Strahlenschutzkommission

Geschäftsstelle der
Strahlenschutzkommission
Postfach 12 06 29
D-53048 Bonn

http://www.ssk.de

Kombinationswirkungen Strahlentherapie/medikamentöse Tumortherapie

Empfehlung der Strahlenschutzkommission
mit wissenschaftlicher Begründung

Verabschiedet in der 264. Sitzung der Strahlenschutzkommission am 21. Oktober 2013

Inhaltsverzeichnis

Vorwort **7**

Empfehlung **8**

Wissenschaftliche Begründung zur Empfehlung **10**

1 Einleitung **10**

2 Arzneimittelzulassung und Pharmakovigilanz **10**

2.1 Verschiedene Verfahren führen zur Zulassung für den deutschen Markt ... 10

2.2 Zentrales europäisches Zulassungsverfahren für Arzneimittel gegen Krebs 12

2.3 Limitationen der Datenbasis bei der Marktzulassung 12

2.4 Pharmakovigilanzverpflichtungen der Zulassungsinhaber 13

2.5 Spontanmeldesystem als wesentliches Mittel zum Erkenntnisgewinn 14

2.6 Literatur 15

3 Anmerkungen zur Theorie von Kombinationswirkungen **16**

4 Klassische Cytostatika **17**

4.1 Anthrazykline 17

4.1.1 Einsatzgebiet 17

4.1.2 Datenlage in Kombination mit Strahlentherapie 18

4.1.2.1 Wirkung 18

4.1.2.2 Toxizität 19

4.1.3 Zusammenfassung 19

4.2 Taxane 20

4.2.1 Einsatzgebiet 20

4.2.2 Datenlage in Kombination mit Strahlentherapie 22

4.2.2.1 Wirkung 22

4.2.2.2 Toxizität 22

4.2.3 Zusammenfassung 23

4.3 Platinderivate Cisplatin, Carboplatin, Oxaliplatin 24

4.3.1 Einsatzgebiet 24

4.3.2 Datenlage in Kombination mit Strahlentherapie 24

4.3.2.1 Wirkung 24

4.3.2.2 Toxizität 25

4.3.3 Zusammenfassung 25

4.4 Antimetabolite 25

4.4.1 Einsatzgebiet 25

4.4.2 Datenlage in Kombination mit Strahlentherapie 28

4.4.2.1 Wirkung 28

4.4.2.2 Toxizität 28
4.4.3 Zusammenfassung 28
4.5 Topoisomerase Inhibitoren 29
4.5.1 Einsatzgebiet 29
4.5.2 Datenlage in Kombination mit Strahlentherapie 30
4.5.2.1 Wirkung 30
4.5.2.2 Toxizität 30
4.5.3 Zusammenfassung 31
4.6 Alkylierende Substanzen 31
4.6.1 Einsatzgebiet 32
4.6.2 Datenlage in Kombination mit Strahlentherapie 32
4.6.2.1 Wirkung 32
4.6.2.2 Toxizität 32
4.6.3 Zusammenfassung 32
4.6.4 Einzelsubstanzen 32
4.6.4.1 Lomustin (CCNU) 32
4.6.4.2 Carmustin (BCNU) 33
4.6.4.3 Procarbazin und Dacarbazin 34
4.6.4.4 Busulfan, Chlorambucil, Bendamustin und Melphalan 35
4.6.4.5 Cyclophosphamid, Ifosfamid und Trofosfamid 36
4.6.4.6 Treosulfan 39
4.6.4.7 Thiotepa 40
4.6.4.8 Temozolomid 40
4.6.4.9 Mitomycin C 41
5 Antikörper 42
5.1 Anti–EGFR Antikörper Cetuximab, Panitumumab und Nimotuzumab 42
5.1.1 Einsatzgebiet Cetuximab 42
5.1.2 Datenlage in Kombination mit Strahlentherapie für Cetuximab 43
5.1.2.1 Wirkung 43
5.1.2.2 Toxizität 43
5.1.2.3 Sonstiges 43
5.1.3 Einsatzgebiet Panitumumab 44
5.1.4 Datenlage in Kombination mit Strahlentherapie für Panitumumab 44
5.1.4.1 Wirkung 44
5.1.4.2 Toxizität 44
5.1.4.3 Nimotuzumab 44
5.2 Anti-EGFR HER2/neu Antikörper Trastuzumab 44
5.2.1 Einsatzgebiet 44

5.2.2 Wirkung 45
5.2.3 Toxizität in Kombination mit Strahlentherapie 46
5.3 Anti-VEGF Antikörper Bevacizumab 46
5.3.1 Einsatzgebiet 46
5.3.2 Toxizität in Kombination mit Strahlentherapie 47
5.4 Anti-CD20 Antikörper Rituximab 48
5.4.1 Einsatzgebiet 48
5.4.2 Toxizität in Kombination mit Strahlentherapie 49
5.5 Zusammenfassung 49
6 Small Molecules 50
6.1 Tyrosinkinase-Inhibitoren Gefitinib, Erlotinib, Lapatinib, Sunitinib, Sorafenib 50
6.1.1 Einsatzgebiet 50
6.1.2 Datenlage in Kombination mit Strahlentherapie 51
6.1.2.1 Wirkung 51
6.1.2.2 Toxizität 51
6.1.3 Zusammenfassung 53
6.2 Tyrosinkinase-Inhibitor Imatinib 53
6.2.1 Einsatzgebiet 53
6.2.2 Datenlage in Kombination mit Strahlentherapie 54
6.2.2.1 Wirkung 54
6.2.2.2 Toxizität 54
6.2.3 Zusammenfassung 56
6.3 mTOR-Inhibitoren (Temsirolimus, Evirolimus) 56
6.3.1 Einsatzgebiet 56
6.3.2 Datenlage in Kombination mit Strahlentherapie 57
6.3.2.1 Wirkung 57
6.3.2.2 Toxizität 57
6.3.3 Zusammenfassung 57
6.4 Proteasom-Inhibitoren 57
6.4.1 Einsatzgebiet 57
6.4.2 Datenlage in Kombination mit Strahlentherapie 58
6.4.2.1 Wirkung 58
6.4.2.2 Toxizität 58
6.4.3 Zusammenfassung 59
7 Wachstumsfaktoren 59
7.1 Erythropoetin 59
7.1.1 Einsatzgebiet 59

7.1.2 Datenlage in Kombination mit Strahlentherapie 59
7.1.2.1 Wirkung 59
7.1.2.2 Toxizität 59
7.1.3 Zusammenfassung 59
7.2 G-CSF und GM-CSF 60
7.2.1 Einsatzgebiet 60
7.2.2 Datenlage in Kombination mit Strahlentherapie 60
7.2.2.1 Wirkung 60
7.2.2.2 Toxizität 60
7.2.3 Zusammenfassung 61
7.3 Keratinozyten-Wachstumsfaktoren 61
7.3.1 Einsatzgebiet 61
7.3.2 Datenlage in Kombination mit Strahlentherapie 61
7.3.2.1 Wirkung 61
7.3.2.2 Toxizität 62
7.3.3 Zusammenfassung 62
7.4 Thrombozyten-Wachstumsfaktoren 62
7.4.1 Einsatzgebiet 62
7.4.2 Datenlage in Kombination mit Strahlentherapie 63
7.4.2.1 Wirkung 63
7.4.2.2 Toxizität 63
8 Radikalfänger (z. B. Selen) 63
8.1 Einsatzgebiet 63
8.2 Datenlage in Kombination mit Strahlentherapie 63
8.2.1 Wirkung 63
8.2.2 Toxizität 63
8.2.3 Zusammenfassung 64
9 Sonstige 64
9.1 Thalidomid 64
9.1.1 Einsatzgebiet 64
9.1.2 Datenlage in Kombination mit Strahlentherapie 64
9.1.2.1 Wirkung 64
9.1.2.2 Toxizität 64
9.1.3 Zusammenfassung 65
9.2 Lenalidomid 65
9.2.1 Einsatzgebiet 65
9.2.2 Datenlage in Kombination mit Strahlentherapie 65
9.2.2.1 Wirkung 65

9.2.2.2 Toxizität 66
9.2.3 Zusammenfassung 66
9.3 PARP-Inhibitoren Olaparib und BSI-201 66
9.3.1 Einsatzgebiet 66
9.3.2 Datenlage in Kombination mit Strahlentherapie 66
9.3.2.1 Wirkung 66
9.3.2.2 Toxizität 66
9.3.3 Zusammenfassung 67
10 Besonderheiten bei nuklearmedizinischen Therapien 67
10.1 Radiojodtherapie von Schilddrüsenerkrankungen 68
10.2 Therapie mit ^{131}I-meta-Iodobenzylguanidin (mIBG) bei Tumoren des Neuroektoderms und dessen Abkömmlingen 69
10.3 Therapie mit ^{90}Y-/^{177}Lu-DOTA-D-Phe1-Tyr3-octreotid (DOTATOC) oder -DOTA-D-Phe1-Tyr3-octreotat (DOTATATE) oder anderen Somatostatinanaloga bei Tumoren des Neuroektoderms und dessen Abkömmlingen 70
10.4 Selektive Intraarterielle Radionuklidtherapie (SIRT) maligner Lebertumore mit Y-90-Mikrosphären 70
Literatur 74
Abkürzungsverzeichnis 110
Anhang A
Tabellen – Interaktionspotenzial von medikamentöser Tumortherapie mit Radiatio 113
Anhang B
Strukturelle Empfehlungen 118

Vorwort

Fortschritte bei der Behandlung von Krebs und Leukämie sind unübersehbar. Nicht zuletzt ist dies darauf zurückzuführen, dass Strahlung und Medikamente in vielen Fällen kombiniert eingesetzt werden. Allerdings taucht zunehmend das Problem auf, dass eine derartig kombinierte Anwendung von therapeutischen Maßnahmen auch zu im höchsten Grade unerwünschten Nebenwirkungen führen kann.

Die Strahlenschutzkommission erhielt daher vom Bundesumweltminister für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit den Beratungsauftrag zur „Erarbeitung einer Empfehlung, damit sicher gestellt wird, dass bei der Durchführung der Strahlentherapie und damit der Stellung der rechtfertigenden Indikation hierfür, alle Informationen einer begleitenden Chemotherapie (vor, während und nach der Strahlentherapie) Berücksichtigung finden“.

Es wurde eine Arbeitsgruppe etabliert, die einen Entwurf für die gewünschte Empfehlung erstellte. Zu dieser Arbeitsgruppe gehörten:

- Prof. Dr. Claus Belka (Klinikum Großhadern München)
- Prof. Dr. Dr. Andreas Bockisch (Universitätsklinikum Essen)
- Prof. Dr. Peter Brossart (Universitätsklinikum Bonn)
- Prof. Dr. Wilfried Budach (Universitätsklinikum Düsseldorf)
- Prof. Dr. Dr. Michael Flentje (Universitätsklinikum Würzburg)
- Dr. Ulrike Hermes (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte Bonn)
- PD Dr. Mechthild Krause (Universitätsklinikum Dresden)
- Prof. Dr. Wolfgang-Ulrich Müller (Universitätsklinikum Essen), Vorsitzender der Arbeitsgruppe
- Prof. Dr. Claus Rödel (Universitätsklinikum Frankfurt)
- Prof. Dr. Brigitte Stöver (ehemals Charité Berlin)
- Prof. Dr. Frederik Wenz (Universitätsklinikum Mannheim)

Redaktionsschluss war der 21. März 2013; Literatur, die nach diesem Datum erschien, ist daher nicht berücksichtigt.

Im Laufe der Erstellung der Empfehlung wurde bekannt, dass die DEGRO (Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie), wenn auch mit einer etwas anderen Zielsetzung, an einer S2e-Leitlinie zu diesem Themenbereich arbeitete. Die SSK-Arbeitsgruppe lud daraufhin ein Mitglied der DEGRO-Arbeitsgruppe ein, um zu überprüfen, ob es unterschiedliche Auffassungen zwischen beiden Arbeitsgruppen gab. Es stellte sich heraus, dass keine nennenswerten Diskrepanzen bestanden. Die Leitlinie „Supportive Maßnahmen in der Radioonkologie“ der DEGRO wird voraussichtlich Ende des Jahres 2014 veröffentlicht werden[1].

Bonn, im Juli 2014

Prof. Dr. Wolfgang-U. Müller
Vorsitzender der Strahlenschutzkommission

[1] Fundort wird laut Auskunft durch die Vorsitzende der DEGRO-Arbeitsgruppe voraussichtlich sein: Leitlinienprogramm Onkologie (DEGRO, AWMF): S2e-Leitlinie Supportive Maßnahmen in der Radioonkologie Langversion 2014, AWMF-Registernummer: 052-014, http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html, [Stand: Juli 2014]

Empfehlung

Es ist seit langem bekannt, dass in bestimmten Fällen Wechselwirkungen zwischen ionisierender Strahlung und medikamentöser Tumortherapie auftreten. Diese Wechselwirkungen können dazu führen, dass entweder höhere oder geringere Effekte beobachtet werden, als aus der Addition der Einzeleffekte erwartet wird. Solche Wechselwirkungen sind immer an ganz spezifische Bedingungen geknüpft. Zu diesen Bedingungen gehören unter anderem:

- Die Höhe der Strahlendosis
- Die Strahlenqualität
- Die Art und Wirkungsweise der Substanz
- Die Höhe der Substanzkonzentration
- Die Reihenfolge der Applikation
- Der untersuchte Endpunkt (Zelltod, Mutation, Transformation ...).

Beobachtet man unerwartet starke Veränderungen von Effekten nach Einwirkung einer Kombination von Strahlung und medikamentöser Tumortherapie, stellt sich die Frage, ob diese tatsächlich mit einer Wechselwirkung zwischen beiden Agentien zu tun haben oder lediglich auf Addition der Einzelwirkungen beruhen. Auf diese Problematik wird am Anfang der wissenschaftlichen Begründung ausführlicher eingegangen.

Die Möglichkeit, dass unerwünschte Wechselwirkungen bei der kombinierten Anwendung von Strahlentherapie und medikamentöser Tumortherapie vorkommen, tritt zunehmend in das Blickfeld. Dies liegt insbesondere daran, dass solche Anwendungen immer häufiger stattfinden, insbesondere in palliativen Therapiesituationen, wo bei ausgedehnter systemischer Tumorlast die Unterbrechung der medikamentösen Tumortherapie während einer symptomatischen oder palliativen lokalen Strahlentherapie mit einem hohen Progressionsrisiko einhergehen würde. Die Sorge wächst, dass auf diese Weise verstärkt Nebenwirkungen mit möglicherweise sogar letalem Ausgang hervorgerufen werden.

Die SSK erhielt daher den Auftrag, eine Empfehlung zu erarbeiten, „damit sichergestellt wird, dass bei der Durchführung der Strahlentherapie, und damit der Stellung der rechtfertigenden Indikation hierfür, alle Informationen einer begleitenden medikamentösen Tumortherapie (vor, während und nach der Strahlentherapie) Berücksichtigung finden“.

Um die Bedeutung der Problematik deutlich zu machen, hat die SSK in der wissenschaftlichen Begründung zu dieser Empfehlung den derzeitigen Stand der Kenntnisse an einigen wichtigen Beispielen für in der Tumortherapie verwendete Medikamente dargestellt, die vor, während oder nach einer Strahlentherapie eingesetzt werden oder wurden. Für einige Substanzklassen wurden bisher keine unerwarteten Nebenwirkungen beobachtet, die auf eine kombinierte Anwendung zurückgeführt werden können. Andere Substanzklassen jedoch haben ein mehr oder weniger starkes Potenzial, zu ernsthaften Nebenwirkungen durch die Kombination mit ionisierender Strahlung zu führen.

Eine tabellarische Darstellung findet sich in der wissenschaftlichen Begründung.

Radioonkologen und sonstig onkologisch tätige Ärzte sollen sich im Falle einer möglichen kombinierten Behandlung sowohl mit Strahlung als auch mit onkologisch wirksamen Medikamenten gegenseitig und im Vorfeld über ihre beabsichtigten Behandlungsmaßnahmen informieren. Das gilt auch, wenn die Maßnahmen nicht zeitgleich erfolgen. Informativ verfasste Arztbriefe sind hier sicherlich ein wichtiges Hilfsmittel.

In aller Regel werden die bei einer Tumortherapie eingesetzten Medikamente bei der Zulassung nicht explizit auf eine Wechselwirkung mit ionisierender Strahlung überprüft. Zumindest in der Frühphase der klinischen Anwendung liegen in der Regel noch keine publizierten Berichte zu unerwünschten Wechselwirkungen vor.

Unerwartete Nebenwirkungen müssen unverzüglich an die zuständigen Bundesoberbehörden (Arzneimittelkommission der Ärzteschaft, BfArM oder PEI) gemeldet werden. Hier müssen auch die Ärzte, die die Nachsorge durchführen, auf unerwartete Nebenwirkungen (i. e. völlig neuartige Nebenwirkungen oder Nebenwirkungen, die unerwartet in Häufigkeit oder Schweregrad sind) achten und diese mitteilen.

Die SSK empfiehlt daher:

- Bei onkologischen Medikamenten, die mit hoher Wahrscheinlichkeit in Kombination mit ionisierender Strahlung eingesetzt werden, ist bereits während des Zulassungsverfahrens zu überprüfen, ob Hinweise vorliegen, dass eine Wirkungsverstärkung oder Wirkungsabschwächung eintritt. In diesem Fall muss ein entsprechender Warnhinweis in der Fachinformation ausgesprochen werden.
- Kombinierte Therapien mit Strahlentherapie und onkologischen Medikamenten sollen auf Basis wissenschaftlich validierter Schemata oder innerhalb klinischer Studien durchgeführt werden. Dies gilt vor allem für simultane Anwendungen.
- Bei Verwendung neuartiger Substanzen oder bekannter Substanzen in abweichenden Anwendungskonzepten ist eine hohe individuelle Aufmerksamkeit und Dokumentationspflicht der Behandler vonnöten. Speziell die Wechselwirkungen bei sequenziellen Behandlungen, z. B. sogenannte Recall-Phänomene, werden derzeit kaum abgebildet.
- Verbindliche Kommunikationswege, wie z. B. Tumorboards, sind zu schaffen, die einen patientenbezogenen Informationsaustausch zwischen Radioonkologen und sonstig onkologisch tätigen Ärzten gewährleisten.
- Die Initiierung von Studien und/oder der Aufbau eines zentralen Kompetenz- und Dokumentationsnetzwerkes sind dringlich. Hierzu muss eine im Strahlenschutz fachkundige Stelle (z. B. am BfS) vorgesehen werden, die bestehende Kompetenzen und Vernetzungen nutzt.
- Ärzte, die an der Therapie von Tumoren oder deren Nachsorge beteiligt sind, sind regelmäßig von der zu schaffenden fachkundigen Stelle durch geeignete Publikationsorgane darauf hinzuweisen, dass es die standesrechtliche Verpflichtung gibt, unverzüglich unerwartete Nebenwirkungen im Zusammenhang mit medikamentöser Tumortherapie/ Strahlentherapie an die zuständigen Stellen zu melden.
- Es ist notwendig, diese Meldungen im Hinblick auf Interaktionen von Strahlentherapie mit der medikamentösen Tumortherapie systematisch durch die o. g. im Strahlenschutz fachkundige Stelle zu bewerten.
- Die SSK empfiehlt die Initiierung und Ausschreibung eines F&E-Projektes mit dem Ziel der Gründung eines KONsortialverbundes aus Strahlenkliniken zur standardisierten, prospektiven Erfassung Unerwünschter Kombinationswirkungen (KONSEUK-Verbund).

Wissenschaftliche Begründung zur Empfehlung

1 Einleitung

Es gibt besondere Probleme und ein hohes Gefährdungspotenzial bei der Interaktion von ionisierender Strahlung und Tumormedikation. Dies hängt zusammen mit der Verwendung durch unterschiedliche Behandler, Komorbidität der einzelnen Patienten, sowie „Overreporting“ und „Underreporting“ nichtintendierter Kombinationen. Die Bedeutung nimmt bei Intensivierung vieler Therapien, Multimorbidität und Diversifizierung spezieller medikamentöser Therapien zu. Um das wesentliche Ausmaß des Problems abschätzen zu können, ist eine prospektive Befassung zu fordern.

Ziel dieser wissenschaftlichen Begründung ist es, anhand geeigneter Beispiele die Problematik einer kombinierten Anwendung von ionisierender Strahlung und Medikamenten bei der Tumortherapie aufzuzeigen. Dies kann und soll nicht den Versuch darstellen, alle verfügbaren Informationen zu dieser Thematik, speziell in Bezug auf spezifische Medikamente, zusammen zu fassen.

Der Schwerpunkt liegt auf den zellbiologischen Erfahrungen, wobei, soweit vorhanden, die Ergebnisse klinischer Studien Berücksichtigung finden. Die vielen anekdotischen Berichte wurden weitgehend außer Acht gelassen, obwohl diese sicher Warnsignale repräsentieren können. Für eine abschließende Bewertung sind aber umfangreiche Analysen notwendig, da sonst die Gefahr besteht, dass aufgrund einiger weniger Fälle mit unerwartet schweren Nebenwirkungen, die möglicherweise mit weiteren Faktoren im Einzelfall zusammenhingen, ein wertvolles Therapieschema, das von der weit überwiegenden Zahl der Patienten gut vertragen wird, nicht eingesetzt wird.

Betrachtet wird in dieser wissenschaftlichen Begründung nur die Problematik in der Erwachsenenonkologie. Selbstverständlich gibt es viele Parallelen auch in der Kinderonkologie, aber es kommen einige Feinheiten hinzu, die den Rahmen dieser Übersicht sprengen würden.

2 Arzneimittelzulassung und Pharmakovigilanz

Die Arzneimittelsicherheit ist Anfang der 1960er Jahre in Deutschland durch den Contergan-Skandal mit dem Thalidomid-haltigen Arzneimittel in den Blickpunkt der Öffentlichkeit gelangt. Als Reaktion auf diesen Skandal wurde die inhaltlich ungeprüfte Registrierung von Arzneimitteln mit dem Gesetz zur Neuregelung des Arzneimittelrechts von 1976 durch eine detaillierte Nutzen-Risiko-Prüfung vor Vermarktung abgelöst.

Durch das deutsche Arzneimittelgesetz und durch europäische Regularien wurden Regelungen für die Arzneimittelzulassung und die Phamakovigilanz geschaffen und in der Folge weiterentwickelt mit dem Ziel, ein hohes Maß an Sicherheit bei der Anwendung von Arzneimitteln zu gewährleisten (Friese et al. 2007).

Für Fertigarzneimittel besteht nach dem Arzneimittelgesetz eine Zulassungspflicht. Aufgabe der Zulassungsbehörden ist es, vor der Marktzulassung die Nachweise der Wirksamkeit, der Unbedenklichkeit und der angemessenen pharmazeutischen Qualität zu prüfen.

2.1 Verschiedene Verfahren führen zur Zulassung für den deutschen Markt

Mehrere gesetzlich verankerte Verfahren können zur Zulassung für den deutschen Arzneimittelmarkt führen: *die nationale Zulassung,* das *Verfahren der gegenseitigen*

Anerkennung, das *dezentrale Verfahren* und *die zentrale Zulassung*. Während die nationale Zulassung auf den deutschen Markt beschränkt ist, gelten die zentralen Zulassungen in allen EU-Mitgliedsstaaten, Norwegen und Island. Bei *Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und dezentralen Verfahren* kann der Antragsteller eine Auswahl aus den europäischen Mitgliedsstaaten treffen, in denen das Arzneimittel vermarktet werden soll (Europäisches Parlament 2001: Richtlinie 2001/83/EG; Europäisches Parlament 2004: Verordnung (EG) Nr. 726/2004).

Als Zulassungsgrundlagen sind die *vollständigen* Anträge den *Bezug nehmenden* Anträgen gegenüber zu stellen. Die Zulassung eines neuen Wirkstoffes erfolgt i. d. R. auf der Basis eines *vollständigen Antrages* („stand-alone application", „full application"). Hierbei sind die vollständigen Unterlagen zum Beleg der pharmazeutischen Qualität, der Wirksamkeit und der Unbedenklichkeit vorzulegen.

Die Zulassung von Arzneimitteln mit bereits bekannten Wirkstoffen erfolgt i. d. R. durch *Bezug nehmende Zulassungsanträge* („abridged application"). Der Antragsteller bezieht sich auf die toxikologischen und klinischen Unterlagen und damit auf ein bekanntes Nutzen-Risiko-Profil eines bereits zugelassenen Arzneimittels, wie z. B. bei der generischen Zulassung („generic application"), und belegt nur die pharmazeutische Qualität. Eine Sonderform sind bibliografische und gemischte Anträge („bibliographic application"), bei denen publizierte Literatur einen Teil der Unterlagen darstellt und der Wirkstoff in der beanspruchten Indikation lange medizinisch etabliert ist.

Der Umfang der Zulassungsunterlagen – als Ausdruck des präklinischen und klinischen Entwicklungsprogrammes – ist somit für die *vollständigen* und die *Bezug nehmenden Zulassungsanträge* unterschiedlich (Europäisches Parlament 2003: Richtlinie 2003/63/EG).

Für neue Wirkstoffe umfassen die Zulassungsanträge vollständige Unterlagen zur präklinischen Entwicklung. Hierzu gehören insbesondere Unterlagen zur Pharmakologie, Pharmakokinetik und Toxikologie, einschließlich der Genotoxizität, Karzinogenität, Reproduktionstoxizität und gegebenenfalls zur lokalen Toxizität. Die Interaktion mit Strahlung gehört nicht zum regelhaften Entwicklungsprogramm.

Bei der Entwicklung von Arzneimitteln gegen Krebserkrankungen in späten Krankheitsstadien, in denen nur begrenzt Therapiealternativen zur Verfügung stehen, ist die Reduktion des präklinischen Entwicklungsprogrammes möglich. Bei bekannter Zytotoxizität kann auf Studien zu Genotoxizität, Karzinogenität und Reproduktionstoxizität verzichtet werden (EMA 2010: ICH Topic S9).

Die vollständigen Unterlagen zur klinischen Entwicklung umfassen Angaben zur biopharmazeutischen Entwicklung, zur klinischen Pharmakologie, zur Wirksamkeit, zur Sicherheit und zur Nutzen-Risiko-Abwägung.

Die klinischen Prüfungen der Phasen 1 bis 3 begründen die Wirksamkeit und Sicherheit in der beantragten Indikation. Das Sicherheitsprofil aus den klinischen Studien bildet zusammen mit den präklinischen Daten die Grundlage für die Bewertung des Risikos bzw. der Unbedenklichkeit neuer Arzneimittel.

Das Sicherheitsprofil aus den klinischen Studien umfasst Analysen der unerwünschten Ereignisse, der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, den möglichen Zusammenhang unerwünschter Ereignisse mit dem Prüfarzneimittel, sowie Maßnahmen zur Vermeidung, Milderung und Behandlung von unerwünschten Ereignissen. Die Abwägung dieses Risikos gegen den Nutzen auf der Basis der in den klinischen Studien gezeigten Wirksamkeit ist die Grundlage von Zulassungsentscheidungen.

2.2 Zentrales europäisches Zulassungsverfahren für Arzneimittel gegen Krebs

Seit 2005 können Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen für die Behandlung von „Krebs“ nur noch über zentrale Zulassungsverfahren die Zulassungen für den europäischen – und damit auch den deutschen – Markt erhalten (Europäisches Parlament 2004: Verordnung (EG) Nr. 726/2004). Vor 2005 war das zentrale Zulassungsverfahren nur für biotechnologisch hergestellte Arzneimittel verpflichtend, während für chemisch hergestellte neue Wirkstoffe als Alternative zum zentralen Zulassungsverfahren auch *die nationale Zulassung* und das *Verfahren der gegenseitigen Anerkennung* gewählt werden konnten.

Die zentralen Zulassungsverfahren werden von der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) unter Beteiligung der nationalen Behörden durchgeführt. Bevor der wissenschaftliche Ausschuss für Humanarzneimittel der EMA (CHMP), dem Vertreter aller EU-Staaten sowie Norwegens und Islands angehören, über die Zulassung entscheidet, werden die Zulassungsunterlagen von zwei Berichterstattern und deren Expertenteams aus den nationalen Zulassungsbehörden bewertet.

Für die Erweiterung der Anwendung zugelassener Arzneimittel gilt ein ähnliches Verfahren. Es sind klinische Unterlagen – ähnlich wie bei einer Neuzulassung – erforderlich, die ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis in der neuen Indikation belegen. Die Einführung zusätzlicher Indikationen nach Marktzulassung ist in der Onkologie sehr häufig. Das Docetaxel-haltige Arzneimittel Taxotere® hat z. B. seit seiner Zulassung 1995 mehr als zehn Erweiterungen der Indikationen erfahren.

2.3 Limitationen der Datenbasis bei der Marktzulassung

Der Umfang der klinischen Erfahrungen bei der Erstzulassung neuer Wirkstoffe ist naturgemäß begrenzt. Bei Indikationen, bei denen ein medizinischer Bedarf für weitere Therapieoptionen besteht – wie i. d. R. bei Krebserkrankungen – wird häufig im Sinne einer raschen Versorgung der Patienten eine Zulassung auf der Basis limitierter Entwicklungsprogramme, z. B. mit nur einer konfirmatorischen Zulassungsstudie erteilt, die die Hypothesen aus den Ergebnissen der frühen klinischen Studien bestätigt. Auch für seltene Erkrankungen, zu denen viele onkologische und hämatologische Erkrankungen gehören, sind häufig nur begrenzte Entwicklungsprogramme möglich. Durch die für die frühen Studien – auch im Sinne der Sicherheit der Studienpatienten – notwendige Patientenauswahl durch Ein- und Ausschlusskriterien sind Sicherheitsdaten für besondere Patientengruppen, wie Patienten mit Ausscheidungsstörungen oder Patienten mit medikamentösen und nicht-medikamentösen Begleittherapien, wie z. B. Strahlentherapie, noch sehr limitiert.

Während sich die Wirksamkeit in Studien mit begrenztem Studienumfang noch relativ gut bestimmen lässt, ist über das Risiko weit weniger bekannt. Seltene Nebenwirkungen können aufgrund der begrenzten Daten und der limitierten Zahl von Studienpatienten unter Umständen nicht erkannt werden. Hinzu kommt, dass in onkologischen Studien die kausale Zuordnung von unerwünschten Ereignissen zur Studienbehandlung oft schwierig ist. Gründe dafür liegen in der hohen Rate unerwünschter Ereignisse, der schwierigen Abgrenzung von Krankheitssymptomen und der oft umfangreichen Begleitmedikation.

Die klinischen Zulassungsunterlagen beziehen sich auf das beanspruchte Anwendungsgebiet, d. h. die Menge klinischer Daten zu anderen Anwendungsgebieten oder zur Kombination mit anderen medikamentösen oder nicht-medikamentösen Therapien wie der Strahlentherapie ist in der Regel nur sehr begrenzt.

Nur wenige Entwicklungsprogramme für neue Anwendungsgebiete, die in den letzten Jahren zugelassen wurden, prüften multimodale Konzepte unter Einschluss der Strahlentherapie, z. B. bei der Behandlung von Glioblastomen und Kopf-Hals-Tumoren:

- Temozolomid (Temodal®) wurde bei „erwachsenen Patienten mit erstmalig diagnostiziertem Glioblastoma multiforme begleitend zur Radiotherapie (RT) und anschließend als Monotherapie“ zugelassen (EPAR Temodal 2012).
- Cetuximab (Erbitux®) wurde bei „Patienten mit Plattenepithelkarzinom im Kopf- und Halsbereich in Kombination mit einer Strahlentherapie für eine lokal fortgeschrittene Erkrankung“ zugelassen (EPAR Erbitux 2012).
- Docetaxel (Taxotere®) wurde in „Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil für die Induktionstherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich“ zugelassen. Der Induktionschemotherapie folgte die Strahlentherapie als Teil des multimodalen Konzeptes (EPAR Taxotere 2012).

Bei den Erweiterungen der Zulassung für die genannten Indikationen lagen Sicherheitsdaten für die Kombination bzw. die multimodale Behandlung für wenige Hundert Patienten vor.

Da die Strahlentherapie eine bei vielen Tumoren in palliativer Intention eingesetzte Behandlungsform ist, wird auch seitens der Zulassungsbehörden die Notwendigkeit gesehen, verstärkt Daten zur Sicherheit von neuen Arzneimitteln und Strahlentherapie zu erfassen. In der ab 1. Juli 2013 gültigen europäischen Leitlinie zur Entwicklung antineoplastischer Substanzen wird auf die Bedeutung der Erfassung von Sicherheitsinformationen im Zusammenhang mit Strahlentherapie hingewiesen:

“As radiation therapy is a standard treatment option in malignant tumours, it is foreseeable that patients will be receiving radiation therapy, e. g. for symptom palliation, concomitantly with or in a time frame close to administration of the medicinal agent. Safety information on concomitant or sequential use of the medicinal agent with radiotherapy should be collected throughout the entire study programme, including data on ‘radiation recall’. Subjects requiring radiation therapy while enrolled in a trial of a novel agent or combination of agents should normally be withdrawn from study therapy. If safety and tolerability information with radiation is desired, well-designed dedicated studies should be conducted in the setting of concomitant radiation, with dosing schedules guided by preclinical toxicology studies.” (EMA 2013: Guideline on the Evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man)

Diese Änderung dient dem Ziel, künftig mehr Informationen über die Sicherheit von neuen onkologischen Arzneimitteln in Kombination mit Strahlentherapie zu erfassen und diese früher verfügbar zu haben.

2.4 Pharmakovigilanzverpflichtungen der Zulassungsinhaber

Seit 2005 ist die Implementierung eines angemessenen Risiko-Management-Systems des Antragstellers Teil der Zulassung neuartiger Arzneimittel. Ziel dieses Systems ist es, Arzneimittelrisiken frühzeitig zu erkennen, zu bewerten und risikominimierende Maßnahmen zu ergreifen und so ein möglichst günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis für den einzelnen Patienten bzw. die Patientenpopulation zu erreichen.

Das Kernelement dieses Systems ist der Risikomanagement-Plan (RMP). Im RMP werden identifizierte und potentielle Risiken auf der Basis der Erkenntnisse aus den präklinischen und klinischen Studien zusammengefasst. Zu den Risiken gehören auch fehlende Daten bei bestimmten Patientengruppen und das Risiko für Off-Label-Use. Der RMP enthält u. a. den mit den Zulassungsbehörden abgestimmten Maßnahmenkatalog zur Schließung von

Wissenslücken und weitere risikominimierende Ansätze. Darunter fallen z. B. zusätzliche Studien und Maßnahmen zur Risikominimierung wie über die Fach- und Gebrauchsinformationen hinausgehende Informationen für Ärzte und Patienten (z. B. Schulungsmaterialien, Therapiepässe, Schwangerschaftsverhütungs-Programme, Checklisten). Zusätzlich zu Routine-Pharmakovigilanz-Maßnahmen, wie der Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen, können diese besonderen Pharmakovigilanz-Maßnahmen für notwendig erachtet werden. Beispielsweise umfassen die Maßnahmen des RMP für das 2008 zugelassene Thalidomid-haltige Arzneimittel Thalidomide Celgene u. a. Informationsmaterialien, die Einführung eines Therapiepasses zur Information aller behandelnden Ärzte, Schwangerschaftstests vor jeder Verordnung an Frauen im gebärfähigen Alter und die Überwachung des Off-Label-Use.

Neben der Verpflichtung der Zulassungsinhaber, ein Pharmakovigilanz-System zu betreiben, sämtliche Informationen wissenschaftlich auszuwerten, Möglichkeiten der Risikominimierung und -vermeidung zu prüfen und, wenn erforderlich, Maßnahmen zur Risikominimierung und -vermeidung einzuleiten, besteht ebenfalls die Verpflichtung, Verdachtsfälle von Nebenwirkungen den zuständigen Behörden – Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), Paul-Ehrlich-Institut (PEI), Europäische Arzneimittelagentur (EMA), Zulassungsbehörden der europäischen Mitgliedsländer – zu melden. Der Zulassungsinhaber erstellt regelmäßige aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte, die eine wissenschaftliche Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses auf der Basis sämtlicher verfügbarer Daten einschließt (Europäisches Parlament 2001: Richtlinie 2001/83/EG; BfArM, PEI 2012: Bulletin zur Arzneimittelsicherheit Nr 1).

2.5 Spontanmeldesystem als wesentliches Mittel zum Erkenntnisgewinn

Ein hohes Maß an Spontanmeldungen von Verdachtsfällen unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) ist wichtig, um die Wissenslücken zu den Risiken neuartiger Arzneimittel frühzeitig zu schließen. Die besondere Bedeutung der Spontanmeldungen liegt darin, dass sie in der breiten Anwendung im Alltag gewonnen werden, so dass sowohl seltene Nebenwirkungen als auch Nebenwirkungen in Zusammenhängen, die nicht in den klinischen Prüfungen untersucht wurden, erfasst werden können. Es sollten Fälle gemeldet werden, bei denen der *Verdacht* einer unerwünschten Arzneimittelwirkung besteht. Von besonderem Interesse sind alle schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen, UAW neuer Wirkstoffe (bis 5 Jahre nach der Zulassung), bisher unbekannte UAW und UAW bei Off-Label-Use. Bei Arzneimittelanwendung in Kombinationstherapien – auch in der Kombination mit Strahlentherapie – sind UAW, die in unerwarteter Häufigkeit oder Schwere auftreten, ebenfalls bedeutsam.

Ärzte und Apotheker sind durch ihre Berufsordnung verpflichtet, Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen ihrer jeweiligen Arzneimittelkommission zu melden. Die Meldungen der Angehörigen der Gesundheitsberufe gehen ebenso wie die direkten Meldungen von Patienten über Online-Portale in die Datensammlungen der Bundesoberbehörden (BfArM, PEI) ein. Zu den gesetzlichen Aufgaben der Bundesoberbehörden gehören die Erfassung und Auswertung von Arzneimittelrisiken sowie die Initiierung und Koordination von notwendigen Maßnahmen. Diese Aufgaben werden in Zusammenarbeit mit anderen Behörden, u. a. der Europäischen Arzneimittelagentur und der Weltgesundheitsorganisation wahrgenommen. Die außerordentlich hohe Vernetzung im Informationsaustausch geht mit einem hohen Grad an Standardisierung der Information einher (BfArM, PEI 2010: Bulletin zur Arzneimittelsicherheit Nr. 1; BfArM, PEI 2010: Bulletin zur Arzneimittelsicherheit Nr 4).

Mögliche Maßnahmen, die sich aus der der Evaluierung der Spontanmeldungen und der behördlichen Beurteilung der regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichte zu Arzneimitteln ergeben, reichen von der Aufnahme weiterer Risikoinformationen in die Produktinformation (neue unerwünschte Arzneimittelwirkungen, zusätzliche Warnhinweise und Kontraindikationen) über die Anordnung weiterer Studien zur weiteren Risikoabklärung bis zu Anwendungsbeschränkungen, ggf. auch zum Widerruf einer Zulassung.

2.6 Literatur

Friese et al. 2007 — Friese B, Jengtsen B, Muazzam UA. Guide to Drug Regulatory Affairs. Aulendorf: Edito-Cantor-Verlag; 2007. ISBN 978-3-87193-324-0

BMJ 2012 — Bundesministerium für Justiz (BMJ). Arzneimittelgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394), zuletzt geändert durch Art. 2 des Gesetzes vom 19. Oktober 2012 (BGBl. I S. 2192)

Europäisches Parlament 2001 — Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlamentes und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel

Europäisches Parlament 2004 — Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlamentes und des Rates vom 31. März 2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur

Europäisches Parlament 2003 — Richtlinie 2003/63/EG der Kommission vom 25. Juni 2003 zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel

EMA 2010 — European Medicines Agency (EMA). Note for Guidance on nonclinical evaluation for Anticancer Pharmaceuticals. ICH Topic S9 http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500043471.pdf, letzter Zugriff 18.09.2013

EPAR Temodal 2012 — European Public Assessment Report (EPAR) Temodal. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000229/human_med_001085.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, letzter Zugriff 18.09.2013

EPAR Erbitux 2012 — European Public Assessment Report (EPAR) Erbitux. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000558/human_med_000769.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, letzter Zugriff 18.09.2013

EPAR Taxotere 2012 — European Public Assessment Report (EPAR) Taxotere. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000073/human_med_001081.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, letzter Zugriff 18.09.2013

EMA 2013 European Medicines Agency(EMA). Guideline on the Evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf, letzter Zugriff 18.09.2013

BfArM, PEI 2012 BfArM, PEI Bulletin zur Arzneimittelsicherheit Nr 1, März 2012. http://www.bfarm.de/SharedDocs/1_Downloads/DE/BfArM/publ/bulletin/2010/1-2012.pdf, letzter Zugriff 12.09.2013

BfArM, PEI 2010 BfArM, PEI Bulletin zur Arzneimittelsicherheit Nr 1, März 2010. http://www.bfarm.de/SharedDocs/1_Downloads/DE/BfArM/publ/bulletin/2010/1-2010.pdf, letzter Zugriff 12.09.2013

BfArM, PEI 2010 BfArM, PEI Bulletin zur Arzneimittelsicherheit Nr 4, Dezember 2010. http://www.bfarm.de/SharedDocs/1_Downloads/DE/BfArM/publ/bulletin/2010/4-2010.pdf, letzter Zugriff 12.09.2013

3 Anmerkungen zur Theorie von Kombinationswirkungen

Bereits im Jahr 1913 wurde von Frei erkannt, dass der Verlauf der Dosis-Wirkungsbeziehungen einen entscheidenden Einfluss auf die Schlussfolgerungen hat, die aus Experimenten mit einer Kombination von zwei oder mehr Substanzen gezogen werden können. Immer, wenn wenigstens eine der Dosis-Effektkurven einen nicht-linearen Verlauf hat, müssen nicht nur die Effekte addiert werden, sondern auch die Dosen (bzw. genauer bei Substanzen: auch die Konzentrationen). Eine umfassende, sehr komplexe Theorie zu dieser Problematik wurde von Loewe entwickelt (v. a. Loewe 1928 und 1953). Die dort angestellten Überlegungen gelten nicht nur für Kombinationen von zwei oder mehr Substanzen, sondern auch für Kombinationen von ionisierender Strahlung und Medikamenten.

Abbildung 3.1, die eine typische Dosis-Effektkurve zeigt, macht die Problematik deutlich.

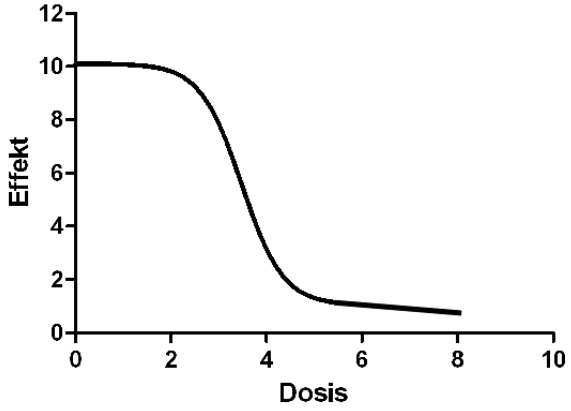

Abb. 3.1: Typische Dosis-Effektkurve nach Einwirkung von ionisierender Strahlung oder Medikamenten (Effekt: z. B. Zellüberleben)

Es macht ganz offensichtlich einen erheblichen Unterschied aus, ob eine Dosis 0,5 oder eine Dosis 2 von dem hier dargestellten Agens zusammen mit einem anderen Agens eingesetzt wird. Im ersten Fall ist man so weit von dem steilen Abfall der Kurve entfernt, dass das zweite Agens für keinen dramatischen zusätzlichen Effekt sorgt, wenn es selbst nur einen geringen Effekt

auslöst. Im zweiten Fall (Dosis 2) reicht ein kleiner Effekt des zweiten Agens, um einen dramatischen Effekt hervorzurufen.

Allerdings taucht bei gründlichen Analysen eine Reihe von Problemen auf. So ist nicht unmittelbar einsichtig, wie man eine Strahlendosis und eine Substanzkonzentration addieren soll. Dieses Problem wurde elegant durch das Konzept der „envelope of additivity“ von Steel und Peckham (1979) gelöst. Eine in manchen Fällen unüberwindbare Schwierigkeit ergibt sich jedoch aus der Tatsache, dass man für Schlussfolgerungen zu eventuellen Wechselwirkungen komplette Dosis-Wirkungsbeziehungen für alle beteiligten Agentien braucht. Das ist in klinischen Studien am Menschen nicht durchführbar. Es bietet sich hier eher das Konzept des „therapeutischen Synergismus“ an (Mantel 1974). Dabei geht es einzig um die Frage, ob eine kombinierte Einwirkung von Strahlung und Medikamenten unter den gewählten Bedingungen erfolgreicher ist als die bisher erfolgreichste Therapiemodalität.

Im Folgenden steht die Frage im Vordergrund, ob unter den gewählten Bedingungen ernsthafte Nebenwirkungen auftreten, die auf der Ebene der Applikation von entweder Strahlung oder Medikament bisher nicht beobachtet worden sind. Hierbei ist es zwar wissenschaftlich interessant zu erfahren, ob dies tatsächlich auf eine Wechselwirkung zwischen Strahlung und Medikament oder einfach auf den Verlauf der Dosis-Wirkungsbeziehungen zurückzuführen ist; diese Frage ist aber über Beobachtungen in der Klinik nicht zu beantworten. Die Beantwortung dieser Frage ist jedoch im vorliegenden Zusammenhang auch zweitrangig, denn es geht primär darum, ob überhaupt Nebenwirkungen auftreten, welche nach Applikation der Einzelagentien nicht zu erwarten sind. Allerdings sollten dennoch Anstrengungen unternommen werden, potenzielle Wechselwirkungen experimentell zu evaluieren, weil nur durch ein gutes Verständnis der kombinierten Wirksamkeit eine ausreichende Sicherheit für eine Empfehlung für oder gegen den kombinierten Einsatz der Medikamente mit Strahlentherapie bestehen kann.

Im Folgenden stellt die SSK die Problematik einer kombinierten Anwendung von ionisierender Strahlung und Medikamenten bei der Tumortherapie anhand von Beispielen dar.

4 Klassische Cytostatika

4.1 Anthrazykline

4.1.1 Einsatzgebiet

Anthrazykline (z. B. Epirubicin, Doxorubicin, Mitoxantron) werden in der Therapie von Mammakarzinomen, Lymphomen, Sarkomen, Bronchialkarzinomen und Magenkarzinomen eingesetzt.

Zugelassenene Anwendungsgebiete für Epirubicin sind:

- Mammakarzinom
- Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom
- Kleinzelliges Bronchialkarzinom
- Fortgeschrittenes Magenkarzinom
- Fortgeschrittenes Weichteilsarkom

(Fachinformation Farmorubicin®, Stand 08/2011).

Zugelassenene Anwendungsgebiete für Doxorubicin sind:

- Kleinzelliges Bronchialkarzinom (SCLC)
- Mammakarzinom

- Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom
- Intravesikale Rezidivprophylaxe oberflächlicher Harnblasenkarzinome nach transurethraler Resektion der Prostata (TUR) bei Patienten mit hohem Rezidivrisiko
- Systemische Behandlung lokal fortgeschrittener oder metastasierter Harnblasenkarzinome
- Neoadjuvante und adjuvante Therapie des Osteosarkoms
- Fortgeschrittenes Weichteilsarkom des Erwachsenenalters
- Ewing-Sarkom
- Frühstadium des Hodgkin-Lymphoms (Stadium I-II) bei schlechter Prognose
- Fortgeschrittenes (Stadium III-IV) Hodgkin-Lymphom
- Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome
- Remissionsinduktion bei akuter lymphatischer Leukämie (ALL)
- Remissionsinduktion bei akuter myeloischer Leukämie (AML)
- Fortgeschrittenes multiples Myelom
- Fortgeschrittenes oder rezidiviertes Endometriumkarzinom
- Wilms-Tumor (im Stadium II bei hochmalignen Varianten, alle fortgeschrittenen Stadien [III-IV])
- Fortgeschrittenes papilläres / follikuläres Schilddrüsenkarzinom
- Anaplastisches Schilddrüsenkarzinom
- Fortgeschrittenes Neuroblastom
- Fortgeschrittenes Magenkarzinom

(Fachinformation Adriblastin®, Stand 10/2009).

Zugelassene Anwendungsgebiete für Mitoxantron sind:

- Metastasierendes Mammakarzinom
- Non-Hodgkin-Lymphome
- Akute myeloische Leukämie des Erwachsenen
- Akute lymphoblastische Leukämie des Erwachsenen, Blastenschub der chronischen myeloischen Leukämie
- Therapie des fortgeschrittenen und hormonresistenten Prostatakarzinoms in Kombination mit niedrig dosierten oralen Glucocorticoiden, einschließlich Prednison und Hydrocortison, zur Schmerzlinderung bei Patienten, die auf Analgetika nicht mehr ansprechen und bei denen eine Strahlentherapie nicht indiziert ist

(Fachinformation Novantron®, Stand 05/2012).

4.1.2 Datenlage in Kombination mit Strahlentherapie

4.1.2.1 Wirkung

Anthrazykline schädigen direkt die DNA und hemmen die DNA-Polymerase und RNA-Polymerase.

4.1.2.2 Toxizität

Kardiale Toxizität

Anthrazykline allein sind kardiotoxisch. Unterschieden wird zwischen akuter Toxizität, die dosisunabhängig ist und von asymptomatischen EKG-Veränderungen bis hin zu sehr selten auftretenden schweren akuten Myokarditiden reicht, und Spättoxizität, die dosisabhängig ist und zu chronischer, potenziell lebensbedrohlicher Herzinsuffizienz führt. In einer Analyse von Daten aus 8 randomisierten Studien wurden mehr als 3500 Patientinnen mit Mammakarzinom evaluiert, von denen mehr als 2 500 eine Anthrazyklin-haltige adjuvante Chemotherapie erhielten (Fumoleau et al. 2006). Nach einem medianen Follow up von 7 Jahren betrug die Rate chronischer Linksherzinsuffizienzen 1,4 %. Signifikant mit einem erhöhten Risiko kardialer Toxizität vergesellschaftet waren die Risikofaktoren ab einem Alter von über 65 Jahren und BMI ≥ 27 kg/m^2, nicht jedoch die Anthrazyklin-Dosis (die in keinem Fall höher als 628 mg/m² war) oder die Lateralität des Mammakarzinoms und somit der Strahlentherapie. Die meisten Diagnosen einer chronischen Linksherzinsuffizienz wurden innerhalb von zwei Jahren gestellt. Die Daten schließen aufgrund ihrer relativ kurzen Nachbeobachtungszeit nicht aus, dass die durchschnittlich sehr viel später auftretenden Strahlentherapie-bedingten kardialen Toxizitäten durch Anthrazyklintherapie verstärkt werden können. Ähnliche Befunde werden aus einer prospektiven dänischen Studie berichtet, in der die Rate kardialer Anthrazyklin-bedingter Toxizitäten bei einem medianen Follow up von 15 Monaten 11,4 % betrug (Ryberg et al. 2008). Risikofaktoren für die Kardiotoxizität waren in erster Linie die Anthrazyklin-Dosis, aber auch das Alter der Patienten, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Vorbehandlungen mit Tamoxifen oder Aromatasehemmern und eine vorangegangene mediastinale Strahlentherapie. Für Patienten mit solchen Risikofaktoren werden in der genannten Publikation Anthrazyklin-Dosen angegeben, die zu 5 % Kardiotoxizität führen. Für die sequenzielle Therapie mit Anthrazyklinen und Strahlentherapie bei Morbus Hodgkin liegt eine Reihe von Langzeit-Nachbeobachtungsdaten vor. Hier zeigen sich supraadditive Toxizitäten bei mediastinaler Bestrahlung nach vorangegangener Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie. Zum Beispiel berichten Myrehaug et al. 2008 über ein erhöhtes Risiko einer Hospitalisation wegen kardialer Erkrankungen innerhalb von 15 Jahren nach Anthrazyklinen und Strahlentherapie (HR=2,77) sowie nach alleiniger mediastinaler Strahlentherapie (HR=1,82), nicht jedoch nach alleiniger Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie.

Gastrointestinale Toxizität

In Phase I-Studien wurden kombinierte Anthrazyklin-haltige Poly-Chemotherapie-Schemata während einer Strahlentherapie bei fortgeschrittenen Tumoren des oberen Gastrointestinal-traktes appliziert. In Kombination mit 5-Fluoruracil (5-FU) und Cisplatin oder Irinotecan war die maximal tolerable Epirubicin-Dosis 10 mg/m² bei wöchentlicher Applikation (Sun et al. 2011). Dosislimitierende Toxizitäten waren Neutropenie, Dehydratation, Mukositis und Diarrhoe, wobei eine Zuordnung zu einem der verabreichten Chemotherapeutika nicht möglich ist. In den Fachinformationen für Epirubicin und Doxorubicin wird auf Recall-Phänomene hingewiesen, die im Falle einer Lebertoxizität auch tödlich verlaufen sind. Für Patienten mit vorausgehender Strahlentherapie werden bei geringerer Knochenmarksreserve ausdrücklich Dosisreduktionen empfohlen.

4.1.3 Zusammenfassung

Eine simultane oder sequenzielle Anthrazyklin-Applikation während Strahlentherapie im Thorax-Bereich sollte wegen des Risikos kardialer Toxizitäten vermieden werden. Die sequenzielle Therapie ist bei einigen Tumorerkrankungen (z. B. Mammakarzinom) etablierter Therapiestandard. Auch hier ist jedoch mit einer erhöhten kardialen Morbidität und Mortalität im Langzeitverlauf zu rechnen, so dass immer auf eine bestmögliche Schonung des Herzens

während der Strahlentherapie zu achten ist. In den meisten palliativen Situationen wird wegen der kurzen Lebenserwartung der Patienten dieser Faktor keine wesentliche Rolle spielen. Für andere Organsysteme liegen wenige Daten vor; bisher bestehen jedoch keine Anhaltspunkte für weitere überlappende/ supraadditive Toxizitäten.

4.2 Taxane

4.2.1 Einsatzgebiet

Taxane (Paclitaxel, Docetaxel, Cabizitaxel) sind zugelassen für die alleinige Behandlung oder Kombinations-Chemotherapie von Mammakarzinomen, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen, Prostatakarzinomen, Magenkarzinomen und Kopf- Hals-Tumoren.

Die zugelassenen Anwendungsgebiete für Paclitaxel sind:

- Ovarialkarzinom
  - Zur first-line Chemotherapie[2] des Ovarialkarzinoms ist Taxol® indiziert für die Behandlung von Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom oder einem Resttumor (< 1 cm) nach vorausgegangener Laparotomie in Kombination mit Cisplatin.
  - Zur second-line Chemotherapie des Ovarialkarzinoms ist Taxol® indiziert für die Behandlung des metastasierten Ovarialkarzinoms nach Versagen einer Standardtherapie mit platinhaltigen Arzneimitteln.
- Mammakarzinom
  - Taxol® ist indiziert zur adjuvanten Therapie von Patientinnen mit nodal-positivem Mammakarzinom im Anschluss an eine Anthrazyklin-/Cyclophosphamid-Therapie (AC). Die adjuvante Therapie mit Taxol® sollte als Alternative zu einer verlängerten AC-Therapie angesehen werden. Taxol® ist indiziert zur Erstbehandlung bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom entweder in Kombination mit einem Anthrazyklin bei Patientinnen, für die eine Anthrazyklin-Therapie angezeigt ist, oder in Kombination mit Trastuzumab, wenn HER2 gemäß immunhistochemischer Bestimmung als 3+ eingestuft und wenn eine anthrazyklinhaltige Therapie nicht angezeigt ist.
  - Als Monotherapie ist Taxol® indiziert für die Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms bei Patientinnen, bei denen eine Standardtherapie mit Anthrazyklinen erfolglos war oder für die eine Therapie mit einem Anthrazyklin nicht angezeigt ist.
- Fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom

  Taxol® in Kombination mit Cisplatin ist indiziert für die Behandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) bei Patienten, für die potenziell kurative chirurgische Maßnahmen und/oder Strahlentherapie nicht angezeigt sind.
- AIDS-assoziiertes Kaposi-Sarkom

  Taxol® ist indiziert zur Behandlung von Patienten mit AIDS-assoziiertem fortgeschrittenem Kaposi-Sarkom (KS), bei denen die vorausgegangene liposomale Anthrazyklin-Therapie erfolglos blieb

(Fachinformation Taxol®, Stand 01/2009).

[2] Weitere in diesem Dokument verwendete Schreibweisen sind: Firstline-Therapie, First-Line-Therapie, First-Line-Behandlung und Erstlinientherapie

Die zugelassenen Anwendungsgebiete für Docetaxel lauten:

– Brustkrebs

  - Taxotere® ist in Kombination mit Doxorubicin und Cyclophosphamid angezeigt für die adjuvante Therapie von Patientinnen mit operablem, nodal positivem Brustkrebs und operablem, nodal negativem Brustkrebs. Bei Patientinnen mit operablem, nodal negativem Brustkrebs sollte die adjuvante Therapie auf solche Patientinnen beschränkt werden, die für eine Chemotherapie gemäß den international festgelegten Kriterien zur Primärtherapie von Brustkrebs in frühen Stadien infrage kommen. Taxotere® ist in Kombination mit Doxorubicin zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs ohne vorausgegangene Chemotherapie angezeigt.
  - Die Taxotere-Monotherapie ist zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach Versagen einer Chemotherapie angezeigt. Die vorausgegangene Chemotherapie sollte ein Anthrazyklin oder Alkylanzien enthalten haben.
  - Taxotere® ist in Kombination mit Trastuzumab angezeigt zur Behandlung von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom, deren Tumore HER2 überexprimieren und die vorher noch keine Chemotherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben.
  - Taxotere® ist in Kombination mit Capecitabin zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach Versagen einer Chemotherapie angezeigt. Die frühere Behandlung sollte ein Anthrazyklin enthalten haben.

– Nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom

  - Taxotere® ist zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom nach Versagen einer vorausgegangenen Chemotherapie angezeigt.
  - Taxotere® ist in Kombination mit Cisplatin zur Behandlung von Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom ohne vorausgegangene Chemotherapie angezeigt.

– Prostatakarzinom

  Taxotere® ist in Kombination mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung von Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom angezeigt.

– Adenokarzinom des Magens

  Taxotere® ist in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil angezeigt zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Magens, einschließlich Adenokarzinom der gastroösophagealen Übergangszone, die keine vorherige Chemotherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben.

– Kopf-Hals-Karzinome

  Taxotere® ist in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil für die Induktionstherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich angezeigt

(Fachinformation Taxotere®, 12/2011).

Cabizitaxel ist in Kombination mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung von Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom zugelassen, die mit einem Docetaxel-basierten Therapieschema vorbehandelt sind

(Fachinformation Jevtana®, Stand 10/2011).

4.2.2 Datenlage in Kombination mit Strahlentherapie

4.2.2.1 Wirkung

Taxane hemmen den Abbau des Spindelapparates und führen durch den konsekutiven Mitose-Stopp zur Proliferationshemmung der Zellen.

4.2.2.2 Toxizität

Es liegt eine Reihe von Fallberichten, Fallserien und kleineren klinischen Studien vor, in denen Taxane simultan zur Strahlentherapie bei verschiedenen Tumorentitäten appliziert wurden. Eine kürzlich publizierte Studie liefert Evidenz für die Effektivität der simultanen Radiochemotherapie mit Taxanen in der neoadjuvanten Therapie von Ösophaguskarzinomen vor einer Operation (van Hagen et al. 2012).

Neben einigen Studien, die eine „gute Verträglichkeit“ attestieren, wurden folgende spezifische Toxizitäten beschrieben:

Lungentoxizität

Taxane können bei alleiniger Applikation Pneumonitiden verursachen. In Kombination mit einer Strahlentherapie im Thorax-Bereich wurden erhöhte Pneumonitis-Raten gegenüber Patientengruppen ohne Taxan-Behandlung beschrieben. In einer Gruppe von 139 Patienten mit Radiochemotherapie bei Ösophaguskarzinom wurden symptomatische Pneumonitiden oder Fibrosen innerhalb des ersten Jahres nach Therapie (Grad 2 oder höher) in 46 % der Patienten ohne Taxane, 62 % der Patienten mit sequenzieller oder simultaner Applikation von Taxanen und 74 % der Patienten mit sequenzieller und simultaner Taxan-Therapie beobachtet (McCurdy et al. 2010). Allerdings wurde in einer randomisierten Studie die Rate pulmonaler Komplikationen nach neoadjuvanter Radiochemotherapie mit Paclitaxel und Carboplatin und nachfolgender Operation nicht signifikant höher berichtet als in der Patientengruppe mit alleiniger Operation (van Hagen et al. 2012). Zu beachten ist, dass in letztgenannter Studie nur Toxizitäten ab Grad 3 berichtet wurden und diese im Gegensatz zu McCurdy et al. 2010 als Mischung aus pulmonalen Infektionen, Atelektasen etc. ohne spezifischen Fokus auf radiogene Toxizitäten angegeben wurden, so dass eine Zusammenfassung hinsichtlich radiogener Toxizität nicht möglich ist. Bei Mammakarzinom-Therapie bestehen ebenfalls Anhaltspunkte für ein erhöhtes Pneumonitisrisiko (Grad 2 bis 3) bei sequenzieller oder simultaner Strahlentherapie und Taxan-Applikation (Taghian et al. 2001 und 2005) (14 % vs. 1 % bei Taxan-haltiger versus nicht-Taxan-haltiger Chemotherapie), obwohl hier auch gegenteilige Daten berichtet wurden (Yu et al. 2004). Bei Einhaltung eines Intervalls von 1,5 bis 2 Monaten zwischen Abschluss einer hochdosierten und dosisdichten Anthrazyklin- und Taxan-haltigen Chemotherapie und Beginn der Strahlentherapie wurden in einer Serie von 69 Patientinnen mit Mammakarzinom keine erhöhten Pneumonitisraten berichtet (De Giorgi et al. 2006). In einer Serie von 12 Patienten mit „Radiation-Recall-Pneumonitis“ unter Chemotherapie und vorangegangener Strahlentherapie eines Lungenkarzinoms (medianes Intervall 95 Tage bis Pneumonitis, 42 Tage zwischen Strahlen- und Chemotherapie) waren 8 Patienten mit Taxan-haltiger Chemotherapie vorbehandelt (Ding et al. 2011).

Hauttoxizität

Bei simultaner Applikation von Taxanen während der Strahlentherapie besteht ein erhöhtes Risiko schwerer akuter Hauttoxizität. So waren die Raten an Grad III-Dermatitiden in einem solchen kombinierten Ansatz bei primärer Radiochemotherapie von lokal rezidivierten Mammakarzinomen Taxandosis-abhängig auf bis zu 57 % erhöht (wöchentlich Paclitaxel 90 mg/m^2 oder Docetaxel 35 mg/m^2) (Semrau et al. 2006).

Toxizität bei HNO-Tumoren

Hier wurden bei simultaner Radiochemotherapie mit Taxanen und Cisplatin oder Carboplatin insbesondere eine hohe Rate an Infektionen (39 % Grad III) und hämatologischer Toxizität berichtet (Semrau et al. 2011).

Kardiale Toxizität

Taxane können die Kardiotoxizität von Anthrazyklinen verstärken, ein Fakt, der speziell bei der Chemotherapie des Mammakarzinoms relevant ist (Gennari at al. 1999, Giordano et al. 2002, Magné et al. 2005, Magné et al. 2009). Für eine Verstärkung der radiogenen Kardiotoxizität bestehen bisher keine ausreichenden Hinweise. Bei 64 Patientinnen mit Mammakarzinom war die linksventrikuläre Ejektionsfraktion zwar häufig nach Abschluss der Behandlung erniedrigt, jedoch kam es in allen Fällen zu Spontanremissionen. Am häufigsten traten diese Effekte bei Anwendung eines akzelerierten Adriamycin/ Docetaxel Regimes, bei simultaner Applikation der Chemotherapie zur Bestrahlung, bei linksseitiger Strahlentherapie und nach Mastektomie auf (Magné et al. 2009). In der randomisierten Studie zu neoadjuvanter Radiochemotherapie mit Carboplatin/ Paclitaxel vor Operation bei Ösophaguskarzinomen wurde im kombinierten Therapiearm keine erhöhte Rate kardialer Komplikationen berichtet (van Hagen et al. 2012), jedoch ist die Nachbeobachtungszeit mit median 45 Monaten noch relativ kurz.

Weitere

Unter Taxan-haltiger Induktions- und simultaner Radiochemotherapie bei 25 Patienten mit HNO-Plattenepithelkarzinomen traten relativ viele Infektionen auf (Grad 3: 39 %). Weitere Grad III-Toxizitäten waren hämatogene Nebenwirkungen (Leukopenie 30 %, Thrombozytopenie 4 %) sowie Dermatitis (13 %). Bei simultaner Applikation während einer Strahlentherapie im Abdomen oder Becken wurde insgesamt eine relativ gute Verträglichkeit berichtet, wobei jedoch neben Zytopenien (bis zu 80 % Grad III) auch gastrointestinale Toxizitäten auftraten (Mabuchi et al. 2009, Rochet et al. 2010).

4.2.3 Zusammenfassung

Die simultane Applikation einer Taxan-haltigen Chemotherapie während der Strahlentherapie ist ein etablierter Standard bei der neoadjuvanten Therapie des Ösophaguskarzinoms (van Hagen et al. 2012). Prinzipiell erscheint die Kombination von Taxanen mit Strahlentherapie tolerabel; jedoch muss die mehrfach berichtete Häufung von Pneumonitiden berücksichtigt werden, wenn die Strahlentherapie im Thorax-Bereich erfolgt. Insbesondere bei hoher Strahlendosis der Lunge sollten außerhalb etablierter Therapiestandards oder klinischer Studien alternative Schemata in Betracht gezogen werden. Die rein sequenzielle Applikation der Radiochemotherapie reduziert wahrscheinlich das Pneumonitisrisiko, jedoch nicht auf das Niveau bei alleiniger Strahlentherapie.

4.3 Platinderivate Cisplatin, Carboplatin, Oxaliplatin

4.3.1 Einsatzgebiet

Cisplatin und Carboplatin werden bei vielen soliden Tumoren auch in Kombination mit Strahlentherapie angewandt. Oxaliplatin ist dagegen erst kürzere Zeit verfügbar.

Die zugelassenen Anwendungsgebiete für Cisplatin sind:

- Hodentumore
- Fortgeschrittene epitheliale Ovarialkarzinome (FIGO-Stadien IIb – IV)
- Kleinzellige Bronchialkarzinome
- Fortgeschrittene nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome
- Fortgeschrittene Ösophaguskarzinome
- Zervixkarzinome (bei Lokalrezidiven oder Fernmetastasierung)
- Metastasierende und lokal rezidivierende Endometriumkarzinome
- Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereiches
  - bei unvorbehandelten Patienten mit inoperablen lokal fortgeschrittenen Tumoren
  - bei Lokalrezidiven und Fernmetastasierung
- Fortgeschrittene Harnblasenkarzinome
- Adjuvante und neoadjuvante Therapie von Osteosarkomen

(Fachinformation Cisplatin medac®, Stand 02/2011).

Die zugelassenen Anwendungsgebiete von Carboplatin sind:

- Epitheliale Ovarialkarzinome
- Kleinzellige Bronchialkarzinome
- Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereichs
- Zervixkarzinome, bei Lokalrezidiven oder Fernmetastasierung

(Fachinformation Carbo-cell®, Stand 04/2011).

Die zugelassenen Anwendungsgebiete von Oxaliplatin sind:

- Als adjuvante Therapie des Kolonkarzinoms im Stadium III (Dukes C)
- Bei metastasierenden kolorektalen Karzinomen

(Fachinformation Eloxatin®, Stand 05/2011).

4.3.2 Datenlage in Kombination mit Strahlentherapie

4.3.2.1 Wirkung

Platinderivate wirken wie ein bifunktionelles Alkylans durch Querverknüpfungen von DNA-Strängen. Es entstehen Verknüpfungen innerhalb eines DNA-Stranges (Intrastrang-Quervernetzung) und zwischen benachbarten DNA-Strängen (Interstrang-Quervernetzung). Neben diesen Wirkungen führt Cisplatin auch zur Hemmung der DNA-Reparatur und hemmt die Telomeraseaktivität.

4.3.2.2 Toxizität

Cisplatin ist nephro- und ototoxisch und verursacht Polyneuropathien bei relativ geringer Knochenmarkstoxizität. Carboplatin ist stärker knochenmarkstoxisch, verursacht aber kaum Organtoxizitäten. Oxaliplatin verursacht neben der Knochenmarkstoxizität und Diarrhoen häufig ausgeprägte Polyneuropathien. In Kombination mit Strahlentherapie wurden beide Substanzen in einer Reihe von randomisierten Studien bei Kopf-Hals-Tumoren (Pignon et al. 2007), Ösophaguskarzinomen (Wong und Malthaner 2006), Lungentumoren (O'Rourke et al. 2010) und Zervixkarzinomen (CCCMAC 2010) getestet und insbesondere für die Kombination mit Cisplatin Überlebensvorteile gezeigt. Oxaliplatin wurde in Kombination mit 5FU und Strahlentherapie beim Rektumkarzinom untersucht. Dabei zeigten sich im präoperativen Einsatz hohe Raten an kompletten pathologischen Remissionen (Aschele et al. 2011, Roedel et al. 2011).

Untersuchungen in vitro sowie im Tiermodell haben einen mäßig strahlensensibilisierenden Effekt insbesondere am Tumor gezeigt (Hermann et al. 2008, Muggia und Glatstein 1979). Die klinischen Daten zeigen in der Mehrzahl der Studien eine Verstärkung der akuten Nebenwirkungen der Strahlentherapie, insbesondere im Bereich bestrahlter Schleimhäute, wobei die Grad III-IV Schleimhauttoxizität im Regelfall um 10 % bis 20 % erhöht wird (Aschele et al. 2011, CCCMAC 2010, O'Rourke et al. 2010, Pignon et al. 2007, Roedel et al. 2011, Wong und Malthaner 2006). Die typischen späten Toxizitäten einer Strahlentherapie zeigten sich nur in wenigen Studien signifikant erhöht, wobei im Mittel aller Studien doch von einer leicht erhöhten Spättoxizität ausgegangen werden muss. Bei Bestrahlung des Innenohrs muss in Kombination mit simultaner Cisplatingabe mit einer deutlich erhöhten Toxizität gerechnet werden (Hitchcock et al. 2009). Nach tierexperimentellen Daten ist dieses auch bei den Nieren der Fall, wobei auch die sequenzielle Applikation von Cisplatin nach Strahlentherapie als kritisch anzusehen ist (Stewart et al. 1987, 1988).

4.3.3 Zusammenfassung

Insgesamt sind die Interaktionen zwischen Strahlentherapie und Platinderivaten gut untersucht und insbesondere in Bezug auf die Spättoxizität – abgesehen von den genannten Ausnahmen in erfahrener Hand – als weitgehend unkritisch anzusehen.

4.4 Antimetabolite

4.4.1 Einsatzgebiet

Aufgrund der Vielzahl der Substanzen kann hier nur eine Auswahl der am häufigsten eingesetzten Medikamente aufgeführt werden.

Die zugelassenen Anwendungsgebiete des Pyrimidinanalogons 5-Fluoruracil (5-FU) sind:

- Fortgeschrittenes oder metastasiertes kolorektales Karzinom
- Adjuvante Chemotherapie des Kolonkarzinoms Stadium III (T1-4 N1-2) nach vorausgegangener kurativer Resektion des Primärtumors
- Adjuvante Chemotherapie des Rektumkarzinoms Stadium II (T3-4) und III (T1-4 N1-2) nach vorausgegangener kurativer Resektion des Primärtumors
- Fortgeschrittenes Magenkarzinom
- Fortgeschrittenes Pankreaskarzinom
- Fortgeschrittenes Ösophaguskarzinom
- Fortgeschrittenes und/oder metastasiertes Mammakarzinom

- Adjuvante Therapie des primären invasiven Mammakarzinoms
- Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereiches
  - Bei unvorbehandelten Patienten mit inoperablen lokal fortgeschrittenen Tumoren
  - Bei Lokalrezidiven und Fernmetastasierung

(Fachinformation Neofluor®, Stand 01/2011).

Capecitabin ist eine neuere, oral verfügbare Substanz, die im Körper in wirksames 5-FU umgewandelt wird.

Die zugelassenen Anwendungsgebiete sind:

- Xeloda® ist zur adjuvanten Behandlung von Patienten nach Operation eines Kolonkarzinoms im Stadium III (Dukes StadiumC) indiziert.
- Xeloda® ist zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms indiziert.
- Xeloda® ist in Kombination mit einem Platin-haltigen Anwendungsschema als First-line-Therapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms indiziert.
- Xeloda® ist in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom nach Versagen einer zytotoxischen Chemotherapie indiziert. Eine frühere Behandlung sollte ein Anthrazyklin enthalten haben.
- Xeloda® ist außerdem als Monotherapie zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom indiziert, bei denen eine Therapie mit Taxanen und Anthrazyklinen versagt hat oder eine weitere Anthrazyklinbehandlung nicht angezeigt ist

(Fachinformation Xeloda®, Stand 06/2011).

Trotz fehlender offizieller Zulassung ist die simultane Strahlentherapie mit 5-FU ein klinischer Standard bei der neoadjuvanten oder adjuvanten Therapie des Rektumkarzinoms, bei Ösophaguskarzinomen, in der adjuvanten Therapie bei fortgeschrittenen HNO-Tumoren, da die kombinierte Therapie zu einer Verbesserung der Tumorheilungsraten gegenüber einer alleinigen Strahlentherapie führt. Auch Capecitabin wird hier inzwischen relativ häufig eingesetzt.

Die zugelassenen Anwendungsgebiete des Pyrimidinanalogons Gemcitabin sind:

- Gemcitabin ist in Kombination mit Cisplatin zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Harnblasenkarzinoms angezeigt.
- Gemcitabin ist zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom des Pankreas angezeigt.
- Gemcitabin ist in Kombination mit Cisplatin als Erstlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) angezeigt.
- Eine Gemcitabin-Monotherapie kann bei älteren Patienten oder solchen mit einem Performance-Status 2 in Betracht gezogen werden.
- Gemcitabin ist in Kombination mit Carboplatin zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem epithelialen Ovarialkarzinom, bei Patientinnen mit einem Rezidiv nach einer rezidivfreien Zeit von mindestens 6 Monaten nach einer platinbasierten Erstlinientherapie angezeigt.

– Gemcitabin ist angezeigt in Kombination mit Paclitaxel für die Behandlung von Patientinnen mit nicht operablem, lokal rezidiviertem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen es nach einer adjuvanten/neoadjuvanten Chemotherapie zu einem Rezidiv kam. Die vorausgegangene Chemotherapie sollte ein Anthrazyklin enthalten haben, sofern dieses nicht klinisch kontraindiziert war

(Fachinformation Gemzar®, Stand 07/2011).

Obwohl hierfür keine offizielle Zulassung besteht, wird in der klinischen Routine die Substanz zusätzlich simultan zur Strahlentherapie bei fortgeschrittenen Pankreaskarzinomen und Blasenkarzinomen eingesetzt.

Die zugelassenen Anwendungsgebiete für den Folsäureantagonisten Methotrexat sind:

– Maligne Trophoblasttumore

  - Als Monochemotherapie bei Patientinnen mit guter Prognose („low risk“)
  - In Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln bei Patientinnen mit schlechter Prognose („high risk“)

– Mammakarzinome

  In Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln zur adjuvanten Therapie nach Resektion des Tumors oder Mastektomie sowie zur palliativen Therapie im fortgeschrittenen Stadium

– Karzinome im Kopf-Hals-Bereich

  Zur palliativen Monotherapie im metastasierten Stadium oder bei Rezidiven

– Akute lymphatische Leukämien (ALL)

  Methotrexat in niedriger Dosierung wird angewandt zur Behandlung akuter lymphatischer Leukämien im Kindes- und Erwachsenenalter im Rahmen komplexer Therapieprotokolle in Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln zur remissionserhaltenden Therapie (bei systemischer Anwendung) und zur Prophylaxe und Therapie der Meningeosis leucaemica bei intrathekaler Anwendung.

– Primär im Zentralnervensystem lokalisierte Non-Hodgkin-Lymphome vor einer Radiotherapie

– Akute lymphatische Leukämien (ALL)

  Methotrexat in hoher Dosierung wird angewandt zur Behandlung der akuten lymphatischen Leukämie im Kindes- und Erwachsenenalter jeweils in Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln.

(Fachinformation Methotrexat „Lederle“ ® Lösung 25 mg, Stand 09/2010).

In der Klinik wird die Substanz auch zur intrathekalen Behandlung bei Meningeosis carcinomatosa eingesetzt.

Purinanaloga werden in der Regel bei hämatologischen Erkrankungen verwendet.

Die zugelassenen Anwendungsgebiete von Fludarabin sind:

Therapie der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) vom B-Zell-Typ bei Patienten mit ausreichender Knochenmarkreserve.

Die First-line-Therapie mit Fludara® sollte nur bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung begonnen werden, d. h. im Rai-Stadium III/IV (Binet-Stadium C) oder im Rai-Stadium I/II

(Binet-Stadium A/B) einhergehend mit krankheitsbedingten Symptomen oder dem Nachweis der fortschreitenden Erkrankung.

(Fachinformation Fludara®, Stand 03/2011).

Einige Antimetabolite (z. B. das Purinanalogon Azathioprin oder der Folsäureantagonist Methotrexat) werden auch bei nicht-onkologischen Erkrankungen als Immunsuppressiva eingesetzt.

4.4.2 Datenlage in Kombination mit Strahlentherapie

4.4.2.1 Wirkung

Antimetabolite werden als falsche Bausteine in die DNA oder RNA eingebaut oder verhindern den Einbau der korrekten Bausteine. Sie stören damit die Zellteilung. Proliferationshemmende Effekte sind für viele Antimetabolite nachgewiesen. Die Pyrimidinanaloga 5-FU und Gemcitabin können die lokale Tumorkontrolle bei simultaner Gabe mit Strahlentherapie verbessern.

4.4.2.2 Toxizität

5-FU und Capecitabin führen zu verstärkter Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, schweren Schleimhautentzündungen, Ulzerationen, Blutungen im Magen-Darm-Bereich sowie Knochenmarkdepression. Ergänzend werden in der Fachinformation noch das Hand-Fuß-Syndrom, Abgeschlagenheit, Kardiotoxizität, Thrombose/Embolie und Nierenfehlfunktionen bei Patienten mit vorbestehender eingeschränkter Nierenfunktion genannt.

Gemcitabin führt zu Knochenmarkdepression, Dyspnoe, gastrointestinalen Symptomen, allergischem Hautausschlag, leichter Proteinurie, Hämaturie, Ödemen, erhöhten Transaminasen, grippeähnlichen Symptomen, Haarausfall sowie gelegentlich zu Bronchospasmus und interstitieller Pneumonitis. Die Fachinformation zu Gemcitabine rät aufgrund der strahlensensibilisierenden Wirkung die Behandlung mit Gemcitabin erst zu beginnen, nachdem die akuten Wirkungen der Strahlentherapie abgeklungen sind, bzw. mindestens eine Woche nach der Bestrahlung.

Bei gleichzeitiger Strahlentherapie und Behandlung mit 5-FU, Capecitabin oder Gemcitabin kann es zu einer Verstärkung der Schleimhautreaktionen kommen, die je nach bestrahltem Volumen auch lebensbedrohlich sein kann. Bei Bestrahlung größerer Anteile des Knochenmarks ist mit einer Verstärkung der Hämatotoxizität zu rechnen. Daten liegen hier aus einer Reihe randomisierter Studien vor (Budach et al. 2005, 2006, Cooper et al. 2004, Peters et al. 2000, Rose et al. 1999, Thomas 1999).

Bei simultanem oder kurz aufeinanderfolgendem Einsatz von Methotrexat und Hirnbestrahlung wurde eine Potenzierung der Leukenzephalopathie-Raten bei Kindern beschrieben. Diese ist bei systemischer Methotrexat-Gabe stärker ausgeprägt als bei intrathekaler Gabe (Evans 1981). In einer randomisierten Studie mit hochdosierter Methotrexat-Therapie und anschließender Ganzhirnbestrahlung bei Erwachsenen mit ZNS-Lymphomen wurde keine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens nach kombinierter Therapie beobachtet. Die Neurotoxizität war bei kombinierter Therapie deutlich erhöht (Thiel et al. 2010). Bei Strahlentherapie während der Anwendung von Methotrexat kann das Risiko für das Auftreten einer Weichteil- oder Knochennekrose erhöht sein.

4.4.3 Zusammenfassung

Der simultane Einsatz von 5-FU, Capecitabin oder Gemcitabin während einer kurativ intendierten Strahlentherapie sollte gemäß geltender Leitlinien oder innerhalb klinischer

Studien erfolgen. Andere Antimetabolite sollten außerhalb klinischer Studien nicht simultan zur kurativ intendierten Strahlentherapie eingesetzt werden. Bei palliativer Zielsetzung ist in vielen Fällen eine simultane Applikation möglich, sollte jedoch vermieden werden, wenn große Schleimhautbereiche (besonders abdominal, Becken) bestrahlt werden. Eine simultane Methotrexat-Gabe während Radiatio im Bereich des zentralen Nervensystems sollte nicht durchgeführt werden. Auch bei kurz aufeinanderfolgender Therapie ist extreme Vorsicht geboten.

4.5 Topoisomerase Inhibitoren

4.5.1 Einsatzgebiet

Die zugelassenen Anwendungsgebiete für Topotecan (Hycamtin®) lauten:

- Als Monotherapie ist Topotecan angezeigt zur Behandlung von:
  - Patientinnen mit metastasierendem Ovarialkarzinom nach Versagen einer Primär- oder Folgetherapie
  - Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem kleinzelligem Lungenkarzinom (SCLC), die für eine Wiederbehandlung mit dem in der Primärtherapie verwendeten Behandlungsschema nicht geeignet sind
- In Kombination mit Cisplatin ist Topotecan angezeigt zur Behandlung von Patientinnen mit Zervixkarzinom im Rezidiv nach Strahlentherapie und von Patientinnen im Stadium IVB der Erkrankung. Patientinnen, die vorher Cisplatin erhalten hatten, benötigen ein längeres behandlungsfreies Intervall, um die Behandlung mit dieser Kombination zu rechtfertigen

(Fachinformation Hycamtin®, Stand 10/2010).

Die zugelassenen Anwendungsgebiete für Irinotecan (Campto®) sind:

- Campto® wird zur Behandlung von metastasiertem Dickdarm-/Mastdarmkrebs angewandt in Kombination mit 5-Fluorouracil und Folinsäure bei erwachsenen Patienten ohne vorausgegangene Chemotherapie im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung.
- Campto® wird als Monotherapie bei erwachsenen Patienten angewandt, die auf eine Vorbehandlung mit einem 5-Fluorouracil enthaltenden Regime nicht angesprochen haben.
- In Kombination mit Cetuximab wird Campto® bei erwachsenen Patienten mit EGFR(epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)-exprimierendem, metastasiertem Dickdarm-/Mastdarmkrebs mit K-Ras-Wildtyp angewandt, deren metastasierte Erkrankung nicht vorbehandelt ist oder die auf eine vorangegangene Irinotecan-haltige Chemotherapie nicht mehr ansprechen.
- In Kombination mit Bevacizumab, 5-Fluorouracil und Folinsäure wird Campto® als Erstlinientherapie bei Patienten mit metastasiertem Dickdarm- oder Mastdarmkrebs angewandt.
- In Kombination mit Capecitabin mit oder ohne Bevacizumab wird Campto® als Erstlinientherapie bei Patienten mit metastasiertem Dickdarm- oder Mastdarmkrebs angewandt

(Fachinformation Campto®, Stand 08/2011).

Für Etoposid (Etopophos®) besteht eine Zulassung in Kombination mit anderen Zytostatika oder als Monotherapie bei akuter myeloischer Leukämie, Morbus Hodgkin, Non-Hodgkin-

Lymphomen in fortgeschrittenen Stadien, kleinzelligem Lungenkarzinom, Keimzelltumoren sowie als Reserveschema bei einer Reihe anderer Malignome wie dem Chorionkarzinom.

Die zugelassenen Anwendungsgebiete sind:

Vepesid K® 100 mg/K® 50 mg ist in Kombination mit anderen antineoplastisch wirksamen Präparaten bei der Behandlung folgender bösartiger Neubildungen angezeigt:

- Palliative Therapie des fortgeschrittenen, kleinzelligen Bronchialkarzinoms
- Palliative Therapie des fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms
- Reinduktionstherapie bei Morbus Hodgkin nach Versagen (nicht vollständiges Ansprechen auf die Therapie bzw. Wiederauftreten der Erkrankung) von Standardtherapien
- Non-Hodgkin-Lymphome von intermediärem und hohem Malignitätsgrad nach Versagen (nicht vollständiges Ansprechen auf die Therapie bzw. Wiederauftreten der Erkrankung) von Standardtherapien
- In der Mono- und Polychemotherapie ist Vepesid K® 100 mg/K 50 mg angezeigt zur Behandlung der akuten myeloischen Leukämie bei Patienten, für die eine intensive, myeloablative Therapie nicht geeignet ist.

In der Monotherapie ist Vepesid K® 100 mg/K® 50 mg angezeigt

- Zur Behandlung des rezidivierten oder therapierefraktären Hodenkarzinoms
- Zur palliativen systemischen Behandlung fortgeschrittener Ovarialkarzinome nach Versagen von platinhaltigen Standardtherapien

(Fachinformation Vepesid K®, Stand 08/2008).

4.5.2 Datenlage in Kombination mit Strahlentherapie

4.5.2.1 Wirkung

Topoisomerasen I und II sind Enzyme, welche die DNA transient aufbrechen und dadurch die Topologie der DNA-Moleküle verändern. Sie überführen superhelikale DNA in eine entspannte Form und schaffen somit die Voraussetzung für DNA-Replikations- und Transkriptionsvorgänge. Eine Hemmung bewirkt irreguläre, nicht behebbare DNA-Brüche, spontane Vernetzungen, eine Strahlensensibilisierung und Induktion von Apoptose (Pommier 2006).

4.5.2.2 Toxizität

Die folgenden Ausführungen beziehen sich auf aktuelle Arbeiten (2010) und die Toxizität nach Strahlentherapie/Radiochemotherapie unter Verwendung von Toposiomerasehemmern als Monosubstanz oder in Kombination mit Cisplatin, dem Fluoropyrimidinderivat S-1 oder Capecitabin.

Eine Phase I-Studie prüfte den täglichen Einsatz von Irinotecan als Radiosensitizer bei Patienten bei lokal fortgeschrittenem, nicht operablem Pankreaskarzinom. Die maximal tolerierte Dosis lag bei 18 mg/m^2/Tag; dosislimitierende Toxizitäten waren Diarrhöe, Anorexie und Dehydration (de la Fouchardiere et al. 2010). Bei 43 Patienten mit lokal fortgeschrittenem Rektumkarzinom wurde in einer Phase II-Studie die Effizienz und Sicherheit einer neoadjuvanten Radiochemotherapie mit Irinotecan (40 mg/m^2, wöchentlich in Woche 1 bis 5) und S-1 (70 mg/m^2, täglich) geprüft. Bei einer pathologisch kompletten Regression von 21 % zeigten 3 Patienten eine Grad 3-Diarrhoe, 1 Patient eine Grad 3-Sepsis und 2 einen septischen Schock. Eine hämatologische Grad 3-4-Toxizität wurde in 5 Patienten beobachtet (Shin et al.

2010). Eine weitere Phase II-Studie zeigte für die Kombination von Irinotecan und Capecitabin beim fortgeschrittenen Rektumkarzinom Grad 3 Leukopenien, Neutropenien und Infektionen (Hong et al. 2011). Dosislimitierende Toxizitäten der Kombination von Irinotecan (35 mg/m^2/Woche) Cisplatin (20 mg/m^2/Woche) und Strahlentherapie bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom waren Grad 3-4 Diarrhoe, abdominaler Schmerz und febrile Neutropenie (Fabbro et al. 2010).

4.5.3 Zusammenfassung

Insgesamt zeigen die Studien, dass die Kombination aus Topoisomerase-Inhibitoren und Radiochemotherapie trotz erhöhter Toxizitäten (Diarrhoe Grad 3 bis 4 und Leukopenien/ Neutropenien Grad 3 bis 4) durchführbar, effektiv und mit einem Überlebensvorteil verbunden ist. Dennoch ist ein Einsatz außerhalb klinisch kontrollierter Studien aufgrund des erhöhten Toxizitätsspektrums derzeit nicht zu empfehlen.

4.6 Alkylierende Substanzen

Alkylierende Substanzen gehören zu den am längsten im klinischen Einsatz befindlichen Zytostatika. Zu den klinisch wichtigsten Alkylantien gehören:

Nitrosoharnstoff-Verbindungen

- Carmustin (BCNU)
- Lomustin (CCNU)
- Semustin (MeCCNU)*
- Nimustin (ACNU)*
- Fotemustin*
- Streptozotocin*.

Stickstoff-Lost-Verbindungen

- Busulfan
- Bendamustin
- Chlorambucil
- Cyclophosphamid
- Ifosfamid
- Melphalan
- Treosulfan
- Trofosfamid.

Tetrezine

- Dacarbazin
- Mitozolomid*
- Temozolomid.

Aziridine

- Thiotepa
- Mitomycin C

– AZQ (Diaziquon)*.

Nicht klassische alkylierende Substanzen

- Procarbazin
- Hexamethylmelamin*
- Adozelesin*.

* = derzeit als Medikament in Deutschland nicht verfügbar. Daher wird im Text nicht auf diese Substanzen eingegangen

4.6.1 Einsatzgebiet

Alkylierende Substanzen werden sowohl im Bereich der hämatologischen Malignome als auch bei fast allen soliden Tumoren breit eingesetzt. Spezielle Einsatzgebiete werden bei den Einzelsubstanzen herausgestellt.

4.6.2 Datenlage in Kombination mit Strahlentherapie

4.6.2.1 Wirkung

Alkylantien greifen fast alle biologischen Moleküle an. An der DNA können komplexe Schäden bis hin zur Veränderung der Tertiärstruktur erfolgen. Bei der DNA-Reparatur wird ein Teil der Schäden erst in DNA-Einzel- und Doppelstrangbrüche umgewandelt. Alkylantien wirken damit weitgehend zellzyklusunabhängig, auch wenn der Zelltod überwiegend während der DNA-Replikation auftritt. Die Schädigung der DNA ist im Bereich der klinisch anwendbaren Dosierungen weit von einer Sättigung entfernt. Daher werden für eine Hochdosischemotherapie auch ganz überwiegend Alkylantien eingesetzt.

Die Wirksamkeit ist prinzipiell in allen Zellzyklusphasen gegeben. Mit Ausnahme des Temozolomids sind alle Substanzen seit langem bekannt. Bei den Einzelsubstanzen wird daher nicht erneut auf den Wirkmechanismus eingegangen.

4.6.2.2 Toxizität

Die Haupttoxizität sämtlicher Alkylantien betrifft das Knochenmark. Einzelne Stoffe weisen insbesondere bei hoher Dosierung auch Organtoxizitäten auf, die bei den Einzelsubstanzen besprochen werden.

4.6.3 Zusammenfassung

Experimentelle und klinische Daten weisen in Kombination mit Strahlentherapie eher auf eine additive Wirksamkeit und Toxizität hin und weniger auf einen echten strahlensensibilisierenden Effekt (siehe auch Einzelsubstanzen).

4.6.4 Einzelsubstanzen

4.6.4.1 Lomustin (CCNU)

Einsatzgebiet

Die zugelassenen Anwendungsgebiete von Lomustin (CCNU) sind:

- Palliative Therapie von Hirntumoren und Hirnmetastasen anderer Tumoren
- Bei fortgeschrittenem Morbus Hodgkin, wenn die etablierten Chemotherapieschemata nicht mehr wirken
- Bei bösartigen Tumorerkrankungen der Haut (metastasierte, maligne Melanome)
- Bei Lungentumor (kleinzelliges Bronchialkarzinom)

(Fachinformation Cecenu®, Stand 07/2007).

Der Nitrosoharnstoff Lomustin wird in den o.g. Indikationen allerdings nur noch selten als Therapie der 1. Wahl eingesetzt.

Toxizität

Die Knochenmarkstoxizität steht ganz im Vordergrund. In Kombination mit simultaner Strahlentherapie wurde Lomustin fast ausschließlich bei Hirntumoren untersucht. Dabei ergaben sich keine Hinweise auf Interaktionen mit Strahlentherapie (Cairncross et al. 2006, Eyre et al. 1993). Beim Morbus Hodgkin wurden Lomustin und Strahlentherapie sequenziell eingesetzt. Auch dabei ergaben sich ebenfalls keine Hinweise auf eine Interaktion mit Strahlentherapie (Chisesi et al. 2011, Proctor et al. 2010).

Zusammenfassung

Es liegen keine Hinweise auf eine Interaktion mit Strahlentherapie vor.

4.6.4.2 Carmustin (BCNU)

Einsatzgebiet

Die zugelassenen Anwendungsgebiete von Carmustin (BCNU) sind:

- Carmubris® ist zur unterstützenden Behandlung chirurgischer Operationen und Bestrahlungen, oder als Kombinationsbehandlung mit anderen Substanzen bei folgenden Gewebsneubildungen angezeigt:
  - Hirntumoren: Glioblastom, Hirnstammgliom, Medulloblastom, Astrozytom, Ependymom, metastasierte Hirntumoren
  - Multiples Myelom: in Kombination mit anderen Zytostatika und einem Nebennierenrindenhormon, besonders Prednison
  - Maligne Tumoren des Lymphsystems: Morbus Hodgkin, Lymphosarkom, Retikulumzellsarkom, in Kombination mit anderen Substanzen und nach Versagen von Primärtherapien
  - Maligne Tumoren im Gastrointestinalbereich: nur bei fortgeschrittener Erkrankung, wenn andere das Zellwachstum hemmende Mittel versagt haben

(Fachinformation Carmubris®, Stand 07/2010).

- Gliadel® Implantat ist zur Behandlung von Patienten mit neu diagnostizierten, hochgradigen malignen Gliomen in Kombination mit der chirurgischen Behandlung und der Strahlentherapie indiziert.
- Gliadel® Implant ist zur Behandlung von Patienten mit einem histologisch nachgewiesenen Rezidiv eines multiformen Glioblastoms geeignet, bei dem eine chirurgische Behandlung angezeigt ist

(Fachinformation Gliadel®, Stand 02/2008).

- Lokale Therapie während neurochirurgischer Eingriffe bei Hirntumoren.

Toxizität

Knochenmarkstoxizität. Bei lokaler Anwendung im Gehirn auch lokaler Gewebeuntergang mit neurologischen Ausfällen, Wundheilungsstörungen und lokale Infektionen. Hinweise auf Interaktionen mit Strahlentherapie sind nicht vorhanden, wobei Carmustin in Kombination mit simultaner Bestrahlung fast nur im Bereich des Gehirns untersucht wurde (Curran et al. 1992, Walker et al. 1980). Bei Morbus Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphomen wurde Carmustin für

die Hochdosischemotherapie eingesetzt, wobei ein signifikanter Teil der Patienten vor der Hochdosischemotherapie lokale Strahlentherapien erhalten hatte (Arakelyan et al. 2008, Kaiser et al. 2002). Berichte über unerwartete Komplikationen in den ehemals bestrahlten Regionen liegen nicht vor.

Zusammenfassung

Hinweise auf Interaktion mit simultaner oder ehemaliger Strahlentherapie liegen nicht vor.

4.6.4.3 Procarbazin und Dacarbazin

Einsatzgebiet

Beide Substanzen werden beim Morbus Hodgkin als Standardtherapie eingesetzt.

Die zugelassenen Anwendungsgebiete von Dacarbazin (DTIC) sind:

- DTIC ist angezeigt zur Behandlung des metastasierten, malignen Melanoms.
- Weitere Anwendungsgebiete von DTIC als Bestandteil einer Kombinationschemotherapie sind:
  - Fortgeschrittene Lymphogranulomatose (Morbus Hodgkin)
  - Fortgeschrittene Weichteilsarkome (ausgenommen: Mesotheliome, Kaposi-Sarkome) im Erwachsenenalter

(Fachinformation DTIC® 100 mg, Stand 06/2002).

Das zugelassene Anwendungsgebiet von Procarbazin ist Morbus Hodgkin (Kombinations-chemotherapie) (Fachinformation Natulan®, Stand 03/2005).

Toxizität

Die Hämatotoxizität steht bei beiden Substanzen im Vordergrund. Es werden auch allergische Reaktionen und Neurotoxizitäten beschrieben. Nach Procarbazin wurden auch interstitielle Pneumonien beobachtet. Im Haupteinsatzgebiet (Hodgkin/ Non-Hodgkin-Lymphome) werden die Substanzen in Kombination mit anderen zytostatischen Substanzen nicht geplant simultan mit einer voll dosierten lokalen Strahlentherapie eingesetzt. Beim Morbus Hodgkin und einigen Non-Hodgkin-Lymphomen wird eine lokale Strahlenbehandlung mit Dosierungen zwischen 20 Gy bis maximal 50 Gy (5 x 2 Gy/Woche) in der Regel nach der Behandlung mit einer Procarbazin- oder Dacarbazin-haltigen Polychemotherapie eingesetzt (Bonadonna et al. 2004, Engert et al. 2007, 2010, Fermé et al. 2007). Die akuten und späten Nebenwirkungen dieser sequenziellen Behandlungen wurden in klinischen Studien sehr gut dokumentiert. Die akuten Nebenwirkungen der Strahlentherapie unterscheiden sich dabei nicht von denen einer alleinigen Radiotherapie. Auch ergibt sich in den Studien kein eindeutiger Hinweis auf eine durch die alkylierenden Substanzen bedingte Erhöhung der deterministischen Spätnebenwirkungen. Davon unbenommen gibt es Hinweise, dass die Rate an Zweittumoren auch bei der sequenziellen Applikation der Kombination Strahlen-und Chemotherapie erhöht ist (Mauch et al. 1996, Swerdlow et al. 2011). Der exakte Anteil der alkylierenden Substanzen ist dabei klinisch unbekannt.

Zusammenfassung

Procarbazin wurde bei Gliomen in Kombination mit Nitrosoharnstoffen auch simultan zur Strahlentherapie eingesetzt (Shapiro et al. 1989). Hinweise auf unerwartete Toxizitäten ergaben sich in diesen Untersuchungen nicht.

4.6.4.4 Busulfan, Chlorambucil, Bendamustin und Melphalan

Einsatzgebiet

Das Einsatzgebiet dieser Substanzen umfasst fast ausschließlich hämatologische Malignome.

Die zugelassenen Anwendungsgebiete von Busulfan sind:

- Chronische myeloische Leukämie (CML)

  Palliative Behandlung in der chronischen Phase der Erkrankung nach Versagen einer Primärtherapie (üblicherweise mit Hydroxyurea)

- Konditionierung vor einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation

  Myleran ist zur Konditionierung vor einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation bei Patienten angezeigt, wenn die Kombination aus hochdosiertem Busulfan und Cyclophosphamid als die am besten geeignete Behandlungsmöglichkeit erachtet wird

(Fachinformation Myleran®, Stand 04/2005).

Die zugelassenen Anwendungsgebiete von Chlorambucil sind:

- Chronisch lymphatische Leukämie (CLL)
- Niedrig maligne Non-Hodgkin-Lymphome
- Waldenström Makroglobulinämie

(Fachinformation Leukeran®, Stand 12/2003).

Die zugelassenen Anwendungsgebiete von Bendamustin sind:

- Primärtherapie bei chronisch-lymphatischer Leukämie (Binet-Stadium B oder C) bei Patienten, bei denen eine Fludarabin-Kombinations-Chemotherapie ungeeignet ist
- Monotherapie bei indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen bei Patienten mit Progression während oder innerhalb von sechs Monaten nach Behandlung mit Rituximab oder mit einer Rituximab-haltigen Therapie
- Primärtherapie bei multiplem Myelom (Stadium II nach Durie-Salmon mit Progression oder Stadium III) in Kombination mit Prednison, bei Patienten, die älter als 65 Jahre und nicht für eine autologe Stammzellen-Transplantation (HDT/ASCT) geeignet sind und die bereits bei Diagnosestellung eine klinische Neuropathie aufweisen, wodurch eine Behandlung mit Thalidomid oder Bortezomib ausgeschlossen ist

(Fachinformation Levact®, Stand 12/2010).

Die zugelassenen Anwendungsgebiete von Melphalan sind:

- Multiples Myelom (Plasmozytom)
- Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom nach Versagen der Standardtherapie

(Fachinformation Alkeran®, 2 mg Tabletten Stand 04/12).

Toxizität

Die Hämatotoxizität steht bei diesen Substanzen im Vordergrund. Insbesondere beim multiplen Myelom, aber gelegentlich auch bei den anderen genannten Erkrankungen, ergibt sich unter laufender Chemotherapie die Indikation zu einer zusätzlichen palliativen Strahlentherapie, z. B. bei Knochenbefall oder größeren Lymphknotenpaketen. Typischerweise wird die Strahlentherapie in dieser Situation mit Dosen zwischen 20 Gy bis 40 Gy mit 2 bis 3 Einzeldosen verabreicht. Obwohl formale Studien für diese Situation fast vollständig fehlen, ist es weithin

klinische Praxis, dass die Chemotherapie für die Bestrahlung nicht unterbrochen werden muss. Hinweise auf eine gravierende Verstärkung akuter oder später Nebenwirkungen der Strahlentherapie wurden diesbezüglich nicht publiziert. Bei großen Bestrahlungsfeldern muss allerdings mit einer Verstärkung der hämatologischen Toxizität der alkylierenden Substanzen gerechnet werden.

Busulfan und Melphalan werden auch zur Hochdosischemotherapie eingesetzt. In Kombination mit Ganzkörperbestrahlung muss mit einer höheren Pneumonitisrate als mit alleiniger Strahlentherapie oder Chemotherapie gerechnet werden, wobei insbesondere in der Kombination von Melphalan und Ganzkörperbestrahlung eine unerwartet hohe Pneumonitisrate berichtet wurde (Abraham et al. 1999). Diese Therapie darf nur in spezialisierten Zentren durchgeführt werden. Nach Hochdosistherapie mit diesen Substanzen wurden einige Fälle von Myelopathien mit Querschnittslähmung im Falle nachfolgender oder auch vorangegangener palliativer Bestrahlungen von befallenen Wirbelkörpern beim Ewingsarkom berichtet (Seddon et al. 2005). Die eingesetzten Bestrahlungsdosen lagen dabei unterhalb der typischen Toleranzdosen des Myelons. Die Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) hat daraufhin ihre diesbezüglichen Erfahrungen berichtet (Bölling et al. 2009) und konnte bei allerdings limitierter Nachbeobachtungszeit keine vergleichbaren Beobachtungen berichten.

Zusammenfassung

Insgesamt weisen die Erfahrungen darauf hin, dass bei Standarddosierungen von Melphalan und Busulfan keine wesentliche Verstärkung der akuten und späten Nebenwirkungen einer Strahlentherapie zu erwarten ist. Wahrscheinlich gilt dieses auch für Chlorambucil und Bendamustin; allerdings liegen bisher nur wenige Erfahrungen in Kombination mit Strahlentherapie vor. Bei Hochdosistherapie mit Busulfan oder Melphalan ist allerdings Vorsicht geboten. Dieses gilt insbesondere für die Lunge, möglicherweise aber auch für das Myelon.

4.6.4.5 Cyclophosphamid, Ifosfamid und Trofosfamid

Einsatzgebiet

Das Einsatzgebiet dieser Substanzen umfasst neben hämatologischen Malignomen auch eine Reihe von soliden Tumorerkrankungen und beim Cyclophosphamid auch einige Autoimmunkrankheiten.

Die zugelassenen Anwendungsgebiete für Cyclophosphamid sind:

- Remissionsinduktion und Konsolidierungstherapie bei akuter lymphatischer Leukämie
- Remissionsinduktion bei Morbus Hodgkin
- Non-Hodgkin-Lymphome (in Abhängigkeit vom histologischen Typ und vom Krankheitsstadium auch als Monotherapie)
- Chronisch lymphatische Leukämie (CLL) nach Versagen der Standardtherapie (Chlorambucil/Prednison)
- Remissionsinduktion bei Plasmozytom (auch in Kombination mit Prednison)
- Adjuvante Therapie des Mammakarzinoms nach Resektion des Tumors beziehungsweise Mastektomie
- Palliative Therapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms
- Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom

- Kleinzelliges Bronchialkarzinom
- Ewing-Sarkom
- Neuroblastom
- Rhabdomyosarkom bei Kindern
- Osteosarkom
- Konditionierung vor allogener Knochenmarkstransplantation

  Hinweise zur Konditionierung vor allogener Knochenmarkstransplantation:

  Die Indikationsstellung zur Knochenmarkstransplantation und damit zur vorausgehenden Konditionierungstherapie mit Endoxan® ist von einer komplexen Faktorenkonstellation abhängig und individuell zu treffen. Als wesentliche Faktoren können hier Krankheitsstadium, Prognose (Risikogruppe), Art sowie Erfolg vorausgegangener Behandlungen der Grunderkrankung, Patientenalter bzw. Patientenallgemeinzustand sowie Verfügbarkeit eines geeigneten Knochenmarkspenders genannt werden.
- Bei schwerer aplastischer Anämie als Monotherapie oder in Kombination mit Anti-Thrombozyten-Globulin
- Bei akuter myeloischer und akuter lymphoblastischer Leukämie in Kombination mit Ganzkörperbestrahlung oder Busulfan
- Bei chronischer myeloischer Leukämie in Kombination mit Ganzkörperbestrahlung oder Busulfan
- Bedrohlich verlaufende „Autoimmunkrankheiten“: Schwere, progrediente Formen von Lupus Nephritis und Wegener-Granulomatose.

Die zugelassenen Anwendungsgebiete für Ifosfamid sind:

- Hodentumoren

  Zur Kombinationschemotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren in den Stadien II bis IV nach TNM-Klassifikation (Seminome und Nicht-Seminome), welche nicht oder nicht genügend auf eine Initialchemotherapie ansprechen
- Zervixkarzinom

  Palliative Cisplatin/Ifosfamid Kombinations-Chemo-Therapie (alleinig, ohne weitere Kombinationspartner) des Zervixkarzinoms im FIGO-Stadium IV B (wenn eine kurative Therapie der Erkrankung durch Chirurgie oder Radiotherapie nicht möglich ist) als Alternative zur palliativen Radiotherapie
- Mammakarzinom

  Zur Palliativtherapie bei fortgeschrittenen, therapierefraktären bzw. rezidivierenden Mammakarzinomen
- Nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome

  Zur Einzel- oder Kombinationschemotherapie von Patienten mit inoperablen oder metastasierten Tumoren
- Kleinzelliges Bronchialkarzinom
- Zur Kombinationschemotherapie von Weichteilsarkomen (inkl. Osteosarkom und Rhabdomyosarkom)

- Zur Einzel- oder Kombinationschemotherapie des Rhabdomyosarkoms oder des Osteosarkoms nach Versagen der Standardtherapien
- Zur Einzel- oder Kombinationschemotherapie anderer Weichteilsarkome nach Versagen der Chirurgie und Strahlentherapie
- Ewing-Sarkom

  Zur Kombinationschemotherapie nach Versagen der zytostatischen Primärtherapie
- Non-Hodgkin-Lymphome
  - Zur Kombinationschemotherapie bei Patienten mit hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphomen, welche nicht oder nur unzureichend auf die Initialtherapie ansprechen
  - Zur Kombinationstherapie von Patienten mit rezidivierten Tumoren
- Morbus Hodgkin

  Zur Behandlung von Patienten mit primär progredienten Verläufen und Frührezidiven des Morbus Hodgkin (Dauer der kompletten Remission kürzer als ein Jahr) nach Versagen der chemotherapeutischen bzw. radio-chemotherapeutischen Primärtherapie – im Rahmen anerkannter Kombinations-Chemotherapie-Regime, wie z. B. dem MINE-Protokoll

(Fachinformation Holoxan®, Stand 11/2008).

Das zugelassene Anwendungsgebiet für Trofosfamid ist die Therapie von Non-Hodgkin-Lymphomen nach Versagung von Standardtherapie

(Fachinformation Ixoten®, Stand 11/2004).

Toxizität

Neben der ausgeprägten Hämatotoxizität besteht beim i.v.-Einsatz von Cyclophosphamid und Ifosfamid auch eine deutliche Toxizität im Bereich der ableitenden Harnwege, die klinisch als hämorrhagische Zystitiden imponieren. Diese Nebenwirkung kann durch die simultane Applikation von Mesna (2-Mercaptoethansulfonat-Natrium) weitgehend verhindert werden. Interstitielle Pneumonitiden und die Lebervenenverschlusskrankheit wurden in seltenen Fällen als schwerwiegend beschrieben.

Cyclophosphamid und Ifosfamid zeigen bei experimentellen Tumoren (Mammakarzinom, Weichteilsarkom) in Kombination mit Strahlentherapie additive bis leicht synergistische Effekte (Budach et al. 1998, von der Maase 1986). Nebenwirkungen an den meisten Normalgeweben wurden von der Kombination im murinen Modell nicht oder nur geringfügig erhöht; dieses gilt jedoch nicht für die Lunge und die Blase. Mauslungen vertrugen nach Cyclophosphamid in der maximal tolerierten Dosis nur eine um bis zu 1,8-fach reduzierte Bestrahlungsdosis. Ähnliche Beobachtungen wurden für die Blase gemacht, wobei in den Experimenten Mesna möglicherweise nicht optimal eingesetzt wurde. Cyclophosphamid verstärkt den Effekt einer Strahlentherapie an Tumor- und Normalgeweben mit Ausnahme der Lunge nur bei simultaner oder zeitnaher Applikation, ungefähr solange noch Cyclophosphamid im Tier nachweisbar ist. Bei der Lunge waren dagegen die o. g. Effekte auch noch bei Applikation des Cyclophosphamids 1 Monat vor bis 3 Monate nach der Strahlentherapie vorhanden, wenn auch etwas weniger ausgeprägt als bei simultaner Applikation (Dosismodifikationsfaktoren: 1,1 bis 1,4) (von der Maase 1986, von der Maase et al. 1986). Vergleichbare Untersuchungen existieren nicht für Ifosfamid.

Klinisch wurde Cyclophosphamid beim Mammakarzinom und kleinzelligen Bronchialkarzinom vorwiegend sequenziell, zum Teil aber auch simultan zur Strahlentherapie eingesetzt. Ein Vergleich der kosmetischen Ergebnisse nach brusterhaltender Operation und nachfolgender

Strahlentherapie mit und ohne sequenzieller Chemotherapie mit CMF oder CAF ergab in den Studien entweder keine oder nur eine minimale Verschlechterung der Ergebnisse für die zusätzliche Chemotherapie (Hickey et al. 2006). Allerdings konnte bei mastektomierten Patientinnen nach postoperativer Strahlentherapie eine Verstärkung der subkutanen Fibrose im Falle einer sequenziellen CMF-Therapie nachgewiesen werden (Bentzen et al. 1989). Der Anteil des Cyclophosphamids an dieser Beobachtung bleibt allerdings ungeklärt.

Die simultane Verabreichung von Cyclophosphamid, Mitoxantron und 5-Fluoruracil verstärkt die akute Hautreaktion (Toledano et al. 2006). CMF und CAF verschlechtert die kosmetischen Ergebnisse nach den Erfahrungen einiger Autoren erheblich, nach den Erfahrungen anderer Autoren dagegen nur geringfügig (Abner et al. 1991, Markiewicz et al. 1996). Ob CMF und CAF die Rate von radiogenen Pneumonitiden erhöht, ist umstritten. Lind et al. (2002) berichteten über einen Trend für ein erhöhtes Pneumonitisrisiko bei hochdosierter Therapie mit Alkylantien, insbesondere wenn zeitgleich eine Bestrahlung des Lymphabflusses erfolgte.

Ifosfamid wird klinisch in Kombination mit sequenzieller Strahlentherapie bei Weichteilsarkomen eingesetzt. Hinweise auf eine Interaktion mit Strahlentherapie ergeben sich dabei nicht. Aus den wenigen zur Verfügung stehenden klinischen Daten für den simultanen Einsatz von Ifosfamid mit Strahlentherapie (Eckert et al. 2010, Quantin et al. 1997, Wong et al. 2006) haben sich keine Hinweise auf unerwartete Nebenwirkungen ergeben. Diskrepant zur publizierten Datenlage wird in der Fachinformation in Einzelfällen eine gesteigerte Reaktion auf Bestrahlung genannt.

Cyclophosphamid wird zusammen mit anderen, z. T. auch alkylierenden Substanzen (insbesondere Melphalan) in Kombination mit Ganzköperbestrahlung (10 Gy bis 14 Gy) auch zur Konditionierung vor geplanter Knochenmarkstransplantation eingesetzt. Beim hochdosierten Einsatz von Cyclophosphamid besteht insbesondere in Kombination mit Ganzköperbestrahlung ein erhöhtes Pneumonitisrisiko (Kelsey et al. 2011).

Zusammenfassung

Bei sequenzieller Applikation von Cyclophosphamid oder Ifosfamid und Strahlentherapie ist das Risiko verstärkter akuter oder später Nebenwirkungen der Strahlentherapie als insgesamt gering einzuschätzen. Für die simultane Applikation von Cyclophosphamid oder Ifosfamid und Strahlentherapie liegen wenige Erfahrungen vor. Bei der Bestrahlung der weiblichen Brust in Kombination mit Cyclophosphamid muss mit einer geringfügigen Verstärkung der akuten und späten Nebenwirkungen gerechnet werden. Aufgrund tierexperimenteller Daten muss bei simultaner Applikation von Cyclophosphamid oder Ifosfamid mit einem erhöhten Nebenwirkungsrisiko bei der Bestrahlung der Blase ausgegangen werden und bei Cyclophosphamid auch bei der Bestrahlung der Lunge. Da Trofosfamid selbst keine zytostatische Potenz besitzt und im Körper erst zu Ifosfamid als aktive Substanz umgewandelt wird, kann man davon ausgehen, dass Trofosfamid und Ifosfamid in Bezug auf die Interaktion mit Strahlentherapie als gleichwertig anzusehen sind.

4.6.4.6 Treosulfan

Einsatzgebiet

Palliative Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms nach Versagen einer platinhaltigen Standardtherapie.

Das zugelassene Anwendungsgebiet ist:

> Ovastat® 1000 (5000) mg ist allein oder in der Kombination mit anderen antineoplastisch wirksamen Substanzen angezeigt in der palliativen Therapie epithelialer Ovarialkarzinome der FIGO-Stadien II bis IV (Fachinformation Ovastat®, Stand 2008).

Toxizität

Treosulfan verursacht wie alle Alkylantien eine Knochenmarkstoxizität. Klinische Daten zur Kombination mit Strahlentherapie liegen nicht vor. Im experimentellen Modell verursachte Treosulfan in Kombination mit Ganzkörperbestrahlung bei Ratten eine unerwartet hohe gastrointestinale Toxizität, was von den Autoren als möglicher Hinweis auf eine strahlensensibilisierende Wirkung von Treosulfan gedeutet wurde (Sender et al. 2009). Treosulfan wird kaum noch klinisch eingesetzt.

4.6.4.7 Thiotepa

Einsatzgebiet

Laut Fachinformation wird Tepadina® in Kombination mit anderen Chemotherapeutika angewandt:

- Mit oder ohne Ganzkörperbestrahlung (GKB) zur Konditionierung vor allogener oder autologer hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSZT) für die Behandlung von hämatologischen Erkrankungen bei Erwachsenen und Kindern
- Wenn eine hochdosierte Chemotherapie mit anschließender HSZT zur Behandlung von soliden Tumoren bei Erwachsenen und Kindern angezeigt ist

(Fachinformation Tepadina®, Stand 03/2010).

Toxizität

Thiotepa verursacht wie alle Alkylantien eine Knochenmarkstoxizität. In kleineren Serien wurde Thiotepa auch in Kombination mit Ganzköperbestrahlung eingesetzt (van Besien et al. 2003, Devetten et al. 2004). Dabei wurden die gleichen Nebenwirkungen wie bei der Kombination von Ganzköperbestrahlung mit anderen Alkylantien beobachtet. Aufgrund der nicht überzeugenden Effektivität wird diese Kombination klinisch aber kaum noch verwendet. Hochdosistherapien mit Thiotepa wurden im größeren Abstand zu lokalen Strahlenbehandlungen bei einer Reihe solider Tumoren eingesetzt. Berichte über unerwartete Toxizitäten liegen diesbezüglich nicht vor (Stemmer et al. 2001).

Gemäß Fachinformation besteht für Patienten, die vorher bestrahlt worden sind, ein höheres Risiko für eine venookklusive Lebererkrankung. Eine frühere Gehirnbestrahlung oder kraniospinale Bestrahlung kann schwere toxische Reaktionen begünstigen (wie z. B. eine Enzephalopathie).

4.6.4.8 Temozolomid

Einsatzgebiet

Die zugelassenen Anwendungsgebiete von Temodal sind:

- Die Behandlung von erwachsenen Patienten mit erstmalig diagnostiziertem Glioblastoma multiforme begleitend zur Radiotherapie (RT) und anschließend als Monotherapie
- Die Behandlung von Kindern ab 3 Jahren, Jugendlichen und erwachsenen Patienten mit einem nach Standardtherapie rezidivierenden oder progredienten malignen Gliom, wie z. B. Glioblastoma multiforme, oder anaplastischen Astrozytom

(Fachinformation Temodal®, Stand 06/2012).

Toxizität

Nach Anwendung von Temozolomid wird über eine moderate Knochenmarkstoxizität, insbesondere Thrombozytopenien, bei geringen sonstigen Toxizitäten berichtet. In

Kombination mit Strahlentherapie wurde Temozolomid fast ausschließlich bei der Behandlung von Hirntumoren simultan und sequenziell eingesetzt. Bei Glioblastomen konnte für die Kombinationstherapie ein Überlebensvorteil im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie nachgewiesen werden (Stupp et al. 2005). Experimentelle (Chakravarti et al. 2006) und klinische Daten (Stupp et al. 2009) weisen darauf hin, dass eine möglicherweise vorhandene strahlensensibilisierende Wirkung von Temozolomid am Tumor vom Methylierungsstatus des MGMT-Gens abhängen könnte. Patienten mit methyliertem MGMT-Gen im Tumor profitieren etwas mehr von der Kombinationstherapie als Patienten mit nicht methyliertem MGMT-Gen im Tumor. Unerwartete akute Nebenwirkungen durch die Kombinationsbehandlung wurden nicht berichtet. Allerdings liegen Berichte über unerwartet hohe Hirnnekroseraten in den hochdosiert bestrahlten Bereichen des Gehirns vor, die sich zum Teil nur schlecht von einem frühen Tumorrezidiv unterscheiden lassen, weswegen der Begriff der Pseudoprogression eingeführt wurde. Ein Teil dieser nach kernspintomographischen Kriterien als Nekrose eingestuften Veränderungen zeigen spontane Rückbildungen, weswegen unklar bleibt, ob das Risiko für Hirnnekrosen tatsächlich durch die Kombinationsbehandlung mit Temodal signifikant erhöht ist (Brandes et al. 2008, Yaman et al. 2010).

4.6.4.9 Mitomycin C

Einsatzgebiet

Mitomycin C wird in der palliativen Tumortherapie eingesetzt.

- Bei intravenöser Gabe ist es in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei folgenden metastasierenden Tumoren wirksam:
  - Fortgeschrittenes kolorektales Karzinom
  - Fortgeschrittenes Leberzellkarzinom
  - Fortgeschrittenes Magenkarzinom
  - Fortgeschrittenes und/oder metastasierendes Mammakarzinom
  - Fortgeschrittenes Ösophaguskarzinom
  - Fortgeschrittenes Zervixkarzinom
  - Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom
  - Fortgeschrittenes Pankreaskarzinom
  - Fortgeschrittener Kopf-Hals-Tumor
- Intravesikale Anwendung zur Rezidivprophylaxe bei oberflächlichem Harnblasenkarzinom nach transurethraler Resektion

(Fachinformation Mitomedac®, Stand 06/2012).

Wirkung

Neben den typischen Eigenschaften einer alkylierenden Substanz gehört Mitomycin zu den bioreduktiven Substanzen, die bei hypoxischen Tumorzellen zytotoxisch sind und bei einigen Tumorzelllinien strahlensensibilisierend wirken (Bremner et al. 1990, Holden et al. 1990, Keohane et al. 1990).

Toxizität

Im Vordergrund steht die Knochenmarkstoxizität. Bei hohen kumulativen Dosen wurden auch hämolytisch-urämische Syndrome, pulmonaler Hypertonus, venookklusive Erkrankungen der Lunge und der Leber beobachtet.

In tierexperimentellen Untersuchungen wurde der Effekt einer Strahlentherapie mit oder ohne simultane oder zeitnahe Applikation von Mitomycin C an verschiedenen Normalgeweben untersucht. Dabei zeigte sich die größte Wirkungsverstärkung an der Lunge (bis 1,7fach), gefolgt vom Darm (bis 1,2fach) und der Haut (bis 1,1fach). An den Nieren und der Blase wurden dagegen keine strahlensensibilisierenden Effekte beobachtet (von der Maase 1984a und b, von der Maase et al. 1986).

Klinisch wird Mitomycin C in Kombination mit simultaner Strahlentherapie bei Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereichs (Budach et al. 2005), des Anus (Bartelink et al. 1997, Flam et al. 1996, UKCCCR 1996), der Cervix uteri (Lorvidhaya et al. 2003, Roberts et al. 2000), der Vulva (Han et al. 2000, Tans et al. 2011) und beim Bronchialkarzinom eingesetzt (Furuse et al., 1999), wobei Vorteile gegenüber einer alleinigen Strahlenbehandlung bei Tumoren des Kopf-Hals-Bereichs (Budach et al. 2005), des Anus (Bartelink et al. 1997, Flam et al. 1996, UKCCR 1996), der Cervix uteri (Lorvidhaya et al. 2003, Roberts et al. 2000) klar aus randomisierten Studien belegt sind. Bei Bronchialkarzinomen war die simultane Radiochemotherapie der sequenziellen Therapie überlegen. In den Studien zeigten sich neben der zu erwartenden Knochenmarkstoxizität die akuten Toxizitäten an Haut und Schleimhäuten gegenüber einer gleich dosierten alleinigen Strahlentherapie signifikant erhöht. Die Rate an schwerwiegenden Spätkomplikationen war dagegen in den einzelnen Studien nicht signifikant erhöht, obgleich sich aus dem Mittel aller Studien doch eine leicht erhöhte Rate an Spätfolgen ergibt. Obwohl nach präklinischen Daten bei simulaner Applikation von Mitomycin C zu Lungenbestrahlungen höhere Pneumonitisraten zu erwarten gewesen wären, ergaben sich klinisch bei moderater Dosierung von Mitomycin C (8 mg/m² Tag 1 + 29) in Kombination mit sequenzieller ebenfalls moderat dosierter Strahlentherapie (56 Gy mit 5 x 2 Gy pro Woche) keine Hinweise auf eine erhöhte Pneumonitisrate (Furuse et al. 1999). Ohe et al. (2001) fanden dagegen in einer multivariaten Analyse von 1.799 mit verschiedenen Radiochemotherapien behandelten Bronchialkarzinomen ein höheres Risiko für Pneumonitiden und Lungenfibrosen bei der simultanen Applikation zur Strahlentherapie der 3er-Kombination Mitomycin/Cisplatin/ Vindesine als für die 2er-Kombination Cisplatin/Vindesine.

Zusammenfassung

Es ergaben sich bei der simultanen Gabe von Mitomycin C in Kombination mit Strahlentherapie in den genannten Standardindikationen keine Hinweise auf unerwartete Interaktionen mit der Strahlentherapie. Bei Applikation von Mitomycin C in Kombination mit einer großvolumigen höherdosierten Bestrahlung der Lunge liegt möglicherweise ein erhöhtes Risiko von Peumonitiden und Lungenfibrosen vor.

5 Antikörper

5.1 Anti–EGFR Antikörper Cetuximab, Panitumumab und Nimotuzumab

5.1.1 Einsatzgebiet Cetuximab

Cetuximab ist ein monoklonaler Antikörper gegen den epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR, Epidermal Growth Factor Receptor).

Die zugelassenen Anwendungsgebiete sind:

- Behandlung des metastasierenden, EGFR exprimierenden Kolorektalkarzinoms mit Wildtyp-K-Ras-Gen
  - In Kombination mit einer Irinotecan-basierten Chemotherapie
  - Als Erstlinienbehandlung in Kombination mit Folfox®

  - Als Monotherapie bei Patienten, bei denen die Therapie mit Oxaliplatin und Irinotecan versagt hat und die Irinotecan nicht vertragen

– Des Weiteren gibt es eine Zulassung für die Behandlung von Patienten mit Plattenepithelkarzinom im Kopf- und Halsbereich

  - In Kombination mit einer Strahlentherapie für eine lokal fortgeschrittene Erkrankung.
  - In Kombination mit einer Platin-basierten Chemotherapie für eine rezidivierende und/oder metastasierende Erkrankung

(Fachinformation Erbitux®, Stand 08/2012).

Die Zulassungsstudien wurden publiziert (Bonner et al. 2006, Cunningham et al. 2004, Vermorken et al. 2008).

5.1.2 Datenlage in Kombination mit Strahlentherapie für Cetuximab

5.1.2.1 Wirkung

Mehrere experimentelle Studien und eine große klinische Studie konnten nachweisen, dass insbesondere bei Plattenepithelkarzinomen die Kombination von Strahlentherapie plus Cetuximab zu einer optimierten Wirkung am Tumor führt (Bonner et al. 2010, Dittmann et al. 2005, Huang und Harari 2000).

5.1.2.2 Toxizität

Für die Kombination von Cetuximab mit Strahlentherapie liegen verschiedene Berichte vor, dass die Hauttoxizität bei Kombination erhöht ist (Berger und Belka 2008, Billan et al. 2008, Bölke et al. 2008, Budach et al. 2007, Giro et al. 2009, Koutcher et al. 2009, Pryor et al. 2009, Studer et al. 2011).

In der ersten Publikation zum kombinierten Einsatz wird eine erhöhte Rate eines „akneiformen Exanthems“ in der Verumgruppe beobachtet; es wurde jedoch kein Einfluss auf das Auftreten einer Bestrahlungsdermatitis beschrieben.

In den nachfolgenden Publikationen, die im Wesentlichen aus Fallsammlungen bestehen, wird insbesondere im Kopf-Hals-Bereich auf die Problematik einer erhöhten Hauttoxizität mit Hautschädigungen Grad IV hingewiesen.

In weiteren Studien zur Kombination von Cetuximab mit Strahlentherapie im Thoraxbereich (Hallqvist et al. 2011, Hughes et al. 2008) sind diese Probleme nicht beschrieben worden. Auch eine Kombination von Cetuximab mit einer Strahlentherapie im Becken führte bislang nicht zu einer Erhöhung der Rate von Hautreaktionen.

Ein relevanter Einfluss auf das sonstige Nebenwirkungsspektrum der Strahlentherapie, wie z. B. Schleimhäute, Bindegewebe, peripheres Nervensystem oder ZNS (Hasselbalch et al. 2010, Horisberger et al. 2009, Safran et al. 2008), sind bislang nicht beobachtet worden.

5.1.2.3 Sonstiges

Bei der Kombination von Cetuximab mit Strahlentherapie ist zu beachten, dass mindestens in einzelnen prospektiven Serien, so zum Beispiel beim kolorektalen Karzinom, die Kombination von Cetuximab mit Strahlentherapie und einer Chemotherapie zu geringeren pathologischen kompletten Remissionsraten geführt hat. Die Bedeutung dieser Beobachtung für die lokale Tumorkontrolle ist unklar. Jedoch sollte bei der Kombination von Cetuximab mit Strahlentherapie ein potentieller Einfluss auf die Zellzyklusverteilung und die Veränderung der Vulnerabilität von Zellen Beachtung finden (Weiss et al. 2010).

5.1.3 Einsatzgebiet Panitumumab

Panitumumab ist wie Cetuximab ein monoklonaler Antikörper gegen den EGF-Rezeptor.

Die zugelassenen Anwendungsgebiete sind:

- Behandlung von Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (mCRC, metastatic colorectal cancer) mit Wildtyp-K-Ras-Gen
  - In der Erstlinientherapie in Kombination mit Folfox®
  - In der Zweitlinientherapie in Kombination mit Folfiri® bei Patienten, die in der Erstlinientherapie eine Fluoropyrimidinhaltige Chemotherapie erhalten haben (ausgenommen Irinotecan)
  - Als Monotherapie nach Versagen von Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-haltigen Chemotherapieregimen (Fachinformation Vectibix® 06/2012). Die Zulassungsstudie zur Monotherapie ist publiziert (Giusti et al. 2008).

5.1.4 Datenlage in Kombination mit Strahlentherapie für Panitumumab

Zur Kombination mit Strahlentherapie liegt neben präklinischen Daten eine einzige Phase I-Dosisfindungs-Studie vor.

5.1.4.1 Wirkung

Die präklinischen Daten (Kruser et al. 2008) belegen eine ähnliche Wirkungsverstärkung wie für Cetuximab beschrieben.

5.1.4.2 Toxizität

In der vorliegenden Phase I-Studie (Wirth et al. 2010) wurden keine spezifischen Toxizitäten durch die Hinzunahme von Panitumumab zu einer Strahlentherapie im Kopf-Hals-Bereich, die im Zusammenhang mit Paclitaxel, Carboplatin durchgeführt wurde, beschrieben. Weitere Studien zum Einsatz von Panitumumab in Kombination mit Strahlentherapie liegen nicht vor.

5.1.4.3 Nimotuzumab

Wie Cetuximab und Panitumumab ist Nimotuzumab ein therapeutischer Antikörper gegen EGFR. Eine Zulassung besteht nicht. Der Antikörper wurde in einer einzigen Studie mit einer Strahlentherapie im Kopf-Hals-Bereich getestet. Von den Autoren wurde beschrieben, dass keine erhöhte Hauttoxizität beobachtet wurde (Rodríguez et al. 2010).

5.2 Anti-EGFR HER2/neu Antikörper Trastuzumab

5.2.1 Einsatzgebiet

Trastuzumab ist ein therapeutischer humanisierter monoklonaler Antikörper gegen den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor HER2/neu.

Die zugelassenen Anwendungsgebiete sind:

- Metastasierter Brustkrebs (MBC)

  Herceptin® ist zur Behandlung von Patientinnen mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs indiziert:

  - Als Monotherapie zur Behandlung von Patientinnen, die mindestens zwei Chemotherapieregime gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben. Die vorangegangene Chemotherapie muss mindestens ein Anthrazyklin und ein Taxan

enthalten haben, es sei denn, diese Behandlung ist für die Patienten nicht geeignet. Bei Patientinnen mit positivem Hormonrezeptor-Status muss eine Hormonbehandlung erfolglos gewesen sein, es sei denn, diese Behandlung ist für die Patientinnen nicht geeignet.

- In Kombination mit Paclitaxel zur Behandlung von Patientinnen, die noch keine Chemotherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben und für die ein Anthrazyklin ungeeignet ist.
- In Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von Patientinnen, die noch keine Chemotherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben.
- In Kombination mit einem Aromatasehemmer zur Behandlung von postmenopausalen Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem metastasiertem Brustkrebs, die noch nicht mit Trastuzumab behandelt wurden.

– Brustkrebs im Frühstadium (EBC)

Herceptin® ist zur Behandlung von Patientinnen mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium indiziert:

- Nach einer Operation, Chemotherapie (neoadjuvant oder adjuvant) und Strahlentherapie (soweit zutreffend)
- Nach adjuvanter Chemotherapie mit Doxorubicin und Cyclophosphamid, in Kombination mit Paclitaxel oder Docetaxel
- In Kombination mit adjuvanter Chemotherapie mit Docetaxel und Carboplatin
- In Kombination mit neoadjuvanter Chemotherapie gefolgt von adjuvanter Therapie mit Herceptin, bei lokal fortgeschrittenem (einschließlich entzündlichem) Brustkrebs oder Tumoren > 2 cm im Durchmesser.

Herceptin® ist nur bei Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs oder Brustkrebs im Frühstadium anzuwenden, deren Tumore entweder eine HER2-Überexpression oder eine HER2-Genamplifikation aufweisen, die durch eine genaue und validierte Untersuchung ermittelt wurde.

– Metastasiertes Magenkarzinom (MGC)

Herceptin® ist in Kombination mit Capecitabin oder 5-Fluorouracil und Cisplatin indiziert zur Behandlung von Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, die bisher keine Krebstherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben.

Herceptin® ist nur bei Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom anzuwenden, deren Tumore eine HER2-Überexpression, definiert durch ein IHC2+ und ein bestätigendes SISH- oder FISH-Ergebnis, oder durch ein IHC3+ Ergebnis, aufweisen. Hierfür sollten genaue und validierte Untersuchungsmethoden angewandt werden (Bang et al. 2010, Piccart-Gebhart et al. 2005, Slamon et al. 2001)

(Fachinformation Herceptin®, Stand 02/2012).

5.2.2 Wirkung

Zum Einsatz von Herceptin® konnte gezeigt werden, dass die zeitgleiche Gabe von Herceptin bei HER2/neu positiven Karzinomen potentiell zu einer höheren Rate an pathologisch kompletten Remissionen führt (Horton et al. 2010).

5.2.3 Toxizität in Kombination mit Strahlentherapie

Laut Fachinformation ist unter Anwendung von Trastuzumab von schwerwiegenden pulmonalen Ereignissen berichtet worden. Vorherige und gleichzeitige Bestrahlung könnte hier das Risiko einer interstitiellen Lungenerkrankung erhöhen.

Trastuzumab alleine (ohne Kombination mit Strahlentherapie) ist in seltenen Fällen kardiotoxisch (de Azambuja et al. 2009, Chien und Rugo 2010, Ewer und Ewer 2010).

Auf Basis der alleinigen Kardiotoxizität von Trastuzumab besteht die Sorge, dass die Kardiotoxizität von Trastuzumab durch eine gleichzeitige Strahlentherapie insbesondere beim Mammakarzinom unter Erfassung der Parasternal-Lymphabflusswege erhöht sein könnte.

Zu dieser Fragestellung liegen mehrere Studien vor – die größte Analyse kommt von einer spezifischen Aufarbeitung der NLCCTG Studie N9831 (Halyard et al. 2009). Der Einsatz von Trastuzumab erfolgte randomisiert zwischen den Chemotherapiearmen.

Die Strahlentherapie erfolgte immer ohne Erfassung des Mammaria-interna-Gebietes. Es ergaben sich keine Unterschiede hinsichtlich der Hautreaktion, der Pneumonitisrate sowie der Anzahl von Patienten mit kardialen Nebenwirkungen.

In einer weiteren spezifischen Studie wurde der Fragestellung nachgegangen, ob bei Verwendung von Bestrahlungsfeldern mit Erfassung der Mammaria-interna-Kette die gleichzeitige Gabe von Trastuzumab zu einer erhöhten Nebenwirkungsrate führt (Shaffer et al. 2009). Es wurde keine erhöhte Kardiotoxizität in dieser kleinen retrospektiven Analyse beobachtet. Abgesichert werden die Ergebnisse durch eine weitere Analyse einer französischen multizentrischen Studie (Belkacémi et al. 2008); auch diese Autoren konnten keine klare erhöhte Nebenwirkungsrate bei der konkomitanten Verwendung von Herceptin beschreiben. Allerdings sind die recht kurzen Nachbeobachtungsintervalle zu beachten.

5.3 Anti-VEGF Antikörper Bevacizumab

5.3.1 Einsatzgebiet

Bevacizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper gegen den Wachstumsfaktor VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor).

Die zugelassenen Anwendungsgebiete sind:

- Bevacizumab wird in Kombination mit einer Chemotherapie auf Fluoropyrimidin-Basis zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem Kolon- oder Rektumkarzinom angewandt.
- Bevacizumab wird in Kombination mit Paclitaxel zur *First-Line*-Behandlung von Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom angewandt.
- Bevacizumab wird in Kombination mit Capecitabin zur *First-Line*-Behandlung von Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom angewandt, bei denen eine Behandlung mit anderen Chemotherapie-Optionen, einschließlich Taxanen oder Anthrazyklinen, als nicht geeignet angesehen wird. Patienten, die innerhalb der letzten 12 Monate Taxan- und Anthrazyklin-haltige Therapieregime im Rahmen der adjuvanten Behandlung erhalten haben, sollten nicht mit Avastin® in Kombination mit Capecitabin therapiert werden.
- Bevacizumab wird zusätzlich zu einer Platin-haltigen Chemotherapie zur *First-Line*-Behandlung von Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidivierendem nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom, außer bei vorwiegender Plattenepithel-Histologie, angewandt.

- Bevacizumab wird in Kombination mit Interferon alfa-2a zur *First-Line*-Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Nierenzellkarzinom angewandt.
- Bevacizumab wird in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Primärbehandlung von Patienten mit fortgeschrittenem epithelialem Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom in den FIGO-Stadien IIIB, IIIC und IV angewandt.
- Bevacizumab wird in Kombination mit Carboplatin und Gemcitabin zur Rezidivbehandlung epithelialer Ovarial-/Tuben- oder Peritonealkarzinome angewandt.

(Fachinformation Avastin ®, Stand 07/2013).

Eine Zulassung zur Behandlung des rezidivierten Glioblastoms besteht in den USA (Vredenburgh et al. 2007). Eine Zulassung der EMA (European Medicines Agency) ist nicht erfolgt.

5.3.2 Toxizität in Kombination mit Strahlentherapie

Für die Kombination von Bevacizumab im Zusammenhang mit strahlentherapeutischen Protokollen liegen verschiedene Publikationen vor; so wurde von Lordick (Lordick et al. 2006) ein erhöhtes Risiko von ischämischen Darmkomplikationen beim Einsatz von Bevacizumab nach einer Strahlentherapie des Becken beobachtet.

In einer Studie zum Einsatz von Bevacizumab mit zeitgleicher Gabe von Capecitabin und Bestrahlung bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinomen wurde eine erhöhte Rate von Blutungen und Ulzerationen beobachtet, insbesondere bei Patienten, bei denen der Tumor in die Mucosa des Duodenums vorgedrungen war (Crane et al. 2006, 2009). Nach Ausschluss dieser Patienten wurden keine weiteren derartigen Probleme beobachtet.

Die Datenlage ist beim sequenziellen Einsatz von Bevacizumab nach erfolgter Strahlentherapie im Abdomen besser. Der Einfluss vorangegangener Bestrahlungen auf die Häufigkeit des Auftretens von Darmperforationen unter Bevacizumab wurde in einer großen prospektiven Studie (Kabbinvar et al. 2012) mit insgesamt ca. 2 000 Patienten untersucht. In der Multivarianz-Analyse stellte sich dabei eine vorangegangene Bestrahlung im Abdomen bis zu sechs Monate vor Bevacizumab-Gabe als signifikanter Risikofaktor für gastrointestinale Perforationen heraus: in der zuvor bestrahlten Kohorte (n=262) wurde bei 3,4 % der Patienten eine gastrointestinale Perforation beobachtet, in der nicht bestrahlten Kohorte trat diese Komplikation immerhin in 1,7 % der Patienten auf (HR=2,6, p=0,03). Bei Patienten mit einer mehr als sechs Monaten zurückliegenden Strahlentherapie zeigte sich in der multivarianten Analyse der Trend zu einer Erhöhung des Risikos (HR=3,45, p=0,16 n.s.).

Im Rahmen einer Phase II-Studie unter Verwendung von neoadjuvantem Bevacizumab, Capecitabin und Strahlentherapie bei lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinomen wurde eine erhöhte Rate von Wunddehiszenzen, Anastomosenkomplikationen und Wundheilungsstörungen beschrieben (Crane et al. 2010).

In weiteren Studien wird die Kombination von Strahlentherapie mit Bevacizumab – zum Teil mit nachfolgender Operation – im Bereich des Pankreas als „durchführbar“ angesehen (Small et al. 2011).

In weiteren Studien, Fallberichten und Übersichten wird jedoch deutlich auf die Risiken von postoperativen Komplikationen und späten Wunddehiszenzen beim Einsatz von antiangiogenen Substanzen (Bevacizumab) in der neoadjuvanten Situation beim Rektumkarzinom hingewiesen (Bège et al. 2009, Deshaies et al. 2010, Dipetrillo et al. 2012).

Diese Beobachtung findet sich jedoch nicht durchgängig in der Literatur (Koukourakis et al. 2009, 2011, Willett et al. 2009). Von diesen Autoren wurden bei ähnlichen Vorgehensweisen keine erhöhten chirurgischen Komplikationsraten beschrieben.

Bei Einsatz einer Strahlentherapie in Kombination mit Bevacizumab im Bereich des Thorax (Strahlentherapie bei Bronchialkarzinom) wurden relevante Fistelbildungen beobachtet. Zwei Studien sind daher abgebrochen worden (beide in Spigel et al. 2010 beschrieben). Auch in Form von Fallberichten (Goodgame et al. 2008, Gore et al. 2009) wird auf die Ausbildung von Fisteln im Zusammenhang mit einer Strahlentherapie im Thoraxbereich und Bevacizumabgabe berichtet.

Zur Kombination von Bevacizumab mit Strahlentherapie liegen hinsichtlich der Haut und Lungentoxizität Beobachtungen an einem Kollektiv mit Strahlentherapie für Mammakarzinom vor. Im Rahmen dieser Untersuchungen sind keine relevant erhöhten Nebenwirkungen beobachtet worden (Goyal et al. 2011). Eine Phase I-Studie zur definitiven Bestrahlung von Patienten mit Bronchialkarzinomen nach Induktionschemotherapie (Cisplatin-Doublet) wurde allerdings auf Grund hoher Raten an Pneumonitiden (4 der 6 Patienten) abgebrochen (Lind et al. 2012).

Zur Kombination von Strahlentherapie zusammen mit Bevacizumab allein oder in Kombination mit Temozolomid bei strahlentherapeutischen Behandlungen am Gehirn liegen verschiedene Arbeiten vor. Es wurden keine intracerebralen Blutungen beobachtet, jedoch kam es in Einzelfällen zu Wunddehiszenzen im Bereich der operativen Zugangswege (Gutin et al. 2009, Lai et al. 2008, Niyazi et al. 2012). In einer Fallsammlung wird auf die Möglichkeit verstärkter Spätfolgen im Zusammenhang von einer Gabe von Bevacizumab und Bestrahlung am Hirn hingewiesen (Kelly et al. 2011).

Unabhängig von potentiell verstärkten Nebenwirkungen existieren Hinweise, dass Bevacizumab eine Behandlungsoption bei radiogenen Hirnnekrosen sein könnte (Furuse et al. 2011, Liu et al. 2009, Wong et al. 2008).

5.4 Anti-CD20 Antikörper Rituximab

5.4.1 Einsatzgebiet

Rituximab ist ein therapeutischer monoklonaler Antikörper gegen das CD20-Antigen. Zunächst wurde Rituximab als zielgerichtetes Agens für die Behandlung von CD20-positiven Lymphomerkrankungen entwickelt. Die Gabe von Rituximab erfolgt meist im Zusammenhang mit einer Chemotherapie wie zum Beispiel CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon).

Die zugelassenen Anwendungsgebiete lauten:

- Non-Hodgkin-Lymphom (NHL)
  - MabThera® ist in Kombination mit einer Chemotherapie für die Erstbehandlung von Patienten mit follikulärem Lymphom im Stadium III-IV angezeigt.
  - Eine MabThera® Erhaltungstherapie ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit follikulärem Lymphom, die auf eine Induktionstherapie angesprochen haben.
  - MabThera® ist als Monotherapie für die Behandlung von Patienten mit follikulärem Lymphom im Stadium III-IV angezeigt, die gegen eine Chemotherapie resistent sind oder nach einer solchen einen zweiten oder neuerlichen Rückfall haben.

- MabThera® ist für die Behandlung von Patienten mit CD20-positivem, diffusem großzelligen B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom in Kombination mit einer CHOP-Chemotherapie angezeigt.

– Chronische lymphatische Leukämie (CLL)

- MabThera® ist in Kombination mit einer Chemotherapie für die Behandlung von nicht vorbehandelten Patienten und von Patienten mit rezidivierender/refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie angezeigt.

  Für Patienten, die bereits mit monoklonalen Antikörpern einschließlich MabThera® behandelt wurden, oder für Patienten, die refraktär auf eine vorherige Behandlung mit MabThera® in Kombination mit Chemotherapie sind, liegen nur begrenzte Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit vor.

– Rheumatoide Arthritis

  MabThera® in Kombination mit Methotrexat ist für die Behandlung erwachsener Patienten mit schwerer, aktiver rheumatoider Arthritis angezeigt, die ungenügend auf andere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) einschließlich einer oder mehrerer Therapien mit Tumornekrosefaktor(TNF)-Hemmern angesprochen oder diese nicht vertragen haben

(Fachinformation MabThera®, Stand 06/2012).

Bei der rheumatoiden Arthritis wird Rituximab als Reservemedikation nach Versagen von Basismedikamenten und TNF-α-Hemmern angewandt.

5.4.2 Toxizität in Kombination mit Strahlentherapie

Eine Kombination oder ein enger zeitlich verknüpfter Einsatz von Rituximab zur Strahlentherapie ist aufgrund der in vielen Protokollen vorgesehenen Strahlentherapie von Primär-/Bulkregionen zu erwarten und auch mit klaren Vorteilen assoziiert (Phan et al. 2010, Wirth 2007, Yahalom 2010). Bislang konnten keine nennenswerten Toxizitäten der Kombinationsbehandlung gefunden werden. In allen Studien sind die jeweiligen Nebenwirkungen auf die Einzelwirkung zurückführbar gewesen (Pfreundschuh et al. 2006, 2008).

5.5 Zusammenfassung

Es lässt sich keine generelle Empfehlung für die Anwendung von Antikörpern in Kombination mit Strahlenwirkung abgeben. Viele Studien kommen zu widersprüchlichen Ergebnissen und für einige Antikörper wurden nur sehr wenige Studien publiziert. Für Cetuximab muss mit erhöhten Hautreaktionen gerechnet werden, insbesondere, wenn der Kopf-Hals-Bereich bestrahlt wird. Jedoch ist die primäre Strahlentherapie in Kombination mit Cetuximab ein etabliertes und wirksames Schema bei Patienten mit Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen, das eine zur Radiochemotherapie etwa vergleichbare Wirkung zeigt. Der Einsatz bei dieser Indikation ist daher evidenzbasiert. Problematisch im Hinblick auf Darmschäden scheint eine Kombination von Strahlung und Bevacizumab zu sein. Vor einem unkritischen Einsatz von Antikörpern in Kombination mit ionisierender Strahlung muss gewarnt werden.

6 Small Molecules

6.1 Tyrosinkinase-Inhibitoren Gefitinib, Erlotinib, Lapatinib, Sunitinib, Sorafenib

6.1.1 Einsatzgebiet

Das zugelassene Anwendungsgebiet von Gefitinib lautet:

– Zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden Mutationen der EGFR-TK (Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase).

Die zugelassenen Anwendungsgebiete von Erlotinib sind:

– Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC)

  - Tarceva® ist zur First-Line-Behandlung bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen angezeigt.
  - Tarceva® ist auch als Monotherapie zur Erhaltungsbehandlung bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC angezeigt, deren Krankheitszustand nach vier Behandlungszyklen einer platinbasierten First-Line-Standardchemotherapie unverändert ist.
  - Tarceva® ist auch zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC angezeigt, bei denen mindestens eine vorausgegangene Chemotherapie versagt hat.

– Pankreaskarzinom

  Tarceva® in Kombination mit Gemcitabin ist zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom angezeigt

(Fachinformation Tarceva®, Stand 06/2012).

Die zugelassenen Anwendungsgebiete des ErbB2-TK-Inhibitors Lapatinib sind:

– Behandlung von Patienten mit Brustkrebs, deren Tumore HER2 (ErbB2) überexprimieren.

– In Kombination mit Capecitabin bei Patienten mit fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung, die nach vorangegangener Therapie, die Anthrazykline und Taxane sowie in der metastasierten Situation Trastuzumab einschloss, progredient verläuft.

– In Kombination mit einem Aromatase-Inhibitor bei postmenopausalen Frauen mit Hormonrezeptor-positiver metastasierter Erkrankung, die derzeit nicht für eine Chemotherapie vorgesehen sind. Die Patientinnen in der Zulassungsstudie waren nicht mit Trastuzumab oder einem Aromatase-Inhibitor vorbehandelt

(Fachinformation Tyverb®, Stand 08/2012).

Die zugelassenen Anwendungsgebiete des Multi-Kinase-Inhibitors Sunitinib sind:

– Gastrointestinale Stromatumoren (GIST)

  Sutent® wird bei Erwachsenen zur Behandlung nicht resezierbarer und/oder metastasierter maligner gastrointestinaler Stromatumoren (GIST) eingesetzt, wenn eine Behandlung mit Imatinib wegen Resistenz oder Unverträglichkeit fehlgeschlagen ist.

– Metastasierte Nierenzellkarzinome (mRCC)

Sutent® wird bei Erwachsenen zur Behandlung fortgeschrittener/metastasierter Nierenzellkarzinome (mRCC) eingesetzt.

– Pankreatische neuroendokrine Tumoren (pNET)

  Sutent® wird bei Erwachsenen zur Behandlung nicht resezierbarer oder metastasierter, gut differenzierter pankreatischer neuroendokriner Tumoren mit Krankheitsprogression eingesetzt

(Fachinformation Sutent®, Stand 03/2012).

Die zugelassenen Anwendungsgebiete von Sorafenib sind:

– Behandlung des Leberzellkarzinoms
– Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, bei denen eine vorherige Interferon-alpha- oder Interleukin-2-basierte Therapie versagt hat oder die für solch eine Therapie nicht geeignet sind

(Fachinformation Nexavar®, Stand 06/2012).

6.1.2 Datenlage in Kombination mit Strahlentherapie

6.1.2.1 Wirkung

Tyrosinkinase-Inhibitoren sind *small molecules*, die die Zellmembran passieren und intrazelluläre Tyrosinkinasen verschiedener Wachstumsfaktor-Rezeptoren hemmen. Bisher ist kein Tyrosinkinase-Inhibitor für den simultanen Einsatz mit einer Strahlentherapie zugelassen. Präklinische und frühe klinische Studien sprechen für ein proliferationshemmendes Potenzial der Tyrosinkinase-Inhibitoren, das jedoch interindividuell sehr unterschiedlich ausgeprägt sein kann. In vitro wurden zum Teil auch strahlensensibilisierende Effekte gezeigt.

6.1.2.2 Toxizität

Die bisher vorliegenden Daten zur Toxizität der simultanen Behandlung beziehen sich auf Fallberichte oder kleine Patientenserien und können wie folgt zusammengefasst werden:

Gefitinib, Erlotinib, Lapatinib:

Bei alleinigem Einsatz der Substanzen stehen Übelkeit, Diarrhoe und Hautreaktionen im Vordergrund. In Kombination mit Strahlentherapie liegen nur wenig Daten vor. In einer randomisierten Phase II-Studie an Patienten mit Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen zeigte sich bei Cisplatin-Radiochemotherapie mit versus ohne Erlotinib eine signifikant erhöhte Rate an Grad 3-Rash bei ansonsten vergleichbarer Akuttoxizität in beiden Behandlungsarmen. Eine verbesserte Tumorwirkung ließ sich nicht nachweisen (Martins et al. 2013). Prinzipiell ist besonders bei Bestrahlung im Bauchraum mit überlappender und somit möglicherweise potenzierender Toxizität zu rechnen. Ein Fallbericht beschreibt eine fatale Diarrhoe nach Kombination von Erlotinib (150 mg/d) mit Strahlentherapie mit 2 x 8 Gy (1x pro Woche) im Bauchraum (Silvano et al. 2008). Dagegen wurde in Phase I-Studien bei allerdings niedrigerer Erlotinib-Konzentration (50 mg/d bzw 100 mg/d) und Radiochemotherapie in Pankreaskarzinom-Patienten keine Dosis-limitierende Toxizität beobachtet (Raftery et al. 2013; Robertson et al. 2012). In einer Phase II-Studie mit 100 mg/d Erlotinib und Radiochemotherapie bei Pankreaskarzinom wird durch die Autoren geschlussfolgert, dass die genannte Therapie sicher durchführbar ist. Allerdings sind die Toxizitätsraten mit 50 % Grad 2-, 15 % Grad 3- und 2 % Grad 4-Toxizität sowie 15 % Therapie-Unterbrechungen und 17 % Therapie-Abbrüchen bemerkenswert. Die Abbrüche erfolgten wegen starker abdominaler Schmerzen (2x), Fistelbildung (1x), Rash (1x), Diarrhoe (1x), Neutropenie (1x), starker Übelkeit (1x) und

gastrointestinalen Komplikationen (4x, darunter Ischämie, enterokutane Fistel, Gastritis, unstillbares Erbrechen).

Zu *Lapatinib* liegen deutlich weniger Daten vor. Zu warnen ist vor einer erhöhten renalen Toxizität bei Kombination mit (Radio)chemotherapie. Eine Phase 1-Studie zur Dosisfindung für Lapatinib in Kombination mit einer Induktions-Chemotherapie (Docetaxel/Cisplatin/5-FU) vor Radiochemotherapie bei Patienten mit Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinom wurde nach Auftreten von 4 dosislimitierenden renalen Toxizitäten in den niedrigsten Lapatinib-Dosisgruppen gestoppt (Lalami et al. 2012). In einer randomisierten Phase II-Studie (66 Patienten) wurde dagegen bei Kombination aus primärer Cisplatin-Radiochemotherapie und Lapatinib bei Patienten mit Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinom eine erhöhte Toxizität im Lapatinib-Arm für Diarrhoen und Hauttoxizitäten sowie 2 Grad 4 kardiale Toxizitäten, nicht aber für renale Toxizität beobachtet (Harrington et al. 2013).

Bekannt ist, dass auch Blutgefäße eine EGFR-Expression aufweisen. Bei Patienten mit Hirnmetastasen wurde über vermehrte intrazerebrale Blutungen nach Behandlung mit EGFR-TK-Inhibitoren berichtet; eine Verstärkung durch Strahlentherapie ist allerdings nicht nachgewiesen (Yan et al. 2010). In einer Phase II-Studie zur kombinierten Ganzhirnbestrahlung (2,5 Gy bis 37,5 Gy) und Erlotinib-Therapie (150 mg/d für 1 Woche) wurden keine Grad 4-Toxizitäten nachgewiesen (Welsh et al. 2013). Dagegen wurde in einer wegen schlechter Rekrutierung vorzeitig abgebrochenen Phase III-Studie zur Kombination aus Ganzhirnbestrahlung und stereotaktischer Bestrahlung mit Temozolomid oder Erlotinib bei Patienten mit 1 bis 3 Hirnmetastasen eines nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms eine signifikant kürzere Zeit bis zum Rezidiv für beide Kombinationstherapien gegenüber der alleinigen Strahlentherapie gezeigt. Dieser Unterschied ist zwar nach Angaben der Autoren nicht auf eine höhere Toxizität der Kombinationstherapie zurückzuführen; jedoch war die Toxizität in den Kombinationstherapie-Armen signifikant höher (Grad 3-5: 49 % im Strahlentherapie+Erlotinib Arm vs. 11 % im Strahlentherapie Arm). Die Grad 4-5-Toxizitäten (7 % bei Kombination mit Erlotinib) betrafen Hirnnekrose und Myokardinfarkt bzw. Apoplex und traten nicht bei alleiniger Strahlentherapie auf (Sperduto et al. 2013).

In der Fachinformation von *Erlotinib* wird auf die Möglichkeit des Einflusses einer vorausgegangenen Strahlentherapie auf das Auftreten interstitieller Lungenerkrankungen unter Anwendung von Erlotinib hingewiesen. Hierzu bzw. zur Radiation-Recall-Pneumonitis liegen Fallberichte vor.

Sunitinib/ Sorafenib: Bei alleinigem Einsatz treten in erster Linie Diarrhoe, Hypertonie, Hand-Fuß-Syndrom, Müdigkeit, Blutungen und Hämatotoxizität als unerwünschte Wirkungen auf. In der Fachinformation wird auf die Möglichkeit der Recall-Strahlendermatitis hingewiesen. Fallberichte existieren auch zu Recall-Pneumonitis bei sequenzieller Bestrahlung und Sunitinib-Therapie. Aufgrund der Einzeltoxizitäten ist eine überlappende/ potenzierende Toxizität bei simultanem Einsatz mit Strahlentherapie im Bauchraum denkbar. Ein Fallbericht beschreibt eine letale Dünndarmperforation eine Woche nach einer palliativen Strahlentherapie mit 1 x 8 Gy (1. bis 3. Lendenwirbel), die Behandlung mit Sorafinib war 2 Tage vor bis 3 Tage nach der Bestrahlung ausgesetzt worden (Peters et al. 2008). In einer Phase I-Studie, die eine simultane Strahlentherapie (40 Gy) mit Sunitinib bei Patienten mit Metastasen unterschiedlicher Lokalisation getestet hat, traten als dosislimitierende Toxizitäten Thrombo- und Lymphozytopenien auf, die bei Patienten mit vorangegangener Chemotherapie und/ oder Bestrahlung größerer Teile der Leber beobachtet wurden. Die Autoren schlussfolgern, dass Sunitinib die radiogene Hämatotoxizität verstärkt und eine Mitbestrahlung größerer Leberanteile möglicherweise durch einen verlangsamten Sunitinib-Abbau zu einer stärkeren Hämatotoxizität führen kann. Sie empfehlen bei Mitbestrahlung von mehr als 6 cm^3 Lebervolumen keine simultane Sunitinib-Therapie zu applizieren. Für die übrigen Patienten

wurde eine Dosisreduktion von 50 mg/m²/d auf 37,5 mg/m²/d für Phase II-Studien empfohlen. Zu beachten ist, dass die Dosislimits für gesunde Gewebe in dieser Studie sehr niedrig gehalten wurden (z. B. Myelon max. 30 Gy, Rektum max. 40 Gy) (Kao et al. 2009). In einer Phase II Studie zur Kombination aus Strahlentherapie (50 Gy) und Sunitinib (37,5 mg/d) bei Patienten mit Oligometastasen kam es bei gutem Ansprechen der Metastasen zu Toxizitäten in 28 % der Patienten, darunter in erster Linie hämatologische Toxizitäten und Blutungen sowie metabolische Störungen. Ein Patient erlitt eine letale gastrointestinale Blutung (Tong et al. 2012). In einer Phase II Studie zur Kombination von Strahlentherapie und Sunitinib bei unter Chemotherapie rezidivierten oder refraktären kleinzelligen Bronchialkarzinomen wurde eine sehr geringe Tumor-response-Rate bei sehr hoher Toxizität beobachtet. Bei 75 % der Patienten musste die Sunitinib-Therapie unter oder abgebrochen werden, die Nebenwirkungen waren überwiegend hämatologischer Natur, zusätzlich traten Asthenie und kardiale Toxizitäten auf (Han et al. 2013). Bei Patienten mit Hirnmetastasen wurden unter Sunitinib oder Sorafenib vermehrt intrazerebrale Blutungen beschrieben. Eine Verstärkung durch Strahlentherapie wurde nicht gezeigt. Das Vorliegen von Hirnmetastasen ist in einigen Studien ein Ausschlusskriterium für die Applikation von Sunitinib (Pouessel und Culine 2008). Ein Fallbericht beschreibt eine letale bronchiale Fistel nach Behandlung mit Sunitinib zeitlich nach mediastinaler Bestrahlung (Basille et al. 2010). Ein Zusammenhang mit der Strahlentherapie kann hier weder belegt noch ausgeschlossen werden. Bekannt sind Fistelbildungen auch bei Behandlung mit Sunitinib allein (Hur et al. 2008).

6.1.3 Zusammenfassung

Simultane Strahlentherapie und Behandlung mit Tyrosinkinase-Inhibitoren sollten bei kurativer Zielsetzung nur innerhalb klinischer Studien erfolgen. Wenn bei palliativer Zielsetzung eine Unterbrechung der systemischen Therapie während der Strahlentherapie wegen Gefahr des systemischen Progresses nicht vertretbar erscheint, wird im Einzelfall eine simultane Applikation erfolgen. Dies ist nach derzeitigem Wissen jedoch mit einem hohem Toxizitätsrisiko behaftet (auch letale Komplikationen), wenn die Strahlentherapie im Abdominalbereich erfolgt oder wenn ein Blutungsrisiko besteht. Auch bei Hirnbestrahlung und thorakaler Bestrahlung ist extreme Vorsicht geboten.

6.2 Tyrosinkinase-Inhibitor Imatinib

6.2.1 Einsatzgebiet

Imatinib hemmt eine Reihe von Tyrosinkinasen mit entsprechend unterschiedlichen Einsatzgebieten.

Die zugelassenen Anwendungsgebiete sind:

Behandlung von

- Erwachsenen und Kindern mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom (bcr-abl)-positiver (Ph+) chronischer myeloischer Leukämie (CML), für die eine Knochenmarktransplantation als Erstbehandlungsmöglichkeit nicht in Betracht gezogen wird.
- Erwachsenen und Kindern mit Ph+-CML in der chronischen Phase nach Versagen einer Interferon-Alpha-Therapie, in der akzelerierten Phase oder in der Blastenkrise.
- Erwachsenen mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver akuter lymphatischer Leukämie (Ph+ ALL) in Kombination mit einer Chemotherapie.
- Erwachsenen mit rezidivierter oder refraktärer Ph+ ALL als Monotherapie.

- Erwachsenen mit myelodysplastischen/myeloproliferativen Erkrankungen (MDS/MPD) in Verbindung mit Genumlagerungen des PDGF-Rezeptors (platelet-derived growth factor).
- Erwachsenen mit fortgeschrittenem hypereosinophilem Syndrom (HES) und/oder chronischer eosinophiler Leukämie (CEL) mit FIP1L1-PDGFR-Umlagerung.
- c-Kit-(CD 117)-positiven nicht resezierbaren und/oder metastasierten malignen gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) bei Erwachsenen.
- Erwachsenen mit signifkantem Risiko eines Rezidivs nach Resektion c-Kit-(CD 117)-positiver GIST (adjuvante Behandlung). Patienten mit einem niedrigen oder sehr niedrigen Rezidivrisiko sollten keine adjuvante Behandlung erhalten.
- Erwachsenen mit nicht resezierbarem Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) und Erwachsenen mit rezidivierendem und/oder metastasiertem DFSP, die für eine chirurgische Behandlung nicht in Frage kommen

(Fachinformation Glivec®, Stand 02/2012).

6.2.2 Datenlage in Kombination mit Strahlentherapie

6.2.2.1 Wirkung

Imatinib ist ein Tyrosinkinase-Inhibitor von bcr-abl, PDGFR (platelet derived growth factor receptor) alpha und beta sowie c-kit. Die erste und sehr erfolgreiche klinische Anwendung von Imatinib war die CML, die in den meisten Fällen durch die Expression des durch reziproke Translokation entstandenen *bcr-abl*-Gens gekennzeichnet ist. Auch bei anderen hämatologischen Erkrankungen mit Expression von bcr-abl ist Imatinib wirksam und zur Therapie zugelassen. Erst später wurde entdeckt, dass Imatinib auch die Tyrosinkinasen von c-kit und PDGFR alpha und beta hemmt. GIST (Gastrointestinale Stromatumoren) weisen in der überwiegenden Zahl der Fälle eine aktivierende c-kit-Mutation auf, die für das Wachstum dieser Tumoren wichtig ist. Dementsprechend hat sich eine Therapie mit Imatinib sowohl in der metastasierten als auch in der adjuvanten Situation als wirksam erwiesen. Imatinib ist darüber hinaus auch bei einem Teil der Patienten mit einem Dermatofibrosarkoma protuberans wirksam, da bei diesem Sarkom häufig durch Translokation eine Überproduktion des PDGF beta vorliegt, die auto- und parakrin über den PDGFR beta das Wachstum stimuliert.

6.2.2.2 Toxizität

Imatinib wird im Regelfall gut vertragen. Die am häufigsten berichteten behandlungsbedingten Nebenwirkungen (mehr als 10 %) in beiden Indikationen waren leichte Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Abdominalschmerzen, Ermüdung, Myalgie, Muskelkrämpfe und Hautrötung. Oberflächenödeme wurden in allen Studien gefunden und wurden vorwiegend als periorbitale Ödeme oder Ödeme der unteren Gliedmaßen beschrieben. Leukozyto- und Thrombozytopenien werden fast nur beim Einsatz bei leukämischen Erkrankungen gesehen.

Auch bei anderen Tumorerkrankungen kommen Mutationen und Überexpressionen von c-kit und PDGFR zum Teil häufiger vor, ohne dass die von Imatinib gehemmten Stoffwechselwege für die Tumoren essentiell sind, so dass nicht in nennenswerter Anzahl Remissionen berichtet wurden (Candelaria et al. 2009, Dy et al. 2005, Hotte et al. 2005, Huh et al. 2010, Wen et al. 2006).

Bei einer Reihe von Tumorerkrankungen wurden in experimentellen und klinischen Studien die Effekte kombinierter Behandlungen von Imatinib u. a. auch mit ionisierender Strahlung untersucht. BCR-ABL-positive Leukämiezellen wurden durch Imatinib in vitro gegenüber ionisierender Strahlung sensibilisiert (Topaly et al. 2002). Dieser Effekt könnte auf der bei

BCR-ABL-positiven Zellen teilweisen Inhibition der DNA-Reparatur durch Imatinib beruhen (Majsterek et al. 2006). Bei soliden Tumoren wurden unterschiedliche Ergebnisse gefunden. Bei der überwiegenden Anzahl der in vitro und im Mausmodell untersuchten Tumorzelllinien wurde der Effekt einer Strahlentherapie mäßiggradig verstärkt (Choudhury et al. 2009, Holdhoff et al. 2005, Oertel et al. 2006, Podtcheko et al. 2006, Ranza et al. 2009, Weigel et al. 2010, Yerushalmi et al. 2007), bei wenigen Tumorzelllinien wurde kein Effekt gesehen (Holdhoff et al. 2005) und bei einer Plattenepithelkarzinomlinie wurde ein antagonistischer Effekt von Imatinib beobachtet (Bartkowiak et al. 2007). In einer Arbeit war Imatinib nur strahlensensibilisierend, wenn PDGFR beta überexprimiert wurde (Holdhoff et al. 2005), in einer anderen Arbeit wurde eine Downregulation von RAD51 (Choudhury et al. 2009), einem für die DNA-Reparatur mittels homologer Rekombination wichtigen Protein, als Mechanismus der Strahlensensibilisierung bei soliden Tumoren postuliert.

Die Proliferation von Fibroblasten wird in vitro durch Imatinib verlangsamt (Li et al. 2006), und man spekuliert, dass Imatinib eine strahlentherapiebedingte Fibrose vermindern könnte. Tatsächlich wurde von 2 Arbeitsgruppen unabhängig gezeigt, dass im murinen Modell nach einer Ganzlungenbestrahlung mit 18 Gy bis 20 Gy Einzeitdosis die nachfolgende Therapie mit Imatinib das Überleben der Tiere verlängert und histologisch die Ausprägung der Lungenfibrose vermindert (Abdollahi et al. 2005, Li et al. 2009, Thomas et al. 2010).

Klinische Untersuchungen zur Kombination von Imatinib mit Strahlentherapie sind nur in sehr limitiertem Umfang vorhanden. Imatinib wurde in Kombination mit Hydroxyharnstoff bei rezidivierenden Gliomen nach vorhergehender Strahlentherapie in 3 Fallserien mit jeweils 30-40 Patienten und als alleinige Therapie in einer Fallserie mit 112 Patienten untersucht. Die Wirksamkeit war eher moderat. Unerwartete Nebenwirkungen, die auf eine Interaktion von Strahlentherapie bei einer nachfolgenden Behandlung mit Imatinib hinweisen, wurden nicht beobachtet (Desjardins et al. 2007, Dresemann 2005, Raymond et al. 2008, Reardon et al. 2005). Auch eine Behandlung mit Imatinib beim biochemischen Rezidiv beim Prostatakarzinom nach vorheriger Radiotherapie wurde von 27 Patienten ohne unerwartete Nebenwirkungen toleriert (Bajai et al. 2007).

Zur Therapie mit Imatinib simultan zur Strahlentherapie wurde bisher nur eine klinische Studie publiziert. In dieser Phase I-Studie wurde Imatinib in Kombination mit einer konventionell dosierten und fraktionierten Strahlentherapie (55,8 Gy in 31 Fraktionen) bei insgesamt 24 Kindern mit nicht vortherapierten Hirnstammtumoren eingesetzt. Die maximal tolerierte Dosis von Imatinib betrug 465 mg/m² ohne antikonvulsive Therapie, 800 mg/m² oder höher mit antikonvulsiver Therapie. Es trat eine höhere Rate von z. T. subklinischen Einblutungen in die Tumoren auf als in retrospektiven Vergleichskollektiven. Ansonsten wurden keine unerwarteten Toxizitäten beobachtet (Pollack et al. 2007).

Darüber hinaus wurden noch 2 Fallberichte zur Kombination von Imatinib mit simultaner Radiotherapie bei gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) publiziert (Boruban et al. 2007, Ciresa et al. 2009). In beiden Fällen wurde eine Standard-Strahlentherapie (50,4 Gy in 28 Fraktionen bzw. 54 Gy in 27 Fraktionen) verabreicht. In dem Bericht von Ciresa et al. (Ciresa et al. 2009) wurde der Patient mit einem GIST des Rektums nachfolgend operiert und wies eine pathologisch komplette Remission auf. Im anderen Fall handelte es sich um einen metastasierten Patienten, wobei eine komplette Remission des großen bestrahlten Herdes auftrat, die über mehr als 4 Jahre anhielt, wohingegen nicht bestrahlte Herde nur in eine partielle Remission gingen. In beiden Fällen wurden keine unerwarteten Nebenwirkungen der Kombinationsbehandlung beobachtet.

6.2.3 Zusammenfassung

Insgesamt kann vom Wirkungsmechanismus und den bisher verfügbaren wenigen klinischen Daten davon ausgegangen werden, dass eine sequenzielle Anwendung von Imatinib und Strahlentherapie wahrscheinlich nicht mit einem erhöhten Nebenwirkungsrisiko verbunden ist. Für die simultane Applikation von Imatinib und Strahlentherapie liegen für eine valide Beurteilung noch zu wenige Daten vor. Aus den bisher verfügbaren Daten geht kein erhöhtes Nebenwirkungsrisiko hervor.

6.3 mTOR-Inhibitoren (Temsirolimus, Evirolimus)

6.3.1 Einsatzgebiet

Everolimus und Temsirolimus sind für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Versagen einer Therapie mit Sunitinib oder Sorafenib zugelassen. Temsirolimus ist ebenfalls für die Behandlung des rezidivierten und/oder refraktären Mantelzell-Lymphoms zugelassen.

Die zugelassenen Anwendungsgebiete für Everolimus sind:

- Hormonrezeptor-positives, fortgeschrittenes Mammakarzinom

  Afinitor® wird in Kombination mit Exemestan® zur Therapie des Hormonrezeptor-positiven, HER2/neu-negativen, fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei post-menopausalen Frauen ohne symptomatische viszerale Metastasierung angewandt, nachdem es zu einem Rezidiv oder einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromataseinhibitor gekommen ist.

- Neuroendokrine Tumoren pankreatischen Ursprungs

  Afinitor® ist zur Behandlung von inoperablen oder metastasierten, gut oder mäßig differenzierten neuroendokrinen Tumoren pankreatischen Ursprungs bei Erwachsenen mit progressiver Erkrankung indiziert.

- Nierenzellkarzinom

  Afinitor® ist zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom indiziert, bei denen es während oder nach einer gegen VEGF gerichteten Therapie zu einer Krankheitsprogression kommt

(Fachinformation Afinitor®, Stand 07/2012).

- Votubia® wird bei Patienten ab 3 Jahren mit subependymalem Riesenzellastrozytom (SEGA) aufgrund einer tuberösen Sklerose (TSC, Tuberous Sclerosis Complex) angewandt, die eine therapeutische Maßnahme benötigen, für die aber ein chirurgischer Eingriff nicht angemessen ist

(Fachinformation Votubia®, Stand 07/2012).

Die zugelassenen Anwendungsgebiete für Temsirolimus sind:

- *First-line*-Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzell-Karzinoms (*renal cell carcinoma*, RCC) bei erwachsenen Patienten, die mindestens drei von sechs prognostischen Risikofaktoren aufweisen
- Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem und/ oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (*mantle cell lymphoma*, MCL)

(Fachinformation Torisel®, Stand 09/2011).

6.3.2 Datenlage in Kombination mit Strahlentherapie

6.3.2.1 Wirkung

mTOR ist eine intrazellulär lokalisierte Serin-Threonin-Kinase, die bei Karzinomen zentral an der Signalweiterleitung verschiedener Pathways beteiligt ist und einen wichtigen Regulator des Tumorwachstums darstellt. Die Hemmung von mTOR kann zu einer Hemmung von Zellwachstum und -proliferation sowie Zellmetabolismus und Angiogenese führen. Während antiproliferative Effekte für mTOR-Inhibitoren gezeigt worden sind, liegt in Kombination mit Bestrahlung bisher kein Beweis für ein höheres kurativ es Potenzial vor.

6.3.2.2 Toxizität

Bei alleiniger Applikation der Substanzen treten in erster Linie Fatigue, Obstipation, Anorexie, Venenthrombosen, Hyponatriämie, Diarrhoe, Hämatotoxizität, Mukositis, Nausea, Rash, Dehydrierung, Infektionen (Pneumonie), Hypophosphatämie, Hypercholesterolämie, Hyperglykämie, Hpyerlipidämie, Diabetes mellitus und Pneumonitis, Nierenversagen, Darmperforationen und psychiatrische Nebenwirkungen auf.

Die nicht-infektiöse Pneumonitis und Wundheilungsstörungen gelten als Klasseneffekt für Rapamycin-Derivate. Auch Hirnblutungen wurden beschrieben.

In Kombination mit Bestrahlung liegen sehr wenige Daten vor, so dass derzeit allenfalls Anhaltspunkte für das Nebenwirkungsprofil einer solchen Kombination bestehen. In einer klinischen Phase I-Studie bei Rezidiven gynäkologischer Tumoren im Becken wurde eine Kombination von Temserolimus mit Topotecan eingesetzt. Dosislimitierende Toxizität war die Myelosuppression, wobei Dosierungen von 1 mg/m² Topotecan mit 25 mg Temserolimus nur von nicht vorbestrahlten Patientinnen toleriert wurden. Für Patientinnen mit einer früheren Strahlentherapie konnte aufgrund der frühzeitigen Hämatotoxizität kein sinnvolles Dosierungsschema etabliert werden (Temkin et al. 2010). Bei simultanem Einsatz von Evirolimus während einer Temozolomid-Radiochemotherapie von Glioblastomen war in einer Phase I-Studie eine Eskalation bis 10 mg/d möglich. Bei 2/6 Patienten traten allerdings dosislimitierende Toxizitäten auf. Die beobachteten Nebenwirkungen waren in erster Linie Gangstörungen, febrile Neutropenie, Rash, Fatigue, Thrombozytopenie, Hypoxie, Ohrenschmerzen, Kopfschmerzen und Mukositis.

In einer präklinischen Studie wurden unter der kombinierten Therapie vermehrt intravaskuläre Thrombosen im Tumor nachgewiesen (Weppler et al. 2007). Ob dies auch Gefäße außerhalb des Tumors betrifft, ist unklar. Solange keine ausreichenden klinischen Daten vorliegen, muss davon ausgegangen werden, dass die kombinierte Therapie von mTOR-Inhibitoren mit Bestrahlung ähnlich wie antiangiogenetische Substanzen zu vermehrten Wundheilungsstörungen, Blutungen und Thrombosen führen kann.

6.3.3 Zusammenfassung

Die Datenlage ist derzeit zu schwach, um valide Empfehlungen abzugeben. Eine simultane Therapie mit mTOR-Inhibitoren während der Strahlentherapie kann nach derzeitigem Wissen jedenfalls nicht empfohlen werden, wenn größere Anteile des Knochenmarks bestrahlt werden.

6.4 Proteasom-Inhibitoren

6.4.1 Einsatzgebiet

Die zugelassenen Anwendungsgebiete des Proteasom-Inhibitors Bortezomib (Velcade®) sind:

- Velcade® ist in Monotherapie indiziert für die Behandlung von Patienten mit progressivem, multiplem Myelom, die mindestens eine vorangehende Therapie durchlaufen haben und die sich bereits einer Knochenmarktransplantation unterzogen haben oder die für eine Knochenmarktransplantation nicht geeignet sind.
- Velcade® ist in Kombination mit Melphalan und Prednison für die Behandlung von Patienten mit bisher unbehandeltem multiplem Myelom indiziert, die für eine Hochdosis-Chemotherapie mit Knochenmarktransplantation nicht geeignet sind

(Fachinformation Velcade®, Stand 08/2012).

6.4.2 Datenlage in Kombination mit Strahlentherapie

6.4.2.1 Wirkung

Das Proteasom ist ein großer Proteinkomplex (2 Untereinheiten, Molekulargewicht 1.700 kDa), der in eukaryonten Zellen für die proteolytische Degradation einer Vielzahl von zuvor durch eine Polyubiquitinierung markierten Proteinen verantwortlich ist. Das Proteasom wird aufgrund seiner zentralen Rolle in der Regulation der Aktivität von Enzymen, Transkriptionsfaktoren (z. B. NF-κB) und Zellzyklus regulierender Proteine (Cycline, CDK-Inhibitoren) in der Tumorzelle als mögliche Zielstruktur einer Krebstherapie angesehen. Mögliche Wirkmechanismen stellen dabei die Hemmung des Tumorwachstums, der Angiogenese und eine Apoptosesteigerung dar. Zellbiologische Arbeiten zeigen eine Strahlensensibilisierung nach Zugaben von Bortezomib in Colon-, Prostata-, Ösophagus- und Kopf-Halskarzinomzellen. Mechanistisch beruht dies auf einer NF-κB vermittelten Apoptose-steigerung, einer Herunterregulation des anti-apoptotischen Faktors Bcl-2 bzw. einer Aktivierung des P38-Mitogen Activated Protein (MAP)-Kinase Pathways (Goktas et al. 2010, Lioni et al. 2008, O'Neil et al. 2010).

6.4.2.2 Toxizität

Zur Kombination von Bortezomib mit Strahlentherapie liegen bereits einige Studien vor: Eine Phase I-Studie bei Patienten mit Glioblastom zeigte für Bortezomib (0,7 mg/m^2, 1,0 mg/m^2 und 1,3 mg/m^2) in Kombination mit Temozolomid (75 mg/m^2) und Radiotherapie keine dosislimitierende Toxizität (Grad 4-5). Häufigste Toxizität waren Grad 1- und Grad 2-Stomatitis und Erytheme (Kubicek et al. 2009). O'Neil untersuchte die Kombination von Bortezomib mit 5-FU und 50,4 Gy Strahlentherapie beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Rektumkarzinom. Dosis-limitierende Toxizität bei diesen Patienten war eine Diarrhoe, welche bei einer Bortezomib-Dosierung von 1 mg/m^2 auftrat (O'Neil et al. 2010). Bei Patienten mit fortgeschrittenen oder rezidivierenden Kopf-Hals-Tumoren lag die maximale tolerable Dosis von Bortezomib in Kombination mit Cisplatin (30 mg/m^2) basierter RCT bei 1,0 mg/m^2 bei vorbehandelten und bei 1,3 mg/m^2 bei nicht vorbestrahlten Patienten. Als Grad 3- und 4-Toxizitäten wurden Thrombozytopenie und Neutropenie beobachtet. In einem Fallbericht aus dem Jahr 2008 wurden 2 Patienten mit extramedullärem Plasmazytom mit einer Kombination aus Bortezomib, Dexamethason und Bestrahlung behandelt. Die Autoren berichten von einer 75 %igen bzw. vollständigen Remission des Plasmazytoms. Als Nebenwirkung wurde eine Grad 3 periphere Neuropathie angegeben (Varettoni et al. 2008).
Selten wurde über interstitielle Lungenerkankungen berichtet.
Eine aktuelle Phase I-Studie zur Verträglichkeit von Bortezomib und simultaner palliativer Bestrahlung bei diversen fortgeschrittenen Tumoren (12 Patienten mit Prostata-, Kopf/Hals-, Lungen-, Nieren-, Brust- und Kolontumoren) ergab keine dosislimitierende Toxizität bei einer wöchentlichen Dosis von 1,6 mg/m^2 (Lioni et al. 2008, Pugh et al. 2010).

6.4.3 Zusammenfassung

Die bisher publizierten Daten zeigen, dass Bortezomib in Kombination mit Radio(chemo)therapie ohne unerwartete Toxizitätssteigerung in Grad und Spektrum gut toleriert wird.

7 Wachstumsfaktoren

7.1 Erythropoetin

7.1.1 Einsatzgebiet

Epoetin alpha (ERYPO®), Epoetin beta (NeoRecormon®) und Epoetin zeta (SILAPO®) sind für die Behandlung der Anämie bei Nierenversagen, Reduktion des Transfusionsbedarfs bei soliden Tumoren und zur Steigerung der autologen Blutgewinnung zugelassen.

Zugelassene Anwendungsgebiete am Beispiel NeoRecormon® sind:

- Behandlung der symptomatischen Anämie infolge chronischer Nierenerkrankung (CKD) bei erwachsenen Patienten und Kindern
- Behandlung der symptomatischen Anämie bei erwachsenen Patienten mit nicht-myeloischen malignen Erkrankungen, die eine Chemotherapie erhalten
- Steigerung der Menge an Eigenblut bei Patienten in einem Eigenblutspendeprogramm.

7.1.2 Datenlage in Kombination mit Strahlentherapie

7.1.2.1 Wirkung

Erythropoetin ist ein Glykoprotein-Hormon, das als Wachstumsfaktor für die Bildung von Erythrozyten während der Hämatopoese essentiell ist.

7.1.2.2 Toxizität

Zwei große Phase III-Studien, in denen Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren (351 Patienten) mit Strahlentherapie sowie metastasiertem Mamma-Karzinom (939 Patienten) mit einer First-Line-Chemotherapie und rekombinantem Epoetin behandelt wurden, zeigten im Vergleich zur Placebo-Gruppe ein vermindertes rezidivfreies und Gesamtüberleben (Henke et al. 2003, Leyland-Jones et al. 2005). Eine mögliche Erklärung für diese Befunde stellt dabei eine EPO-Rezeptor vermittelte Stimulation des Wachstums von Tumorzellen dar (Henke et al. 2006). Eine aktuelle Meta-Analyse von 53 Studien mit knapp 14 000 Patienten belegt darüber hinaus eine Steigerung der Mortalität (Faktor 1,17 (95 % CI 1,06-1,30) und Minderung des Gesamtüberlebens (Faktor 1,06 (95 % CI: 1,00-1,12) bei Tumorpatienten nach Gabe von EPO-Präparaten (Bohlius et al. 2009). Zudem konnte eine signifikante Steigerung des Risikos venöser Thromboembolien nach Epo-Therapie von Patienten mit soliden Tumoren belegt werden (Bennett et al. 2008).

7.1.3 Zusammenfassung

Die Behandlung mit Erythropoese-stimulierenden Substanzen in Tumorpatienten steigerte die Mortalität während der aktiven Studienphasen und verminderte das Gesamtüberleben. Ein Einsatz von Epoetin in Kombination mit Strahlentherapie bzw. Radiochemotherapie kann deshalb nicht empfohlen werden. Ausnahmen davon können bei rein palliativer bzw. symptomatischer Therapie gemacht werden.

7.2 G-CSF und GM-CSF

7.2.1 Einsatzgebiet

Für G-CSF (Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor) Lenograstim (Granocyte®), G-CSF Filgrastim (Neupogen®) und G-CSF Pegfilgrastim (Neulasta®) bestehen Zulassungen bei folgenden Indikationen: Verkürzung der Dauer der Neutropenie bei Patienten mit nichtmyeloischen malignen Erkrankungen und Mobilisierung von peripheren Blutstammzellen (PBSC). Sargramostim (Leukine®) ist nur für den US-Markt zur Verkürzung der Dauer einer Neutropenie zugelassen. Zudem ist Leukine® in den USA in vier weiteren Indikationen zugelassen: Knochenmark-Rekonstitution im Anschluss an allogene und autologe Knochenmarkstransplantation (BMT), Knochenmarksrekonstitution bei Patienten nach einer PBSC-Transplantation sowie Transplantatabstoßung und verzögertes Anwachsen des Knochenmarks.

7.2.2 Datenlage in Kombination mit Strahlentherapie

7.2.2.1 Wirkung

Der Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktor ist ein Peptidhormon, welches das Überleben und die Proliferation unreifer Vorläuferzellen des hämatopoetischen Systems und determinierter Progenitorzellen für neutrophile Granulozyten (CFU-GM) stimuliert, während GM-CSF die Produktion von Granulozyten und Makropaghen stimuliert. Beide Wachstumsfaktoren werden zudem als essentiell für eine Wundheilung, insbesondere durch Aktivierung von neutrophilen Granulozyten, Monozyten und Makrophagen, die Migration von Endothelzellen und Modulation des Fibroblasten-Phänotyps angesehen (Bussolino et al. 1989).

7.2.2.2 Toxizität

In einer frühen Phase III-Studie wurde der Einsatz von GM-CSF (250 µg/m^2) zur Minderung der Hämatotoxizität und Morbidität nach Radiochemotherapie des Nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms untersucht. Dabei zeigte sich eine signifikant erhöhte Frequenz von Thrombozytopenien, nicht-hämatologischen Toxizitäten und toxischen Todesfällen (Bunn et al. 1995). Zudem konnte bei Bestrahlung mit großen Feldern bei gleichzeitiger Gabe von G-CSF eine Minderung von CD34-positiven Progenitor Zellen und der Knochenmarks-Erholungskapazität beobachtet werden (Pape et al. 2006). Entsprechend einer im Jahr 2006 von der American Society of Clinical Oncology (ASCO) publizierten Richtlinie (Smith et al. 2006) sollte deshalb die Gabe von G-CSF und GM-CSF bei Patienten mit gleichzeitiger Radiochemotherapie, insbesondere im Bereich des Mediastinums, vermieden werden. Das Kompetenznetz Leukämie[3] sieht bisher keinen Beweis, dass der Einsatz bei bestehender febriler Neutropenie Vorteile bringt und empfiehlt den Einsatz a. e. prophylaktisch direkt nach Abschluss einer hämatotoxischen Chemotherapie (bei Risiko Neutropenie-assoziierte febriler Komplikationen > 40 %).

Neuere Daten zur simultanen Applikation von G-CSF während einer thorakalen Radiochemotherapie bestätigen das höhere Thrombopenie-Risiko, jedoch ohne erhöhte Pneumonitisraten (Sheikh et al. 2011). Ob die Toxizitätsrisiken durch das Langzeitergebnis der volldosierten Therapie aufgewogen werden können, wird derzeit in einer randomisierten Phase III-Studie (CONVERT) untersucht. Der Gebrauch dieser Medikamente kann derzeit mit alleiniger Strahlentherapie bei Patienten in Betracht gezogen werden, bei denen die Gefahr einer Therapie-Verzögerung durch eine verlängerte Neutropenie besteht.

[3] http://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/aerzte/therapie/supportive_therapie/empfehlungen/g_csf___gm_csf/index_ger.html

Zur Minderung einer strahleninduzierten Mukositis durch die Gabe von GM-CSF nach Strahlentherapie liegen Phase I/II-Studien vor. In Kombination mit Sucralfat konnte in einer früheren Studie für GM-CSF (150 µg bis 300 µg) bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Halsregion im Vergleich zur alleinigen Sucralfat-Gabe keine signifikante Änderung im Grad der Mukositis, des Schmerzes und des Überlebens festgestellt werden. Häufigste Toxizitäten waren Hautreaktionen an der Injektionsstelle, Fieber und Knochenschmerzen (Makkonen et al. 2000). Eine spätere Studie hingegen konnte eine Minderung der Grad 2-Mukositis und Dysphagie bei täglich subkutaner Gabe von 100 µg GM-CSF aufzeigen (Patni et al. 2005).

In einer doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase III-Studie bei Patienten mit Kopf- und Hals-Tumoren (Radiation Therapy Oncology Group 9901) konnten bei 121 Patienten aus 36 Institutionen im Vergleich zum Placebo keine signifikanten Verbesserungen des Mukositis Scores nach Gabe von GM-CSF (250 g/m^2) belegt werden (Ryu et al. 2007). Eine aktuelle Studie zeigte, dass bei einer kombinierten Radiochemotherapie (70 Gy, Cisplatin 100 mg/m^2) bei Patienten mit HNO-Tumoren der Einsatz von GM-CSF gut toleriert wird. GM-CSF minderte in dieser Studie die Ausprägung von akuten Nebenwirkungen (Grad 2-Mukositis und Grad 2-Dysphagie) der Strahlentherapie. Als minimale Nebenwirkungen der CM-CSF Gabe wurde ein Erythem an der Injektionsstelle berichtet (Harrington et al. 2010).

7.2.3 Zusammenfassung

Der routinemäßige Einsatz von G-CSF und GM-CSF zur Prophylaxe oder Therapie einer Leukopenie durch eine Radiochemotherapie ist nicht zu empfehlen, da nach wie vor der Beweis für das Überwiegen des klinischen Nutzens über die Toxizität fehlt. Insbesondere das hohe Risiko ausgeprägter Thrombozytopenien muss beim Einsatz der Medikamente berücksichtigt werden. Daher bleibt die Applikation von G-CSF und GM-CSF im Zusammenhang mit der Radiochemotherapie Ausnahmen vorbehalten.

Aus den bisher noch uneinheitlichen Befunden zum Einsatz von GM-CSF zur Minderung der strahleninduzierten Mukositis kann noch keine Empfehlung abgeleitet werden. Daher sollte eine Applikation von GM-CSF in diesem Zusammenhang derzeit nur im Rahmen klinischer Studien erfolgen.

7.3 Keratinozyten-Wachstumsfaktoren

7.3.1 Einsatzgebiet

Das zugelassene Anwendungsgebiet für den humanen rekombinanten Keratinozyten-Wachstumsfaktor (K-GF) Palifermin (Kepivance®) lautet:

Reduktion der Häufigkeit, der Dauer und des Schweregrades oraler Mukositis bei erwachsenen Patienten mit hämatologischen malignen Erkrankungen, die myeloablative Radiochemotherapien erhalten, welche mit einer hohen Inzidenz schwerer Mukositis assoziiert sind und den Einsatz von autologen hämatopoetischen Stammzellen erfordern (Fachinformation Kepivance, Stand 07/2012).

7.3.2 Datenlage in Kombination mit Strahlentherapie

7.3.2.1 Wirkung

Der K-GF bindet an epitheliale Zell-Oberflächen-Rezeptoren und stimuliert die Proliferation von Keratinozyten, deren Differenzierung und Hochregulation von zytoprotektiven Mechanismen zu einer verminderten Mukositis beitragen können.

7.3.2.2 Toxizität

Frühe tierexperimentelle Studien (Farrell et al. 1998) zeigten nach Chemo- und Radiotherapie eine protektive Wirkung von rekombinantem K-GF auf eine intestinale Mukositis, den Gewichtsverlust und die Mortalität in verschiedenen Mausmodellen. Auch nach kombinierter Radiochemotherapie mit Cisplatin und 5-FU konnte im Modell des Zungenepithels der Maus nach Gabe von Palifermin eine Steigerung der Mukositistoleranz und der Dosis zur Induktion einer Ulzeration in 50 % der Mäuse beobachtet werden (Dörr et al. 2005, Henke et al. 2011). Bei fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinomen der Kopf- und Halsregionen nach simultaner Cisplatin/5FU-haltiger Radiochemotherapie zeigte eine Phase II-Studie nach hyperfraktionierter (1,26 Gy ED bis 72 Gy), nicht aber nach Standard-Strahlentherapie (2 Gy ED; bis 70 Gy), einen geringen Vorteil der Palifermin-Gabe (60 µg/wöchentlich) in Bezug auf die orale Mukositis. Das Spektrum schwerer Nebenwirkungen, die Tumorantwort und das Überleben waren vergleichbar (Brizel et al. 2008). In aktuelleren Studien bei Patienten mit fortgeschrittenen HNO-Tumoren nach postoperativer und definitiver Radiochemotherapie konnte die Inzidenz und die Dauer einer schweren oralen Mukositis (WHO Grad 3 und 4) nach gesteigerter Dosis von Palifermin (120 g/kg bzw.180 µg/kg) signifikant vermindert werden, während das Gesamt- und das progessionsfreie Überleben nicht beeinflußt wurden. Häufiger als in den Placebo-Gruppen wurden Hautrötungen, Ödeme und Geschmacksstörungen beobachtet (Le et al. 2011).

In einer Studie wurde nach Anwendung von Palifermin über eine gesteigerte Proliferation und Motilität von Brustkrebszellen berichtet (Nguyen et al. 2002). Andere Autoren fanden hingegen keinen Einfluss von K-GF (0,01 bis 1000 ng/ml) auf die Proliferation und das in vivo-Wachstum humaner Karzinomzellen im Tiermodell (Alderson et al. 2002). Aktuelle Zellkulturversuche mit rekombinantem K-GF oder Tumorzell-produziertem K-GF zeigen keine proliferative Aktivitäten auf epitheliale Tumorzellen (HNSCC), jedoch eine verbesserte Strahlenresistenz bei Keratinozyten des Normalgewebes (Hille et al. 2010). Auch konnte gezeigt werden, dass Palifermin in der Lage ist, Speicheldrüsen vor Bestrahlungsschäden durch Expansion des Drüsen-Stammzellpools zu schützen (Lombaert et al. 2008).

7.3.3 Zusammenfassung

Zusammengefasst lassen die Daten, trotz positiver Ergebnisse bei Patienten mit fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren, zum Einsatz des K-GF zur Minderung der strahleninduzierten Mukositis noch keine eindeutige Stellungnahme zu. Ein möglicher Einfluss auf die Tumorzellproliferation/Motilität bedarf weiterer experimenteller Abklärung.

7.4 Thrombozyten-Wachstumsfaktoren

7.4.1 Einsatzgebiet

Aufgrund des Wirkmechanismus (kompetitive und selektive Blockade der ATP-Bindungsstelle spezifischer Tyrosinkinasen) wird der Tyrosinkinase-Inhibitor Imatinib (Glivec®) auch für die Hemmung der Platelet-derived Growth Factor Rezeptor-Aktivität eingesetzt.

Imatinib ist zugelassen für die Behandlung der chronischen myeloischen Leukämie (CML), von gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) sowie der BCR-ABL-positiven akuten lymphatischen Leukämie, Dermatofibrosarcoma protuberans, von speziellen Fällen von myeloproliferativen Neoplasien und hypereosinophilen Syndromen/Eosinophilenleukämie.

7.4.2 Datenlage in Kombination mit Strahlentherapie

7.4.2.1 Wirkung

PDGF ist ein potentes Mitogen und Chemokin für mesenchymale Zellen, neutrophile Granulozyten und Monozyten. PDGF wird als wesentlicher Faktor in unterschiedlichen Prozessen, einschließlich der Onkogenese, Angiogenese und Fibrogenese angesehen (Li et al. 2006). Der Faktor wird von Endothelzellen, Fibroblasten und Tumorzellen nach ionisierender Bestrahlung exprimiert und schützt Gefäße vor strahleninduzierter Schädigung (Li et al. 2006, Nistér et al. 1988). In unterschiedlichen Modellen wurde eine Überexpression des Proteins mit einer verschlechterten klinischen Prognose (Kerbel und Folkmann 2002) und Strahlenresistenz (Geng et al. 2001) assoziiert.

7.4.2.2 Toxizität

Eine klinisch verfolgte Option zur Hemmung der PDGF-Aktivität stellt der Einsatz von Small Molecule Inhibitoren zur Blockierung der PDGF-Rezeptor-Tyrosinkinase-Aktivität dar.

Obwohl in der Zellkultur und im Tiermodell eine Strahlensensibilisierung von Tumorzellen und die Minderung einer strahleninduzierten pulmonalen Fibrose durch Hemmung des PDGF-Rezeptors gezeigt wurde, existieren derzeit keine klinischen Studien zur PDGF-Rezeptor-Hemmung durch Imatinib und Bestrahlung.

8 Radikalfänger (z. B. Selen)

8.1 Einsatzgebiet

Natriumselenit (Selenase®) ist zugelassen bei nachgewiesenem Selenmangel, der ernährungsmäßig nicht behoben werden kann. Ein Selenmangel kann auftreten bei Maldigestions- und Malabsorptionszuständen, Fehl- und Mangelernährung

(Fachinformation Selenase AP®, Stand 05/2012).

8.2 Datenlage in Kombination mit Strahlentherapie

8.2.1 Wirkung

Selen ist ein essentielles Spurenelement, welches im antioxidativen System des Körpers als Radikalfänger wirkt. Selen soll dabei eine Rolle in der Radioprotektion des Normalgewebes, in der Radiosensibilisierung von Tumorzellen, in der antiödematösen Therapie und in der Krebsprävention spielen (Micke et al. 2009).

8.2.2 Toxizität

Eine frühe, explorative Studie prüfte den Einfluss von Selen in der Behandlung von Strahlentherapie-assoziierten Lymphödemen an den Armen und im Endolarynx. Dabei konnte eine subjektive Minderung der Ödeme und eine verminderte Notwendigkeit zur Tracheostomie beobachtet werden (Micke et al. 2003). Eine aktuelle Multizentrums Phase III-Studie untersuchte den Einfluss einer Selen-Supplementation auf die Minderung der Nebenwirkungen nach Radiotherapie von 39 Patientinnen mit Zervix- und Uterus- karzinomen. Dabei konnte nach Gabe von Selenase® eine verbesserte Selen-Blutkonzentration und eine signifikante Minderung einer Grad 2-Diarrhoe gezeigt werden, während andere Blutparameter und die subjektive Lebensqualität nicht unterschiedlich waren (Muecke et al. 2010). Die Minderung des Schweregrades der Diarrhoe ist dabei bei größeren Planungszielvolumina (> 1302 ml) am stärksten ausgeprägt (Muecke et al. 2012). Andere Gruppen hingegen zeigen keinen

signifikanten Einfluß des Selen-Spiegels in Serum auf Strahlentherapie assoziierte Toxizitäten (Eroglu et al. 2012).

8.2.3 Zusammenfassung

Insgesamt zeigen die meist nur an wenigen Patienten durchgeführten Studien keine Steigerung der Toxizität der Strahlentherapie. Ob eine Selen-Supplementation zu einer Minderung der Bestrahlungstoxizität oder einer Strahlensensibilisierung von Tumorzellen führt, ist weiter unklar. Aufgrund des Wirkmechanismus (Radikalfänger) ist auch eine Reduktion der Wirkung der Bestrahlung in Tumoren denkbar, da die Radikalbildung entscheidend zur Zytotoxizität der Strahlentherapie beiträgt.

9 Sonstige

9.1 Thalidomid

9.1.1 Einsatzgebiet

Der Angiogenesehemmer Thalidomid ist in Kombination mit Melphalan und Prednison für die Erstlinienbehandlung von Patienten mit unbehandeltem multiplem Myelom ab einem Alter von 65 Jahren bzw. Patienten zugelassen, für die eine hochdosierte Chemotherapie nicht in Frage kommt.

9.1.2 Datenlage in Kombination mit Strahlentherapie

9.1.2.1 Wirkung

Thalidomid war ursprünglich als Hypnotikum unter dem Handelsnahmen Contergan zugelassen worden, bis Anfang der 1960er Jahre klar wurde, dass die Einnahme von Thalidomid während der Schwangerschaft zu schweren Fehlbildungen, insbesondere Phocomelien führt. Erst in den späten 1990er Jahren wurde Thalidomid aufgrund seiner Angiogenese-hemmenden Eigenschaften für die Krebstherapie wiederentdeckt (Singhal et al. 1999). Im klinischen Einsatz spielt Thalidomid in der Behandlung des multiplen Myeloms eine Rolle und ist in Deutschland derzeit (11/2011) auch nur in dieser Indikation zugelassen. Allerdings wurde Thalidomid und wird auch weiterhin bei einer Reihe von anderen onkologischen und zum Teil auch dermatologischen Erkrankungen auf Wirksamkeit untersucht.

9.1.2.2 Toxizität

Als wesentliche Nebenwirkungen von Thalidomid sind neben dem sedativen Effekt ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse und periphere Polyneuropathien zu nennen.

Laut Fachinformation werden als häufigste Nebenwirkungen ferner Hämatotoxizität, Obstipation, Parästhesie, Schwindel, Dysästhesie, Tremor und periphere Ödeme genannt. Als klinisch relevanteste Nebenwirkungen werden dort tiefe Venenthrombose und pulmonale Embolie, periphere Neuropathie, schwere Hautreaktionen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom und toxisch-epidermaler Nekrolyse, Synkope, Bradykardie und Schwindel aufgeführt. Interstitielle Lungenerkrankungen werden als häufige Nebenwirkung genannt.

In vitro-Untersuchungen an Zellen von multiplen Myelomen und Plattenepithelkarzinomen ergaben keinen Hinweis auf eine strahlensensibilisierende Eigenschaft von Thalidomid, dagegen zeigte sich ein gewisser strahlensensibilisierender Effekt bei normalem blutbildendem Knochenmark (Epperly et al. 2006). Bei experimentellen Tumoren im Tiermodell verursachte Thalidomid eine Senkung des interstitiellen Drucks als indirekter Hinweis, dass Thalidomid die Reoxygenierung von Tumoren fördern könnte (Ansiaux et al. 2005). Im Rattenmodell zeigte

Thalidomid ein protektives Potenzial bezüglich der radiogenen Proktitis, wenn Thalidomid für 7 Tage direkt nach einer Einzeitbestrahlung verabreicht wurde (Kim et al. 2008).

Am Menschen wurde Thalidomid in Kombination mit Strahlentherapie oder Strahlenchemotherapie in Phase I-III-Studien untersucht. Am meisten Erfahrungen liegen für die Bestrahlung des ZNS in Kombination mit Thalidomid vor. In einer Phase III-Studie erhielten 193 Patienten mit multiplen Hirnfiliae randomisiert entweder nur eine palliative Ganzhirnbestrahlung (37,5 Gy in 15 Fraktionen) oder die gleiche Strahlentherapie in Kombination mit Thalidomid (200 mg/Tag mit wöchentlicher Eskalation bis maximal 1.200 mg/Tag bis Progression oder maximal 2 Jahre nach Strahlentherapie). In der Studie traten im Thalidomidarm nur die bereits bekannten Nebenwirkungen von Thalidomid in der erwarteten Häufigkeit auf. Hinweise auf eine Interaktion mit der Strahlenbehandlung gab es nicht (Knisely et al. 2008). Bei malignen Gliomen wurde Thalidomid in Kombination mit simultaner Strahlentherapie oder Strahlentherapie plus Temozolomid in der Primär- und Rezidivbehandlung eingesetzt. Es wurde über einzelne intratumorale Blutungen und thromboembolische Komplikationen berichtet. Allerdings lag die Rate dieser Komplikationen nicht höher als die für eine alleinige Thalidomidbehandlung berichtete (Chang et al. 2004, Groves et al. 2007, Kim et al. 2010, Turner et al. 2007). Auch bei der Bestrahlung von Beckentumoren und Weichteil- und Knochenmetastasen (Kerst et al. 2005, Yi-Shin Kuo et al. 2006) ergaben sich keine Hinweise auf eine erhöhte Rate von akuten oder späten Nebenwirkungen in der Kombination mit simultan oder sequenziell verabreichtem Thalidomid. Allerdings wurde eine Studie beim NSCLC im Stadium III nach 10 Patienten vorzeitig abgebrochen. In dieser Studie wurden 66 Gy (33 Fraktionen) in Kombination mit Vinorelbin und Thalidomid (Startdosis 50 mg/Tag) verabreicht. 2/6 Patienten bekamen thromboembolische Ereignisse. Nach Dosisreduktion von Thalidomid wurden 4 weitere Patienten behandelt, von denen einer eine Grad 2-Bradykardie und einer einen Grad 2-Hautausschlag bekam. Daraufhin wurde die Studie gestoppt (Anscher et al. 2006). Da auch in dieser Studie letztendlich nur bekannte Nebenwirkungen der verabreichten Therapie aufgetreten sind, bleibt unklar, ob bei Bestrahlung größerer Lungen- oder Herzanteile tatsächlich ein erhöhtes Risiko von Nebenwirkungen von Thalidomid besteht.

9.1.3 Zusammenfassung

Insgesamt ist die Kombination von Thalidomid in Kombination mit simultaner oder sequenzieller Strahlentherapie als weitgehend unkritisch zu werten. Wenn größere Anteile von Herz oder Lunge im Bestrahlungsbereich liegen, ist allerdings Vorsicht geboten.

9.2 Lenalidomid

9.2.1 Einsatzgebiet

Der Angiogeneseinhibitor Lenalidomid ist in Kombination mit Dexamethason für die Behandlung von Patienten mit multiplem Myelom zugelassen, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.

9.2.2 Datenlage in Kombination mit Strahlentherapie

9.2.2.1 Wirkung

Lenalidomid ist eine Weiterentwicklung des Thalidomids mit chemisch sehr ähnlicher Struktur. Die Angiogenese-hemmende Wirkung und die Nebenwirkungen sind ähnlich wie beim Thalidomid, die sedative bzw. hypnotische Wirkung fehlt dagegen weitgehend, wodurch eine bessere Patientenverträglichkeit entsteht.

9.2.2.2 Toxizität

Laut Fachinformation sind Müdigkeit, Neutropenie, Obstipation, Diarrhoe, Muskelkrämpfe, Anämie, Thrombozytopenie und Hautausschlag als häufigste Nebenwirkungen zu nennen.

Untersuchungen zu möglichen Wechselwirkungen mit ionisierender Strahlung fehlen weitgehend. In einer Phase I-Studie wurde bei neu diagnostizierten Glioblastomen eine Strahlentherapie (60 Gy / 30 Fraktionen) in Kombination mit ansteigenden Dosen von Lenalidomid untersucht. Neben thromboembolischen Ereignissen wurden eine Pneumonitis und Transaminasenerhöhungen als dosislimitierende Toxizitäten beobachtet (Drappatz et al. 2009). Die maximal tolerable Dosis wurde mit 15 mg/m² angegeben, was ungefähr der Dosierung in der Monotherapie entspricht.

9.2.3 Zusammenfassung

Aus der sehr ähnlichen chemischen Struktur und der mit Thalidomid vergleichbaren klinischen Wirksamkeit beim multiplen Myelom kann man indirekt auch auf ein ähnliches Interaktionsmuster mit ionisierender Strahlung schließen. Allerdings ist eine abschließende Beurteilung in Ermangelung valider Daten nicht möglich, so dass insbesondere bei simultaner Anwendung Vorsicht geboten ist.

9.3 PARP-Inhibitoren Olaparib und BSI-201

9.3.1 Einsatzgebiet

Bisher ist kein PARP-Inhibitor für den klinischen Einsatz zugelassen (01/2012). Für die Therapie metastasierter Mamma- und Ovarialkarzinome liegen die Ergebnisse erster klinischer Studien vor, die möglicherweise zur Zulassung führen.

9.3.2 Datenlage in Kombination mit Strahlentherapie

9.3.2.1 Wirkung

PARP (Poly(ADP-ribose)-Polymerasen) sind notwendige Enzyme beim sogenannten „Base excision repair“ (BER). PARP I und PARP II stellen die wichtigsten Enzyme dieser Gruppe dar. Der BER ist für die Reparatur von DNA-Einzelstrangbrüchen notwendig. In Abwesenheit oder im Falle der Inhibition von PARP I werden DNA-Einzelstrangbrüche daher nicht oder sehr verspätet repariert, wodurch in der S-Phase, wenn die Replikationsgabel über die nicht reparierten Einzelstrangbrüche läuft, DNA-Doppelstrangbrüche entstehen. DNA-Doppelstrangbrüche werden in der S-Phase im Wesentlichen durch Homologe Rekombination (HR) unter Zuhilfenahme des Schwesterchromatids repariert. Wenn Zellen Defekte in der HR aufweisen, verbleiben damit Doppelstrangbrüche, die auf verschiedenen Wegen letztendlich zum Zelltod führen. BRCA1 und BRCA2 sind zwei der wichtigen Gene für eine funktionierende HR, die beim genetisch bedingten Mamma- und Ovarialkarzinom häufig ausgefallen sind. Auch bei sporadischen Mammakarzinomen mit sogenannter Tripelnegativität (keine Hormonrezeptoren und keine HER2/neu Überexpression) sind BRCA1 oder BRCA2 häufig nicht funktionell. Sowohl in vitro als auch in klinischen Phase I- und Phase II-Studien konnte bereits die Wirksamkeit von PARP Inhibitoren bei Zelllinien und Patienten mit BRCA1/2- Mutationen nachgewiesen werden.

9.3.2.2 Toxizität

Bei HR-kompetenten Zellen sind PARP-Inhibitoren im Regelfall nicht toxisch. PARP I-Knockout-Mäuse sind lebens- und fortpflanzungsfähig und haben eine normale Lebensspanne, solange keine DNA-schädigenden Substanzen oder ionisierende Strahlung verabreicht werden. Schädigt man die DNA mittels ionisierender Strahlung oder DNA-schädigenden

Chemotherapeutika (z. B. Alkylierende Substanzen, Platinderivate) in Kombination mit einer PARP-Inhibition, so ist die Anzahl der während der S-Phase entstehenden Doppelstrangbrüche so hoch, dass die Kapazität der HR überfordert wird und Doppelstrangbrüche verbleiben, die zum nachfolgenden Zelltod führen (zur Übersicht siehe: Comen und Robson 2010, Powell et al. 2010).

In vitro und im Tiermodell konnte bereits nachgewiesen werden, dass sich der Effekt von ionisierender Strahlung bei den meisten, aber nicht allen bisher untersuchten Tumorzelllinien um den Faktor 1,2 bis 1,7 verstärken lässt. Diese Wirkungsverstärkung ließ sich z. T. auch bei humanen Fibroblasten, Keimzellen und Lungenzellen nachweisen. Die verfügbaren Daten weisen darauf hin, dass der wirkungsverstärkende Effekt von PARP-Inhibitoren bei Tumor- und Normalgewebszellen im Wesentlichen auf Zellen mit hoher Proliferationsrate begrenzt ist (Powell et al. 2010).

Klinisch am weitesten entwickelt sind die PARP-Inhibitoren Olaparib und Iniparib (BSI-201). Olaparib wurde als Monosubstanz bei metastasierten Mammakarzinomen mit gesicherter oder wahrscheinlicher BRCA1/2-Mutation erfolgreich getestet (Tutt et al. 2010). Iniparib wurde bei tripel-negativen metastasierten Mammakarzinomen in Kombination mit Carboplatin und Gemcitabin in einer randomisierten Phase II-Studie (n=123) untersucht. Dabei konnte ein signifikanter Überlebensvorteil zugunsten von BSI-201 nachgewiesen werden (O'Shaughnessy et al. 2011). Eine wesentliche Erhöhung der Toxizität wurde nicht berichtet. Allerdings sind, basierend auf der kleinen Fallzahl und der geringen Nachbeobachtungszeit, noch keine validen Aussagen bezüglich möglicher Toxizitätserhöhungen möglich.

9.3.3 Zusammenfassung

Klinische Daten zur Kombination von PARP-Inhibitoren mit ionisierender Strahlung fehlen derzeit (12/2011) noch vollkommen. Angesichts der auch an Normalgewebszellen in vitro gefundenen Wirkungsverstärkungen muss vor dem unkritischen Einsatz von PARP-Inhibitoren in Kombination mit simultaner ionisierender Strahlung ausdrücklich gewarnt werden. Diese gilt auch für die Applikation relativ niedriger Strahlendosen in der Palliativsituation.

Eine sequenzielle Applikation von ionisierender Strahlung mit PARP-Inhibitoren ist theoretisch unbedenklich, wenn sichergestellt ist, dass keine wirksame Konzentration des PARP-Inhibitors mehr im bestrahlten Gewebe zu erwarten ist. Diese Einschätzung wird indirekt dadurch unterstützt, dass in den bisherigen Phase I- und II-Studien über keine außergewöhnlichen Toxizitäten bei zuvor oder danach bestrahlten Patienten berichtet wurde.

10 Besonderheiten bei nuklearmedizinischen Therapien

Nuklearmedizinische Therapien unterscheiden sich signifikant von allen anderen Arten der Strahlentherapie.

Sie basieren in der Regel auf der gezielten Ausnutzung spezifischer pathophysiologischer Funktionen des krankhaften Gewebes.

Es findet grundsätzlich eine Ganzkörperbestrahlung statt. Natürlich wird das Zielgewebe erheblich intensiver bestrahlt als der Restkörper. Allerdings kann grundsätzlich in allen Organen die Strahlenexposition beeinflusst werden. Auch die Modulation der Strahlenempfindlichkeit, z. B. durch Pharmaka, kann sich weit entfernt vom Zielgewebe auswirken.

Allgemein lässt sich sagen, dass die nuklearmedizinische Therapie die Pathophysiologie der Erkrankung (im Folgenden der Einfachheit halber „der Tumor“ genannt) notwendigerweise für

ihre Therapie ausnutzt. Es ist daher Basis der Therapieplanung, den Patienten in einen definierten Funktionszustand zu bringen bzw. in diesem zu halten. Da die nuklearmedizinische Therapie in der Regel die pathologische Funktion des zu behandelnden Gewebes zur Konzentration des Radiotherapeutikums und damit zur Steigerung der Herddosis nutzt, sind in der Regel alle therapeutischen Maßnahmen im Vorfeld nachteilig, die die Erkrankung therapieren. Das gilt sowohl für Medikamente als auch für die perkutane Radiatio. Dies wird im Sinne einer Therapievorbereitung zur Steigerung der selektiven Aufnahme der Therapie-Radioharmaka oder auch zur Blockade unerwünschter unselektiver Anreicherungen medikamentös durchgeführt. Je höher die selektive Anreicherung des Radioparmakons im Tumor ist, desto effektiver ist die Therapie. Da meistens ß-Strahler als Therapienuklid verwendet werden, entfaltet sich die Strahlenwirkung durch den *cross fire*-Effekt abhängig von der Reichweite der ß-Strahlung im Gewebe nicht nur am Ort der physiologischen Anreicherung, sondern auch einige mm im Umkreis.

Sobald eine nuklearmedizinische Therapie erwogen wird, darf ohne Zustimmung des nuklearmedizinischen Therapeuten – oder zumindest nicht ohne seine Kenntnis – eine anderweitige Therapie weder eingeleitet noch verändert werden. Eine solche Maßnahme kann die nuklearmedizinische Therapie behindern oder unmöglich machen.

Im Weiteren werden beispielhaft die häufigsten Radionuklidtherapien und die häufigsten belegten spezifischen Einflüsse auf die Therapien dargestellt und tabellarisch aufgelistet.

10.1 Radiojodtherapie von Schilddrüsenerkrankungen

Die Schilddrüse ist in einen Regelkreis eingebettet. Die gesunde Schilddrüsenzelle wird von der Hypophyse über das Thyroidea-stimulierende Hormon (TSH) zur Hormonproduktion angeregt. Für die Produktion von Schilddrüsenhormonen benötigt die Zelle Jodid, das sie aktiv über den Natrium-Jodid-Symporter aufnimmt.

Liegt eine gesteigerte Hormonproduktion auf dem Boden einer fokalen oder disseminierten Funktionsautonomie vor, führt dies zu einer pathologisch gesteigerten Jodaufnahme und gleichzeitig zu einer Reduktion der Jodaufnahme im gesunden Schilddrüsengewebe. Idealerweise sollte das gesunde Gewebe maximal supprimiert sein, was gegebenenfalls durch die zusätzliche Gabe von Schilddrüsenhormonen erreicht wird. Eine thyreostatische Medikation kann erheblichen Einfluss auf die Jodaufnahme und die intrathyreoidale Jodidkinetik haben. In der Folge kann der Therapieerfolg gefährdet werden oder auch eine unerwünschte hohe Bestrahlung der Schilddrüse erfolgen, was im Extremfall zum Organverlust führen kann. Wird stabiles Jodid in größeren Mengen zugeführt, z. B. im Rahmen einer Röntgenkontrastmittelapplikation (auch durch jodhaltige Desinfektionsmittel oder Medikamente), wird die Aufnahme des radioaktiven Therapeutikums ^{131}I kompetitiv gehemmt, und für einige Zeit wäre eine relevante Bestrahlung des Schilddrüsenkrankheitsherdes nicht möglich.

Die Ausführungen gelten sinnentsprechend für die Strumaverkleinerungstherapie und die Therapie der Hyperthyreose auf dem Boden einer Autoimmunthyreopathie (z. B. M. Basedow).

Die extrathyreoidale Strahlenexposition bei der Behandlung gutartiger Schilddrüsen-erkrankungen ist hier im Kontext von nachgeordneter Bedeutung.

Bei der Behandlung des Schilddrüsenkarzinoms werden erheblich höhere Aktivitäten eingesetzt, typisch zwischen 1 und 10 GBq und im Einzelfall bis 20 GBq.

Die Therapie erfordert eine maximale TSH-Stimulation eventuell vorhandener oder sogar bekannter Schilddrüsenkarzinomzellen bzw. -herde. Traditionell wird die Stimulation durch typisch vierwöchentliche Thyroxin- und mindestens zweiwöchentlich komplette

Schilddrüsenhormonkarenz erzielt. In dem Konzept sind sowohl eine größere Jodidexposition als auch unerlaubte Schilddrüsenhormongaben delitär. Alternativ kann heute auch eine Stimulation mittels exogen zugeführtem rekombinantem humanem rTSH erfolgen. Diese Applikation muss entsprechend der Herstellerangabe im vorgeschriebenen Zeitraster erfolgen. Inwieweit die beiden Verfahren im Ergebnis gleichwertig sind, muss im Rahmen dieses Papiers nicht beurteilt werden.

Insbesondere bei wiederholten Radiojodtherapien oder Therapien mit sehr hohen Einzelaktivitäten ist die non-target (also die außerhalb von Schilddrüse oder Schilddrüsenkarzinomherden liegende) Strahlenexposition zu berücksichtigen.

Die Speicheldrüsen können sogar funktionell beeinflusst werden. Es muss für ausreichende Hydrierung gesorgt werden. Wie sich eine Steigerung des Speichelflusses oder eine Blockade der Speicheldrüsenfunktion auf die Speicheldrüsen-Strahlendosis auswirkt, ist nicht systematisch untersucht. Aufgrund der Komplexität der Speicheldrüse sind die Einflüsse nicht linear vorhersehbar.

Experimentelle Hinweise und darauf basierende theoretische Überlegungen führen zu dem Ergebnis, dass die erzielte – unerwünschte – Speicheldrüsendosis abhängig von der Tageszeit der Therapie ist. Eine Therapie am Abend führt mutmaßlich zu einer höheren Strahlenexposition, unter anderem, da die mechanische Stimulation der Speicheldrüsen im Schlaf reduziert ist.

Die Strahlenexposition der Harnblase wird von der Nierenfunktion und Hydrierung beeinflusst, die des Darms von der Stuhlfrequenz. Diese Funktionen können medikamentös beeinflusst werden.

10.2 Therapie mit ^{131}I-meta-Iodobenzylguanidin (mIBG) bei Tumoren des Neuroektoderms und dessen Abkömmlingen

Aufgrund seiner strukturellen Ähnlichkeit zu Noradrenalin wird mIBG aktiv von Zellen, welche den humanen Noradrenalintransporter auf ihrer Zelloberfläche aufweisen, angereichert und z. T. auch gespeichert. Dazu gehören im Wesentlichen Phäochromozytome und Paragangliome sowie Neuroblastome, außerdem auch neuroendokrine Tumoren (NET) bzw. Karzinoide. Verschiedene Medikamente können erwiesenermaßen oder theoretisch einen Einfluss auf die mIBG-Aufnahme und -Speicherung besitzen (Solanki et al. 1992, Wafelman et al. 1994). Es ist anzunehmen, dass die Beeinflussbarkeit dabei von der Zahl der Transporter auf den Tumorzellen und der Fähigkeit zur mIBG-Speicherung abhängt. Allerdings ist die Datenlage hinsichtlich einer Quantifizierung des Einflusses von Medikamenten auf die mIBG-Speicherung begrenzt, so dass nicht generell festgestellt werden kann, wie stark die fortgesetzte Einnahme eines Medikamentes die mIBG-Anreicherung/-Speicherung behindert. Jedoch ist auch die Ausnutzung einer Medikamenteninteraktion zur Verlängerung der intratumoralen mIBG-Verweildauer denkbar (Wafelman et al. 1994). Die Datenlage ist hierzu ebenfalls begrenzt. Medikamente, von denen eine Interaktion mit der mIBG-Anreicherung/-Speicherung bekannt oder zu erwarten ist, sind im Wesentlichen bestimmte rezeptpflichtige Antiarrhythmika, Kalziumkanalblocker, Neuroleptika und Antidepressiva. Die Verwendung von frei verkäuflichen Medikamenten sollte ebenfalls bedacht werden (z. B. abschwellende Nasentropfen). Üblicherweise wird das vorübergehende Pausieren der potentiell interagierenden Medikamente in Abhängigkeit von deren Halbwertszeit empfohlen. Jedoch lässt der Gesundheitszustand der Patienten dies nicht immer zu. Ein An- oder Absetzen von Medikamenten sollte deshalb in gemeinsamer Absprache des behandelnden Arztes und des therapierenden Nuklearmediziners erfolgen, um weder den Patienten noch die Effektivität der Therapie zu gefährden. Eine ausführliche Aufstellung findet sich u. a. in den aktuellen

Leitlinien zur mIBG-Diagnostik und –Therapie (Giammarile et al. 2008) der Europäischen Nuklearmedizinischen Vereinigung (EANM). Die Strahlenexposition der Harnblase wird von der Nierenfunktion und Hydrierung beeinflusst. Diese Funktionen können medikamentös beeinflusst werden.

10.3 Therapie mit ^{90}Y-/^{177}Lu-DOTA-D-Phe1-Tyr3-octreotid (DOTATOC) oder -DOTA-D-Phe1-Tyr3-octreotat (DOTATATE) oder anderen Somatostatinanaloga bei Tumoren des Neuroektoderms und dessen Abkömmlingen

Aufgrund seiner strukturellen Ähnlichkeit zu Somatostatin werden DOTATOC/DOTATATE (und andere radioaktiv markierbare Somatostatinanaloga) an Zellen, welche den Somatostatinrezeptor auf ihrer Zelloberfläche aufweisen, angelagert und internalisiert. Dazu gehören im Wesentlichen neuroendokrine Tumoren (NET) bzw. Karzinoide, außerdem auch medulläre Schilddrüsenkarzinome, Phäochromozytome und Paragangliome sowie Merkelzelltumoren. Wesentliche Interaktionen bestehen mit nicht radioaktiv markierten Somatostatinanaloga, welche oftmals als Dauermedikation eingenommen werden (z. B. Octreotidacetat, Lanreotid) und mit dem radioaktiven Therapiepräparat um den Rezeptor konkurrieren. Die Konkurrenz an den Rezeptoren auf den Tumoren (Target) müsste zu einer Verminderung der gebundenen/internalisierten Therapiesubstanz und der erzielbaren Dosis führen. Es ist jedoch nicht abschließend geklärt, ob die Konkurrenz an den Rezeptoren auf den Nicht-Tumor-Geweben (Non-Target) zu einer Erhöhung der für die Tumorbindung zur Verfügung stehenden Therapiesubstanz führt und den mindernden Effekt am Tumorgewebe (über-)kompensieren kann (Hanin et al. 2010). Üblicherweise wird jedoch das vorübergehende Pausieren der Somatostatinanaloga in Abhängigkeit von deren Halbwertszeit empfohlen (Kwekkeboom et al. 2009). Grundsätzlich sollte das An- oder Absetzen von Medikamenten vor/unter Therapie in gemeinsamer Absprache des behandelnden Arztes und des therapierenden Nuklearmediziners erfolgen.

Da die Therapiepräparate von den Nieren retiniert werden, sind begleitend Medikamente erforderlich, welche die Aufnahme/Retention in den Nieren und die resultierende Strahlenexposition mindern. Gebräuchlich sind Aminosäurelösungen und/oder Gelatinelösungen. Damit kann eine Reduktion der Aufnahme/Retention in den Nieren um 40 bis 50 % erreicht werden; die Aufnahme in die Tumoren erscheint unbeeinflusst (Rolleman et al. 2010). Darüber hinaus wird die Strahlenexposition der Nieren und der Harnblase von der Nierenfunktion und der Hydrierung beeinflusst. Üblicherweise werden die Patienten therapievorbereitend hydriert; ggf. wird die Harnausscheidung medikamentös beschleunigt.

10.4 Selektive Intraarterielle Radionuklidtherapie (SIRT) maligner Lebertumore mit Y-90-Mikrosphären

Bei der SIRT maligner Lebertumore mit Y-90-Mikrosphären gehen bei Patienten mit Metastasen in aller Regel mehrere Chemotherapien voraus. Bei Patienten mit hepatozellulären Karzinomen (HCC) steht die gleichzeitige oder die Vorbehandlung mit Sorafenib im Raum, d. h. einem Multikinase-Inhibitor für RAF, PDGFR und VEGFR, der in Deutschland für die Behandlung des hepatozellulären Karzinoms zugelassen ist.

Untersuchungen zur Veränderung der Tumorvaskularisierung unter Sorafenib-Therapie und zu deren Auswirkung auf die blutflussabhängige Verteilung der Mikrosphären in Leber und Tumor und damit auf die Dosisverteilung liegen bisher nicht vor.

Wenige Publikationen zeigen bisher ein uneinheitliches Bild hinsichtlich zu erwartender Wechselwirkungen von Sorafenib mit den Strahlenwirkungen durch Y-90. In-vitro-

Experimente an HCC-Zellen ergaben eine verminderte Strahlenempfindlichkeit nach Vorbehandlung mit Sorafenib (Li et al. 2011). Für Zellen kolorektaler Karzinome konnte in Zellkulturen keine Veränderung der Strahlenempfindlichkeit durch Sorafenib beobachtet werden, im Xenograft hingegen ist eine synergistische Wirkung festzustellen, die möglicherweise der antiangiogenetischen Wirkung von Sorafenib zuzuschreiben ist (Suen et al. 2010). Der Zeitpunkt der Bestrahlung bezogen, auf die Sorafenib-Therapie, ist von Bedeutung (Plastaras et al. 2007).

Hinsichtlich eines Einflusses von Sorafenib auf die Normalgewebetoleranz liegt ebenfalls keine ausreichende Evidenz vor. Einem Fallbericht über eine tödliche Darmperforation nach palliativer Strahlentherapie der Wirbelmetastase eines Nierenzellkarzinoms (Peters et al. 2008) steht ein Bericht über 3 Patienten gegenüber, die unter laufender Sorafenib-Medikation komplikationslos bestrahlt wurden (Kasibhatla et al. 2007). Ein weiterer Fallbericht beschreibt die komplikationslose konformale perkutane Strahlentherapie eines Patienten mit HCC unter laufender Sorafenib-Therapie (Hsieh et al. 2009).

Für die Therapie mit dem Angiogeneseinhibitor Bevacisumab, der bei kolorektalen Karzinomen eingesetzt wird, sind tierexperimentell Auswirkungen auf die Vaskularisation und Oxygenierung solider Tumoren und – abhängig vom Bestrahlungszeitpunkt – auf die Wachstumsverzögerung durch eine Strahlentherapie beschrieben (Dings et al. 2007). Im Tiermodell verspricht die zusätzliche Gabe eines PDGFR-Inhibitors in Kombination mit Angiogeneseinhibitoren die Hemmung einer durch Bestrahlung induzierten, das Tumorüberleben verbessernden Wirkung von PDGF, zeigt aber auch die Komplexität der Interaktionen auf, sowohl der verschiedenen Signalwege im Tumor als auch der Wechselwirkungen mit Strahleneffekten (Timke et al. 2008). Bei Kopf-Hals-Tumoren konnte in einer Phase I-Studie gezeigt werden, dass die Kombination einer Radiochemotherapie mit Fluorouracil und Hydroxyharnstoff mit Bevacizumab mit dem Risiko einer gesteigerten Toxizität verbunden ist (Seiwert et al. 2008).

Das Risiko komplexer Interaktionen zwischen Signaltransduktionsinhibitoren und der SIRT muss daher gesehen werden. Weiterhin ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt unklar, inwieweit diese Betrachtungen auf neuere Signaltransduktionsinhibitoren oder Kombinationen mit anderen Chemotherapeutika übertragen werden können. Empfehlungen zur SIRT nach vorausgegangener oder unter laufender Therapie mit Sorafenib oder anderen Signaltransduktionsinhibitoren sind daher zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht möglich. Systematische Studien sind insbesondere unter dem Gesichtspunkt des zunehmenden klinischen Einsatzes von Sorafenib bei HCC dringend geboten.

Zusätzlich muß beachtet werden, dass Sorafenib über seine antiangionetische Wirkung einen Einfluss auf die Durchblutung des Tumor haben kann. In dem Verhältnis, in dem die Relation arterielle Tumordurchblutung zu arterieller Durchblutung der gesunden Leber verändert wird, wird auch die Relation der Target- zu non-Target-Strahlendosis beeinflußt. Positiv kann der antiangenotische Effekt genutzt werden, um einen inakzeptablen hepato-pulmonalen Shunt (in der Regel auf einem intratumoralen Shunt basierend) durch eine Sorafenibbehandlung vor einer SIRT auf ein akzepables Niveau zu reduzieren.

Tab. 10.1 Einfluss verschiedener Störgrößen auf die nuklearmedizinische Therapie im Tumor (Target) und außerhalb (Non-Target)

Therapie/ Störgröße	**Target**	**Non-Target**
Radiojodtherapie		
Jodexposition	Uptake ↓ , Kinetik ↑ Dosis ↓↓	↔
Speichelflusssteigerung	↔	Speicheldrüse unterschiedlich ↓↑
Speichelflussblockade	↔	Speicheldrüse unterschiedlich ↓↑
Thyreostatika	unterschiedlich ↑↓ Bei fokalen Autonomien eventuell Therapie unmöglich.	
Schilddrüsenhormone	Uptake ↓ , Kinetik ↑ Dosis ↓↓ Bei fokalen Autonomien eventuell notwendig. Beim Schilddrüsenkarzinom Therapie eventuell nicht möglich.	
[^{131}I]mIBG		
Calziumkanalblocker	Uptake ↓ , Dosis ↓	
Trizyklische Antidepressiva	Uptake ↓ , Dosis ↓	
Sympathikomimetika	Uptake ↓ , Dosis ↓	
Reserpin	Uptake ↓ , Dosis ↓	
Labeltalol	Uptake ↓ , Dosis ↓	
Nifedipin	Uptake ↑ , Dosis ↑ (Blake et al. 1988)	
„kaltes“ (Träger) mIBG	Uptake ↑ , Dosis ↑ (Taal et al. 2000)	
Jodid		In Schilddrüse, Speicheldrüse, Magen und Darm erwünscht Uptake ↓, Dosis ↓
Natriumperchlorat		In Schilddrüse, Speicheldrüse, Magen und Darm erwünscht Uptake ↓, Dosis ↓

Therapie/ Störgröße	**Target**	**Non-Target**
Somatostatin Rezeptor-Therapie (DOTATOC/DOTATE)	Unübersichtliche Literaturlage. Auf jeden Fall ist davon auszugehen, dass ein Ansprechen auf eine Antitumortherapie mit einer Reduktion der Therapiedosis verbunden ist.	Aminosäusreinfusion, Dosis ↓ Niere
SIRT von Leber NPL	Einfluss von Signaltransduktionsinhibitoren, wie z. B. Sorafenib, auf die Tumorvaskularisation und damit auf die Dosisverteilung unklar. Modulation der Strahlenempfindlichkeit des Tumors nicht schlüssig geklärt. Zeitpunkt der optimalen Anwendung (vor, während, nach SIRT) nicht ausreichend untersucht.	Einfluss von Signaltransduktionsinhibitoren, wie z. B. Sorafenib, auf die Normalgewebstoleranzen (Leber, Lunge, Gastrointestinalorgane) unzureichend bekannt. reales Risiko schwerer Komplikationen gegeben.

Literatur

Abdollahi et al. 2005 — Abdollahi A, Li M, Ping G, Plathow C, Domhan S, Kiessling F, Lee LB, McMahon G, Gröne HJ, Lipson KE, Huber PE. Inhibition of platelet-derived growth factor signaling attenuates pulmonary fibrosis. J Exp Med. 2005 Mar 21; 201(6): 925-35.

Abner et al. 1991 — Abner AL, Recht A, Vicini FA, Silver B, Hayes D, Come S, Harris JR. Cosmetic results after surgery, chemotherapy, and radiation therapy for early breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1991 Jul; 21(2): 331-8.

Abraham et al. 1999 — Abraham R, Chen C, Tsang R, Simpson D, Murray C, Davidson M, Meharchand J, Sutton DM, Crump RM, Keating A, Stewart AK. Intensification of the stem cell transplant induction regimen results in increased treatment-related mortality without improved outcome in multiple myeloma. Bone Marrow Transplant. 1999 Dec; 24(12): 1291-97.

Alderson et al. 2002 — Alderson R, Gohari-Fritsch S, Olsen H, Roschke V, Vance C, Connolly K. In vitro and in vivo effects of repifermin (keratinocyte growth factor-2, KGF-2) on human carcinoma cells. Cancer Chemother Pharmacol. 2002 Sep; 50(3): 202-12.

Anscher et al. 2006 — Anscher MS, Garst J, Marks LB, Larrier N, Dunphy F, Herndon JE 2nd, Clough R, Marino C, Vujaskovic Z, Zhou S, Dewhirst MW, Shafman TD, Crawford J. Assessing the ability of the antiangiogenic and anticytokine agent thalidomide to modulate radiation-induced lung injury. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006 Oct 1; 66(2): 477-82.

Ansiaux et al. 2005 — Ansiaux R, Baudelet C, Jordan BF, Beghein N, Sonveaux P, De Wever J, Martinive P, Grégoire V, Feron O, Gallez B. Thalidomide radiosensitizes tumors through early changes in the tumor microenvironment. Clin Cancer Res. 2005 Jan 15; 11: 743-50.

Arakelyan et al. 2008 — Arakelyan N, Berthou C, Desablens B, de Guibert S, Delwail V, Moles MP, Quittet P, Jais JP, Colonna P, Andrieu JM; Groupe Ouest-Est d'Etude des Leucémies et Autres Maladies du Sang. Early versus late intensification for patients with high-risk Hodgkin lymphoma-3 cycles of intensive chemotherapy plus low-dose lymph node radiation therapy versus 4 cycles of combined doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine plus myeloablative chemotherapy with autologous stem cell transplantation: five-year results of a randomized trial on behalf of the GOELAMS Group. Cancer. 2008 Dec 15; 113(12): 3323-30.

Aschele et al. 2011 — Aschele C, Cionini L, Lonardi S, Pinto C, Cordio S, Rosati G, Artale S, Tagliagambe A, Ambrosini G, Rosetti P, Bonetti A, Negru ME, Tronconi MC, Luppi G, Silvano G, Corsi DC, Bochicchio AM, Chiaulon G, Gallo M, Boni L. Primary tumor response to preoperative chemoradiation with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: pathologic results of the STAR-01 randomized phase III trial. J Clin Oncol. 2011 Jul 10; 29(20): 2773-80.

Bajai et al. 2007 — Bajaj GK, Zhang Z, Garrett-Mayer E, Drew R, Sinibaldi V, Pili R, Denmeade SR, Carducci MA, Eisenberger MA, DeWeese TL. Phase II study of imatinib mesylate in patients with prostate cancer with evidence of biochemical relapse after definitive radical retropubic prostatectomy or radiotherapy. Urology. 2007 Mar; 69(3): 526-31.

Bang et al. 2010 — Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, Lordick F, Ohtsu A, Omuro Y, Satoh T, Aprile G, Kulikov E, Hill J, Lehle M, Rüschoff J, Kang YK; ToGA Trial Investigators. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet. 2010 Aug 28; 376(9742): 687-97. Erratum in: Lancet. 2010 Oct 16; 376(9749): 1302.

Bartelink et al. 1997 — Bartelink H, Roelofsen F, Eschwege F, Rougier P, Bosset JF, Gonzalez DG, Peiffert D, van Glabbeke M, Pierart M. Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: results of a phase III randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. J Clin Oncol. 1997 May;15(5): 2040-49.

Bartkowiak et al. 2007 — Bartkowiak D, Hipp PR, Mendonca MS, Röttinger EM. A radioprotective effect of imatinib (Gleevec) in human squamous carcinoma cells. Strahlenther Onkol. 2007 Aug; 183(8): 432-39.

Basille et al. 2010 — Basille D, Andrejak M, Bentayeb H, Kanaan M, Fournier C, Lecuyer E, Boutemy M, Garidi R, Douadi Y, Dayen C. Bronchial fistula associated with sunitinib in a patient previously treated with radiation therapy. Ann Pharmacother. 2010 Feb; 44(2): 383-86.

Bège et al. 2009 — Bège T, Lelong B, Viret F, Turrini O, Guiramand J, Topart D, Moureau-Zabotto L, Giovannini M, Gonçalves A, Delpero JR. Bevacizumab-related surgical site complication despite primary tumor resection in colorectal cancer patients. Ann Surg Oncol. 2009 Apr; 16(4): 856-60.

Belkacémi et al. 2008 — Belkacémi Y, Gligorov J, Ozsahin M, Marsiglia H, De Lafontan B, Laharie-Mineur H, Aimard L, Antoine EC, Cutuli B, Namer M, Azria D. Concurrent trastuzumab with adjuvant radiotherapy in HER2-positive breast cancer patients: acute toxicity analyses from the French multicentric study. Ann Oncol. 2008 Jun;19(6): 1110-16

Bennett et al. 2008 — Bennett CL, Silver SM, Djulbegovic B, Samaras AT, Blau CA, Gleason KJ, Barnato SE, Elverman KM, Courtney DM, McKoy JM, Edwards BJ, Tigue CC, Raisch DW, Yarnold PR, Dorr DA, Kuzel TM, Tallman MS, Trifilio SM, West DP, Lai SY, Henke M. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. JAMA. 2008 Feb 27;299(8):914-24.

Bentzen et al. 1989 — Bentzen SM, Overgaard M, Thames HD, Christensen JJ, Overgaard J. Early and late normal-tissue injury after postmastectomy radiotherapy alone or combined with chemotherapy. Int J Radiat Biol. 1989 Nov; 56(5): 711-15.

Berger und Belka 2008 — Berger B, Belka C. Severe skin reaction secondary to concomitant radiotherapy plus cetuximab. Radiat Oncol. 2008 Jan 28; 3: 5.

Billan et al. 2008 — Billan S, Abdah-Bortnyak R, Kuten A. Severe desquamation with skin necrosis: a distinct pattern of skin toxicity secondary to head and neck irradiation with concomitant cetuximab. Isr Med Assoc J. 2008 Mar;10(3): 247

Blake et al. 1988 — Blake GM, Lewington VJ, Fleming JS, Zivanovic MA, Ackery DM. Modification by nifedipine of 131I-meta-iodobenzylguanidine kinetics in malignant phaeochromocytoma. Eur J Nucl Med. 1988; 14(7-8): 345-48

Bohlius et al. 2009 — Bohlius J, Schmidlin K, Brillant C, Schwarzer G, Trelle S, Seidenfeld J, Zwahlen M, Clarke M, Weingart O, Kluge S, Piper M, Rades D, Steensma DP, Djulbegovic B, Fey MF, Ray-Coquard I, Machtay M, Moebus V, Thomas G, Untch M, Schumacher M, Egger M, Engert A. Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: a meta-analysis of randomised trials. Lancet 2009 May 2;373(9674):1532-42.

Bölke et al. 2008 — Bölke E, Gerber PA, Lammering G, Peiper M, Müller-Homey A, Pape H, Giro C, Matuschek C, Bruch-Gerharz D, Hoffmann TK, Gripp S, Homey B, Budach W. Development and management of severe cutaneous side effects in head-and-neck cancer patients during concurrent radiotherapy and cetuximab. Strahlenther Onkol. 2008 Feb; 184(2): 105-10.

Bölling et al. 2009 — Bölling T, Dirksen U, Ranft A, Ernst I, Jürgens H, Willich N. Radiation toxicity following busulfan/melphalan high-dose chemotherapy in the EURO-EWING-99-trial: review of GPOH data. Strahlenther Onkol. 2009 Aug; 185 Suppl 2: 21-22.

Bonadonna et al. 2004 — Bonadonna G, Bonfante V, Viviani S, Di Russo A, Villani F, Valagussa P. ABVD plus subtotal nodal versus involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin's disease: long-term results. J Clin Oncol. 2004 Jul 15; 22(14): 2835-41.

Bonner et al. 2006 — Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, Jones CU, Sur R, Raben D, Jassem J, Ove R, Kies MS, Baselga J, Youssoufian H, Amellal N, Rowinsky EK, Ang KK. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med. 2006 Feb 9; 354(6): 567-78.

Bonner et al. 2010 — Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Cohen RB, Jones CU, Sur RK, Raben D, Baselga J, Spencer SA, Zhu J, Youssoufian H, Rowinsky EK, Ang KK. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. Lancet Oncol. 2010 Jan; 11(1): 21-28. Erratum in: Lancet Oncol. 2010 Jan; 11(1): 14.

Booth und Tannock 2013 — Booth CM, Tannock IF: Evaluation of treatment benefit: randomized controlled trials and population-based observational research. J Clin Oncol. 2013 Sep 10; 31(26): 3298-99

Boruban et al. 2007 — Boruban C, Sencan O, Akmansu M, Atik ET, Ozbek S. Metastatic gastrointestinal stromal tumor with long-term response after treatment with concomitant radiotherapy and imatinib mesylate. Anticancer Drugs. 2007 Sep; 18(8): 969-72.

Brandes et al. 2008 — Brandes AA, Franceschi E, Tosoni A, Blatt V, Pession A, Tallini G, Bertorelle R, Bartolini S, Calbucci F, Andreoli A, Frezza G, Leonardi M, Spagnolli F, Ermani M. MGMT promoter methylation status can predict the incidence and outcome of pseudoprogression after concomitant radiochemotherapy in newly diagnosed glioblastoma patients. J Clin Oncol. 2008 May 1; 26(13): 2192-97.

Bremner et al. 1990 — Bremner JC, Stratford IJ, Bowler J, Adams GE. Bioreductive drugs and the selective induction of tumour hypoxia. Br J Cancer. 1990 May; 61(5): 717-21.

Brizel et al. 2008 — Brizel DM, Murphy BA, Rosenthal DI, Pandya KJ, Glück S, Brizel HE, Meredith RF, Berger D, Chen MG, Mendenhall W. Phase II study of palifermin and concurrent chemoradiation in head and neck squamous cell carcinoma. J Clin Oncol. 2008 May 20; 26(15): 2489-96.

Budach et al. 1998 Budach W, Reinelt A, Paulsen F, Belka C, Stüben G. Radiation therapy in combination with ifosamide (IFO) in Human Soft Tissue Sacroma (STS) Xenografts. Radiother Oncol. 1998; 48 (Suppl. 1): 192.

Budach et al. 2005 Budach V, Stuschke M, Budach W, Baumann M, Geismar D, Grabenbauer G, Lammert I, Jahnke K, Stueben G, Herrmann T, Bamberg M, Wust P, Hinkelbein W, Wernecke KD. Hyperfractionated accelerated chemoradiation with concurrent fluorouracil-mitomycin is more effective than dose-escalated hyperfractionated accelerated radiation therapy alone in locally advanced head and neck cancer: final results of the radiotherapy cooperative clinical trials group of the German Cancer Society 95-06 Prospective Randomized Trial. J Clin Oncol. 2005 Feb 20; 23(6): 1125-35.

Budach et al. 2006 Budach W, Hehr T, Budach V, Belka C, Dietz K. A meta-analysis of hyperfractionated and accelerated radiotherapy and combined chemotherapy and radiotherapy regimens in unresected locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. BMC Cancer. 2006 Jan 31; 6: 28.

Budach et al. 2007 Budach W, Bölke E, Homey B. Severe cutaneous reaction during radiation therapy with concurrent cetuximab. N Engl J Med. 2007 Aug 2; 357(5): 514-15.

Bunn et al. 1995 Bunn PA, Jr., Crowley J, Kelly K, Hazuka MB, Beasley K, Upchurch C, Livingston R, Weiss GR, Hicks WJ, Gandara DR, et al. Chemoradiotherapy with or without granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the treatment of limited-stage small-cell lung cancer: a prospective phase III randomized study of the Southwest Oncology Group. J Clin Oncol. 1995 Jul; 13(7): 1632-41.

Bussolino et al. 1989 Bussolino F, Wang JM, Defilippi P, Turrini F, Sanavio F, Edgell CJ, Aglietta M, Arese P, Mantovani A. Granulocyte- and granulocyte-macrophage-colony stimulating factors induce human endothelial cells to migrate and proliferate. Nature. 1989 Feb 2; 337: 471-73.

Cairncross et al. 2006 Cairncross G, Berkey B, Shaw E, Jenkins R, Scheithauer B, Brachman D, Buckner J, Fink K, Souhami L, Laperierre N, Mehta M, Curran W (Intergroup Radiation Therapy Oncology Group Trial 9402). Phase III trial of chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone for pure and mixed anaplastic oligodendroglioma: Intergroup Radiation Therapy Oncology Group Trial 9402. J Clin Oncol. 2006 Jun 20; 24(18): 2707-14.

Candelaria et al. 2009 — Candelaria M, Arias-Bonfill D, Chávez-Blanco A, Chanona J, Cantú D, Pérez C, Dueñas-González A. Lack in efficacy for imatinib mesylate as second-line treatment of recurrent or metastatic cervical cancer expressing platelet-derived growth factor receptor alpha. Int J Gynecol Cancer. 2009 Dec; 19(9): 1632-37.

CCCMAC 2010 — Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration (CCCMAC). Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: individual patient data meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Jan 20; (1).

Chakravarti et al. 2006 — Chakravarti A, Erkkinen MG, Nestler U, Stupp R, Mehta M, Aldape K, Gilbert MR, Black PM, Loeffler JS. Temozolomide-mediated radiation enhancement in glioblastoma: a report on underlying mechanisms. Clin Cancer Res. 2006 Aug 1; 12(15): 4738-46.

Chang et al. 2004 — Chang SM, Lamborn KR, Malec M, Larson D, Wara W, Sneed P, Rabbitt J, Page M, Nicholas MK, Prados MD. Phase II study of temozolomide and thalidomide with radiation therapy for newly diagnosed glioblastoma multiforme. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004 Oct 1; 60(2): 353-57.

Chien und Rugo 2010 — Chien AJ, Rugo HS. The cardiac safety of trastuzumab in the treatment of breast cancer. Expert Opin Drug Saf. 2010 Mar; 9(2): 335-46.

Chisesi et al. 2011 — Chisesi T, Bellei M, Luminari S, Montanini A, Marcheselli L, Levis A, Gobbi P, Vitolo U, Stelitano C, Pavone V, Merli F, Liberati M, Baldini L, Bordonaro R, Pesce EA, Federico M. Long-term follow-up analysis of HD9601 trial comparing ABVD versus Stanford V versus MOPP/EBV/CAD in patients with newly diagnosed advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a study from the Intergruppo Italiano Linfomi. J Clin Oncol. 2011 Nov 10; 29(32): 4227-33.

Choudhury et al. 2009 — Choudhury A, Zhao H, Jalali F, Al Rashid S, Ran J, Supiot S, Kiltie AE, Bristow RG. Targeting homologous recombination using imatinib results in enhanced tumor cell chemosensitivity and radiosensitivity. Mol Cancer Ther. 2009 Jan; 8(1): 203-13.

Ciresa et al. 2009 — Ciresa M, D'Angelillo RM, Ramella S, Cellini F, Gaudino D, Stimato G, Fiore M, Greco C, Nudo R, Trodella L. Molecularly targeted therapy and radiotherapy in the management of localized gastrointestinal stromal tumor (GIST) of the rectum: A case report. Tumori. 2009 Mar-Apr; 95(2): 236-39.

Claringbold et al. 2012 — Claringbold PG, Price RA, Turner JH. Phase I-II study of radiopeptide ^{177}Lu-octreotate in combination with capecitabine and temozolomide in advanced low-grade neuroendocrine tumors. Cancer Biother Radiopharm. 2012 Nov; 27(9):561-69.

Comen und Robson 2010 — Comen EA, Robson M. Inhibition of poly(ADP)-ribose polymerase as a therapeutic strategy for breast cancer. Oncology (Williston Park). 2010 Jan; 24(1): 55-62.

Cooper et al. 2004 — Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB, Kish JA, Kim HE, Cmelak AJ, Rotman M, Machtay M, Ensley JF, Chao KS, Schultz CJ, Lee N, Fu KK. Radiation Therapy Oncology Group 9501/Intergroup. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med. 2004 May 6; 350/19): 1937-44.

Crane et al. 2006 — Crane CH, Ellis LM, Abbruzzese JL, Amos C, Xiong HQ, Ho L, Evans DB, Tamm EP, Ng C, Pisters PW, Charnsangavej C, Delclos ME, O'Reilly M, Lee JE, Wolff RA. Phase I trial evaluating the safety of bevacizumab with concurrent radiotherapy and capecitabine in locally advanced pancreatic cancer. J Clin Oncol. 2006 Mar 1; 24(7): 1145-51.

Crane et al. 2009 — Crane CH, Winter K, Regine WF, Safran H, Rich TA, Curran W, Wolff RA, Willett CG. 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 Sep 1; 27(25): 4096-102.

Crane et al. 2010 — Crane CH, Eng C, Feig BW, Das P, Skibber JM, Chang GJ, Wolff RA, Krishnan S, Hamilton S, Janjan NA, Maru DM, Ellis LM, Rodriguez-Bigas MA. Phase II trial of neoadjuvant bevacizumab, capecitabine, and radiotherapy for locally advanced rectal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010 Mar 1; 76(3): 824-30.

Cunningham et al. 2004 — Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, Bets D, Mueser M, Harstrick A, Verslype C, Chau I, Van Cutsem E. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. N Engl J Med. 2004 Jul 22; 351(4): 337-45.

Curran et al. 1992 — Curran WJ Jr, Scott CB, Nelson JS, Weinstein AS, Phillips TL, Murray K, Fischbach AJ, Yakar D, Schwade JG, Powlis WD, et al. A randomized trial of accelerated hyperfractionated radiation therapy and bis-chloroethyl nitrosourea for malignant glioma. A preliminary report of Radiation Therapy Oncology Group 83-02. Cancer. 1992 Dec 15; 70(12): 2909-17.

de Azambuja et al. 2009 — de Azambuja E, Bedard PL, Suter T, Piccart-Gebhart M. Cardiac toxicity with anti-HER-2 therapies: what have we learned so far? Target Oncol. 2009 Apr; 4(2): 77-88.

De Giorgi et al. 2006 — De Giorgi U, Giannini M, Frassineti L, Kopf B, Palazzi S, Giovannini N, Zumaglini F, Rosti G, Emiliani E, Marangolo M. Feasibility of radiotherapy after high-dose dense chemotherapy with epirubicin, preceded by dexrazoxane, and paclitaxel for patients with high-risk Stage II-III breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006; 65:1165-1169.

de la Fouchardière et al. 2010 — de la Fouchardière C, Négrier S, Labrosse H, Martel Lafay I, Desseigne F, Méeus P, Tavan D, Petit-Laurent F, Rivoire M, Pérol D, Carrie C. Phase I study of daily irinotecan as a radiation sensitizer for locally advanced pancreatic cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010; 77: 409-13.

Deshaies et al. 2010 — Deshaies I, Malka D, Soria JC, Massard C, Bahleda R, Elias D. Antiangiogenic agents and late anastomotic complications. J Surg Oncol. 2010 Feb 1; 101(2): 180-83.

Desjardins et al. 2007 — Desjardins A, Quinn JA, Vredenburgh JJ, Sathornsumetee S, Friedman AH, Herndon JE, McLendon RE, Provenzale JM, Rich JN, Sampson JH, Gururangan S, Dowell JM, Salvado A, Friedman HS, Reardon DA. Phase II study of imatinib mesylate and hydroxyurea for recurrent grade III malignant gliomas. J Neurooncol. 2007 May; 83(1): 53-60.

Devetten et al. 2004 — Devetten MP, Qazilbash MH, Beall CL, Bunner P, Weisenborn R, Lynch JP, Ericson SG. Thiotepa and fractionated TBI conditioning prior to allogeneic stem cell transplantation for advanced hematologic malignancies: a phase II single institution trial. Bone Marrow Transplant. 2004 Oct; 34(7): 577-80.

Ding et al. 2011 — Ding X, Ji W, Li J, Zhang X, Wang L. Radiation recall pneumonitis induced by chemotherapy after thoracic radiotherapy for lung cancer. Radiat Oncol. 2011 Mar 6; 6:24.

Dings et al. 2007 — Dings RP, Loren M, Heun H, McNiel E, Griffioen AW, Mayo KH, Griffin RJ. Scheduling of radiation with angiogenesis inhibitors anginex and Avastin improves therapeutic outcome via vessel normalization. Clinical Cancer Research. 2007 Jan 1; 13(11): 3395-402.

Dipetrillo et al. 2012 — Dipetrillo T, Pricolo V, Lagares-Garcia J, Vrees M, Klipfel A, Cataldo T, Sikov W, McNulty B, Shipley J, Anderson E, Khurshid H, Oconnor B, Oldenburg NB, Radie-Keane K, Husain S, Safran H. Neoadjuvant bevacizumab, oxaliplatin, 5-fluorouracil, and radiation for rectal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012 Jan 1; 82(1): 124-29.

Dittmann et al. 2005 — Dittmann K, Mayer C, Fehrenbacher B, Schaller M, Raju U, Milas L, Chen DJ, Kehlbach R, Rodemann HP. Radiation-induced epidermal growth factor receptor nuclear import is linked to activation of DNA-dependent protein kinase. J Biol Chem. 2005 Sep 2; 280(35): 31182-89.

Dörr et al. 2005 — Dörr W, Heider K, Spekl K. Reduction of oral mucositis by palifermin (rHuKGF): dose-effect of rHuKGF. Int J Radiat Biol. 2005 Aug; 81(8): 557-65.

Drappatz et al. 2009 — Drappatz J, Wong ET, Schiff D, Kesari S, Batchelor TT, Doherty L, Lafrankie DC, Ramakrishna N, Weiss S, Smith ST, Ciampa A, Zimmerman J, Ostrowsky L, David K, Norden A, Barron L, Sceppa C, Black PM, Wen PY. A pilot safety study of lenalidomide and radiotherapy for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009 Jan 1; 73(1): 222-27.

Dresemann 2005 — Dresemann G. Imatinib and hydroxyurea in pretreated progressive glioblastoma multiforme: a patient series. Ann Oncol. 2005 Oct; 16(10): 1702-08.

Dy et al. 2005 — Dy GK, Miller AA, Mandrekar SJ, Aubry MC, Langdon RM Jr, Morton RF, Schild SE, Jett JR, Adjei AA. A phase II trial of imatinib (ST1571) in patients with c-kit expressing relapsed small-cell lung cancer: a CALGB and NCCTG study. Ann Oncol. 2005 Nov; 16(11): 1811-16.

Eckert et al. 2010 — Eckert F, Matuschek C, Mueller AC, Weinmann M, Hartmann JT, Belka C, Budach W. Definitive radiotherapy and single-agent radiosensitizing ifosfamide in patients with localized, irresectable soft tissue sarcoma: a retrospective analysis. Radiat Oncol. 2010 Jun 16; 5: 55.

Engert et al. 2007 — Engert A, Franklin J, Eich HT, Brillant C, Sehlen S, Cartoni C, Herrmann R, Pfreundschuh M, Sieber M, Tesch H, Franke A, Koch P, de Wit M, Paulus U, Hasenclever D, Loeffler M, Müller RP, Müller-Hermelink HK, Dühmke E, Diehl V. Two cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine plus extended-field radiotherapy is superior to radiotherapy alone in early favorable Hodgkin's lymphoma: final results of the GHSG HD7 trial. J Clin Oncol. 2007 Aug 10; 25(23): 3495-502.

Engert et al. 2010 — Engert A, Plütschow A, Eich HT, Lohri A, Dörken B, Borchmann P, Berger B, Greil R, Willborn KC, Wilhelm M, Debus J, Eble MJ, Sökler M, Ho A, Rank A, Ganser A, Trümper L, Bokemeyer C, Kirchner H, Schubert J, Král Z, Fuchs M, Müller-Hermelink HK, Müller RP, Diehl V. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 2010 Aug 12; 363(7): 640-52.

Epperly et al. 2006 — Epperly MW, Greenberger EE, Franicola D, Jacobs S, Greenberger JS. Thalidomide radiosensitization of normal murine hematopoietic but not squamous cell carcinoma or multiple myeloma tumor cell lines. In Vivo. 2006 May-Jun; 20(3): 333-39.

Eroglu et al. 2012 — Eroglu C, Unal D, Cetin A, Orhan O, Sivgin S, Oztürk A. Effect of serum selenium levels on radiotherapy-related toxicity in patients undergoing radiotherapy for head and neck cancer. Anticancer Res. 2012 Aug; 32(8): 3587-90.

Evans 1981 — Evans AE. Central Nervous System workshop. Cancer Clin Trials. 1981; 4 Suppl: 31-5.

Ewer und Ewer 2010 — Ewer MS, Ewer SM; Medscape. Cardiotoxicity of anticancer treatments: what the cardiologist needs to know. Nat Rev Cardiol. 2010 Oct; 7(10): 564-75.

Eyre et al. 1993 — Eyre HJ, Crowley JJ, Townsend JJ, Eltringham JR, Morantz RA, Schulman SF, Quagliana JM, al-Sarraf M. A randomized trial of radiotherapy versus radiotherapy plus CCNU for incompletely resected low-grade gliomas: a Southwest Oncology Group study. J Neurosurg. 1993 Jun; 78(6): 909-14.

Fabbro et al. 2010 — Fabbro M, Gladieff L, Guichard F, El Demery M, Dalenc F, Kerr C, Delannes M, Paraiso D, Pujade-Lauraine E, Kurtz JE. Phase I study of irinotecan and cisplatin in combination with pelvic radiotherapy in the treatment of locally advanced cervical cancer: A GINECO trial. Gynecol Oncol. 2010 May; 117: 276-80.

Farrell et al. 1998 — Farrell CL, Bready JV, Rex KL, Chen JN, DiPalma CR, Whitcomb KL, Yin S, Hill DC, Wiemann B, Starnes CO, Havill AM, Lu ZN, Aukerman SL, Pierce GF, Thomason A, Potten CS, Ulich TR, Lacey DL. Keratinocyte growth factor protects mice from chemotherapy and radiation-induced gastrointestinal injury and mortality. Cancer Res. 1998 Mar 1; 58: 933-39.

Fermé et al. 2007 — Fermé C, Eghbali H, Meerwaldt JH, Rieux C, Bosq J, Berger F, Girinsky T, Brice P, van't Veer MB, Walewski JA, Lederlin P, Tirelli U, Carde P, Van den Neste E, Gyan E, Monconduit M, Diviné M, Raemaekers JM, Salles G, Noordijk EM, Creemers GJ, Gabarre J, Hagenbeek A, Reman O, Blanc M, Thomas J, Vié B, Kluin-Nelemans JC, Viseu F, Baars JW, Poortmans P, Lugtenburg PJ, Carrie C, Jaubert J, Henry-Amar M; EORTC-GELA H8 Trial. Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. N Engl J Med. 2007 Nov 8; 357(19): 1916-27.

Flam et al. 1996 — Flam M, John M, Pajak TF, Petrelli N, Myerson R, Doggett S, Quivey J, Rotman M, Kerman H, Coia L, Murray K. Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and of salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of a phase III randomized intergroup study. J Clin Oncol. 1996 Sep; 14(9): 2527-39.

Fumoleau et al. 2006 — Fumoleau P, Roché H, Kerbrat P, Bonneterre J, Romestaing P, Fargeot P, Namer M, Monnier A, Montcuquet P, Goudier MJ, Luporsi E. French Adjuvant Study Group. Long-term cardiac toxicity after adjuvant epirubicin-based chemotherapy in early breast cancer: French Adjuvant Study Group results. Ann Oncol. 2006 Jan; 17(1): 85-92.

Frei 1913 — Frei W. Versuche über Kombination von Desinfektionsmitteln. Zeitschr f Hyg. 1913, 75: 433-496.

Furuse et al. 1999 — Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, Nishikawa H, Takada Y, Kudoh S, Katagami N, Ariyoshi Y. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 1999 Sep; 17(9): 2692-99.

Furuse et al. 2011 — Furuse M, Kawabata S, Kuroiwa T, Miyatake S. Repeated treatments with bevacizumab for recurrent radiation necrosis in patients with malignant brain tumors: a report of 2 cases. J Neurooncol. 2011 May; 102(3):471-5.

Geng et al. 2001 — Geng L, Donnelly E, McMahon G, Lin PC, Sierra-Rivera E, Oshinka H, Hallahan DE. Inhibition of vascular endothelial growth factor receptor signaling leads to reversal of tumor resistance to radiotherapy. Cancer Res. 2001; 61(6): 2413-19.

Gennari at al. 1999 — Gennari A, Salvadori B, Donati S, Bengala C, Orlandini C, Danesi R, del Tacca M, Bruzzi P, Conte PF. Cardiotoxicity of epirubicin/paclitaxel-containing regimens: role of cardiac risk factors. J Clin Oncol. 1999 Nov; 17(11): 3596-3602.

Giammarile et al. 2008 — Giammarile F, Chiti A, Lassmann M, Brans B, Flux G. EANM procedure guidelines for 131I-meta-iodobenzylguanidine (131I-mIBG) therapy. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2008; 35(5): 1039-47.

Giordano et al. 2002 — Giordano SH, Booser DJ, Murray JL, Ibrahim NK, Rahman ZU, Valero V, Theriault RL, Rosales MF, Rivera E, Frye D, Ewer M, Ordonez NG, Buzdar AU, Hortobagyi GN. A detailed evaluation of cardiac toxicity: a phase II study of doxorubicin and one- or three-hour-infusion paclitaxel in patients with metastatic breast cancer. Clin Cancer Res. 2002 Nov; 8(11): 3360-68.

Giro et al. 2009 — Giro C, Berger B, Bölke E, Ciernik IF, Duprez F, Locati L, Maillard S, Ozsahin M, Pfeffer R, Robertson AG, Langendijk JA, Budach W. 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 Feb; 90(2): 166-71.

Giusti et al. 2008 — Giusti RM, Shastri K, Pilaro AM, Fuchs C, Cordoba-Rodriguez R, Koti K, Rothmann M, Men AY, Zhao H, Hughes M, Keegan P, Weiss KD, Pazdur R. U.S. Food and Drug Administration approval: panitumumab for epidermal growth factor receptor-expressing metastatic colorectal carcinoma with progression following fluoropyrimidine-, oxaliplatin-, and irinotecan-containing chemotherapy regimens. Clin Cancer Res. 2008 Mar 1; 14(5): 1296-302.

Goktas et al. 2010 — Goktas S, Baran Y, Ural AU, Yazici S, Aydur E, Basal S, Avcu F, Pekel A, Dirican B, Beyzadeoglu M. Proteasome inhibitor bortezomib increases radiation sensitivity in androgen independent human prostate cancer cells. Urology. 2010; 75(4): 793-98.

Goodgame et al. 2008 — Goodgame B, Veeramachaneni N, Patterson A, Govindan R. Tracheo-esophageal fistula with bevacizumab after mediastinal radiation. J Thorac Oncol. 2008 Sep; 3(9): 1080-81.

Gore et al. 2009 — Gore E, Currey A, Choong N. Tracheoesophageal fistula associated with bevacizumab 21 months after completion of radiation therapy. J Thorac Oncol. 2009 Dec; 4(12): 1590-91.

Goyal et al. 2011 — Goyal S, Rao MS, Khan A, Huzzy L, Green C, 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. 2011 Feb 1; 79(2): 408-13.

Groves et al. 2007 — Groves MD, Puduvalli VK, Chang SM, Conrad CA, Gilbert MR, Tremont-Lukats IW, Liu TJ, Peterson P, Schiff D, Cloughesy TF, Wen PY, Greenberg H, Abrey LE, DeAngelis LM, Hess KR, Lamborn KR, Prados MD, Yung WK. A North American brain tumor consortium (NABTC 99-04) phase II trial of temozolomide plus thalidomide for recurrent glioblastoma multiforme. J Neurooncol. 2007 Feb; 81(3): 271-77.

Gutin et al. 2009 — Gutin PH, Iwamoto FM, Beal K, Mohile NA, Karimi S, Hou BL, Lymberis S, Yamada Y, Chang J, Abrey LE. Safety and efficacy of bevacizumab with hypofractionated stereotactic irradiation for recurrent malignant gliomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009 Sep 1; 75(1): 156-63.

Hallqvist et al. 2011 — Hallqvist A, Wagenius G, Rylander H, Brodin O, Holmberg E, Lödén B, Ewers SB, Bergström S, Wichardt-Johansson G, Nilsson K, Ekberg L, Sederholm C, Nyman J. 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 Cancer. 2011 Feb; 71(2): 166-72.

Halyard et al. 2009 — Halyard MY, Pisansky TM, Dueck AC, Suman V, Pierce L, Solin L, Marks L, Davidson N, Martino S, Kaufman P, Kutteh L, Dakhil SR, Perez EA. Radiotherapy and adjuvant trastuzumab in operable breast cancer: tolerability and adverse event data from the NCCTG Phase III Trial N9831. J Clin Oncol. 2009 Jun 1; 27(16): 2638-44.

Han et al. 2000 — Han SC, Kim DH, Higgins SA, Carcangiu ML, Kacinski BM. Chemoradiation as primary or adjuvant treatment for locally advanced carcinoma of the vulva. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000 Jul 15; 47(5): 1235-44.

Han et al. 2013 — Han JY, Kim HY, Lim KY, Han JH, Lee YJ, Kwak MH, Kim HJ, Yun T, Kim HT, Lee JS. A phase II study of sunitinib in patients with relapsed or refractory small cell lung cancer. Lung Cancer, Vol. 79, Issue 2, February 2013, Pages 137-142.

Hanin et al. 2010 — Hanin FX, Pauwels S, Bol A, Breeman W, de Jong M, Jamar F. Tumor uptake of 68Ga-DOTA-Tyr3-octreotate: animal PET studies of tumor flow and acute somatostatin receptor modulation in the CA20948 rat model. Nucl Med Biol. 2010; 37(2): 157-65.

Harrington et al. 2010 — Harrington KJ, Hingorani M, Tanay MA, Hickey J, Bhide SA, Clarke PM, Renouf LC, Thway K, Sibtain A, McNeish IA, Newbold KL, Goldsweig H, Coffin R, Nutting CM. Phase I/II study of oncolytic HSV GM-CSF in combination with radiotherapy and cisplatin in untreated stage III/IV squamous cell cancer of the head and neck. Clin Cancer Res. 2010; 16: 4005-15.

Harrington et al. 2013 — Harrington K, Berrier A, Robinson M, Remenar E, Housset M, de Mendoza FH, Fayette J, Mehanna H, El-Hariry I, Compton N, Franklin N, Biswas-Baldwin N, Lau M, Legenne P, Kumar R. Randomised Phase II study of oral lapatinib combined with chemoradiotherapy in patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: Rationale for future randomised trials in human papilloma virus-negative disease. Eur J Cancer. 2013 May; 49(7): 1609-1618.

Hasselbalch et al. 2010 — Hasselbalch B, Lassen U, Hansen S, Holmberg M, Sørensen M, Kosteljanetz M, Broholm H, Stockhausen MT, Poulsen HS. Cetuximab, bevacizumab, and irinotecan for patients with primary glioblastoma and progression after radiation therapy and temozolomide: a phase II trial. Neuro Oncol. 2010 May; 12(5): 508-16.

Henke et al. 2003 — Henke M, Laszig R, Rübe C, Schäfer U, Haase KD, Schilcher B, Mose S, Beer KT, Burger U, Dougherty C, Frommhold H. Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2003 Oct; 362(9392): 1255-60.

Henke et al. 2006 — Henke M, Mattern D, Pepe M, Bézay C, Weissenberger C, Werner M, Pajonk F. Do erythropoietin receptors on cancer cells explain unexpected clinical findings? J Clin Oncol. 2006 Oct, 24(29): 4708-13.

Henke et al. 2011 — Henke M, Alfonsi M, Foa P, Giralt J, Bardet E, Cerezo L, Salzwimmer M, Lizambri R, Emmerson L, Chen MG, Berger D. Palifermin decreases severe oral mucositis of patients undergoing postoperative radiochemotherapy for head and neck cancer: a randomized, placebo-controlled trial. J Clin Oncol. 2011 Jul 10; 29(20): 2815-20.

Hermann et al. 2008 — Hermann RM, Rave-Fränk M, Pradier O. Combining radiation with oxaliplatin: a review of experimental results. Cancer Radiother. 2008 Jan; 12(1): 61-67.

Hickey et al. 2006 — Hickey BE, Francis D, Lehman MH. Sequencing of chemotherapy and radiation therapy for early breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2006 Oct18; (4).

Hille et al. 2010 — Hille A, Grüger S, Christiansen H, Wolff HA, Volkmer B, Lehmann J, Dörr W, Rave-Fränk M. Effect of tumour-cell-derived or recombinant keratinocyte growth factor (KGF) on proliferation and radioresponse of human epithelial tumour cells (HNSCC) and normal keratinocytes in vitro. Radiat Environ Biophys. 2010 May; 49(2): 261-70.

Hitchcock et al. 2009 — Hitchcock YJ, Tward JD, Szabo A, Bentz BG, Shrieve DC. Relative contributions of radiation and cisplatin-based chemotherapy to sensorineural hearing loss in head-and-neck cancer patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009 Mar 1; 73(3): 779-88.

Holden et al. 1990 — Holden SA, Herman TS, Teicher BA. Addition of a hypoxic cell selective cytotoxic agent (mitomycin C or porfiromycin) to Fluosol-DA/carbogen/radiation. Radiother Oncol. 1990 May; 18(1): 59-70.

Holdhoff et al. 2005 Holdhoff M, Kreuzer KA, Appelt C, Scholz R, Na IK, Hildebrandt B, Riess H, Jordan A, Schmidt CA, Van Etten RA, Dörken B, le Coutre P. Imatinib mesylate radiosensitizes human glioblastoma cells through inhibition of platelet-derived growth factor receptor. Blood Cells Mol Dis. 2005 Mar-Apr; 34(2): 181-85.

Hong et al. 2011 Hong YS, Kim DY, Lim SB, Choi HS, Jeong SY, Jeong JY, Sohn DK, Kim DH, Chang HJ, Park JG, Jung KH. Preoperative chemoradiation with irinotecan and capecitabine in patients with locally advanced resectable rectal cancer: long-term results of a phase II study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011 Mar 15;79(4):1171-78.

Horisberger et al. 2009 Horisberger K, Treschl A, Mai S, Barreto-Miranda M, Kienle P, Ströbel P, Erben P, Woernle C, Dinter D, Kähler G, Hochhaus A, Post S, Willeke F, Wenz F, Hofheinz RD; MARGIT (Mannheimer Arbeitsgruppe für Gastrointestinale Tumoren). 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 Aug 1; 74(5): 1487-93.

Horton et al. 2010 Horton JK, Halle J, Ferraro M, Carey L, Moore DT, Ollila D, Sartor CI. Radiosensitization of chemotherapy-refractory, locally advanced or locally recurrent breast cancer with trastuzumab: a phase II trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010 Mar 15; 76(4): 998-1004.

Hotte et al. 2005 Hotte SJ, Winquist EW, Lamont E, MacKenzie M, Vokes E, Chen EX, Brown S, Pond GR, Murgo A, Siu LL. Imatinib mesylate in patients with adenoid cystic cancers of the salivary glands expressing c-kit: a Princess Margaret Hospital phase II consortium study. J Clin Oncol. 2005 Jan 20; 23(3): 585-90.

Hsieh et al. 2009 Hsieh CH Jeng KS, Lin CC, Chen CK, Liu CY, Lin CP, Tai HC, Wang CH, Shueng PW, Chen YJ. Combination of sorafenib and intensity modulated radiotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma. Clinical Drug Investigation. 2009; 29(1): 65-71.

Huang und Harari 2000 Huang SM, Harari PM. Modulation of radiation response after epidermal growth factor receptor blockade in squamous cell carcinomas: inhibition of damage repair, cell cycle kinetics, and tumor angiogenesis. Clin Cancer Res. 2000 Jun; 6(6): 2166-74.

Hughes et al. 2008 — Hughes S, Liong J, Miah A, Ahmad S, Leslie M, Harper P, Prendiville J, Shamash J, Subramaniam R, Gaya A, Spicer J, Landau D. 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 Jun; 3(6): 648-51.

Huh et al. 2010 — Huh WK, Sill MW, Darcy KM, Elias KM, Hoffman JS, Boggess JF, Alvarez RD, Long HJ, O'Malley DM, Birrer MJ. Efficacy and safety of imatinib mesylate (Gleevec) and immunohistochemical expression of c-Kit and PDGFR-beta in a Gynecologic Oncology Group Phase II Trial in women with recurrent or persistent carcinosarcomas of the uterus. Gynecol Oncol. 2010 May; 117(2): 248-54.

Hur et al. 2008 — Hur H, Park AR, Jee SB, Jung SE, Kim W, Jeon HM. Perforation of the colon by invading recurrent gastrointestinal stromal tumors during sunitinib treatment. World J Gastroenterol. 2008 Oct; 14(39): 6096-99.

Kabbinavar et al. 2012 — Kabbinavar, FF Flynn PJ, Kozloff M, Ashby MA, Sing A, Barr CE, Grothey A. Gastrointestinal perforation associated with bevacizumab use in metastatic colorectal cancer: results from a large treatment observational cohort study (Oxford, England : 1990). Eur J Cancer. 2012 May; 48(8): 1126-32.

Kaiser et al. 2002 — Kaiser U, Uebelacker I, Abel U, Birkmann J, Trümper L, Schmalenberg H, Karakas T, Metzner B, Hossfeld DK, Bischoff HG, Franke A, Reiser M, Müller P, Mantovani L, Grundeis M, Rothmann F, von Seydewitz CU, Mesters RM, Steinhauer EU, Krahl D, Schumacher K, Kneba M, Baudis M, Schmitz N, Pfab R, Köppler H, Parwaresch R, Pfreundschuh M, Havemann K. Randomized study to evaluate the use of high-dose therapy as part of primary treatment for "aggressive" lymphoma. J Clin Oncol. 2002 Nov 15; 20(22): 4413-19.

Kao et al. 2009 — Kao J, Packer S, Vu HL, Schwartz ME, Sung MW, Stock RG, Lo YC, Huang D, Chen SH, Cesaretti JA. 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 Aug; 115(15): 3571-80.

Kasibhatla et al. 2007 — Kasibhatla M, Steinberg P, Meyer J, Ernstoff MS, George DJ. Radiation therapy and sorafenib: clinical data and rationale for the combination in metastatic renal cell carcinoma. Clinical Genitourinary Cancer. 2007 Mar; 5(4): 291-94.

Kelly et al. 2011 — Kelly PJ, Dinkin MJ, Drappatz J, O'Regan KN, Weiss SE. Unexpected late radiation neurotoxicity following bevacizumab use: a case series. J Neurooncol. 2011 May; 102(3): 485-90.

Kelsey et al. 2011 — Kelsey CR, Horwitz ME, Chino JP, Craciunescu O, Steffey B, Folz RJ, Chao NJ, Rizzieri DA, Marks LB. Severe pulmonary toxicity after myeloablative conditioning using total body irradiation: an assessment of risk factors. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011 Nov 1; 81(3): 812-18.

Keohane et al. 1990 — Keohane A, Godden J, Stratford IJ, Adams GE. The effects of three bioreductive drugs (mitomycin C, RSU-1069 and SR4233) on cell lines selected for their sensitivity to mitomycin C or ionising radiation. Br J Cancer. 1990 May; 61(5): 722-26.

Kerbel und Folkmann 2002 — Kerbel R, Folkman J. Clinical translation of angiogenesis inhibitors. Nat Rev Cancer. 2002 Oct; 2(10): 727-39.

Kerst et al. 2005 — Kerst JM, Bex A, Mallo H, Dewit L, Haanen JB, Boogerd W, Teertstra HJ, de Gast GC. Prolonged low dose IL-2 and thalidomide in progressive metastatic renal cell carcinoma with concurrent radiotherapy to bone and/or soft tissue metastasis: a phase II study. Cancer Immunol Immunother. 2005 Sep; 54(9): 926-31.

Kim et al. 2008 — Kim KT, Chae HS, Kim JS, Kim HK, Cho YS, Choi W, Choi KY, Rho SY, Kang SJ. Thalidomide effect in endothelial cell of acute radiation proctitis. World J Gastroenterol. 2008 Aug 14; 14(30): 4779-83.

Kim et al. 2010 — Kim CY, Kim SK, Phi JH, Lee MM, Kim IA, Kim IH, Wang KC, Jung HL, Lee MJ, Cho BK. 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-Oncology study. J Neurooncol. 2010 Nov; 100(2): 193-98.

Knisely et al. 2008 — Knisely JP, Berkey B, Chakravarti A, Yung AW, Curran WJ Jr, Robins HI, Movsas B, Brachman DG, Henderson RH, Mehta MP. A phase III study of conventional radiation therapy plus thalidomide versus conventional radiation therapy for multiple brain metastases (RTOG 0118). Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008 May 1; 71(1): 79-86.

Koukourakis et al. 2009 — Koukourakis MI, Giatromanolaki A, Sheldon H, Buffa FM, Kouklakis G, Ragoussis I, Sivridis E, Harris AL; Tumour and Angiogenesis Research Group. Phase I/II trial of bevacizumab and radiotherapy for locally advanced inoperable colorectal cancer: vasculature-independent radiosensitizing effect of bevacizumab. Clin Cancer Res. 2009 Nov 15; 15(22): 7069-76.

Koukourakis et al. 2011 — Koukourakis MI, Giatromanolaki A, Tsoutsou P, Lyratzopoulos N, Pitiakoudis M, Kouklakis G, Chloropoulou PA, Manolas K, Sivridis E. Bevacizumab, capecitabine, amifostine, and preoperative hypofractionated accelerated radiotherapy (HypoARC) for rectal cancer: A Phase II Study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011 Jun 1; 80(2): 492-98.

Koutcher et al. 2009 — Koutcher LD, Wolden S, Lee N. Severe radiation dermatitis in patients with locally advanced head and neck cancer treated with concurrent radiation and cetuximab. Am J Clin Oncol. 2009 Oct; 32(5): 472-76.

Kruser et al. 2008 — Kruser TJ, Armstrong EA, Ghia AJ, Huang S, Wheeler DL, Radinsky R, Freeman DJ, Harari PM. Augmentation of radiation response by panitumumab in models of upper aerodigestive tract cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008 Oct 1; 72(2): 534-42.

Kubicek et al. 2009 — Kubicek GJ, Werner-Wasik M, Machtay M, Mallon G, Myers T, Ramirez M, Andrews D, Curran WJ, Jr., Dicker AP. Phase I trial using proteasome inhibitor bortezomib and concurrent temozolomide and radiotherapy for central nervous system malignancies. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009; 74(2): 433-39.

Kwekkeboom et al. 2009 — Kwekkeboom DJ, Krenning EP, Lebtahi R, Komminoth P, Kos-Kudła B, de Herder WW, Plöckinger U; Mallorca Consensus Conference participants; European Neuroendocrine Tumor Society. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: peptide receptor radionuclide therapy with radiolabeled somatostatin analogs. Neuroendocrinology. 2009; 90(2): 220-26.

Lai et al. 2008 — Lai A, Filka E, McGibbon B, Nghiemphu PL, Graham C, Yong WH, Mischel P, Liau LM, Bergsneider M, Pope W, Selch M, Cloughesy T. Phase II pilot study of bevacizumab in combination with temozolomide and regional radiation therapy for up-front treatment of patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme: interim analysis of safety and tolerability. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008 Aug 1; 71(5): 1372-80.

Lalami et al. 2012 — Lalami Y, Specenier PM, Awada A, Lacombe D, Liberatoscioli C, Fortpied C, El-Hariry I, Bogaerts J, Andry G, Langendijk JA, Vermorken JB. EORTC 24051: unexpected side effects in a phase I study of TPF induction chemotherapy followed by chemoradiation with lapatinib, a dual EGFR/ErbB2 inhibitor, in patients with locally advanced resectable larynx and hypopharynx squamous cell carcinoma. Radiother Oncol. 2012 Nov; 105(2): 238-40.

Le et al. 2011 — Le QT, Kim HE, Schneider CJ, Muraközy G, Skladowski K, Reinisch S, Chen Y, Hickey M, Mo M, Chen MG, Berger D, Lizambri R, Henke M. Palifermin reduces severe mucositis in definitive chemoradiotherapy of locally advanced head and neck cancer: a randomized, placebo-controlled study. J Clin Oncol. 2011 Jul 10; 29(20): 2808-1

Leyland-Jones et al. 2005 — Leyland-Jones B, Semiglazov V, Pawlicki M, Pienkowski T, Tjulandin S, Manikhas G, Makhson A, Roth A, Dodwell D, Baselga J, Biakhov M, Valuckas K, Voznyi E, Liu X, Vercammen E. Maintaining normal hemoglobin levels with epoetin alfa in mainly nonanemic patients with metastatic breast cancer receiving first-line chemotherapy: a survival study. J Clin Oncol. 2005 Sep 1; 23(25): 5960-72.

Li et al. 2006 — Li M, Ping G, Plathow C, Trinh T, Lipson KE, Hauser K, Krempien R, Debus J, Abdollahi A, Huber PE. Small molecule receptor tyrosine kinase inhibitor of platelet-derived growth factor signaling (SU9518) modifies radiation response in fibroblasts and endothelial cells. BMC Cancer. 2006 Mar 24; 6: 79.

Li et al. 2009 — Li M, Abdollahi A, Gröne HJ, Lipson KE, Belka C, Huber PE. Late treatment with imatinib mesylate ameliorates radiation-induced lung fibrosis in a mouse model. Radiat Oncol. 2009 Dec 21; 4: 66.

Li et al. 2011 — Li Q, et al. Sorafenib decreases the anti-tumor effect of radiation in hepatocelluar carcinoma in vitro. Chinese Journal of Clinical Oncology. 2011; 38(3): 126-29+137.

Lind et al. 2002 — Lind PA, Marks LB, Jamieson TA, Carter DL, Vredenburgh JJ, Folz RJ, Prosnitz LR. Predictors for pneumonitis during locoregional radiotherapy in high-risk patients with breast carcinoma treated with high-dose chemotherapy and stem-cell rescue. Cancer. 2002 Jun 1; 94(11): 2821-29.

Lind et al. 2012 — Lind J, Senan S, Smit E. Pulmonary toxicity after bevacizumab and concurrent thoracic radiotherapy observed in a phase I study for inoperable stage III non–small-cell lung cancer. J Clinical Oncol. 2012 Mar 10, 30(8) : e 104-08.

Lioni et al. 2008 — Lioni M, Noma K, Snyder A, Klein-Szanto A, Diehl JA, Rustgi AK, Herlyn M, Smalley KS. Bortezomib induces apoptosis in esophageal squamous cell carcinoma cells through activation of the p38 mitogen-activated protein kinase pathway. Mol Cancer Ther. 2008 Sep; 7(9): 2866-75.

Liu et al. 2009 — Liu AK, Macy ME, Foreman NK. Bevacizumab as therapy for radiation necrosis in four children with pontine gliomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009 Nov 15; 75(4): 1148-54.

Loewe 1928 — Loewe S. Die quantitativen Probleme der Pharmakologie. Ergebn Physiol. 1928, 27: 47-187.

Loewe 1953 — Loewe S. The problem of synergism and antagonism of combined drugs. Arzneimittel-Forschung. 1953 Jun, 3(6): 285-290.

Lombaert et al. 2008 — Lombaert IM, Brunsting JF, Wierenga PK, Kampinga HH, de Haan G, Coppes RP. Keratinocyte growth factor prevents radiation damage to salivary glands by expansion of the stem/progenitor pool. Stem Cells. 2008 Oct; 26(10): 2595-601.

Lordick et al. 2006 — Lordick F, Geinitz H, Theisen J, Sendler A, 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 Apr 1; 64(5): 1295-8.

Lorvidhaya et al. 2003 — Lorvidhaya V, Chitapanarux I, Sangruchi S, Lertsanguansinchai P, Kongthanarat Y, Tangkaratt S, Visetsiri E. Concurrent mitomycin C, 5-fluorouracil, and radiotherapy in the treatment of locally advanced carcinoma of the cervix: a randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003 Apr 1; 55(5): 1226-32.

Mabuchi et al. 2009 — Mabuchi S, Morishige K, Fujita M, Tsutsui T, Sakata M, Enomoto T, Kimura T. The activity of carboplatin and paclitaxel for recurrent cervical cancer after definitive radiotherapy. Gynecol Oncol. 2009 May; 113(2): 200-04.

Magné et al. 2005 — Magné N, Largillier R, Marcy PY, Magne J, Namer M. Cardiac toxicity assessment in locally advanced breast cancer treated neoadjuvantly with doxorubicin/paclitaxel regimen. Support Care Cancer. 2005 Oct; 13(10): 819-825.

Magné et al. 2009 — Magné N, Castadot P, Chargari C, Di Leo A, Philippson C, Van Houtte P. Special focus on cardiac toxicity of different sequences of adjuvant doxorubicin/docetaxel/CMF regimens combined with radiotherapy in breast cancer patients. Radiother Oncol. 2009 Jan; 90(1): 116-121.

Majsterek et al. 2006 — Majsterek I, Arabski M, Czechowska A, Pytel D, Morawiec Z, Morawiec-Bajda A, Blasiak J. Imatinib (STI571) inhibits DNA repair in human leukemia oncogenic tyrosine kinase-expressing cells. Z Naturforsch C. 2006 Nov-Dec; 61(11-12): 896-902.

Makkonen et al. 2000 — Makkonen TA, Minn H, Jekunen A, Vilja P, Tuominen J, Joensuu H. Granulocyte macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF) and sucralfate in prevention of radiation-induced mucositis: a prospective randomized study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000 Feb 1; 46(3): 525-34.

Mantel 1974 — Mantel N. Therapeutic synergism. Canc Chemoth Rep Part 2. 1974; 4: 147-149.

Markiewicz et al. 1996 — Markiewicz DA, Schultz DJ, Haas JA, Harris EE, Fox KR, Glick JH, Solin LJ. The effects of sequence and type of chemotherapy and radiation therapy on cosmesis and complications after breast conservation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1996 Jul 1; 35(4): 661-68.

Martins et al. 2013 — Martins, RG, Parvathaneni U, Bauman JE, Sharma AK, Raez LE, Papagikos MA, Yunus F, Kurland BF, Eaton KD, Liao JJ, Mendes E, Futran N, Wang DX, Chai X, Wallace SG, Austin M, Schmidt R, Hayes DN. Cisplatin and radiotherapy with or without erlotinib in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a randomized phase II trial. J Clinic Oncol. 2013 Apr 10; 31(11):1415-21.

Mauch et al. 1996 — Mauch PM, Kalish LA, Marcus KC, Coleman CN, Shulman LN, Krill E, Come S, Silver B, Canellos GP, Tarbell NJ. Second malignancies after treatment for laparotomy staged IA-IIIB Hodgkin's disease: long-term analysis of risk factors and outcome. Blood. 1996 May 1; 87(9): 3625-32.

McCurdy et al. 2010 — McCurdy M, McAleer MF, Wei W, Ezhil M, Johnson V, Khan M, Baker J, Luo D, Ajani J, Guerrero T. Induction and concurrent taxanes enhance both the pulmonary metabolic radiation response and the radiation pneumonitis response in patients with esophagus cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010 Mar; 76(3): 816-23.

Micke et al. 2003 — Micke O, Bruns F, Mücke R, Schäfer U, Glatzel M, DeVries AF, Schonekaes K, Kisters K, Buntzel J. Selenium in the treatment of radiation-associated secondary lymphedema. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003 May 1; 56(1): 40-49.

Micke et al. 2009 — Micke O, Schomburg L, Buentzel J, Kisters K, Muecke R. Selenium in oncology: from chemistry to clinics. Molecules. 2009 Oct 12; 14(2): 3975-88.

Muecke et al. 2010 — Muecke R, Schomburg L, Glatzel M, Berndt-Skorka R, Baaske D, Reichl B, Buentzel J, Kundt G, Prott FJ, Devries A, Stoll G, Kisters K, Bruns F, Schaefer U, Willich N, Micke O. Multicenter, phase 3 trial comparing selenium supplementation with observation in gynecologic radiation oncology. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010 Nov 1; 78(3): 828-83.

Muggia und Glatstein 1979 — Muggia FM, Glatstein E. Summary of investigations on platinum compounds and radiation interactions. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1979 Aug; 5(8): 1407-09.

Myrehaug et al. 2008 — Myrehaug S, Pintilie M, Tsang R, Mackenzie R, Crump M, Chen Z, Sun A, Hodgson DC. Cardiac morbidity following modern treatment for Hodgkin lymphoma: supra-additive cardiotoxicity of doxorubicin and radiation therapy. Leuk Lymphoma. 2008 Aug; 49(8): 1486-93.

Nguyen et al. 2002 — Nguyen TN, Zang XP, Pento JT. Keratinocyte growth factor stimulates the migration and proliferation of breast cancer cells in a culture wounding model. Pharmacol Res. 2002 Aug; 46(2): 179-83.

Nistér et al. 1988 — Nistér M, Libermann TA, Betsholtz C, Pettersson M, Claesson-Welsh L, Heldin CH, Schlessinger J, Westermark B. Expression of messenger RNAs for platelet-derived growth factor and transforming growth factor-alpha and their receptors in human malignant glioma cell lines. Cancer Res. 1988 July 15; 48(14): 3910-18.

Niyazi et al. 2012 — Niyazi M, Ganswindt U, Schwarz SB, Kreth FW, Tonn JC, Geisler J, la Fougère C, Ertl L, Linn J, Siefert A, Belka C. Irradiation and Bevacizumab in High-Grade Glioma Retreatment Settings. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012 Jan 1; 82(1): 67-76

Oertel et al. 2006 — Oertel S, Krempien R, Lindel K, Zabel A, Milker-Zabel S, Bischof M, Lipson KE, Peschke P, Debus J, Abdollahi A, Huber PE. Human glioblastoma and carcinoma xenograft tumors treated by combined radiation and imatinib (Gleevec). Strahlenther Onkol. 2006 Jul; 182(7): 400-07.

Ohe et al. 2001 — Ohe Y, Yamamoto S, Suzuki K, Hojo F, Kakinuma R, Matsumoto T, Ohmatsu H, Nishiwaki Y. Risk factors of treatment-related death in chemotherapy and thoracic radiotherapy for lung cancer. Eur J Cancer. 2001 Jan; 37(1): 54-63.

O'Neil et al. 2010 — O'Neil BH, Raftery L, Calvo BF, Chakravarthy AB, Ivanova A, Myers MO, Kim HJ, Chan E, Wise PE, Caskey LS, Bernard SA, Sanoff HK, Goldberg RM, Tepper JE. A phase I study of bortezomib in combination with standard 5-fluorouracil and external-beam radiation therapy for the treatment of locally advanced or metastatic rectal cancer. Clin Colorectal Cancer. 2010 Apr; 9(2): 119-25.

O'Rourke et al. 2010 — O'Rourke N, Roqué I, Figuls M, Farré Bernadó N, Macbeth F. Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Jun 16; (6): CD002140.

O'Shaughnessy et al. 2011 — O'Shaughnessy J, Osborne C, Pippen JE, Yoffe M, Patt D, Rocha C, Koo IC, Sherman BM, Bradley C. Iniparib plus chemotherapy in metastatic triple-negative breast cancer. N Engl J Med. 2011 Jan 20; 364(3): 205-14.

Pape et al. 2006 — Pape H, Orth K, Heese A, Heyll A, Kobbe G, Schmitt G, Niederbichler AD, Peiper M, Schwarz A, Boelke E. G-CSF during large field radiotherapy reduces bone marrow recovery capacity. Eur J Med Res. 2006 Aug 30; 11(8): 322-28.

Patni et al. 2005 — Patni N, Patni S, Bapna A: The optimal use of granulocyte macrophage colony stimulating factor in radiation induced mucositis in head and neck squamous cell carcinoma. J Cancer Res Ther. 2005 Jul-Sep; 1(3): 136-41.

Peters et al. 2000 — Peters WA, 3rd, Liu PY, Barrett RJ, 2nd, Stock RJ, Monk BJ, Berek JS, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. J Clin Oncol. 2000 Apr; 18(8): 1606-13.

Peters et al. 2008 — Peters NA, Richel DJ, Verhoeff JJ, Stalpers LJ. Bowel perforation after radiotherapy in a patient receiving sorafenib. J Clin Oncol. 2008 May 10; 26(14): 2405-06.

Pfreundschuh et al. 2006 — Pfreundschuh M, Trümper L, Osterborg A, Pettengell R, Trneny M, Imrie K, Ma D, Gill D, Walewski J, Zinzani PL, Stahel R, Kvaloy S, Shpilberg O, Jaeger U, Hansen M, Lehtinen T, López-Guillermo A, Corrado C, Scheliga A, Milpied N, Mendila M, Rashford M, Kuhnt E, Loeffler M; MabThera International Trial Group. 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 May; 7(5): 379-91.

Pfreundschuh et al. 2008 — Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, Schmits R, Mohren M, Lengfelder E, Reiser M, Nickenig C, Clemens M, Peter N, Bokemeyer C, Eimermacher H, Ho A, Hoffmann M, Mertelsmann R, Trümper L, Balleisen L, Liersch R, Metzner B, Hartmann F, Glass B, Poeschel V, Schmitz N, Ruebe C, Feller AC, Loeffler M; German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL). Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). Lancet Oncol. 2008 Feb; 9(2): 105-16.

Phan et al. 2010 — Phan J, Mazloom A, Jeffrey Medeiros L, Zreik TG, Wogan C, Shihadeh F, Rodriguez MA, Fayad L, Fowler N, Reed V, Horace P, Dabaja BS. Benefit of consolidative radiation therapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP chemotherapy. J Clin Oncol. 2010 Sep 20; 28(27): 4170-76.

Piccart-Gebhart et al. 2005 — Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, Gianni L, Baselga J, Bell R, Jackisch C, Cameron D, Dowsett M, Barrios CH, Steger G, Huang CS, Andersson M, Inbar M, Lichinitser M, Láng I, Nitz U, Iwata H, Thomssen C, Lohrisch C, Suter TM, Rüschoff J, Suto T, Greatorex V, Ward C, Straehle C, McFadden E, Dolci MS, Gelber RD. Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med. 2005 Oct 20; 353(16): 1659-72.

Pignon et al. 2007 — Pignon JP, le Maître A, Bourhis J; MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analyses of Chemotherapy in Head and Neck Cancer (MACH-NC): an update. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007; 69(2 Suppl): 112-14.

Plastaras et al. 2007 — Plastaras JP, Kim SH, Liu YY, Dicker DT, Dorsey JF, Mc Donough J, Cerniglia G, Rajendran RR, Gupta A, Rustgi AK, Diehl JA, Smith CD, Flaherty KT, El-Deiry WS. Cell cycle dependent and schedule-dependent antitumor effects of sorafenib combined with radiation. Cancer Research. 2007 Oct; 67(19): 9443-54.

Podtcheko et al. 2006 — Podtcheko A, Ohtsuru A, Namba H, Saenko V, Starenki D, Palona I, Sedliarou I, Rogounovitch T, Yamashita S. Inhibition of ABL tyrosine kinase potentiates radiation-induced terminal growth arrest in anaplastic thyroid cancer cells. Radiat Res. 2006 Jan; 165(1): 35-42.

Pollack et al. 2007 — Pollack IF, Jakacki RI, Blaney SM, Hancock ML, Kieran MW, Phillips P, Kun LE, Friedman H, Packer R, Banerjee A, Geyer JR, Goldman S, Poussaint TY, Krasin MJ, Wang Y, Hayes M, Murgo A, Weiner S, Boyett JM. Phase I trial of imatinib in children with newly diagnosed brainstem and recurrent malignant gliomas: a Pediatric Brain Tumor Consortium report. Neuro Oncol. 2007 Apr; 9(2): 145-60.

Pommier 2006 — Pommier Y. Topoisomerase I inhibitors: camptothecins and beyond. Nat Rev Cancer. 2006 Oct; 6(10): 789-802.

Pouessel und Culine 2008 — Pouessel D, Culine S. High frequency of intracerebral hemorrhage in metastatic renal carcinoma patients with brain metastases treated with tyrosine kinase inhibitors targeting the vascular endothelial growth factor receptor. Eur Urol. 2008 Feb; 53(2): 376-81.

Powell et al. 2010 — Powell C, Mikropoulos C, Kaye SB, Nutting CM, Bhide SA, Newbold K, Harrington KJ. Pre-clinical and clinical evaluation of PARP inhibitors as tumour-specific radiosensitisers. Cancer Treat Rev. 2010 Nov; 36(7): 566-75.

Proctor et al. 2010 — Proctor SJ, Lennard AL, Jackson GH, Jones GL, Lewis J, Wilkinson J, White J, Sieniawski M, McKay P, Culligan D, Lucraft HH. The role of an all-oral chemotherapy containing lomustine (CCNU) in advanced, fs progressive Hodgkin lymphoma: a patient-friendly palliative option which can result in long-term disease control. Ann Oncol. 2010 Feb; 21(2): 426-28.

Pryor et al. 2009 — Pryor DI, Porceddu SV, Burmeister BH, Guminski A, Thomson DB, Shepherdson K, Poulsen M. Enhanced toxicity with concurrent cetuximab and radiotherapy in head and neck cancer. Radiother Oncol. 2009 Feb; 90(2): 172-76.

Pugh et al. 2010 — Pugh TJ, Chen C, Rabinovitch R, Eckhardt SG, Rusthoven KE, Swing R, Raben D. Phase I trial of bortezomib and concurrent external beam radiation in patients with advanced solid malignancies. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010 Oct; 78(2): 521-26.

Quantin et al. 1997 — Quantin X, Pujol JL, Paris A, Reme-Saumon M, Khial F, Godard P, Michel FB. Concomitant brain radiotherapy and high-dose ifosfamide in brain relapses of lung cancer. Ann Oncol. 1997 Sep; 8(9): 911-13.

Raftery et al. 2013 — Raftery L, Tepper JE, Goldberg RM, Blackstock AW, Aklilu M, Bernard SA, Ivanova A, Davies JM, O'Neil BH. A two-cohort phase I study of weekly oxaliplatin and gemcitabine, then oxaliplatin, gemcitabine, and erlotinib during radiotherapy for unresectable pancreatic carcinoma. Am J Clin Oncol. 2013 Jun; 36(3): 250-53.

Ranza et al. 2009 — Ranza E, Bertolotti A, Facoetti A, Mariotti L, Pasi F, Ottolenghi A, Nano R. Influence of imatinib mesylate on radiosensitivity of astrocytoma cells. Anticancer Res. 2009 Nov; 29(11): 4575-78.

Raymond et al. 2008 — Raymond E, Brandes AA, Dittrich C, Fumoleau P, Coudert B, Clement PM, Frenay M, Rampling R, Stupp R, Kros JM, Heinrich MC, Gorlia T, Lacombe D, van den Bent MJ; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group Study. Phase II study of imatinib in patients with recurrent gliomas of various histologies: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group Study. J Clin Oncol. 2008 Oct 1; 26(28): 4659-65.

Reardon et al. 2005 — Reardon DA, Egorin MJ, Quinn JA, Rich JN, Gururangan S, Vredenburgh JJ, Desjardins A, Sathornsumetee S, Provenzale JM, Herndon JE 2nd, Dowell JM, Badruddoja MA, McLendon RE, Lagattuta TF, Kicielinski KP, Dresemann G, Sampson JH, Friedman AH, Salvado AJ, Friedman HS. Phase II study of imatinib mesylate plus hydroxyurea in adults with recurrent glioblastoma multiforme. J Clin Oncol. 2005 Dec 20; 23(36): 9359-68. Erratum in: J Clin Oncol. 2006 Mar 1; 24(7): 1224. Rich, Jeremy N Sr., Gururangan, Idharan.

Roberts et al. 2000 — Roberts KB, Urdaneta N, Vera R, Vera A, Gutierrez E, Aguilar Y, Ott S, Medina I, Sempere P, Rockwell S, Sartorelli AC, Fischer DB, Fischer JJ. Interim results of a randomized trial of mitomycin C as an adjunct to radical radiotherapy in thetreatment of locally advanced squamous-cell carcinoma of the cervix. Int J Cancer. 2000 Aug 20; 90(4): 206-23.

Robertson et al. 2012 — Robertson JM, Margolis J, Jury RP, Balaraman S, Cotant MB, Ballouz S, Boxwala IG, Jaiyesimi IA, Nadeau L, Hardy-Carlson M, Marvin KS, Wallace M, Ye H. Phase I Study of Conformal Radiotherapy and Concurrent Full-Dose Gemcitabine With Erlotinib for Unresected Pancreatic Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012 Feb 1; 82(2): e 187–92.

Rochet et al. 2010 — Rochet N, Sterzing F, Jensen AD, Dinkel J, Herfarth KK, Schubert K, Eichbaum MH, Schneeweiss A, Sohn C, Debus J, Harms W . Intensity-modulated whole abdominal radiotherapy after surgery and carboplatin/taxane chemotherapy for advanced ovarian cancer: phase I study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010 Apr; 76(5):1382-89.

Rodríguez et al. 2010 — Rodríguez MO, Rivero TC, del Castillo Bahi R, Muchuli CR, Bilbao MA, Vinageras EN, Alert J, Galainena JJ, Rodríguez E, Gracias E, Mulén B, Wilkinson B, de Armas EL, Pérez K, Pineda I, Frómeta M, Leonard I, Mullens V, Viada C, Luaces P, Torres O, Iznaga N, Crombet T. Nimotuzumab plus radiotherapy for unresectable squamous-cell carcinoma of the head and neck. Cancer Biol Ther. 2010 Mar 1; 9(5): 343-49.

Roedel et al. 2011 — Roedel C, Becker H, Fietkau R, Graeven U, Hohenberger W, Hothorn T, Lang-Welzenbach M, Liersch T, Staib L, Christiansen H, Wittekind C, Sauer R. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with 5-fluorouracil and oxaliplatin versus 5-fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: First results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomized phase III trial. J Clin Oncol. 29: 2011 (suppl; abstr LBA3505).

Rolleman et al. 2010 — Rolleman EJ, Melis M, Valkama R, Boermann OC, Krenning EP, de Jong M. Kidney protection during peptide receptor radionuclide therapy with somatostatin analogues. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2010 May; 37(5): 1018-31.

Rose et al. 1999 — Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, Thigpen JT, Deppe G, Maiman MA, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. N Engl J Med Apr 15. 1999; 340(15): 1144-53.

Ryberg et al. 2008 — Ryberg M, Nielsen D, Cortese G, Nielsen G, Skovsgaard T, Andersen PK. New insight into epirubicin cardiac toxicity: competing risks analysis of 1097 breast cancer patients. J Natl Cancer Inst. 2008 Aug 6; 100(15): 1058-67.

Ryu et al. 2007 — Ryu JK, Swann S, LeVeque F, Scarantino CW, Johnson D, Chen A, Fortin A, Pollock J, Kim H, Ang KK. The impact of concurrent granulocyte macrophage-colony stimulating factor on radiation-induced mucositis in head and neck cancer patients: a double-blind placebo-controlled prospective phase III study by Radiation Therapy Oncology Group 9901. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007 Mai 1; 67(3): 643-50.

Safran et al. 2008 — Safran H, Suntharalingam M, Dipetrillo T, Ng T, Doyle LA, Krasna M, Plette A, Evans D, Wanebo H, Akerman P, Spector J, Kennedy N, Kennedy T. Cetuximab with concurrent chemoradiation for esophagogastric cancer: assessment of toxicity. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008 Feb 1; 70(2): 391-5

Seddon et al. 2005 — Seddon BM, Cassoni AM, Galloway MJ, Rees JH, Whelan JS. Fatal radiation myelopathy after high-dose busulfan and melphalan chemotherapy and radiotherapy for Ewing‘s sarcoma: a review of the literature and implications for practice. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2005 Aug; 17(5): 385-90.

Seiwert et al. 2008 — Seiwert TY, Haraf DJ, Cohen EE, Stenson K, Witt ME, Dekker AA, Kocherkinsky M, Weichselbaum RR, Chen HX, Vokes EE. Phase I study of bevacizumab added to fluorouracil- and hydroxyurea-based concomitant chemoradiotherapy for poor-prognosis head and neck cancer. Journal of Clinical Oncology. 2008 Apr 1; 26(10): 1732-41.

Semrau et al. 2006 — Semrau S, Gerber B, Reimer T, Klautke G, Fietkau R. Concurrent radiotherapy and taxane chemotherapy in patients with locoregional recurrence of breast cancer. A retrospective analysis. Strahlenther Onkol. 2006 Oct; 182(10): 596-603.

Semrau et al. 2011 — Semrau S, Waldfahrer F, Lell M, et al. Feasibility, toxicity, and efficacy of short induction chemotherapy of docetaxel plus cisplatin or carboplatin (TP) followed by concurrent chemoradio-therapy for organ preservation in advanced cancer of the hypopharynx, larynx, and base of tongue. Early results. Strahlenther Onkol. 2011 Jun; 187(1): 15-22.

Sender et al. 2009 — Sender V, Hofmeister-Mielke N, Sievert K, Teifke JP, Vogel H, Baumgart J, Pichlmeier U, Freund M, Casper J, Wolff D. Preclinical analysis of treosulfan in combination with total body irradiation as conditioning regimen prior to bone marrow transplantation in rats. Immunopharmacol Immunotoxicol. 2009; 31(4): 595-600.

Shaffer et al. 2009 — Shaffer R, Tyldesley S, Rolles M, Chia S, Mohamed I. Acute cardiotoxicity with concurrent trastuzumab and radiotherapy including internal mammary chain nodes: a retrospective single-institution study. Radiother Oncol. 2009 Jan; 90(1): 122-26.

Shapiro et al. 1989 — Shapiro WR, Green SB, Burger PC, Mahaley MS Jr, Selker RG, VanGilder JC, Robertson JT, Ransohoff J, Mealey J Jr, Strike TA, et al. Randomized trial of three chemotherapy regimens and two radiotherapy regimens in postoperative treatment of malignant glioma. Brain Tumor Cooperative Group Trial 8001. J Neurosurg. 1989 Jul; 71(1): 1-9.

Sheikh et al. 2011 — Sheikh H, Colaco R, Lorigan P, Blackhall F, Califano R, Ashcroft L, Taylor P, Thatcher N, Faivre-Finn C. Use of G-CSF during concurrent chemotherapy and thoracic radiotherapy in patients with limited-stage small-cell lung cancer safety data from a phase II trial. Lung Cancer. 2011 Oct; 74(1): 75-9.

Shin et al. 2010 — Shin SJ, Kim NK, Keum KC, Kim HG, Im JS, Choi HJ, Baik SH, Choen JH, Jeung HC, Rha SY, Roh JK, Chung HC, Ahn JB. Phase II study of preoperative chemoradiotherapy (CRT) with irinotecan plus S-1 in locally advanced rectal cancer. Radiother Oncol. 2010 Jun; 95(3): 303-07.

Silvano et al. 2008 — Silvano G, Lazzari G, Lovecchio M, Palazzo C. Acute and fatal diarrhoea after erlotinib plus abdominal palliative hypofractionated radiotherapy in a metastatic non-small cell lung cancer patient: a case report. Lung Cancer. 2008 Aug; 61(2): 270-73.

Singhal et al. 1999 — Singhal S, Mehta J, Desikan R, Ayers D, Roberson P, Eddlemon P, Munshi N, Anaissie E, Wilson C, Dhodapkar M, Zeddis J, Barlogie B. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. N Engl J Med. 1999 Nov 18; 341(21): 1565-71.

Slamon et al. 2001 Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, Fleming T, Eiermann W, Wolter J, Pegram M, Baselga J, Norton L. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. N Engl J Med. 2001 Mar 15; 344(11): 783-92.

Small et al. 2011 Small W Jr, Mulcahy MF, Rademaker A, Bentrem DJ, Benson AB, Weitner BB, Talamonti MS. 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 Jun 1; 80(2): 476-82.

Smith et al. 2006 Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, Ozer H, Armitage JO, Balducci L, Bennett CL, Cantor SB, Crawford J, Cross SJ, Demetri G, Desch CE, Pizzo PA, Schiffer CA, Schwartzberg L, Somerfield MR, Somlo G, Wade JC, Wade JL, Winn RJ, Wozniak AJ, Wolff AC. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. J Clin Oncol. 2006 Jul 1; 24(19): 3187-205.

Solanki et al. 1992 Solanki KK, Bomanji J, et al. A pharmacological guide to medicines which interfere with the biodistribution of radiolabelled meta-iodobenzylguanidine (MIBG). Nucl Med Commun. 1992 Jul; 13(7): 513-21.

Sperduto et al. 2013 Sperduto PW, Wang M, Robins HI, Schell MC, Werner-Wasik M, Komaki R, Souhami L, Buyyounouski MK, Khuntia D, Demas W, Shah SA, Nedzi LA, Perry G, Suh JH, Mehta MP. A phase 3 trial of whole brain radiation therapy and stereotactic radiosurgery alone versus WBRT and SRS with temozolomide or erlotinib for non-small cell lung cancer and 1 to 3 brain metastases: Radiation Therapy Oncology Group 0320. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013; 85(5):1312-18.

Spielberger et al. 2004 Spielberger R, Stiff P, Bensinger W, Gentile T, Weisdorf D, Kewalramani T, Shea T, Yanovich S, Hansen K, Noga S, McCarty J, LeMaistre CF, Sung EC, Blazar BR, Elhardt D, Chen MG, Emmanouilides C. Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancers. N Engl J Med. 2004 Dec 16; 351(25): 2590-98.

Spigel et al. 2010 Spigel DR, Hainsworth JD, Yardley DA, Raefsky E, Patton J, Peacock N, Farley C, Burris HA 3rd, Greco FA. Tracheoesophageal fistula formation in patients with lung cancer treated with chemoradiation and bevacizumab. J Clin Oncol. 2010 Jan 1; 28(1): 43-48.

Steel und Peckham 1979 — Steel GG, Peckham J. Exploitable mechanisms in combined radiotherapy-chemotherapy: The concept of additivity. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1979 Jan; 5(1): 85-91.

Stemmer et al. 2001 — Stemmer SM, Pfeffer MR, Rizel S, Hardan I, Goffman J, Gezin A, Neumann A, Kitsios P, Alezra D, Brenner HJ. Feasibility and low toxicity of early radiotherapy after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for patients with high-risk stage II-III and locally advanced breast carcinoma. Cancer. 2001 Jun 1; 91(11): 1983-91.

Stewart et al. 1987 — Stewart FA, Luts A, Begg AC. Tolerance of previously irradiated mouse kidneys to cis-diamminedichloroplatinum(II). Cancer Res. 1987 Feb 15; 47(4): 1016-21.

Stewart et al. 1988 — Stewart FA, Luts A, Oussoren Y, Begg AC, Dewit L, Bartelink H. Renal damage in mice after treatment with cisplatin and x-rays: comparison of fractionated and single-dose studies. NCI Monogr. 1988; (6): 23-27.

Studer et al. 2011 — Studer G, Brown M, Salgueiro EB, Schmückle H, Romancuk N, Winkler G, Lee SJ, Sträuli A, Kissling B, Dummer R, Glanzmann C. Grade 3/4 Dermatitis in Head and Neck Cancer Patients Treated with Concurrent Cetuximab and IMRT. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011 Sep 1; 81(1): 110-17.

Stupp et al. 2005 — Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, Belanger K, Brandes AA, Marosi C, Bogdahn U, Curschmann J, Janzer RC, Ludwin SK, Gorlia T, Allgeier A, Lacombe D, Cairncross JG, Eisenhauer E, Mirimanoff RO; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. N Engl J Med. 2005 Mar 10; 352(10): 987-96.

Stupp et al. 2009 — Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Janzer RC, Ludwin SK, Allgeier A, Fisher B, Belanger K, Hau P, Brandes AA, Gijtenbeek J, Marosi C, Vecht CJ, Mokhtari K, Wesseling P, Villa S, Eisenhauer E, Gorlia T, Weller M, Lacombe D, Cairncross JG, Mirimanoff RO; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumour and Radiation Oncology Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. Lancet Oncol. 2009 May; 10(5): 459-66.

Suen et al. 2010 — Suen A, Galoforno S, Marples B, McGonagle M, Downing L, Martinez AA, Robertson JM, Wilson GD. Sorafenib and radiation: A promising combination in colorectal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Physics. 2010 Sep 1; 78(1): 213-20.

Sun et al. 2011 — Sun W, Metz JM, Gallagher M, O'Dwyer PJ, Giantonio B, Whittington R, Haller DG. Two phase I studies of concurrent radiation therapy with continuous-infusion 5-fluorouracil plus epirubicin, and either cisplatin or irinotecan for locally advanced upper gastrointestinal adenocarcinomas. Cancer Chemother Pharmacol. 2011 Mar; 67(3): 621-7.

Swerdlow et al. 2011 — Swerdlow AJ, Higgins CD, Smith P, Cunningham D, Hancock BW, Horwich A, Hoskin PJ, Lister TA, Radford JA, Rohatiner AZ, Linch DC. Second cancer risk after chemotherapy for Hodgkin's lymphoma: a collaborative British cohort study. J Clin Oncol. 2011 Nov 1; 29(31): 4096-104.

Taal et al. 2000 — Taal BG, Hoefnagel C, Boot H, Valdés Olmos R, Rutgers M. Improved effect of ^{131}I-MIBG treatment by predosing with non-radiolabeled MIBG in carcinoid patients, and studies in xenografted mice. Ann Oncol. 2000; 11(11): 1437-43.

Taghian et al. 2001 — Taghian AG, Assaad SI, Niemierko A, Kuter I, Younger J, Schoenthaler R, Roche M, Powell SN. Risk of pneumonitis in breast cancer patients treated with radiation therapy and combination chemotherapy with paclitaxel. J Natl Cancer Inst. 2001 Dec 5; 93(23): 1806-11.

Taghian et al. 2005 — Taghian AG, Assaad SI, Niemierko A, Floyd SR, Powell SN. Is a reduction in radiation lung volume and dose necessary with paclitaxel chemotherapy for node-positive breast cancer? Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005 Jun 1; 62(2): 386-91.

Tans et al. 2011 — Tans L, Ansink AC, van Rooij PH, Kleijnen C, Mens JW. The role of chemo-radiotherapy in the management of locally advanced carcinoma of the vulva: single institutional experience and review of literature. Am J Clin Oncol. 2011 Feb; 34(1): 22-26.

Temkin et al. 2010 — Temkin SM, Yamada SD, Fleming GF. A phase I study of weekly temsirolimus and topotecan in the treatment of advanced and/or recurrent gynecologic malignancies. Gynecol Oncol. 2010; 117: 473-76.

Theysohn et al. 2012 — Theysohn JM, Schlaak JF, Müller S, Ertle J, Schlosser TW, Bockisch A, Lauenstein TC. Selective internal radiation therapy of hepatocellular carcinoma: potenzial hepatopulmonary shunt reduction after sorafenib administration. J Vasc Interv Radiol. 2012 Jul; 23(7): 949-52

Thiel et al. 2010 — Thiel E, Korfel A, Martus P, Kanz L, Griesinger F, Rauch M, Röth A, Hertenstein B, von Toll T, Hundsbrger T, Mergenthaler HG, Leithäuser M, Birnbaum T, Fischer L, Jahnke K, Herrlinger U, Plasswilm L, Nägele T, Pietsch T, Bamberg M, Weller M. High-dose methotrexate with or without whole brain radiotherapy for primary CNS lymphoma (G-PCNSL-SG-1): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. Lancet Oncol. 2010 Nov; 11(11): 1036-47.

Thomas 1999 — Thomas GM. Improved treatment for cervical cancer--concurrent chemotherapy and radiotherapy. N Engl J Med. 1999 Apr 15; 340(15): 1198-200.

Thomas et al. 2010 — Thomas DM, Fox J, Haston CK. Imatinib therapy reduces radiation-induced pulmonary mast cell influx and delays lung disease in the mouse. Int J Radiat Biol. 2010 Jun; 86(6): 436-44.

Timke et al. 2008 — Timke C, Zieher H, Roth A, Hauser K, Lipson KE, Weber KJ, Debus J, Abdollahi A, Huber PE. Combination of vascular endothelial growth factor receptor/platelet-derived growth factor receptor inhibition markedly improves radiation tumor therapy. Clinical Cancer Research. 2008 Apr 1; 14(7): 2210-19.

Toledano et al. 2006 — Toledano A, Garaud P, Serin D, Fourquet A, Bosset JF, Breteau N, Body G, Azria D, Le Floch O, Calais G. Concurrent administration of adjuvant chemotherapy and radiotherapy after breast-conserving surgery enhances late toxicities: long-term results of the ARCOSEIN multicenter randomized study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006 Jun 1; 65(2): 324-32.

Tong et al. 2012 — Tong CC, Ko EC, Sung MW, Cesaretti JA, Stock RG, Packer SH, Forsythe K, Genden EM, Schwartz M, Lau KH, Galsky M, Ozao-Choy J, Chen SH, Kao J. Phase II trial of concurrent sunitinib and image-guided radiotherapy for oligometastases. PLoS One. 2012; 7(6): e 36979.

Topaly et al. 2002 — Topaly J, Fruehauf S, Ho AD, Zeller WJ. Rationale for combination therapy of chronic myelogenous leukaemia with imatinib and irradiation or alkylating agents: implications for pretransplant conditioning. Br J Cancer. 2002 May 6; 86(9): 1487-93.

Turner et al. 2007 — Turner CD, Chi S, Marcus KJ, MacDonald T, Packer RJ, Poussaint TY, Vajapeyam S, Ullrich N, Goumnerova LC, Scott RM, Briody C, Chordas C, Zimmerman MA, Kieran MW. Phase II study of thalidomide and radiation in children with newly diagnosed brain stem gliomas and glioblastoma multiforme. J Neurooncol. 2007 Mar; 82(1): 95-101.

Tutt et al. 2010 — Tutt A, Robson M, Garber JE, Domchek SM, Audeh MW, Weitzel JN, Friedlander M, Arun B, Loman N, Schmutzler RK, Wardley A, Mitchell G, Earl H, Wickens M, Carmichael J. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer: a proof-of-concept trial. Lancet. 2010 Jul 24; 376(9737): 235-44.

UKCCCR 1996 — Epidermoid anal cancer: results from the UKCCCR randomised trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil, and mitomycin. UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party. UK Co-ordinating Committee on Cancer Research. Lancet. 1996 Oct 19; 348(9034): 1049-54.

van Besien et al. 2003 — van Besien K, Devine S, Wickrema A, Jessop E, Amin K, Yassine M, Maynard V, Stock W, Peace D, Ravandi F, Chen YH, Cheung T, Vijayakumar S, Hoffman R, Sosman J. Safety and outcome after fludarabine-thiotepa-TBI conditioning for allogeneic transplantation: a prospective study of 30 patients with hematologic malignancies. Bone Marrow Transplant. 2003 Jul; 32(1): 9-13.

van Essen et al. 2008 — van Essen M, Krenning EP, Kam BL, de Herder WW, van Aken MO, and Kwekkeboom. DJ Report on short-term side effects of treatments with ^{177}Lu-octreotate in combination with capecitabine in seven patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2008 April; 35(4): 743–48

van Hagen et al. 2012 — van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, Steverberger EW van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BP, Richel DJ, Nieuwenhuijzen GA, Hospers GA, Bonenkamp JJ, Cuesta MA, Blaisse RJ, Busch OR, ten Kate FJ, Creemers GJ, Punt CJ, Plukker JT, Verheul HM, Spillenaar Bilgen EJ, van Dekken H, van der Sangen MJ, Rozema T, Biermann K, Beukema JC, Piet AH, van Rij CM, Reinders JG, Tilanus HW, van der Gaast A; CROSS group. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. N Engl J Med. 2012 May 31; 366(22): 2074-2084.

Varettoni et al. 2008 — Varettoni M, Mangiacavalli S, Zappasodi P, Pica GM, Lazzarino M, Corso A. Efficacy of Bortezomib followed by local irradiation in two patients with extramedullary plasmacytomas. Leuk Res. 2008 May; 32(5): 839-41.

Vermorken et al. 2008 — Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecki A, Rottey S, Erfan J, Zabolotnyy D, Kienzer HR, Cupissol D, Peyrade F, Benasso M, Vynnychenko I, De Raucourt D, Bokemeyer C, Schueler A, Amellal N, Hitt R. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. N Engl J Med. 2008 Sep 11; 359(11): 1116-27.

von der Maase 1984a — von der Maase H. Effect of cancer chemotherapeutic drugs on the radiation-induced skin reactions in mouse feet. Br J Radiol. 1984 Aug; 57(680): 697-707.

von der Maase 1984b — von der Maase H. Interactions of radiation and adriamycin, bleomycin, mitomycin C or cis-diamminedichloroplatinum II in intestinal crypt cells. Br J Cancer. 1984 Jun; 49(6): 779-86.

von der Maase 1986 — von der Maase H. Experimental studies on interactions of radiation and cancer chemotherapeutic drugs in normal tissues and a solid tumour. Radiother Oncol. 1986 Sep; 7(1): 47-68.

von der Maase et al. 1986 — von der Maase H, Overgaard J, Vaeth M. Effect of cancer chemotherapeutic drugs on radiation-induced lung damage in mice. Radiother Oncol. 1986 Mar; 5(3): 245-57.

Vredenburgh et al. 2007 — Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE 2nd, Marcello J, Reardon DA, Quinn JA, Rich JN, Sathornsumetee S, Gururangan S, Sampson J, Wagner M, Bailey L, Bigner DD, Friedman AH, Friedman HS. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. J Clin Oncol. 2007 Oct 20; 25(30): 4722-29.

Wafelman et al. 1994 — Wafelman AR, Hoefnagel CA, Maes RA, Beijen JH. Radioiodinated metaiodobenzylguanidine: a review of its biodistribution and pharmacokinetics, drug interactions, cytotoxicity and dosimetry. Eur J Nucl Med. 1994 Jun; 21(6): 545-59.

Walker et al. 1980 — Walker MD, Green SB, Byar DP, Alexander E Jr, Batzdorf U, Brooks WH, Hunt WE, MacCarty CS, Mahaley MS Jr, Mealey J Jr, Owens G, Ransohoff J 2nd, Robertson JT, Shapiro WR, Smith KR Jr, Wilson CB, Strike TA. Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery. N Engl J Med. 1980 Dec 4; 303(23): 1323-29.

Weigel et al. 2010 — Weigel MT, Dahmke L, Schem C, Bauerschlag DO, Weber K, Niehoff P, Bauer M, Strauss A, Jonat W, Maass N, Mundhenke C. In vitro effects of imatinib mesylate on radiosensitivity and chemosensitivity of breast cancer cells. BMC Cancer. 2010 Aug 9; 10: 412.

Weiss et al. 2010 — Weiss C, Arnold D, Dellas K, Liersch T, Hipp M, Fietkau R, Sauer R, Hinke A, Rödel C. Preoperative radiotherapy of advanced rectal cancer with capecitabine and oxaliplatin with or without cetuximab: A pooled analysis of three prospective phase I-II trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010 Oct 1; 78(2): 472-78.

Welsh et al. 2013 — Welsh JW, Komaki R, Amini A, Munsell MF, Unger W, Allen PK, Chang JY, Wefel JS, McGovern SL, Garland LL, Chen SS, Holt J, Liao Z, Brown P, Sulman E, Heymach JV, Kim ES, Stea B. 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 mar 1, 31(7): 895-902.

Wen et al. 2006 — Wen PY, Yung WK, Lamborn KR, Dahia PL, Wang Y, Peng B, Abrey LE, Raizer J, Cloughesy TF, Fink K, Gilbert M, Chang S, Junck L, Schiff D, Lieberman F, Fine HA, Mehta M, Robins HI, DeAngelis LM, Groves MD, Puduvalli VK, Levin V, Conrad C, Maher EA, Aldape K, Hayes M, Letvak L, Egorin MJ, Capdeville R, Kaplan R, Murgo AJ, Stiles C, Prados MD. Phase I/II study of imatinib mesylate for recurrent malignant gliomas: North American Brain Tumor Consortium Study 99-08. Clin Cancer Res. 2006 Aug 15; 12(16): 4899-907.

Weppler et al. 2007 — Weppler SA, Krause M, Zyromska A, Lambin P, Baumann M, Wouters BG. Response of U87 glioma xenografts treated with concurrent rapamycin and fractionated radiotherapy: Possible role for thrombosis. Radiother Oncol. 2007 Jan; 82(1): 96-104.

Willett et al. 2009 — Willett CG, Duda DG, di Tomaso E, Boucher Y, Ancukiewicz M, Sahani DV, Lahdenranta J, Chung DC, Fischman AJ, Lauwers GY, Shellito P, Czito BG, Wong TZ, Paulson E, Poleski M, Vujaskovic Z, Bentley R, Chen HX, Clark JW, Jain RK. Efficacy, safety, and biomarkers of neoadjuvant bevacizumab, radiation therapy, and fluorouracil in rectal cancer: a multidisciplinary phase II study. J Clin Oncol. 2009 Jun 20; 27(18): 3020-26.

Wirth 2007 — Wirth A. The rationale and role of radiation therapy in the treatment of patients with diffuse large B-cell lymphoma in the Rituximab era. Leuk Lymphoma. 2007 Nov; 48(11): 2121-36.

Wirth et al. 2010 — Wirth LJ, Allen AM, Posner MR, Haddad RI, Li Y, Clark JR, Busse PM, Chan AW, Goguen LA, Norris CM, Annino DJ, Tishler RB. Phase I dose-finding study of paclitaxel with panitumumab, carboplatin and intensity-modulated radiotherapy in patients with locally advanced squamous cell cancer of the head and neck. Ann Oncol. 2010 Feb; 21(2): 342-47.

Wong et al. 2006 — Wong L, See HT, Khoo-Tan HS, Low JS, Ng WT, Low JJ. Combined adjuvant cisplatin and ifosfamide chemotherapy and radiotherapy for malignant mixed müllerian tumors of the uterus. Int J Gynecol Cancer. 2006 May-Jun; 16(3): 1364-69.

Wong et al. 2008 — Wong ET, Huberman M, Lu XQ, Mahadevan A. Bevacizumab reverses cerebral radiation necrosis. J Clin Oncol. 2008 Dec 1; 26(34): 5649-50.

Wong und Malthaner 2006 — Wong R, Malthaner R. Combined chemotherapy and radiotherapy (without surgery) compared with radiotherapy alone in localized carcinoma of the esophagus. Cochrane Database Syst Rev. 2006 Jan 25; (1).

Yahalom 2010 — Yahalom J. Radiation therapy after R-CHOP for diffuse large B-cell lymphoma: the gain remains. J Clin Oncol. 2010 Sep 20; 28(27): 4105-07.

Yaman et al. 2010 — Yaman E, Buyukberber S, Benekli M, Oner Y, Coskun U, Akmansu M, Ozturk B, Kaya AO, Uncu D, Yildiz R. Radiation induced early necrosis in patients with malignant gliomas receiving temozolomide. Clin Neurol Neurosurg. 2010 Oct; 112(8): 662-67.

Yan et al. 2010 — Yan DF, Yan SX, Yang JS, Wang YX, Sun XL, Liao XB, Liu JQ. Hemorrhage of brain metastasis from non-small cell lung cancer post gefitinib therapy: two case reports and review of the literature. BMC Cancer. 2010 Feb 21; 10: 49.

Yerushalmi et al. 2007 — Yerushalmi R, Nordenberg J, Beery E, Uziel O, Lahav M, Luria D, Fenig E. Combined antiproliferative activity of imatinib mesylate (STI-571) with radiation or cisplatin in vitro. Exp Oncol. 2007 Jun; 29(2): 126-31.

Yi-Shin Kuo et al. 2006 — Yi-Shin Kuo D, Timmins P, Blank SV, Fields AL, Goldberg GL, Murgo A, Christos P, Wadler S, Runowicz CD. Phase II trial of thalidomide for advanced and recurrent gynecologic sarcoma: a brief communication from the New York Phase II consortium. Gynecol Oncol. 2006 Jan; 100(1): 160-65.

Yu et al. 2004 — Yu TK, Whitman GJ, Thames HD, Thames HD, Buzdar AU, Strom EA, Perkins GH, Schechter NR, McNeese MD, Kau SW, Thomas ES, Hortobagyi GN, Buchholz TA. Clinically relevant pneumonitis after sequential paclitaxel-based chemotherapy and radiotherapy in breast cancer patients. J Natl Cancer Inst. 2004; 96:1676-1681.

Abkürzungsverzeichnis

5-FU	5-Fluorouracil
AC-Therapie	Anthrazyklin/Cyclophosphamid-Therapie
ALL	Akute lymphatische Leukämie
AML	Akute myeloische Leukämie
ASCO	American Society of Clinical Oncology
BCNU	Bis-Chlorethyl-Nitroso-Urea
BER	Base Excision Repair
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMT	Bone Marrow Transplant = Autologe Knochenmarkstransplantation
CAF-Schema	Polychemotherapie mit den 3 Zytostatika Cyclophosphamid, Adriamycin und 5-Fluorouracil
CCNU	Chlorethyl-Cyclohexyl-Nitroso-Urea
CHMP	Wissenschaftlicher Ausschuss für Humanarzneimittel der EMA
CHOP-Chemotherapie	Chemotherapie mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon
CLL	Chronisch lymphatische Leukämie
CMF-Schema	Polychemotherapie mit den 3 Zytostatika Cyclophosphamid, Methotrexat und 5-Fluorouracil
CML	Chronisch myeloische Leukämie
DFSP	Dermatofibrosarcoma protuberans
EANM	Europäische Nuklearmedizinische Vereinigung
EBC	Early Breast Cancer = Brustkrebs im Frühstadium
EGFR	Epidermal Growth Factor = Epidermaler Wachstumsfaktor
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EGFR-TK	Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase
EMA	European Medicine Agency
EPAR	European Public Assessment Report

GB	Ganzkörperbestrahlung
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor
GIST	Gastrointestinaler Stromatumor
HES	Hypereosinophiles Syndrom
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HR	Homologe Rekombination
HSZT	Hämotopoetische Stammzelltransplantation
K-GF	Keratinozyten-Wachstumsfaktor
MBC	Metastasierter Brustkrebs
MCC	Metastasiertes Magenkarzinom
Mesna	2-Mercaptoethansulfonat-Natrium
mRCC	Metastasiertes Nierenzellkarzinom
NET	Neuroendokriner Tumor
NSCLC	Non-Small-Cell Lung Carcinoma = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
PARP	Poly(ADP-ribose)-Polymerase
PBSC	Periphere Blutstammzellen
PDGF	Platelet Derived Growth Factor
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
pNeT	Pankreatischer neuroendokriner Tumor
RCC	Renal Cell Carcinoma
Recall-Phänomen	Zeitlich differentes Auftreten einer Reaktion bei Applikation einer zweiten Modalität
RMP	Risikomanagement-Plan
RT	Radiotherapie
SCLC	Small-Cell Lung Carcinoma = Kleinzelliges Lungenkarzinom
SEGA	Subependymales Riesenzellastrozytom
SIRT	Selektive intraarterielle Radionuklidtherapie

TSC	Tuberöse Sklerose
TSH	Thyroidea-stimulierendes Hormon
TUR	Transurethrale Resektion der Prostata
UAW	Unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor

Anhang A Tabellen – Interaktionspotenzial von medikamentöser Tumortherapie mit Radiatio

Tab. A1: Geringes Interaktionspotenzial

Substanzklasse	Substanz	Anmerkungen
Angiogenesehemmer	Thalidomid	In zugelassenen Indikationen kein Hinweis auf Interaktion.
Zytostatikum	Cisplatin	In einer Vielzahl von Studien sehr gut in simultaner und sequenzieller Applikation an allen Körperregionen untersucht. In den in den Studien evaluierten Dosierungen nur geringe Erhöhung der Toxizität der Strahlentherapie. Erhöhtes Interaktionspotenzial bei Bestrahlungen im Bereich der Nieren und der Innenohren auch in sequenzieller Applikation.
Zytostatikum	Carboplatin	In einer Vielzahl von Studien sehr gut in simultaner und sequenzieller Applikation an allen Körperregionen untersucht. In den in den Studien evaluierten Dosierungen nur geringe Erhöhung der Toxizität der Strahlentherapie.
Zytostatikum	Oxaliplatin	In einer Reihe von Studien beim Rektumkarzinom in simultaner und sequenzieller Applikation gut untersucht. In den in den Studien evaluierten Dosierungen nur moderate Erhöhung der Toxizität der Strahlentherapie.
Zytostatikum	Lomustin (CCNU) Carmustin (BCNU)	Bei Hirntumoren gut im simultanen Einsatz untersucht ohne Hinweis auf eine deutlich erhöhte Toxizität der Strahlentherapie. Im sequenziellen Einsatz ergeben sich beim Morbus Hodgkin keine Hinweise auf relevante Interaktionen.
Zytostatikum	Procarbazin Dacarbazin	Im sequenziellen Einsatz gut beim Morbus Hodgkin ohne Hinweis auf Interaktionen untersucht. Im simultanen Einsatz zeigte sich bei der Bestrahlung von Hirntumoren keine erhöhte Toxizität.
Zytostatikum	Busulfan Melphalan	In Kombination mit palliativer Bestrahlung von Knochenherden in simultaner und sequenzieller Applikation bei hämatologischen Erkrankungen wurde mit 20 Gy bis 40 Gy in konventioneller Fraktionierung keine erhöhte Toxizität beobachtet. **Cave**: Erhöhte Pneumonitisrate bei Hochdosischemotherapie auch im sequenziellen Einsatz bei Bestrahlungen im Lungenbereich. Einzelfallberichte über Querschnittslähmungen bei Hochdosischemotherapie im Falle nachfolgender oder vorangegangener palliativer Bestrahlungen von befallenen Wirbelkörpern.
Zytostatikum	Bendamustin	Im sequenziellen Einsatz bei Non-Hodgkin-Lymphomen untersucht ohne Hinweis auf Interaktion.
Zytostatikum	Chlorambucil	In sequenzieller Applikation beim Morbus Hodgkin und bei Non-Hodgkin-Lymphomen gut untersucht und ohne Hinweis auf wesentliche Interaktion.

Substanzklasse	Substanz	Anmerkungen
Zytostatikum	Cyclophosphamid Ifosfamid Trofosfamid	In sequenzieller und simultaner Applikation beim Mammakarzinom bzw. bei Weichteilsarkomen gut untersucht und ohne Hinweise auf wesentliche Interaktion. Nach präklinischen Daten könnte ein erhöhtes Pneumonitisrisiko bei großvolumiger Lungenbestrahlung vorliegen. Cave bei simultaner Bestrahlung der ableitenden Harnwege bei bekannter Toxizität von Ifosfamid und Cyclophosphamid in diesem Bereich.
Zytostatikum	Tiotepa	Die wenigen klinischen Daten zum sequenziellen Einsatz zeigten keinen Hinweis auf eine starke Interaktion. Zur Konditionierung vor Knochenmarkstransplantation in kleinen Serien untersucht. Toxizität in dieser Indikation ähnlich wie bei Melphalan und Busulfan.
Zytostatikum	Temozolomid	In simultaner und sequenzieller Applikation bei Hirntumoren gut untersucht ohne Hinweis auf Interaktion. Keine validen klinischen Daten für andere Tumorlokalisationen.
Zytostatikum	Mitomycin C	In einer Vielzahl von Studien gut in simultaner Applikation an allen Körperregionen untersucht. In den in den Studien evaluierten Dosierungen nur geringe Erhöhung der Toxizität der Strahlentherapie. Präklinische Daten und einige klinische Beobachtungen weisen auf ein potentiell erhöhtes Pneumonitis- und Lungenfibroserisiko bei großvolumiger höherdosierter Lungenbestrahlung hin.

Tab. A2: Mäßiges Interaktionspotenzial

Substanzklasse	Substanz	Anmerkungen
Taxane	Paclitaxel	Etabliert in der neoadjuvanten Radiochemotherapie bei Ösophagus-Karzinom. Prinzipiell auch außerhalb dieser Indikation simultaner Einsatz vertretbar. Aber: Bei simultaner Bestrahlung im Lungenbereich erhöhte Pneumonitis- und Fibroseraten. Recall-Pneumonitis bei Applikation von Taxanen nach Abschluss der Strahlentherapie. Verstärkte Rate an Grad III akuten Dermatitiden bei simultaner Therapie. Bei Radiochemotherapie im Kopf-Hals-Bereich wurde eine hohe Rate an schweren Infektionen und hämatologischer Toxizität berichtet.
	Docetaxel	
	Cabizitaxel	

Tab. A3: Hohes Interaktionspotenzial

Substanzklasse	**Substanz**	**Anmerkungen**
PARP-Inhibitor	Olaparib	Nach präklinischen Untersuchungen deutliche Interaktion mit Strahlentherapie zu erwarten. Noch keine klinischen Daten publiziert.
PARP-Inhibitor	BSI-201	Wirkungsmechanismus lässt eine deutliche Interaktion mit Strahlentherapie erwarten. Noch keine präklinischen oder klinischen Daten zur Interaktion publiziert.
Tyrosinkinase-Inhibitor	Erlotinib	Bisher nur Fallberichte und kleine Fallserien bzw. frühe klinische Studien. Interaktionen (bis hin zu letalen Toxizitäten) scheinen insbesondere gastrointestinal sowie möglicherweise an Gefäßen (Blutungen) aufzutreten, die Häufigkeit ist unklar.
Tyrosinkinase-Inhibitor	Gefitinib	
Tyrosinkinase-Inhibitor	Lapatinib	
Tyrosinkinase-Inhibitor	Sunitinib	Kleine Studien und Fallberichte. Schleimhauttoxizität bis hin zu Perforationen und Fistelbildungen insbesondere bei Bestrahlung im gastrointestinalen Bereich, evtl. auch mediastinal; dosislimitierende Thrombo- und Lymphozytopenien bei simultaner Radiotherapie (40 Gy) und Sunitinib bei Mitbestrahlung von Anteilen der Leber in prospektiver Phase I Studie. Hirnblutungen unter Sunitinib/ Sorafenib – ob diese durch Radiatio verstärkt werden können, ist unklar.
Tyrosinkinase-Inhibitor	Sorafenib	
mTOR Inhibitoren	Temsirolimus	Bisher sehr wenig Daten, diese zeigen aber deutliche Knochenmarktoxizität bei Kombination mit Radiatio, auch bei sequenzieller Applikation. Für Patienten mit Vorbestrahlung im Becken konnte in einer Phase I Studie wegen Hämatotoxizität kein sinnvolles Dosierungsschema für Temsirolimus etabliert werden. Präklinische Daten weisen auf Risiken für Thrombosen hin, zusätzlich muss ähnlich wie bei Angiogenesehemmern mit Wundheilungsstörungen und Blutungsrisiko gerechnet werden.
mTOR Inhibitoren	Evirolimus	
Anthrazykline	z. B. Epirubicin Doxorubicin Mitoxantron	Verstärkte kardiale Toxizität bei mediastinaler Strahlentherapie, auch bei sequenzieller Applikation. Bei gastrointestinaler Bestrahlung verstärkte Lebertoxizität (auch als Recall-Phänomen beschrieben, bis hin zu letalem Ausgang), verstärkte Hämatotoxizität.
Antimetabolit	Methotrexat	Verstärkung der neurotoxischen Wirkung der Strahlentherapie.

Substanzklasse	Substanz	Anmerkungen
Antimetabolit	Gemcitabin	Simultane Radiochemotherapie ist in einer Reihe von kurativen Protokollen bei z. B. gastrointestinalen Plattenepithel- oder Adenokarzinomen durch randomisierte Studien etabliert und wird für solche Indikationen in der klinischen Routine entsprechend geltender Leitlinien durchgeführt. Bei nicht kurativen Indikationen bzw. nicht etablierten Schemata sollte jedoch das hohe Interaktionspotenzial bei der Therapieentscheidung berücksichtigt werden: Verstärkung der Schleimhauttoxizität und der Knochenmarktoxizität der Strahlentherapie, die je nach bestrahltem Volumen bis hin zu lebensbedrohlichen Toxizitäten gehen kann. Die Fachinformation zu Gemcitabine rät, aufgrund der strahlensensibilisierenden Wirkung die Behandlung mit Gemcitabin erst zu beginnen, nachdem die akuten Wirkungen der Strahlentherapie abgeklungen sind, bzw. ein Intervall von mindestens einer Woche nach der Bestrahlung einzuhalten.
Antimetabolit	5-Fluorouracil, Xeloda	
Antikörper VEGF-Trap	Bevacizumab	Im Thoraxbereich in Kombination mit Bestrahlung ausgesprochen schwere Nebenwirkungen (Fisteln und Blutungen) beschrieben, im Abdominalbereich - insbesondere in zeitlichem Zusammenhang mit chirurgischen Eingriffen - ausgeprägte Wundheilungsstörungen beschrieben, bei Kombination im Bereich des ZNS weniger problematisch, insgesamt sehr kritischer Einsatz.
Antikörper EGF-R	Cetuximab	Bei zeitgleicher Verwendung mit einer Bestrahlung im Kopf-Halsbereich zum Teil deutlich verstärkte Hautreaktionen beschrieben (Nekrose), bei zeitgleichem Einsatz im Thoraxbereich keine derartigen Probleme beschrieben. Zulassung für eine Kombination im Kopf-Halsbereich; jedoch gute Überwachung der Patienten hinsichtlich der kutanen Nebenwirkungen erforderlich.

Tab. A4: Unbekanntes Interaktionspotenzial

Substanzklasse	**Substanz**	**Anmerkungen**
Angiogenesehemmer	Lenalidomid	Trotz des wahrscheinlich häufigen Einsatzes palliativer Bestrahlungen von Knochenherden beim Multiplen Myelom unter laufender Therapie mit Lenalidomid wurden bisher keine Berichte über verstärkte Nebenwirkungen in Kombination mit Radiotherapie publiziert.
Tyrosinkinaseinhibitor	Imatinib	Präklinische Daten und die sehr wenigen klinischen Erfahrungen weisen bisher nicht auf ein hohes Interaktionspotenzial mit Strahlentherapie hin.
Zytostatikum	Treosulfan	Keine validen klinischen Daten zur Interaktion mit Strahlentherapie vorhanden. Präklinische Daten zeigen in Kombination mit Ganzkörperbestrahlung eine erhöhte gastrointestinale Toxizität.

Anhang B Strukturelle Empfehlungen

*Gründung eines **KON**sortialverbundes aus **S**trahlenkliniken zur standardisierten, prospektiven **E**rfassung **U**nerwünschter **K**ombinationswirkungen (KONSEUK Verbund)*

Es wird nochmals auf die besonderen Probleme, aber auch das hohe Gefährdungspotenzial bei Interaktionen von ionisierender Strahlung und medikamentöser Tumortherapie hingewiesen:

- Sequenzielle Verwendung durch unterschiedliche Behandler
- Comorbiditäten einzelner Patienten verstärken oder verschleiern Interaktionen
- Dies kann zu „Overreporting“ (Einzelfallbeobachtung), aber auch
- zu „Underreporting“ aufgrund mangelnder Erfahrung des mit der Komplikation konfrontierten Arztes und geringer Fallserie führen
- Nicht intendierte Kombination aufgrund im Verlauf notwendiger Therapieänderungen.

In diesem Zusammenhang ist das Recall-Phänomen (zeitlich differentes Auftreten einer Reaktion bei Applikation einer zweiten Modalität) besonders kritisch.

Diese Punkte wurden und werden wohl nicht in prospektiven Studien untersucht (siehe auch aktuelle Diskussion bei Booth und Tannock 2013). Die Bedeutung nimmt bei Intensivierung vieler Tumortherapien, zunehmender Multimodalität und Diversifizierung speziell der medikamentösen Therapie (auch Immuntherapeutika mit verzögerter und längerer Wirkzeit) wahrscheinlich zu. Um das wirkliche Ausmaß des Problems abschätzen zu können, ist eine prospektive Erfassung (Kohortendesign) zu fordern.

Dazu wird die Bildung eines Konsortialverbundes aus Strahlenkliniken mit hohem Patientenaufkommen empfohlen, die prospektiv den Behandlungsverlauf aller ihrer bestrahlten Tumorpatienten über 2 Jahre in einem Fenster 3 Monate vor und 6 Monate nach Durchführung einer Strahlentherapie erfassen und gleichzeitig Wirkungen und Nebenwirkungen standardisiert (z. B. CTC-Kriterien) dokumentieren. Bei heutigem Stand und konservativer Abschätzung werden etwa 2/3 der Patienten in diesem Zeitfenster eine zusätzliche medikamentöse Tumortherapie erhalten.

Bei Rekrutierung von 8 bis 10 Kliniken in ein Kompetenz- und Dokumentationsnetzwerk sollte innerhalb von 2 Jahren die Erfassung von 20.000 Patienten möglich sein. Eine hohe Zahl ist erforderlich, um bei der zwangsläufigen Heterogenität (Indikation, Zielsetzung, Tumorentität, Bestrahlungsvolumen und Intensität, Art der Zusatztherapie) zu belastbaren Aussagen zu kommen. Dazu wären die Einrichtung einer zentralen Datenbank auf der Basis eines angepassten und erweiterten ADT-Datensatzes zu empfehlen und entsprechende Auswertemethodik (big data mining) zur Verfügung zu stellen.

Hierzu sollte ein F&E-Projekt ausgeschrieben und eine Projektförderung vorgesehen werden.

Zusätzlich zu der Beantwortung der Projektfrage, in welchem Ausmaß bisher nicht erfasste Wechselwirkungen im Behandlungsalltag auftreten, entsteht in jedem Fall ein einzigartiger Datensatz zur Behandlungsrealität moderner Radioonkologie. Dies unterstützt Nutzen/Risiken-Abschätzungen. Zudem wird dringend nötige Vorarbeit in Bezug auf die Integration von Strahlentherapiedaten möglichst aus den existierenden elektronischen Patientenakten unter Aspekten der StrlSchV in die Klinische Krebsregistrierung und auf den Aufbau von Langzeitregistern geleistet.