh JH, et al. J Clin Oncol. 2006;24:106-114.)	Efaproxiral		WBRT 30/3 Gy + O2 (nasal) +/- Efaproxiral i.v. (75 oder 100 mg/kg - je nach O2-Sättigung)	Initial 538 eingeschlossen, dieser Report befasst sich allerdings nur mit 106 Brustkrebs-Pat., die ein „Baseline“-Spitzer Quality of Life Index (SQLI) hatten	kein Efaproxiral (keine Placebo-Kontrolle)	1. OS (Suh JCO 2006) 2. QOL (sekundärer EP), SQLI, KPS, MMSE	1. sehr schwaches FU 2. hohe drop-out Rate wegen sehr schwacher compliance 3. QoL sig. besser p=0.019	sehr schwache Studie, zusammenfassend kein Nutzen von Efaproxiral	2b
Mehta, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;73:1069-76.	Rand. Phase III	MGd zur Verbesserung des OS und des neurol. Outcomes bei	Motexafin Gadolinium (MGd)	30/3 Gy GHRT +/- 5 mg/kg/d MGd	554 Pat. 275 WBRT 279 WBRT+MGd	kein MGd (keine Placebo-Kontrolle)	1. "Committee-determined interval to neurologic progression" (CDINP) oder "death with evidence of	CDINP: 10 vs 15,4 Mon. (p=0,12)  kein Unterschied in der Zeit bis zur	kein Nutzen von MGd	2b

		GHRT					neurologic progression"  2. "interval to investigator-determined neurologic progression", "interval to neurocognitive progression", OS, Sicherheit	neurokognitiven Progression (p=0.057)		
Tsao, et al. Cochrane Database Syst Rev 2012;4:CD003869.	Cochrane Review / systematischer Review	u.a. wurde der Nutzen (u.a. QoL und Symptomkontrolle) von Radiosensitizern bewertet			6 RCTs			kein Nutzen bzgl. OS, TTP oder QoL	kein prophylaktischer Nutzen von Radiosensitizern	1
Ryken, et al. J Neurooncol 2010;96:103-14.	systematischer Review und Evidence-based clinical practice guideline	Steroide bei Gehirnmetastasen  CAVE: keine spezifische Untersuchungen	2 Studien erfüllten die Kriterien	systematische Literatursuche	2 RCTs Vecht et al. 1994 Wolfson et al. 1994			<b>LoE 3</b>	kein prophylaktischer Nutzen von Steroiden  Dexamthason bei Symptomatik beginnen mit 4-8 mg/d, schrittweise	

		hung von Steroiden bei GHRT							hochdosieren ausschleichen	
Levin, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011;79:1487-95.	doppelblinde RCT	Bevacizumab zur Behandlung von Radionekrosen	Bevacizumab	Gruppe A Bevacizumab Zweimalig 7.5 mg/kg in 3-Wochen Intervallen  Gruppe B: Placebo nach gleichem Schema	14 Patienten mit radiologisch oder histolog. gesicherter Radionekrose	Placebo i.v.	1° EP: Ödemveränderungen im MRT nach 6 Wochen  2° EP: neurolog. Und neurokognitive Veränderungen	1. alle Pat. mit BCM kein Pat. mit Placebo zeigten ein MRT-Ansprechen  2. alle Pat. mit BCM kein Pat. mit Placebo zeigten ein neurologisches Ansprechen	Patientenzahl sehr gering  Patientenkollektiv nicht umfassend beschrieben  keine Empfehlung möglich	2b
Vecht, et al. Neurology 1994;44:675-80.	Report über die Ergebnisse von 2 konsekutiven RCTs	minimum effective Dosis von Dexamethason p.o.	Dexamethason	2 doppelblinde RCTs:  1. RCT: 8 vs 16 mg/d  2. RCT: 4 vs 16 mg/d	Pat. ≤75, mit ≥1 Gehirnet. und KPS≤80		Veränderungen des KPS und Rate von UAW	1. RCT: KPS 8±10,1 (8mg) vs KPS 7,3±14,2 (16mg) →n.s.  2. RCT: KPS 6,7±11,3 (4mg) vs KPS 9,1±12,4 (16mg) →n.s.  cushingoide NW 46% bei 4mg und 91% bei 16mg	Dexa nutzt, aber keine Verbesserung des KPS, sondern nur mehr UAW bei höherer Dosis  → möglichst niedrigste wirksame Dosis wählen  CAVE: schwache Studie. kleine Fallzahl (nur ca. 20 Pat. pro	2b

									Gruppe), keine Angabe über Herkunft und Zahl der Hirntumore pro Pat., keine Auskunft über medianes FU, keine Angabe zum medianen Alter	
Wolfson, et al. Am J Clin Oncol 1994;17:234-8.	Rand. Phase II		Dexamethason	8 x 24mg Dexa i.v. q6h danach entweder 4mg p.o q6h oder kein Dexa vor EBRT (30/3Gy)	Pat. mit ≥1 Gehirnet. im CT; Stratifikation nach Response zu Dexa (5 responder → kein Dexa, 8 non-responder, davon 7 → 4mg Dexa)	keine Placebo-Kontrolle	Veränderungen des GPS und der Neurological function class	keine Statistik mgl.	CAVE: schwache Studie, nur 12 Patienten, keine Statistik, keine Angaben zum medianen Alter pro Gruppe, keine Auskunft über medianes FU, keine Baseline gemessen  keine Aussage mgl.	2b

1. Sarin R and Murthy V. Medical decompressive therapy for primary and metastatic intracranial tumours. Lancet Neurol 2003;2:357-65.
2. Soffiatti R, Cornu P, Delattre JY, et al. EFNS Guidelines on diagnosis and treatment of brain metastases: report of an EFNS Task Force. Eur J Neurol 2006;13:674-81.
3. Glantz MJ, Cole BF, Forsyth PA, et al. Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2000;54:1886-93.

4. Glantz MJ, Cole BF, Friedberg MH, et al. A randomized, blinded, placebo-controlled trial of divalproex sodium prophylaxis in adults with newly diagnosed brain tumors. *Neurology* 1996;46:985-91.
5. Tremont-Lukats IW, Raital BO, Armstrong T and Gilbert MR. Antiepileptic drugs for preventing seizures in people with brain tumors. *Cochrane Database Syst Rev* 2008:CD004424.
6. Mikkelsen T, Paleologos NA, Robinson PD, et al. The role of prophylactic anticonvulsants in the management of brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2010;96:97-102.
7. Kerrigan S and Grant R. Antiepileptic drugs for treating seizures in adults with brain tumours. *Cochrane Database Syst Rev* 2011:CD008586.
8. Mehta MP, Rodrigus P, Terhaard CH, et al. Survival and neurologic outcomes in a randomized trial of motexafin gadolinium and whole-brain radiation therapy in brain metastases. *J Clin Oncol* 2003;21:2529-36.
9. Meyers CA, Smith JA, Bezjak A, et al. Neurocognitive function and progression in patients with brain metastases treated with whole-brain radiation and motexafin gadolinium: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2004;22:157-65.
10. Butler JM, Jr., Case LD, Atkins J, et al. A phase III, double-blind, placebo-controlled prospective randomized clinical trial of d-threo-methylphenidate HCl in brain tumor patients receiving radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:1496-501.
11. Scott C, Suh J, Stea B, Nabid A and Hackman J. Improved survival, quality of life, and quality-adjusted survival in breast cancer patients treated with efaproxiral (Efaproxyn) plus whole-brain radiation therapy for brain metastases. *Am J Clin Oncol* 2007;30:580-7.
12. Mehta MP, Shapiro WR, Phan SC, et al. Motexafin gadolinium combined with prompt whole brain radiotherapy prolongs time to neurologic progression in non-small-cell lung cancer patients with brain metastases: results of a phase III trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:1069-76.
13. Tsao MN, Lloyd N, Wong RK, et al. Whole brain radiotherapy for the treatment of newly diagnosed multiple brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;4:CD003869.
14. Ryken TC, McDermott M, Robinson PD, et al. The role of steroids in the management of brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2010;96:103-14.
15. Levin VA, Bidaut L, Hou P, et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of bevacizumab therapy for radiation necrosis of the central nervous system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79:1487-95.
16. Vecht CJ, Hovestadt A, Verbiest HB, van Vliet JJ and van Putten WL. Dose-effect relationship of dexamethasone on Karnofsky performance in metastatic brain tumors: a randomized study of doses of 4, 8, and 16 mg per day. *Neurology* 1994;44:675-80.
17. Wolfson AH, Snodgrass SM, Schwade JG, et al. The role of steroids in the management of metastatic carcinoma to the brain. A pilot prospective trial. *American J Clin Oncol* 1994;17:234-8.



### 3. Herz

Ulrike Höller, Jürgen Heide, Mattias Roser

In pubmed wurde nach den Stichwörtern „cardiomyopathy, cardiac toxicity“ und “radiotherapy-induced, radiation -induced ” in allen möglichen Kombinationen alle Publikationstypen in deutscher und englischer Sprache 1995 –2012 gesucht , die Literaturlisten der Publikationen und die Zeitschrift „Supportive Care in Cancer“ 2000 – 2011 durchgesehen. 325 Publikationen wurden gefunden, 150 Abstracts gesichtet, 60 Volltexte gelesen und 39 Publikationen ausgewertet. Ausgewählt wurden alle Publikationen, die Hinweise auf die Prävention oder Therapie radiogener Cardiotoxizität nach perkutaner Strahlentherapie im Erwachsenenalter enthielten. Es handelte sich um retrospektive Analysen klinischer Fallserien, post hoc subgruppenanalysen klinischer Phase II/II–Studien oder strahlenbiologische Untersuchungen *in vitro* oder am Tier, entsprechend LoE 4–5.

In pubmed wurden nach den Stichwörtern „defibrillator radiation therapy“, „defibrillator radiotherapy“, „pacemaker radiation therapy“ und „pacemaker radiotherapy“ alle Publikationstypen von 1994 –2012 in englischer oder deutscher Sprache gesucht. Die Literaturlisten der gesichteten Publikationen und der gefundenen Übersichtsartikel (reviews) wurden nach zusätzlichen Arbeiten durchgesehen 148 Publikationen wurden gefunden, 80 Abstracts gesichtet, 55 Volltexte gelesen und 30 Publikationen ausgewertet. Ausgewertet wurden alle Publikationstypen, die *in vitro* oder *in vivo* Original-Beobachtungen an ICDs oder Schrittmachern nach externer Radiotherapie berichten und mindestens eine Angabe über die Lage des ICDs/Schrittmachers in Relation zum Bestrahlungsfeld und eine Angabe über Vorhandensein oder Fehlen einer Fehlfunktion durch Strahlentherapie machen.

## Evidenztabelle Schrittmacher

### Klinische Untersuchungen

Alle Publikationen haben einen level of evidence 4.

Autor, Journal, Jahr	Studien-design	Zahl Patienten	Referenz-einzeldosis / Gesamtdosis / Energie / RT-Volumen	Dosis am Schrittmacher-Aggregat	Monitoring	Fehlfunktion
Munshi, et al. Acta Oncol 2008;47:255-60.	prospektiv Fallbericht	1	1,8 Gy/ 50,4 Gy/ 10 MV Photonen/ Mamma	28 x 0,15 Gy/4,3 Gy Diodenmessung	während erster und einiger folgender Fraktionen EKG-Überwachung, 1xwöchentl. Während und 10 Monate nach RT	nein
Tsekos, et al. Acta Oncol 2000;39:881-3.	prospektiv Fallbericht	1	1,8 Gy/ 50,4 Gy /kA / Axillare	50,4 Gy, PM im Feld	während jeder Fraktion	Nein (Magnetfrequenz unter empfohlenem Wert bei Abschluß der RT, spontane Erholung nach 4 Monaten)
Nibhanupudy, et al. J Natl Med Assoc 2001;93:278-81.	prospektiv Fallbericht	1	1,8 Gy/ 50,4 Gy/ 6 MV Photonen/ Mamma + Supraclav links	0,17 Gy, TLD	1xwöchentl. und nach RT	Nein
Kapa, et al. Pacing Clin Electrophysiol 2008;31:727-32.	retrospektiv Fallbericht	6	? Gy/ 30 Gy, 36 Gy, 45 Gy, 60 Gy, 60 Gy, 70 Gy / kA/ Kopf-Hals, Thorax	Unbekannt, nicht im Feld	nach Abschluß RT	nein
Croshaw, et al. Ann Surg Oncol;18:3500-5.	prospektive Beobachtung	5	MammaCa Brusterhaltende Therapie High dose rate Ballon Therapie (contura/mammosite) 2 Pat. 2x täglich 3,4 Gy / 34 Gy und 2 Pat. perkutane Strahlentherapie	Mammosite 0,39 - 1,03 Gy EBRT 0,23-0,73 Gy	EKG nach 1.-3. Fraktion, Kontrolle vor und nach RT Dosismessung mit elektronischem Dosimeter	nein

			e (EBRT) 2xtgl. 3,85 Gy/38,5 Gy/6 MV Photonen			
Kirova, et al. Med Dosim.	prospektiv Fallbericht	1	3Gy/30 Gy/ 20 MV Photonen	0,1 Gy am Aggregat, Sonde im Feld	Während RT	nein
Zweng, et al. Angiology 2009;60:509 -12.	retrospektiv Fallbericht	1	3Gy/30 Gy/ ?/ Ösophagus-Ca	ca 0,11 Gy	keine Angaben	PM induzierte Tachycardie, Verlust der Programmierbar keit, cardiogener Schock, Notfall- Explantation des PM wegen runaway-PM
Ferrara, et al. Tumori 2010;96:76- 83.	prospektiv Beobachtung	37	keine detaillierten Angaben, insgesamt im Kollektiv (37 PM und 8 ICD): 1,8-8 Gy/8 - 79 Gy/ 50% 18 MV/ 600 MU/mMin - 28 % Thorax, 17% Kopf- Hals, 50% Abdomen, 50% Becken	5 PM > 2 Gy Dmax 1 PM > 5 Gy 31 PM ≤ 2 Gy	standardisiert nach Regeln AAPM (Marbach), Funktionskontrol le vor und nach 1.RT, Messung mit Mosfet- Detektor, Messung des elektromagnet Felds des Beschleunigers (Varian)	nein
Dasgupta, et al. Radiat Oncol;6:16.	prospektiv Fallbericht	1	2,5 Gy/37,5 Gy/kA/IMRT/in tracardiale Metastase	0,46 Gy am PM, Sonde im Feld, neuimplantierte epicardiale Elektroden	Ekg-Monitoring während RT, Prüfung vor und nach jeder RT	1x undersensing und Reprogrammierung
Frantz, et al. Z Kardiol 2003;92:415 -7.	prospektiv Fallbericht	1	2 Gy/66 Gy/ kA/ Mamma- CA	Aggregat im Feld, 50 Gy	keine Angaben	Nach Abschluss RT PM nicht mehr abfragbar, bei normaler Magnetfrequenz und Funktion. In Werkanalyse Schaden der Kommunikation

### In vitro–Untersuchungen

Alle Publikationen haben einen level of evidence 5.

Autor	Material	Studiendesign		Ergebnis
Hurkmans, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;63:282–9.	19 neue PM (Biotronic, Medtronic, St Jude, Guidant Vitatron, Medical)	Exposition mit steigender Dosis in 2–5 Tagen Intervall, 0,5 Gy, 1 Gy, 1 Gy, 2,5 Gy, 2,5 Gy, 2,5 Gy und 10 Gy/ 20 Gy Gesamtdosis dann weitere RT bis Versagen des ICD oder 120 Gy	Nach Erreichen der 20 Gy ausgedehnte Prüfung, dann weitere RT bis Versagen des PM oder 120 Gy	Versagen des PM n= 8 kompletter Signalverlust (6 reversibel, 2 incl. Telemetrieverlust) 50–120 Gy n= 3 Verlust der Kommunikation 20–100 Gy n= 1 bad output / bad sense 120 Gy n= 5 niedriger Batteriestatus 7 vorzeitiger Wechsel 1 Woche nach RT
Mouton, et al. Phys Med Biol 2002;47:2879–93.	96 gebrauchte PM (Biotronic, Medtronic, Ela Medical, Intermedics, Medico, Pacesetter, Siemens, Sorin, TElectronics, Vitatron,	Prüfung Effekt unterschiedl. Dosisrate 0,05 –2 Gy/Min, GD 6,2 Gy, dann Erhöhung auf 8 Gy/Min bis zur ersten wichtigen Fehlfunktion oder Ausfall	Kriterien Fehlfunktion: – PSD permanente Signaldeformation Impulsveränderung, cardiale Stimulation unmöglich – A10: Amplitude des Signals >10% verändert – S10: gravierende, inkompatible Arrhythmie, Pause>10 Sekunden – PS permanent silence kein elektrisches Signal	Erste gravierende Fehlfunktion 6 PM <2 Gy (S10 bei 0,15 Gy, PS bei 0,5 Gy) 8 PM bei 2–5 Gy 13 PM bei 5–10 Gy
Souliman, et al. Pacing Clin Electrophysiol 1994;17:270–3.	21 gebrauchte PM (Biotronic, Vitatron)	2,8 Gy ad 70 Gy, 8MV Photonen,	Pulskontrolle währen RT und Kontrolle nach Abschluß der gesamten RT	7 PM ohne Fehlfunktion 8 PM Ausfall bei 16,8 – 64 Gy 6 Pulsrate verändert

## Evidenztabelle Defibrillator ICD

### Klinische Untersuchungen

Alle Publikationen haben einen level of evidence 4.

Autor / Jahr	Studien- design	Zahl Patient en	Referenzeinzel- dosis / Gesamtdosis / Energie / RT Volumen	Dosis am ICD	Monitoring	Fehlfunktion
Thomas, et al. J Electrocardiol 2004;37:73-4.	retrospektiv Fallbericht	1	2 Gy/ 56 Gy/ 18MV Photonen/ Lungen- Ca rechts	Unbekannt, ICD nicht im Feld	nach Abschluß RT	elektrisches Reset
Kapa, et al. Pacing Clin Electrophysiol 2008;31:727-32.	retrospektiv Beobachtung	5	? Gy/ 18 Gy, 30 Gy, 50,4 Gy, 54 Gy, 56 Gy / kA/ Kopf-Hals, Thorax	Unbekannt, ICD nicht im Feld	nach Abschluß RT	nein
Sepe, et al. Onkologie 2007;30:378-80.	prospektiv Fallbericht	1	2 Gy/60Gy/ kA/ Larynx-Ca-Rezidiv	2,5 Gy, TLD	Deaktivierung mit Magnet und EKG- Monitoring während RT	nein
Nemec. Pacing Clin Electrophysiol 2007;30:716-8.	retrospektiv Fallbericht	1	1,8 Gy/5,4 Gy/kA/ adjuvante RT nach NSCLC links-OP	<5,4 Gy	nein	„runaway ICD“ Tachykardie und Herzstillstand RAM gestört, explantierter ICD ohne nachweisbare Fehlfunktion
John, et al. Pacing Clin Electrophysiol 2004;27:690-1.	retrospektiv Fallbericht	1	2 Gy/50 Gy/kA/ linke Mamma	Unbekannt, ICD mit Blei ausgeblockt, jedoch ICD partiell im tangentialen Feld, Sonde im Feld	Reguläre Nachsorge in ICD- Sprechstunde	„Shock coil failure“, gefunden während vorzeitig nötigen Batteriewechs els, auf Läsion der Sonde zurückgeführt
Lau, et al. Int J Cardiol 2008;130:e37-8.	prospektiv Fallbericht	1	2Gy/74 Gy/23 MV Photonen/ Prostata	ICD mit Blei ausgeblockt nach 2. Fraktion 0,004 Gy pro	Kontrolle nach 2.,3., 9. Fraktion und allen folgenden	Elektrisches Reset nach 2. und 9.Fraktion, bei 3. Fraktion

				Fraktion gemessen	Fraktionen	und 10. und folgenden Fraktionen nicht mehr Hersteller Angabe: Dosislimit 5 Gy, applizierte Dosis 0,008 Gy
Gelblum, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;73:152 5-31.	retrospektiv Fallbericht	1	1,8 Gy/86,4 Gy/15 MV Photonen/ Prostata	Weit vom Feld entfernt		Elektrisches Reset während RT
Gelblum, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;73:152 5-31.	prospektive Beobachtung	33	kA/6 -81 Gy / 6 MV Photonen, 1x 15 MV, 1x 9 MV / diverse Regionen (Cerebrum bis Prostata)	0,01 - 2,99 Gy, 1x 14 Gy	Bei erster Fraktion Messung mit TLD und Ekg- Monitoring Institutionelle Richtlinie: ICD- abhängige Pat. mit Kontrolle nach jeder Fraktion, nicht ICD- abhängige Pat. mit self- check Geräten angeleitet in Selbstkontroll e mit Magnet oder 1x wöchentliche Kontrolle	1 Pat. mit Rektum-Ca, RT mit 15 MV Photonen während 1. Fraktion ohne Probleme elektrisches reset bei 5. Fraktion, Fortsetzung RT mit 6 MV + tägl. Kontrolle, keine weiteren Ereignisse; 32 Pat. mit 6-9 MV Photonen ohne Probleme
Hoecht, et al. J Clin Oncol 2002;20:221 2-3.	retrospektiv Fallbericht	3	1 Pat. mit pelviner RT und ICD throakal, 2 weitere Patienten ohne klinische Angaben	<0,5 Gy	keine Angaben	1 Pat. Fallback mode im vorhandenen ICD und auch im Ersatz-ICD, der nach initialem Ereignis implantiert wurde; 2 weiter Patienten ohne Fehlfunktion en
Ferrara, et al.	prospektive	8	keine detaillierten	ausgeblöckt	6 Pat. Dosis <	nein

Tumori 2010;96:76-83.	Beobachtung		Angaben (Kollektiv von 8 ICD und 37 Schrittmacher-Patienten) 1,8-8 Gy/8 -79 Gy/ 50% 18 MV		1 Gy, 2 Pat. > 1 Gy, standardisiert nach Regeln AAPM (Marbach), Funktionskontrolle vor und nach 1.RT, Messung mit Mosfet-Detektor, Messung des elektromagnetischen Felds des Beschleunigers (Varian)	
Croshaw, et al. Ann Surg Oncol;18:3500-5.	prospektive Beobachtung		MammaCa Brusterhaltende Therapie High dose rate Ballon Therapie (contura) 1 Pat. 2x täglich 3,4 Gy / 34 Gy und 2 Pat. perkutane Strahlentherapie (EBRT) 2x tgl. 3,85 Gy/38,5 Gy/6 MV Photonen	Mammosite 0,99 Gy EBRT 1,01-1,68 Gy	EKG nach 1.-3. Fraktion, Kontrolle vor und nach RT Dosismessung mit elektronischen Dosimeter	nein

### In vitro- Untersuchungen

Alle Publikationen haben einen level of evidence 5.

Autor	Material	Studiendesign	Prüfmethoden	Ergebnis
Kapa, et al. Pacing Clin Electrophysiol 2008;31:727-32.	20 neue ICDS (Medtronic, St. Jude, Boston Scientific ehemals Guidant)	Exposition mit 20x0,2 Gy (GD 4Gy) Streustrahlung von 6 MV Photonen Dosierung im klinisch relevanten Bereich	Nach jeder Fraktion und 1 Woche nach RT- Abschluß Prüfung des Generators	keinerlei Episoden von reset, oder Änderung der Programmierung, keine Störung der Programmierbarkeit nach 1 Woche
Hurkmans, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;63:282-9.	11 neue ICDS (Biotronic, Medtronic, St Jude) mit CMOS- Technologie, Produktion nach 2000, 5 ICDS desselben Modells (Biotronic)	Exposition mit steigender Dosis in 2-5 Tagen Intervall, 0,5 Gy, 1 Gy, 1 Gy, 2,5 Gy, 2,5 Gy, 2,5 Gy und 10 Gy/ 20 Gy Gesamtdosis dann weitere RT bis Versagen des ICD oder 120 Gy Dosierung nur initial im klinisch relevanten Bereich	Nach Erreichen der 20 Gy ausgedehnte Prüfung, dann weitere RT bis Versagen des ICD oder 120 Gy	Bei 2 von 5 typengleichen Modellen Fehlfunktion bei 0,5 Gy bzw. 10 Gy, 20 Gy und 90 Gy, Funktionsverlust bei 0,5 Gy/1,5 Gy/2,5 Gy/120 Gy, teilweise ohne warnende Funktionsstörung
Solan, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;59:897-904.	Hersteller-Befragung, Klinik-Umfrage nach Verfahrensanweisungen für Patienten mit PM oder ICD	Vergleich Hersteller-Angaben von 2002 Befragung per email oder telefonisch		

1. Munshi A, Wadasadawala T, Sharma PK, et al. Radiation therapy planning of a breast cancer patient with in situ pacemaker--challenges and lessons. Acta Oncol 2008;47:255-60.
2. Tsekos A, Momm F, Brunner M and Guttenberger R. The cardiac pacemaker patient--might the pacer be directly irradiated? Acta Oncol 2000;39:881-3.
3. Nibhanupudy JR, de Jesus MA, Fujita M and Goldson AL. Radiation dose monitoring in a breast cancer patient with a pacemaker: a Fallbericht. J Natl Med Assoc 2001;93:278-81.
4. Kapa S, Fong L, Blackwell CR, Herman MG, Schomberg PJ and Hayes DL. Effects of scatter radiation on ICD and CRT function. Pacing Clin Electrophysiol 2008;31:727-32.
5. Croshaw R, Kim Y, Lappinen E, Julian T and Trombetta M. Avoiding mastectomy: accelerated partial breast irradiation for breast cancer patients with pacemakers or defibrillators. Ann Surg Oncol;18:3500-5.
6. Kirova YM, Menard J, Chargari C, Mazal A and Kirov K. Case study thoracic radiotherapy in an elderly patient with pacemaker: The issue of pacing leads. Med Dosim.
7. Zweng A, Schuster R, Hawlicek R and Weber HS. Life-threatening pacemaker dysfunction associated with therapeutic radiation: a Fallbericht. Angiology 2009;60:509-12.



8. Ferrara T, Baiotto B, Malinverni G, et al. Irradiation of pacemakers and cardio-defibrillators in patients submitted to radiotherapy: a clinical experience. *Tumori* 2010;96:76–83.
9. Dasgupta T, Barani IJ and Roach M, 3rd. Successful radiation treatment of anaplastic thyroid carcinoma metastatic to the right cardiac atrium and ventricle in a pacemaker-dependent patient. *Radiat Oncol*;6:16.
10. Frantz S, Wagner J and Langenfeld H. [Radiation-induced pacemaker malfunction]. *Z Kardiol* 2003;92:415–7.
11. Hurkmans CW, Scheepers E, Springorum BG and Uiterwaal H. Influence of radiotherapy on the latest generation of implantable cardioverter-defibrillators. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:282–9.
12. Mouton J, Haug R, Bridier A, Dodinot B and Eschwege F. Influence of high-energy photon beam irradiation on pacemaker operation. *Phys Med Biol* 2002;47:2879–93.
13. Souliman SK and Christie J. Pacemaker failure induced by radiotherapy. *Pacing Clin Electrophysiol* 1994;17:270–3.
14. Thomas D, Becker R, Katus HA, Schoels W and Karle CA. Radiation therapy-induced electrical reset of an implantable cardioverter defibrillator device located outside the irradiation field. *J Electrocardiol* 2004;37:73–4.
15. Sepe S, Schaffer P, Krimmel K and Schaffer M. Irradiation treatment of laryngeal cancer in a patient with an implantable cardioverter-defibrillator (ICD). *Onkologie* 2007;30:378–80.
16. Nemeč J. Runaway implantable defibrillator—a rare complication of radiation therapy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007;30:716–8.
17. John J and Kaye GC. Shock coil failure secondary to external irradiation in a patient with implantable cardioverter defibrillator. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004;27:690–1.
18. Lau DH, Wilson L, Stiles MK, et al. Defibrillator reset by radiotherapy. *Int J Cardiol* 2008;130:e37–8.
19. Gelblum DY and Amols H. Implanted cardiac defibrillator care in radiation oncology patient population. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:1525–31.
20. Hoecht S, Rosenthal P, Sancar D, Behrens S, Hinkelbein W and Hoeller U. Implantable cardiac defibrillators may be damaged by radiation therapy. *J Clin Oncol* 2002;20:2212–3.
21. Solan AN, Solan MJ, Bednarz G and Goodkin MB. Treatment of patients with cardiac pacemakers and implantable cardioverter-defibrillators during radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:897–904.

## 4. Lunge

Ulrike Höller, Oliver Schneider

In pubmed wurde nach den Stichwörtern „pneumonitis, lung fibrosis ” „pneumonitis radiation“ und “radiotherapy–induced, radiation –induced ” , „azathioprine“, „steroid“, „amifostine“ in allen möglichen Kombinationen nach clinical trials,(systematic) reviews, practice guidelines, meta–analysis, guidelines, in deutscher und englischer Sprache 1995 – Mai 2012 gesucht sowie die Zeitschrift „Supportive Care in Cancer“ 2000 – 2011 durchgesehen. Die Literaturlisten von reviews sowie der ausgewerteten Literatur wurden auf Originalarbeiten zu Substanzen für Prävention oder Therapie der Pneumonits und Fibrose durchgesehen.

670 Publikationen wurden gefunden, 305 Abstracts gesichtet, 117 Volltexte gelesen und 8 Publikationen ausgewertet. Für die Empfehlung und Evidenztabelle wurden 14 Publikationen mit Phase 2 oder 3 Studien ausgewählt, die die radiogene Pneumonitis oder Lungenfibrose mindestens als sekundären Endpunkt prädefinierten. Außer für Amifostin wurden auch Fallberichte ausgewertet, die Hinweise auf die Prävention oder Therapie radiogener Pulmotoxizität enthielten. Für Amifostin wurde die Practice Guideline der ASCO 2008 zu Radioprotektoren <sup>77</sup> berücksichtigt. Diese Leitlinien wurde nicht methodisch bewertet, sondern nach der internationalen Bedeutung der erstellenden Organisation einbezogen.

Die für eine Empfehlung gefundene Evidenz ist in den Evidenztabellen aufgeführt.

## Evidenztabelle

Autor, Journal, Jahr	Studientyp	Fragestellung	Untersuchte Substanz	Design	Population	Kontrollgruppe	Endpunkte	Ergebnis	Kommentar / Fazit	LoE
Antonadou, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;51:915-22.	Phase III kontrolliert offen randomisiert	to reduce the incidence of acute and late lung toxicity	Amifostin	tägl. Amifostin 340 mg/m <sup>2</sup> i.v. (Dauer nicht spezifiziert) versus nihil	146 Lungen-Ca-Patienten mit RT	nihil offen randomisiert	Inzidenz Pneumonitis RTOG ≥G2 1.,2.,3. Monat nach RT CT-Veränderungen (ohne Klassifikation) 6 Monate nach RT	Amifostin reduziert klinische Pneumonitis (9 vs 43 %, p<0,001) und Fibrose 6 Mon. nach RT (28% vs 53%, p<0,05)	- 49 / 146 Patienten (34%) nicht ausgewertet - kein intent to treat - Randomisation unklar - Verteilung der nicht auswertbaren Pat. auf Therapiearme ungleich - Fibrose-Bewertung nicht definiert  Wirksamkeit nicht beurteilbar	2b
Antonadou, et al. Semin Oncol 2003;30:2-9.	Phase II prospektiv kontrolliert offen randomisiert	to reduce the incidence of radiochemotherapy-induced acute and late lung toxicities	Amifostin	Tägl. Amifostin 300 mg/m <sup>2</sup> i.v. während RT versus nihil. 2. Randomisation Paclitaxel oder Carboplatin	73 Lungen-Ca-Patienten mit RT + Carboplatin oder Paclitaxel	nihil offen randomisiert	- Pneumonitis RTOG ≥G3 akut und 3 Mon. nach RT - Fibrose (CT)	Amifostin reduziert „akute“ Pneumonitis (19 vs 56 %, p=0,002) und 3 Mon. nach RT 30 vs 66% (p=0,009) - Fibrose 6 Mon. 52 Pat. 28% vs 50% n.s.	- Pneumonitis klinisch diagnostiziert nach RTOG - Lungenfibrose nicht systematisch untersucht - in Subgruppenanalyse mit kleiner Gruppe unterschiedl. große Effekte: Zufall oder Hinweis auf Effekt von Amifostin v.a. auf Chemotherapie  Wirksamkeit nicht	2b

									beurteilbar	
Mell, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;68:111-8.	Metaanalyse 7 random. Studien LungenCa RT ± Chemo-therapie	Evaluation des tumorprotektiven Effekts von Amifostin	Amifostin	alle klinischen Studien RT ± Chemotherapie Amifostin versus nihil oder Placebo	552 Lungen-Ca-Patienten, 6 randomisierte Studien	offen oder doppel-blind randomisiert	Relatives Risiko (RR) gesamter, partieller, kompletter Tumorremission	RR gesamt 1,07 (95% KI 0,97-1,18), partieller 1,21 (95% KI 0,83-1,78) und kompletter Remission 0,99 (95% KI 0,78-1,26) kein Effekt von Amifostin nachweisbar	- bei NSCLC viele kompetitive Faktoren bekannt für Tumorremission, (± Chemotherapie, erreichte Gesamtdosis, Patientenfaktoren) - heterogener Endpunkt „Tumoransprechen“ zu unterschiedlichen Zeitpunkten unterschiedl. definiert, kein Surrogatmarker für Überleben - keine individuellen Patientendaten - differente Amifostinapplikation / -dosierung - insgesamt eingeschränkte Aussagekraft	2a
Movsas, et al. J Clin Oncol 2005;23:2145-54.	offen kontrolliert	to test the ability of amifostine to reduce chemoradiation-induced esophagitis	Amifostin	Amifostin 500 mg i.v. 4x wö. während RT vs nihil	242 Lungen-Ca-Pat., Chemo.	nihil offen randomisiert	- Ösophagitis - Lungentoxizität summarisch bis 3 Mon. nach RT (RTOG)	- Akute pulmonale Toxizität ns unterschiedlich, keine Detailangaben zur Statistik - Späte Lungentoxizität als krude Inzidenz nach ? Monaten (kA) idem, sowohl Häufigkeit als auch	- 72% compliance (43% minor violation, 22 % major violation) drop out 6% wegen Tox. oder non-compliance - RT/CTX homogen beider Gruppen - Lungentox. nur als crude incidence, kein primärer Endpunkt - größte und	1b

								Schweregrad	methodisch korrekte Studie zu Amifostin	
									kein Nutzen in Bezug auf Lungentox	
Komaki, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;58:1369–77.	offen kontrolliert	to determine the ability of amifostine to reduce the severity and/or incidence of acute toxicities of radiochemotherapy	Amifostin	Amifostin 500 mg/m <sup>2</sup> 2x wöchentlich während RT vs nihil	62 Pat. NSCLC	nihil offen randomisiert	Pneumonitis NCI	- Pneumonitis G3 Amifostin 0 vs Beobachtung 16% p=0,02 - Fibrose, klinisch und radiologisch idem	- Amifostin jeweils vor Chemotherapie gegeben, Effekt vor allem Reduktion der Chemotherapie-Toxizität - daher keine Reduktion der Lungenfibrose, - oder ineffektive Dosierung - in Kontrollgruppe GD etwas höher, V20 mean geringer, aber weite Spannen - Wirksamkeit nicht beurteilbar	2b
Sasse, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;64:784–91.	Metaanalyse	to evaluate the efficacy of amifostine in diminishing RT side effects and whether or not it protects the tumor	Amifostin	Systemat Literatursuche 1973–2005, 3 reviewer	Einschluss: Randomisationsverfahren, Verblindung, intent to treat Analyse, Placebo		u.a. Pneumonitis, Mortalität, Ansprechrate des Tumors	3 von 6 Studien zur thorakalen RT±Chemo hatten Angaben zu Pneumonitis (Antonadou 2001, Antonadou 2003, Komaki 2004) mit insgesamt 227 Pat. Amifostin reduziert odds ratio für akute Pneumonitis 85%, odds ratio 0,15, 95% KI 0,07–0,031,	größte Studie Movsas 2005 nicht eingeschlossen  grundsätzliches Problem einer Metaanalyse, die die Qualität der Quellstudien/-daten nicht verbessern kann  Nutzen für akute Pneumonitis ist möglich	2a

								p<0,00001		
Pagel, et al. Strahlenther Onkol 1998;174:25-9.	offen kontrolliert	zu klären, ob die prophylaktische Gabe von Corticoiden, die das Auftreten röntgenmorphologischer Merkmale der Pneumonitis senken kann	Beclamethason-Spray	Beclamethason Spray 0,5 mg vs Prednisolon 10 mg p.os Tag 1 bis 8 Wochen nach RT	64 Lungen-Ca-Patienten	nihil offen randomisiert	Röntgen Thorax Veränderungen (nicht klassifiziert)	2/28 (7%) vs 8/29 (27%) Pat. mit Pneumonitiszeichen p=0,045	- Testung Inhalation vs per os Substanz - Gruppe sehr klein, nicht randomisiert  Wirksamkeit nicht beurteilbar	3b
Kwon, et al. Radiother Oncol 2000;56:175-9.	offen kontrolliert	to determine whether PTX improves radiation response in NSCLC and to assess effect on degree of complication	Pentoxifyllin (PTX)	3xtägl. 400 mg Pentoxifyllin Tag 1 bis Abschluss RT	47 Patienten NSCLC	nihil offen randomisiert	Pneumonitis und Lungenfibrose RTOG	Pneumonitis G1+2 PTX 13/27 Pat. Vs 12/20 Pat. n.s.  Fibrose G1+2 PTX 7/27 Pat. vs 6/20 Pat. n.s.	Tox. nur sekundärer Endpunkt, nicht definiert in Bezug auf Zeitpunkt, Schweregrad keine Angaben zu Therapiedurchführung, compliance etc., unklar, ob intent to treat, kleine Gruppe, erstaunlich wenig Ereignisse.  Wirksamkeit nicht beurteilbar	2b
Misirliglu, et al. Med Oncol 2007;24:308-11.	offen kontrolliert	Prävention der Pneumonitis durch Pentoxifyllin	Pentoxifyllin + Vitamin E	3xtägl. 400 mg Pentoxifyllin + 2xtgl. 300 mg Vit. E Tag 1 bis 3 Mon. nach RT	91 Lungen-Ca-Patienten	nihil offen randomisiert	Radiogene Lungentoxizität RTOG klinisch und mit CT akut	Radiogene Lungentoxizität sig. geringer nach Pentoxifyllin/Vit. E akut und	- Endpunkt nicht eindeutig definiert - Kontrollgruppe hatte größeres RT-Volumen und höhere	2b

		+ Vitamin E		vs nihil			(0–2 Monate nach RT), subakut (3/6 Monat nach RT) und spät (1 Jahr nach RT)	subakut, n.s. geringere Spätreaktion	Einzeldosen sowie niedrigere Gesamtdosis (nicht signifikant)  Wirksamkeit nicht beurteilbar	
Öztürk, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;58:213–9.	Random	to assess whether prophylactic use of pentoxifylline could prevent early and late normal tissue damage	Pentoxifyllin	Pentoxifyllin 400 mg 3x tägl. vs Placebo (Dauer : keine Angabe)	16 Lungen-Ca, 54 Gy 24 Mamma-Ca 50 Gy	randomisiert, placebo kontrolliert, doppelblind	LENT /SOMA mean score (Zeitpunkt nicht spezifiziert) CT und Rö Thorax Veränderungen 3 und 6 Mon. nach RT	Mean LENTscore Pentox. $0,46 \pm 0,66$ vs Placebo $0,98 \pm 0,8$ $p=0,0016$ CT nicht signifikant	– kleine Gruppe, Inhomogenität nicht berücksichtigt – Zeitpunkt des Endpunktes nicht prädefiniert  Wirksamkeit nicht beurteilbar	2b
Cohen, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;83:292–6.	Random	to assess whether captopril was effective in mitigating pulmonary-related mortality in subjects undergoing TBI	Captopril	Captopril 25 mg 3x tägl., ab Transplant. über 1 Jahr vs Placebo	55 Pat. (3 Kinder) mit hämatolog. Erkrankung, Stammzelltransplantation, Konditionierung mit TBI	randomisiert, placebo kontrolliert, doppelblind	Lungenfunktion prä-Transplant. und 1 Jahr danach pulmonalbedingte Mortalität (Pneumonie, respiratory failure)	pulmonale Mortalität 2 Pat. (Captopril) vs 5 Pat. (Placebo), $p=0,18$ kein Unterschied in Lungenfunktion zwischen den Gruppen erkennbar	– kleine Gruppe – komplexe Ko-Therapie, sodass Effekt von Prüfsubstanz nicht sicher zu differenzieren  Wirksamkeit nicht beurteilbar	3b

1. Antonadou D, Coliarakis N, Synodinou M, et al. Randomized phase III trial of radiation treatment +/- amifostine in patients with advanced-stage lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:915-22.
2. Antonadou D, Petridis A, Synodinou M, et al. Amifostine reduces radiochemotherapy-induced toxicities in patients with locally advanced non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 2003;30:2-9.
3. Mell LK, Malik R, Komaki R, et al. Effect of amifostine on response rates in locally advanced non-small-cell lung cancer patients treated on randomized controlled trials: a meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:111-8.
4. Movsas B, Scott C, Langer C, et al. Randomized trial of amifostine in locally advanced non-small-cell lung cancer patients receiving chemotherapy and hyperfractionated radiation: radiation therapy oncology group trial 98-01. *J Clin Oncol* 2005;23:2145-54.
5. Komaki R, Lee JS, Milas L, et al. Effects of amifostine on acute toxicity from concurrent chemotherapy and radiotherapy for inoperable non-small-cell lung cancer: report of a randomized comparative trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:1369-77.
6. Sasse AD, Clark LG, Sasse EC and Clark OA. Amifostine reduces side effects and improves complete response rate during radiotherapy: results of a meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:784-91.
7. Pagel J, Mohorn M, Kloetzer KH, Fleck M and Wendt T. [The inhalation versus systemic prevention of pneumonitis during thoracic irradiation]. *Strahlenther Onkol* 1998;174:25-9.
8. Kwon HC, Kim SK, Chung WK, et al. Effect of pentoxifylline on radiation response of non-small cell lung cancer: a phase III randomized multicenter trial. *Radiother Oncol* 2000;56:175-9.
9. Misirlioglu CH, Demirkasimoglu T, Kucukplakci B, Sanri E and Altundag K. Pentoxifylline and alpha-tocopherol in prevention of radiation-induced lung toxicity in patients with lung cancer. *Med Oncol* 2007;24:308-11.
10. Öztürk B, Egehan I, Atavci S and Kitapci M. Pentoxifylline in prevention of radiation-induced lung toxicity in patients with breast and lung cancer: A double-blind randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:213-9.
11. Cohen EP, Bedi M, Irving AA, et al. Mitigation of late renal and pulmonary injury after hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:292-6.



## 5. Orale Mukositis

Dorothea Riesenbeck, Maria Steingraber

Zunächst wurde von Experten der dEBM (division of evidence based medicine) der Charité eine Suche nach Leitlinien zur Prophylaxe und Therapie der oralen/gastrointestinalen Mukositis durchgeführt. Diese ergab 175 Treffer (einschließlich Doppelungen). Jedoch nur drei Leitlinien waren in der Übersicht sinnvoll (thematisch passend, mehr als eine Intervention abbildend). Drei voneinander unabhängige Gutachter (A. Nast, S. Rosumeck, beide dEBM, Charité Berlin, D. Riesenbeck, Strahlentherapiepraxis Recklinghausen) bewerteten diese drei Leitlinien mit dem AGREE Verfahren bezüglich ihrer Qualität. Dieses Verfahren betrachtet nicht den Inhalt, sondern formelle Fragen an die Erstellung einer Leitlinie wie die Genauigkeit der Fragestellung, die Darstellung der Literatursuche und -beurteilung, die Qualität der Darstellung der Ergebnisse und die Klarheit der Aussagen über den Konsensusprozess und geplante updates. In einem zusammengefassten Gutachten zeigte sich, dass die MASCC Leitlinie von 2007 die höchste Qualität hat (100% für Scope und Purpose, 92% für clarity of presentation, die anderen Parameter zwischen 30 und 60%).

Nach Abschluss des Beurteilungsverfahrens nach AGREE wurde im Januar 2013 von der MASCC mit der Publikation des updates der Leitlinie zur Mukositis begonnen. Dieses ist aufgeteilt in eine Reihe von Artikeln, die jeweils einzelne Aspekte der Mukositistherapie beleuchten. Da der Prozess dieser Leitlinienerstellung noch genauer den Vorgaben einer hochqualitativen S3-Leitlinie entspricht (nachzulesen in Bowen et al, Supp Care Cancer, 2013; die Literatursuche erfasste die gesamte in MEDLINE gelistete Literatur bis 12/2010), beruht der hier vorgelegte Text auf diesen Publikationen – so weit sie bis März 2013 erfolgt sind. An einer weiteren Publikation ist die Autorin beteiligt, so dass die konsentiertere, aber noch nicht publizierte Fassung hier auch berücksichtigt wurde. Es wurden für diese Leitlinie 570 Originalpublikationen von je mindestens drei Experten gelesen, nach einem vorgegebenen Schema bewertet und die endgültigen Formulierungen dazu im Panel der Gruppe konsentiert. Alle Prozesse sind in der Publikation im Detail dargestellt und somit nachvollziehbar.

## Evidenztabelle

Der level of evidence wird für die Originalpublikation vergeben, entweder entsprechend eigener Literaturanalyse oder entsprechend der zitierten Leitlinie/guideline.

Autor, Jahr, Journal	Publikationstyp	Fragestellung	Unters. Substanz	Design	Population	Kontrollgruppe	Endpunkt	Ergebnis	Kommentar	LoE*
Keefe. Cancer 2007;109:820-31.	Guideline	Mukositis	verschiedene Substanzen	S3LL (internat.)					nur update der älteren LL	1a
Rubenstein, et al. Cancer 2004;100:2026-46.	Guideline	Mukositis	verschiedene Substanzen	S3LL (internat.)					primäre MASCC LL	1a
Migliorati, et al. Support Care Cancer 2013;21:333-41.	Guideline	Mukositis	Laser und andere Licht-Therapie	Review						1a
Nicolatou-Galitis, et al. Support Care Cancer 2013;21:357-64.	Guideline	Mukositis	Amifostin	S3LL (internat.)					neue MASCC LL	1a
Raber-Durlacher, et al. Support Care Cancer 2013;21:343-55.	Guideline	Mukositis	Growth factors and cytokines	S3LL (internat.)					neue MASCC LL	1a
Dorr, et al. Strahlenther	Originalpublikation	Orale Mukositis	Wobe-mugos®	Phase III Studie	Strahlentherapie der	Placebo	orale Mukositis	kein Effekt	n=69, multi-zentrisch	2A

5Orale Mukositis

Leitlinienreport zur S2e Leitlinie 052/014: Supportive Maßnahmen in der Radioonkologie aktueller Stand: 02/2015

Onkol 2007;183:121-7.					Mundhöhle					
Peterson, et al. Support Care Cancer 2013;21:327-32.	Guideline	Mukositis	Kryotherapie	S3LL (internat.)					neue MASCC LL	1a
Groetz et al. Strahlenther Onkol 2003;4:275-7.	Empfehlung	Zähne und Kiefer bei Radiotherapie	zahnärztliche Prophylaxe, Fluoridierung	Empfehlung					Vorstufe zu LL, S3 LL in Arbeit	
Gibson, et al. Support Care Cancer 2013;21:313-26.	Guideline	Mukositis	verschiedene Substanzen	S3LL (internat.)					neue MASCC LL	1a

\*der engegebene LoE wird entsprechend den Angaben der MASCC Leitlinien (LL) zitiert

1. Keefe DM. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. Cancer 2007;109:820-31.
2. Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. Cancer 2004;100:2026-46.
3. Migliorati C, Hewson I, Lalla RV, et al. Systematic review of laser and other light therapy for the management of oral mucositis in cancer patients. Support Care Cancer 2013;21:333-41.
4. Nicolatou-Galitis O, Sarri T, Bowen J, et al. Systematic review of amifostine for the management of oral mucositis in cancer patients. Support Care Cancer 2013;21:357-64.
5. Raber-Durlacher JE, von Bultzingslowen I, Logan RM, et al. Systematic review of cytokines and growth factors for the management of oral mucositis in cancer patients. Support Care Cancer 2013;21:343-55.
6. Dorr W and Herrmann T. Efficacy of Wobe-Mugos E for reduction of oral mucositis after radiotherapy : results of a prospective, randomized, placebo-controlled, triple-blind phase III multicenter study. Strahlenther Onkol 2007;183:121-7.
7. Peterson DE, Ohrn K, Bowen J, et al. Systematic review of oral cryotherapy for management of oral mucositis caused by cancer therapy. Support Care Cancer 2013;21:327-32.
8. Groetz KA et al. Zahnärztliche Betreuung von Patienten mit tumortherapeutischer Kopf-Hals-Bestrahlung. Strahlenther Onkol 2003;4:275-7.

5Orale Mukositis

Leitlinienreport zur S2e Leitlinie 052/014: Supportive Maßnahmen in der Radioonkologie aktueller Stand: 02/2015

9. Gibson RJ, Keefe DM, Lalla RV, et al. Systematic review of agents for the management of gastrointestinal mucositis in cancer patients. Support Care Cancer 2013;21:313–26.

## 6. Ösophagitis

Frank Zimmermann, Alexandros Papachristofilou

In pubmed wurden die Stichwörter „radiation esophagitis“, „radiation-induced esophagitis“, „esophagitis and radiation“, „esophagitis and irradiation“, „esophagitis and radiation therapy“, „esophagitis and amifostine“, „esophagitis and sucralfate“, „esophagitis and indomethacin“, „mucositis and radiation“ und „mucositis and radiation therapy“ zur primären Suche eingegeben. Die Suche wurde auf den Begriff „Mukositis“ erweitert, da in zahlreichen Arbeiten nicht primär von einer Ösophagitis sondern häufig von einer gastrointestinalen Mukositis die Rede war. Die Suche nach den Begriffen „radiation esophagitis/radiation and esophagitis“ erbrachte 875 Zitate, nach „irradiation and esophagitis 979 Zitate, „radiation therapy and esophagitis“ 1016 Zitate, und nach „radiation mucositis/radiation and mucositis“ 1486 Zitate.

Es wurden bei der Suche sämtliche klinischen Studien, Übersichtsarbeiten, Leitlinien und Therapieempfehlungen eingeschlossen. So konnten mehr als 1500 Artikel identifiziert werden. In diesen einschließlich aller darin erfasster Reviews, Metaanalysen und Therapieempfehlungen wurden sämtliche Querverweise auf Originalarbeiten zu Substanzen für die Prävention oder die Therapie einer radiogen-induzierten Ösophagitis hin kontrolliert. Dabei wurde der Zeitraum von November 1960 – Dezember 2012 erfasst. In der Literaturliste sind die Artikel gesondert gekennzeichnet, die nicht erhältlich waren. Dabei handelte es sich ausschließlich um retrospektive bzw. unsystematische Untersuchungen, nicht um prospektive oder randomisierte klinische Studien. Ferner wurde die Zeitschrift „Supportive Care in Cancer“ in den Jahrgängen 2000–2011 auf Veröffentlichung zur radiogen induzierten Ösophagitis durchgesehen. Hierbei wurden die Überschriften auf mögliche Hinweise zu dem Thema überprüft und bei möglichem Zusammenhang die Abstracts gelesen und die Originalartikel bei zutreffendem Inhalt überprüft.

Es wurden 157 Abstracts und 64 Artikel als Volltexte auf ihre Eignung und Relevanz für die Erstellung der Therapieempfehlungen hin gelesen. Ausgewertet wurden ferner 11 Übersichtsarbeiten (Zitat 28–39) zur Prophylaxe und/oder Therapie der Ösophagitis sowie 2 Leitlinien von Fachgesellschaften (Mukositis Study Group, Publikationen von 2006 und 2010; ESMO Guidelines von 2006 und 2010). Die darin zitierten Arbeiten wurden gesichtet und deren originäre Aussage aufgenommen. Die Aussagen aus den Übersichtsarbeiten wurden hingegen nicht in die Bewertung der Massnahmen und Substanzen übernommen. Für die Empfehlung und Evidenztable wurden 30 Publikationen mit Phase 1 bis 3 Studien sowie retrospektive Evaluationen ausgewählt, die die radiogen induzierte Ösophagitis

## Ösophagitis

Leitlinienreport zur S2e Leitlinie 052/014: Supportive Maßnahmen in der Radioonkologie aktueller Stand: 02/2015

mindestens als sekundären Endpunkt prädefinierten. Für Amifostin wurde die Practice Guideline der ASCO 2008 zu Radioprotektoren<sup>31</sup> berücksichtigt.

## Evidenztabelle

Der level of evidence wird für die Originalpublikation vergeben, entweder entsprechend eigener Literaturanalyse oder entsprechend der zitierten Leitlinie/guideline. Der in Guidelines angegebene level of evidence (entsprechend des jeweils verwendeten Evidenzklassifizierungssystems) für eine Substanz/Intervention wird in der Spalte „Ergebnis“ angegeben. Für eine Leitlinie/Guideline kann kein übergreifender level of evidence angegeben werden. Randomisierte klinische Studien mit relevanten methodischen Mängeln wurden von 1b auf 2b herabgestuft.

Studie, Autor, Jahr	Studientyp	Fragestellung	Untersuchte Substanz	Design	Kontrollgruppe	Endpunkte	Ergebnis	Kommentar	Fazit	LoE
Wurstbauer, et al. Strahlenther Onkol 2009;185:512-6.	prospektiv, Phase-II-Typ	Effektivität von Amphotericin B als Prophylaxe	Amphotericin B	nicht randomisierter prospektiver Gruppenvergleich mit unterschiedlichen Strahlendosen	ohne Therapie, weniger Strahlendosis	Prophylaxe	bessere Prophylaxe mit Amphotericin B	Kein ifnormde Konsenz, keine Ethikkommission, keine Ausgeogenheit der Kriterien	nur prospektive Phase-II-Studie entsprechend	IIB
Han, et al. Cancer 2008;113:1623-31.	randomisierte Phase II	Verhinderung schwere Nebenwirkungen	Amifostin vs Epoetin alpha	randomisierte, nicht-verblindete Studie	Epoetin	Prophylaxe	Amifostin negativ; viele NW durch Amifostin	15/36 Amifostin-Pat. erhielten keine Therapie; kein Vergleichsarm	Amifostin nicht sinnvoll; Epoetin vielleicht nützlich	IIB
Wynn, et al. Semin Oncol 2005;32:S99-104.	prospektiv; geplante Studie	Inzidenz der Ösophagitis unter Therapie	Amifostin	prospektive rand. Phase-III-Studie	keine Therapie	Prophylaxe	keine Ergebnisse	Studienplan	keine Daten	
Movsas, et al. J Clin Oncol 2005;23:2145-54.	Randomisiert	Auftreten schwerer Ösophagitis, QoL, Dysphagie	Amifostin	prospektive rand. Phase-III-Studie	keine Therapie	Prophylaxe	(negativ)	nur 6 Wochen nach Therapie positiv, viele NW	keine Gabe von Amifostin	IB
Mehta. Semin	Multicenter	Auftreten	Amifostin	prospektive	keine	Prophyl	keine	Studienplan	keine Daten	

Oncol 2004;31:42–6.	, geplante Studie	schwerer Ösophagi tis		rand. Phase–III– Studie	Therapie	axe	Ergebniss e			
Antonadou, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;57:402–8.	randomisie rt	Auftreten schwerer Ösophagi tis und Pneumoni tis	Amifostin	prospektive rand. Phase–II– Studie	keine Therapie	Prophyl axe	positiv bei RCT	8 % Drop–out	sig. Reduktion der schweren Ösophagitis, ident. Tumorkontrolle	IIA
Leong, et al. J Clin Oncol 2003;21:1767– 74.	randomisie rt Phase III	Auftreten Myelotoxi zität, Neurotoxi zität, Ösophagi tis	Amifostin	prospektive rand., verblindete Phase–III–Studie	Placebo	Prophyl axe	negativ	nur vor CTx, kleine Studie	kein signifikanter Unterschied	IIA
Senzer. Semin Oncol 2002;29:38–41.	randomisie rt	Auftreten Ösophagi tis	Amifostin	prospektive rand. Phase–III– Studie	keine Therapie	Prophyl axe	negativ, aber Intermina lyse (63/182 Pat.)	nur 200 mg vor RT	kein signifikanter Unterschied	IIB
Arquette, et al. Semin Radiat Oncol 2002;12:59–61.	Phase II	Auftreten Ösophagi tis	Amifostin	prospektive Phase–II–Studie	nur historisch er Vergleich	Prophyl axe	negativ bei hyperfrak tionierter RCT	kleine Fallzahl mit 34 Patienten, nur vor einer RT–Gabe	Kein positiver Effekt	IIB
Komaki, et al. Semin Radiat Oncol 2002;12:46–9.  Komaki, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys	randomisie rt	Auftreten Myelotoxi zität, Pneumoni tis, Ösophagi tis	Amifostin	prospektive rand. Phase–III– Studie	keine Therapie	Prophyl axe	positiv	kleine Fallzahl (62 Pat.), nur zweimal pro Woche, mehr NW	weniger schwere Ösophagitis	IB



2004;58:1369-77.										
Antonadou, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;51:915-22.  Antonadou. Semin Radiat Oncol 2002;12:50-8.	randomisiert	Auftreten Pneumonitis, Ösophagitis	Amifostin	prospektive rand. Phase-III-Studie und prospektive rand. Phase-II-Studie	keine Therapie	Prophylaxe	positiv bei RT	146 und 45 Pat.  aber nur 1 Beobachtungszeitpunkt: 4. Woche	weniger schwere Ösophagitis	IB und IIA
Tannehill, et al. J Clin Oncol 1997;15:2850-7.	Phase II	Sicherheit und Wirksamkeit allgemein	Amifostin	prospektive Phase-II-Studie	keine Therapie	Prophylaxe	positiv	Nur 25/26 Patienten auswertbar, sequentielle Chemo- und Strahlentherapie	neue Studie nötig	IIB
McGinnis, et al. J Clin Oncol 1997;15:1239-43.	randomisiert placebokontrolliert	Auftreten Ösophagitis	Sucralfat	doppelblind, randomisierte Phase-III	Placebo	Prophylaxe	negativ	Toxizität von Sucralfat hoch, 20 Pat. brechen Therapie ab, 97 Pat. in der Studie	sollte nicht gegeben werden	IB
Sur, et al. Acta Oncol 1994;33:61-3.	randomisiert	Therapie einer Ösophagitis	Sucralfat	prospektive rand. Phase-III-Studie	Antazidum mit Natriumalginat	Therapie	positiv	Keine Placebogruppe; 80 Patienten in der Studie, im Stellenwert ungesicherte Brachytherapie als Dosisboost	könnte gegeben werden	IIB
Meredith, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997;37:275-9.	randomisiert, placebokontrolliert, doppelblind	Therapie einer akuten Ösophagitis	Sucralfat mit der Kombination	doppelblind, randomisierte Phase-III	Antazidum, Diphenhydramin, Lidocain	Therapie	(positiv)	nur Trend, aber gute Verträglichkeit, 106 Pat von 111 auswertbar	könnte gegeben werden	IB

	d									
Soffer, et al. Dig Dis Sci 1994;39:655-60.	randomisiert, placebokontrolliert	Auftreten Ösophagitis	Naproxen 2 x 375 mg/Tag	doppelblind, randomisierte Phase-III	Placebo	Prophylaxe	negativ	sehr kleine Studie mit 26 Patienten	sollte nicht gegeben werden	IIA
Nicolopoulos, et al. Radiother Oncol 1985;3:23-5.	randomisiert	Auftreten Ösophagitis	Indomethacin	prospektiv randomisiert	keine Therapie	Prophylaxe	positiv	kleine Studie mit 28 Pat., schwache Statistik	neue Studie nötig	III
Topkan, et al. BMC Cancer 2012;12:502-.	retrospektiv	Einfluss auf Tumor und Überleben	Oral Glutamin	retrospektive Auswertung auf anderen Endpunkt hin	keine Therapie	Prophylaxe	positiv	weniger Gewichtsverlust und Pausen	neue Studie nötig, Qualität niedrig	III
Lu, et al. J Tradit Chin Med 2012;32:137-42.	Metaanalyse		chinesische medicine		verschiedenste Kombinationen	Prophylaxe, Therapie	besserer Effekt für chinesische Medizin	zitierte Originalartikel in Chinesisch	kann individuell angeboten werden	II
Zhang, et al. Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi 2010;30:1272-4.	Phase-II-Studie in 2 Gruppen	Prävention Ösophagitis > I°	shaogen decoction (chinesische Mischung)	genaue Struktur unklar	bei Ösophagitis Therapie mit Cefuroxim/Dexamethason	Prophylaxe, Therapie	positiv	nur Abstrakt verfügbar	keine Gabe	III
Algara, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;69:342-9.	prospektive Phase II	Prävention Ösophagitis > I	Glutamin	prospektive Phase II	keine	Prophylaxe	positiv	75 Pat., simultane und sequentielle Radiochemotherapie	lohnt, weiter zu verfolgen, nicht Standard	IIB

Koukourakis, et al. Clin Cancer Res 1999;5:3970-6.	Phase-I/II	Besserung einer °III Ösophagiti	recombinant human granulocyte macrophage colony-stimulating factor Sucralfate	Prospektive Phase-II-Studie	keine Therapie	Therapie einer Ösophagitis G3	positiv	kleine Studie, 36 Patienten, hypofraktionierte Strahlentherapie, Gabe erst bei CTC°III Ösophagitis	lohnt , weiter zu verfolgen, nicht Standard	IIB
Belka. Strahlenther Onkol 1998;174:333-4.	randomisiert, placebokontrolliert	Auftreten einer Ösophagiti	Rh-GM-CSF	prospektiv randomisiert Phase-III	Placebo	Therapie, Prophylaxe	kein Nutzen, viel Nebenwirkungen	Nebenwirkungen hoch	keine Gabe	IB
Koc, et al. Hepatogastroenterology 2003;50:1297-300.	Phase-II	Besserung einer °III Ösophagiti	recombinant human granulocyte macrophage colony stimulating factor	Propsektive Phase-II-Studie		Therapie einer Ösophagitis G3	Besserung der Ösophagitis in mehr als 70 % der Patienten	kleine Studie, 26 Patienten aus 97 für Therapie ausgewählt	lohnt , weiter zu verfolgen, nicht Standard	IIB
Koukourakis, et al. J Clin Oncol 2000;18:2226-33.	randomisierte Phase-II	Auftreten einer Mukositis Ösophageal, pharyngeal, rektal; ferner: Machbarkeit, Verträglichkeit	Amifostine s.c.	prospektiv randomisiert Phase-II	keine	Prophylaxe	positiv	Nebenwirkungen besser als i.v.	kleine Studie, aber sauber	IB

**Übersicht über die Empfehlungen zu einzelnen Substanzen**

<b>Substanz</b>	<b>Literatur</b>	<b>Ergebnis</b>	<b>Empfehlung</b>
Wachstumsfaktoren (GCSF, GmCSF)	Phase-I-III-Studien	widersprüchlich	Keine Gabe, wegen Kosten und Nebenwirkungen bei fehlendem Wirkungsnachweis
Amifostin	Phase-III-Studien	widersprüchlich	keine Gabe, da hohe Kosten, umständlicher Einsatz und vor allem deutliche Nebenwirkungen
Glutamin	Phase-II-Studie	positiv	Keine Empfehlung ausserhalb von Studien, aber diese sinnvoll durchzuführen
Sucralfat	Phase-III-Studien	widersprüchlich	keine Gabe, da unterschiedliche Aussagen zur Verträglichkeit
Diät (Alkoholfrei, säurearm)	Expertenmeinung		Alkoholabstinenz
Protonenpumpenhemmer	Expertenmeinung		individueller Versuch, da gute Verträglichkeit und zumindest Refluxsymptomatik günstig beeinflusst wird
Naproxen	Phase-III-Studie	negativ	keine Gabe
Indomethacin	Phase-III-Studie	positiv	Da nur sehr kleine Studie und Verträglichkeit des Medikamentes vor allem bei älteren Menschen kritisch kein Einsatz ausserhalb von Studien
topische Schmerzmittel (Lidocain, Xylocain)	Expertenmeinung		individueller Versuch
Antacida	Expertenmeinung		individueller Versuch
Analgesie	Expertenmeinung		individueller Versuch
Antimykotika (Amphotericin B)	Phase-II-Studie	positiv	Empfohlen als Prophylaxe mit aber geeringer Evidenz, bei jedoch guter Verträglichkeit und geringen Kosten

1. Wurstbauer K, Merz F and Sedlmayer F. Amphotericin B lozengers: prophylaxis for esophagitis in thoracic radiotherapy: a prospective study. *Strahlenther Onkol* 2009;185:512-6.
2. Han H-S, Han J-Y, Yu SY, et al. Randomized phase 2 study of subcutaneous amifostine versus epoetin-alpha given 3 times weekly during concurrent chemotherapy and hyperfractionated radiotherapy for limited-disease small cell lung cancer. *Cancer* 2008;113:1623-31.
3. Sasse AD, Clark LG, Sasse EC and Clark OA. Amifostine reduces side effects and improves complete response rate during radiotherapy: results of a meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:784-91.
4. Wynn RB and Mehta V. Reduction of treatment breaks and radiation-induced esophagitis and pneumonitis using amifostine in unresectable non-small cell lung cancer patients receiving definitive concurrent chemotherapy and radiation therapy: a prospective community-based clinical trial. *Semin Oncol* 2005;32:S99-104.
5. Movsas B, Scott C, Langer C, et al. Randomized trial of amifostine in locally advanced non-small-cell lung cancer patients receiving chemotherapy and hyperfractionated radiation: radiation therapy oncology group trial 98-01. *J Clin Oncol* 2005;23:2145-54.
6. Mehta V. Open label multicenter trial of subcutaneous amifostine (Ethyol) in the prevention of radiation induced esophagitis and pneumonitis in patients with measurable, unresectable non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 2004;31:42-6.
7. Antonadou D, Throuvalas N, Petridis A, Bolanos N, Sagriotis A and Synodinou M. Effect of amifostine on toxicities associated with radiochemotherapy in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:402-8.
8. Leong SS, Tan EH, Fong KW, et al. Randomized double-blind trial of combined modality treatment with or without amifostine in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:1767-74.
9. Senzer N. A phase III randomized evaluation of amifostine in stage IIIA/IIIB non-small cell lung cancer patients receiving concurrent carboplatin, paclitaxel, and radiation therapy followed by gemcitabine and cisplatin intensification: preliminary findings. *Semin Oncol* 2002;29:38-41.
10. Arquette M, Wasserman T, Govindan R, et al. Phase II evaluation of amifostine as an esophageal mucosal protectant in the treatment of limited-stage small cell lung cancer with chemotherapy and twice-daily radiation. *Semin Radiat Oncol* 2002;12:59-61.
11. Komaki R, Lee JS, Kaplan B, et al. Randomized phase III study of chemoradiation with or without amifostine for patients with favorable performance status inoperable stage II-III non-small cell lung cancer: preliminary results. *Semin Radiat Oncol* 2002;12:46-9.
12. Komaki R, Lee JS, Milas L, et al. Effects of amifostine on acute toxicity from concurrent chemotherapy and radiotherapy for inoperable non-small-cell lung cancer: report of a randomized comparative trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:1369-77.
13. Antonadou D, Coliarakis N, Synodinou M, et al. Randomized phase III trial of radiation treatment +/- amifostine in patients with advanced-stage lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:915-22.
14. Antonadou D. Radiotherapy or chemotherapy followed by radiotherapy with or without amifostine in locally advanced lung cancer. *Semin Radiat Oncol* 2002;12:50-8.
15. Epperly MW, Kagan VE, Sikora CA, et al. Manganese superoxide dismutase-plasmid/liposome (MnSOD-PL) administration protects mice from esophagitis associated with fractionated radiation. *Int J Cancer* 2001;96:221-31.
16. Tannehill SP, Mehta MP, Larson M, et al. Effect of amifostine on toxicities associated with sequential chemotherapy and radiation therapy for unresectable non-small-cell lung cancer: results of a phase II trial. *J Clin Oncol* 1997;15:2850-7.
17. McGinnis WL, Loprinzi CL, Buskirk SJ, et al. Placebo-controlled trial of sucralfate for inhibiting radiation-induced esophagitis. *J Clin Oncol* 1997;15:1239-43.
18. Sur RK, Kochhar R and Singh DP. Oral sucralfate in acute radiation oesophagitis. *Acta Oncol* 1994;33:61-3.
19. Meredith R, Salter M, Kim R, et al. Sucralfate for radiation mucositis: results of a double-blind randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:275-9.
20. Soffer EE, Mitros F, Doornbos JF, Friedland J, Launspach J and Summers RW. Morphology and pathology of radiation-induced esophagitis. Double-blind study of naproxen vs placebo for prevention of radiation injury. *Dig Dis Sci* 1994;39:655-60.
21. Nicolopoulos N, Mantidis A, Stathopoulos E, et al. Prophylactic administration of indomethacin for irradiation esophagitis. *Radiat Oncol* 1985;3:23-5.

22. Topkan E, Parlak C, Topuk S and Pehlivan B. Influence of oral glutamine supplementation on survival outcomes of patients treated with concurrent chemoradiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer. *BMC Cancer* 2012;12:502-.
23. Lu J-Z, Zhang L, Cao X-t, Yang M-h, Zhao H and Liu Y. Meta-analysis of Chinese medicines for prevention and treatment of radiation esophagitis. *J Tradit Chin Med* 2012;32:137-42.
24. Kim H, Bernard ME, Epperly MW, et al. Amelioration of radiation esophagitis by orally administered p53/Mdm2/Mdm4 inhibitor (BEB55) or GS-nitroxide. *In vivo (Athens, Greece)* 2011;25:841-8.
25. Zhang J, Zhang L and Wang J. [Clinical observation on effect of shaogen decoction for the prevention and treatment of acute radiation esophagitis]. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi* 2010;30:1272-4.
26. Epperly MW, Goff JP, Li S, et al. Intraesophageal administration of GS-nitroxide (JP4-039) protects against ionizing irradiation-induced esophagitis. *In vivo (Athens, Greece)* 2010;24:811-9.
27. Algara M, Rodriguez N, Vinals P, et al. Prevention of radiochemotherapy-induced esophagitis with glutamine: results of a pilot study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:342-9.
28. Werner-Wasik M. Treatment-related esophagitis. *Semin Oncol* 2005;32:S60-6.
29. Bradley J and Movsas B. Radiation esophagitis: Predictive factors and preventive strategies. *Semin Radiat Oncol* 2004;14:280-6.
30. Greenberger JS, Epperly MW, Gretton J, et al. Radioprotective gene therapy. *Current gene therapy* 2003;3:183-95.
31. Sasso FS, Sasso G, Marsiglia HR, et al. Pharmacological and dietary prophylaxis and treatment of acute actinic esophagitis during mediastinal radiotherapy. *Dig Dis Sci* 2001;46:746-9.
32. Stickle RL, Epperly MW, Klein E, Bray JA and Greenberger JS. Prevention of irradiation-induced esophagitis by plasmid/liposome delivery of the human manganese superoxide dismutase transgene. *Radiat Oncol Investig* 1999;7:204-17.
33. Zimmermann FB, Geinitz H and Feldmann HJ. Therapy and prophylaxis of acute and late radiation-induced sequelae of the esophagus. *Strahlenther Onkol* 1998;174 Suppl 3:78-81.
34. Weakland T and Wagner H, Jr. Management of Toxicities of Combined Modality Therapy for Intrathoracic Malignancies. *Cancer Control* 1996;3:329-35.
35. Tochner Z, Barnes M, Mitchell JB, Orr K, Glatstein E and Russo A. Protection by indomethacin against acute radiation esophagitis. *Digestion* 1990;47:81-7.
36. Ambrus JL, Ambrus CM, Lillie DB, Johnson RJ, Gastpar H and Kishel S. Effect of sodium meclofenamate on radiation-induced esophagitis and cystitis. *J Med* 1984;15:81-92.
37. Northway MG, Eastwood GL, Libshitz HI, Feldman MS, Mamel JJ and Szwarc 1a. Antiinflammatory agents protect opossum esophagus during radiotherapy. *Dig Dis Sci* 1982;27:923-8.
38. Challand T, Thureau S, Dubray B and Giraud P. [Esophageal toxicity of radiation therapy: clinical risk factors and management]. *Cancer Radiother* 2012;16:364-71.
39. Rodriguez ML, Martin MM, Padellano LC, Palomo AM and Puebla YI. Gastrointestinal toxicity associated to radiation therapy. *Clin Transl Oncol* 2010;12:554-61.
40. Berkey FJ. Managing the adverse effects of radiation therapy. *Am Fam Physician* 2010;82:381-8.
41. Hensley ML, Hagerty KL, Kewalramani T, et al. American Society of Clinical Oncology 2008 clinical practice guideline update: use of chemotherapy and radiation therapy protectants. *J Clin Oncol* 2009;27:127-45.
42. Chapet O. [Acute and late toxicities in thoracic irradiation]. *Cancer Radiother* 2007;11:92-100.
43. Koc M, Onuk MD, Koruk M and Memik F. Therapeutic effect of oral recombinant human granulocyte macrophage-colony stimulating factor in radiotherapy-induced esophagitis. *Hepatogastroenterology* 2003;50:1297-300.
44. Koukourakis MI, Flordellis CS, Giatromanolaki A, et al. Oral administration of recombinant human granulocyte macrophage colony-stimulating factor in the management of radiotherapy-induced esophagitis. *Clin Cancer Res* 1999;5:3970-6.
45. Belka C. [Oral sucralfate administration for therapy and prevention of radiation-induced esophagitis: results of a placebo-controlled double-blind study]. *Strahlenther Onkol* 1998;174:333-4.
46. Koc M and Onuk MD. No correlation between endoscopic and symptomatic scoring systems after the treatment of radiation esophagitis. *Radiother Oncol* 2002;62:243-4.
47. Koukourakis MI, Kyrias G, Kakolyris S, et al. Subcutaneous administration of amifostine during fractionated radiotherapy: a randomized phase II study. *J Clin Oncol* 2000;18:2226-33.

## 7. Gastritis

Frank Zimmermann, Alexandros Papachristofilou

In pubmed wurden die Stichwörter „radiation gastritis“, „radiation-induced gastritis“, „gastritis and radiation“, „gastritis and irradiation“, „gastritis and radiation therapy“ zur primären Suche eingegeben. Die Suche wurde auf den Begriff „Mukositis“ erweitert, da in manchen Arbeiten nicht primär von einer Gastritis sondern von einer gastrointestinalen Mukositis die Rede war.

Es wurden sämtliche klinischen Studien, Übersichtsarbeiten, Leitlinien und Therapieempfehlungen eingeschlossen. So konnten 13 relevante Artikel identifiziert werden. In diesen einschliesslich aller darin erfasster Reviews, Metaanalysen und Therapieempfehlungen wurden sämtliche Querverweise auf Originalarbeiten zu Substanzen für die Prävention oder die Therapie einer radiogen-induzierten Gastritis hin kontrolliert. Dabei wurde der Zeitraum von Dezember 2012 – November 1960 erfasst. In der Literaturliste sind die Artikel gesondert gekennzeichnet, die nicht erhältlich waren. Dabei handelt es sich ausschliesslich um retrospektive bzw. unsystematische Untersuchungen, nicht um prospektive oder randomisierte klinische Studien. Ferner wurde die Zeitschrift „Supportive Care in Cancer“ in den Jahrgängen 2000–2011 durchgesehen.

Es wurden 22 Artikel als Volltexte auf ihre Eignung und Relevanz für die Erstellung der Therapieempfehlungen hin gelesen. Für die Empfehlung und Evidenztabelle wurden 18 Publikationen mit retrospektiven Evaluationen ausgewählt, die die radiogen induzierte Gastritis mindestens als sekundären Endpunkt prädefinierten.

## 8. Hepatitis

Frank Zimmermann, Alexandros Papachristofilou

In pubmed wurden die Stichwörter „radiation hepatitis“, „radiation-induced hepatitis“, „hepatitis and radiation“, „hepatitis and irradiation“, „hepatitis and radiation therapy“ zur primären Suche eingegeben.

Es wurden sämtliche klinischen Studien, Übersichtsarbeiten, Leitlinien und Therapieempfehlungen eingeschlossen. In sämtlichen Artikeln, in denen die Genese

oder Therapie der radiogenen Hepatitis aufgegriffen wurde, wurde nach Hinweisen auf darin erfasste Reviews, Metaanalysen und Therapieempfehlungen in Originalarbeiten zu Substanzen für die Prävention oder die Therapie einer radiogen-induzierten Hepatitis gesucht. Dabei wurde der Zeitraum von Dezember 2012 – November 1960 erfasst.

Es handelt sich bei nahezu allen Artikeln um ausschliesslich retrospektive bzw. unsystematische Untersuchungen. Nur zu einer Substanz liegt eine prospektive randomisierte klinische Studie vor. Ferner wurde die Zeitschrift „Supportive Care in Cancer“ in den Jahrgängen 2000–2011 durchgesehen.

Es wurden 27 Artikel als Volltexte auf ihre Eignung und Relevanz für die Erstellung der Therapieempfehlungen hin gelesen. Für die Empfehlung und Evidenztabelle wurden diese Publikationen mit retrospektiven Evaluationen bzw. Einzelfallberichten ausgewählt, die die radiogen induzierte Hepatitis mindestens als sekundären Endpunkt prädefinierten.

## 9. Pankreatitis

Frank Zimmermann, Alexandros Papachristofilou

In pubmed wurden die Stichwörter „radiation pancreatitis“, „radiation-induced pancreatitis“, „pancreatitis and radiation“, „pancreatitis and irradiation“, „pancreatitis and radiation therapy“ zur primären Suche eingegeben.

Es wurden sämtliche klinischen Studien, Übersichtsarbeiten, Leitlinien und Therapieempfehlungen eingeschlossen. So konnten keine für therapeutische Empfehlungen relevanten Artikel identifiziert werden. In sämtlichen Artikeln, in denen die Genese oder Therapie der radiogenen Pankreatitis aufgegriffen wurde, wurde nach Hinweisen auf darin erfasste Reviews, Metaanalysen und Therapieempfehlungen in Originalarbeiten zu Substanzen für die Prävention oder die Therapie einer radiogen-induzierten Pankreatitis gesucht. Dabei wurde der Zeitraum von Dezember 2012 – November 1960 erfasst. Es handelt sich bei allen Artikeln um ausschliesslich retrospektive bzw. unsystematische Untersuchungen, nicht um prospektive oder randomisierte klinische Studien. Ferner wurde die Zeitschrift „Supportive Care in Cancer“ in den Jahrgängen 2000–2011 durchgesehen.

Es wurden 10 Artikel als Volltexte auf ihre Eignung und Relevanz für die Erstellung der Therapieempfehlungen hin gelesen. Für die Empfehlung und Evidenztabelle wurden diese Publikationen mit retrospektiven Evaluationen bzw. Einzelfallberichten



ausgewählt, die die radiogen induzierte Pankreatitis mindestens als sekundären Endpunkt prädefinierten.

# 10. Uterus

Inge Fraunholz

In pubmed wurde nach den Stichwörtern „uterus, uterine“ und “radiotherapy–induced, radiation –induced, radiation ” in allen möglichen Kombinationen nach clinical trials,(systematic) reviews, practice guidelines, meta–analysis, guidelines, in deutscher und englischer Sprache 1995 – 2012 gesucht sowie die Zeitschrift „Supportive Care in Cancer“ 2000 –2012 durchgesehen. Die Literaturlisten von reviews sowie der ausgewerteten Literatur wurden in Hinblick auf Originalarbeiten zu Prävention und Therapie der radiogenen Uterusschäden gesichtet. 289 Publikationen wurden gefunden, 37 Abstracts gesichtet, 18 Volltexte gelesen und 1 Publikation wurde ausgewertet.

## Evidenztabelle

Autor, Journal, Jahr	Studientyp Prophylaxe/Therapie	Fragestellung	Untersuchte Substanz / Intervention	Design	Population	Kontrollgruppe	Endpunkte	Ergebnis	Kommentar / Fazit	LoE
Letur–Konirsch, et al. Fertil Steril 2002;77:1219–26.	retrospektive Phase II Studie	Kann Therapie RT–Spätfolgen am Uterus verbessern?	Pentoxifyllin + Tocopherol oral	Pentoxifyllin 400mg + Tocopherol 500 UI, jeweils 2x tgl., über mind. 12 Monate	6 irradiated Pat.	nein	Endometrial thickness, uterine volume, uterine artery blood flow (assessed by ultrasound, pre– and post–treatment)	all Pat. significantly improved in all endpoints	Interessanter Ansatz; warum nicht weiter verfolgt?	IV

1. Letur-Konirsch H, Guis F and Delanian S. Uterine restoration by radiation sequelae regression with combined pentoxifylline-tocopherol: a phase II study. *Fertil Steril* 2002;77:1219–26.

# 11. Vagina

Inge Fraunholz

In pubmed wurde nach den Stichwörtern „vagina, vaginal“ und “radiotherapy-induced, radiation-induced, radiation ” in allen möglichen Kombinationen nach clinical trials,(systematic) reviews, practice guidelines, meta-analysis, guidelines, in deutscher und englischer Sprache bis 2012 gesucht sowie die Zeitschrift „Supportive Care in Cancer“ 2000 –2012 durchgesehen. Die Literaturlisten von reviews sowie der ausgewerteten Literatur wurden auf Originalarbeiten zu Prävention und Therapie der vaginalen Nebenwirkungen gesichtet. 413 Publikationen wurden gefunden, 58 Abstracts gesichtet, 25 Volltexte gelesen und 17 Publikationen ausgewertet.

## Evidenztabelle

Studie Autor , Jahr	Studientyp Prophylaxe/T herapie	Fragestellung	Unter- suchte Substanz / Inter- vention	Design	Population	Kontrollgr uppe	Endpunkte	Ergebnis	Kommentar / Fazit	LoE

11Vagina

Leitlinienreport zur S2e Leitlinie 052/014: Supportive Maßnahmen in der Radioonkologie aktueller Stand: 02/2015

Pitkin, et al. Am J Obstet Gynecol 1965;92:175-82.	prospektiv kontrolliert  Therapie (akut+) spät	to investigate the changes... and how they might be altered by estrogen	topical estrogen	Basiscreme mit Dienestrol <b>vs</b> Basiscreme alleine  3x wöchentl. 1 Applikator über 3 Monate	38 Pat. (31 vs 7) < 50 Jahre mit G.-verkehr mind. 1x /Monat Z.n. komb. RT bei Cervix-Ca vor 1Tag-3 Jahre	baseline u. posttreatment (3 Monate): - vag. Abstrich und Biopsie - klin. Befund an Zervix/prox Vagina - Symptome (vag. Blutung, Ausfluss, Dyspareunie)	Vorteil (?) für Östrogen-Gruppe: - Histo-Grad 3,33 vs 1,57 in Kontrollgruppe - Besserung von Ausfluss und Blutung bei 13/16 Pat., - Besserung von Dyspareunie bei 10/12 Pat.	Gruppen-Zuteilung unklar  keine Daten zu Beschwerden in Kontrollgruppe  kein validierter Fragebogen/ Score  Dauer des Effekts	IIIb
Pitkin, et al. Radiology 1971;99:417-21.	prospektiv, placebokontrolliert, doppelblind  Prophylaxe	to study the prophylaxis of postirradiation vaginitis with topical estrogen	topical estrogen	Basiscreme mit Dienestrol <b>vs</b> Basiscreme alleine  3x wöchentl. 1 Applikator über 6-9 Monate, beginnend 1 Tag nach RT-Ende	93 Pat. (44 vs 49) mit Cervix-Ca, Z.n. def. RT	Baseline (letzte RT) u. posttreatment: - Symptome (vag. Blutung, Dyspareunie) - Befunde: vag. Epithel u. - durchmesser	Östrogen-Gruppe überlegen: - sig. weniger Dyspareunie, Vaginalverkürzungen u. Epithelveränderungen - kein Unterschied für Blutung	Methoden d. Randomisierung unklar  kein validierter Fragebogen/ Score  Dauer d Effekts?	IIIb
Hintz, et al. Gynecol Oncol 1981;12:75-82.	prospektiv  Therapie spät	to examine the absorptive capacity of irradiated vaginal mucosa for estrogenic cream	topical estrogen	„Premarin“ Vaginalcreme (enth. conjug. Östrogen)  1x tgl. über 2 Wochen	6 postmenop Pat. mit Cervix-Ca, Z.n. RT vor mind. 1 Jahr  3 postmenop Pat., Z.n. “non-pelvic” RT	baseline u. posttreatment (1 Woche): - vag. Trockenheit (subj.) - FSH, LH, Östradiol im Blut	Benefit von Östrogen gleich: - subj. Besserung bei 4/6 und 2/3 Pat. - (sig. LH-Abfall u. Östradiol-Anstieg, (FSH unverändert )	- sehr geringe Fallzahl - keine weiteren subj Beschwerden/ keine objektiven lokalen Befunde /sexual function /QoL wurden untersucht	IV

## 11Vagina

## Leitlinienreport zur S2e Leitlinie 052/014: Supportive Maßnahmen in der Radioonkologie aktueller Stand: 02/2015

Bentivoglio, et al. Clin Exp Obstet Gynecol 1981;8:103-10.	prospektiv, kontrolliert, doppelblind, Placebo Therapie akute Vaginitis	to evaluate topical anti-inflammatory activity... when used as...	Benzydamin in douche	Benzydamin Spülung (kommerziell) <b>vs</b> Benzydamin Spülung (ohne Konservierungsstoffe) <b>vs</b> Placebo Spülung jeweils 2x tgl. über 15 d	30 Pat. (je 10) mit gyn TU, Z.n. Brachy ± perk RT, mit akuter Vaginitis	- baseline u. posttreatment: Symptome (Juckreiz, Spannungsgefühl, Brennen, Trockenheit, Ödem) 3-Stufen score - klinische Beurteilung (5-Stufen score)	2 Benzydamin-Zubereitungen - waren gleich gut; - waren Placebo sig. überlegen - excellent or good overall improvement: - 12/20 vs 4/10	Methoden d. Randomisierung unklar kein validierter Fragebogen/Score	IIb
Volterrani, et al. Int J Tissue React 1987;9:169-71.	prospektiv, kontrolliert, doppelblind, Placebo Therapie akute Vaginitis	to study the properties of benzydamine in the treatment of	Benzydamin in douche	Benzydamin Spülung <b>vs</b> Placebo Spülung jeweils 2x tgl. über 14 Tage	32 Pat. (je 16) mit Cervix-Ca, Z.n. Brachy ± perk RT, mit akuter Vaginitis	baseline u. posttreatment: - subjektive Beschwerden (mean score) - objektive Befunde (Kolposkopie, 3 Untersucher, mean score)	Benzydamin-Gruppe überlegen: - sig. Abfall d. Gesamt-scores um 26% - vs Anstieg um 72%	Methoden d. Randomisierung unklar kein validierter Fragebogen/Score	IIb
Dale, et al. Cancer Chemotherapy Pharmacol 2001;47 Suppl:S29-34.	prospektiv, kontrolliert Phase III Prophylaxe	can enzyme combination prevent or reduce acute side effects of RT?	hydrolytic enzymes (containing trypsin, chymotrypsin and papain)	Wobe-mugos E <b>vs</b> keine Prophylaxe 4x 3Tbl /Tag 1.RT-Tag - 9 Wochen post-RT	120 (60 vs 60) Pat. mit Cervix-Ca unter definitiver kombinierter RT	akute NW gemäß RTOG/EORTC-Grading 1x /Woche sowie 6 Wochen u. 3 Monate post RT	sig. Vorteil für Enzyme bei mean score ab Woche 5 (bei maximum extent kein sig. Unterschied)	randomisation by a computer generated randomisation list kein Placebo nicht verblindet	IIb

11Vagina

Leitlinienreport zur S2e Leitlinie 052/014: Supportive Maßnahmen in der Radioonkologie aktueller Stand: 02/2015

Galuppi, et al. Int J Gynecol Cancer 2011;21:1708-11.	prospektiv, kontrolliert Prophylaxe akute Vaginitis	can tocopherol avoid acute vaginal complications ?	Topical alpha-tocopherol	Intravag. Tocopherol <b>vs</b> keine Prophylaxe  1.RT-60 Tage nach RT	62 (33 vs 29) Pat. mit gyn TU, Z.n. OP, unter adjuv. RT (perkutan + Brachy)	acute mucosal toxicity (score 0-5) Vaginal secretions Pain (visual analog scale) Histol. Analysis by biopsy	sig. Vorteil für tocopherol bei vaginal toxicity score u. Histo (inflammation u. score)	- Methoden d. Randomisierung unklar - kein Placebo - nicht verblindet - kein validierter Fragebogen/ Score	IIb	
Sobotkowski, et al. Eur J Gynaecol Oncol 2006;27:356-8.	prospektiv kontrolliert Prophylaxe Stenose	Can local mitomycin application avoid permanent solid and rigid vaginal vault adhesions?	local mitomycin application  (+ Dilatation durch Speculum)	Mitomycin application <b>vs</b> keine Prophylaxe  Einlage einer mit Mito/ Wasser Lösung getränkten Gaze über ca. 4 Minuten, 2 u. 4 Wochen nach RT	31 (16 vs 15) Pat. mit Cervix-Ca, Z.n. definitiver kombinierter RT	vaginal length presence of local acute RT sequelae	Vag. Verkürzung in beiden Gruppen gleich (komplette Stenose seltener unter Mito)	- Methoden d. Randomisierung unklar  - weniger komplette Stenosen wegen Speculum-Untersuchungen im Rahmen der Intervention?	IIIb	
Poma. Int J Gynaecol Obstet 1980;18:90-2.	retrospective series Therapie Stenose	to review experience with non-operative management of vaginal occlusion	vaginale digitale Dilatation + topisches Östrogen	digitaler Druck und „Premarin“ Vaginalcreme auf den Introitus  2x tgl. über 6-8 Wochen	5 Pat. (Cervix-Ca) mit kompletter Vaginalokklusion Z.n. RT vor mind. 3 Jahren	keine	baseline u. posttreatment:  vaginal dimensions	Dtl. Verbesserung bei allen Pat.: - vag. Abmessung mind 10x3 cm - functional capacity bestand für mind. 1 Jahr G.-verkehr von allen wieder aufgenommen in 6. Woche	- sehr geringe Fallzahl - kein längeres follow-up/Dauer des Effekts? - subj. Beschwerden nicht erfasst - gleicher Effekt auch ohne Östrogen?	IV

## 11Vagina

## Leitlinienreport zur S2e Leitlinie 052/014: Supportive Maßnahmen in der Radioonkologie aktueller Stand: 02/2015

Decruze, et al. Clin Oncol (R Coll Radiol) 1999;11:46-8.	restrospektiv mit historischer Kontrollgruppe Prophylaxe Stenose	to compare incidence of vaginal stenosis in both groups	vaginal stent	Anwendung eines indiv. Vaginalstents (tgl., über 1 Jahr) vs Wiederaufnahme von regelmäßigem G.-verkehr nach RT-Abschluss  Bei Pat. mit gyn TU, Z.n. Brachy ± perk RT	35 Pat. (behandelt 1991-94: Wiederaufnahme von G.-verkehr war empfohlen worden)	35 Pat. (behandelt nach 1994: Stent-Anwendung war empfohlen worden)	baseline (=Brachy) u. post-intervention (1 Jahr): vaginal dimensions	sig. Vorteil für den Stent: - Verkleinerung bei 4/35 vs 20/35	- keine randomisierte Kontrollgruppe - nicht verblindet  - subj. Beschwerden sexual function /nicht erhoben	IIIb
Bahng, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;82:667-73.	retrospektiv Prophylaxe Stenose	to determine the clinical predictors for vaginal toxicity	(dilator use)		100 Pat. mit Endometriumm-Ca, Z.n. postop Brachy vor 4 Mon.-14 Jahren	keine	symptoms and vag. changes in charts; interview by phone (sexual dysfunction, dilator use)	risk of stenosis is sig. associated with dilator use < 2-3x/week (and age <50J and brachy- "active length" > 5cm )	- retrospective Evaluation nach Aktenlage - wohl nicht alle Pat. wurden angerufen - andere Fragestellung	IIIb
Gondi, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;84:973-82.	retrospektiv Prophylaxe Stenose	to compare rates of severe late toxicities after CRT or RT	(dilator use)		480 Pat. (179 Pat. mit CRT vs 195 Pat. mit RT)		severe late toxicity according to CTCAE, version 4.0	higher vag. toxicity sig. associated with dilator use < 2-3x/week (and age) (vag. Tox. Grad 3 sig. erhöht bei RCT vs RT)	- retrospective Evaluation nach Aktenlage, - andere Fragestellung	IIIb
Williams, et al. Am J Obstet	prospektiv Therapie	to examine the therapeutic	HBO (hyperbare Sauerstoff	44 (18-143) Sitzungen, 1-2x tgl.	14 Pat. mit vag. Radionekros	keine	grade of restitution of radionecrosis	Dtl. Besserung/ Abheilung innerh. von 8 Wochen nach	- selection and publication bias	IV



Gynecol 1992;167: 412-5.	Nekrose	effects of HBO on radiation induced necrosis	therapie)		e (incl. Fistel:2; mit schwerer Bauchwand- u. Sakrum- Nekrose: 1) Z.n. erfolgloser kons. Therapie über mind. 3 Mon.			Therapie bei allen außer 1 Pat. mit ausgedehnten Nekrosen (Progress)	- Dauer des Ansprechens/N achbeobachtun gszeit	
Feldmeier, et al. Undersea Hyperb Med 1996;23:2 05-13.	retrospektiv  Therapie Nekrose	to report the experience in treating delayed RT- injuries of abdomen or pelvis	HBO	46 Sitzungen 6x /Woche	5 Pat. (unter 12) mit vag. Nekrose Z.n. RT vor mind. 3 Monaten Z.n. erfolgloser kons. Therapie	keine	Baseline u. posttreatment:  ulcer dimensions / degree of resolution of necrotic area	In 100% resolution of necrotic area	- selection and publication bias  - Dauer des Ansprechens/N achbeobachtun gszeit	IV
Safra, et al. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2008;20:2 84-7.	retrospektiv  Therapie Nekrose	to present results of HBO in Pat. with pelvic TU suffering RT- induced late side effects	HBO	27 (16-40) Sitzungen	unter 13 Pat. 5 Pat. (3 mit vag. ulcer, 2 mit vag. Fistel) Z.n. RT vor 32 (4-60) Mon. Z.n. erfolglose kons. Therapie	keine	Baseline u. posttreatment:  Nebenwirkungen gemäß CTC Vers 2.0	komplette Abheilung (Grade 0) in 3 Pat., dtl. Besserung (Grade 1) in 2 Pat.	- selection and publication bias  - Dauer des Ansprechens/N achbeobachtun gszeit	IV
Berek, et	retrospektiv	to review	Operation	vaginal	12 Pat. mit	keine	posttreatment:	vaginal function:	- selection and	IV

11Vagina

Leitlinienreport zur S2e Leitlinie 052/014: Supportive Maßnahmen in der Radioonkologie aktueller Stand: 02/2015

al. Obstet Gynecol 1983;61:743-8.	Therapie Stenose	experience in reconstructing the stenosed vagina		reconstruction with split thickness skin grafts	vaginaler Stenose Z.n. RT vor mind. 4 Jahren		subjective degree of sexual intercourse	- good in 11 pat. - satisfactory in 1 pat. - dauert mind. 1 Jahr	publication bias - Dauer des Ansprechens/Nachbeobachtungszeit	
Hyde, et al. Aust N Z J Obstet Gynaecol 1999;39:448-53.	retrospektiv Therapie Stenose	to review experience with this technique	Operation	vaginal reconstruction with split thickness skin grafts in 5/6 Pat. and amnion graft in 1/6 Pat.	6 Pat. mit vaginaler Stenose	keine	posttreatment: vaginal dimensions and ability to have satisfactory intercourse	- "good sexual function" in 4/6 Pat. - unsuccessful grafts + restenosis in 2/6 Pat.	- selection and publication bias - Dauer des Ansprechens/Nachbeobachtungszeit	IV

1. Pitkin RM and Bradbury JT. THE EFFECT OF TOPICAL ESTROGEN ON IRRADIATED VAGINAL EPITHELIUM. Am J Obstet Gynecol 1965;92:175-82.
2. Pitkin RM and VanVoorhis LW. Postirradiation vaginitis. An evaluation of prophylaxis with topical estrogen. Radiology 1971;99:417-21.
3. Hintz BL, Kagan AR, Gilbert HA, Rao AR, Chan P and Nussbaum H. Systemic absorption of conjugated estrogenic cream by the irradiated vagina. Gynecol Oncol 1981;12:75-82.
4. Bentivoglio G and Diani F. Use of topical benzydamine in gynecology. Clin Exp Obstet Gynecol 1981;8:103-10.
5. Volterrani F, Tana S and Trenti N. Topical benzydamine in the treatment of vaginal radiomucositis. Int J Tissue React 1987;9:169-71.
6. Dale PS, Tamhankar CP, George D and Daftary GV. Co-medication with hydrolytic enzymes in radiation therapy of uterine cervix: evidence of the reduction of acute side effects. Cancer Chemother Pharmacol 2001;47 Suppl:S29-34.
7. Galuppi A, Perrone AM, La Macchia M, et al. Local  $\alpha$ -tocopherol for acute and short-term vaginal toxicity prevention in patients treated with radiotherapy for gynecologic tumors. Int J Gynecol Cancer 2011;21:1708-11.
8. Sobotkowski J, Markowska J, Fijuth J and Pietraszek A. Preliminary results of mitomycin C local application as post-treatment prevention of vaginal radiation-induced morbidity in women with cervical cancer. Eur J Gynaecol Oncol 2006;27:356-8.
9. Poma PA. Postirradiation vaginal occlusion: nonoperative management. Int J Gynaecol Obstet 1980;18:90-2.

10. Decruze SB, Guthrie D and Magnani R. Prevention of vaginal stenosis in patients following vaginal brachytherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1999;11:46–8.
11. Bahng AY, Dagan A, Bruner DW and Lin LL. Determination of prognostic factors for vaginal mucosal toxicity associated with intravaginal high-dose rate brachytherapy in patients with endometrial cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:667–73.
12. Gondi V, Bentzen SM, Sklenar KL, et al. Severe late toxicities following concomitant chemoradiotherapy compared to radiotherapy alone in cervical cancer: an inter-era analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:973–82.
13. Williams JA, Clarke D, Dennis WA, Dennis EJ and Smith ST. The treatment of pelvic soft tissue radiation necrosis with hyperbaric oxygen. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:412–5.
14. Feldmeier JJ, Heimbach RD, Davolt DA, Court WS, Stegmann BJ and Sheffield PJ. Hyperbaric oxygen an adjunctive treatment for delayed radiation injuries of the abdomen and pelvis. *Undersea Hyperb Med* 1996;23:205–13.
15. Safra T, Gutman G, Fishlev G, et al. Improved quality of life with hyperbaric oxygen therapy in patients with persistent pelvic radiation-induced toxicity. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2008;20:284–7.
16. Berek JS, Hacker NF, Lagasse LD and Smith ML. Delayed vaginal reconstruction in the fibrotic pelvis following radiation or previous reconstruction. *Obstet Gynecol* 1983;61:743–8.
17. Hyde SE and Hacker NF. Vaginal reconstruction in the fibrotic pelvis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1999;39:448–53.

## 12. Haut

Ulrike Höller, Carmen Loquai, Selma Ugurel-Becker

In Pubmed wurde nach den Stichwörtern „ dermatitis, radiodermatitis, erythema, acute skin reaction, fibrosis, ulcus“ und “radiotherapy-induced, radiation -induced, radiation” und „therapy, prevention“ in allen möglichen Kombinationen nach clinical trials, (systematic) reviews, (practice) guidelines, meta-analysis, guidelines, in deutscher und englischer Sprache 1995 – 2012 gesucht sowie die Zeitschrift „Supportive Care in Cancer“ 2000 –2012 durchgesehen sowie die Literaturlisten von reviews und der ausgewerteten Literatur. Gewählt wurden Publikationen, die die Kriterien einer kontrollierten Studie erfüllten.

1095 Publikationen wurden gefunden, 130 Volltexte gelesen und 54 Publikationen wurden von einer Radioonkologin und zwei Dermatologinnen ausgewertet.

### Evidenztabelle Prophylaxe

Autor, Journal, Jahr	Studientyp Prophylaxe/ Therapie	Fragestellung	Untersuchte Substanz / Intervention	Design	Population	Kontroll gruppe	Endpunkte	Ergebnis	Kommentar / Fazit	LoE
Roy, et al. Radiother Oncol 2001;58:333–9.	Phase II randomisiert	to evaluate the impact of washing the breast skin with water and soap during RT on the intensity of acute skin toxicity	Waschen der Haut	Waschen der Haut versus Waschverbot	100 Mamma-Ca	randomisiert, einfach blind (Untersucher)	– maximales Erythem während bis 1 Mon. nach RT (RTOG) – feuchte Epitheliolyse	– sig. weniger feuchte Epitheliolyse – kein Unterschied im Erythem – Waschen vs Verzicht auf Waschen	– Interobserver-Variabilität berücksichtigt – Imbalancen zwischen Gruppen in Fraktionierung und Chemotherapie, berücksichtigt	1c
Westbury, et al. Radiother	prospektiv kontrolliert	to establish whether	Verzicht auf Waschverbot	Empfehlung nicht zu	109 Pat. mit Ganzhirn RT	randomisiert,	– RD RTOG Arzt – RD RTOG Pat.,	– kein Unterschied in RD	– inhomogene RT innerhalb der	2b

Oncol 2000;54:109-16.		standard of scalp care affects severity + course of acute skin reaction		waschen vs Waschen wie gewohnt	oder partieller RT wegen Hirntm	offen kontrolliert	– „symptomatic discomfort“ (Fragebogen nicht validiert)	– distress/symp. discomfort vorhanden (k.A. aus Vergleichsgruppe)	Gruppen – Empfehlung nicht zu waschen wurde nicht befolgt, aber kontrolliert, Studie prüfte eher „öfter“ vs „weniger oft“ Waschen – 65% Fragebogen compliance – kein Schaden durch Aufhebung des Waschverbots erkennbar	
Burch, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997;38:447-51.	In vitro Untersuchung	to investigate the effect of 15 products (lotions, powders etc.) with and without high atomic number components on surface dose	6 Deodorants, 2 Puder (Talkum, Stärke), 7 Lotionen	Oberflächendosis wurde mit Markus -Typ Ionisationskammer in Phantom gemessen, Applikation verschiedener Substanzen in unterschiedl. dicker Auftragung				maximale absolute Dosiserhöhung in 5x5cm (25x25 cm Feld) – Puder 0,3% (0,3%) – Deodorant 2,4% (0,9%) – 5,4% (1%)	es gibt keinen Anhalt für relevante Dosiserhöhung in der Haut, wenn Pflegesubstanzen vor der RT aufgetragen werden	In vitro
Bieck, et al. Clin J Oncol Nurs 2010;14:103-5.	literature review	is rationale of avoiding the use of lotions or topical agents 4 hrs prior to RT supported by literature ?	Verzicht auf topische Applikationen irgendeiner Art 4 Std vor RT	Literaturübersicht, Expertenbefragung	entfällt	entfällt	entfällt	keine Evidenz vorhanden für die Empfehlung		3
Theberge, et al. Int J Radiat Oncol Biol	prospektiv kontrolliert, noninferiorit	to demonstrate that the use of deodorant	Deodorant vs none	jedes Aluminium-freie Deodorant	84 Mamma-Ca-Pat. 2Gy/50 Gy	randomisiert, einfach	– Häufigkeit RD G <sub>≥2</sub> zu irgendeinem	– kein Unterschied G <sub>≥2</sub> RD – subj.	– kein Schaden durch Deodorantgebrauch erkennbar	2b

Phys2009;75:1048-52.	randomisiert	during RT does not increase occurrence of G <sub>≥2</sub> RD while improving quality of life		erlaubt vs Empfehlung, auf Deodorant zu verzichten	2,6 Gy/42,65 Gy	verblindet, kontrolliert	Zeitpunkt (ein Untersucher, Fotodokumentation) - Symptome Juckreiz, Brennen Schmerz Schwitzen Pat.fragebogen (k.A.)	Symptomatik non inferior mit Deodorant vs kein Deo, - weniger „discomfort axilla“ nach Deodorantgebrauch, n.s.	- Pat.zahl nicht prädefiniert - inhomogene RT innerhalb der Gruppen, k.A. über diese oder weitere Risikofaktoren für RD - non inferiority trial	
Schreck, et al. Strahlenther Onkol 2002;178:321-9.	prospektiv kontrolliert	to assess whether patient felt a difference between care concepts and physicians saw a difference in extent of RD	zwei Pflegekonzepte Creme versus Puder	1) Waschen tägl., bei Erythem Linola® 2x tägl., bei trockener Desquamat. Dexpanthenol-Creme, bei feuchter Desquam. Opsite®  2) Waschen 2x wöchentl., Azulon-Puder® 2x tägl., bei Erythem Azulon-Puder® 5x tägl., bei trockener Desquamat. Azulon-Puder® 5x tägl., bei feuchter	12 Kopf-Hals-Tm-Pat.	Pat. eigene Kontrolle	- Patientenpräferenz (Fragebogen, nicht valid.) - Erythem RTOG (u.a. Foto) - Juckreiz RTOG	- 8/12 Pat. bemerkten Unterschied - 7/12 Pat. hatten Präferenz - kein Konzept wurde bevorzugt - kein Unterschied im Erythem oder Juckreiz	- sehr kleine Pat.zahl - mehrere Faktoren unterschiedl. zwischen beiden Konzepten, aber praxisgerecht - deskriptive Statistik - Wirksamkeit nicht beurteilbar	3b

				Desquamation physiolog. NaCl-Lösung und Methylviolett- Lösung						
Fisher, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys2000;48:1 307-10.	Phase III randomisiert  Prophylaxe akut	to compare Biafine® (trolamin)to best support care in preventing RD	Biafine®(Trola min)	Biafine®(Trolami n) Tag 1 bis 2 Wochen nach RT vs best supp care entsprechend Standard der Institution	185 MammaCa Pat.	randomi siert, offen	- Zeit bis zum Abklingen der Toxizität ≥ G2 RTOG	kein Unterschied in maximalem Grad, Zeit bis zum Auftreten Toxizität ≥ G2 und Dauer der RD	- Randomi- sationsverfahren, Zahl der drop outs/der analysierten Pat. und Toxizitätsangaben unklar - Vergleichstherapie undefiniert - kein Nutzen	1b
Elliott, et al. J Clin Oncol2006;24: 2092-7.	Phase III randomisiert , offen kontrolliert	to compare emulsion containing Biafine® (Trolamin) against the usual supportive care	Biafine® (Trolamin)	Biafine® (Trolamin) 3xtgl. Tag 1 bis 2 Wochen nach RT versus Einsetzen der üblichen Therapie des Zentrums bei Auftreten von Juckreiz, Brennen oder Unwohlsein (verschiedene Substanzen, u.a. incl. Hydrocortison)	506 Kopf- Hals- Tumor- Patienten, primäre/adj uvante RT >50 Gy, 93% concomitant boost, 53% + Chemothera pie	offen randomi siert	Inzidenz RD G≥2 CTC Last der RD gemessen als area under curve (AUC) für RD	keinerlei Unterschiede in RD-Inzidenz G≥2 oder G≥3 oder Ausdehnung der feuchten Epitheliolyse	größte Studie, 51 Institutionen - Interobserver- Variabilität nicht berücksichtigbar - offene Kontrollgruppe - keine Angaben zur Evaluationshäufigkeit (wann, wie oft)	1b
Szumacher, et al. Int J Radiat Oncol Biol	prospektiv, Beobachtun g	to assess the efficacy of Trolamin cream	Trolamin	Trolamincreme Tag 1 bis 2 Wo nach RT	60 Mamma- Ca-Pat. BET	keine Kontroll gruppe	- G2 RD - subj. Symptomatik	83% G2 RD	Endpunkte nicht definiert - keine	4

Phys2001;51:8 1-6.		as a prophylactic agent for RT induced skin toxicity							Kontrollgruppe - Ziel der Untersuchung reine Deskription	
Pommier, et al. J Clin Oncol2004;22:1447-53.	prospektiv kontrolliert Phase III	to assess the effectiveness of calendula for the prevention of RD $\geq$ G2	Calendula officinalis-Creme	Calendula officinalis-Creme oder Biafine®(Trolamin)	254 Mamma-Ca-Pat. BET / ME, keine Chemo	randomisiert, doppelblind	- Maximaler Grad RD (RTOG) zu irgendeinem Zeitpunkt - Schmerz maximaler Grad (VAS) - Therapiepausen	-Calendula RD G2-3 41% (95% KI 37-46) vs 63% (95%KI 59-68), sig. - Schmerz geringer 1,54 (95% KI 1,2-1,89) vs 2,1 (95% KI 1,72-2,48) p=0,03 - Pat. fanden Applikation schwierig	- Vergleichs-Substanz nicht Placebo, aber nachgewiesen ohne Wirkung - in Kontrollgruppe Gesamtdosis, niedriger evtl. wegen RD - sehr sorgfältige Studienführung - Wirksamkeit, aber von Pat. als schwer applizierbar empfunden	1b
Olsen, et al. Oncol Nurs Forum 2001;28:543-7.	prospektiv kontrolliert	to determine whether the use of mild soap + aloe vera gel vs mild soap decreases incidence of RD	Aloe vera-Gel	Aloe vera-Gel versus nihil ab Tag 1 bis ? kA	70 Pat. mit RT im Thoraxbereich (55%) oder Kopf-Hals (40%)	randomisiert, offen einfach blind	- Zeit bis zum Auftreten RD "first observed skin change" RTOG - maximaler Grad RD	kein nachweisbarer Unterschied zwischen Gruppen in allen Endpunkten	- inhomogene Gruppe bzgl. GD, Chemoth. etc. - posthoc stratifikation <> 27Gy nicht sinnvoll, - Ergebnisse nicht nachvollziehbar (Endpunkt nicht definiert keine Absolutzahlen etc.)	2b
Williams, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys1996;36:345-9.	prospektiv kontrolliert	to investigate whether 1) Aloe vera-Gel or aqueous cream reduced skin	Aloe vera-Gel	1) Aloe vera-Gel vs Placebo Tag 1 RT bis ? (kA)	194 Mamma-Ca-Pat. ME / BET	randomisiert, doppelblind (Placebo)	- maximaler Grad RD RTOG ähnlicher hausgener score	keinerlei Unterschiede zwischen Aloe vera Gel, Placebo und nihil-Gruppe	- Randomisation nicht nachvollziehbar, Statistik unvollständig	1b



		toxicity during RT		2) Aloe vera-Gel vs Beobachtung 108 Patienten		bzw. in nihil-Gruppe verblindet für Untersucher	– Zeit bis zu RD $G \geq 2$ – Dauer der RD $G \geq 2$ – Vergleich Pat.einschätzung / Untersucher		– für Teil 2 der Studie keine detaillierten Angaben zu Kollektiv etc. – kein Nutzen von Aloe vera-Gel	
Heggie, et al. Cancer Nurs 2002;25:442–51.	Phase III kontrolliert, offen, randomisiert	to test the hypothesis that topical aloe vera was effective in reducing the RT side effects itching, erythema, skin break down, when compared with aqueous cream	Aloe vera-Gel	Aloe vera-Gel vs aqueous cream (Basiscreme) 3xtgl. von Tag 1 bis 2 Wochen nach RT auftragen	208 MammaCa BET	randomisiert, offen	– Juckreiz, trockene Desquamation und Schmerz (Dische scoring) – subjektiv (Pat.) durch study nurse abgefragt	– kein Unterschied für Juckreiz – trockene Desquamation und Schmerz $G \geq 1$ geringer in Gruppe mit aqueous cream ( $p < 0,001$ , 95% KI 1,4–3,07 bzw. $p = 0,03$ 95% KI 1,08–3,47)	– Endpunkt nach Qualität und Zeitpunkt nicht prädefiniert – zahlreiche post hoc-Subgruppenanalysen ohne Bonferroni-Korrektur – nach Abschluss der RT 90% der Beurteilungen per Telefon – kein Nutzen von Aloe vera-Gel	2b
Evensen, et al. Acta Oncol 2001;40:751–5.	prospektiv kontrolliert	to test ability of Na-sucrose octasulfat to relieve RD and mucosal reactions	Na-sucrose Octasulfat-Creme (Salz des Sucralfat)	Na-sucrose Octasulfat-Creme vs Placebo auf je eine Halsseite Tag 1 bis 1 Woche nach RT	60 Pat. mit Kopf-Hals-Tumoren 50–70 Gy	randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert, Seitenversuch (Pat. als eigene Kontrolle)	– Erythem RTOG – Desquamation RTOG – Juckreiz, Schmerz Pat. Fragebogen (k.A.)	– kein Unterschied zwischen Gruppen außer: – mit Placebo Desquamation um 1 Woche verzögert: durch die Auflagerung der Substanz selbst erklärbar	– Endpunkt nicht prädefiniert – weitere Risikofaktoren RD nicht berücksichtigt, inhomogene Gruppen? k.A. – Problem: Seitenversuch	3b

Maiche, et al. Acta Oncol1994;33: 201-3.	prospektiv kontrolliert	to evaluate efficacy of sucralfate cream on RD during RT	sucralfate cream	7% micronized sucralfate cream vs Placebo (Trägersubstanz ) auf je einer Seite der ME- Narbe 2x tgl. Tag 1 bis 2 Wochen nach RT	44 Mamma- Ca-Pat. ME	randomi- siert, doppelbl ind (?), Placebo Seitenver- such	- RD score ähnl. RTOG, zeitl. Verlauf (Fotodokumenta- tion) - Pat. Präferenz	RD G1 und G2 traten signifikant später auf (um 1 Woche verzögert)	- kleine Gruppe - homogene Therapie, k.A. zu weiteren Risikofaktoren - statist. Angaben lückenhaft: was wurde randomisiert., Untersucher verblindet ?	3b
Falkowski, et al. Support Care Cancer2011;19 :57-65.	prospektiv kontrolliert	to determine the role of sucralfate lotion in prevention of RD	Sucralfatlotion 1%	Sucralfatlotion ab Tag 1 bis Ende RT, eine Kontrollregion ohne Lotion belassen	21 MammaCa Pat. BET	Seitenver- such	- Erythem-Grad (RTOG) wöchentl. und Spektrophotome- trie der behandelten vs nichtbehandelte n Region ipsilateral und kontralaterale Mamma	kein Effekt von Sucralfat nachweisbar	- sehr inhomogene Gruppe - in vitro geringe Sauerstoffradikalenfä- nger-Aktivität nachweisbar	3b
Wells, et al. Radiother Oncol2004;73: 153-62.	prospektiv kontrolliert	to examine the effect of aqueous cream, sucralfate cream and no cream on the development of and discomfort associated with RD	- aqueous cream (Basiscreme) - Sucralfat- Creme - Beobachtung	faktorielles Design: Prophylaxe 1) Aqueous cream (Basiscreme) vs Sucralfat-Creme vs keine Therapie und dann Therapie 2) bei feuchter Desquamation trockener Verband vs	357 Pat. 226 MammaCa, 103 Kopf- Hals-Tm, 28 Analca	randomi- siert, doppelbl ind bzw. in nihil- Gruppe verblind- et für Untersuc- her	1) Prophylaxe maximale Hautreaktion RTOG in Woche 5 (2 Untersucher, interrater reliability geprüft; Reflexspektroph- otometrie) - Symptome Schmerz, Juckreiz, Brennen	- keine Unterschiede RD RTOG (observer/ spektrometrisch / subjektiv (Pat.), mittlerer Grad oder maximaler Grad - Desquamation in Woche 5 geringer nach Sucralfat (im Mittel 0,38) als Aqueous cream (im Mittel 0,45) oder nil (im Mittel 0,62), p=0,04	- sehr sorgfältiges Design - objektive bzw. validierte Beurteilung des Endpunktes, Compliance geprüft, Risikofaktoren analysiert etc.  - kein Nutzen der Cremes erkennbar	1b

				Hydrogel			(Pat.Tagebuch Likert Skala), Lebensqualität (valid. Fragebogen)			
Lievens, et al. Radiother Oncol1998;47: 149-53.	prospektiv kontrolliert	to evaluate sucralfate in relation to its possible reduction of radiation-induced acute complications in the treatment of head and neck cancers	Sucralfat per os und als Mundspülung	Sucralfat per os 1g 6x tgl. + Mundspülung versus Placebo Tag 1 bis Ende RT	102 Kopf-Hals-Tm Pat.	Placebo randomisiert, doppelblind	- Mukositis - Dermatitis hauseigener score	keinerlei Unterschiede zwischen Gruppen in Bezug auf Dermatitis	- nur 83 von 102 Pat. auswertbar - der Unterschied zwischen Gruppen müsste 66% erreichen, um nachweisbar zu sein	2b
Shukla, et al. Indian J Cancer 2006;43:180-4.	prospektiv kontrolliert	to reduce moist desquamation axilla with Beclomethasone Spray	Beclomethason-Spray	Beclomethason-Spray Tag 1 bis zum Eintritt RD (Endpunkt) vs Beobachtung	60 Mamma-Ca-Pat. mit RT Axilla/ Supraclav, Co <sup>60</sup>	randomisiert, offen kontrolliert	- prozentuale Häufigkeit „wet desquamation“ der Axilla zu irgendeinem Zeitpunkt	- nach Beclomethason Auftreten „wet desquamation“ signifikant geringer 13 vs 36% p=0,036	- Randomisation nicht nachvollziehbar, ansonsten methodisch korrekt - kleine Pat.zahl	2b
Schmuth, et al. Br J Dermatol2002; 146:983-91.	prospektiv kontrolliert	to compare the efficiency of early topical therapy with a topical dexpanthenol formulation vs a topical corticosteroid	Methylprednisolon-Creme 0,1% (Advantan <sup>®</sup> )	1) Methylprednisolon-Creme 0,1% oder Dexpanthenol-Creme 0,5% ab Tag 1 bis 2 Wochen nach RT 2xtgl appliziert	21 Mamma-Ca BET	randomisiert, doppelblind	1) acute radiation dermatitis (ARD) nach hauseigener Klassifikation, „adverse effects“ 2) epidermal barrier function	1) keine signifikanten Unterschiede in mittlerem Grad ARD 6 und 8 Wochen ab Therapiebeginn 2) TEWL keine Unterschied zwischen Substanzgruppen,	- Gruppen zu klein - Imbalancen in drop outs zwischen den Gruppen - Endpunkt nicht prädefiniert - Hinweise auf UW der Substanzen	2b

				2) historische Kontrollgruppe ohne Therapie n=15			(Transepidermal water loss-Messung) 3) Lebensqualität (skindex, SF16)	zur historischen Gruppe überlegen		
Omidvari, et al. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2007;73:209.	prospektiv kontrolliert	to investigate whether prophylactic use of topical beclomethasone 1% can prevent RD caused by chest wall irradiation	Betamethason creme 1% (Beclomethason <sup>®</sup> ) – Petrolatum	ab Tag 1 bis 2 Wochen nach RT 2xtgl Substanz (Beclomethason oder Petrolatum) aufzutragen oder keine Applikation irgendeiner Substanz	52 Mamma Ca-Pat. ME	randomisiert, doppelblind bzw. in Beobachtungsgruppe-Gruppe verblindet für Untersucher	– mittlerer Grad der RD zu unterschiedlichen Zeitpunkten – maximaler Grad RD Woche 7 = Abschluss RT	kein signifikanter Unterschied zwischen allen 3 Gruppen, Ausnahme: Woche 3: Beclomethason dem Petrolatum überlegen	– sehr unterschiedliche RT-Techniken (Dermopan, Co <sup>60</sup> ) – kleine Gruppen – Endpunkt nicht prädefiniert	2b
Bostrom, et al. Radiother Oncol 2001;59:257–65.	Phase II randomisiert doppelblind	to reduce intensity of erythema	Mometasonfurat-Creme 0,1%	Mometasonfurat-Creme 0,1% Tag 1 bis 3 Wochen nach RT vs emollient cream (Diprobase) verblindet offen in beiden Gruppen emollient cream (Basiscreme) zusätzlich	50 Mamma-Ca Pat.	doppelblind, randomisiert	– maximaler Grad des Erythems zu irgendeinem Zeitpunkt bis 3 Wochen nach RT – subj. Symptome (VAS) – mittlerer Grad Erythem/Pigment über Gesamtzeit der Anwendung	– sig. geringeres maximales und mittleres Erythem (p=0,01) nach Mometasonf., – Tendenz zu weniger Brennen, /Juckreiz (p=0,06/0,08)	– objektive Erythemmessung bestätigt klinisches Ergebnis – keine UW der Substanz beobachtet – methodisch gute Studie, aber kleine Pat.-zahl	2b
Miller, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011;79:1460–	Phase III randomisiert doppelblind	confirmatory trial to assess the value of mometasonfurat	Mometasonfurat-Creme 0,1% (MMF)	Mometasonfurat-Creme 0,1% vs Placebo Tag 1 bis Ende RT	166 Mamma-ca. Pat. BET/ ME	doppelblind, randomisiert,	– maximaler Grad des Erythems zu irgendeinem	MMF vs Placebo mittlerer maximaler RD Grad 1,2±0,85 vs 1,3±0,8 n.s.	–stratifiziert für RT Vol. (± Axilla/supraclav) und Gesamtdosis,	1b

6.		at in decreasing RD				placebokontrolliert	Zeitpunkt während RT – Inzidenz $\geq$ Grad 3 CTCAE RD – subj. Symptome Skindex, STAT	Brennen und Jucken (Skindex) sig. reduziert, Schmerz idem	nicht Fraktionierung (1,75 vs 2,12 Gy) bzw. BED, Imbalancen des RD-Risikos zwischen Gruppen möglich – Zusatzmedikation erlaubt ohne Definition des Zeitpunktes/Schweregrad der RD – Wenige Ereignisse 20% G2 und 5% G3 CTCAE RD, kleinere Differenzen evtl. nicht erfasst – Subjektive Symptomatik sig. reduziert (siehe Boström 2001)	
Lokkevik, et al. Acta Oncol 1996;35:1021–6.	prospektiv kontrolliert	to compare effect on erythema of bepanthen with no topical ointment at all	Dexpanthenol-Creme (Bepanthen®)	ab Tag 1 Creme aufzutragen entweder craniale oder caudale Mammaquadranten/rechte oder linke Halsseite, (Ende der Therapie nicht angegeben) versus Beobachtung	63 MammaCa nach Mastektomie, 23 Larynx-Ca	Seitenversuch, Auswertung verblindet	Erythem RTOG, Schmerz, Juckreiz	kein Unterschied zwischen Gruppen	– wenig Angaben über RT, große Variationen, Compliance nicht geprüft – Seitenversuch problematisch, da Erythem per se unterschiedl. ausgeprägt je nach Lokalisation, nicht berücksichtigt	3b
Leonardi, et al. Eur J Dermatol 2008;18:317–	Phase II placebo randomisiert	to prevent acute RD by MA 5065D	MA 5065D (Xclair®)	MA 5065D von Tag 1 bis 3 Wochen nach RT	40 MammaCa-Pat.	randomisiert, doppelbl	– maximaler Schweregrad RD zu irgendeinem	– in Subgruppenanalyse signifikant weniger	– Gruppen zu klein – Pat.-zahl und Zeitpunkt der	2b

21.	doppelblind			vs Placebo		ind, Placebo	Zeitpunkt bis 3 Wo nach RT (NCI score) – subjektive Symptome (VAS)	schwere RD G1 vs G2 p<0,001 – subjektiv kein Unterschied – "interimsanalyse"	Auswertung nicht prädefiniert – unklare Statistik – nur eine Subgruppe mit signifikantem Unterschied (G1 vs G2)	
Primavera, et al. Cutan Ocul Toxicol 2006;25:165– 71.	prospektiv kontrolliert	to assess the efficacy and tolerability of MA 5065D	MA 5065D (Xclair®)	MA 5065D (Xclair®) Creme in Trägersubstanz Hyaluronsäure +vitis vinifera+sheabu tter, bisbolol oder Placebo Tag 1 bis 2 Wochen nach RT	20 Mamma- Ca-Pat. BET/Mastekt omie	doppelbl ind, nicht randomi siert	– maximales Erythem NCI, Zeitpunkt undefiniert – transdermal water loss – skin hydratation (Corneometer)	kein Unterschied zwischen Verum – und Placebogruppe	– sehr inhomogene, kleine Gruppe (20–70 Gy) – nicht randomisiert	3b
Miko Enomoto, et al. Am J Surg 2005;189:627– 30; discussion 30–1.	prospektiv kontrolliert	to assess efficacy of RayGe® on RD	RayGel® (reduced glutathion + anthocyanin)	RayGel® + Standardpflege (Vit E-Öl + Aloegel) vs Standardpflege während RT	30 Mamma- Ca-Pat. (BET)	placebo kontrolli ert, nicht randomi siert (k.A.)	– mittlerer whole breast score of RD (whole breast score: Summe von RTOG Schweregrad x Fläche der Brust, summiert über 9 Teilfelder der Brust) – mittlerer maximaler whole breast score	– Trend zu Verbesserung durch RayGel: whole breast score : 94 (SD 60) vs 123 (SD 58) max. score 36 (SD 33) vs 39 (SD 30) nicht signifikant	– Methode der Gruppenzuordnung undefiniert – kleine Gruppe – RD-Risikofaktoren nicht berücksichtigt – hohe Standardabweichung	4
Roper, et al.	prospektiv	to evaluate the	Thetacream®	Thetacream®	20 Mamma-	offen,	– Summen-	– keine sig.	– sehr kleine Gruppe,	4

Strahlenther Onkol 2004;180:315- 22.	kontrolliert	effectiveness of Thetacream® vs Bepanthol Lotion® in preventing RD	(CM Glucan, Hydroxyproli- lan C, Matrixyl)	oder Bepanthen- Lotion® (Öl in Wasser- Emulsion, Dexpanthenol) 2x täglich ab Woche -1 der RT	Ca-Pat.	kontrolli- ert, nicht randomi- siert	score RTOG Erythem, Jucken, Desquamation, Effloreszenzen bei 30 Gy und 50 Gy - maximaler Grad pro Symptom - Foto- dokumentation - Patfrage- bogen: "Empfehlung, Zufrieden-heit" VAS	Unterschiede - Trend zu weniger Jucken mit Bepanthenol - kein Unterschied in Pat.-beurteilung	Studie beendet, da kein weiterer Effekt erwartet wurde	
Pardo Masferrer, et al. Clin Transl Oncol 2010;12:43-8.	prospektiv nicht kontrolliert	to evaluate effectiveness of intensive urea containing cream on RD	3% Urea + Polidocanol + Hyaluronsäure (Ureadin®)	Ureadin® 3x tägl. 2-3 Wochen vor Beginn und während RT in Beobachtungsgr- uppe vs retrospektive Vergleichsgrup- pe mit irgendeiner Therapie	98 Mamma- Ca-Pat. prospektiv vs 174 Pat.	Beobach- tung, historisc- he Vergleichs- gruppe	- deskriptiv RD RTOG - Prozent-satz Pat. mit RD - max. Grad RD - Prozent-satz RD ≤ G2 - subj. Symptome VAS	- Inzidenz RD 72% vs 85% - RD G≥2 21% vs 40%	- Therapie in der Kontrollgruppe nicht gut definiert, teils Ureadin genommen - retrospektive Evaluation der Akuttoxizität nach Aktenlage	4
Rizza, et al. J Pharm Pharmacol 2010;62:779- 85.	prospektiv kontrolliert	to assess the effectiveness of the topical agents Biafine® (Trolamin) and the blend of	- Formula A®(Opuntia ficus india, Olea europaea, Capparis	Formula A® vs Biafine®(Trolami- n) vs Beobachtung 2xtgl., während RT, Zeitraum	68 Mamma Ca-Pat. BET	randomi- siert, doppelbl- ind bzw. in nihil- Gruppe	- Reflex- spektrophotom- etrie - maximales Erythem RTOG	- ab Woche 4 Formula A® sig. weniger Erythem als Biafin und unbehandelte Kontrolle (Messung)	- kleine Gruppen - Endpunkte nicht prädefiniert - Statistik lückenhaft - Hinweis, dass Technik der	2b

		natural extracts	spinosa)	unklar		verblind et für Untersuc her		– RD max. Grad RTOG in beiden Interventionsgrupp en geringer als in Kontrollgruppe (sig.)	Reflexspektrometrie für Graduierung fehleranfällig sein kann (Bandbreiten, zusätzl. Melaninproduktion) – Korrelation RTOG/Messung nicht untersucht	
Becker– Schiebe, et al. Strahlenther Onkol 2011;187:485– 91.	prospektiv kontrolliert	silymarin-based cream (Leviaderm®) was tested in comparison to standard of care (dexpanthenol intervention)	Silymarinhalti ge Creme (Leviaderm®)	Silymarinhaltige Crème von Tag 1 bis 2 Wochen nach RT vs Dexpanthenolcr eme bei “erster Hautreaktion” bis Abklingen	101 Mamma– Ca–Pat. BET	offene Beobacht ungsstu die	RD RTOG wöchentliche Beobachtung Juckreiz, Brennen, Schmerz VAS	Silymarin vs Interventionsgrupp e in Woche 5 G2 RD 10 vs 52% Ende RT keine Hautreaktion 23% vs 2%	–Offene Studie, mehrere Beobachter –Nicht randomisiert –keinerlei Angaben über Pat.merkmale, v.a. konkurrierende Risikofaktoren –Rein deskriptive Statistik, kein prädefinierter Endpunkt	4
Liguori, et al. Radiother Oncol 1997;42:155– 61.	randomisiert , doppelblind	to analyze whether hyaluronic cream postpones RD or reduces its severity	Hyaluronsäure –Creme 0,2% (lalugen®)	Hyaluronsäure– Creme 0,2% (lalugen®) oder Placebo (identische Trägersubstanz) 2x täglich während RT	134 Pat.: 90 Kopf–Hals– Tm, 30 Mamma–Ca, 14 pelvine Tm	randomi siert, doppelbl ind, Placebo	– RD RTOG ≥ G1(ein Untersucher) – Pat.– fragebogen: “efficacy, tolerability”	– Verzögerung RD ≥ G2 um 1 Woche in Verumgruppe	– inhomogene Gruppen, v.a. Therapievariablen – keine Stratifikation – Einflussfaktoren statistisch nicht berücksichtigt – Endpunkt nicht prädefiniert	2b
Pinnix, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;83:1089– 94.	Phase III	to compare the efficacy of a hyaluronic acid based topical emulsion vs a	Hyaluronsäure –Creme	Hyaluronsäure– Crème bzw. Petrolatumgel auf lateralen oder inneren	74 Mamma– Ca–Pat. BET	Seitenver such Einfach blind	Inzidenz RD ≥G2 CTCAE	RD ≥G2 Hyalurons. vs Petrolatum 61% vs 48% p=0,027 Abbruch der Studie bei geplanter	–Inkomplette Angaben zu Risikofaktoren (Verteilung lateraler/medialer	2b



		petroatum gel		Brustquadranten 3xtgl. Tag 1 bis Ende der RT bzw. Abklingen G3 RD				Interimsanalyse	Quadrant, Chemotherapie) – keine Korrelation RD zu Raucherstatus, Brustgröße	
Hemati, et al. Support Care Cancer 2012;20:1613–8.	randomisiert, kontrolliert	to evaluate the effectiveness of topical silver sulfadiazine (SSD) in preventing RT	Silversulfadiazin-Creme 1% (SSD)	Silversulfadiazin-Creme 1% (SSD) 3xtägl. an 3 Wochentagen während und 1 Woche nach RT vs Beobachtung	102 Mamma-Ca-Pat. ME + Chemotherapie	offen, einfach verblindet, randomisiert	RD RTOG Grad Gesamtsumme über Beobachtungszeitraum	SSD vs Beobachtung 5,49±1,02 vs 7,2±1,76 p<0,001 Multivariat SSD und Brustwandform signifikant	–homogene, relativ große Gruppe, Risikofaktoren berücksichtigt – Endpunkt nicht prädefiniert – keine Placebokontrolle	2b
Metz, et al. Clin Cancer Res 2004;10:6411–7.	Phase I	to evaluate toxicity of the topical application of Tempol before whole brain irradiation and to determine effectiveness for the prevention of RT induced alopecia	Tempol 70mg/ml EtOH solution	15 Minuten vor RT Auftragen von Tempol-Lösung durch study nurse oder Arzt, Einwirkzeit 30–45', Abwaschen vor RT  Phase I prospektiv Beobachtung	12 Pat. Ganzhirn-RT	Phase I	–toxicity – hair loss (Fotos, Auszählen der verbliebenen Haare im Referenzfeld) – semi-quantitative Graduierung des Haarverlustes und des Haarwachstums durch Patienten und Untersucher	minimale systemische Absorption – nur wirksam, wenn mit Gaze aufgetragen und eng anliegend – 6/8 Pat. auswertbar, 3/6 "substantial hair retention" suggestion of activity, absence of toxicity, Studie geplant	– vielversprechende Phase I-Ergebnisse – komplizierte Applikation – Wirkweise: Antioxidans	4
Graham, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;58:241–6.	Phase II offen, kontrolliert	to test the efficacy of prophylactic 3M Cavilon No Sting Film® on	No Sting Film®	von Tag 1 bis 2 Wochen nach RT eine Brustwandhälfte (lateral/medial)	61 Mamma-Ca nach Mastektomie	Seitenversuch	– skin reaction RTOG (AUC über 12 Wochen und ≥ G2) – Pruritus,	– No Sting-Film® vs Sorbolencreme RD AUC 8,4 vs 9,6, Pruritus AUC 12,3 vs 13,2, signifikant	– heterogenes Kollektiv, Imbalancen nicht dargestellt – AUC ist ein komplexer Endpunkt,	3b

		the rates of moist desquamation compared with sorbolene cream		mit No sting Film® oder Sorbolencreme täglich behandelt			Schmerz (Likert Skala)	– feuchte Desquamat. signifikant reduziert	in den die Abheilungszeit miteingeht (Prophylaxe + Therapie) – Nutzen von No Sting Film® Folgeprodukt: Cavilon No-Sting Durable Barrier Film® wird untersucht	
Vuong, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;59:809–14.	prospektiv Beobachtung	to test the value of preventive SLND on patients receiving moderately high doses EBRT + chemotherapy for either anal or gynecological carcinoma	silver leaf nylon dressing (SLND)	Tag 1 bis 2 Wochen nach RT Waschen mit Seife, dann SLND oder in Kontrollgruppe Sulfadiazin-Creme bei Auftreten symptomatischer RD	12 Anal-Ca/3 gynäkolog. Tumoren, alle Pat. mit RT des Perineums 45 – 54 Gy	offen, Beobachtung, historische Kontrollgruppe aus Studiederselben Institution	maximale RD bei Abschluß der RT (RTOG, Durchschnitt aller Untersucher) (Fotos, 10 Untersucher)	SLND durchschnittlicher score um 1,46 niedriger als Kontrollgruppe (95% KI 1,1 –1,8)  mean dermatitis score 1,16±0,4 vs 2,62 ±0,48 p=2,73*10 <sup>-7</sup>	– Beurteilung Endpunkt systematisiert, auch für Kontrollgruppe – aber historische Kontrollgruppe	3b
Niazi, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;84:e305–10.	Phase III	to compare the efficacy of silver clear nylon dressing (SCND) with that of standard skin care	silver leaf nylon dressing (SLND)	Tag 1 bis 2 Wochen nach RT Waschen mit Seife, dann SLND oder in Kontrollgruppe Sulfadiazin-Creme bei Auftreten RD G1	28 Analca, 12 Rektum-Ca-Pat., Perineum im Zielvolumen	offen, randomisiert, einfach blind	maximale RD bei Abschluss der RT (RTOG, Durchschnitt aller Untersucher) (Fotos, 10 Untersucher)	SNLD vs Sulfadiazin-Creme RD mittlerer G 1,67 (SD1,2) vs 2,53 (SD 1,17) p=0,01	– Wirkung abhängig von direktem Hautkontakt – keine Patientenbefragung – kleine Gruppe, aber Bestätigungsstudie von Vuong et al. 2004 (s.o.)	2b
Olivotto, et al. Radiother	prospektiv, kontrolliert	to test that enteric coated	Acetylsalicylsäure	325 mg Acetylsalicylsäure	186 Mamma-	randomisiert,	– Erythem, Teleangiektasie,	– keinerlei Unterschiede für	– große Gruppe, homogene Therapie,	1 b

Oncol 1996;41:1-6.		acetylsalicylic acid (ASA) could reduce the effects of RT after breast conservation		re von Tag -1 der RT bis 1 Jahr danach vs Placebo	Ca-Pat. BET	doppelblind, Placebo	Fibrose, Kosmetik (Patientin und Arzt) nach hauseigenem score (G 1-3),	Akut- oder Spätreaktion	RD-Risikofaktoren kontrolliert - compliance gut - verblindete Auswertung von Fotos - k.A. zu Anzahl der Pat. in Nachbeobachtung - deskriptive Statistik - Aussagekraft für Spätfolgen eingeschränkt wegen der geringen Zahl an Ereignissen	
Gujral, et al. Cancer Chemother Pharmacol 2001;47 Suppl:S23-8.	randomisiert, offen, kontrolliert	to determine efficacy of an oral proteolytic enzyme preparation in patients with head and neck cancer and conventional fractionated RT	Wobe-Mugos®	Wobe-Mugos® 3x tgl. 1 Kapsel Tag - 3 bis 5 Tage nach RT versus nichts	100 Kopf-Hals-Ca Pat., 50 -70 Gy, <sup>60</sup> Co	offen, randomisiert	- maximaler Grad RD RTOG zu irgendeinem Zeitpunkt - Zeit bis maximaler Grad - Summe aller Messpunkte	mittlerer maximaler Grad Wobe Mugos® vs Kontrollgruppe 1,23 (SD 0,75) vs 2,39 (SD1,11) p<0,001	- nur 1 Untersucher pro Zentrum, aber keine Verblindung - Randomisation nicht nachvollziehbar - ungleiche Gruppen: In Wobe-Gruppe häufigere und längere Pausen „for social/technical reasons“, Einfluss auf RD ungeklärt	2b
Dale, et al. Cancer Chemother Pharmacol 2001;47 Suppl:S29-34.	randomisiert, offen, kontrolliert	to test the efficacy and tolerability of this enzyme combination in preventing or reducing the acute side	Wobe-Mugos®	Wobe-Mugos® 3x tgl. 1 Kapsel Tag - 3 bis 5 Tage nach RT versus nichts	120 Cervix Ca Pat.	offen, randomisiert	- maximaler Grad RD RTOG zu irgendeinem Zeitpunkt - Zeit bis maximaler Grad - Summe aller Messpunkte	mittlerer maximaler Grad Wobe Mugos® vs Kontrollgruppe 0,97 vs 1,38 p<0,001		2b

		effects of radiation therapy in patients with locally advanced cervical cancer								
Lin, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;65:745-50.	Phase II placebo, randomisiert doppelblind	to show if zinc assists in the healing of mucositis and RD	Zink per os	Zink 3x 25 mg/die per os vs Placebo (Sojaöl in Kapsel) Tag 1 bis Ende der RT	100 Pat. Kopf-Hals-RT	randomisiert, doppelblind placebo kontrolliert	- Häufigkeit Mukositis G2 (RTOG) 8 Wochen nach RT - Häufigkeit RD G2 (RTOG) 8 Wochen nach RT	- verzögerter Eintritt und weniger ausgeprägte RD G2 und 3 p<0,03 (ohne Bonferroni-Korrektur)	- Untersucherzahl auf 1 beschränkt - keine Imbalancen in Gruppen, Tendenz weniger Risikofaktoren in Kontrollgruppe - möglicherweise Prophylaxe mit Zink möglich, falls ausreichend lang gegeben - in Subgruppenanalyse Lokalrezidivrate reduziert - keine Unverträglichkeit des Zink	2b
Martin, et al. Radiother Oncol 2002;65:17-22.	randomisiert doppelblind	to determine whether prophylactic treatment with proteolytic enzymes reduces acute toxicity of adjuvant pelvic radiotherapy	Wobe-Mugos®	Wobe-Mugos® 3x 4 Kps. /Tag, Tag 1 bis Ende der RT versus Placebo	56 Patienten mit adjuvanter pelv. RT (Cervix, Rektum, 1x Prostata, 1x Vulva-Ca)	randomisiert, doppelblind, placebo kontrolliert	- maximaler Grad Epitheliolyse (keine, trocken, feucht, schwer) während Strahlentherapie	Wobe vs Placebo keine/geringe Epitheliolyse 75% vs 93%, mittlere/schwere Epitheliolys. 25% vs 7 %, nicht signifikant	- Gruppe sehr klein, keine Berechnung $\alpha$ - und $\beta$ -Fehler, intent to treat-Analyse - homogene RT	2b
Aygenç, et al.	randomisiert	to assess the	Pentoxifyllin	Pentoxifyllin 3x	78 Kopf-	offen	maximaler	kein Unterschied in	- inkomplette	2b

Otolaryngol Head Neck Surg 2004;130:351- 6.	offen kontrolliert	prophylactic effect of pentoxifylline on complications related to radiation		400mg/Tag, Tag 1 bis 2 Wochen nach RT versus nichts	Hals- Tumor-Pat. aduvante RT ohne Chemothera pie	randomi siert	Schweregrad der RD Zeit bis zum Auftreten der maximalen RD Art des Akutreaktion RD oder Weichgewebläs ion (score nach Dion)	Schweregrad oder Zeit bis Manifestation RD durchschnittl. Weichgewebskro se-score PTX vs nichts 2,96 vs 3,44 p<0,05	Angaben zu Gruppenzusammense tzung und evtl. Imbalancen von Fraktionierung/Gesa mtdosis und Nachbeobachtung - Statistik nicht nachvollziehbar dargestellt - komplexer Endpunkt „Weichgewebläsion“, in den Mukositis, Teleangiektasie, Fibrose, Ulcus und Atrophie eingehen	
---	-----------------------	---	--	--	---	------------------	---	--	--	--

- Roy I, Fortin A and Larochelle M. The impact of skin washing with water and soap during breast irradiation: a randomized study. *Radiother Oncol* 2001;58:333-9.
- Westbury C, Hines F, Hawkes E, Ashley S and Brada M. Advice on hair and scalp care during cranial radiotherapy: a prospective randomized trial. *Radiother Oncol* 2000;54:109-16.
- Burch SE, Parker SA, Vann AM and Arazie JC. Measurement of 6-MV X-ray surface dose when topical agents are applied prior to external beam irradiation. *Int J radiat Oncol Biol Phys* 1997;38:447-51.
- Bieck T and Phillips S. Appraising the evidence for avoiding lotions or topical agents prior to radiation therapy. *Clin J Oncol Nurs* 2010;14:103-5.
- Theberge V, Harel F and Dagnault A. Use of axillary deodorant and effect on acute skin toxicity during radiotherapy for breast cancer: a prospective randomized noninferiority trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:1048-52.
- Schreck U, Paulsen F, Bamberg M and Budach W. Intraindividual comparison of two different skin care conceptions in patients undergoing radiotherapy of the head-and-neck region. *Creme or powder? Strahlenther Onkol* 2002;178:321-9.
- Fisher J, Scott C, Stevens R, et al. Randomized phase III study comparing Best Supportive Care to Biafine as a prophylactic agent for radiation-induced skin toxicity for women undergoing breast irradiation: Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 97-13. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:1307-10.
- Elliott EA, Wright JR, Swann RS, et al. Phase III Trial of an emulsion containing trolamine for the prevention of radiation dermatitis in patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: results of Radiation Therapy Oncology Group Trial 99-13. *J Clin Oncol* 2006;24:2092-7.

9. Szumacher E, Wighton A, Franssen E, et al. Phase II study assessing the effectiveness of Biafine cream as a prophylactic agent for radiation-induced acute skin toxicity to the breast in women undergoing radiotherapy with concomitant CMF chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*2001;51:81–6.
10. Pommier P, Gomez F, Sunyach MP, D'Hombres A, Carrie C and Montbarbon X. Phase III randomized trial of Calendula officinalis compared with trolamine for the prevention of acute dermatitis during irradiation for breast cancer. *J Clin Oncol*2004;22:1447–53.
11. Olsen DL, Raub W, Jr., Bradley C, et al. The effect of aloe vera gel/mild soap versus mild soap alone in preventing skin reactions in patients undergoing radiation therapy. *Oncol Nurs Forum* 2001;28:543–7.
12. Williams MS, Burk M, Loprinzi CL, et al. Phase III double-blind evaluation of an aloe vera gel as a prophylactic agent for radiation-induced skin toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*1996;36:345–9.
13. Heggie S, Bryant GP, Tripcony L, et al. A Phase III study on the efficacy of topical aloe vera gel on irradiated breast tissue. *Cancer Nurs* 2002;25:442–51.
14. Evensen JF, Bjordal K, Jacobsen AB, Lokkevik E and Tausjo JE. Effects of Na-sucrose octasulfate on skin and mucosa reactions during radiotherapy of head and neck cancers—a randomized prospective study. *Acta Oncol*2001;40:751–5.
15. Maiche A, Isokangas OP and Grohn P. Skin protection by sucalfate cream during electron beam therapy. *Acta Oncol*1994;33:201–3.
16. Falkowski S, Trouillas P, Duroux J-L, Bonnetblanc J-M and Clavere P. Radiodermatitis prevention with sucalfate in breast cancer: fundamental and clinical studies. *Support Care Cancer*2011;19:57–65.
17. Wells M, Macmillan M, Raab G, et al. Does aqueous or sucalfate cream affect the severity of erythematous radiation skin reactions? A randomised controlled trial. *Radiother Oncol*2004;73:153–62.
18. Lievens Y, Haustermans K, Van den Weyngaert D, et al. Does sucalfate reduce the acute side-effects in head and neck cancer treated with radiotherapy? A double-blind randomized trial. *Radiother Oncol*1998;47:149–53.
19. Shukla PN, Gairola M, Mohanti BK and Rath GK. Prophylactic beclomethasone spray to the skin during postoperative radiotherapy of carcinoma breast: a prospective randomized study. *Indian J Cancer* 2006;43:180–4.
20. Schmuth M, Wimmer MA, Hofer S, et al. Topical corticosteroid therapy for acute radiation dermatitis: a prospective, randomized, double-blind study. *Br J Dermatol*2002;146:983–91.
21. Omidvari S, Saboori H, Mohammadianpanah M, et al. Topical betamethasone for prevention of radiation dermatitis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2007;73:209.
22. Bostrom A, Lindman H, Swartling C, Berne B and Bergh J. Potent corticosteroid cream (mometasone furoate) significantly reduces acute radiation dermatitis: results from a double-blind, randomized study. *Radiother Oncol*2001;59:257–65.
23. Miller RC, Schwartz DJ, Sloan JA, et al. Mometasone furoate effect on acute skin toxicity in breast cancer patients receiving radiotherapy: a phase III double-blind, randomized trial from the North Central Cancer Treatment Group N06C4. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*2011;79:1460–6.
24. Lokkevik E, Skovlund E, Reitan JB, Hannisdal E and Tanum G. Skin treatment with bepanthen cream versus no cream during radiotherapy—a randomized controlled trial. *Acta Oncol*1996;35:1021–6.
25. Leonardi MC, Gariboldi S, Ivaldi GB, et al. A double-blind, randomised, vehicle-controlled clinical study to evaluate the efficacy of MAS065D in limiting the effects of radiation on the skin: interim analysis. *Eur J Dermatol* 2008;18:317–21.
26. Primavera G, Carrera M, Berardesca E, Pinnaro P, Messina M and Arcangeli G. A double-blind, vehicle-controlled clinical study to evaluate the efficacy of MAS065D (XClair), a hyaluronic acid-based formulation, in the management of radiation-induced dermatitis. *Cutan Ocul Toxicol* 2006;25:165–71.
27. Miko Enomoto T, Johnson T, Peterson N, Homer L, Walts D and Johnson N. Combination glutathione and anthocyanins as an alternative for skin care during external-beam radiation. *Am J Surg* 2005;189:627–30; discussion 30–1.

28. Roper B, Kaisig D, Auer F, Mergen E and Molls M. Theta-Cream versus Bepanthol lotion in breast cancer patients under radiotherapy. A new prophylactic agent in skin care? *Strahlenther Onkol* 2004;180:315–22.
29. Pardo Masferrer J, Murcia Mejia M, Vidal Fernandez M, et al. Prophylaxis with a cream containing urea reduces the incidence and severity of radio-induced dermatitis. *Clin Transl Oncol* 2010;12:43–8.
30. Rizza L, D'Agostino A, Girlando A and Puglia C. Evaluation of the effect of topical agents on radiation-induced skin disease by reflectance spectrophotometry. *J Pharm Pharmacol* 2010;62:779–85.
31. Becker-Schiebe M, Mengs U, Schaefer M, Bulitta M and Hoffmann W. Topical use of a silymarin-based preparation to prevent radiodermatitis : results of a prospective study in breast cancer patients. *Strahlenther Onkol* 2011;187:485–91.
32. Liguori V, Guillemin C, Pesce GF, Mirimanoff RO and Bernier J. Double-blind, randomized clinical study comparing hyaluronic acid cream to placebo in patients treated with radiotherapy. *Radiother Oncol* 1997;42:155–61.
33. Pinnix C, Perkins GH, Strom EA, et al. Topical hyaluronic acid vs standard of care for the prevention of radiation dermatitis after adjuvant radiotherapy for breast cancer: single-blind randomized phase III clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:1089–94.
34. Hemati S, Asnaashari O, Sarvizadeh M, et al. Topical silver sulfadiazine for the prevention of acute dermatitis during irradiation for breast cancer. *Support Care Cancer* 2012;20:1613–8.
35. Metz JM, Smith D, Mick R, et al. A phase I study of topical Tempol for the prevention of alopecia induced by whole brain radiotherapy. *Clin Cancer Res* 2004;10:6411–7.
36. Graham P, Browne L, Capp A, et al. Randomized, paired comparison of No-Sting Barrier Film versus sorbolene cream (10% glycerine) skin care during postmastectomy irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:241–6.
37. Vuong T, Franco E, Lehnert S, et al. Silver leaf nylon dressing to prevent radiation dermatitis in patients undergoing chemotherapy and external beam radiotherapy to the perineum. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:809–14.
38. Niazi TM, Vuong T, Azoulay L, et al. Silver clear nylon dressing is effective in preventing radiation-induced dermatitis in patients with lower gastrointestinal cancer: results from a phase III study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:e305–10.
39. Olivotto 1a, Kim-Sing C, Bajdik CD, et al. Effect of acetylsalicylic acid on radiation and cosmetic results after conservative surgery for early breast cancer: a randomized trial. *Radiother Oncol* 1996;41:1–6.
40. Gujral MS, Patnaik PM, Kaul R, et al. Efficacy of hydrolytic enzymes in preventing radiation therapy-induced side effects in patients with head and neck cancers. *Cancer Chemother Pharmacol* 2001;47 Suppl:S23–8.
41. Dale PS, Tamhankar CP, George D and Daftary GV. Co-medication with hydrolytic enzymes in radiation therapy of uterine cervix: evidence of the reduction of acute side effects. *Cancer Chemother Pharmacol* 2001;47 Suppl:S29–34.
42. Lin LC, Que J, Lin LK and Lin FC. Zinc supplementation to improve mucositis and dermatitis in patients after radiotherapy for head-and-neck cancers: a double-blind, randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:745–50.
43. Martin T, Uhder K, Kurek R, et al. Does prophylactic treatment with proteolytic enzymes reduce acute toxicity of adjuvant pelvic irradiation? Results of a double-blind randomized trial. *Radiother Oncol* 2002;65:17–22.
44. Aygenç E, Celikkanat S, Kaymakci M, Aksaray F and Ozdem C. Prophylactic effect of pentoxifylline on radiotherapy complications: a clinical study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:351–6.

## Evidenztabelle Therapie

Autor, Journal, Jahr	Studientyp Prophylaxe/ Therapie	Fragestellung	Untersuchte Substanz / Intervention	Design	Population	Kontroll gruppe	Endpunkte	Ergebnis	Kommentar / Fazit	LoE
Delaney, et al. Australas Radiol 1997;41:270- 5.	Phase II randomisiert , doppelblind	to assess the value of sucralfat cream in the management of moist desquamation	Sucralfatcreme1 0% in Sorbolen	bei Auftreten einer feuchten Desquamation Salzwasserbad, dann 3x tägl. Auftragen von reichlich Sucralfat- Creme/Placebo, Abwaschen vor RT	39 Mamma- Ca-Pat., Kopf- Hals-Tm, Sonstige	random isiert, doppelb lind, Placebo	Zeit von Randomisatio n bis zur Abheilung (Fotos)	keine signifikant en Unterschie de	- kleine Gruppe - Imbalancen zu Ungunsten Sucralfat - 5 bzw. 3 Pat. Abbruch wegen "perceived worsening"	2b
Diggelmann, et al. Br J Radiol 2010;83:971- 8.	prospektiv kontrolliert	to compare the clinical efficacy of Mepilex lite® dressing on severity of radiation- induced erythema with a standard aqueous cream	Schaumverband Mepilex lite®	bei erstem Auftreten eines Erythems (Grad nicht spezifiziert) Mepilex® auf einen angezeichneten Teil der Mamma (Lokalisation randomisiert) vs aqueous cream (Basiscreme)und Mepilex erst bei trockener Desquamation	24 MammaCa Pat. BET	Pat. als eigene Kontroll e	- durchschnittl. Zunahme des Erythems (score RISARS), und der Symptomatik Messungen bis 2 Wochen nach RT - Effekt auf Hauttemperat ur (Hauttemperat	- 0,5 mm decrease in depth of build up (6 und 18 MV) - durchschn ittl Zunahme des Erythems und der Symptoma tik	- undefinierter Beginn der Therapie (Erythemgrad nicht spezifiziert) - Endpunkt „durchschnittl. Zunahme des Erythems“ kombiniert Maximum und Dauer des Erythems - Gruppengröße zu klein - Beurteilung des Endpunktes nicht verblindet	3b



							urmessung) – Effekt auf Dosisaufbau (Phantommes- sung)	(Patienten) signifikant geringer durch Mepilex®		
Jensen, et al. Strahlenther Onkol 2011;187:378– 84.	Phase II randomisiert , offen, kontrolliert	to increase skin hydration capacity after RT by WO 1932	WO 1932 (Öl- in-Wasser- Emulsion)	ab Ende der RT über 6 Wochen WO 1932 vs Beobachtung bei RD G 0–3	66 MammaCa –Pat.	random isiert, offen	– Änderung der Hauthydratati on 8 Tage nach Therapiebegin n (Messung mit Corneometer und Therameter) – Pruritus (VAS) – RD Schweregrad (ONS)	– kein Effekt auf Hauthydra tion nach 8 Tagen – Pruritus nach 8 Tagen reduziert – RD nach 3 Wochen reduziert n.s.	– Ausgangsbefunde RD unklar – Imbalancen zwischen Gruppen unklar – klinische Relevanz der Messung nicht erkennbar/nachgewiesen – Wirksamkeit nicht beurteilbar	2b
Macmillan, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;68:864– 72.	prospektiv kontrolliert	to evaluate the effect of a hydrogel or dry dressing on the time to healing of moist desquamation	Hydrogelverban d plus trockener Verband versus trockener Verband	bei Auftreten feuchte Desquamation Applikation von Hydrogelverb and pluzs Abdeckung mit trockenem Verband versus trockener Verband	100 Mamma, HNO-, Analca- Patienten	random offen	Zeit bis zur Abheilung der Desquamation , d.h. RTOG ≤ G2  – kontinuierl. Messung der RD (RTOG),	Hydrogel verlängert Abheilung szeit signifikant	– Reliabilität der Messungen so weit optimiert als möglich – bias "durch Begeisterung" für Hydrogel statist. berücksichtigt – korrektes Studiendesign – große Gruppe, aber heterogene RT(CTR)-	1b

							subj. Symptome Brennen, Jucken etc. und Inteobserver- Vergleich Untersucher und Patienten		Schemata – grundsätzl. Problem der Therapieintervention (unterschiedl. Rest-RT bei Interventionsbeginn)  kein Vorteil für Hydrogel, sehr wahrscheinlich dem trockenen Verband unterlegen	
Mak, et al. Cancer Nurs 2005;28:436- 45.	prospektiv kontrolliert  Therapie akut	to compare the effectiveness of gentiana violet and nonadherent absorbent dressing in healing the postirradiation moist desquamation wounds	nonadherent absorbent dressing	Wunde mit physiologischer Kochsalzlösung waschen, dann Auftragen des nonadherent absorbent dressing oder Gentiana violett-Lösung, täglich vor RT, "nurse led"	146 Nasophary nx-Ca- Patienten	random isiert, offen	– Zeit bis zur Wundheilung = Beginn Intervention bis zur kompetten Reepitheliasie rung	kein sig. Unterschie d (30% Reduktion in Heilungsz eit angestrebt , dressing median 14 Tage (95% KI 12-14) vs Gentiana 14 Tage (95% KI 12-16), p=0,09 - Wundschm	– grundsätzl. Problem der Therapieintervention in heterogener RT(CTRT)- Kollektiv – Kaplan Meier-Kurve zeigt mehr Pat. mit sehr langer Wundheilungsphase in Gentiana-Gruppe	1b

								erz nicht signifikant unterschie dl.		
Moolenaar, et al. Acta Oncol 2006;45:623-4.	prospektiv kontrolliert  Therapie akut	Effektivität von Honig Gaze im Vergleich zu Paraffin Gaze auf die Abheilung von RD RTOG G3	Honig Gaze (Honey soft®)	Honig Gaze (Honey soft®) versus Paraffin-Gaze (Unitulle®) ab ungeklärtem Zeitpunkt	21 Mamma Ca-Pat., RTOG G3 >15 mm Ø	randomisiert, einfach verblindet	- Zeit bis zur kompletten Abheilung von G3 RD - Zeit bis zum Verschluß der Wunde (closure) - subjekt Symptome Schmerz, Juckreiz, unangenehmer Geruch VAS)	- kein signifikanter Unterschied - Trend pro Honig Gaze: komplette Heilung 18,4 ± 2,2 vs 19,8 ± 2,1 Tage  closure 11,9 ± 1,5 vs 13,9 ± 1,9	- vorzeitiger Abbruch wegen langsamen Patienteneinschlusses - verblindete Auswertung von Fotos - wenig Angaben zu Details, Publikation als letter	2b
Vavassis, et al. J Otolaryngol Head Neck Surg 2008;37:124-9.	prospektiv kontrolliert	to investigate effectiveness of SLND in the treatment of RD compared with silver sulfadiazine	silver leaf nylon dressing (SLND)	bei Auftreten RD RTOG 2 auf je einer Halsseite SLND bzw. Sulfadiazin (Flammazin®), Therapieende nicht definiert	12 Pat. mit Kopf-Hals-Tm ± Chemotherapie	offen Seitenversuch	- Verbesserung RD RTOG-Grad (3 unabhg. Untersucher, Fotodokumentation)	- keine Verbesserung im RTOG Grad - innerhalb des	- sehr kleine Studie	3b

							- Schmerz (Meßmethode undefiniert)	RTOG-Grades Verbesserung registriert durch SLND - 8/12 Pat. hatten weniger Schmerz auf SLND-Seite		
Gottlober, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;50:159-66.	Beobachtung	to describe a new approach using subcutaneous administered interferon gamma for the treatment of cutaneous radiation fibrosis (RF)	Interferon-gamma-1b	Interferon-gamma-1b 100 µg (=3x10 <sup>6</sup> IE) subcutan, 3x wöchentl. über 6 - 12 Monate	5 Pat. mit cutaner Fibrose (nicht klassifiziert), 1 Pat plus Fistel, 1 Pat. plus Ulcus	entfällt	- Reduktion der Hautdicke (20MHz Sono) - klinischer Eindruck und objektive Messungen "korrelieren gut"	- alle Pat. hatten Reduktion der Hautdicke (1 Pat.) und das Ulcus (1. Pat.) heilten komplett ab - keine Angaben zu Toxizität	- Endpunkt nicht klinisch klassifiziert, aber objektive Methode - bei 3 Pat. Intervall zu RT nur 1 Jahr, d.h. Spontanremission möglich - je 1 Pat. Ulcus bzw. Fistel Intervall 30-50 Jahre, Fotodokumentation detailliert und nachvollziehbar - randomisierte Studie nicht möglich	4 B

<p>Schindl, et al. J Investig Med 2000;48:312-26.</p>	<p>Beobachtung g prospektiv  Therapie spät</p>	<p>to investigate efficacy and safety of low intensity laser in patients with chronic radiation ulcers</p>	<p>low intensity laser</p>	<p>Helium-neon laser 30mW 3x wöchentlich 30J/cm<sup>3</sup> bis zur Abheilung</p>	<p>3 Mamma-Ca-Pat. mit Ulcera, seit 9-12 Wochen manifest, erfolglos vorbehandelt</p>	<p>entfällt</p>	<p>Abheilung des Ulcus</p>	<p>3/3 Ulcera abgeheilt, keine Toxizität durch Laser</p>	<p>unkontrollierte Untersuchung, Spontanabheilung ist möglich, aber 2/3 Pat. hatten frustranen Versuch von Wunddeckung gehabt</p>	<p>4  B</p>
<p>Kirova, et al. Radiother Oncol 2011;100:205-9.</p>	<p>Phase III randomisiert offen Therapie</p>	<p>to evaluate efficacy of hyaluronic acid cream compared to emollient cream</p>	<p>Hayluronsäurehaltige Creme</p>	<p>Hyaluronsalz 200mg in Creme 1x abends vs Basiscreme mit 2% Urea und 9,5% Glycerol ab Auftreten Erythem G1</p>	<p>200 Mamma-Ca-Pat. mit G1 Erythem (RTOG)</p>	<p>offen randomisiert</p>	<p>Rückbildung des Erythems am Tag 30 nach Beginn der Creme-Applikation Colorimetrie</p>	<p>kein Unterschied in Rate an Erythem Tag 30, Zahl an Therapiepausen, gemessener Reduktion des Erythems, Trend zu weniger Schmerz</p>	<p>- für Patientin und Beobachter offene Therapie - signifikante Faktoren für verlängerte Abheilungszeit des Erythems waren hoher body mass index und Ausdehnung der Epitheliolyse bei Therapiebeginn</p>	

1. Delaney G, Fisher R, Hook C and Barton M. Sucralfate cream in the management of moist desquamation during radiotherapy. *Australas Radiol* 1997;41:270–5.
2. Diggelmann KV, Zytkevich AE, Tuaine JM, Bennett NC, Kelly LE and Herst PM. Mepilex Lite dressings for the management of radiation-induced erythema: a systematic inpatient controlled clinical trial. *Br J Radiol* 2010;83:971–8.
3. Jensen JM, Gau T, Schultze J, et al. Treatment of acute radiodermatitis with an oil-in-water emulsion following radiation therapy for breast cancer: a controlled, randomized trial. *Strahlenther Onkol* 2011;187:378–84.
4. Macmillan MS, Wells M, MacBride S, Raab GM, Munro A and MacDougall H. Randomized comparison of dry dressings versus hydrogel in management of radiation-induced moist desquamation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:864–72.
5. Mak SS, Zee CY, Molassiotis A, et al. A comparison of wound treatments in nasopharyngeal cancer patients receiving radiation therapy. *Cancer Nurs* 2005;28:436–45.
6. Moolenaar M, Poorter RL, van der Toorn PP, Lenderink AW, Poortmans P and Egberts AC. The effect of honey compared to conventional treatment on healing of radiotherapy-induced skin toxicity in breast cancer patients. *Acta Oncol* 2006;45:623–4.
7. Vavassis P, Gelinis M, Chabot Tr J and Nguyen-Tan PF. Phase 2 study of silver leaf dressing for treatment of radiation-induced dermatitis in patients receiving radiotherapy to the head and neck. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;37:124–9.
8. Gottlober P, Steinert M, Bahren W, Weber L, Gerngross H and Peter RU. Interferon-gamma in 5 patients with cutaneous radiation syndrome after radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:159–66.
9. Schindl A, Schindl M, Pernerstorfer-Schon H and Schindl L. Low-intensity laser therapy: a review. *J Investig Med* 2000;48:312–26.
10. Kirova YM, Fromantin I, De Rycke Y, et al. can we decrease the skin reaction in breast cancer patients using hyaluronic acid during radiation therapy? Results of phase III randomised trial. *Radiother Oncol* 2011;100:205–9.

## 13. Bindegewebe und Knochen

Ulrike Höller, Diana Steinmann

In pubmed wurde nach den Stichwörtern subcutaneous fibrosis, pentoxyfilline, pentoxyphilline, HBO, hyperbaric oxgen, tocopherol, pirifenidon, osteonecrosis, osteoradionecrosis und "radiotherapy-induced, radiation -induced, radiation " in allen möglichen Kombinationen nach clinical trials,(systematic) reviews, practice guidelines, meta-analysis, guidelines, in deutscher und englischer Sprache 1995 - 2013 gesucht sowie die Zeitschrift „Supportive Care in Cancer“ 2000 -2011 durchgesehen. Die Literaturlisten von reviews sowie der ausgewerteten Literatur wurden auf Originalarbeiten zu prophylaktischen und therapeutischen Maßnahmen für Fibrose und Osteoradionekrose außerhalb des Kopf-Hals-Bereiches durchgesehen. Gewählt wurden Publikationen, die klinische Studien jeder Art (oder größere Fallserien für Osteoradionekrose) berichten, sowie guidelines und in Abstractform Cochrane Analysen. 30 Volltexte wurden gelesen und 13 Publikationen von einer Autorin ausgewertet. Die Empfehlung wurde im Expertenkonsens erstellt.

### Evidenztabelle

Autor, Journal, Jahr	Studien-typ	Fragestellung	Unter-suchte Substanz	Design	Popu-lation	Kontroll-gruppe	Endpunkte	Ergebnis	Kommentar / Fazit	LoE
Magnusson, et al. Eur J Cancer 2009;45:2488-95.	Phase II	to investigate if pentoxyfilline and vitamin E could prevent radiation-induced side-effects in women with breast cancer	Pentoxifyllin (PTX) + Vitamin E	Pentoxifyllin (PTX) 400 mg + Vit. E 100 mg (3x tgl.) vs Placebo 1-3 Monate nach Therapie für 1 Jahr	83 Mamma-Ca-Pat. (ME)	randomisiert, doppelblind, placebo-kontrolliert	passive Armabduktion (Differenz gegenüber Ausgangsbefund) Armvolumen-differenz	- Abduktion innerhalb beider Gruppen verbessert, kein Effekt von PTX/Vit. E (median 3,7° vs 9,4° Placebo p=0,2) n.s. - Armvolumen signifikant weniger Zunahme in PTX-	- Endpunkt Armbeweglichkeit komplex (multifaktoriell, z.B. Physiotherapie) - Hinweis auf Reduktion des Ödemrisikos	2b

							(Goniometer), Fibrose LENT Schmerz	gruppe 0,5% vs 1%, p=0,017 - Fibrose kein Unterschied - Schmerz in Placebogruppe signifikant rückläufig vs PTX (p=0,02)	- Schmerzergo- nis unerklärlich, auf Evaluation von 50% der Pat. gegründet	
Jacobson, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013;85:604- 8.	Phase II	to determine wether pentoxifyllin/ tocopherol was effective in preventing regional RIF		Pentoxifyllin (PTX) 400 mg + Vit. E 400 mg 3xtgl. direkt nach Abschluss der der RT über 6 Monate vs Beobachtung	53 Mamma- Ca-Pat. (BET/ME)	einfach verblindet	- Differenz der Gewebe- compliance bestrahlte zu kontralateraler Mamma/Brust wand (tissue compliance meter TCM) - palpable Fibrose LENT/SOMA und RTOG	- mittlerer Unterschied in Gewebe compliance Ptx zu Beobachtung 0,88 mm (SD1,96) vs 2,1 mm (SD 2,16) p=0,047	- Gruppenimbala- nzen systemische Therapie, n.s. aber ungleich - Unverträglichkeit (selbstlimitierend) der Medikation zu berücksichtigen	2b
Aygenç, et al. Otolaryngol Head Neck Surg 2004;130:351- 6.	Phase II	to assess the prophylactic effect of pentoxifylline on complications related to radiation	Pentoxifyllin in	Pentoxifyllin 3x 400mg/Tag, Tag 1 bis 2 Wochen nach RT vs Beobachtung	78 Kopf- Hals- Tumor- Pat. adjuvant e RT ohne Chemo- therapie	offen randomisiert kontrolliert	- maximaler Schweregrad der RD - Zeit bis zum Auftreten der maximalen RD - Art der Akutreaktion RD oder Weichgewebslä- sion (score nach Dion)	- kein Unterschied in Schweregrad oder Zeit bis Manifestation RD durchschnittl. - Weichgewebsnekrose- score PTX vs Beobachtung 2,96 vs 3,44 p<0,05	- inkomplette Angaben zu Gruppenzusammense- tzung und evtl. Imbalancen von Fraktionierung/Gesa- mtdosis und Nachbeobachtung - Statistik nicht nachvollziehbar dargestellt - komplexer Endpunkt „Weichgewebsläsion, in den Mukositis, Teleangiektasie,	2b



									Fibrose, Ulcus und Atrophie eingehen	
Gothard, et al. Radiother Oncol 2004;73:133-9.	Phase II	to test the efficacy of alpha-tocopherol and pentoxifylline in patients with arm lymphoedema	Pentoxifyllin (PTX) + Vitamin E (alpha-Tocopherol)	PTX 400 mg + Vit. E 500 mg (synthet. all rac-alpha-tocopherol) 2x tgl. vs Placebo nach RT (med. 15 Jahre, 2-41 Jahre) für 6 Monate	68 Mamma-Ca-Pat. mit strahlenduziertem Lymphödem	randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert	1-Jahres prozentuale Änderung in Armumfangsdifferenz zur Gegenseite im Vergleich zu Ausgangsbefund (Ödem) (Perometer) nach 1 Jahr nach Randomisation Induration im Feld	- Ödem kein sig. Unterschied zu Placebo im Mittel 2,5% (95%KI - 0,4 bis 5,3) vs 1,2% (-2,8 bis 5,1) - kein Unterschied in Induration - Reduktion Induration um $\geq 2$ Grade 6/31 vs 8/34 Pat. n.s.	- Beurteilung der Induration wegen Dokumentationsform von Autoren kritisch gewertet - 1. Endpunkt und Compliance untersucherunabhängig geprüft - Power klein: für Differenz 0,66 standardisiert Power 85% und Signifikanz 10%	2b
Delanian, et al. J Clin Oncol 2003;21:2545-50.	Phase II	to assess the efficacy of PTX/tocopherol in treating radiation-induced fibrosis (RIF)	PTX + Vitamin E (alpha-Tocopherol)	PTX 400 mg + Vit. E 500 mg (natürl. RRR-alpha-tocopherol) 2x tgl. vs jede Substanz + Placebo vs Doppel-Placebo 7+/-4 Jahre nach RT für 6 Monate	22 Mamma-Ca-Pat. mit palpabler RIF	randomisiert, doppelverblindet	relative Reduktion der Fläche der palpablen Fibrose (LENT/SOMA)	PTX/Tocoph. vs Placebo $60\pm 10\%$ vs $43\pm 17\%$ $p=0.038$	- schlechte Verträglichkeit bei 45% der Pat. - sehr kleine Pat.-zahl für 4 Gruppen	3b
Haddad, et al. Radiother Oncol 2005;77:324-	prospektive Beobachtung	to confirm the efficacy of PTX/Vit.E in patients suffering	PTX + Vitamin E (alpha-Tocopherol)	PTX 800 mg + Vit. E 1000 mg /die	34 RIF palpable Läsionen bei 29	unkontrolliert	- Oberfläche der RIF, 2 unabhängige Observer	Fläche RIF - 43% ( $\pm 19\%$ ) $p<0,001$ mittlerer Grad Fibrose reduziert um $2,00\pm 0,8$	- keine Kontrollgruppe	3b

6.		from RIF	l)		Pat.		- Grad Fibrose LENT/SOMA			
Brooker, et al. Radiother Oncol 2006;79:45- 51.	Phase II	to test the efficacy of IH636 grape seed proanthocyanidin extract in tissue induration after RT	Weintraubenkern proanthocyanidin-Extrakt (GSPE)	grape seed proanthocyanidin extract vs Placebo über 6 Monate	66 Mamma-Ca-Pat. BET, im Mittel 10 Jahre nach RT	randomisiert, placebokontrolliert	- Ansprechen = Reduktion der palpablen Fibrosefläche um 50% nach 12 Monaten - Reduktion des Fibrosegrades um 1 Punkt	- Ansprechen 29% (13/44 Pat.) Therapie vs 27% (6/22 Pat.) Placebo n.s. - geplante Subgruppenanalyse: Intervall zu RT < 10 Jahre - Ansprechen 32% (8/25 Pat.) Therapie vs 18% (2/11 Pat.) Placebo n.s.	- Endpunktevaluation unter Berücksichtigung Observer-Subjektivität - kleine Gruppe - evtl. Wirksamkeit bei frühem Einsatz	2b
Simone, et al. Radiat Oncol 2007;2:19.	prospektive Beobachtung	to examine whether Pirfenidone, administered in a daily oral dose, can decrease chronic radiation-induced fibrosis and lead to improvements in mobility and function	Pirfenidon	Pirfenidon 3x 800 mg/die über 2 Jahre, Mindestintervall zu RT-Ende 6 Monate (32-199 Mon. nach RT)	7 Pat. mit Einschränkung der Beweglichkeit (range of movement ROM) der Halswirbelsäule/oberen oder unteren Extremität nach RT (Kopf-Hals-Tm/	entfällt	relative Veränderung der Summe der ROM (Inclinometer/standardisierte Messung) zu Basiswert nach 2 Jahren	5 von 7 Pat. hatten 15-75% Verbesserung der ROM, 2 Reduktion der ROM	- 2 Pat. ausgeschlossen wegen fraglicher Toxizität - Hypothesengenerierende Studie - Substanz in Phase II-Studien zu idiopathischer Fibrose etc. untersucht	4b

					Hodgkin)					
McLeod, et al. Br J Oral Maxillofac Surg 2012;50:41-4.	retro- spektive Analyse	to compare clinical outcomes with existing reports	PTX + Vitamin E	PTX 400 mg 2x tgl. + Vit. E 1000 mg 1x tgl. 6-46 Monate	12 Pat. mit Osteorad- ionekros- e (ORN) Epstein II-III	unkontrollie- rt	Deskription Osteoradione- krose (ORN) nach Epstein	5/12 Pat. Verbessert um 1 Grad, 5 /12 Pat. idem, 2 Pat. progredient	- kleine und retrospektive Untersuchung	4
Delanian, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011;80:832- 9.	pro- spektive Beobach- -tung	Is PENTOCLO effective in osteoradionecros- (ORN) is of poor prognosis?	PTX + Vitamin E (alpha- Tocophero- l) +Clodrona- talterniere nd mit 20 mg Prednison und 1000 mg Ciprofloxacin an 2 Tagen der Woche	PTX 400 mg + Vit. E 500 mg (alpha- Tocopherol ) 2x tgl. ± Clodronat 1600 mg/die bis zur Abheilung	54 Pat. mit ORN der Mandibu- la Epstein II-III, refraktär auf konserva- tive Therapie oder HBO und /oder OP	unkontrollie- rt	relative Reduktion der Länge des freiliegenden Knochens	mittlere Regression 92%±4% nach 1 Jahr bei 39 von 54 Pat.	- unkontrollierte Studie, Remissionen wegen anderer Maßnahmen (Prednison und Ciprofloxacin) möglich - 15/54 weniger als 1 Jahr beobachtet/behand- elt - Clodronat kann ORN verursachen	
Annane, et al. J Clin Oncol 2004;22:4893- 900.	Phase II	to determine the efficacy and safety of HBO for overt mandibular osteoradio- necrosis	hyperbarer Sauerstoff (HBO)	100% O <sub>2</sub> vs 9% O <sub>2</sub> + Stickstoff, 2x tgl. 90 Minuten, 30 mal 2,4 ATÜ, postoperativ + 10 Sitzungen	68 Pat. mit ORN in früher Phase, 50% Pat. mit freiliege- ndem Knochen	Placebo kontrolliert, doppelblind, nur 1 Untersucher	Abheilung nach 1 Jahr, definiert als kein Schmerz, kein freiliege- ndes Knochen, bildgebend idem oder besser, keine Fraktur, keine	HBO vs Placebo 6/31 vs 12/37 Pat. mit Abheilung, RR 0,6 (95% KI 0,25-1,41) n.s. Bei 50 Pat. ohne Abheilung diese durch „nötig gewordene OP“ definiert, kein Unterschied zwischen Gruppen	- nur Pat. mit geringer oder mäßiger ORN eingeschlossen (50% ohne Schleimhautdefekt) - vorzeitiger Studienabbruch bei 25% der Patientenzahl	

							Fistel, keine Arrosion Unterkante <u>und</u> keine OP nötig		- Abbruchregel prädefiniert, aber Remissionsrate in Kontrollgruppe doppelt so hoch wie erwartet - Power der Studie niedrig
--	--	--	--	--	--	--	---	--	---

1. Magnusson M, Hoglund P, Johansson K, et al. Pentoxifylline and vitamin E treatment for prevention of radiation-induced side-effects in women with breast cancer: a phase two, double-blind, placebo-controlled randomised clinical trial (ptx-5). Eur J Cancer 2009;45:2488-95.
2. Jacobson G, Bhatia S, Smith BJ, Button AM, Bodeker K and Buatti J. Randomized trial of pentoxifylline and vitamin E vs standard follow-up after breast irradiation to prevent breast fibrosis, evaluated by tissue compliance meter. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013;85:604-8.
3. Aygenç E, Celikkanat S, Kaymakci M, Aksaray F and Ozdem C. Prophylactic effect of pentoxifylline on radiotherapy complications: a clinical study. Otolaryngol Head Neck Surg 2004;130:351-6.
4. Gothard L, Cornes P, Earl J, et al. Double-blind placebo-controlled randomised trial of vitamin E and pentoxifylline in patients with chronic arm lymphoedema and fibrosis after surgery and radiotherapy for breast cancer. Radiother Oncol 2004;73:133-9.
5. Delanian S, Porcher R, Balla-Mekias S and Lefaix JL. Randomized, placebo-controlled trial of combined pentoxifylline and tocopherol for regression of superficial radiation-induced fibrosis. J Clin Oncol 2003;21:2545-50.
6. Haddad P, Kalaghchi B and Amouzegar-Hashemi F. Pentoxifylline and vitamin E combination for superficial radiation-induced fibrosis: a phase II clinical trial. Radiother Oncol 2005;77:324-6.
7. Brooker S, Martin S, Pearson A, et al. Double-blind, placebo-controlled, randomised phase II trial of IH636 grape seed proanthocyanidin extract (GSPE) in patients with radiation-induced breast induration. Radiother Oncol 2006;79:45-51.
8. Simone NL, Soule BP, Gerber L, et al. Oral pirfenidone in patients with chronic fibrosis resulting from radiotherapy: a pilot study. Radiat Oncol 2007;2:19.
9. McLeod NM, Pratt CA, Mellor TK and Brennan PA. Pentoxifylline and tocopherol in the management of patients with osteoradionecrosis, the Portsmouth experience. Br J Oral Maxillofac Surg 2012;50:41-4.
10. Delanian S, Chatel C, Porcher R, Depondt J and Lefaix JL. Complete restoration of refractory mandibular osteoradionecrosis by prolonged treatment with a pentoxifylline-tocopherol-clodronate combination (PENTOCLO): a phase II trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011;80:832-9.
11. Annane D, Depondt J, Aubert P, et al. Hyperbaric oxygen therapy for radionecrosis of the jaw: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial from the ORN96 study group. J Clin Oncol 2004;22:4893-900.

## 14. Ernährung

Jürgen Heide

In pubmed wurde nach den Stichwörtern „ nutrition, nutritional intervention, weight loss“ und “radiotherapy–induced, radiation–induced, radiation” und „therapy, prevention“ in allen möglichen Kombinationen nach clinical trials, (systematic) reviews, (practice) guidelines, meta–analysis, guidelines, in deutscher und englischer Sprache 1995 – 2013 gesucht sowie die Zeitschrift „Supportive Care in Cancer“ 2000 – 2013 durchgesehen. Die Literaturlisten von reviews und der ausgewerteten Literatur wurden ergänzend durchsucht. Gewählt wurden Publikationen, die die Kriterien einer kontrollierten Studie erfüllten.

612 Publikationen wurden gefunden, 105 Volltexte gelesen und 12 Publikationen wurden ausgewertet.

## 15. Neue Substanzen

Cornelius Maihöfer, Maximilian Niyazi, Claus Belka

### 15.1. Bevacizumab

In MEDLINE wurde nach Publikationen mit den Stichwörtern „bevacizumab“ und “radiotherapy“ sowie „prophylactic“ and „bevacizumab“, „prevention“ and „bevacizumab“ sowie „toxicity management“ and „bevacizumab“ and „radiotherapy“ in deutscher und englischer Sprache zwischen 2000 – 05/2012 gesucht. 442 Publikationen wurden gefunden, 94 Abstracts gesichtet, 68 Volltexte gelesen und ausgewertet. Es wurden die Publikationen ausgewählt, die entweder über Abstracts oder Volltext Daten zur Inzidenz von Nebenwirkungen enthielten. Aufgrund der Menge der Nebenwirkungen wurden nur  $\geq$  G3 Toxizitäten erfasst; Bei einer simultanen Multi-Chemotherapie wurden hochwahrscheinlich auf die andere Substanz zurückzuführende  $\geq$  G3 Toxizitäten ignoriert (z.B. hämatologische NW). Nachkommastellen wurden mathematisch gerundet.

## 15 Neue Substanzen

Leitlinienreport zur S2e Leitlinie 052/014: Supportive Maßnahmen in der Radioonkologie      aktueller Stand: 02/2015

Anmerkung: Die Dosis, Fraktionierung sowie die potenzielle Hinzunahme klassischer Chemotherapie und teilweise anderer „targeted drugs“ sind in den Studien teilweise sehr heterogen, Toxizitäten waren oft kein primärer Endpunkt.

Für fast alle Publikationen gilt, dass es sich entweder um Fallberichte/-serien handelt oder um Phase I/II-Studien, die die Toxizität nicht als primären Endpunkt hatten. Daher gilt für diese Quellen Level of Evidence 4–5. Ausnahmen sind je eine Phase III-Studie für Cetuximab (Bonner et al. 2006), Rituximab (Pfreundschuh et al. 2006) und Trastuzumab (Halyard et al. 2009). Die Toxizität war sekundärer Endpunkt, Maßnahmen zu Prophylaxe oder Therapie wurden nicht untersucht.

## Evidenztabelle

Autor, Journal	Jahr	Art der Studie	Pat.-zahl	Tumorentität	RT Dosis/CTX/Technik	Toxizitäten
<b>Bestrahlung des Thorax/Mediastinums/Mamma</b>						
Goodgame, et al. J Thorac Oncol 2008;3:653-8.	2008	Fallbericht	1	Lungen-Ca (NSCLC)	74 Gy, Cisplatin/Etoposid Bevacizumab (BEV) 1 Monat <u>nach</u> RT	G4 Trachea-ösophageale Fistel, 4 Monate nach RT
Gore, et al. J Thorac Oncol 2009;4:1590-1.	2009	Fallbericht	1	Lungen-Ca (NSCLC)	66 Gy+ Carbo/Tax BEV ~15 Monate <u>nach</u> RT!	G4 in-field Trachea-ösophageale Fistel 21 Monate nach RT
Spigel, et al. J Clin Oncol 2010;28:43-8.	2010	Phase II (zwei Studien)	A29 B 5	Lungen-Ca (SCLC)	61,2 Gy/ Carboplatin/ Irinotecan + BEV (A - LD B - lokal fortgeschritten)	Beide Studien wurden aufgrund der erhöhten Toxizitäten abgebrochen.  A G4/G5 Tracheaösophageale Fistel: 7%. G5 Blutungen.  B G3 Tracheoösophageale Fistel: 40%.
Goyal, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;79:408-13.	2010	retrospektiv	14	Mamma-Ca	50 Gy + 10 Gy+ BEV	keine G3/G4-Toxizitäten
Lind, et al. J Clin Oncol 2012;30.	2012	Phase I	6	Lungen-Ca (NSCLC)	Induktion Cis-Douplet + 66 Gy RT+BEV	Abbruch der Studie aufgrund hoher Raten an Pneumonitiden: G2 2 Pat., G3 2 Pat.;

Pierga, et al. Lancet Oncol 2012;13:375-84.	2012	Phase II	52	Mamma-Ca	neoadj. FEC- Doc+BEV+Trastuzumab; OP, adjuvant "Standard"- RT+Trastuzumab+BEV	keine Toxizitätsdaten für RT
<b>Bestrahlung des Gehirns</b>						
Narayana, et al. J Radiat 2007;1:5-6.	2007	prospektiv	14	Gliome (höhergradige)	36 (1,8) bei Rezidiv; 59,4 Gy + Temozolomide + BEV	keine Angaben zur Toxizität
Liebross, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;75:S125-S.	2009	Phase I	16	Glioblastom	61,2 Gy + TMZ+ BEV	2 Pat. beeinträchtigte Wundheilung, keine in-field-Blutungen
Reardon, et al. Br J Cancer 2009;101:1986-94.	2009	Phase II	59	Gliome (höhergradige)	mind. 12 Wochen <u>nach</u> RT; BEV + Etoposid	keine schwerwiegenden Blutungen
Gutin, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;75:156-63.	2009	Phase I	25	Gliome (höhergradige)	30 Gy / 5x6 Gy + BEV	G4 Gastrointestinale Blutungen: 4%, Darmperforation: 4%, Wundheilungskomplikationen: 4%. G3 ZNS Hämorrhagien: 4%.
Vredenburgh, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010:1-9.	2010	Phase II	125	Glioblastom	59,4 Gy/Temozolomide + BEV	keine in-field Toxizität
Lai, et al. J Clin Oncol 2010;29.	2010	Phase II	70	Glioblastom	60 Gy/Temozolomide + BEV	G4 cerebrovasculäre Ischämie: 9%; G3/G4 ZNS Blutungen: 3%; G3/G4 GI-Blutungen/- Perforationen 6%; G3 Optikus-Neuropathie: 1%.



## 15Neue Substanzen

## Leitlinienreport zur S2e Leitlinie 052/014: Supportive Maßnahmen in der Radioonkologie aktueller Stand: 02/2015

Hasselbalch, et al. Neuro Oncol 2010;12:508–16.	2010	Phase II	43	Glioblastom	Cetuximab, Irinotecan + BEV innerhalb von 6 Monaten nach RT+TMZ	keine in-field Toxizität
Niyazi, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010:1–10.	2010	retrospekti v	20	Glioblastom rezidiv	36 Gy+ BEV	G4 Wundheilungskomplikationen: 5%.
Kelly, et al. J Neurooncol 2010.	2010	Fallbericht	4	Glioblastom/ Met Mamma- Ca	30–59,4 Gy + BEV	1x Brown-Séquard Syndrom, 3x Opticus- Neuropathie
Vargo, et al. J Neurooncol 2011;104:595–8.	2011	Fallbericht	1	Glioblastom	TMZ + RT + BEV	Venenthrombose in Dura.
Chira, et al. J Neurooncol 2011;105:401–8.	2011	retrospekti v	7	Mamma-Ca Cerebral M1	30 Gy WBRT innerhalb von 12 Monaten <u>nach</u> BEV	keine in-field Toxizität
Hainsworth, et al. Clin Adv Hematol Oncol 2012;10:240–6.	2012	Phase II	86	Glioblastom	Biopsie/OP+ RT+TMZ+BEV + adj. Everolimus+BEV	keine erhöhte G3/G4 Toxizität
Narayana, et al. J Neurosurg 2012;116:341–5.	2012	Phase II	51	Glioblastom	59,4 Gy RT +TMZ+BEV	keine symptomatischen in-field Blutungen;
Park, et al. J Neurooncol	2012	retrospekti v	11	Glioblastom rezidivierend	Stereotaktische Radiochirurgie median 16 Gy + adj.	keine ≥ G3 Toxizitäten mit Bevacizumab assoziiierbar

2012;107:323-33.					Bevacizumab/Irinotecan (1pt TMZ)	
Cuneo, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys2012;82:2018-24.	2012	retrospektiv	63	Gliome (höhergradige) rezidivierend	Stereotaktische RT (12,5-25 Gy) + adj. BEV	keine erhöhte G3/G4 Toxizität
<b>Bestrahlung im (Kopf)/Hals-Bereich</b>						
Koontz, et al. Head & ... 2007:262-6.	2007	Fallberichte	2	Kopf-Hals Angiosarkom	50 Gy neoadjuvant + BEV	keine G3/G4 Toxizität
Lindén, et al. Onkologie 2008;31:391-3.	2008	Fallbericht	1	Rhabdomyosarkom (Kopf-Hals)	53 Gy ( 14,2 Gy HART a 1,6 Gy, dann 3 Gy) + Cisplatin + BEV	keine G3/G4 in-field Toxizität
Seiwert, et al. J Clin Oncol 2008;26:1732-41.	2008	Phase I	43	Kopf/Hals-Tumoren	63 - 72 Gy/5-FU and Hydroxyurea + BEV	G5 Blutungen: 5%; G5 Infektionen/Sepsis: 7%; Unbekannte Todesursache 2%  ≥ G3 thrombotische Ereignisse: 5% TVT, 2% Schlaganfall (mit fataler Sepsis, s.o.);  Fistelbildungen (aufgrund von Radionekrose oder Resttumor): 12%.  Gewebsnekrosen 9%.
Hainsworth, et al. Cancer J 2011;17:267-72.	2011	Phase II	60	Kopf/Hals-Tumoren	Induktion TPF+BEV+ 68,4 Gy RT+Paclitaxel+Bevacizumab+Erlotinib	G3/G4: Orale Mukositis 88%; Radiodermatitis 31%,  keine Fisteln

Salama, et al. Ann Oncol 2011;22:2304-9.	2011	Phase II	17 (of 26)	Kopf/Hals-Tumoren	Hydroxyurea+5-FU+Hyperfrac. RT 72-75 Gy (b.i.d. 1,8+1,2 Gy) + BEV	Abbruch der Studie bei unerwarteten Progressen unter Therapie, keine schweren Blutungen oder Fistelbildungen
De Yao, et al. Sarcoma 2011;2011:160369.	2011	Fallbericht	1	Kopf-/Hals Angiosarkom	60 Gy RT+ BEV	keine G3/G4 Toxizitäten
Yoo, et al. Clin Cancer Res 2012;18:1404-14.	2012	prospektiv	29	Kopf/Hals-Tumoren	Induktion Bevacizumab+ Erlotinib + split-course akzelerierte RT (1,25,10x/w) 70 Gy IMRT + Cis/BEV/Erlo	G3: ORN 3 Pat., Weichgewebsnekrose 2 Pat.
Lee, et al. Lancet Oncol 2012;13:172-80.	2012	Phase II	46	Kopf/Hals-Tumoren	70 Gy à 2,12 Gy Gy IMRT + Cisplatin + BEV	keine G3/G4 Blutungen
Fury, et al. Cancer 2012;118:5008-14.	2012	Phase II	42	Kopf/Hals-Tumoren	70 Gy IMRT + Cis+BEV	G3/G4: Mukositis 36 Pat. (86%); Schmerzen 31 Pat., Embolien 3 Pat.
<b>Bestrahlung im Becken/Abdomen</b>						
Willett, et al. J Clin Oncol 2005;23:8134-6.	2005	Phase I	5	Rektum-Ca	50,4 Gy + 5-FU neoadjuvant +BEV	Abbruch der Studie aufgrund von Diarrhö und Kolitis, 1 Pat. mit Perforation des Ileum
Lordick, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;64:1295-8.	2006	Fallberichte (retrospektiv)	3 (von 33)	Rektum- und Nierenzell-Ca	(I) Becken 50,4 Gy +5-FU; BEV 6 Monate nach RT (II) Becken 45 Gy +5-FU; BEV 16 Monate nach RT	(I) Ischämische Kolitis im Rektum mit in-field Nekrosen (6 Monate nach RT) (II) Schwere ischämische Kolitis im RT-Feld 6 Monate nach RT

					(III) Os ileum 28 Gy (à 4 Gy) ; BEV 4 Monate nach RT	(III) Ischämische Perforation des Cöcum in field 4 Monate nach RT
Crane, et al. J Clin Oncol 2006;24:1145-51.	2006	Phase I	48	Pankreas-Ca	50,4 Gy/Capecitabin + BEV	wahrscheinlich Bevacizumab assoziierte NW: G3/G4 GI-Ulzerationen mit Blutungen im RT-Feld: 8% (retrospektiv in 4% Fistel vorhanden, keine Blutungen nach Ausschluss von Pat. mit Duodenalinvasion)  G3 GI-Perforationen: 4%
Czito, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;68:472-8.	2007	Phase I	11	Rektum-Ca	50,4 Gy/Oxaliplatin + BEV + Capecitabin	keine ≥ G3 Toxizität Bevacizumab zuschreibbar; G3/G4 Diarrhö: 27%
Willett, et al. Nature Clinical Practice Oncology 2007;4:316-21.	2007	Fallbericht	1	Rektum-Ca	50,4 Gy + 5-FU neoadjuvant+ BEV	keine G3/G4 Toxizität
Marijnen, et al. J Clin Oncol 2008.	2008	Phase I	60	Rektum-Ca	50 Gy, Capecitabin + BEV	G3: 4 Pat. Haut, 2 Pat. Diarrhö, 1 Pat. 1 Tenesmen  G4 1 Pat. Anale Mukositis  G5 1 Pat. Enteritis mit Blutungen  2 Pat.: Darmperforation 1 Pat. Rektumperforation

## 15Neue Substanzen

Leitlinienreport zur S2e Leitlinie 052/014: Supportive Maßnahmen in der Radioonkologie aktueller Stand: 02/2015

						bei OP: perineale Dehiszenz 1 Pat., rektovaginale Fistel n=2, massive perioperative Blutungen 1 Pat.
Crane, et al. J Clin Oncol 2009;27:4096-102.	2009	Phase II	82	Pankreas-Ca	50,4 Gy/ Capecitabin + BEV	GI-Blutungen 6% (d83,127,179, 180, 316); G3- G5 GI-Perforationen: 4% (d195,231,286)
Landry, et al. Cancer 2013;119:1521-7.	2009	Phase II	23	Rektum-Ca	50,4 Gy RT, Capecitabin, Oxaliplatin + BEV	6 Pat. (40 %) verzögerte Wundheilung, keine Blutungen
Koukourakis, et al. Clin Cancer Res 2009;15:7069-76.	2009	Phase I/II	22	Rektum-Ca	15x3,4 Gy/Amifostin, Capecitabin + BEV	Fistelbildungen: 9%, G4 Hautnekrosen 5%
Bège, et al. Ann Surg Oncol 2009;16:856-60.	2009	retrospekti v	142	Rektum- /Kolon-Ca M1	pooled; 45 Gy RT oder 5x5 Gy, dann OP, BEV nach Auftreten von Metastasen innerhalb von 11-52 Monaten	4 Patienten mit später Wundkomplikation
Willett, et al. J Clin Oncol 2009;27:3020-6.  Willett, et al. Oncologist 2010;15:845-51.	2009 + 2010	Phase II	32	Rektum-Ca	50,4 Gy/5-FU + BEV	G3 Toxizitäten: GI-Abzess 3%, Radiodermatitis: 6%; Wundkomplikationen 3%.  Spättoxizität: Anastomosen-Leck, verzögerte Wundheilung, Blutungen ins Becken je 3 %; Fisteln, Strikturen je 6 %  keine G4 Toxizität
Crane, et al. Int J Radiat Oncol Biol	2010	Phase II	25	Rektum-Ca	50,4 Gy/Capecitabin + BEV	G3 perianale Schuppung: 4%; 12% schwere chirurgische Komplikationen wie z.B.

Phys 2010;76:824-30.						Anastomosendehiszenz (4%), Wunddehiszenz (8%)
Dipetrillo, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;1-6.	2010	Phase I	26	Rektum-Ca	Induktion mit FOLFOX6, 50,4 Gy + 5-FU/Ox/BEV	Abbruch der Studie aufgrund von erhöhter Toxizitäten: (76% G3/G4); 36% postoperative Wundkomplikationen inkl. Ischämie und Fisteln
Nogué, et al. Oncologist 2011;16:614-20.	2011	Phase II	40	Rektum-Ca	Induktion XELOX+BEV + 50,4 Gy RT + Capecitabin + BEV	1 Pat. G3 Tenesmen Post-OP Komplikationen: (keine Grade angegeben): 26 Pat. (11 Pat. benötigten 2. OP)
Koukourakis, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011;80:492-8.	2011	Phase II	19	Rektum-Ca	10x3,4 Gy Amifostin/Capecitabin + BEV	G3 Diarrhö: 11%.
Resch, et al. Radiother Oncol 2011;102:8-11.	2011	Phase II	8	Rektum-Ca	45 Gy + Capecitabin + BEV (neoadjuvant)	Abbruch der Studie aufgrund erhöhter Toxizität: G3/G4 GI-Blutungen, Diarrhö, Schmerzen jeweils 2 Pat. (=25%)
Velenik, et al. Radiat Oncol 2011;6:105.	2011	Phase II	61	Rektum-Ca	neoadj. Capecitabin, 50,4 Gy RT+ BEV	verzögerte Wundheilung 30%; perioperative Infektion/Abzess 20%, 12% Anastomosens-Leck
Yoon, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011;81:1081-90.	2011	Phase II	20	Weichteil-Sarkom (retrop. + Extremitäten)	neoadj. BEV + 50,4 Gy RT (3d, IMRT, Protonen); 3 Pat. mit ORT 7,5-10 Gy; 3 Pat. mit 10-16 Gy Boost in Extremitäten	keine Blutungen, Nekrosen oder Fisteln
Small, et al. Int J	2011	Phase II	32	Pankreas-Ca	neoadj. Gem + 36 Gy RT (à 2,4 Gy) +	1 Pat. mit Perforation des Duodenums (3

## 15Neue Substanzen

Leitlinienreport zur S2e Leitlinie 052/014: Supportive Maßnahmen in der Radioonkologie aktueller Stand: 02/2015

Radiat Oncol Biol Phys 2011;80:476-82.					BEV	Monate nach Therapie), keine anderen in-field G3/G4 Toxizitäten
Vuky, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;82:e609-15.	2012	Phase II	18	Prostata-Ca	ADT+BEV+77,9 Gy IMRT (57 Gy pelv. LK) + BEV	keine akuten in-field G3/G4 Toxizitäten,  Spättoxizität: 11% G3 Proktitis, 11% G3 rektale Blutungen
Spigel, et al. Clin Colorectal Cancer2012;11:45-52.	2012	Phase II	66	Rektum-Ca	A: 50,4 Gy+5-FU+BEV + OP + adj. FOLFOX6+BEV  B: OP + 50,4 Gy+5-FU+BEV + adj. FOLFOX6+BEV	G3/G4 Darmperforation 1 Pat., Wunddehiszenz 1 Pat., rektovaginale Fistel 1 Pat.
Gasparini, et al. Angiogenesis 2012;15:141-50.	2012	Phase II	43	Rektum-Ca	50,4 Gy RT + Capecitabin + BEV neoadj.	keine ≥ G3 Blutungen oder Perforationen; G3 Diarrhö 3 Pat.
Dipetrillo, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010:1-6.	2012	Phase I	26	Rektum-Ca	50,4 Gy/FOLFOX + BEV	G3/G4 Diarrhö: 42%; G3 Blutungen: 4%; G3 Neuropathien: 4%; G3 Radiodermatitis: 8%; postoperative Wundkomplikationen: 35% - Abbruch der Studie aufgrund dieser Komplikationsrate
Itatani, et al. Surgery today 2012;42:75-9.	2012	Fallbericht	1	Rektum-Ca	Induktion FOLFOX4+BEV + 45 Gy RT+5-FU	keine Bevacizumab assoziierte G3/G4 Toxizität
Schefter, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys	2012	Phase II	60	Zervix-Ca	45 Gy EBRT + Parametrium- Boost (bis 60 Gy) + 30-40 Gy	keine Blutungen/Perforationen/Fistel

2012;83:1179–84.					Brachytherapy + Cis weekly + BEV	
Kabbinavar, et al. Eur J Cancer 2012;48:1126–32.	2012	prospektiv, Multivarian zanalyse	262 of 1953	Kolorekt. Karzinom M1 oder nicht resektabel	Multivarianz–Analyse, keine Details zur RT–Dosis	Multivarianz–Analyse auf Risikofaktoren bei Patienten mit GI–Blutungen unter Bevacizumab– Therapie: u.a. vorangegangene Bestrahlung innerhalb 6 Monaten, HR=2.6 (p<0.05)

1.

Goodgame B, Veeramachaneni N, Patterson A and Govindan R. Tracheo–esophageal fistula with bevacizumab after mediastinal radiation. J Thorac Oncol 2008;3:653–8.

2. Gore E, Currey A and Choong N. Tracheoesophageal fistula associated with bevacizumab 21 months after completion of radiation therapy. J Thorac Oncol 2009;4:1590–1.

3. Spigel DR, Hainsworth JD, Yardley Da, et al. Tracheoesophageal fistula formation in patients with lung cancer treated with chemoradiation and bevacizumab. J Clin Oncol 2010;28:43–8.

4. Goyal S, Rao MS, Khan A, Huzzy L, Green C and Haffty BG. Evaluation of Acute Locoregional Toxicity in Patients with Breast Cancer Treated with Adjuvant Radiotherapy in Combination with Bevacizumab. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;79:408–13.

5. Lind J, Senan S and Smit E. Pulmonary Toxicity After Bevacizumab and Concurrent Thoracic Radiotherapy Observed in a Phase I Study for Inoperable Stage III Non–Small–Cell Lung. J Clin Oncol 2012;30.

6. Pierga J–Y, Petit T, Delozier T, et al. Neoadjuvant bevacizumab, trastuzumab, and chemotherapy for primary inflammatory HER2–positive breast cancer (BEVERLY–2): an open–label, single–arm phase 2 study. Lancet Oncol 2012;13:375–84.

7. Narayana A, Golfinos JG, Fischer I, et al. Feasibility of using bevacizumab with radiation therapy in high grade gliomas (ASTRO–Abstract). Journal of Radiation 2007;1:5–6.

8. Lieboss RH, Leagre C, Schultz S, et al. A Feasibility Trial of Concurrent Radiation, Temozolomide, and Bevacizumab followed by Temozolomide and Bevacizumab for Resectable and Unresectable Glioblastoma Multiforme of the Brain. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;75:S125–S.

9. Reardon Da, Desjardins a, Vredenburgh JJ, et al. Metronomic chemotherapy with daily, oral etoposide plus bevacizumab for recurrent malignant glioma: a phase II study. Br J Cancer 2009;101:1986–94.

10. Gutin PH, Iwamoto FM, Beal K, et al. Safety and efficacy of bevacizumab with hypofractionated stereotactic irradiation for recurrent malignant gliomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;75:156–63.

11. Vredenburgh JJ, Desjardins A, Kirkpatrick JP, et al. Addition of Bevacizumab to Standard Radiation Therapy and Daily Temozolomide Is Associated with Minimal Toxicity in Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010:1–9.



## 15Neue Substanzen

Leitlinienreport zur S2e Leitlinie 052/014: Supportive Maßnahmen in der Radioonkologie aktueller Stand: 02/2015

12. Lai A, Tran A, Nghiemphu PL, et al. Phase II Study of Bevacizumab Plus Temozolomide During and After Radiation Therapy for Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme. *J Clin Oncol* 2010;29.
13. Hasselbalch B, Lassen U, Hansen S, et al. Cetuximab, bevacizumab, and irinotecan for patients with primary glioblastoma and progression after radiation therapy and temozolomide: a phase II trial. *Neuro Oncol*2010;12:508–16.
14. Niyazi M, Ganswindt U, Schwarz SB, et al. Irradiation and Bevacizumab in High-Grade Glioma Retreatment Settings. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*2010;1–10.
15. Kelly PJ, Dinkin MJ, Drappatz J, O'Regan KN and Weiss SE. Unexpected late radiation neurotoxicity following bevacizumab use: a case series. *J Neurooncol* 2010.
16. Vargo JA, Snelling BM, Ghareeb ER, et al. Dural venous sinus thrombosis in anaplastic astrocytoma following concurrent temozolomide and focal brain radiotherapy plus bevacizumab. *J Neurooncol* 2011;104:595–8.
17. Chira C, Jacob J, Derhem N, et al. Preliminary experience of whole-brain radiation therapy (WBRT) in breast cancer patients with brain metastases previously treated with bevacizumab-based chemotherapy. *J Neurooncol* 2011;105:401–8.
18. Hainsworth JD, Shih KC, Shepard GC, Tillinghast GW, Brinker BT and Spigel DR. Phase II study of concurrent radiation therapy, temozolomide, and bevacizumab followed by bevacizumab/everolimus as first-line treatment for patients with glioblastoma. *Clinical advances in hematology & oncology : H&O* 2012;10:240–6.
19. Narayana A, Gruber D, Kunnakkat S, et al. A clinical trial of bevacizumab, temozolomide, and radiation for newly diagnosed glioblastoma. *J Neurosurg* 2012;116:341–5.
20. Park K-J, Kano H, Iyer A, et al. Salvage gamma knife stereotactic radiosurgery followed by bevacizumab for recurrent glioblastoma multiforme: a case-control study. *J Neurooncol* 2012;107:323–33.
21. Cuneo KC, Vredenburgh JJ, Sampson JH, et al. Safety and efficacy of stereotactic radiosurgery and adjuvant bevacizumab in patients with recurrent malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*2012;82:2018–24.
22. Koontz B, Miles E and Rubio M. Preoperative radiotherapy and bevacizumab for angiosarcoma of the head and neck: two case studies. *Head & ...* 2007:262–6.
23. Lindén O, Greiff L, Wahlberg P, Vinge E and Kjellén E. Chemorefractory rhabdomyosarcoma treated with radiotherapy, bevacizumab, statins and surgery and maintenance with bevacizumab and chemotherapy. *Onkologie* 2008;31:391–3.
24. Seiwert TY, Haraf DJ, Cohen EEW, et al. Phase I study of bevacizumab added to fluorouracil- and hydroxyurea-based concomitant chemoradiotherapy for poor-prognosis head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:1732–41.
25. Hainsworth JD, Spigel DR, Greco FA, et al. Combined modality treatment with chemotherapy, radiation therapy, bevacizumab, and erlotinib in patients with locally advanced squamous carcinoma of the head and neck: a phase II trial of the Sarah Cannon oncology research consortium. *Cancer J* 2011;17:267–72.
26. Salama JK, Haraf DJ, Stenson KM, et al. A randomized phase II study of 5-fluorouracil, hydroxyurea, and twice-daily radiotherapy compared with bevacizumab plus 5-fluorouracil, hydroxyurea, and twice-daily radiotherapy for intermediate-stage and T4N0–1 head and neck cancers. *Ann Oncol* 2011;22:2304–9.
27. De Yao JT, Sun D, Powell AT and Rehmus EH. Scalp Angiosarcoma Remission with Bevacizumab and Radiotherapy without Surgery: A Fallbericht and Review of the Literature. *Sarcoma* 2011;2011:160369.

## 15Neue Substanzen

Leitlinienreport zur S2e Leitlinie 052/014: Supportive Maßnahmen in der Radioonkologie aktueller Stand: 02/2015

28. Yoo DS, Kirkpatrick JP, Craciunescu O, et al. Prospective trial of synchronous bevacizumab, erlotinib, and concurrent chemoradiation in locally advanced head and neck cancer. *Clin Cancer Res* 2012;18:1404–14.
29. Lee NY, Zhang Q, Pfister DG, et al. Addition of bevacizumab to standard chemoradiation for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma (RTOG 0615): a phase 2 multi-institutional trial. *Lancet Oncol* 2012;13:172–80.
30. Fury MG, Lee NY, Sherman E, et al. A phase 2 study of bevacizumab with cisplatin plus intensity-modulated radiation therapy for stage III/IVB head and neck squamous cell cancer. *Cancer* 2012;118:5008–14.
31. Willett C and Boucher Y. Surrogate Markers for Antiangiogenic Therapy and Dose-Limiting Toxicities for Bevacizumab With Radiation and Chemotherapy: Continued Experience of a Phase I Trial in Rectal Cancer Patients. *J Clin Oncol* 2005;23:8134–6.
32. Lordick F, Geinitz H, Theisen J, Sendler A and Sarbia M. Increased risk of ischemic bowel complications during treatment with bevacizumab after pelvic irradiation: report of three cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*2006;64:1295–8.
33. Crane CH, Ellis LM, Abbruzzese JL, 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.
34. Czito BG, Bendell JC, Willett CG, et al. Bevacizumab, oxaliplatin, and capecitabine with radiation therapy in rectal cancer: Phase I trial results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*2007;68:472–8.
35. Willett C, Duda D and Tomaso Ed. Complete pathological response to bevacizumab and chemoradiation in advanced rectal cancer. *Nature Clinical Practice Oncology* 2007;4:316–21.
36. Marijnen C, Rutten HJ, de Wilt H, et al. Preoperative chemoradiotherapy regimen with capecitabine and bevacizumab in locally advanced rectal cancer: A feasibility study of the Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG). (ASCO abstract). *J Clin Oncol* 2008.
37. Crane CH, Winter K, Regine WF, et al. Phase II study of bevacizumab with concurrent capecitabine and radiation followed by maintenance gemcitabine and bevacizumab for locally advanced pancreatic cancer: Radiation Therapy Oncology Group RTOG 0411. *J Clin Oncol* 2009;27:4096–102.
38. Landry JC, Feng Y, Cohen SJ, et al. Phase 2 study of preoperative radiation with concurrent capecitabine, oxaliplatin, and bevacizumab followed by surgery and postoperative 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin (FOLFOX), and bevacizumab in patients with locally advanced rectal cancer: ECOG 3204. *Cancer* 2013;119:1521–7.
39. Koukourakis MI, Giatromanolaki A, Sheldon H, et al. Phase I/II trial of bevacizumab and radiotherapy for locally advanced inoperable colorectal cancer: vasculature-independent radiosensitizing effect of bevacizumab. *Clin Cancer Res* 2009;15:7069–76.
40. Bège T, Lelong B, Viret F, et al. Bevacizumab-related surgical site complication despite primary tumor resection in colorectal cancer patients. *Ann Surg Oncol*2009;16:856–60.
41. Willett CG, Duda DG, di Tomaso E, et al. Efficacy, safety, and biomarkers of neoadjuvant bevacizumab, radiation therapy, and fluorouracil in rectal cancer: a multidisciplinary phase II study. *J Clin Oncol* 2009;27:3020–6.
42. Willett CG, Duda DG, Ancukiewicz M, et al. A safety and survival analysis of neoadjuvant bevacizumab with standard chemoradiation in a phase I/II study compared with standard chemoradiation in locally advanced rectal cancer. *Oncologist* 2010;15:845–51.

## 15Neue Substanzen

Leitlinienreport zur S2e Leitlinie 052/014: Supportive Maßnahmen in der Radioonkologie aktueller Stand: 02/2015

43. Crane CH, Eng C, Feig BW, et al. Phase II trial of neoadjuvant bevacizumab, capecitabine, and radiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*2010;76:824–30.
44. Dipetrillo T, Pricolo V, Lagares–Garcia J, et al. Neoadjuvant Bevacizumab, Oxaliplatin, 5–Fluorouracil, and Radiation for Rectal Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*2010:1–6.
45. Nogué M, Salud A, Vicente P, et al. Addition of bevacizumab to XELOX induction therapy plus concomitant capecitabine–based chemoradiotherapy in magnetic resonance imaging–defined poor–prognosis locally advanced rectal cancer: the AVACROSS study. *Oncologist* 2011;16:614–20.
46. Koukourakis MI, Giatromanolaki A, Tsoutsou P, et al. Bevacizumab, capecitabine, amifostine, and preoperative hypofractionated accelerated radiotherapy (HypoArc) for rectal cancer: a Phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*2011;80:492–8.
47. Resch G, De Vries A, Öfner D, et al. Preoperative treatment with capecitabine, bevacizumab and radiotherapy for primary locally advanced rectal cancer – A two stage phase II clinical trial. *Radiother Oncol* 2011;102:8–11.
48. Velenik V, Ocvirk J, Music M, et al. Neoadjuvant capecitabine, radiotherapy, and bevacizumab (CRAB) in locally advanced rectal cancer: results of an open–label phase II study. *Radiat Oncol* 2011;6:105.
49. Yoon SS, Duda DG, Karl DL, et al. Phase II study of neoadjuvant bevacizumab and radiotherapy for resectable soft tissue sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*2011;81:1081–90.
50. Small W, Mulcahy MF, Rademaker A, et al. Phase II trial of full–dose gemcitabine and bevacizumab in combination with attenuated three–dimensional conformal radiotherapy in patients with localized pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*2011;80:476–82.
51. Vuky J, Pham HT, Warren S, et al. Phase II study of long–term androgen suppression with bevacizumab and intensity–modulated radiation therapy (IMRT) in high–risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*2012;82:e609–15.
52. Spigel DR, Bendell JC, McCleod M, et al. Phase II study of bevacizumab and chemoradiation in the preoperative or adjuvant treatment of patients with stage II/III rectal cancer. *Clin Colorectal Cancer*2012;11:45–52.
53. Gasparini G, Torino F, Ueno T, et al. A phase II study of neoadjuvant bevacizumab plus capecitabine and concomitant radiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer. *Angiogenesis* 2012;15:141–50.
54. Itatani Y, Akiyoshi T, Kuroyanagi H, et al. Total mesorectal excision of initially unresectable locally advanced rectal cancer infiltrating the pelvic wall after treatment with FOLFOX4 plus bevacizumab and preoperative chemoradiation: report of a case. *Surgery today* 2012;42:75–9.
55. Schefter TE, Winter K, Kwon JS, et al. A phase II study of bevacizumab in combination with definitive radiotherapy and cisplatin chemotherapy in untreated patients with locally advanced cervical carcinoma: preliminary results of RTOG 0417. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*2012;83:1179–84.
56. Kabbinnar FF, Flynn PJ, Kozloff M, et al. Gastrointestinal perforation associated with bevacizumab use in metastatic colorectal cancer: results from a large treatment observational cohort study. *Eur J Cancer* 2012;48:1126–32.

## 15.2. Cetuximab

In MEDLINE wurde nach Publikationen mit den Stichwörtern „cetuximab“ und „radiotherapy“ sowie „prophylactic“ und „cetuximab“, „prevention“ und „cetuximab“ sowie „toxicity management“ und „cetuximab“ und „radiotherapy“ in deutscher und englischer Sprache zwischen 2000 – 05/2012 gesucht. 508 Publikationen wurden gefunden, 81 Abstracts gesichtet, 62 Volltexte gelesen und ausgewertet. Es wurden die Publikationen ausgewählt, die entweder über Abstracts oder Volltext Daten zur Inzidenz von Nebenwirkungen enthielten. Aufgrund der Menge der Nebenwirkungen wurden nur G3 – G5 Toxizitäten erfasst. Bei einer simultanen Multi-Chemotherapie und kleinen Fallserien (<50 Pat.) wurden bei mehr als 10 verschiedenen Nebenwirkungen hochwahrscheinlich auf die andere Substanz zurückzuführende G3-Toxizitäten ignoriert (z.B. Leukopenie). Nachkommastellen wurden mathematisch gerundet.

Anmerkung: Schwierig bei der Auswertung waren die uneinheitlichen Auswertungssysteme und -maßstäbe, die von „acneiforme rash“ bis radiation dermatitis gehen, sowie oft Angaben „in-field“ bzw. „out-field“ nicht klar gekennzeichnet waren.<sup>343135</sup> Des Weiteren sind die Dosis, Fraktionierung sowie die potenzielle Hinzunahme klassischer Chemotherapie sehr heterogen.

### Evidenztabelle

#### Kopf-Hals

Autor, Journal	Jahr	Art der Studie	Pat.-zahl	Tumorentität	RT-Dosis / Chemotherapie /Technik	Toxizitäten
Robert, et al. J Clin Oncol 2001;19:3234-43.	2001	Phase I	16	Kopf-/Hals-Tumoren	70 Gy, (3 Pat. 76,8 Gy)	G3/G4: allerg. Reaktion 2 Pat., Mukositis 11 Pat., in-field Dermatitis 5 Pat.
Bonner, et al. N Engl J Med 2006;354:567-78.	2006	Phase III	211 (cetux-arm)	Kopf-/Hals-Tumoren	70 – 78,8 Gy (hyperfraktioniert) +/-Cetuximab (Cet)	signifikante Unterschiede/Trends in den Armen (Cetuximab vs kein Cetuximab): 17 % G3-G5 akneiformer Hautausschlag (vs 2%) , 2 % G3-G5

						Stimmveränderung (vs 0%), 3 % G3-G5 Infusionsreaktion (vs 0%); 23% G3-G5 Radiodermatitis (vs 18 % n.s.) LoE 1b
Pfister, et al. J Clin Oncol 2006;24:1072-8.	2006	Phase I	22	Kopf-/Hals-Tumoren	70 Gy RT + Cisplatin	Studie wurde aufgrund schwerwiegender NW geschlossen. G5 Pneumonie und ein Todesfall unbekannter Ursache, G4: Herzinfarkt 1 Pat., Arrhythmie 1 Pat., Stoffwechsel-assoziiert 1 Pat., Infektion 1 Pat.
Budach, et al. N Engl J Med 2007;357:514-5.	2007	Fallbericht	2	Kopf-/Hals-Tumoren	66,6 Gy (teilw. re-RT), 70 Gy	G4 Dermatitis
Berger, et al. Radiat Oncol 2008;3:5.	2008	Fallbericht	1	Kopf-/Hals-Tumoren	72 Gy, Wechsel zu Cetuximab von 5-FU/Mitomycin	G4 Dermatitis
Koutcher, et al. American J Clin Oncol 2009;32:472-6.	2009	retrospektiv	115	Kopf-/Hals-Tumoren	66 Gy / 69,96 Gy	4 Pat. G4, 22 Pat. G3 Radiodermatitis (G3+G4: 23%)
Pryor, et al. Radiother Oncol 2009;90:172-6.	2009	prospektiv	13	Kopf-/Hals-Tumoren	70 Gy	6 Pat.: ≥ G3 Ausschlag, 10 Pat. jeweils: ≥ G3 Dermatitis und ≥ G3 Mukositis
Tomková, et al. J Eur Acad Dermatol Venereol 2010;24:692-6.	2009	retrospektiv	24	Kopf-/Hals-Tumoren und Kolorektales-Ca	verschiedene Dosierungen	G3 anaphylaktische Reaktion: 3 Pat.
Balermipas, et al. Strahlenther Onkol 2009;185:775-81.	2009	prospektiv	7	Kopf-/Hals-Tumoren	Re-irradiation 50,4 Gy - 54,0 Gy	neue akute NW: G3: Schmerzen 1 Pat., Mukositis 5 Pat. Dysphagie 4 Pat. Xerostomie 1 Pat. Fibrose 1 Pat., Ausschlag 2 Pat.
Giro, et al. Radiother Oncol 2009;90:166-71.	2009	retrospektiv /survey	71	Kopf-/Hals-Tumoren	49 - 72 Gy 3d/IMRT/HFRT	Radiodermatitis G3: 15 Pat., G4: 20 Pat.; d.h. G3+G4: 49%
Göppner, et al.	2010	Fallbericht	1	Haut-	45 Gy RT;	keine erhöhte Toxizität

## 15Neue Substanzen

Leitlinienreport zur S2e Leitlinie 052/014: Supportive Maßnahmen in der Radioonkologie aktueller Stand: 02/2015

2010;8:826-8.				Plattenepithel- Ca		
Zwicker, et al. Strahlenther Onkol2011:32-8.	2010	Phase II	10	Kopf-/Hals- Tumoren	IMRT 50,4 Gy Re-RT + Cetux	1 Pat. G5 Mukositis, 1 Pat. G3 Mukositis, 1 Pat. G4 Hautrötung (2 Pat. G3), 2 Pat. G3 Ausschlag
Kuhnt, et al. Ann Oncol 2010;21:2284-9.	2010	Phase I	18 (16 eligible)	Kopf-/Hals- Tumoren	HART (70,6 Gy) + Cis	9 Pat. G3 Mukositis, 6 Pat. ≥ G3 Radiodermatitis, 4 Pat. ≥ G3 Neutropenie, 1 Pat. G3 Ausschlag
Birnbaum, et al. Am J Clin Oncol 2010;33:144-7.	2010	Phase II	32	Kopf-/Hals- Tumoren	66 - 72 Gy, Induktion Cetux + Carbo/Tax/Cetux concomitant	1 Pat. G3 allerg. Reaktion, 1 Pat. G4 Stoffwechsel- assoziierte Toxizität, 22 Pat. G3 + G4 Mukositis, 1 Pat. G4 Dysphagie, 19 Pat. G3 + G4 Hauttoxizität
Argiris, et al. J Clin Oncol 2010;28:5294- 300.	2010	prospektiv	39	Kopf-/Hals- Tumoren	Induktion Docetaxel/Cis/Cetux + concurrent Cisplatin/Cetux/70-74 Gy - RT	G3/G4: enorale Mukositis 18 Pat., Anämie 8 Pat., in- field Dermatitis 9 Pat., Dysphagie 16 Pat., Thrombozytopenie 4 Pat., Neutropenie 12 Pat., febrile Neutropenie 2 Pat. Infektion 7 Pat., Fatigue 5 Pat., Nausea 4 Pat., Erbrechen 1 Pat., Nierenversagen 1 Pat., Tiefe Venenthrombose 2 Pat., Blutung 2 Pat., Hypomagnesämie 13 Pat.
Koukourakis, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;77:9-15.	2010	Phase I	43	Kopf-/Hals- Tumoren	21x 2,7 Gy (56,7 Gy) + Amofistin + Cis	7 Pat. G3 + G4 Mukositis, 1 Pat. G3 + G4 Hauttoxizität
Merlano, et al. Ann Oncol 2011;22:712-7.	2010	Phase II	45	Kopf-/Hals- Tumoren	bis 70 Gy, 3x Cis/5-FU, split course RT, RT + Cetux	1 G4 Leukopenie (17 Pat. G3), 3 Pat. G4 Neutropenie (15 Pat. G3), 1 Pat. G4 Thrombopenie (6 Pat. G3), 16 Pat. G4 Stomatitis (13 Pat. G3), 33 Pat. (73%) G3 Radiodermatitis, 3 Pat. G3 Ausschlag
Buiret, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;77:430-7.	2010	retrospektiv multizentr.	46	Kopf-/Hals- Tumoren	Indukt. CTX Doc/Cis/5- FU, RT (70 Gy)	keine G4 Toxizität zur Cetuximab-Gabe zuordnebar
Koutcher, et al. Int J	2010	retrospektiv	49	Kopf-/Hals-	69,96 Gy (IMRT) (+/-	10 Pat. G3 + G4 unspezifische Spättoxizität; keine

Radiat Oncol Biol Phys 2011;81:915–22.				Tumoren	Cis)	erhöhte Aktuttoxizität
Jensen, et al. Head Neck Oncol 2010;2:34– .	2010	retrospektiv	73	Kopf-/Hals- Tumoren	22 Pat. Re-RT (50 – 60 Gy), 66 – 70 Gy	4 Pat. G3 allerg. Reaktion, 6 Pat. G3 Ausschlag
Jensen, et al. Radiat Oncol 2010;5:102.	2010	prospektiv	9	Adenoidzystisc hes Karzinom im K-/H- Bereich	5/9: Re-RT: median 50,4 Gy, median 65 Gy (IMRT or C-12 boost)	G3 Mukositis und G3 Dysphagie
Studer, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010:1–8.	2010	prospektiv	99	Kopf-/Hals- Tumoren	66 – 70 Gy, 30/99 wechsel von Cis	34 % G2/G4 Dermatitis (vs Cisplatin 3 % , p < 0.01); Zusammenhang mit Hautdosis >50 Gy und der Benutzung eines Bolus
Gupta, et al. Indian J Pharmacol 2011;43:478–80.	2011	Fallbericht	1	Kopf-/Hals- Tumoren	70 Gy RT + Cetuximab	akute arterielle und venöse Embolie/Thrombose im Bein
Selzer, et al. Strahlenther Onkol 2011;187:373–7.	2011	retrospektiv	112	Kopf-/Hals- Tumoren	70 Gy RT or 72 Gy IMRT	Dermatitis G3: 29 %, G4: 1 %; Mukositis G3: 47%, G4: 4%; In diesem Paper: Zeitliches Auftreten genauer beleuchtet;
Dean, et al. J Wound Care 2011;20:166–70.	2011	retrospektiv	15 (cetux)	Kopf-/Hals- Tumoren	Salvage neck dissection nach RT ± Cetuximab	2 Wundheilungskomplikationen (vs 0), n.s.
Granados García, et al. Clin Transl Oncol2011;13:109–14.	2011	Phase II	20	PLECA im oberen resp. Trakt	70 Gy RT + Gemcitabine	71 % G3+IV: Toxizität nicht genauer angegeben (u.a.: Mukositis, Hämatologische Toxizität, Nausea) 3 Pat. G3 Radiodermatitis,
Argiris, et al. Ann Oncol 2011;22:2482–8.	2011	Phase I	7	Kopf-/Hals- Tumoren	70–74 Gy (IMRT) + Bortezomib	G3 Mukositis 4 Pat., Dysphagie 3 Pat., Xerostomie und Dermatitis je 1 Pat.,
Kao, et al. Cancer 2011;117:318–26.	2011	Phase II	33	Kopf-/Hals- Tumoren	72 Gy IMRT + 5-FU + Hydroxyurea	G3 Mukositis: 33%, G3 Dermatitis 15%,
Heron, et al. Am J Clin Oncol 2011;34:165–72.	2011	matched pair retrospektiv	35	Kopf-/Hals- Tumoren	SBRT Re-RT (+/- cetuximab)	keine signifikante Erhöhung an G3 Toxizitäts, keine G4 Toxizität

## 15Neue Substanzen

## Leitlinienreport zur S2e Leitlinie 052/014: Supportive Maßnahmen in der Radioonkologie aktueller Stand: 02/2015

Walsh, et al. Radiother Oncol 2011;98:38–41.	2011	retrospektiv	48 (14 excluded because of SIB)	Kopf-/Hals-Tumoren	Cetuximab vs Cisplatin (66 – 70 Gy)	≥ G3 Hauttoxizität: 62% (21 Pat.) vs 18% , ≥ G3 Mukositis: 74% (25 Pat.) vs 42%, ≥ G3 Ausschlag: 3 Pat. vs 0 Pat.
Urosevic-Maiwald, et al. Int J Dermatol 2012:864–7.	2012	Fallbericht	1	Kopf-/Hals-Tumoren	Induktions-TPF + RT (Dosis nicht spezifisch) mit Cetuximab	4 Tage nach Bestrahlungsabschluss: G4 Stevens-Johnson Syndrom (SSS) mit toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN)
Valeriani, et al. Radiol Med 2012;117:125–32.	2012	retrospektiv	14	Kopf-/Hals-Tumoren	64,8–70 Gy RT	G3–G4 Dermatitis 36%, Mukositis: 50%, 2 Pat. schlossen die Behandlung aufgrund von NW nicht ab, 6 Pat. wurden zeitweilig unterbrochen, 1 Sepsis G5,
Kim, et al. Am J Otolaryngol 2012;33:93–7.	2012	retrospektiv	17	Kopf-/Hals-Tumoren	Induktion TPF, 70 / 70,2 Gy RT + concurrent Cetuximab	keine Daten zur Toxizität;
Balermipas, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;83:e377–83.	2012	prospektiv	18	Rezidiv eines Kopf-/Hals-Tumors	Re-RT median 50,4 Gy	G3 Ausschlag 5 Pat., G3 Trismus 5 Pat., G3 Speicheldrüsen-Entzündung 1 Pat.
Jensen, et al. Radiat Oncol 2012;7:57.	2012	prospektiv, bi-centric Phase II	18	Kopf-/Hals-Tumoren	Carboplatin/5-FU + 69,9 Gy IMRT	G3: Ausschlag: 1 Pat., Mukositis 4 Pat., Dysphagie 1 Pat., Dermatitis 2 Pat., Hautabszess 1 Pat., art. Embolie 1 Pat., septischer Schock 1 Pat., anaphylaktische Reaktion 1 Pat.
Alongi, et al. Strahlenther Onkol 2012;188:49–55.	2012	prospektiv Phase II	22	Kopf-/Hals-Tumoren	54,45 Gy + 69,96 Gy SIB; VMAT	G3 Dermatitis 8 Pat., G3 Mukositis 10 Pat.
Ma, et al. Ann Oncol 2012;23:1287–92.	2012	prospektiv	30	Nasopharynx-Ca	74 Gy IMRT + concurrent Cisplatin + Cetuximab	G3 Ausschlag: 3 Pat., (andere höhergradige Toxizität passend zu Cisplatin)
Beijer, et al. Clin Otolaryngol 2012.	2012	retrospektiv	32	Kopf-/Hals-Tumoren	primär: 69 / 70 Gy IMRT; adjuvant: 66 Gy IMRT;	2 G5 Ereignisse; 15 G3/G4 Mukositis (vergleichbar mit Cis/Carbo-Platin), 14 Pat. G3/G4 Ausschlag (vs 0); andere nicht näher angegebene Toxizität 17 (47% vs



15 Neue Substanzen

Leitlinienreport zur S2e Leitlinie 052/014: Supportive Maßnahmen in der Radioonkologie aktueller Stand: 02/2015

					Cisplatin/Carboplatin vs Cetuximab	18 %)
Suntharalingam, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;82:1845–50.	2012	Phase II	43	Kopf-/Hals-Tumoren	70,2 Gy (3D/IMRT) + Paclitaxel, Carboplatin,	G3 Mukositis 79%, Dysphagie 21%, Fieber 5% Ausschlag 9%, Xerostomia 2 %, Anämia 2%, Dehydration 5 %, Hypomagnesaämia 7%; Leukopenie/Neutropenie G3+G4 21%, Radiodermatitis (16%), G4 Hypersensitivität 4%,

**Abdomen/Becken**

Autoren	Jahr	Art der Studie	Pat.-zahl	Tumorentität	RT-Dosis / Chemotherapie /Technik	Toxizitäten
Hofheinz, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;66:1384–90.	2006	Phase I	20	Rektum-Ca	Capecitabin + Irinotecan + 50,4 Gy	kein G4, kein Ausschlag, 4 Pat. G3 Diarrhö
Machiels, et al. Ann Oncol 2007;18:738–44.	2007	Phase I/II	40	Rektum-Ca	45 Gy + Capecitabin	G3/G4: Diarrhö 1 Pat., allerg. Reaktion 1 Pat., Dermatitis 1 Pat.
Rodel, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;70:1081–6.	2008	Phase I/II	13/48	Rektum-Ca	50,4 Gy +Capecitabin + Oxaliplatin	Phase II, G4/G5: Leukopenie, Thrombozytopenie, Diarrhö, Kreatinin-Erhöhung, Elektrolytentgleisung, Infektion je 1 Pat.
Bertolini, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;73:466–72.	2009	Phase II	40	Rektum-Ca	50 – 50,4 Gy + neoadj. Cetux / Cetux + 5-FU konkomitant	3 Pat. G3/G4 Hautausschlag, 3 Pat. G3/G4 Hypersensitivität, 3 Pat. G3/G4 Diarrhö, 1 Pat. G3/G4 Stomatitis, 5 Pat. G3/G4 GI Toxizität, 1 Pat. G3/G4 febrile Neutropenie
Horisberger, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;74:1487–93.	2009	Phase II	50	Rektum-Ca	50,4 Gy + Capecitabin + Irinotecan	Leukopenie 2 Pat. G4; G3: Diarrhö 30 Pat., Bauchschmerzen 4 Pat., GPT/GOT-Erhöhung 10 Pat., Hautausschlag 6 Pat.; Anämie, Übelkeit/Erbrechen, Bilirubin Erhöhung, Proktitis je 2

15Neue Substanzen

Leitlinienreport zur S2e Leitlinie 052/014: Supportive Maßnahmen in der Radioonkologie aktueller Stand: 02/2015

						Pat.
Velenik, et al. Eur J Surg Oncol 2010;36:244-50.	2010	Phase II	37	Rektum-Ca	45 Gy RT + Capecitabin (neoadjuvant)	G3: Diarrhö 4 Pat., Anorexie 1 Pat., Lebertoxizität 1 Pat., in-field-Dermatitis 6 Pat., Infektion 1 Pat., Hypersensitivität 2 Pat.
Kim, et al. J Neurooncol 2010;100:193-8.	2010	Phase II	40	Rektum-Ca	Capecitabin + Cetux + Irinotecan + 50,4 Gy (neoadjuvant)	1 Pat. G4 Leukopenie, 1 Pat. G3 Ausschlag, Fatigue, Ileus je; 2 Pat. Grade 2 Diarrhö
Dewdney, et al. J Clin Oncol 2012;30:1620-7.	2012	Multizent. randomisiert Phase II	165 (Cetux 83)	Rektum-Ca	4xCAPOX + 50,4 Gy RCT with Capecitabin, OP, adjuvante 4xCAPOX (neoadjuvant) (+/- Cetux)	G3-G5: während RT: Diarrhö 8 Pat. (10%) vs 1 Pat. (1%); Ausschlag ("Rash") 7 Pat. (9%) vs 0; Hand-Fuß-Syndrom 3 Pat. (4%) vs 1 Pat. (1%) (NW nur während RT angegeben)
Crane, et al. J Clin Oncol 2011;29:3037-43.	2011	Phase II	69	Pankreas-Ca	neoadjuvant Cetux, Gemcitabin, Oxaliplatin ; 50,4 Gy RT + Cetux	G3+G4: 10% GI-Toxicity, 13 % hematotox, 1 % Neuropathie, 3 % Infusionsreaktion, 6% Fatigue, Ausschlag G3 3%
Pipas, et al. Ann Oncol 2012;23:2820-7.	2012	prospektiv	37	Pankreas-Ca	54 Gy IMRT + Gemcitabin/Cetux (neoadj.)	G3: Reaktion auf Cetuximab 3 Pat., Ausschlag 3 Pat., * andere Toxizitäten passend zu Gemcitabin/Bestrahlung

**Thorax/Mediastinum**

Autoren	Jahr	Art der Studie	Pat.-zahl	Tumorentität	RT-Dosis / Chemotherapie /Technik	Toxizitäten
Hughes, et al. J Thorac Oncol 2008;3:648-51.	2008	Phase I	12	NSCLC	64 Gy	G3 Fatigue, Pneumonitis je 1 Pat. G5 Infektion 1 Pat.
Safran, et al. Int J Radiat	2008	Phase II	60	Ösophago-	Cetux/Carbo/Tax +	14 Pat. G3 Ausschlag, 9 Pat. G3/IV Ösophagitis, 3 Pat. G3 + G4

## 15Neue Substanzen

Leitlinienreport zur S2e Leitlinie 052/014: Supportive Maßnahmen in der Radioonkologie aktueller Stand: 02/2015

Oncol Biol Phys 2008;70:391–5.				gastrische Tumoren	50,4 Gy	Hypersensitivität, 2 Pat. G4 Neutropenie (6 Pat. G3), 1 Pat. G4 Anämie (5 Pat. G3)
Jatoi, et al. Ann Oncol 2010;21:2040–4.	2010	Phase II	57 (≥ 65 J)	NSCLC	60 Gy	1 Pat. G4 je: Dysphagie/Hypomagnesämie/ Dyspnoe/Kopfschmerzen/ Thrombose/GI Blutung, 4 Pat. G3 Ausschlag
Hallqvist, et al.Lung Ca 2010;71:166–72.	2010	Phase II	71	NSCLC	68 Gy, Ind. ChTx Doc/Cis + konkomitant Cetux	1 Pat. G5 Pneumonitis, 3 Pat. G3 Pneumonitis, 4 Pat. G3 + G4 Hypersensitivität, 11 Pat. G3 + G4 febrile Neutropenie, 3 Pat. G3 Hautreaktionen; 1 Pat. G3 Ösophagitis
Ruhstaller, et al. J Clin Oncol 2011;29:626–31.	2011	Phase IB/II	28	Ösophagus–Ca	Induktions–ChTx Cis/Docetaxel + neoadjuvant RCT– immunotherapie	7 Pat. G3/G4 Ösophagitis, 1 Pat. G3/G4 Ausschlag
Jensen, et al. BMC cancer 2011;11:182.	2011	Phase II	30	NSCLC	66 Gy (IMRT)	Lungenembolie 1 Pat. G3 + 1 Pat. G5 Endokarditis und Herzinfarkt G5 je 1 Pat. 4 Pat. G3/G4 Pneumonie Ösophagitis, Diarrhö, tiefe Venenthrombose, COPD– Exazerbation, Urosepsis, Perikarderguss, Pneumonitis G3 je1 Pat.
De Vita, et al. Br J Cancer2011;104:427– 32.	2011	Phase II	41	Ösophagus–Ca	Ind. FOLFOX4 + 50,4 Gy/Cetux	30% G3 Hauttoxizität, 30% G3/G4 Neutropenie
Govindan, et al. J Clin Oncol 2011;29:3120–5.	2011	Phase II	53 (cetux)	NSCLC	70 Gy + Carboplatin/ Pemetrexed	Grad ≥ G3 Hypokaliaemia 11% vs 0 %; Ausschlag 13% vs 0% (sonstige Toxizitäten vergleichbar)
Blumenschein, et al. J Clin Oncol 2011;29:2312–8.	2011	Phase II	93	NSCLC	63 Gy + Carboplatin/Paclitaxel	20% G4 hämatologische Toxizität, 8% G3 Ösophagitis, 7% G3– G4 Pneumonitis, insgesamt 5 G5 Toxizitäten

## 15Neue Substanzen

Leitlinienreport zur S2e Leitlinie 052/014: Supportive Maßnahmen in der Radioonkologie aktueller Stand: 02/2015

1. Robert F, Ezekiel MP, Spencer Sa, et al. Phase I study of anti--epidermal growth factor receptor antibody cetuximab in combination with radiation therapy in patients with advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol*2001;19:3234-43.
2. Bonner Ja, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006;354:567-78.
3. Pfister DG, Su YB, Kraus DH, et al. Concurrent cetuximab, cisplatin, and concomitant boost radiotherapy for locoregionally advanced, squamous cell head and neck cancer: a pilot phase II study of a new combined-modality paradigm. *J Clin Oncol* 2006;24:1072-8.
4. Budach W, Bolke E and Homey B. Severe cutaneous reaction during radiation therapy with concurrent cetuximab. *N Engl J Med* 2007;357:514-5.
5. Berger B and Belka C. Severe skin reaction secondary to concomitant radiotherapy plus cetuximab. *Radiat Oncol* 2008;3:5.
6. Koutcher LD, Wolden S and Lee N. Severe Radiation Dermatitis in Patients With Locally Advanced Head and Neck Cancer Treated With Concurrent Radiation and Cetuximab. *American J Clin Oncol* 2009;32:472-6.
7. Pryor DI, Porceddu SV, Burmeister BH, et al. Enhanced toxicity with concurrent cetuximab and radiotherapy in head and neck cancer. *Radiother Oncol* 2009;90:172-6.
8. Tomková H, Kohoutek M, Zábajňková M, Pospísková M, Ostrízková L and Gharibyar M. Cetuximab-induced cutaneous toxicity. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24:692-6.
9. Balermipas P, Hambek M, Seitz O, Rödel C and Weiss C. Combined cetuximab and reirradiation for locoregional recurrent and inoperable squamous cell carcinoma of the head and neck. *Strahlenther Onkol*2009;185:775-81.
10. Giro C, Berger B, Bolke E, et al. High rate of severe radiation dermatitis during radiation therapy with concurrent cetuximab in head and neck cancer: results of a survey in EORTC institutes. *Radiother Oncol* 2009;90:166-71.
11. Göppner D, Nekwasil S, Franke I, Gollnick H and Leverkus M. Successful combination therapy of a locally advanced squamous cell carcinoma of the skin with cetuximab and  $\gamma$ -irradiation. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010;8:826-8.
12. Zwicker F, Roeder F, Thieke C, et al. IMRT Reirradiation with Concurrent Cetuximab Immunotherapy in Recurrent Head and Neck Cancer. *Strahlenther Onkol*2011:32-8.
13. Kuhnt T, Sandner a, Wendt T, et al. Phase I trial of dose-escalated cisplatin with concomitant cetuximab and hyperfractionated-accelerated radiotherapy in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol* 2010;21:2284-9.
14. Birnbaum A, Dipetrillo T, Rathore R, et al. Cetuximab, paclitaxel, carboplatin, and radiation for head and neck cancer: a toxicity analysis. *Am J Clin Oncol* 2010;33:144-7.
15. Argiris A, Heron DE, Smith RP, et al. Induction docetaxel, cisplatin, and cetuximab followed by concurrent radiotherapy, cisplatin, and cetuximab and maintenance cetuximab in patients with locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:5294-300.
16. Koukourakis MI, Tsoutsou PG, Karpouzis A, et al. Radiochemotherapy with cetuximab, cisplatin, and amifostine for locally advanced head and neck cancer: a feasibility study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*2010;77:9-15.

## 15Neue Substanzen

Leitlinienreport zur S2e Leitlinie 052/014: Supportive Maßnahmen in der Radioonkologie aktueller Stand: 02/2015

17. Merlano M, Russi E, Benasso M, et al. Cisplatin-based chemoradiation plus cetuximab in locally advanced head and neck cancer: a phase II clinical study. *Ann Oncol* 2011;22:712–7.
18. Buiret G, Combe C, Favrel V, et al. A retrospective, multicenter study of the tolerance of induction chemotherapy with docetaxel, Cisplatin, and 5-Fluorouracil followed by radiotherapy with concomitant cetuximab in 46 cases of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*2010;77:430–7.
19. Koutcher L, Sherman E, Fury M, et al. Concurrent cisplatin and radiation versus cetuximab and radiation for locally advanced head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*2011;81:915–22.
20. Jensen AD, Bergmann ZP, Garcia-Huttenlocher H, Freier K, Debus J and Munter MW. Cetuximab and radiation for primary and recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) in the elderly and multi-morbid patient: a single-centre experience. *Head Neck Oncol* 2010;2:34–.
21. Jensen AD, Krauss J, Weichert W, Debus J and Mütter MW. Radiolmmunotherapy for adenoid cystic carcinoma: a single-institution series of combined treatment with cetuximab. *Radiation oncology* 2010;5:102.
22. Studer G, Brown M, Salgueiro EB, et al. Grade 3/4 Dermatitis in Head and Neck Cancer Patients Treated with Concurrent Cetuximab and IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*2010:1–8.
23. Gupta D, Shukla P, Bisht SS, Bhatt MLB, Pant MC and Srivastava K. Deep vein and artery thrombosis associated with cetuximab-based chemoradiotherapy. *Indian J Pharmacol*2011;43:478–80.
24. Selzer E, Liederer S, Lemaire C, et al. Incidence of dermatitis in head and neck cancer patients treated with primary radiotherapy and cetuximab. *Strahlenther Onkol* 2011;187:373–7.
25. Dean NR, Sweeny L, Harari PM, et al. Wound healing following combined radiation and cetuximab therapy in head and neck cancer patients. *J Wound Care* 2011;20:166–70.
26. Granados García M, Chilaca Rosas MF, Lavín Lozano AJ, et al. Cetuximab concomitant with gemcitabine and radiotherapy in advanced squamous cell carcinomas of upper aerodigestive tract: a pilot study. *Clin Transl Oncol*2011;13:109–14.
27. Argiris a, Karamouzis MV, Smith R, et al. Phase I trial of pemetrexed in combination with cetuximab and concurrent radiotherapy in patients with head and neck cancer. *Ann Oncol* 2011;22:2482–8.
28. Kao J, Genden EM, Gupta V, et al. Phase 2 trial of concurrent 5-fluorouracil, hydroxyurea, cetuximab, and hyperfractionated intensity-modulated radiation therapy for locally advanced head and neck cancer. *Cancer* 2011;117:318–26.
29. Heron DE, Rwigema JC, Gibson MK, Burton SA, Quinn AE and Ferris RL. Concurrent cetuximab with stereotactic body radiotherapy for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck: a single institution matched case-control study. *Am J Clin Oncol* 2011;34:165–72.
30. Walsh L, Gillham C, Dunne M, et al. Toxicity of cetuximab versus cisplatin concurrent with radiotherapy in locally advanced head and neck squamous cell cancer (LAHNSCC). *Radiother Oncol* 2011;98:38–41.
31. Urosevic-Maiwald M, Harr T, French L and Dummer R. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis overlap in a patient receiving cetuximab and radiotherapy for head and neck cancer. *Int J Dermatol*2012:864–7.

## 15Neue Substanzen

Leitlinienreport zur S2e Leitlinie 052/014: Supportive Maßnahmen in der Radioonkologie aktueller Stand: 02/2015

32. Valeriani M, Muni R, Osti MF, et al. Acute toxicity in 14 patients with locally advanced head and neck squamous cell carcinoma treated with concurrent cetuximab and radiotherapy. *Radiol Med* 2012;117:125–32.
33. Kim B, Dillman RO, Chen P, et al. A retrospective study of induction chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil followed by concurrent radiotherapy with cetuximab in locally advanced head and neck cancer. *Am J Otolaryngol* 2012;33:93–7.
34. Balermipas P, Keller C, Hambek M, et al. Reirradiation with cetuximab in locoregional recurrent and inoperable squamous cell carcinoma of the head and neck: feasibility and first efficacy results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:e377–83.
35. Jensen AD, Krauss J, Potthoff K, et al. Radiochemoimmunotherapy with intensity-modulated concomitant boost: interim analysis of the REACH trial. *Radiat Oncol* 2012;7:57.
36. Alongi F, Bignardi M, Garassino I, et al. Prospective phase II trial of cetuximab plus VMAT-SIB in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. Feasibility and tolerability in elderly and chemotherapy-ineligible patients. *Strahlenther Onkol* 2012;188:49–55.
37. Ma B, Kam MKM, Leung SF, et al. A phase II study of concurrent cetuximab-cisplatin and intensity-modulated radiotherapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Ann Oncol* 2012;23:1287–92.
38. Beijer YJ, Koopman M, Terhaard CHJ, Braunius WW, Van Es RJJ and De Graeff a. Outcome and toxicity of radiotherapy combined with chemotherapy or cetuximab for head and neck cancer: our experience in one hundred and twenty-five patients. *Clin Otolaryngol* 2012.
39. Suntharalingam M, Kwok Y, Goloubeva O, et al. Phase II study evaluating the addition of cetuximab to the concurrent delivery of weekly carboplatin, paclitaxel, and daily radiotherapy for patients with locally advanced squamous cell carcinomas of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:1845–50.
40. Hofheinz R-D, Horisberger K, Woernle C, et al. Phase I trial of cetuximab in combination with capecitabine, weekly irinotecan, and radiotherapy as neoadjuvant therapy for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:1384–90.
41. Machiels J-P, Sempoux C, Scalliet P, et al. Phase I/II study of preoperative cetuximab, capecitabine, and external beam radiotherapy in patients with rectal cancer. *Ann Oncol* 2007;18:738–44.
42. Rodel C, Arnold D, Hipp M, et al. Phase I-II trial of cetuximab, capecitabine, oxaliplatin, and radiotherapy as preoperative treatment in rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:1081–6.
43. Bertolini F, Chiara S, Bengala C, et al. Neoadjuvant treatment with single-agent cetuximab followed by 5-FU, cetuximab, and pelvic radiotherapy: a phase II study in locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:466–72.
44. Horisberger K, Treschl A, Mai S, et al. Cetuximab in combination with capecitabine, irinotecan, and radiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer: results of a Phase II MARGIT trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:1487–93.
45. Velenik V, Ocvirk J, Oblak I and Anderluh F. A phase II study of cetuximab, capecitabine and radiotherapy in neoadjuvant treatment of patients with locally advanced resectable rectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2010;36:244–50.
46. Kim C-Y, Kim S-K, Phi JH, et al. A prospective study of temozolomide plus thalidomide during and after radiation therapy for pediatric diffuse pontine gliomas: preliminary results of the Korean Society for Pediatric Neuro Oncol study. *J Neurooncol* 2010;100:193–8.

## 15Neue Substanzen

Leitlinienreport zur S2e Leitlinie 052/014: Supportive Maßnahmen in der Radioonkologie aktueller Stand: 02/2015

47. Dewdney A, Cunningham D, Taberero J, et al. Multicenter randomized phase II clinical trial comparing neoadjuvant oxaliplatin, capecitabine, and preoperative radiotherapy with or without cetuximab followed by total mesorectal excision in patients with high-risk rectal cancer (EXPERT-C). *J Clin Oncol* 2012;30:1620–7.
48. Crane CH, Varadhachary GR, Yordy JS, et al. Phase II trial of cetuximab, gemcitabine, and oxaliplatin followed by chemoradiation with cetuximab for locally advanced (T4) pancreatic adenocarcinoma: correlation of Smad4(Dpc4) immunostaining with pattern of disease progression. *J Clin Oncol* 2011;29:3037–43.
49. Pipas JM, Zaki BI, McGowan MM, et al. Neoadjuvant cetuximab, twice-weekly gemcitabine, and intensity-modulated radiotherapy (IMRT) in patients with pancreatic adenocarcinoma. *Ann Oncol* 2012;23:2820–7.
50. Hughes S, Liang J, Miah A, et al. A brief report on the safety study of induction chemotherapy followed by synchronous radiotherapy and cetuximab in stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): SCRATCH study. *J Thorac Oncol* 2008;3:648–51.
51. Safran H, Suntharalingam M, Dipetrillo T, et al. Cetuximab with concurrent chemoradiation for esophagogastric cancer: assessment of toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*2008;70:391–5.
52. Jatoi a, Schild SE, Foster N, et al. A phase II study of cetuximab and radiation in elderly and/or poor performance status patients with locally advanced non-small-cell lung cancer (N0422). *Ann Oncol* 2010;21:2040–4.
53. Hallqvist a, Wagenius G, Rylander H, et al. Concurrent cetuximab and radiotherapy after docetaxel-cisplatin induction chemotherapy in stage III NSCLC: satellite—a phase II study from the Swedish Lung Cancer Study Group. *Lung Ca* 2010;71:166–72.
54. Ruhstaller T, Pless M, Dietrich D, et al. Cetuximab in combination with chemoradiotherapy before surgery in patients with resectable, locally advanced esophageal carcinoma: a prospective, multicenter phase IB/II Trial (SAKK 75/06). *J Clin Oncol* 2011;29:626–31.
55. Jensen AD, Krauss J, Potthoff K, et al. Phase II study of induction chemotherapy with TPF followed by radioimmunotherapy with Cetuximab and intensity-modulated radiotherapy (IMRT) in combination with a carbon ion boost for locally advanced tumours of the oro-, hypopharynx and larynx—TPF-C-HIT. *BMC cancer* 2011;11:182.
56. De Vita F, Orditura M, Martinelli E, et al. A multicenter phase II study of induction chemotherapy with FOLFOX-4 and cetuximab followed by radiation and cetuximab in locally advanced oesophageal cancer. *Br J Cancer*2011;104:427–32.
57. Govindan R, Bogart J, Stinchcombe T, et al. Randomized phase II study of pemetrexed, carboplatin, and thoracic radiation with or without cetuximab in patients with locally advanced unresectable non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B trial 30407. *J Clin Oncol*2011;29:3120–5.
58. Blumenschein GR, Paulus R, Curran WJ, et al. Phase II study of cetuximab in combination with chemoradiation in patients with stage IIIA/B non-small-cell lung cancer: RTOG 0324. *J Clin Oncol* 2011;29:2312–8.

### 15.3. Erlotinib

In MEDLINE wurde nach Publikationen mit den Stichwörtern „Erlotinib“ und „radiotherapy“ sowie „prophylactic“ and „erlotinib“, „prevention“ and „Erlotinib“ sowie „toxicity management“ and „Erlotinib“ and „radiotherapy“ in deutscher und englischer Sprache zwischen 2000 – 03/2013 gesucht. 250 Publikationen wurden gefunden, 71 Abstracts gesichtet, 44 Volltexte gelesen und ausgewertet. Es wurden die Publikationen ausgewählt, die entweder über Abstracts oder Volltext Daten zur Inzidenz von Nebenwirkungen enthielten. Es wurden nur G3 – G5 Toxizitäten erfasst; Nebenwirkungen außerhalb des Bestrahlungsfeldes sowie Hämatologische Nebenwirkungen wurden – außer bei außergewöhnlicher Inzidenz oder Art – nicht aufgenommen.. Nachkommastellen wurden mathematisch gerundet.

#### Evidenztabelle

Autoren	Jahr	Art der Studie	Pat.-zahl	Tumorentität	RT-Dosis / Chemotherapie /Technik	Toxizitäten
<b>Bestrahlungen im Gehirn</b>						
Krishnan, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;65:1192–9.	2006	Phase I	20	Glioblastom	60 Gy+ Erlotinib simultan	keine in-field NW beschrieben
Brown, et al. J Clin Oncol 2008;26:5603–9.	2008	Phase I/II	79	Glioblastom	60 Gy + TMZ+ Erlotinib simultan	G3/G4 Ausschlag („Rash“) 18%, G3/G4 Fatigue 16%, G3 Übelkeit 4%
Prados, et al. J Clin Oncol 2009;27:579–84.	2009	Phase II	65	Glioblastom	30x2/33x1,8 Gy + TMZ + Erlotinib simultan	G3/G4 Fatigue 8%,G3 Ausschlag („Rash“) 6%
Broniscer, et al. Clin Cancer Res 2009;15:701–7.	2009	Phase I	23	Glioblastom	54 – 59,4 Gy + simultan Erlotinib	G3 Ausschlag 4%;
Lind, et al. Int J Radiat Oncol	2009	Phase I	11	cerebrale Metastasen,	10x3 Gy Ganzhirn-RT +	G3 Ausschlag („Rash“)



15Neue Substanzen

Leitlinienreport zur S2e Leitlinie 052/014: Supportive Maßnahmen in der Radioonkologie aktueller Stand: 02/2015

Biol Phys 2009;74:1391–6.				NSCLC	simultan Erlotinib	/Fatigue je 9% (1 Pat.)
van den Bent, et al. J Clin Oncol 2009;27:1268–74.	2009	randomisierte Phase II	110 (54 erlo)	Glioblastom-Rezidive	vorangegangene Bestrahlung (>3 Monate)	keine strahlentherapie-assoziierte NW
Peereboom, et al. J Neurooncol 2010;98:93–9.	2010	Phase II	27	Glioblastom	30x2 Gy + TMZ + Erlotinib simultan	G3 Fatigue 7%; Studie aufgrund erhöhter Todesraten frühzeitig geschlossen (2 Pat. G5 KM-Aplasie, 1 Pat. G5PCP-Infektion)
Raizer, et al. Neuro Oncol 2010;12:87–94.	2010	Phase I	32	höhergradige Gliome /Meningeome	RT (nicht genauer angegeben) + tw Chemotherapie + Erlotinib später	G3 „Rash“: 9% (3 Pat.)
Raizer, et al. Neuro Oncol 2010;12:95–103.	2010	Phase II	96	Gliom-Rezidive	RT (nicht genauer angegeben) + tw Chemotherapie + Erlotinib später	G3/G5 Krampfanfall: 2 Pat., G3 „Rash“ 11 Pat., G3 Fatigue: 3 Pat., G3 Kopfschmerzen 1 Pat.
Welsh, et al. J Clin Oncol 2013;31:895–902.	2013	Phase II	40	Cerebrale Met NSCLC	Ganzhirn-RT 14x2,5 Gy + simultan Erlotinib	G3 Fatigue 5 Pat., G3 akneiformer Ausschlag 6 Pat. (nicht Radiodermatitis)
<b>Kopf-Hals-Mediastinum</b>						
Rusthoven, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;78:1020–5.	2010	Phase I	14	Kopf-Hals Tumore rezidivierend	Minimum 6 Monate nach 1. RT (Median 66,7 Gy); Re-RT: 28x2,2 Gy – 33x2 Gy + simultan Erlotinib + Erlotinib Erhaltung	G3 Mukositis 8 Pat., G3 Dysphagie: 4 Pat.; 1 Pat. Kiefernekrose, 1 Pat. Carotis-Ruptur

## 15Neue Substanzen

Leitlinienreport zur S2e Leitlinie 052/014: Supportive Maßnahmen in der Radioonkologie aktueller Stand: 02/2015

Herchenhorn, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;78:696-702.	2010	Phase I/II	37	Kopf-Hals-Tumore	35x2 Gy + Cispt + Erlotinib simultan	G3/G4 in-field Radiodermatitis: 16%; G3/G4 Rash: 0%; G3/G4 Dysphagie, Mukositis je 8%;
Hainsworth, et al. Cancer J 2011;17:267-72.	2011	Phase II	60	Kopf-Hals-Tumore	InduktionsChemo (TPF+Bevacizumab) + 38x1,8 Gy, simultan Paclitaxel+Bevacizumab+Erlotinib	G3/G4: Mukositis 88%; Radiodermatitis 31%, keine Fisteln
Arias de la Vega, et al. Ann Oncol 2011;23:1005-9.	2011	Phase I	13	Kopf-Hals-Tumore	63 Gy + Cisplatin/ Erlotinib	G3/G4: Mukositis 54%, "Rash" 23%,
Yoo, et al. Clin Cancer Res 2012;18:1404-14.	2012	prospektiv	29	Kopf-Hals-Tumore	28x2x1,25 Gy IMRT (split course); simultan Bevacizumab/ Erlotinib/Cisplatin	G3 Mukositis 14 Pat., G3 Dysphagie 8 Pat., G3 Osteonekrose 3 Pat., G3 Weichteil-Nekrose 2 Pat., G3 Radiodermatitis 2 Pat., G3 Pneumonitis 2 Pat.
Martins, et al. J Clin Oncol 2013:1-10.	2013	randomisierte Phase II	204 (Erlotinib 99)	Kopf-Hals-Tumore	35x2 Gy (1,7 - 2,2 Gy) RT, Arm A Cisplatin, Arm B Cisplatin + Erlotinib	Arm B vs A: G3 Hautreaktion 13% vs 2 % (p=0,005); sonstige NW nicht signifikant verschieden; z.B. G3/G4 Blutungen 0% vs 1% n.s.; G3/G4 Gastrointestinal (inkl. Mukositis) 48% vs 43% (n.s.)
Dauendorffer, et al. J Am Acad Dermatol 2009;61:1086.	2009	Fallbericht	1	Mamma-Ca/ Pankreas-Ca	25x1,8 Gy Mamma, 9 Jahre später Erlotinib	„Recall“ Dermatitis im ehemaligen RT-Feld

## 15Neue Substanzen

Leitlinienreport zur S2e Leitlinie 052/014: Supportive Maßnahmen in der Radioonkologie aktueller Stand: 02/2015

Lacouture, et al. J Clin Oncol 2007;25:2140; author reply 1.	2007	Fallbericht	1	NSCLC	10x3 Gy (Mediastinum); 5d später Erlotinib	starker Ausschlag („Rash“) im zuvor bestrahlten Gebiet
Choong, et al. J Thorac Oncol 2008;3:1003–11.	2008	Phase I	34	NSCLC	33x2 Gy, Arm A: Erlotinib + Cis/Eto, Arm B: Induktion Carbo/Tax, Carbo/Tax + Erlotinib	26% G3/G4 Ösophagitis; 3% G3/G4 Pneumonitis
Nanda, et al. Clin Lung Cancer 2008;9:285–7.	2008	Fallbericht	1	NSCLC	50 Gy (Primarius in Lunge) + simultan Erlotinib	symptomatische Pneumonitis (keine CTCAE-Angabe)
Huang, et al. Lung Ca 2008;59:407–10.	2008	Fallbericht	1	NSCLC	15x2,5 Gy Ganzhirn-RT + simultan Gefitinib, dann Erlotinib	exacerbierte Radiodermatitis, bilaterale subdurale Blutungen
Um, et al. 2009;3:181–4.	2009 Abs	Fallbericht	1	NSCLC	unbekannte Dosis (nur Abstract)	G5 Interstitielle Lungenerkrankung
Acharya, et al. J Am Acad Dermatol 2009;60:154–7.	2009	Fallbericht	1	NSCLC	13x3 Gy, später Erlotinib	RT-Feld von Erlotinib-typischen Ausschlag ausgespart
Shiroma, et al. Gan to kagaku ryoho Cancer & chemotherapy 2009;36:1729–31.	2009	Fallbericht	1	NSCLC	WBRT + simultan Erlotinib	keine Toxizität
Hsieh, et al. BMC cancer 2010;10:696.	2010	Fallbericht	1	NSCLC	6x9 Gy (Primarius) + simultan Erlotinib	G5 Pneumonitis
Chang, et al. Lung Ca 2011;73:189–94.	2011	Retrospektive	25	NSCLC	16–20 x 2,5 Gy mit Erlotinib simultan	G5 Pneumonitis 8% (2pt), G3 pneumonitis 4%, „Rash“, Ösophagitis je 4%
Socinski, et al. J Clin	2012	Phase I/II	54	NSCLC	Induktions-Chemo	G3/G4 Ösophagitis 29%,

Oncol2012;30:3953-9.					(Carboplatin/Paclitaxel + Bevacizumab), 37x2 Gy mit simultan Carboplatin/Paclitaxel/Bevacizumab/Erlotinib	G3 Blutungen 2%, G3 Pneumontis 2%; Tracheo-Ösophageale Fistel 3,5 Monate nach RCTX; Lt Autoren: Ösophagitis-Rate deutlich höher als in vergleichbaren Studien (~10%)
Dobelbower, et al. Anticancer Drugs 2006;17:95-102.	2006	Phase I	11	Ösophagus-Ca	50,4 Gy + Cis/ 5-FU + Erlotinib simultan	G3/G4 Ösophagitis 18%
Li, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;78:1407-12.	2010	Phase II	24	Ösophagus-Ca	30x2 Gy + Carbo/Tax + Erlotinib simultan	G3 Ösophagitis 21%, 4% "Rash"
<b>Abdomen / Becken</b>						
Iannitti, et al. American J Clin Oncol 2005;28:570-5.	2005	Phase I	17	Pankreas-Ca	50,4 Gy + Tax/Gemcitabin + Erlotinib simultan	G3 Ausschlag („Rash“) /Dünndarm-Struktur je 6% / G3 Diarrhö 12%
Duffy, et al. Ann Oncol 2008;19:86-91.	2008	Phase I	20	Pankreas-Ca	50,4 Gy + Gemcitabin + Erlotinib simultan	G3 Diarrhö 15%, G3 Ausschlag ("Rash") 10%
Silvano, et al. Lung Ca 2008;61:270-3.	2008	Fallbericht	1	NSCLC	2 x 8 Gy (BWK11-LWK3); Gegenfeldtechnik	G5 Diarrhö
Nogueira-Rodrigues, et al. Clin Cancer Res 2008;14:6324-9.	2008	Phase I	15	Zervix-Ca	45 Gy + BrachyTx + Cispt + Erlotinib simultan	G3 Diarrhö 20%, G3 Ausschlag ("Rash") 13%
Robertson, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;75:S270-S.	2009	Phase I	22	Pankreas-Ca	Gemcitabin wöchentlich, 15-19x2 Gy	G3 Diarrhö 5%

## 15Neue Substanzen

Leitlinienreport zur S2e Leitlinie 052/014: Supportive Maßnahmen in der Radioonkologie aktueller Stand: 02/2015

Anmerkung: Es wurden nur Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit Strahlentherapie stehen könnten, aufgenommen. Vorkommende Leberwerterhöhungen oder interstitielle Lungenerkrankungen bei Bestrahlungen im Kopfbereich wurden daher beispielsweise nicht aufgeführt, in diesem Fall aber dafür Fatigue.

1. Krishnan S, Brown PD, Ballman KV, et al. Phase I trial of erlotinib with radiation therapy in patients with glioblastoma multiforme: results of North Central Cancer Treatment Group protocol N0177. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*2006;65:1192–9.
2. Brown PD, Krishnan S, Sarkaria JN, et al. Phase I/II trial of erlotinib and temozolomide with radiation therapy in the treatment of newly diagnosed glioblastoma multiforme: North Central Cancer Treatment Group Study N0177. *J Clin Oncol* 2008;26:5603–9.
3. Prados MD, Chang SM, Butowski N, et al. Phase II study of erlotinib plus temozolomide during and after radiation therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme or gliosarcoma. *J Clin Oncol* 2009;27:579–84.
4. Broniscer A, Baker SJ, Stewart CF, et al. Phase I and pharmacokinetic studies of erlotinib administered concurrently with radiotherapy for children, adolescents, and young adults with high-grade glioma. *Clin Cancer Res* 2009;15:701–7.
5. Lind JSW, Lagerwaard FJ, Smit EF and Senan S. Phase I study of concurrent whole brain radiotherapy and erlotinib for multiple brain metastases from non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*2009;74:1391–6.
6. van den Bent MJ, Brandes Aa, Rampling R, et al. Randomized phase II trial of erlotinib versus temozolomide or carmustine in recurrent glioblastoma: EORTC brain tumor group study 26034. *J Clin Oncol* 2009;27:1268–74.
7. Peereboom DM, Shepard DR, Ahluwalia MS, et al. Phase II trial of erlotinib with temozolomide and radiation in patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme. *J Neurooncol* 2010;98:93–9.
8. Raizer JJ, Abrey LE, Lassman AB, et al. A phase I trial of erlotinib in patients with nonprogressive glioblastoma multiforme postradiation therapy, and recurrent malignant gliomas and meningiomas. *Neuro Oncol* 2010;12:87–94.
9. Raizer JJ, Abrey LE, Lassman AB, et al. A phase II trial of erlotinib in patients with recurrent malignant gliomas and nonprogressive glioblastoma multiforme postradiation therapy. *Neuro Oncol* 2010;12:95–103.
10. Welsh JW, Komaki R, Amini A, et al. Phase II Trial of Erlotinib Plus Concurrent Whole-Brain Radiation Therapy for Patients With Brain Metastases From Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*2013;31:895–902.
11. Rusthoven KE, Feigenberg SJ, Raben D, et al. Initial results of a Phase I dose-escalation trial of concurrent and maintenance erlotinib and reirradiation for recurrent and new primary head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*2010;78:1020–5.

## 15Neue Substanzen

Leitlinienreport zur S2e Leitlinie 052/014: Supportive Maßnahmen in der Radioonkologie aktueller Stand: 02/2015

12. Herchenhorn D, Dias FL, Viegas CMP, et al. Phase I/II study of erlotinib combined with cisplatin and radiotherapy in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*2010;78:696–702.
13. Hainsworth JD, Spigel DR, Greco FA, et al. Combined modality treatment with chemotherapy, radiation therapy, bevacizumab, and erlotinib in patients with locally advanced squamous carcinoma of the head and neck: a phase II trial of the Sarah Cannon oncology research consortium. *Cancer J* 2011;17:267–72.
14. Arias de la Vega F, Contreras J, de Las Heras M, et al. Erlotinib and chemoradiation in patients with surgically resected locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a GICOR phase I trial. *Ann Oncol* 2011;23:1005–9.
15. Yoo DS, Kirkpatrick JP, Craciunescu O, et al. Prospective trial of synchronous bevacizumab, erlotinib, and concurrent chemoradiation in locally advanced head and neck cancer. *Clin Cancer Res* 2012;18:1404–14.
16. Martins RG, Parvathaneni U, Bauman JE, et al. Cisplatin and Radiotherapy With or Without Erlotinib in Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: A Randomized Phase II Trial. *J Clin Oncol*2013:1–10.
17. Dauendorffer J–N and Dupuy A. Radiation recall dermatitis induced by erlotinib. *J Am Acad Dermatol* 2009;61:1086.
18. Lacouture ME, Hwang C, Marymont MH and Patel J. Temporal dependence of the effect of radiation on erlotinib–induced skin rash. *J Clin Oncol* 2007;25:2140; author reply 1.
19. Choong NW, Mauer AM, Haraf DJ, et al. Phase I trial of erlotinib–based multimodality therapy for inoperable stage III non–small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2008;3:1003–11.
20. Nanda A, Dias–Santagata DC, Stubbs H, et al. Unusual tumor response and toxicity from radiation and concurrent erlotinib for non–small–cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2008;9:285–7.
21. Huang Y–J, Liu S–F, Wang C–J and Huang M–Y. Exacerbated radiodermatitis and bilateral subdural hemorrhage after whole brain irradiation combined with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for brain metastases in lung cancer. *Lung Ca* 2008;59:407–10.
22. Um S–J, Lee S–K, Yang DK, et al. Fatal interstitial lung disease after erlotinib administration in a patient with radiation fibrosis. *Clin Respir J* 2009;3:181–4.
23. Acharya J, Lyon C and Bottomley DM. Folliculitis–perifolliculitis related to erlotinib therapy spares previously irradiated skin. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:154–7.
24. Shiroma T, Yamaguchi M and Nagai A. [A case of non–small cell lung cancer treated safely by whole brain radiation therapy and erlotinib]. *Gan to kagaku ryoho Cancer & chemotherapy* 2009;36:1729–31.
25. Hsieh C–H, Chang H–T, Lin S–C, et al. Toxic risk of stereotactic body radiotherapy and concurrent helical tomotherapy followed by erlotinib for non–small–cell lung cancer treatment--Fallbericht. *BMC cancer* 2010;10:696.
26. Chang C–C, Chi K–H, Kao S–J, et al. Upfront gefitinib/erlotinib treatment followed by concomitant radiotherapy for advanced lung cancer: A mono–institutional experience. *Lung Ca* 2011;73:189–94.
27. Socinski Ma, Stinchcombe TE, Moore DT, et al. Incorporating bevacizumab and erlotinib in the combined–modality treatment of stage III non–small–cell lung cancer: results of a phase I/II trial. *J Clin Oncol*2012;30:3953–9.

## 15Neue Substanzen

Leitlinienreport zur S2e Leitlinie 052/014: Supportive Maßnahmen in der Radioonkologie aktueller Stand: 02/2015

28. Dobelbower MC, Russo SM, Raisch KP, et al. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, erlotinib, and concurrent 5-fluorouracil, cisplatin and radiotherapy for patients with esophageal cancer: a phase I study. *Anticancer Drugs* 2006;17:95–102.
29. Li G, Hu W, Wang J, et al. Phase II Study of Concurrent Chemoradiation in Combination with Erlotinib for Locally Advanced Esophageal Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*2010;78:1407–12.
30. Iannitti D, Dipetrillo T, Akerman P, et al. Erlotinib and Chemoradiation Followed by Maintenance Erlotinib for Locally Advanced Pancreatic Cancer. *American J Clin Oncol* 2005;28:570–5.
31. Duffy a, Kortmansky J, Schwartz GK, et al. A phase I study of erlotinib in combination with gemcitabine and radiation in locally advanced, non-operable pancreatic adenocarcinoma. *Ann Oncol* 2008;19:86–91.
32. Silvano G, Lazzari G, Lovecchio M and Palazzo C. Acute and fatal diarrhoea after erlotinib plus abdominal palliative hypofractionated radiotherapy in a metastatic non-small cell lung cancer patient: a Fallbericht. *Lung Ca* 2008;61:270–3.
33. Nogueira-Rodrigues A, do Carmo CC, Viegas C, et al. Phase I trial of erlotinib combined with cisplatin and radiotherapy for patients with locally advanced cervical squamous cell cancer. *Clin Cancer Res* 2008;14:6324–9.
34. Robertson J, Ballouz S, Jaiyesimi I, Jury R and Margolis J. A Phase I Study of Dose Escalating Conformal Radiation Therapy with Concurrent Full-dose Gemcitabine and Erlotinib for Unresected Pancreas Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:S270–S.

## 15.4. Rituximab

In MEDLINE wurde nach Publikationen mit den Stichwörtern „rituximab“ und „radiotherapy“ sowie „prophylactic“ and „rituximab“, „prevention“ and „rituximab“ sowie „toxicity management“ and „rituximab“ and „radiotherapy“ in deutscher und englischer Sprache zwischen 2000 – 05/2012 gesucht. 796 Publikationen wurden gefunden, 54 Abstracts gesichtet, 38 Volltexte gelesen und ausgewertet. Es wurden die Publikationen ausgewählt, in denen von einer simultanen oder sequentiellen Anwendung von Rituximab und Strahlentherapie berichtet wurde.

Anmerkung: Wie bereits oben angemerkt wurden vielen Studien bezüglich Fragestellung Toxizität der Strahlentherapie nicht systematisch ausgewertet.

## Evidenztabelle

Autor, Journal, Jahr	Jahr	Art der Studie	Pat.-zahl	Tumorentität	RT-Dosis/ Chemotherapie	Toxizitäten
----------------------	------	----------------	-----------	--------------	-------------------------	-------------

					/Technik	
Pfreundschuh, et al. Lancet Oncol 2006;7:379-91.	2006	Phase III	824 (169 R+RT)	DLBCL	R-CHOP; konsolidierend 30-40 Gy	keine erhöhte Rituximab+RT spezifische Toxizität erwähnt LoE 1b
Shikama, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;66:217-22.	2006	Phase II	24	aggressives NHL	80% R-CHOP + konsol. 30-50 Gy IFRT	1 G3 Mukositis, 1G3 hämatologische Toxizität (Pat. über 70 Jahre)
Persky, et al. J Clin Oncol 2008;26:2258-63.	2008	Phase II	60	B-CL	R-CHOP, konsolidierend 40-55 Gy IF-RT (nach 3 Wochen)	nicht bezüglich RT-NW ausgewertet, keine speziellen Toxizitäten erwähnt
Biswas, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;77:79-85.	2010	Phase II	176 (33 R +RT)	Rezidiv DLBCL	ASCT + (R-)CHOP + konsol. 20 - 36 Gy IFRT	3 Pneumonitis, 3 Lungenfibrose - keine Aussagekraft bezüglich Rituximab
McClanahan, et al. Eur J Haematol 2010;85:11-9.	2010	retrospektiv	42 (26 R + RT)	Foll. Lymphom	1-6 R-CHOP + konsol. 26-41 Gy	nicht bezüglich RT-NW ausgewertet, keine speziellen Toxizitäten erwähnt
Phan, et al. J Clin Oncol 2010;28:4170-6.	2010	retrospektiv	469 (142 R+RT)	BLBCL	6+ R-CHOP + konsol. IFRT	nicht bezüglich RT-NW ausgewertet, keine speziellen Toxizitäten erwähnt
Haidenberger, et al. Strahlenther Onkol 2011;187:300-5.	2011	Phase I/II	21	B-CL	(R-CHOP) + R weekly + <u>simultan</u> 30-40 Gy IFRT	2 Pat. G3 Hämatologische Toxizität, 1 Pat. G3 Mukositis und G3 Stomatitis
Marcheselli, et al. Leuk Lymphoma 2011;52:1867-72.	2011	retrospektiv	182 (40 R+RT)	DLBCL	6x R-CHOP + konsol./adj. 20-40 Gy IFRT	nicht bezüglich RT-NW ausgewertet, keine speziellen Toxizitäten erwähnt
Dorth, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;84:762-7.	2012	retrospektiv	79 (38 R+RT)	DLBCL	6xR-CHOP + konsol. 18-40 Gy IFRT	nicht bezüglich RT-NW ausgewertet, keine speziellen Toxizitäten erwähnt
Halasz, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys	2012	retrospektiv	59 (58 R+RT)	v.a. DLBCL	v.a. R-CHOP + konsol. 28,8-50 Gy IFRT	nicht bezüglich RT-NW ausgewertet, keine speziellen Toxizitäten erwähnt



2012;83:e647–54.						
------------------	--	--	--	--	--	--

kleinere Studien mit n unter 20, die auch keine Aussage erlaubten, sind nicht in der Tabelle sondern der Vollständigkeit halber im Folgenden aufgeführt: Chamberlain, et al. Neuro Oncol 2010;12:736–44.Hashimoto, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys2012;82:1509–14.Hess, et al. Bone marrow transplantation 2003;31:775–82.

1. Pfreundschuh M, Trümper L, Osterborg A, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MINT) Group. Lancet Oncol 2006;7:379–91.
2. Shikama N, Oguchi M, Isobe K, et al. A prospective study of reduced-dose three-course CHOP followed by involved-field radiotherapy for patients 70 years old or more with localized aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys2006;66:217–22.
3. Persky DO, Unger JM, Spier CM, et al. Phase II study of rituximab plus three cycles of CHOP and involved-field radiotherapy for patients with limited-stage aggressive B-cell lymphoma: Southwest Oncology Group study 0014. J Clin Oncol2008;26:2258–63.
4. Biswas T, Dhakal S, Chen R, et al. Involved field radiation after autologous stem cell transplant for diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era. Int J Radiat Oncol Biol Phys2010;77:79–85.
5. McClanahan F, Hielscher T, Rieger M, et al. Clinical outcome of patients with follicular lymphoma and bulky disease after rituximab-CHOP immunochemotherapy with and without consolidating radiotherapy. Eur J Haematol 2010;85:11–9.
6. Phan J, Mazloom A, Medeiros LJ, et al. Benefit of consolidative radiation therapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP chemotherapy. J Clin Oncol 2010;28:4170–6.
7. Haidenberger A, Fromm-Haidenberger S, de Vries A, et al. Feasibility and toxicity of concomitant radio/immunotherapy with MabThera (Rituximab®) for patients with non-Hodgkin's Lymphoma: results of a prospective phase I/II study. Strahlenther Onkol 2011;187:300–5.
8. Marcheselli L, Marcheselli R, Bari A, et al. Radiation therapy improves treatment outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma. Leuk Lymphoma 2011;52:1867–72.
9. Dorth Ja, Prosnitz LR, Broadwater G, et al. Impact of consolidation radiation therapy in stage III–IV diffuse large B-cell lymphoma with negative post-chemotherapy radiologic imaging. Int J Radiat Oncol Biol Phys2012;84:762–7.
10. Halasz LM, Jacene Ha, Catalano PJ, et al. Combined modality treatment for PET-positive non-Hodgkin lymphoma: favorable outcomes of combined modality treatment for patients with non-Hodgkin lymphoma and positive interim or postchemotherapy FDG-PET. Int J Radiat Oncol Biol Phys2012;83:e647–54.
11. Chamberlain MC and Johnston SK. High-dose methotrexate and rituximab with deferred radiotherapy for newly diagnosed primary B-cell CNS lymphoma. Neuro Oncol 2010;12:736–44.

15Neue Substanzen

Leitlinienreport zur S2e Leitlinie 052/014: Supportive Maßnahmen in der Radioonkologie aktueller Stand: 02/2015

12. Hashimoto N, Sasaki R, Nishimura H, et al. Long-term outcome and patterns of failure in primary ocular adnexal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma treated with radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;82:1509-14.
13. Hess G, Flohr T, Huber C, Kolbe K, Derigs H-G and Fischer T. Safety and feasibility of CHOP/rituximab induction treatment followed by high-dose chemo/radiotherapy and autologous PBSC-transplantation in patients with previously untreated mantle cell or indolent B-cell-non-Hodgkin's lymphoma. Bone marrow transplantation 2003;31:775-82.

## 15.5. Sorafenib

In MEDLINE wurde nach Publikationen mit den Stichwörtern „Sorafenib“ und „radiotherapy“ sowie „prophylactic“ and „sorafenib“, „prevention“ and „Sorafenib“ sowie „toxicity management“ and „Sorafenib“ and „radiotherapy“ in deutscher und englischer Sprache zwischen 2000 - 03/2013 gesucht. 136 Publikationen wurden gefunden, 32 Abstracts gesichtet, 16 Volltexte gelesen und ausgewertet. Es wurden die Publikationen ausgewählt, die entweder über Abstracts oder Volltext Daten zur Inzidenz von Nebenwirkungen enthielten. Es wurden nur G3 - G5 Toxizitäten erfasst; Nachkommastellen wurden mathematisch gerundet.

### Evidenztabelle

Autoren	Jahr	Art der Studie	Pat.-zahl	Tumorentität	RT-Dosis / Chemotherapie /Technik	Toxizitäten
<b>Bestrahlungen in Abdomen/Becken</b>						
Kasibhatla, et al. Clin Genitourin Cancer 2007;5:291-4.	2007	retrospektiv	3	Nierenzell-Ca (RCC)	10x3 Gy (LWS) bzw. 20x2 Gy (Lokalrezidiv) + simultan Sorafenib	keine besonderen RT-Toxizitäten erwähnt
Peters, et al. J Clin Oncol	2008	Fallbericht	1	RCC	1x8 Gy (LWS), Sorafenib	G5 Darmperforation in-

2008;26:2405–6.					bis 2 Tage vor RT	field (Sigma)
Hsieh, et al. Clin Drug Investig 2009;29:65–71.	2009	Fallbericht	1	Hepatocelluläres Karcinom (HCC)	IMRT (Primarius) + simultan Sorafenib	keine signifikanten Toxizitäten erwähnt
Chung, et al. Anticancer Drugs 2010;21:206–9.	2010	Fallbericht	1	RCC	6x5 Gy auf hep. Herde; Sorafenib 3 Wochen <u>nach</u> RT	Recall Dermatitis
Horgan, et al. J Gastrointest Cancer 2012;43:344–8.	2012	Fallbericht	2	HCC	1: 10x3 Gy (Becken) simultan; 1x8 Gy Leber 4 Wochen <u>nach</u> Sorafenib; 2: 1x8 Gy; Sorafenib 4 Wochen nach RT	keine G3–G5 in-field- Toxizität erwähnt
Inoue, et al. World J Surg Oncol 2012;10:167.	2012	Fallbericht	2	RCC	1: 10x3 Gy (Hüfte) + simultan Sorafenib + IFN- a; 2: 10x3 Gy (LWS) + simultan Sorafenib	G4 + G5; Darmperforation (Sigma) 1–2 Monate nach RT
<b>Bestrahlungen im Gehirn/ZNS</b>						
Hainsworth, et al. Cancer 2010;116:3663–9.	2010	Phase II	47	Glioblastom (GBM)	30x2 Gy + TMZ; TMZ + Sorafenib 4 Wochen <u>nach</u> RT	keine G3–G5 in-field- Toxizität erwähnt
Staehler, et al. BJU Int 2011;108:673–8.	2011	prospektiv	106 (61 sora)	spinale/zerebrale Met. RCC + simultan TKI (Sorafenib N=61)	median 1x20 Gy Stereotaktische RT	keine G3/G4 Blutungen
Den, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013;85:321–8.	2013	Phase I	18	GBM oder rezidivierendes GBM	primär: 30x2 Gy + TMZ + Sorafenib (11 Pat.) rezidiv: 10x3,5 Gy + Sorafenib (7 Pat.)	keine G3–G5 in-field- Toxizität erwähnt; 3 Pat.: G3/G4 Exanthem, ansonsten v.a. Hämatotoxizität, Elektrolyt-Verschiebungen

1. Kasibhatla M, Steinberg P, Meyer J, Ernstoff MS and George DJ. Radiation therapy and sorafenib: clinical data and rationale for the combination in metastatic renal cell carcinoma. *Clin Genitourin Cancer* 2007;5:291–4.
2. Peters NajB, Richel DJ, Verhoeff JJC and Stalpers LJa. Bowel perforation after radiotherapy in a patient receiving sorafenib. *J Clin Oncol* 2008;26:2405–6.
3. Hsieh C–H, Jeng K–S, Lin C–C, et al. Combination of sorafenib and intensity modulated radiotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma. *Clin Drug Investig* 2009;29:65–71.
4. Chung C, Dawson La, Joshua AM and Brade AM. Radiation recall dermatitis triggered by multi–targeted tyrosine kinase inhibitors: sunitinib and sorafenib. *Anticancer Drugs* 2010;21:206–9.
5. Horgan AM, Dawson La, Swaminath A and Knox JJ. Sorafenib and radiation therapy for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Cancer* 2012;43:344–8.
6. Inoue T, Kinoshita H, Komai Y, 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.
7. Hainsworth JD, Ervin T, Friedman E, et al. Concurrent radiotherapy and temozolomide followed by temozolomide and sorafenib in the first–line treatment of patients with glioblastoma multiforme. *Cancer* 2010;116:3663–9.
8. Staehler M, Haseke N, Nuhn P, et al. Simultaneous anti–angiogenic therapy and single–fraction radiosurgery in clinically relevant metastases from renal cell carcinoma. *BJU Int* 2011;108:673–8.
9. Den RB, Kamrava M, Sheng Z, et al. A phase I study of the combination of sorafenib with temozolomide and radiation therapy for the treatment of primary and recurrent high–grade gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85:321–8.

## 15.6. Sunitinib

In MEDLINE wurde nach Publikationen mit den Stichwörtern „Sunitinib“ und „radiotherapy“ sowie „prophylactic“ and „Sunitinib“, „prevention“ and „Sunitinib“ sowie „toxicity management“ and „Sunitinib“ and „radiotherapy“ in deutscher und englischer Sprache zwischen 2000 – 03/2013 gesucht. 127 Publikationen wurden gefunden, 45 Abstracts gesichtet, 19 Volltexte gelesen und ausgewertet. Es wurden die Publikationen ausgewählt, die entweder über Abstracts oder Volltext Daten zur Inzidenz von Nebenwirkungen enthielten. Es wurden nur G3 – G5 Toxizitäten erfasst; Nachkommastellen wurden mathematisch gerundet.

## Evidenztabelle

Autoren	Jahr	Art der Studie	Pat.-zahl	Tumorentität	RT-Dosis / Chemotherapie /Technik	Toxizitäten
<b>Bestrahlungen außerhalb des Gehirns</b>						
Kao, et al. Cancer 2009;115:3571-80.	2009	Phase I	21	Oligometastasen (v.a. Leber, Lunge, Knochen)	40 - 50 Gy (10 Fx)	62% G3/G4 Lymphopenie, 19% G3 Neutropenie, 14% G3/G4 Thrombopenie, 5% G3 rektale Blutungen; verstärktes Auftreten von Penien bei größeren RT-Volumina in der Leber
Taussky, et al. Can J Urol 2009;16:4599-600.	2009 Abstract	Fallbericht	1	Nierenzell-CA (RCC)	2x8 Gy + Sunitinib	keine Toxizität beschrieben
Basille, et al. 2010;44:383-6.	2010	Fallbericht	1	Nierenzell-Ca	10x3 Gy , Sunitinib 1 Woche nach RT	bronchiale Fistel in-field
Chi, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys2010;78:188-93.	2010	Retrospektive	23	Hepatocelluläres Karzinom (HCC)	15x3,5 Gy IMRT, Sunitinib simultan	9% G3 Blutungen des oberen GI-Traktes, 4% G3 Hepatitis, 4% G3 Pankreatitis, 26% G3/G4 Thombopenie, 4% G3 Leukopenie
Chung, et al. Anticancer Drugs 2010;21:206-9.	2010	Fallbericht	2	Nierenzell-Ca	1: 10x3 Gy BWS, 10 Wo. danach Sunitinib 2: 6x5 Gy Leber, 3 Wo. danach Sunitinib	Recall Dermatitis
Seidel, et al. Ann Oncol 2010;21:2119-20.	2010	Fallbericht	1	Nierenzell-Ca	30 Gy Schulter, 3 Wo. danach Sunitinib	Recall Pneumonitis >6 Monate nach RT

## 15Neue Substanzen

Leitlinienreport zur S2e Leitlinie 052/014: Supportive Maßnahmen in der Radioonkologie aktueller Stand: 02/2015

Stahler, et al. Urol Oncol 2010;30:290-3.	2010	prospektiv	22	Nierenzell-Ca (v.a. Knochen, LK, Gehirn, Lokalrez)	median GD 40 Gy, median ED 3,5 Gy, simultan Sunitinib	G3 Nausea 1 Pat., G4 kardiale NW
Hui, et al. Ann Oncol 2011;22:1280-7.	2011	Phase II	13	Nasopharynx-Ca	Sunitinib nach def R(C)T	Abbruch der Studie bei 46% G3-G5 Blutungen: G3/G4 Blutungen: 4 Pat.; G5 Blutungen: 2 Pat.;
Neri, et al. Surgery today 2013;12-5.	2013	Fallbericht	1	Nierenzell-Ca	stereotaktische Bestrahlung Metastase li UL 36 Gy (70% ID), danach Sunitinib	G6 Gastro-pleuro-perikardiale Fistel
<b>Bestrahlungen im Gehirn</b>						
Novello, et al. J Thorac Oncol 2011;6:1260-6.	2011	Phase II	64	zerebral Met. NSCLC	Sunitinib mind. 2 Wochen nach WBRT	keine Strahlentherapie- assoziierten NW beschrieben
Wuthrick, et al. Development 2007;3:2080-.	2007 Abstract	Phase I	10	Gliom-Rezidive	30-42 Gy hypofrak. Stereotaxie, simultane Sunitinib-Gabe, Re-RT	G6 Mukositis 1 Pat.
Stahler, et al. BJU Int 2011;108:673-8.	2011	prospektiv	106 (45 sun)	spinale/zerebrale Met. RCC +simultan TKI (Sunitinib 45 Pat.)	median 1x20 Gy stereotaktische RT	keine G3/G4 Blutungen
Wuthrick, et al. Cancer 2011;117:5548-59.	2011	Phase I	15	ZNS-Metastasen oder primäre ZNS-Tumore	14-70 Gy (ED 1,8-3,5 Gy) + simultan Sunitinib	G3 Fatigue 2 Pat., G3 Neurologische NW 2 Pat., (sonstige NW nicht in Field)
Kusuda, et al. Int J Urol 2011;18:326-9.	2011	Fallberichte	5	Nierenzell-Ca	stereotaktische RT bzw. Ganzhirn-RT	keine Toxizitäten beschrieben
Tong, et al. PloS one 2012;7:e36979.	2012	Phase II	25	Oligometastasen (v. a. Knochen, Lunge, LK)	10x5 Gy + Sunitinib	Blutung: G5 1 Pat. (bei re-RT), G3 Pat.; sonst V.a. G3 Hämatotoxizität,

## 15Neue Substanzen

Leitlinienreport zur S2e Leitlinie 052/014: Supportive Maßnahmen in der Radioonkologie aktueller Stand: 02/2015

1. Kao J, Packer S, Vu HL, et al. Phase 1 study of concurrent sunitinib and image-guided radiotherapy followed by maintenance sunitinib for patients with oligometastases: acute toxicity and preliminary response. *Cancer* 2009;115:3571–80.
2. Taussky D and Soulières D. Hypofractionated radiotherapy with concomitant sunitinib – is there a radiosensitizing effect? *Can J Urol* 2009;16:4599–600.
3. Basille D, Andrejak M, Bentayeb H, et al. Bronchial fistula associated with sunitinib in a patient previously treated with radiation therapy. *Ann Pharmacother* 2010;44:383–6.
4. Chi K-H, Liao C-S, Chang C-C, et al. Angiogenic blockade and radiotherapy in hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78:188–93.
5. Chung C, Dawson La, Joshua AM and Brade AM. Radiation recall dermatitis triggered by multi-targeted tyrosine kinase inhibitors: sunitinib and sorafenib. *Anticancer Drugs* 2010;21:206–9.
6. Seidel C, Janssen S, Karstens JH, et al. Recall pneumonitis during systemic treatment with sunitinib. *Ann Oncol* 2010;21:2119–20.
7. Staehler M, Haseke N, Stadler T, et al. Feasibility and effects of high-dose hypofractionated radiation therapy and simultaneous multi-kinase inhibition with sunitinib in progressive metastatic renal cell cancer. *Urol Oncol* 2010;30:290–3.
8. Hui EP, Ma BBY, King aD, et al. Hemorrhagic complications in a phase II study of sunitinib in patients of nasopharyngeal carcinoma who has previously received high-dose radiation. *Ann Oncol* 2011;22:1280–7.
9. Neri A, Lambert Y, Marrelli D, et al. Gastro-pleuro-pericardial fistula following combined radiation and chemotherapy for lung metastases from renal cell carcinoma: report of a case. *Surgery today* 2013:12–5.
10. Novello S, Camps C, Grossi F, et al. Phase II study of sunitinib in patients with non-small cell lung cancer and irradiated brain metastases. *J Thorac Oncol* 2011;6:1260–6.
11. Wuthrick EJ and Dicker AP. A Phase I Trial of Hypofractionated Stereotactic Radiation Therapy with Sunitinib in Recurrent High Grade Glioma. *Development* 2007;3:2080–.
12. Staehler M, Haseke N, Nuhn P, et al. Simultaneous anti-angiogenic therapy and single-fraction radiosurgery in clinically relevant metastases from renal cell carcinoma. *BJU Int* 2011;108:673–8.
13. Wuthrick EJ, Kamrava M, Curran WJ, et al. A phase 1b trial of the combination of the antiangiogenic agent sunitinib and radiation therapy for patients with primary and metastatic central nervous system malignancies. *Cancer* 2011;117:5548–59.
14. Kusuda Y, Miyake H, Terakawa T, Furukawa J, Muramaki M and Fujisawa M. Treatment of brain metastases from renal cell carcinoma with sunitinib and radiotherapy: Our experience and review of the literature. *Int J Urol* 2011;18:326–9.
15. Tong CCL, Ko EC, Sung MW, et al. Phase II trial of concurrent sunitinib and image-guided radiotherapy for oligometastases. *PLoS one* 2012;7:e36979.

## 15.7. Trastuzumab

In MEDLINE wurde nach Publikationen mit den Stichwörtern „trastuzumab“ und „radiotherapy“ sowie „prophylactic“ and „trastuzumab“, „prevention“ and „trastuzumab“ sowie „toxicity management“ and „trastuzumab“ and „radiotherapy“ in deutscher und englischer Sprache zwischen 2000 – 05/2012 gesucht. 338 Publikationen wurden gefunden, 10 Abstracts gesichtet, 24 Volltexte gelesen und ausgewertet. Es wurden die Publikationen ausgewählt, die entweder über Abstracts oder Volltext Daten zur Inzidenz von Nebenwirkungen enthielten. Nachkommastellen wurden mathematisch gerundet.

### Evidenztabelle

Autor, Journal, Jahr	Jahr	Art der Studie	Pat.-zahl	Tumorentität	RT-Dosis/ Chemotherapie/ Technik	Toxizitäten
Koukourakis, et al. Am J Clin Oncol 2005;28:495-500.	2005	Phase I	22	Mamma-Ca	35 Gy (à 3,5 Gy) (tw. + 16 / 8 Gy Boost (à 4 Gy) + Amofistin + Trastuzumab (tw. + liposomales Doxorubicin + Docetaxel)	keine Erhöhung an Früh-/Spättoxizität
Suter, et al. J Clin Oncol2007;25:3859-65.	2007	Phase III	1963	Mamma-Ca	adjuvant Trastuzumab <u>nach</u> (neo)adj. Chemotherapie + OP + (tw.) Radiotherapie	vorangegangene linksseitige RT (654 Pat.) vs keine vorangegangene RT (375 Pat.): kein signifikanter Unterschied an kardialen Ereignissen
Belkacémi, et al. Ann Oncol 2008;19:1110-6.	2008	multicenter Studie	146	Mamma-Ca	median 50 Gy davon 71% mit Einschluss der Mammaria interna LK	G3 Ösophagitis 1pt, G3 Dermatitis 6%, ≥ G2 LVEF (10 %); univariate Analyse: Trend zu höherer ≥ G2 Ösophagitis bei höherer Trastuzumab-Dosis, multivariate Analyse: weekly Trastuzumab



						significantly increases risk of LVEF decrease; kein signifikanter Unterschied zwischen RT rechts vs links.
Halyard, et al. J Clin Oncol 2009;27:2638-44.	2009	Phase III	1503	Mamma-Ca	OP + CTX (AC + Trastuzumab+Paclitaxel vs Paclitaxel) + adj. RT Median 50,4 Gy + adj. Trastuzumab	kein Unterschied in RT Toxizität; G3 Hauttoxizität: 4% (simultan) -6% (adjuvant), kardiale Ereignisse 2% (simultan) - 3% (adjuvant) LoE 1b
Shaffer, et al. Radiother Oncol 2009;90:122-6.	2009	retrospektiv	44 (von 59)	Mamma-Ca	40 - 50,4 Gy tw. Mit Einschluss der Mammaria interna LK	bei 11 Pat. (19%) wurde Trastuzumab aufgrund Verschlechterung der LVEF abgebrochen (6 von 11 mit RT auf rechter Mamma oder ohne RT) damit lt. Autoren keine erhöhte kardiale Toxizität
Anderson, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;75:S202-S3.	2009	matched case control study	85	Mamma-Ca	k.A.	G3 Hauttoxizität 2 %, ≥G2 LVEF Verschlechterung 1% (reversibel); damit keine Verstärkung der Nebenwirkungen
Chung, et al Breast Care (Basel) 2009;2009:307894.	2009	Fallbericht	1	Mamma-Ca	52,5 Gy	Radiation recall reaction
Law, et al. Breast Care (Basel) 2009;4:40-2.	2009	Fallbericht	1	Mamma-Ca	adjuvant RT (Dosis im Myelon 28 Gy)	mögliche Radiotherapie-induzierte Myelitis
Blom Goldman, et al. Radiat Oncol 2010;5:99.	2010	retrospektiv	5 (von 88)	Mamma-Ca	50 Gy	kein Einfluss auf Pneumonitis-Risiko
Horton, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;76:998-1004.	2010	Phase II	12	Mamma-Ca-Rezidiv	50 Gy, ChTx refraktär	G3 Hauttoxizität 17%, keine kardiale Toxizität

## 15Neue Substanzen

## Leitlinienreport zur S2e Leitlinie 052/014: Supportive Maßnahmen in der Radioonkologie

aktueller Stand: 02/2015

Causa, et al. Eur J Cancer 2011;47:65–73.	2011	prospektiv	106	Mamma–Ca	50 Gy (2 Gy) + 16 Gy boost mit Einschluss der Mammaria interna LK	G3 Hautreaktionen 2 Pat., G3 Ösophagitis 1 Pat.; ≥G2 LEVF Dysfunktion 6 Pat. (reversibel)
Chargari, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010:1–6.	2011	Phase I	31	cerebr. Met. Mamma–Ca	30 Gy (3 Gy) WBRT	keine > G2 Toxizität
Witzel, et al. Onkologie 2011;34:304–8.	2011	retrospektiv	10	cerebr. Met. Mamma–Ca	nicht spezifiziert	no toxicity reported
Safran, et al. Cancer investigation 2004;22:670–7.	2004+ 2007	Phase I/II	12  19	Ösophagus–Ca	50,4 Gy RT + Cisplatin + Paclitaxel + Trastuzumab	no increase in toxicity,  2 G3+G4 Esophagitis
Safran, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;67:405–9.						

1. Koukourakis MI, Manavis J, Simopoulos C, Liberis V, Giatromanolaki A and Sivridis E. Hypofractionated Accelerated Radiotherapy With Cytoprotection Combined With Trastuzumab, Liposomal Doxorubicine, and Docetaxel in c–erbB–2??positive Breast Cancer. Am J Clin Oncol 2005;28:495–500.
2. Suter TM, Procter M, van Veldhuisen DJ, et al. Trastuzumab–associated cardiac adverse effects in the herceptin adjuvant trial. J Clin Oncol 2007;25:3859–65.
3. Belkacémi Y, Gligorov J, Ozsahin M, et al. Concurrent trastuzumab with adjuvant radiotherapy in HER2–positive breast cancer patients: acute toxicity analyses from the French multicentric study. Ann Oncol 2008;19:1110–6.
4. Halyard MY, Pisansky TM, Dueck AC, 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.
5. Shaffer R, Tyldesley S, Rolles M, Chia S and Mohamed I. Acute cardiotoxicity with concurrent trastuzumab and radiotherapy including internal mammary chain nodes: a retrospective single–institution study. Radiother Oncol 2009;90:122–6.
6. Anderson PR, Freedman G, Li T, Nicolaou N and Denlinger C. Concurrent Trastuzumab and Breast Radiotherapy in the Adjuvant Setting: Analysis of Acute Toxicity (ASTRO–Abstract). Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;75:S202–S3.
7. Chung C, Stuart D and Keyes M. Radiation recall reaction induced by adjuvant trastuzumab (herceptin). Fallberichte in medicine 2009;2009:307894.

## 15Neue Substanzen

Leitlinienreport zur S2e Leitlinie 052/014: Supportive Maßnahmen in der Radioonkologie aktueller Stand: 02/2015

8. Law AB, Evans T, Hayward RL, et al. Possible Radiation Sensitisation by Trastuzumab Leading to Radiation-Induced Myelitis. *Breast Care (Basel)* 2009;4:40-2.
9. Blom Goldman U, Wennberg B, Svane G, Bylund H and Lind P. Reduction of radiation pneumonitis by V20-constraints in breast cancer. *Radiat Oncol* 2010;5:99.
10. Horton JK, Halle J, Ferraro M, et al. Radiosensitization of chemotherapy-refractory, locally advanced or locally recurrent breast cancer with trastuzumab: a phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*2010;76:998-1004.
11. Causa L, Kirova YM, Gault N, et al. The acute skin and heart toxicity of a concurrent association of trastuzumab and locoregional breast radiotherapy including internal mammary chain: a single-institution study. *Eur J Cancer* 2011;47:65-73.
12. Chargari C, Idrissi HR, Pierga J-Y, et al. Preliminary Results of Whole Brain Radiotherapy with Concurrent Trastuzumab for Treatment of Brain Metastases in Breast Cancer Patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*2010:1-6.
13. Witzel I, Kantelhardt EJ, Milde-Langosch K, et al. Management of patients with brain metastases receiving trastuzumab treatment for metastatic breast cancer. *Onkologie* 2011;34:304-8.
14. Safran H, DiPetrillo T, Nadeem A, et al. Trastuzumab, paclitaxel, cisplatin, and radiation for adenocarcinoma of the esophagus: a phase I study. *Cancer investigation* 2004;22:670-7.
15. Safran H, Dipetrillo T, Akerman P, et al. Phase I/II study of trastuzumab, paclitaxel, cisplatin and radiation for locally advanced, HER2 overexpressing, esophageal adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*2007;67:405-9.

15Neue Substanzen

Leitlinienreport zur S2e Leitlinie 052/014: Supportive Maßnahmen in der Radioonkologie

aktueller Stand: 02/2015

**Erstellungsdatum:** 03/2003

**Überarbeitung von:** 02/2015

**Nächste Überprüfung geplant:** 02/2018

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

© Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie  
Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online