

Aus der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Ganzkörperbestrahlung im Rahmen der Konditionierung vor
Stammzelltransplantation bei Kindern mit Leukämien
- Nebenwirkungen und Langzeitergebnisse -

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Sebastian Exner

aus Düsseldorf

Datum der Promotion: 02.03.2018

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	4
1. Abstrakt	7
2. Einführung	9
2.1 Die Hämatopoese	9
2.2 Nomenklatur und Klassifikation	10
2.3 Epidemiologie	10
2.4 Ätiologie und Pathogenese	11
2.5 Häufige hämatologische Neoplasien	11
2.5.1 Akute Lymphatische Leukämie	12
2.5.2 Akute Myeloische Leukämie	12
2.5.3 Chronische Myeloische Leukämie	12
2.5.4 Non Hodgkin Lymphom	13
2.6 Diagnostik	13
2.7. Antineoplastische Chemotherapie	14
2.7.1 Wirkung von Zytostatika	14
2.7.2 Prinzipieller Ablauf der medikamentösen Therapie	15
2.7.3 Nebenwirkungen der Chemotherapeutika	16
2.8 Strahlentherapie	17
2.8.1 Arten von Strahlung	17
2.8.2 Dosisbegriffe und Strahlenenergie	17
2.8.3 Strahlenbiologische Grundlagen	17
2.8.4 Zelluläre Folgen	18
2.8.5 Ganzkörperbestrahlung	19
2.8.6 Dosierung	19
2.8.7 Techniken und Fraktionierungen	19
2.8.8 Nebenwirkungen der Ganzkörperbestrahlung	20
2.8.9 ZNS-Bestrahlung	22
2.8.10 Lokale Bestrahlung	23
2.9 Prognose und Nachsorge	23
3 Material und Methoden	23
3.1 Patientenkollektiv	23
3.2 Dokumentation/Datenerhebung	24
3.3 Berechnete Variablen und statistische Analysemethoden	30
4 Ergebnisse	32
4.1 Deskriptive Statistiken	32
4.1.1 Alter	32
4.1.2 Geschlechtsverteilung	32
4.1.3 Diagnosen	33
4.1.4 Nachbeobachtungszeitraum	34
4.1.5 Bestrahlungsenergie	34
4.1.6 Zusätzliche therapeutische Strahlenexposition	35
4.1.7 Chemotherapeutische Konditionierung	36

4.1.8	Transplantationsart	37
4.1.9	Absolute Häufigkeit von Spätfolgen	37
4.1.10	Rezidiv	39
4.1.11	Nebenwirkungen/Spätfolgen	39
4.1.11.1	Lungenfunktionsstörung	39
4.1.11.2	Nierenfunktionsstörungen	39
4.1.11.3	Okuläre Komplikationen	40
4.1.11.4	Knochen- und Gelenkschäden	41
4.1.11.5	Schilddrüsenfunktionsstörungen	42
4.1.11.6	Leberfunktionsstörungen	42
4.1.11.7	Hyperlipidämie	43
4.1.11.8	Herzfunktionsstörungen	44
4.1.11.9	Arterielle Hypertonie	44
4.1.11.10	Sekundäre Malignome	44
4.2	Überlebensanalysen	45
4.2.1	Gesamtüberleben	45
4.2.2	Gesamtüberleben nach Geschlecht	46
4.2.3	Überleben nach Diagnose	47
4.2.4	Überleben nach Vorbestrahlung	48
4.2.5	Überleben nach TBI im Rahmen der Rezidivkrankung	49
4.2.6	Gesamtüberleben nach Bestrahlungsart	50
4.2.7	Gesamtüberleben nach Nebenwirkungen	51
5.	Diskussion	54
6.	Literaturverzeichnis	68
7.	Eidesstaatliche Versicherung	77
8.	Lebenslauf	80
9.	Publikationsliste	81
10.	Danksagung	81

Abkürzungsverzeichnis

CML	Chronisch Myeloische Leukämie
CLL	Chronisch Lymphatische Leukämie
AML	Akut Myeloische Leukämie
REAL	Revised European American Lymphoma
FAB	French-American-British
WHO	World-Health-Organisation
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
EBV	Epstein-Barr-Virus
KeV	Kilo-Elektronen Volt
MeV	Mega-Elektronen Volt
M-Phase	Mitose-Phase
IP	Interstitielle Pneumonie
GHB	Ganzhirnbestrahlung
IMRT	Intensitätsmodulierte Radiotherapie
DVH	Dosis Volumen Histogramm
ALL	Akut Lymphatische Leukämie
HTLV1	Humanes T-Lymphotropes Virus
ZNS	Zentrales Nervensystem
BCR	Breakpoint cluster region
ABL	Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog 1
HLA	Human Leukocyte Antigen
KM	Kontrastmittel
MRT	Magnetresonanztomographie

PET	Positronen-Emissions-Tomographie
DNA	Desoxyribonukleinsäure
RNA	Ribonukleinsäure
GvHD	Graft-versus-Host-Disease
GvL	Graft-versus-Leukemia
M-Phase	Mitose-Phase
VOD	Veno occlusive disease
KMT	Knochenmarktransplantation
PBSZT	Periphere Blutstammzelltransplantation
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
fT3	Freies Trijodthyronin
fT4	Freies Thyroxin
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
U	Unit
LDL	Low Density Lipoprotein
HDL	High Density Lipoprotein
VK	Vital Kapazität
FEV1	Forcierte Einsekundenkapazität
KI	Konfidenzintervall
SCT	Stem Cell Transplantation
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
SIOP	International Society of Paediatric Oncology
BU	Busulfan

MAC	Methotrexate/Leucovorin
NRM	Non related mortality
RFS	Recurrence free survival
CR	Complete Remission
CY	Cyclophosphamid
OS	Overall-Survival
HT	Helical Tomotherapie
TMI	Total Marrow Irradiation
TMLI	Total Marrow and Lymphoid Irradiation

1. Abstrakt

Einleitung: Die hier durchgeführte retrospektive Analyse bzgl. der Langzeitergebnisse und -nebenwirkungen von 109 Patienten unter dem 19. Lebensjahr, die Ganzkörperbestrahlungen im Rahmen von hämatologischen und lymphatischen Neoplasien, diente zur Evaluierung unserer Therapieergebnisse im Vergleich mit veröffentlichten Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen.

Es erfolgte eine retrospektive Auswertung des elektronischen Patientenarchivierungsprogramms sowie eine Aktenrecherche. Bzgl. der Überlebensdaten wurden die betreuenden Ärzte bzw. die Patienten selbst kontaktiert.

Methodik: Es wurden Daten über Alter, Geschlechterverteilung, Diagnosen, Nachbeobachtungszeitraum, Bestrahlungsenergie, zusätzliche therapeutische Strahlenexposition, chemotherapeutische Konditionierung, Transplantationsart, absolute Häufigkeit von Spätfolgen, Rezidive, Lungenfunktionsstörungen, Nierenfunktionsstörungen, okuläre Komplikationen, Knochen-/Gelenkschäden, Schilddrüsenfunktionsstörungen, Leberfunktionsstörungen, Hyperlipidämie, Herzfunktionsstörungen, arterielle Hypertonie und sekundäre Malignome gesammelt. Statistische Analysen wurden unter Verwendung von IBM SPSS Version 22.0 durchgeführt (Chi-Quadrat-Statistik, Cox Regressions-Analysen, Überlebensanalyse (Gesamtüberleben, Rezidivfreies-Überleben und Progressionsfreies Überleben, Überleben in Bezug auf das Vorhandensein oder nicht Vorhandensein von Toxizitäten).

Bei bis zu 42,3% der Patienten entwickelten sich im Langzeitverlauf chronische Erkrankungen in unterschiedlichen Organsystemen.

Ergebnisse: Das 5 Jahres Gesamtüberleben für alle Patienten betrug 75,5% das mediane Überleben wurde nicht erreicht. In den Subgruppen zeigte sich in Abhängigkeit von den Bestrahlungsgeräten ein signifikanter Überlebensvorteil für Photonen-Strahlen gegenüber Cobalt-60 Strahlen nach 5 Jahren von 84,6% und 70,1%, einem medianen Überleben von 12,6 Jahren (95%-KI: 10,6 – 14,6 Jahre, Linearbeschleuniger) und 10,6 Jahren (95%-KI: 9,4 – 11,7 Jahre, Cobalt-60) entsprechend.

Es konnte gezeigt werden, dass unsere Therapie im Vergleich zu historischen Kollektiven keine erhöhten Raten an Spätfolgen verursachte. Einzelne Nebenwirkungen wie z.B. Kleinwuchs (12%), Schilddrüsendysfunktion (6, 4%), Katarakt (2,7%) oder Hypertonie (1%) traten seltener auf als in vergleichbaren Kollektiven.

Schlussfolgerung: Angesichts der guten therapeutischen Ergebnisse und der geringen Gesamtmorbidität der konditionierenden Ganzkörperbestrahlung vor allogener KMT im Vergleich zur Konditionierung durch Chemotherapie muss hinterfragt werden, ob auf die Ganzkörperbestrahlung im Rahmen der Konditionierung wirklich verzichtet werden kann. Neue Techniken wie die exklusive Bestrahlung des Knochenmarks („total marrow“) oder aller Lymphknotenstationen im Körper („total lymphatic irradiation“) könnten weitere Optionen zur Reduktion der akuten Nebenwirkungen und insbesondere auch der Spätfolgen sein.

Introduction: The present retrospective analysis evaluated the long-term results and side-effects of whole-body radiation in patients with hematologic and lymphatic neoplasias in 109 patients under the age of 19 years. The findings were compared to published results from other working groups. Data was obtained via review of electronic medical records and paper charts. Information on patients survival was obtained by direct contact of treating physicians or the patients themselves.

Method: The following data was collected: age, gender, diagnosis, follow-up duration, radiation energy, additional therapeutic radiation exposure, chemotherapeutic conditioning, type of transplantation, absolute prevalence of late side-effects, disease recurrence, lung and kidney dysfunction, ocular complications, bone and joint damage, thyroid dysfunction, liver dysfunction, hyperlipidemia, cardiac dysfunction, arterial hypertension, and secondary malignancies. Statistical analysis was performed with IBM's SPSS version 22.0 and included Chi-Square statistics, Cox regression analysis and survival analysis (overall surgical, recurrence-free survival, progression-free survival, toxicity-free survival).

Results: Up to 42.3% of patients developed chronic illnesses of various organ systems in the long-term follow-up. The 5-year survival for all patients was 75.5%, the median survival was not reached. In the subgroup analysis there was an association between improved survival and photon-beam use as compared to cobalt-60 beam use at 5 years follow-up 84,6% and 70,1%. Median survival was 12.6 years (95% CI 10.6-14.6 years) for the photon beam accelerator and 1.6 years (95% CI 9.4-11.7 years) with Cobalt-60.

Conclusion: We could show that our therapy did not cause an increase the rate of late complications when compared to historic cohorts. Selected side-effects such as growth retardation (12%), thyroid dysfunction (6.4%), cataract (2.7%) or hypertension (1%) occurred less frequently than in comparable cohorts. Given the good therapeutic results and low total morbidity of

conditioned whole body radiation, one needs to question if whole body radiation in the setting of conditioning before allogenic bone marrow transplantation can be abandoned. New techniques such as the exclusive irradiation of the bone marrow ("total marrow") or the lymph node stations in the body ("total lymphatic irradiation") could be additional options to reduce acute and especially long-term side effects.

2. Einführung

Bei akuten hämatologischen und lymphatischen Neoplasien stellt die Ganzkörperbestrahlung im Rahmen der Konditionierung vor allogener Stammzelltransplantation bei Kindern und Jugendlichen unter dem 19. Lebensjahr eine etablierte und verträgliche Therapiemodalität dar. Im folgenden Kapitel werden die Grundlagen der Hämatopoese, die verschiedenen hämatologischen Erkrankungen und die potenziellen Langzeitfolgen nach Strahlentherapie erläutert.

Fragestellung: Ziel der Arbeit ist die Evaluation des Überlebens und von Nebenwirkungen und Spätfolgen bei pädiatrischen und adoleszenten Patienten mit hämatologischen oder lymphatischen Systemerkrankungen, die eine fraktionierte Ganzkörperbestrahlung mit 12 Gy an der Charité Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Campus Virchow Klinikum und Charité Campus Mitte erhalten haben. Des Weiteren sollen anhand der Überlebensdaten univariate und multivariate potentielle Prognosefaktoren wie Leukämietyp, Alter, Geschlecht und Strahlentechnik identifiziert und verifiziert werden.

2.1 Die Hämatopoese

Die Hämatopoese des Kindes findet ab der 2. Lebenswoche im roten Knochenmark aller Knochen statt. Im Laufe der Entwicklung verlagert sich die Hämatopoese zum Stammskelett (Schädel-/Wirbelkörper-/Rippen-/Beckenknochen) und zu den proximalen Anteilen der langen Röhrenknochen.

Man unterscheidet Lympho- und Myelopoese. Lymphozyten entwickeln sich aus lymphopoetischen Vorläuferzellen im Knochenmark. Die Differenzierung findet anschließend in Lymphknoten, Milz, submukösen lymphatischen Geweben und bei Kindern auch im Thymus statt. Die Myelopoese beschränkt sich auf Knochenmark, Leber und Milz und beschreibt die

Entwicklung der myelo-poetischen Vorläuferzelle zu Erythrozyten, Makrophagen, Granulozyten und Thrombozyten [1, 2].

2.2 Nomenklatur und Klassifikation

Als „Leukämie“ bezeichnet man systemische maligne Erkrankungen, die das Blut und Knochenmark betreffen. Hiervon zu unterscheiden ist das „Lymphom“ als Tumorerkrankung des lymphatischen Systems. Die erste einheitliche internationale Klassifikation war die FAB (French-American-British)-Klassifikation für akute Leukämien und myelodysplastische Syndrome [3]. Diese richtete sich nach der Expression von myeloischen Markern (CD 13, CD 33, CD 65) und der Morphologie der betroffenen Zellen. Die Erkrankungen des lymphatischen Systems wurden mittels der REAL Klassifikation (Revised European American Lymphoma) eingeteilt. Diese basiert auf morphologischen, klinischen, immunphänotypischen und molekulargenetischen Eigenschaften [4]. Um diese beiden Klassifikationssysteme zu vereinen und zu ergänzen, entstand die WHO Klassifikation (World Health Organisation) für alle hämatologischen Neoplasien. Diese richtet sich bei der Einteilung nach der Histologie, Zytologie, Immunzytologie, Zytogenetik, Molekulargenetik sowie nach den klinischen Symptomen des Patienten.

Die aktuelle WHO-Klassifikation (2016) bildet nach oben genannten Kriterien folgende Hauptgruppen:

- Myeloproliferative Neoplasien
- Myelodysplastische/myeloproliferative Neoplasien
- Myelodysplastische Syndrome
- Akut myeloische Leukämien
- Akut lymphatische Leukämien/B- und T-Zell-Vorläufer-Neoplasien
- Hodgkin- und Non-Hodgkin Lymphome
 - Einteilung der Non-Hodgkin Lymphome nach Differenzierung (Vorläufer- / reife Neoplasien) und Linienzugehörigkeit (B- / T- / NK-Zellen)

Die o.g. Subgruppen repräsentieren ca. 100 verschiedene Einzeldiagnosen [5].

2.3 Epidemiologie

Jährlich erkranken in Deutschland etwa jährlich 2.095 Kinder unter dem 18. Lebensjahr an Krebs. Mit 33,4% der bösartigen Neubildungen bei Kindern und Jugendlichen stellt die Leukämie die

häufigste maligne Erkrankung dieser Altersgruppe dar [6]. Die häufigste Leukämie ist die ALL mit etwa 80%, gefolgt von der AML mit circa 20%. Die chronisch myeloische (CML), juvenile myelomonozytäre Leukämie und chronisch lymphatische Leukämie (CLL) machen unter 1% aller Fälle aus. Am häufigsten treten die Leukämien im ersten bis fünften Lebensjahr auf. Jungen erkranken häufiger als Mädchen im Verhältnis 3:2 [7].

2.4 Ätiologie und Pathogenese

- Genetische Prädisposition

Störungen des Immunsystems wie z.B. Wiskott-Aldrich-Syndrom oder der Ataxia teleangiectatica führen zu einem deutlich höheren Auftreten von Leukämien [2].

- Strahlenexposition

Der potenziell leukämogene Effekt ionisierender Strahlung wurde unter anderem bei den Überlebenden nach der Atombombenexplosion in Hiroshima gezeigt. Auch nach therapeutischen Behandlungen mit ionisierender Strahlung im Kindesalter zeigen sich gehäuft Zweitmalignome [8, 9].

- Karzinogene

Unter anderem führt das Zytostatikum Cyclophosphamid oder das Giftgas N-Lost zu einem gehäuften Auftreten von Leukämien und Lymphomen. Auch Benzol und Benzolderivate haben einen karzinogenen Effekt mit einem erhöhten Auftreten von Leukämien unter anderem durch Chromosomenschäden. [10]

- Infektion, Immunsuppression /-insuffizienz

Das Retrovirus HTLV I wurde als möglicher Auslöser der T-Zell-Leukämie beschrieben [7]. Zusätzlich hat das Epstein-Barr-Virus bei Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) der B-Zellreihe eine Schrittmacherfunktion, indem es zu einer chromosomale Translokation führt (Burkitt-Lymphom Translokation t(8;14) [2].

2.5 Häufige hämatologische Neoplasien

Die Klassifikation der Leukämien erfolgt in Abhängigkeit des klinischen Verlaufes in eine akute und chronische Form. Bei der akuten Form zeigen sich innerhalb weniger Wochen Symptome wie Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Lustlosigkeit, Fieber und Infektneigung. Bei der chronischen Form machen sich ähnliche Symptome schleichend über einen längeren Zeitraum bemerkbar oder auch

uncharakteristische Symptome wie Anämie, Gerinnungsstörungen und Oberbauch/Rückenbeschwerden. Beide Leukämieformen zeigen Zellreihen mit krankhaft gesteigerter Bildung von funktionsunfähigen Vorstufen [10].

2.5.1 Akute Lymphatische Leukämie

Die ALL ist eine maligne klonale Neoplasie der B- oder T-Zell-Reihe und die häufigste Leukämieform im Kindesalter (Inzidenz 5,3:100.000/Jahr) mit einem zweiten Häufigkeitsgipfel bei über 80-jährigen (2,3/100:000/Jahr).

Laborchemisch fällt die ALL durch eine Granulozytopenie, Anämie und Thrombozytopenie auf. Gelegentlich zeigt sich schon bei Erstdiagnose ein Organbefall, wobei jedes Organ betroffen sein kann. Hauptmanifestationsorte sind Leber und Milz mit Hepato-/Splénomegalie, die Lymphknoten, das ZNS und das Mediastinum (v.a. bei T-ALL durch Thymusbefall).

Die Diagnose der ALL (per Definition bei Vorliegen von >25% Blasten im Knochenmark) und der Subgruppen wird durch die unten genannten diagnostischen Methoden gestellt [5].

2.5.2 Akute Myeloische Leukämie

Die Akute Myeloische Leukämie (AML) beschreibt die klonale Vermehrung myeloischer Vorläuferzellen. Sie hat einen Anteil von ca. 20% der akuten Leukämien der Kinder mit einem ersten Altersgipfel bei 7,9 Jahren. Das mediane Alter bei Diagnose beträgt allerdings 63 Jahre, so dass diese Hauptinzidenz der AML im späteren Lebensalter liegt.

Das klinische Bild ist entsprechend des Erscheinungsbildes der ALL relativ unspezifisch und wird durch die Verdrängung der physiologischen Hämatopoese bestimmt. Zur Diagnose einer AML müssen mindestens 20% Blasten im peripheren Blut oder Knochenmark nachweisbar sein [11].

2.5.3 Chronische Myeloische Leukämie

Die CML ist eine monoklonale Erkrankung, die von einer transformierten Stammzelle ausgeht. Die Inzidenz beträgt bei Kindern 0,5-1/1 Million Kinder/Jahr und steigt bis auf 11:100.000/Jahr bei den über 80-jährigen. Die Ätiologie ist bis auf potenzielle Risikofaktoren, siehe oben, weitgehend unklar.

Auch hier ist für die Tumorinduktion das Philadelphia Chromosom bedeutend. Durch die konsekutive Aktivierung der BCR-ABL-Tyrosinkinase kommt es zur fehlerhaften Regulierung der Zellproliferation, -differenzierung und zu einer Apoptosehemmung. So findet eine erhöhte Synthese von funktionsuntauglichen reifen neutrophilen Granulozyten sowie deren Vorläuferzellen statt, wobei die reguläre Hämatopoese erst nach Jahren beeinträchtigt wird. Klinisch zeigen sich unspezifische Allgemeinsymptome. [2].

2.5.4 Non Hodgkin Lymphom

Die Non-Hodgkin Lymphome (NHL) machen ca. 60% der malignen Lymphome aus. Die Erkrankungen treten bei Kindern fast immer mit hoher Malignität auf.

Einhundertfünfzehn Kinder erkranken pro Jahr in Deutschland bis zum vollendeten 14. Lebensjahr [6]. Der Altersgipfel liegt bei circa 7 Jahren. Jungen sind 3-mal häufiger betroffen als Mädchen. Wie bereits oben erwähnt haben Kinder mit angeborenen oder erworbenen Immundefekten ein deutlich erhöhtes Erkrankungsrisiko, insbesondere im Zusammenspiel mit Epstein-Barr-Virus (EBV), welches zu einem NHL vom B-Zelltyp (Burkitt-Lymphom) führen kann [2].

2.6 Diagnostik

Folgende Methoden werden zur Diagnostik und Klassifikation eingesetzt [7]:

- Anamnese, Klinik, Blutbild, Blutausschrieb
- Knochenmarkpunktion/-biopsie
 - Immunphänotypisierung
 - Zytogenetik/Molekulargenetik
- Liquorpunktion und -untersuchung
- Human Leukocyte Antigen-Typisierung (HLA-Typisierung)
- Computertomographie (CT) mit KM von Hals-, Thorax und Abdomen
- Magnetresonanztomographie des Schädels (cmRT)
- Sonographie des Halses und Bauchraumes
- Fluorodesoxyglucose-Positronen-Emissionstomographie (FDG-PET)

2.7 Medikamentöse Therapie

Die zytostatische Chemotherapie stellt in der Regel die Grundlage der Behandlung von Hämoblastosen dar.

Meist werden verschiedene Substanzen zur sogenannten Polychemotherapie kombiniert. Die Kombination verschiedener Medikamente mit unterschiedlichen Wirkungsmechanismen soll die zerstörende Wirkung an den Tumorzellen potenzieren und Resistenzentwicklungen entgegenwirken [10, 12].

Darüber hinaus werden auch andere Substanzen, wie z.B. Thyrosin-Kinase Inhibitoren wie Imatinib als Erstlinientherapeutika genutzt (chronischen Phase der BCRA-ABL-positiven CML)[10, 12].

2.7.1 Wirkung von Zytostatika

Zytostatika sind Pharmaka, die in den Metabolismus und/oder in die Teilungsvorgänge von Zellen eingreifen, sie dadurch zerstören bzw. ihre Proliferation hemmen. Die S(Synthese)- und M(Mitose)-Phase des Zellzyklus stellen Zellteilungsphasen mit hoher Sensibilität gegenüber Zytostatika dar [12].

Im Folgenden werden die unterschiedlichen Gruppen der Chemotherapeutika genannt und deren Wirkmechanismus [11]:

- Alkylantien (Busulfan, Treosulfan, Cyclophosphamid, u.a.)
Vernetzung von DNA-/RNA-Strängen (Hemmung der DNA-Replikation)
- Interkalantien (Daunorubicin, Amsacrin, Mitoxantron, Doxorubicin, u.a.)
Nicht-kovalente Bindung an DNA, Blockierung von Polymerasenbindung (Hemmung der Replikation und Transkription)
- Platinanaloga (Cisplatin, Oxaliplatin, Carboplatin)
Vernetzung von DNA (Hemmung der DNA-Replikation)
- Mitosehemmstoffe (Vincristin, Vindesin, Docetaxel, Paclitaxel, Vinorelbin, u.a.)
Bindung an Mikrotubuli (Hemmung der Spindelapparat-Bildung bzw. des Abbaus)
- Antimetabolite (5-Fluoruracil, Fludarabin, Methotrexat, Azathioprin, u.a.)
Einbau in DNA/RNA als "falsche" Bausteine (Hemmung der Nukleinsäuresynthese)
- Antibiotika (Bleomycin, Dactinomycin, Mitomycin)
Antibakterielle und zytostatische Wirkung (Alkylierung oder Interkalation)

-
- Topoisomerasehemmer (Etoposid, Teniposid, Irinotecan, Topotecan, u.a.)
Hemmung der Topoisomerase I/II (irreguläre DNA-Strang-Brüche, ungezielte Vernetzung von DNA-Strängen)
 - Proteinkinaseinhibitor (Imatinib, Bosutinib, Dasatinib, u.a.)
Spezifische Hemmung von Proteinkinasen, wodurch die gesteigerte Vermehrung wie sie bei Tumorzellen auftritt unterdrückt wird

2.7.2 Prinzipieller Ablauf der medikamentösen Therapie

Induktionstherapie

Erstes Ziel der Behandlung ist es, eine Tumorremission zu induzieren, das heißt eine weitestgehende Elimination der Leukämiezellen im Körper. Genutzt werden komplexe Chemotherapieschemata, als Substanzen meist Fludarabin und Cyclophosphamid, früher häufig in Kombination mit der Ganzkörperbestrahlung [13]. Die angewendeten Therapien werden in maximal tolerablen Dosis (MTD) eingesetzt, um einerseits eine möglichst ausgeprägte myeloablative Wirkung zu erzielen, andererseits jedoch auch eine zu hohe Rate an unerwarteten Nebenwirkungen zu vermeiden. Die Knochenmarkfunktion wird durch die anschließende Transplantation wiederhergestellt. Die Dosisintensität wird durch die nicht hämatotoxischen Nebenwirkungen determiniert.

Konsolidierungstherapie

Aufrechterhaltung des erreichten Remissions-Ergebnisses (Stabilisierung der Remission) mit Fortführung der Chemotherapie in geringerer Dosis.

Stammzell/Knochenmarks-Transplantation

Nach der myeloablativen Therapie werden allogene (gewebeidentische Zellen eines gesunden, genetisch unterschiedlichen Spenders) oder autologe (gewebeidentische Zellen eines gesunden, genetisch identischen Spenders) Stammzellen venös transfundiert, die das Knochenmark repopulieren und erneut die Funktion der Hämatopoese übernehmen. Nach 10-14 Tagen zeigt sich eine Proliferation von Blutzellen.

Unterdrückung der Immunreaktion

Bei einer Transplantation von allogenen Stammzellen werden auch Bestandteile des Immunsystems des gesunden Stammzellspenders übertragen. Als Folge kann eine Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD) auftreten. Das heisst, die immunkompetenten Zellen des Spenders erkennen das Gewebe des Empfängers als fremd an und lösen eine Abwehrreaktion aus. Diese äußert sich als Immunreaktion gegen das Normalgewebe des Empfängers und kann zu schwerwiegenden Symptomen insbesondere an Haut, Leber, Darm und Lunge führen. Zur GvHD-Prophylaxe werden meist vorübergehend immunsuppressive Medikamente wie Cyclosporin-A und Methotrexat genutzt und anschließend ausgeschlichen bis eine immunologische Toleranz vorhanden ist [7]. Durch die TBI werden zudem ebenfalls T-Zellen zerstört und eine GvHD vorgebeugt [14].

Die Immunreaktion kann sich auch gegen residuelle Leukämie-/Lymphomzellen richten, was als Graft-versus-Leukämie-reaktion (GvL) bezeichnet wird und erwünscht ist [7, 11, 15].

2.7.3 Nebenwirkungen der Chemotherapeutika

Man unterscheidet akute (< 90 Tage nach Therapiebeginn) und chronische Nebenwirkungen (> 90 Tage nach Therapiebeginn). An akuten Nebenwirkungen tritt fast immer eine Alopezie auf. Bei hoher Leukämiezellmasse können außerdem ein Tumorlysesyndrom, bakterielle Infektionen aufgrund der schweren Immunsuppression, Obstipation u.a. durch Neurotoxizität (Vincaalkaloiden) [16], insulinpflichtiger Diabetes u.a. durch regelmäßige Kortisonapplikation, Gerinnungsstörungen durch Thrombopenie, thrombembolische Komplikationen u.a. durch verminderte Produktion von aktiviertem Protein C im humanen Plasma [17], Kopfschmerzen, Übelkeit und Appetitlosigkeit auftreten. Das Tumorlysesyndrom entsteht durch eine rapide Zerstörung von Tumorzellen und die anschließende Freisetzung von intrazellulären Komponenten, wie Elektrolyte und andere stoffwechselaktive Verbindungen in den Blutkreislauf mit Störung des Stoffwechsels und Belastung der Nieren [7].

Zu den Spätnebenwirkungen zählen unter anderem die verzögerte Thrombopenie, Leukopenie, Anämie, interstitielle Pneumonie und Lungenfibrose, Kardiomyopathien, motorische, sensorische und vegetative Polyneuropathien, verzögerte Leberschädigungen, Aspermie, Sterilität, Hypogonadismus und Zweittumoren [2, 12]. Die einzelnen Chemotherapeutika zeigen verschiedene Schwerpunkte in Ihren Nebenwirkungen, siehe unten.

2.8 Strahlentherapie

2.8.1 Arten von Strahlung

Bei der in der Strahlentherapie eingesetzten ionisierenden Strahlung unterscheidet man Korpuskularstrahlung (Teilchenstrahlung) und Photonenstrahlung (Wellenstrahlung). Bei der direkt ionisierenden Strahlung wird die Energie unmittelbar an die Materie entlang ihrer Bahn abgegeben. Je nach Zerfallsart kennt man α -Teilchen (Heliumkerne), β^- -Teilchen (Elektronen), β^+ -Teilchen (Positronen), Protonen und Deuteronen (Proton + Neutron) [15, 18]. Die Korpuskularstrahlung besteht aus geladenen Teilchen (Elektronen, Protonen, Deuteronen, Alphateilchen) oder aus ungeladenen Teilchen (Neutronen) [18].

2.8.2 Dosisbegriffe und Strahlenenergie

Die Energiedosis (Einheit: Gray = Joule/kg) gibt an, welchen Energieanteil ein be- bzw. durchstrahlter Stoff absorbiert. Die Energiedosis in Gy wird bei der medizinischen Anwendung von Strahlen verwendet. [19].

Die Strahlenenergie wird in Elektronenvolt angegeben. "Per Definition ist 1 Elektronenvolt die Energie, die ein Teilchen mit der Ladung 1 e (Elementarladung) erhält, wenn es im Vakuum eine Spannung von 1 Volt durchläuft und so beschleunigt wird. Sie wird zur Beschreibung der Beschleunigungsspannung von Teilchenbeschleunigern (z.B. Linearbeschleunigern) verwendet" [15].

2.8.3 Strahlenbiologische Grundlagen

Die Strahlungswirkung in der Zelle erfolgt direkt oder indirekt am Zielmolekül. Die indirekte Wirkung an der DNA wird durch Sauerstoffradikale vermittelt. Diese wiederum sind in der Lage weitere Radikale zu bilden oder Moleküle direkt zu schädigen. Radikale sind hochreaktive Atome oder Moleküle, die aufgrund des Fehlens eines Elektrons ein ungepaartes Elektron auf der äußeren Hülle besitzen. Bei der Radiotherapie mit Photonen- oder Elektronenstrahlung kommt es überwiegend zur indirekten Reaktion, da der Organismus zu 80% aus Wasser besteht, bei dessen Radiolyse die o.g. Sauerstoffradikale entstehen.

Ziel der Strahlentherapie ist das Erbgut der Zelle, da letztlich nur eine irreparable Schädigung der DNA dazu führt, dass die Tumorzelle abstirbt oder ihre Fähigkeit zu unendlicher Zellteilung verliert [19].

Die Strahlung führt zu Basenmodifikationen und -verlusten, Einzel- und Doppelstrangbrüchen, DNA-Protein-Vernetzungen und DNA-Vernetzungen oder Veränderung der Desoxyribose-Moleküle. Diese Läsionen können isoliert und kombiniert auftreten (bulky lesions) [15, 19].

2.8.4 Zelluläre Folgen

Wie sensibel Zellen auf ionisierende Strahlung reagieren, hängt unter anderem davon ab, ob es sich um nicht-, langsam- oder schnell proliferierende Zellen handelt. Zellen weisen zellzyklusabhängig eine unterschiedliche Strahlenempfindlichkeit aus. Sie ist am höchsten in der M-Phase und S-Phase [19].

Die letale Dosis liegt bei nichtproliferierenden Zellen um ein vielfaches höher als bei mittel- bis schnell-proliferierenden Zellen. Der sogenannte klonogene Zelltod tritt bei sich teilenden Zellen schon unterhalb von 2 Gy auf [19].

Als Folge der Bestrahlung kann nach mehreren Mitosen die Apoptose eintreten, da essentielle Proteine für die Zellteilung nicht mehr verfügbar sind (Mitosetod). Bei vorzeitiger Aktivierung der Apoptose geht die Zelle ohne eine weitere Mitose in den programmierten Zelltod (Interphasetod) über. Des Weiteren kann auch eine radiogene Enddifferenzierung von klonogenen Zellen stattfinden, die dann nicht mehr in der Lage sind weitere klonogene Zellen zu bilden.

Da durch ionisierende Strahlen DNA-Veränderungen erzeugt werden, können Tumorsuppressorgene zerstört werden, Onkogene entstehen oder eine chromosomale Instabilität resultieren. Tumorsuppressorgene codieren Tumorsuppressoren, welche Proteine sind, die den Zellzyklus kontrollieren oder Apoptose auslösen. Onkogene sind Bestandteil der DNA, die bei Aktivierung zu einem ungehemmten Wachstum der Zelle führen. Dies kann zur Kanzerogenese führen [11].

Die zellulären Reparaturmechanismen setzen mit unterschiedlicher Kinetik nach einer Strahlenexposition ein und dauern Stunden bis mehrere Tage in Abhängigkeit vom betroffenen Tumor- bzw. Normalgewebe. Es können insbesondere in Tumorzellen nicht alle Schäden - wie z.B. DNA Doppelstrangbrüche - repariert werden, was die tumorizide Wirkung der Strahlentherapie erklärt [18].

2.8.5 Ganzkörperbestrahlung

Die Indikation zur Ganzkörperbestrahlung erfolgt im Rahmen der Konditionierung vor Knochenmark- oder Stammzelltransplantation. Sie soll einen Großteil der peripheren Leukämiezellen und das Empfänger Knochenmark zerstören und eine Immuntoleranz im Patienten zur Minimierung der GvHD erzeugen. Möglich gemacht wird dies durch die hohe Strahlensensibilität myeloischer und lymphatischer Zellen bei gleichzeitig niedriger Strahlensensibilität des Normalgewebes [15].

Vorteil der Ganzkörperbestrahlung gegenüber vielen Zytostatika ist die fehlende Abhängigkeit von der Perfusion unterschiedlicher Gewebe und von der Blut-Hirn-Schranke. Außerdem entwickeln sich keine Resistenzen wie bei repetitiver Anwendung von Zytostatika [20].

2.8.6 Dosierung

Es werden abhängig von den jeweiligen Behandlungsprotokollen Einzeldosen von 2 Gy als Einzeitbestrahlung bis hin zu Dosen von ≥ 15 Gy als fraktionierte Radiotherapie genutzt. Ab 8 Gy kann eine Elimination von circa 4 bis 5 Logarithmen maligner Zellen (10^{4-5}) erreicht werden. Ohne Eigen-, Fremdknochenmark oder Stammzelltransplantation ist eine solche Ganzkörperbestrahlung letal [20, 21].

2.8.7 Techniken und Fraktionierungen

Es gibt verschiedene Techniken der Ganzkörperbestrahlung. Ziel ist eine möglichst homogene Dosisverteilung im gesamten Körper zu erreichen. Im Linearbeschleuniger werden Elektronen zwischen Anode und Kathode durch Hochfrequenz-Magnetfelder auf ca. $1/3$ der Lichtgeschwindigkeit beschleunigt, um entweder die Elektronenstrahlung nach Aufstreuung durch einen Filter direkt auf das Zielvolumen zu richten oder nach Abbremsung der Elektronen auf einem Metall-Target hoher Ordnungszahl ultraharte Röntgenstrahlung (Photonen) zu generieren. Indem die Beschleunigungsspannung erhöht wird, wird die Reichweite im Gewebe erhöht [22].

Da Linearbeschleuniger eine begrenzte Blendenöffnung aufweisen (z.B. 40 x 40 cm bei den Linearbeschleunigern, mit denen an unserer Klinik die TBI durchgeführt wird), wird in der Regel ein großer Fokus-Haut-Abstand gewählt, um durch die Divergenz ein möglichst großes Bestrahlungsfeld zu erzeugen. Der Patient kann dabei z.B. sitzend im Drehstuhl (Berliner Stuhl, Charité Campus Benjamin Franklin) oder auch im Liegen von der Seite [23] bestrahlt werden. Am

Charité Campus Virchow werden die Patienten sequentiell in Rücken- und Bauchlage auf einer Translationsliege behandelt [24]. Der Strahlengang in Rücken- und Bauchlage bietet die technisch einfachere Methode, um die Bestrahlungsdosis an den Lungen auf z.B. 10 Gy zu begrenzen. Durch Transmissionsblöcke aus Bleigummi, die in beiden Positionen und zu jeder Fraktion auf die entsprechende Körperregion aufgelegt werden, kann die Dosis in gewünschter Weise reduziert werden. Da durch die Transmissionsblöcke auch die Dosis an der darunterliegenden Haut und den Rippen reduziert wird, kompensieren einige Zentren dies wiederum mit einer anschließenden Dosisaufsättigung mit nur oberflächlich eindringender Elektronenstrahlung (z.B. an der Universitätsklinik Wien, AKH).

Mehrere Studien zeigten einen Vorteil einer hochdosierten fraktionierten Bestrahlung (Aufteilung der Gesamtdosis in mehrere Einzeldosen) gegenüber einer Einzeitbestrahlung mit niedriger Dosis bezüglich der akuten sowie chronischen radiogenen Nebenwirkungen. Die Vorteile zeigen sich insbesondere in einer geringeren Rate an einer chronischen Lebervenenverschlusskrankheit und Pneumonitiden [20, 25, 26].

2.8.8 Nebenwirkungen der Ganzkörperbestrahlung

Die Morbidität einer komplexen onkologischen Therapie wie bei der Leukämie ist häufig multifaktoriell bedingt. Da die Ganzkörperbestrahlung im Rahmen der Konditionierung vor Knochenmarkstransplantation ein wichtiges Element zwischen einer initialen und erhaltenden Chemotherapie darstellt, sind nicht alle im Verlauf auftretenden Nebenwirkungen auf einen einzigen Auslöser zurückzuführen.

Akute Nebenreaktionen zeigen sich im zeitlichen Verlauf zuerst bei Geweben mit hoher Zellteilungsrate (z.B. Schleimhäute, Keimzellen). Mukositiden können sich sowohl als Schluckbeschwerden als auch als gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe bemerkbar machen. Weitere typische Symptome können Kopfschmerzen, Kraftlosigkeit, leichte Ermüdbarkeit und oder Fatigue unterschiedlichen Grades (ausgeprägte Müdigkeit, die sich durch Schlaf nicht beheben lässt) sein [11]. Eine Entzündung des Lungenparenchyms kann sich als Pneumonitis mit pneumonieähnlichen Symptomen wie trockenem Reizhusten, Dyspnoe und erhöhter Temperatur oder Fieber darstellen. Die Lunge kann zudem irreparable Schäden an kleinen Gefäßen (Artherosklerose) und eine Fibrosierung des Interstitiums entwickeln. Dies kann zum Krankheitsbild der interstitiellen Pneumonie führen. Durch Fraktionierung und Dosisreduktion an

der Lunge (z.B. durch Transmissionsblöcke, s.o.) kann die diesbezügliche Toxizität verringert werden [27].

An den kleinsten Gefäßen der Leber kann es in seltenen Fällen zu einer vital bedrohlichen akuten Venenverschlusskrankheit (veno-occlusive-disease, VOD) kommen. Die hepatische Venenverschlusskrankheit beruht auf subintimalen Ödemen der terminalen Lebervenen mit vermehrter Einlagerung von intraluminalen Kollagen. Klinisch können sich ein Leberkapselschmerz, Aszites und Ödeme zeigen. Die Inzidenz der VOD ist bei der Einzeitbestrahlung im Gegensatz zur fraktionierten Behandlung erhöht. [22, 26].

Die therapeutisch gewünschte Myelosuppression führt zum Kollaps des körpereigenen Immunsystems mit Gefahr einer Infektion mit Sepsis. Daher werden Patienten nach der Konditionierung in keimarmen Isolierzimmern mit Überdruck sowie spezieller Luftfilterung zur Verringerung der Infektionsgefahr untergebracht, um die Keimlast auf ein Minimum zu reduzieren. Auf diese Art werden die Patienten bis zum Abschluss der Transplantationsphase bzw. der Regeneration der Myelopoese isoliert [15, 22].

Eine weitere, heutzutage sehr seltene, radiogene Nebenwirkung ist die Kataraktbildung. Die Katarakt der Augenlinse entsteht durch degenerative Prozesse des Linsenepithels in der Zona germinativa. Die Epithelzellen des vorderen Pols wandern nach der Schädigung zum hinteren Pol und verursachen die Linsentrübung. Studien zeigten höhere Inzidenzen für Katarakte bei höheren Gesamtdosen und Einzeitbehandlungen [28]. Auch die zusätzliche Gabe von Steroiden während der GvHD-Behandlung scheint die Kataraktbildung zu fördern [29]. Da durch operative Methoden mit Einsatz von Kunstlinsen die Linsentrübung komplikationsarm geheilt werden kann, wird diese Nebenwirkung nicht als limitierender Faktor bei der Ganzkörperbestrahlung gesehen. Weitere okuläre Spätschäden können eine durch Funktionseinschränkungen der Tränendrüsen bedingte Conjunctivitis und/oder Keratitis sicca sein [30]. Seit Einführung der fraktionierten Ganzkörperbestrahlung, ist die Inzidenz dieser Spätschäden zurückgegangen.

Auch eine verminderte Nierenfunktion kann radiogen durch Schäden am Gefäß- und am Tubulusepithel mit Fibrosierung entstehen. Die Wahrscheinlichkeit einer Nierenfunktionsstörung steigt bei GvHD der Niere. Viele Chemotherapeutika (z.B. Etoposid, Cisplatin) werden renal ausgeschieden und können deshalb ebenfalls nephrotoxisch sein [14, 30].

Eine Unterfunktion der Schilddrüse kann nach Strahlentherapie durch Funktionsverlust der Follikelzellen entstehen. Eine radiogen bedingte latente Hypothyreose präsentiert sich mit

erhöhtem TSH-Wert und normalen T3/4 Werten und wird im Verlauf selten klinisch manifest, sodass eine Intervention in Form von Schilddrüsenhormonsubstitution selten benötigt wird. [31]. Vatanen und Kollegen zeigten, dass durch eine Kombinationsbehandlung von Chemotherapeutika und Ganzkörperbestrahlung bei den meisten Patienten eine irreversible Gonadeninsuffizienz auftritt. Etwa die Hälfte der so behandelten Mädchen zeigen menopausale Symptome. Eine Hormonsubstitution mit Östrogen und Gestagen ist notwendig. Interessanterweise konnten in diesem Kollektiv 10 von 40 Mädchen, die in einem medianen Alter von 9 +/- 4,3 Jahren behandelt wurden, im späteren Verlauf schwanger werden [32].

Im langfristigen Verlauf kann es zu Knochen- und Gelenkveränderungen kommen, da diese Gewebe bei jungen Patienten noch eine hohe mitotische Aktivität zeigen. Pathophysiologisch liegt diesen Veränderungen eine Schädigung der Endothelzellen von Gefäßen, Osteoblasten, Osteozyten, Osteoklasten und des Mesenchyms zugrunde. Dies kann sich zum Teil in Kleinwuchs, Osteoporose und avaskulären Knochennekrosen äußern. Nekrosen finden sich wenn sie auftreten, gehäuft im Femurkopf [33]. Regelmäßige Kortisongabe erhöht das Risiko für Knochennekrosen signifikant [33]. Neben der Kortisongabe haben die unterschiedlichen Zytostatika, das Patientenalter, die Vorerkrankungen, notwendige Therapien und die GVHD einen entscheidenden Einfluss auf die Häufigkeit des Auftretens dieser Spätfolgen [14].

2.8.9 ZNS-Bestrahlung

Als Meningeosis leucaemica des zentralen Nervensystem wird ein Befall der Meningen durch Leukämiezellen, selten auch in Form von soliden tumorösen Raumforderungen bezeichnet. Klinisch kann sie sich als Kopfschmerz, Schwindel, Sehstörung oder Ausfall einzelner Hirnnerven bemerkbar machen. Goldstandard zur Diagnosesicherung ist die Liquorpunktion mit Nachweis von Leukämiezellen [7].

Eine prophylaktische ZNS-Bestrahlung findet in den heutigen pädiatrischen Studienprotokollen jedoch kaum noch Anwendung aufgrund der möglichen chronischen Langzeitnebenwirkungen wie Hypophyseninsuffizienz, Gedächtnisstörungen und psychische Veränderungen. Die Bestrahlung erfolgte früher meist nach dem Schema 2 Gy Einzeldosis bis zu einer Gesamtdosis von 12 - 24 Gy [15].

2.8.10 Lokale Bestrahlung

Eine lokale Radiotherapie kann auch dann im Rahmen der Behandlung von Leukämien zum Einsatz kommen, wenn sich makroskopische Tumore, sogenannte Chlorome, gebildet haben. Die Dosen sind individuell zu wählen [22]. Einheitliche Dosierungs-Schemata existieren aufgrund der Seltenheit des Auftretens von Chloromen bis heute nicht. Extramedulläre Manifestationen gehen häufig einem systemischen Rezidiv voraus.

2.9 Prognose und Nachsorge

Die Prognose hängt von der Diagnose wie auch von individuellen Faktoren (Krankheitsprogress, Patientenkonstitution, Therapiemodalitäten) ab, lässt sich aber nicht in jedem Fall zuverlässig abschätzen [6].

Eine lebenslange und regelmäßige Nachsorge ist unabdingbar, um Spätfolgen und Rezidive so früh wie möglich zu erkennen und zu behandeln.

3 Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

In der vorliegenden Auswertung wurden Kinder und Jugendliche, die im Rahmen ihrer Konditionierung vor Stammzelltransplantation mittels Ganzkörperbestrahlung an den beiden Charité Campi Virchow-Klinikum (CVK) und Mitte (CCM) behandelt wurden, eingeschlossen. Der Untersuchungszeitraum beträgt September 1996 bis November 2015, also 19 Jahre und 2 Monate. Der Mediane Beobachtungszeitraum beträgt 97,9 Monate.

Einschlusskriterien:

- Kinder und Jugendliche bis einschließlich 18 Jahre
- maligne Erkrankungen des blutbildenden oder lymphatischen Systems
- Ganzkörperbestrahlung mit 12 Gy Gesamtdosis (2 x 2 Gy über 3 Tage) im Rahmen der Konditionierung vor Stammzelltransplantation

Ausgeschlossen wurden Patienten > 18 Jahre und Patienten mit anderen Fraktionierungsschemata.

Insgesamt konnten 201 Patienten/-innen anhand einer SAP-Abfrage (OPS Code 8-523 und ICD Code C91) und aus klinikinternen Patientenlisten (Aufarbeitung von Daten des Timeplaners des Programms Aria der Firma Varian und der Datenbank der Tomotherapie) identifiziert werden. Davon wurden 55 Patienten ausgeschlossen aufgrund des Alters > 18 Jahre. Zweiundzwanzig Patienten erhielten eine geringere oder höhere Gesamtdosis als 12 Gy. Bei 15 Patienten wurde die geplante Therapie nicht durchgeführt. Es verbleiben 109 Patienten zur statistischen Analyse.

3.2 Dokumentation/Datenerhebung

Anhand von papierbasierten und elektronischen (SAP) Patientenakten beider Kliniken erfolgte eine retrospektive Datenerhebung.

Zusätzlich zur hausinternen Dokumentation von 109 Patienten wurden zur weiterführenden Datenerhebung die weiterbehandelnden Ärzte identifiziert und telefonisch kontaktiert. Zuletzt wurden bei offenen Fragen die Patienten oder Angehörige kontaktiert. Von 82 kontaktierten Hausärzten konnten zu 46 Patienten zusätzliche Informationen eingeholt werden (56,1%). Des Weiteren wurden 44 Patienten oder deren Angehörige (Vater, Mutter, Geschwister) kontaktiert, von denen 13 Patienten (29,6%) antworteten. Des Weiteren wurde eine Einwohnermeldeamt-Abfrage aller Patienten (100%) durchgeführt.

Allgemeine Daten

- Name
- Geburtsdatum
- Geschlecht
- Aktueller Patientenstatus (lebt / verstorben / letzter Kontakt)
- Hausarzt/Onkologe
- Nebenerkrankungen (u.a. Hypertonie, Schilddrüsendysfunktion, Niereninsuffizienz)

Diagnosebezogene und therapiebezogene Daten

- *Diagnose*

Es wurde unterschieden zwischen den verschiedenen Erkrankungen des lymphatischen und hämatopoetischen Systems. Neun Gruppen wurden differenziert, bei denen eine Indikation zur myeloablativen Ganzkörperbestrahlung gegeben wurde.

- Akute lymphatische Leukämie (ALL)
- ALL-Rezidiv
- Akute myeloische Leukämie (AML)
- AML-Rezidiv
- Chronische myeloische Leukämie (CML)
- Non-Hodgkin-Lymphom (NHL)
- Myelodysplastisches Syndrom
- Rezidive

- *Chemotherapieschemata*

Diese wurden festgehalten, aber nicht in die Analyse integriert, da die Vielfalt der zur Anwendung gebrachten Schemata und individuellen Dosierungen zu groß ist.

- Protokoll
- Medikamente
- Dosierung
- Anzahl der Zyklen
- Datum der Gabe

- *Stammzelltransplantation*

- Allogen/Autolog
- Datum der Transplantation
- PSZT/KMT

- *Strahlentherapie*

- Beginn – Ende Behandlungsdatum / Bestrahlungsdatum
- Strahlendosis
 - 12 Gy Gesamtdosis
- Strahlenenergie
 - Photonen
 - Cobalt-60
- Strahlentechnik
 - Translationsliege
 - 2 x tgl. Bestrahlung mit einem Intervall von mindestens 8 Stunden
- Lokale Radiotherapie

Jede vorherige zusätzliche Strahlenbelastung kann ggf. das Risiko von Spätfolgen erhöhen und wurde folglich mit erfasst. Beispielhaft zu erwähnen sind unter anderen die ZNS-Rezidivprophylaxe mittels Ganzhirnbestrahlung im Rahmen der Primärtherapie sowie die lokale Radiotherapie von soliden Tumoren oder Lymphomen.

- Datum
- Dosis
- Lokalisation

- *Überlebensdaten*

- Datum des Todes
- Ursache des Todes
- Dauer des rezidivfreien Überlebens
- Datum des Rezidivs
- Datum des letzten Nachsorge-Besuchs

- *Nebenwirkungen der Therapie*

Spätnebenwirkungen (>90 Tage nach der TBI) wurden dokumentiert und mit „Ja“ oder „Nein“ festgehalten und nach den unten genannten Definitionen bestimmt. Im Rahmen der Auswertung wurden folgende Nebenwirkungen erfasst: Schilddrüsendysfunktion, Kleinwuchs, Katarakt, Leberfunktionsstörungen, Herzfunktionsstörungen, Nierenfunktionsstörungen, Knochen- und Gelenkschäden, Lipidstoffwechselstörungen, Lungenfunktionseinschränkung, Lebervenenverschlusserkrankung, Bluthochdruck, Zweittumore und Todesdatum.

Die Datenerfassung erfolgte anhand einer Datentabelle inklusive aller Variablen und wurde nach entsprechender Kodierung (siehe Anhang 3) in SPSS Statistics (IBM, Version 22) überführt.

Definition der Nebenwirkungen:

- Schilddrüsendysfunktion
 - Laborwerte (TSH > 5,0 µIU/ml, fT3 < 5,2 pmol/l, fT4 < 0,9 ng/dl),
 - und/oder dokumentiert durch Hausarzt/Klinik
 - oder Medikamentenanamnese
 - Patientenaussage

-
- Kleinwuchs
 - Unterschreitung der 10. Perzentile der Wachstumskurve
 - dokumentiert durch Hausarzt/Klinik
 - Patientenaussage
 - Knochenaltermessung

 - Katarakt
 - Ophthalmologische Untersuchung, stattgehabte Katarakt-Operation, dokumentiert durch Hausarzt/Klinik, Patientenaussage

 - Leberfunktionsstörungen
 - Dauerhaft veränderte Leberwerte (GOT/GPT > 50U/L für Männer, > 35 U/L für Frauen)
 - Dokumentiert durch Hausarzt/Klinik
 - Patientenaussage

 - Herzfunktionsstörungen
 - Kardiologische Untersuchungen (Herz Echo, EKG, Herzenzyme),
 - Dokumentiert durch Hausarzt/Klinik
 - Patientenaussage
 - Medikamentenanamnese

-
- Nierenfunktionsstörungen
 - Dauerhaft veränderte Laborwerte, berechnet nach der Cockcroft-Gault Formel [34]
 - Dokumentiert durch Hausarzt/Klinik
 - Medikamentenanamnese
 - Patientenaussage

 - Knochen- und Gelenkschäden
 - Orthopädische Untersuchungen (Radiologische Untersuchungen, Operative Interventionen)
 - Dokumentiert durch Hausarzt/Klinik
 - Patientenaussage

 - Lipidstoffwechselstörungen
 - Dauerhaft veränderte Laborwerte (Triglyceride >160 mg/dl, LDL >217 mg/dl, HDL >89 mg/dl)
 - Dokumentiert durch Hausarzt/Klinik
 - Patientenaussage
 - Medikamentenanamnese

 - Lungenfunktionseinschränkungen
 - Lungenfunktionsuntersuchungen (Spirometrie (VK < 0,8 L bei Jungen, < 0,7 L bei Mädchen, FEV1 < 80%), Bodyplethysmographie, Röntgen Thorax)
 - Dokumentiert durch Hausarzt/Klinik
 - Patientenaussage
 - Medikamentenanamnese

-
- Patientenaussage

 - Lebervenenverschlusskrankheit
 - Dokumentiert durch Hausarzt/Klinik
 - Patientenaussage

 - Bluthochdruck
 - Dokumentiert durch Hausarzt/Klinik
 - Patientenaussage

 - Zweittumoren
 - Diagnose dokumentiert durch Hausarzt/Klinik
 - Art des Tumors
 - Datum des vermutlich sekundären Malignoms
 - Therapie
 - Patientenaussage

3.3 Berechnete Variablen und statistische Analysemethoden

- Alter bei Bestrahlung in Jahren
- Gesamtüberleben in Jahren und Monaten nach Ganzkörperbestrahlung (definiert als Zeitraum von Ende TBI bis Tod oder letztes Follow-Up in der Klinik, Hausarzt oder Kontakt mit Patienten)
- Follow-up-Zeit / Nachbeobachtungszeit (von Ende TBI bis letzte Nachsorge in Klinik, bei einem niedergelassenen Arzt oder Kontaktaufnahme mit Patient)

Die Patientendaten wurden für die Analyse anonymisiert.

Statische Analysen wurden unter Verwendung von IBM SPSS Version 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) durchgeführt. Eine deskriptive Statistik von Häufigkeiten und Kreuztabellen für den Vergleich von Variablen zwischen den Gruppen bewertet. Univariate logrank Tests nach Kaplan-Meier wurden für die verschiedenen Endpunkte wie z.B. das Gesamtüberleben durchgeführt. Dieses Model wurde für alle Patienten angewandt. Gesamtüberleben und Rezidivfreies-Überleben wurden mit der Kaplan-Meier Methode berechnet und dem log rank test und wurden als Signifikant gesehen, wenn $p < 0,05$ ist.

Deskriptive Statistik

Die Analyse von absoluten und relativen Häufigkeiten, Mittelwerten und Verteilungen in Bezug auf unterschiedliche Parameter wie Nebenwirkungen (Schilddrüsendysfunktion, Kleinwuchs, Katarakte, Leberfunktionsstörungen, Herzfunktionsstörungen, Nierenfunktionsstörungen, Knochen- und Gelenkschäden, Lipidstoffwechselstörungen, Lungenfunktionseinschränkungen, Lebervenenverschlusserkrankungen, Bluthochdruck, Zweittumore und Todesdatum), Geschlechterverteilung, Diagnose, Erstdiagnose und Chemotherapieprotokolle.

Überlebensanalyse

- Gesamtüberleben wurde definiert als Eintreten des Ereignisses Tod bzw. das Datum des letzten Kontaktes ab Beginn der Ganzkörperstrahlentherapie in Jahren
- Rezidivfreies-Überleben: Berechnet ab Anfang der Ganzkörperbestrahlung bis zum Auftreten von jeglichem Rezidiv in Jahren
- Progressionsfreies Überleben: berechnet ab Beginn der Ganzkörperbestrahlung definiert als Auftreten jeglichen Rezidivs oder des Todes in Jahren
- Überleben in Bezug auf das Vorhandensein oder nicht Vorhandensein von Toxizitäten

4 Ergebnisse

4.1 Deskriptive Statistiken

Im Rahmen der Auswertung erfolgte zunächst eine deskriptive Analyse mit Angabe der Häufigkeit in absoluten und relativen Werten. Die relativen Häufigkeiten beziehen sich auf das definierte Gesamtkollektiv von 109 Patienten. Tabelle 1 zeigt einen Überblick über die Patienten.

Alter	2,4 – 18,9 Jahre (Mittelwert: 11,2 Jahre)
Geschlecht	Weiblich: 34; Männlich 75
Diagnose	B-ALL n=62; ALL n=22; T-ALL n=17; AML n=5; CML n=2; T-NHL n=1
Verschriebene Dosis	6 x 2 Gy bis 12 Gy
Lungendosis	ca. 10 Gy
Vorbestrahlung	n = 45

Tabelle 1: Patientenkollektiv

4.1.1 Alter

Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der ersten Ganzkörperbestrahlung betrug 11,3 +/- 4,9 Jahre, im Median 11,9 Jahre. Das Alter der Patienten lang zum Bestrahlungstermin zwischen 2 und 18 Jahren.

4.1.2 Geschlechtsverteilung

Von den 109 dokumentierten Patienten, welche in die Analyse eingingen, waren 34 weiblich (30,4%) und 75 männlich (67%). Abbildung 1 zeigt die Geschlechterverteilung.

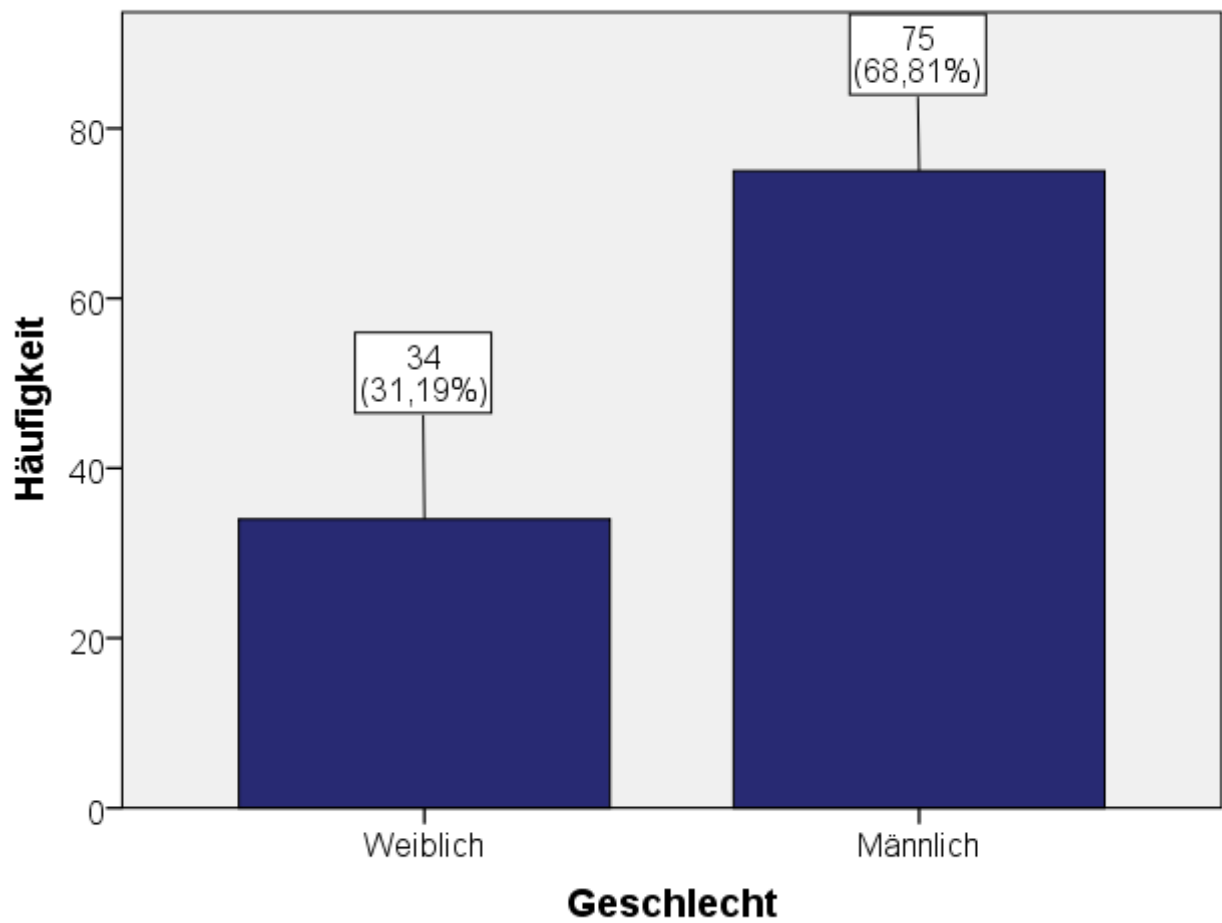


Abbildung 1: Geschlechterverteilung

4.1.3 Diagnosen

Beim Patientenkollektiv fand sich zu 92,7% die Diagnose einer ALL. In dieser Gruppe konnten 61,4% der Patienten mit B-ALL und 16,8% mit T-ALL differenziert werden. 21,6% der Patienten wurde subsummiert als ALL, bei fehlenden näheren Angaben. Die gesamte Verteilung zeigt sich in Abbildung 2 als absolute Häufigkeit.

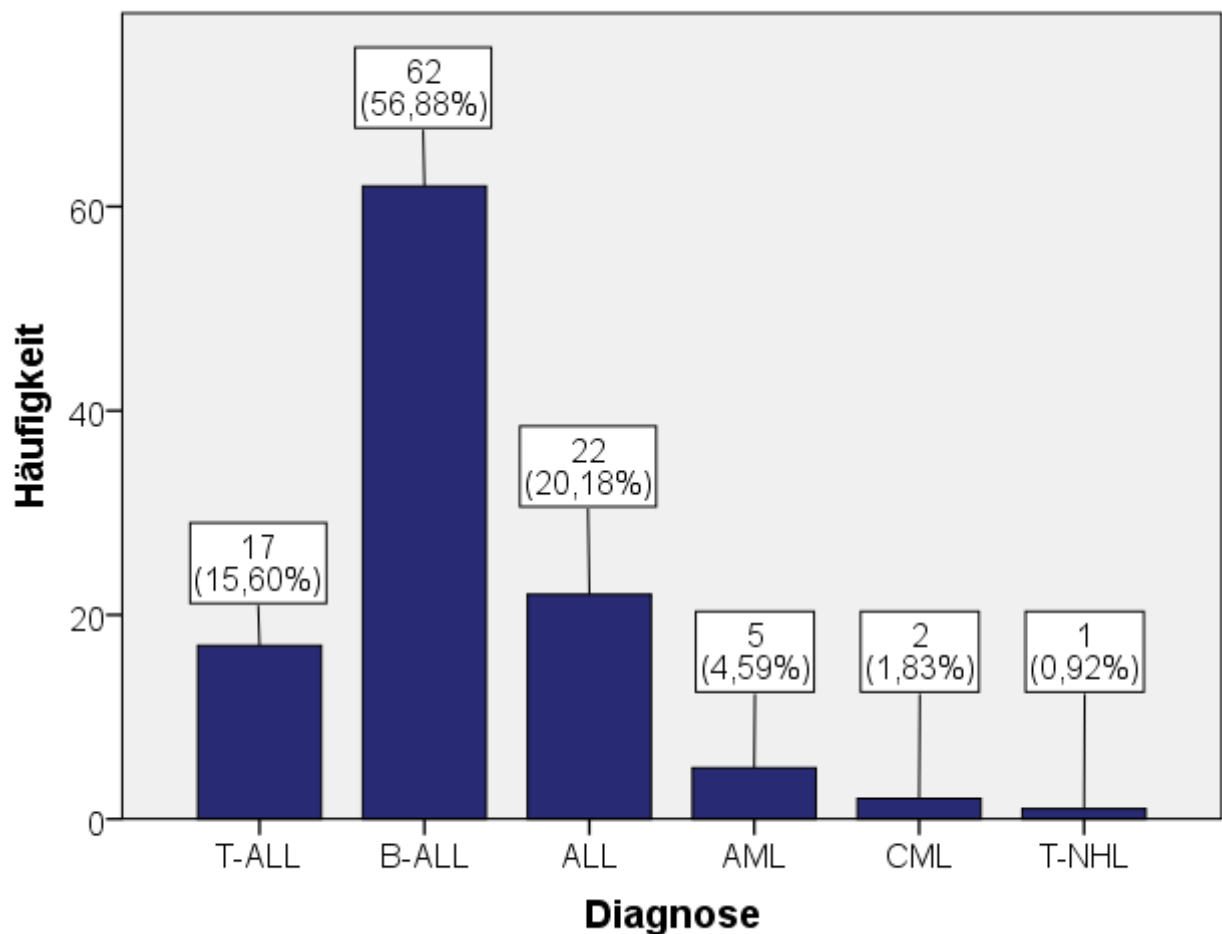


Abbildung 2: Häufigkeit der Diagnosen in absoluten Patientenzahlen

4.1.4 Nachbeobachtungszeitraum

Der Mittelwert betrug 97,9 Monate von im Minimum 7,1 bis maximal 235,4 Monate.

4.1.5 Bestrahlungsenergie

Es wurden zwei verschiedene Bestrahlungsarten genutzt. Photonenenergie mit 6 Megavolt (MV) und Gammastrahlung in Form von Cobalt-60-Strahlung (Cobalt 60 Bestrahlung von 1996 – 2005, Photonen Bestrahlung von 2006 – 2012). Neununddreißig Patienten (35, 8%) wurden an einem Linearbeschleuniger bestrahlt und bei 70 Patienten (64,2%) wurde die TBI mit Cobalt-60 durchgeführt. Abbildung 3 zeigt die absolute Häufigkeit.

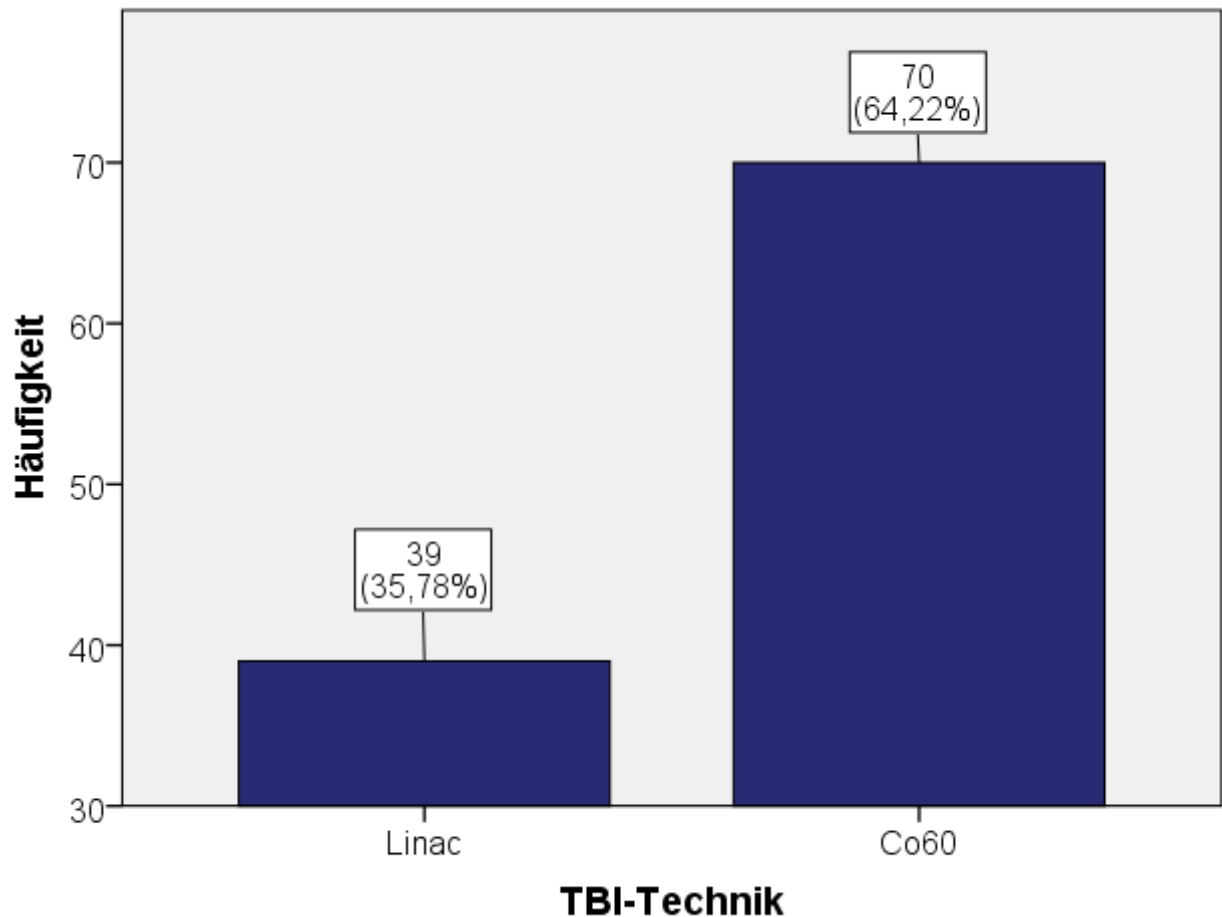


Abbildung 3: Bestrahlungsart

4.1.6 Zusätzliche therapeutische Strahlenexposition

Fünfundvierzig von 109 Patienten (40,5%) erhielten zusätzlich zur Ganzkörperbestrahlung weitere Strahlenbehandlungen. Davon erhielten 22 (48,9%) von den 45 Patienten eine ZNS-Rezidiv-Prophylaxe ohne direkt anschließende Ganzkörperbestrahlung. Dreiundzwanzig (51,1%) Patienten erhielten eine Ganzhirnbestrahlung unmittelbar vor der Ganzkörperbestrahlung. Der Mittelwert der applizierten Dosis entspricht 18,4 Gy bei einer Einzeldosis von jeweils 2 Gy (Range: 6x2 – 12x2 Gy).

Zehn der 45 Patienten erhielten zusätzlich einen Hodenboost mit 3x2 Gy (n=9) oder 6x2 Gy (n=1), davon 7 Patienten parallel zur TBI und 3 unabhängig von der TBI (1 Patient 4 Jahre vor der TBI bei ED und 2 Patienten 1 und 4 Jahre nach TBI bei der Rezidivtherapie)

Vier Patienten erhielten eine unabhängige zusätzliche Bestrahlung u.a. des Mediastinums, der Mamma, ossärer Läsionen und des ZNS (ein Patient 4 Jahre nach TBI lokale RT rechter distaler Femur 15 Gy bei Lokalrezidiv einer B-ALL und lokale RT linker Femur bei Lokalrezidiv 6 Jahre nach TBI; 1 Patient 7 Jahre nach TBI lokale RT eines Hirnstammkavernoms mit 3,8 - 41,8 Gy; 1 Patient 5 Jahre nach TBI lokale RT der Mamma rechts mit 2 - 30 Gy bei Zweitmalignom eines M. Hodgkin; 1 Patient lokale RT Mediastinum mit 2 - 24 Gy bei Resttumor-Befund nach Chemotherapie 1 Jahr vor der TBI).

4.1.7 Chemotherapeutische Konditionierung

Alle Patienten erhielten im Rahmen der Konditionierung als Vorbereitung auf die Stammzelltransplantation zusätzlich zur Ganzkörperbestrahlung eine chemotherapeutische Induktionschemotherapie. Der Großteil der Patienten wurde im Rahmen von oder in Anlehnung an Studienprotokolle behandelt (92%). Bei 8 Patienten ließ sich nicht feststellen, ob sie innerhalb oder in Anlehnung einer Studie behandelt worden sind. Die absoluten Häufigkeiten der genutzten Studienprotokolle zeigt Abbildung 4.

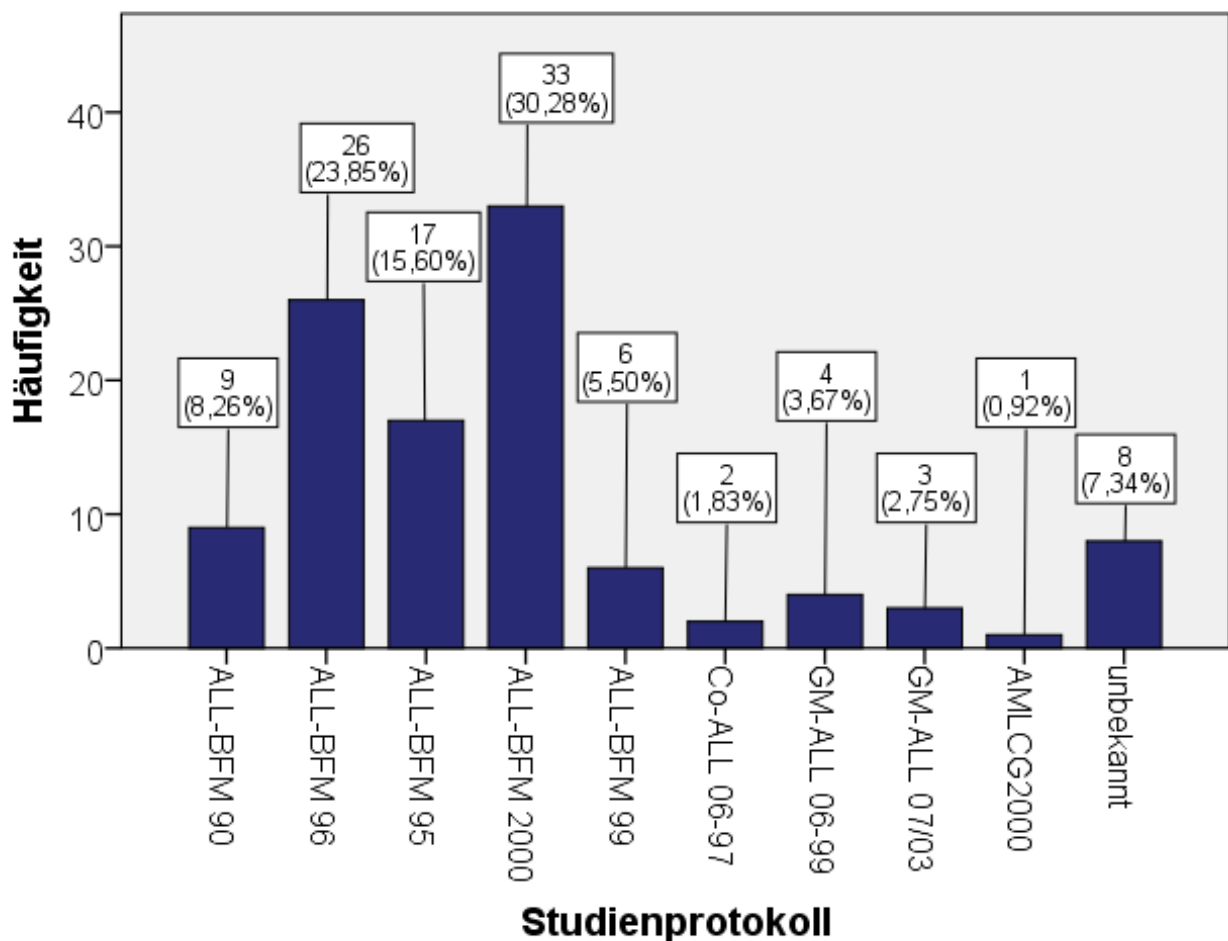


Abbildung 4: Studienprotokolle

4.1.8 Transplantationsart

Achtzig Patienten (73,4%) erhielten eine allogene periphere Blutstammzelltransplantation (PBSZT) und 23 Patienten (21,1%) eine autologe PBSZT. Bei 6 Patienten lag keine Information diesbezüglich vor (5,4%).

4.1.9 Absolute Häufigkeit von Spätfolgen

Von den 109 Patienten entwickelten insgesamt 47 (42,3%) Patienten eine oder mehrere chronischen Nebenwirkungen. Tabelle 2 gibt einen Überblick über die untersuchten chronischen Nebenwirkungen, die Anzahl der erfassten Patienten bezogen auf eine der untersuchten Nebenwirkungen und die relative Anzahl einer chronischer Nebenwirkung bezogen auf alle 109 untersuchten Patienten. Für die weitere Analyse gingen wir davon aus, dass die Patienten, die nicht

bezüglich einer speziellen Nebenwirkung untersucht worden sind, auch die Nebenwirkung nicht entwickelt haben (siehe unten).

Chronische Nebenwirkungen	Anzahl der erfassten Patienten, n (%)	Absolute Häufigkeit, n	Relative Häufigkeit (%)
Nierentoxizität	78 (71,6 %)	7	6,4 %
Leberfunktionsstörungen	77 (70,6 %)	31	28,4 %
Schilddrüsendysfunktion	56 (51,4 %)	7	6,4 %
Herzfunktionsstörungen	49 (45,0 %)	30	27,5 %
Kleinwuchs	42 (38,5 %)	13	12,0 %
Hypertonie	36 (33,0 %)	1	1,0 %
Katarakt	28 (25,7 %)	3	2,7 %
Hyperlipidämie	21 (19,3 %)	4	3,7 %
Lungenfunktionsstörung	20 (18,4 %)	13	12,0 %
Knochen/Gelenkschäden	12 (11,0 %)	6	5,5 %
Sekundäre Malignome	3 (2,8 %)	3	2,8 %

Tabelle 2: Übersichtstabelle

4.1.10 Rezidiv

4.1.10.1 TBI im Rahmen der Rezidivkrankung

Vom Patientenkollektiv wurden 50 (45%) Patienten im Rahmen der Behandlung des ersten Rezidivs in Kombination mit einer TBI behandelt. Davon erlitten 6 Patienten (12%) ein Zweitrezidiv.

4.1.10.2 Rezidiv nach TBI

Acht Patienten von 109 (7,3%) erlitten nach der Ganzkörperbestrahlung ein Rezidiv. Davon wurden 4 (50%) Patienten mit TBI bei ED der Erkrankung (3 Patienten mit B-ALL und 1 Patient mit T-ALL) und 4 (50%) Patienten mit TBI im ersten Rezidiv (2 Patienten mit B-ALL und 2 Patienten mit T-ALL) behandelt.

4.1.11 Nebenwirkungen/Spätfolgen

4.1.11.1 Lungenfunktionsstörung

Dreizehn Kinder (medianes Alter bei Therapiebeginn: 10,5 Jahre, Bereich: 3,4 - 17,5 Jahre) zeigten in der Nachsorge eine Lungenfunktionsstörung im Sinne einer interstitiellen Pneumonie (IP). Diese wurde klinisch in 7 (53,8%) Fällen über eine Bodyplethysmographie bestätigt. Acht (61,5%) Kinder mit IP waren männlich, 5 (38,5%) weiblich. In den restlichen 6 (46,2%) Fällen erfolgten die Diagnosen klinisch und über den radiologischen Nachweis. Alle 13 Patienten hatten eine reduzierte Lungendosis von 10 Gy durch Transmissionsblöcke erhalten. Zwölf (92,3%) von diesen 13 Kindern wurden nach dem ALL-BFM 2000 Protokoll behandelt (9 Kinder B-ALL, 4 Kinder T-ALL). Bei einem Kind war das Protokoll nicht hinterlegt. Neun (69,2%) Kinder erhielten ihre TBI am Linearbeschleuniger und 5 (38,5%) mit Cobalt-60. Im restlichen Kollektiv (96 Patienten, 88,1%) wurde keine Lungenfunktionsstörung diagnostiziert. Bei 7 weiteren Kindern von 109 (6,4%) wurde eine Bodyplethysmographie bei Verdacht auf Lungenfunktionsstörung durchgeführt, die keine Anzeichen auf eine restriktive Lungenfunktionsstörung zeigte.

4.1.11.2 Nierenfunktionsstörungen

Daten über die Nierenfunktion liegen bei 78 von 109 (71,6%) Kindern vor. Vier (57,1%) Kinder waren weiblich, drei (42,9%) männlich. Sieben (8,9%) von 109 Patienten mit einem medianen

Alter bei Therapiebeginn von 10,8 Jahren (Bereich: 6,3 - 17,5 Jahre) zeigten eine Nierenfunktionsstörung. Von diesen 7 wurden 4 (57,1%) Patienten nach dem ALL-BFM 2000-, die restlichen 3 (42,9%) nach dem ALL-BFM-95-, Co-ALL 06-97- und GM-ALL 06-99-Protokoll behandelt (potentiell genutzte nephrotoxische Chemotherapeutika der oben genannten Protokolle: Daunorubicin, Methotrexat, Cytarabin). 5 (71,4%) Patienten wurden mit Photonen- und 2 (28,6%) mit Co60 behandelt.

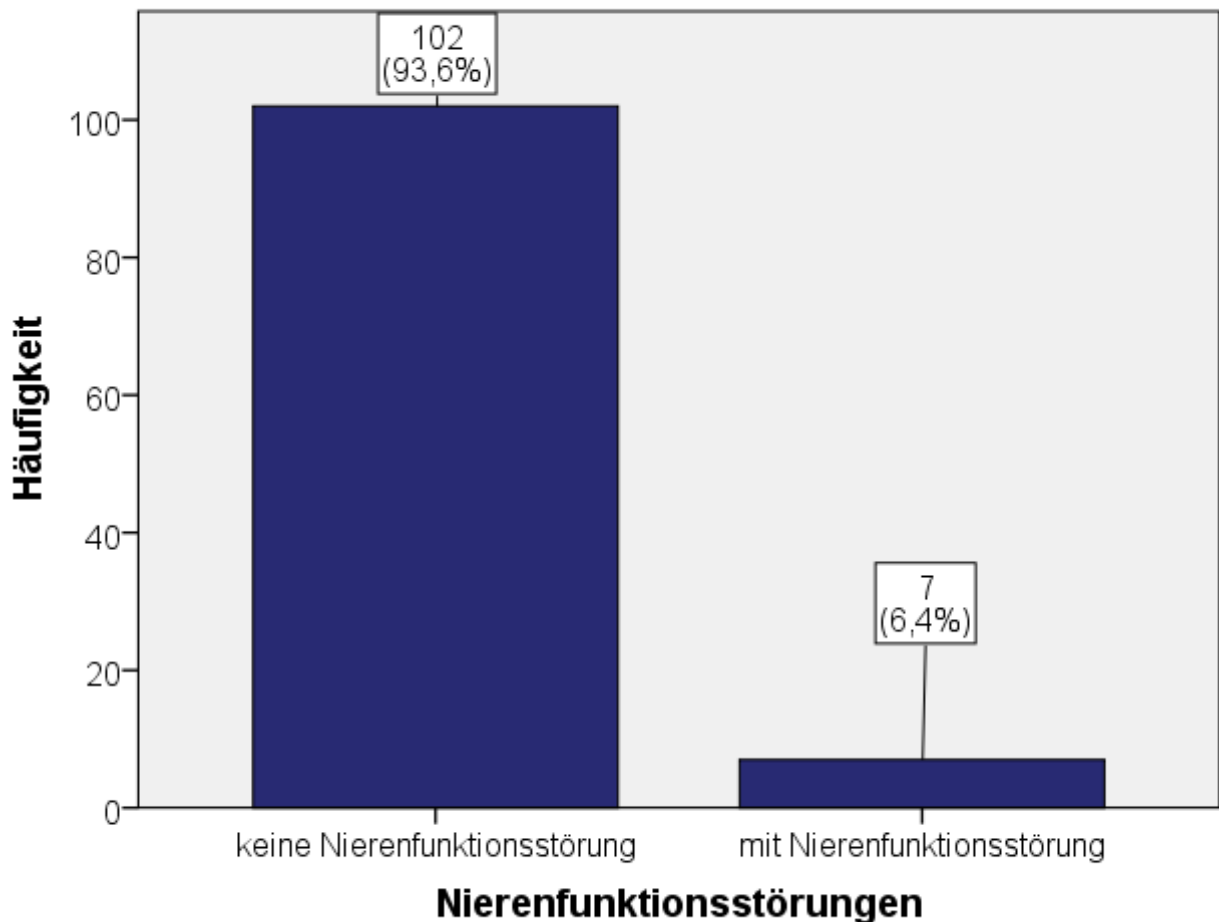


Abbildung 5: Verteilung der Nierenfunktionsstörung nach TBI

4.1.11.3 Okuläre Komplikationen

Bei 28 von 109 (25,7%) Patienten wurde eine ophthalmologische Untersuchung durchgeführt. 3 von 28 Patienten (10,7%) entwickelten nach Bestrahlung einen Katarakt mit einem medianen Alter von 4,2 Jahren bei Therapie (Range: 3,6 – 5 Jahre). Zwei (66%) von drei Patienten waren

männlich, eines (33%) weiblich. Alle wurden in unterschiedlichen Studienprotokollen behandelt (ALL BFM 90, GM-ALL 07/03, ALL-BFM 2000). Eins der Kinder wurde 2 Monate vor der Ganzkörperbestrahlung mit einer Ganzhirnbestrahlung mit 12 x 2 Gy behandelt (dies entspricht 2,3% der insgesamt zusätzlich bestrahlten Kinder am ZNS). Dieses Kind entwickelte zusätzlich 5 Jahre später eine Sicca-Symptomatik der Tränendrüsen.

4.1.11.4 Knochen- und Gelenkschäden

Bei 6 von 109 (5,5%) Kindern wurden Knochen- und Gelenkschäden diagnostiziert (Median: 14,5 Jahre; Bereich: 5,4 -17,6 Jahre). Davon entwickelte ein Kind (17,6 Jahre bei RT) 5 Monate nach TBI eine ausgeprägte Osteoporose. Das zweite Kind (15,7 Jahre bei RT) entwickelte fünf Jahre nach Ganzkörperbestrahlung eine Osteonekrose des rechten distalen Femurs, das dritte (14 Jahre bei RT) 4 Jahre später Deckplatteneinbrüche der Lendenwirbelkörper bei Osteoporose. Der vierte Patient (5,4 Jahre bei RT) zeigte 3 Jahre später eine Knochenzyste des linken Humeruskopfes. Das fünfte Kind (16,9 Jahre bei RT) 3 Jahre nach Bestrahlung eine Hüftkopfnekrose links. Der sechste Patient (17, 5Jahre bei RT) erlitt 8 Jahre nach Therapie einen Deckplattenbruch des 9. Brustwirbelkörpers bei Osteoporose und eine Osteomyelitis des linken Ellbogens. Fünf (83,3%) der Kinder wurden mit Cobalt 60 behandelt, 1 (16,7%) Kind am Linearbeschleuniger. Alle wurden nach dem ALL-BFM 2000 Protokoll behandelt.

4.1.11.5 Minderwuchs

Es sind Daten zum Wachstum bei 42 von 109 Patienten (38,5%) vorhanden. Bei 13 Patienten (31%) wurde Minderwuchs festgestellt. Davon sind 9 Kinder männlich (69,3%) und 4 weiblich (30,8%). Zehn wurden nach dem ALL-BFM 2000 Protokoll behandelt, zwei Kinder nach dem GM-ALL 07/03 Protokoll und ein weiteres Kind nach dem ALL-BFM 90 Protokoll. Sieben Kinder wurden mit Cobalt 60 behandelt und 4 mit Photonen-Strahlung. Keines der Kinder ist im Verlauf verstorben. Zum Zeitpunkt der Ganzkörperbestrahlung waren die Kinder im Median 9,4 Jahre alt (Range: 3,4 – 18,7 Jahre). Vier der 13 Kinder wurden simultan zur TBI zusätzlich kraniell bestrahlt (fraktionierte RT mit einer GD von 6 bis 24 Gy, Median 16,5 Gy).

4.1.11.6 Schilddrüsenfunktionsstörungen

Es liegen Daten für 56 Patienten (51, 4%) vor. Bei 7 Patienten (12, 5%) wurde das Auftreten einer Schilddrüsendysfunktion beschrieben. Sieben Patienten wurden nach dem ALL-BFM 2000 Protokoll behandelt und ein Patient nach dem ALL-BFM 99 Protokoll. Fünf Kinder sind männlich, 2 weiblich. Vier Patienten wurden mit Photonen- und 3 mit Gamma-Strahlung behandelt. Ein Kind erhielt 8 Jahre vor der Ganzkörperbestrahlung eine Ganzhirnbestrahlung (GHB) mit 6 x 2 Gy (ZNS-Rezidiv-Prophylaxe im Rahmen der ED) und ein Kind kurz vor der TBI eine GHB mit 12 x 2 Gy.

4.1.11.7 Leberfunktionsstörungen

Die Daten sind bei 77 Patienten (70,6%) vorhanden. Bei 31 Patienten (40,3%) zeigten sich pathologische Leberwerte. Davon wurden 13 Kinder nach dem ALL-BFM 2000 Protokoll behandelt (41,9%), 4 nach dem ALL-BFM 95 Protokoll (12,9%), 3 nach dem ALL-BFM 90 Protokoll (9,7%) und die restlichen 12 Kinder nach weiteren Protokollen. Bei drei Kindern ist das Protokoll unbekannt. Sechs Kinder sind weiblich (19,4%) und 25 Kinder männlich (80,6%). Zwölf Patienten wurden mit Gamma-Strahlung behandelt (38,7%) und 19 mit Photonen-Strahlung (61,3%). Sieben Kinder haben vor der Ganzkörperbestrahlung eine Ganzhirnbestrahlung erhalten (22,6%) mit unterschiedlichen Fraktionierungen (3x2 Gy, 12x2 Gy und 6x2 Gy). Acht Kinder mit pathologischen Leberwerten sind im Verlauf verstorben (25,8%).

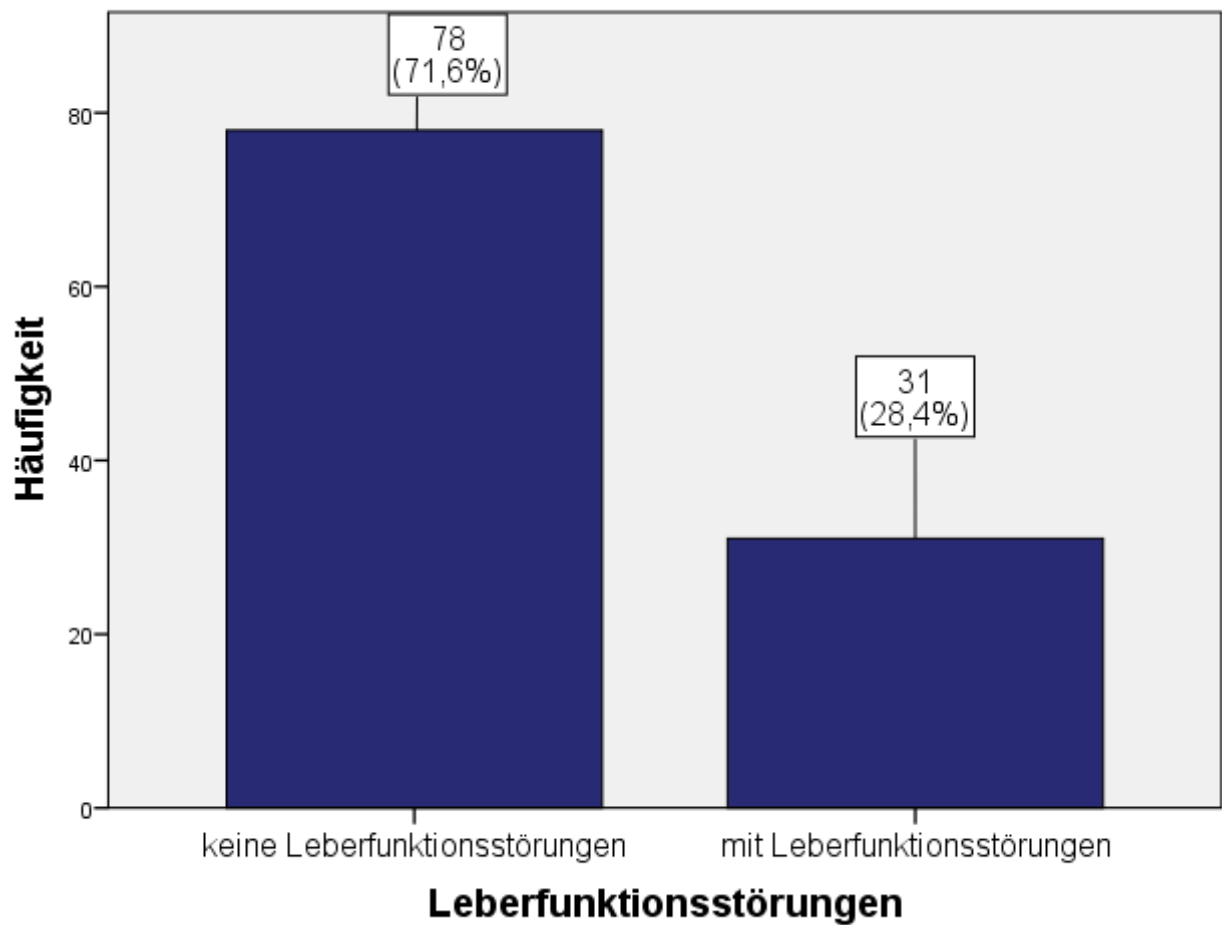


Abbildung 6: Verteilung der Leberfunktionsstörungen nach TBI

4.1.11.8 Hyperlipidämie

Es sind Daten bei 21 Patienten (19,3%) vorhanden. Bei vier Patienten (19%) lag eine Dyslipidämie vor. Alle vier zeigten pathologische Triglyceridwerte. Drei der 4 Kinder wurden nach dem ALL-BFM 2000 Protokoll behandelt, das Vierte nach dem ALL-BFM 95 Protokoll. Drei Patienten wurden mit Photonen-Strahlung behandelt und Eins mit Gamma-Strahlung. Ein Kind ist im Verlauf verstorben.

4.1.11.9 Herzfunktionsstörungen

Daten zu Herzfunktionsstörungen sind bei 49 Patienten (45%) vorhanden. Bei 31 Patienten (66%) zeigten sich tatsächlich Herzfunktionsstörungen. Im Vordergrund stehen hier dilatative Herzinsuffizienz (63,3%) und Trikuspidalinsuffizienz (36,7%). Einundzwanzig der Kinder mit nachgewiesener Herzfunktionsstörung sind männlich (67,7%) und 10 weiblich (32,3%). Fünfundzwanzig Patienten wurden nach dem ALL-BFM Protokoll behandelt (80,64%), 2 nach dem ALL-BFM 95 Protokoll, ein Kind nach dem Co-ALL 06-97 Protokoll (3,2%) und bei den restlichen Kindern (n=3) ist das Protokoll unbekannt. Zwanzig Patienten wurden mit Photonen bestrahlt (64,5%) und 11 mit Gamma-Strahlung behandelt (35,5%). Keines der Kinder mit Herzrhythmusstörungen ist im Verlauf verstorben.

4.1.11.10 Arterielle Hypertonie

Daten sind bei 36 Patienten (33%) vorhanden. Bei einem Patienten (3,03%) wurde arterielle Hypertonie im Verlauf festgestellt. Das Kind ist männlich und wurde nach dem ALL-BFM 2000 Protokoll behandelt. Die Ganzkörperbestrahlung wurde mit Gamma-Strahlung durchgeführt. Eine weitere Bestrahlung wurde nicht durchgeführt.

4.1.11.11 Sekundäre Malignome

Drei der behandelten Patienten (2,8%) entwickelten im weiteren Verlauf ein Sekundärmalignom nach einer mittleren Dauer von 75,6 Monaten (26 – 120 Monate). Ein Kind entwickelte einen M. Hodgkin 4 Jahre nach Behandlung im Rahmen des GM-ALL 06-99 Protokolls. Es wurde mit Gammastrahlung behandelt, es gab keine Vorbestrahlung. Der Morbus Hodgkin wurde nach dem PTL D 2006-2012 Protokoll behandelt. Zwei Jahre später zeigte sich ein Rezidiv. Sechzehn Monate nach Rezidivdiagnose verstarb das Kind im Rahmen eines Tumorlyse-Syndroms mit akutem Nierenversagen. Das zweite Kind zeigte 6 Jahre nach Behandlung im Rahmen des ALL-BFM 2000 Protokolls ein noduläres lymphozytenprädominantes Hodgkin Lymphom. Die Bestrahlung wurde mit Gamma-Strahlung durchgeführt. Es fand keine weitere Bestrahlung statt. Der dritte Patient entwickelte 6 Jahre nach Behandlung mit Photonenstrahlung im Rahmen des ALL-BFM 2000 Protokolls ein Rhabdomyosarkom. Therapie und Lokalisation sind unbekannt.

4.2 Überlebensanalysen

4.2.1 Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben war 2, 5 und 10 Jahre nach TBI 86,1%, 75,5% und 63,0%. Das mediane Gesamtüberleben wurde nicht erreicht. Die Abbildung 1 zeigt die Kaplan Meier Kurve des Gesamtüberlebens.

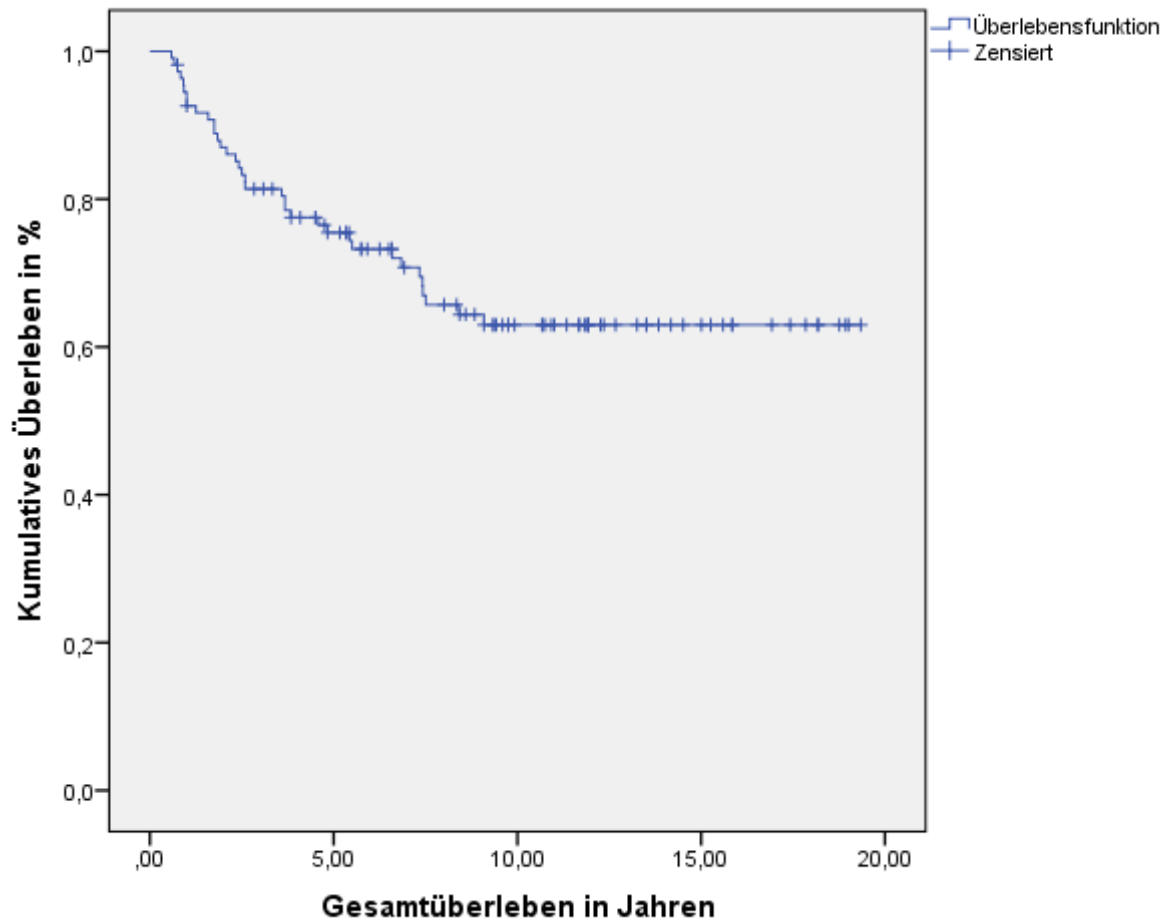


Abbildung 1: Kumulatives Gesamtüberleben des Gesamtkollektivs. $n=109$

4.2.2 Gesamtüberleben nach Geschlecht

Das geschlechterspezifische Gesamtüberleben ergab ein 2-, 5- und 10-Jahres-Überleben von männlich und weiblich von 89,3%, 74,1% und 63,2% bzw. 81,8%, 78,8% und 62,0%. In der Cox-Regressions Analyse zeigte sich kein signifikanter Unterschied in den beiden Gruppen ($p=0,866$). Die Abbildung 2 zeigt die Kaplan Meier Kurve des geschlechterspezifischen Gesamtüberlebens.

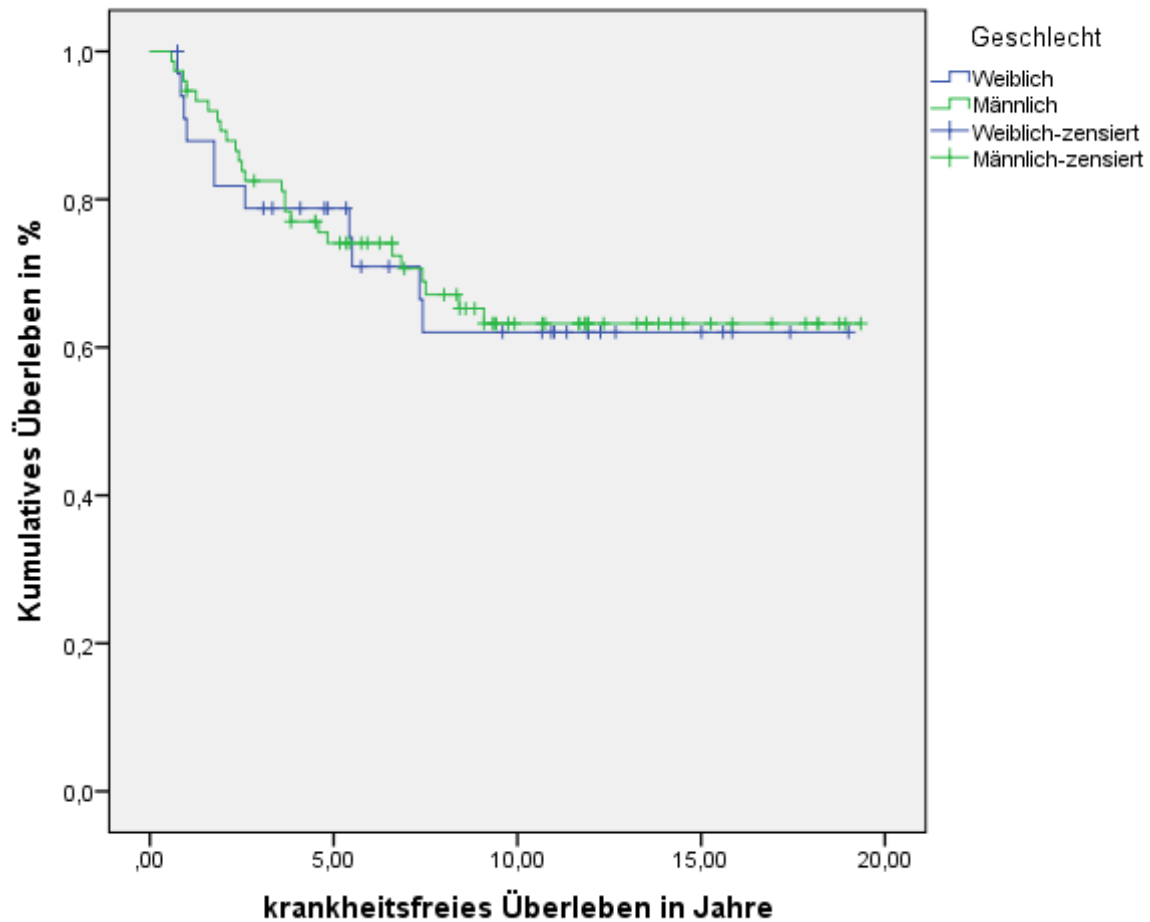


Abbildung 2: Kumulatives Gesamtüberleben nach Geschlecht (Männlich $n=75$; Weiblich $n=34$)

4.2.3 Überleben nach Diagnose

Folgende Diagnosen wurden für das Gesamtüberleben analysiert: T-ALL (n=17), B-ALL (n=62), ALL (n=22), AML (n=5), CML (n=1) und T-NHL (n=1). Tabelle 3 zeigt die jeweiligen 2- und 5-Jahres Überlebensdaten. Die Abbildung 3 zeigt die Kaplan Meier Kurve des diagnosespezifischen Gesamtüberlebens.

<i>Diagnose</i>	<i>2-Jahres Überleben</i>	<i>5-Jahres Überleben</i>	<i>10-Jahres Überleben</i>
T-ALL	88,2%	76,5%	70,1%
B-ALL	90,2%	78,4%	66,3%
ALL	81,8%	72,4%	52,8%
AML	60,0%	60,0%	30,0%
CML	100,0%	100,0%	100,0%
T-NHL	100,0%	0%	0%

Tabelle 3: 2- und 5 Jahres Überleben nach Diagnose

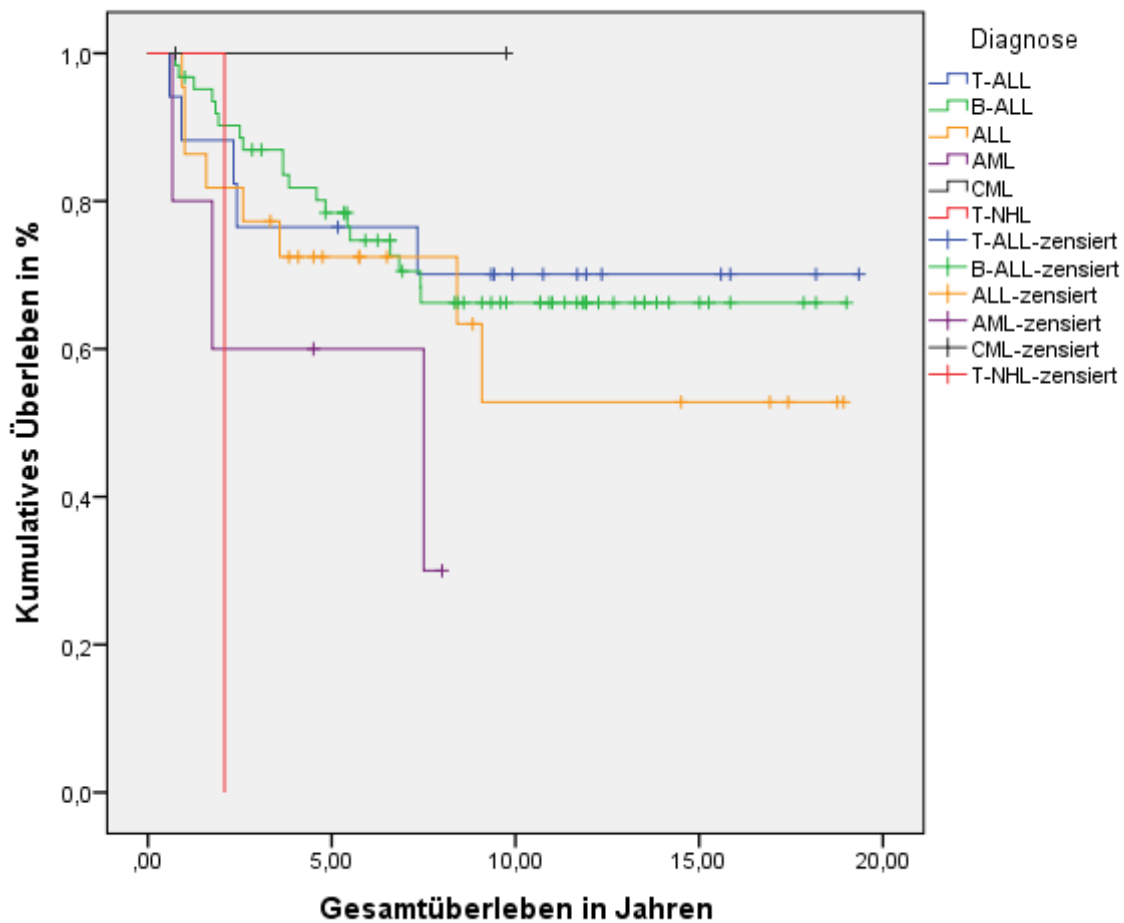


Abbildung 3: Kumulatives Überleben nach Diagnose

4.2.4 Überleben nach Vorbestrahlung

Die Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier ergab ein 2-, 5- und 10-Jahres-Überleben bei Vorbestrahlten und Nicht-Vorbestrahlten vor TBI von 91,0%, 74,4% und 55,1% bzw. 84,2%, 76,1% und 68,1%. In der Cox-Regressions Analyse zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p=0,422$). Die Abbildung 4 zeigt die Kaplan Meier Kurve des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit von einer Vorbestrahlung vor TBI.

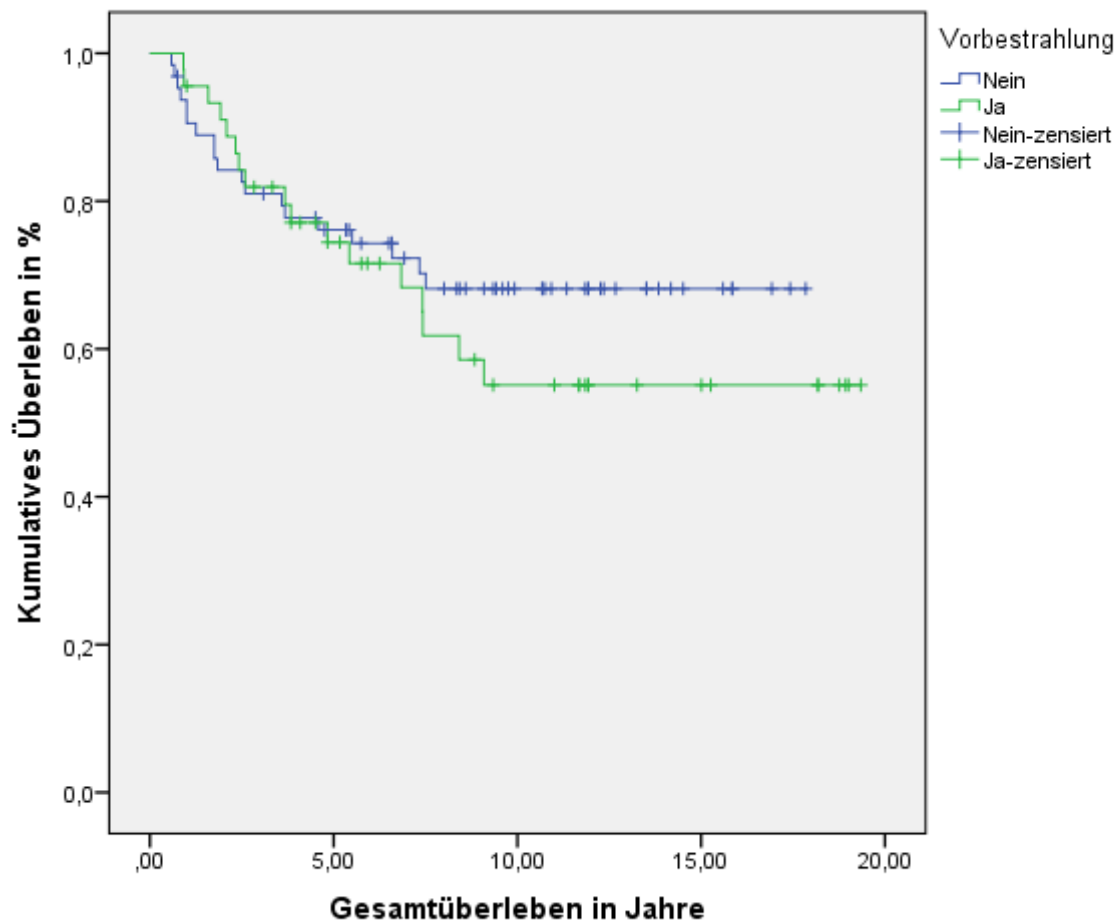


Abbildung 4: Kumulatives Überleben nach Vorbestrahlung (Vorbestrahlt n=45; nicht Vorbestrahlt n=64)

4.2.5 Überleben nach TBI im Rahmen der Rezidivkrankung

Die Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier ergab ein 2-, 5- und 10-Jahres-Überleben bei TBI im Rahmen der Rezidivkrankung von 97,8%, 88,0% und 65,7%. Des Weiteren wurde zum Vergleich das Gesamtüberleben der Patienten bei Erstdiagnose und TBI dargestellt. Die Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier ergab ein 2-, 5- und 10-Jahres-Überleben bei TBI im Rahmen der Erstdiagnose von 77,6%, 66,3 und 60,1%. In der Cox-Regressions Analyse zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p=0,151$). Die Abbildung 5

zeigt die Kaplan Meier Kurve des Gesamtüberlebens nach TBI im Rahmen der Erstdiagnose oder TBI im Rahmen eines Rezidivs.

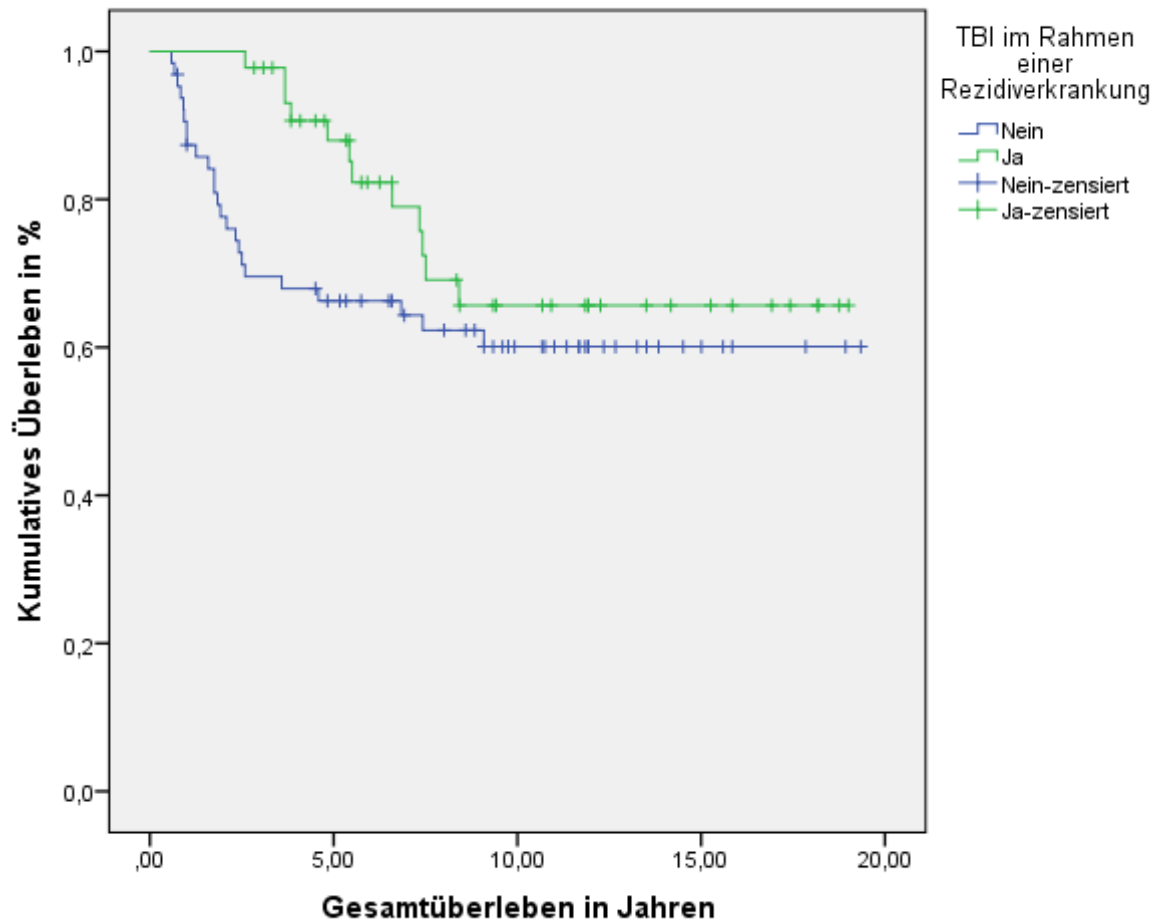
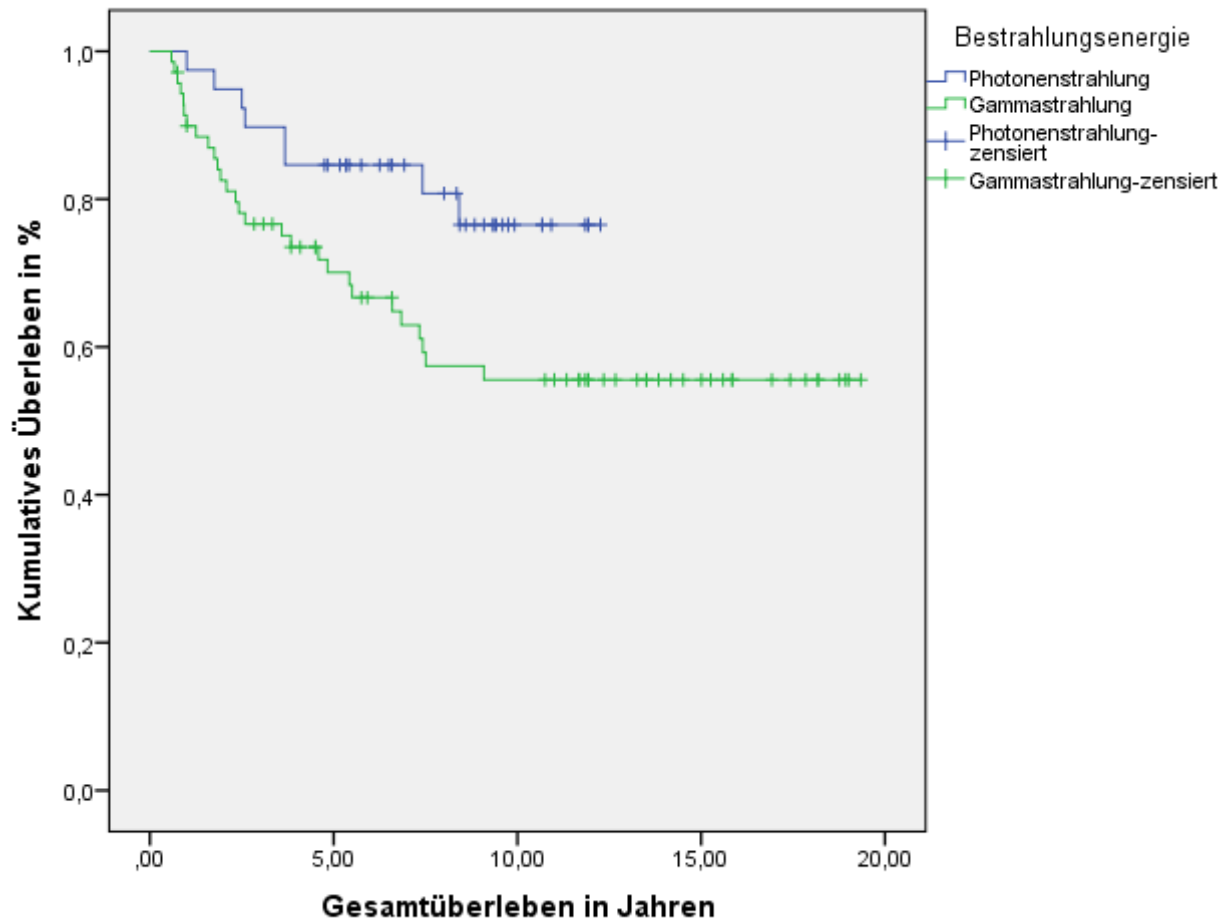


Abbildung 5: Kumulatives Überleben nach TBI im Rahmen einer Rezidivkrankung (n=45) und im Rahmen der Erstdiagnose (n=64)

4.2.6 Gesamtüberleben nach Bestrahlungsart

Die Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier ergab ein 2-, 5- und 10-Jahres-Gesamtüberleben für die Photonenbestrahlung am Linearbeschleuniger bzw. für die Gammastrahlung mit Co-60 von 82,5%, 70,1% und 55,6% bzw. 94,9%, 84,6% und 76,5%. In der Cox-Regressions-Analyse zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Bestrahlungsarten zugunsten der TBI mit

Photonenstrahlung ($p=0,029$). Die Abbildung 7 zeigt die Kaplan Meier Kurven des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit von der Bestrahlungsart.



4.2.7 Gesamtüberleben nach Nebenwirkungen

Leberfunktion

Die Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier ergab ein 2-, 5- und 10-Jahres-Überleben bei pathologischer und normaler Leberfunktion von 93,5%, 80,6% und 64,5% bzw. 100%, 97,8% und 84,9%. In der Cox-Regressions Analyse zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den

beiden Gruppen ($p=0,042$). Die Abbildung 9 zeigt die Kaplan Meier Kurven des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit von normaler und pathologischer Leberfunktion.

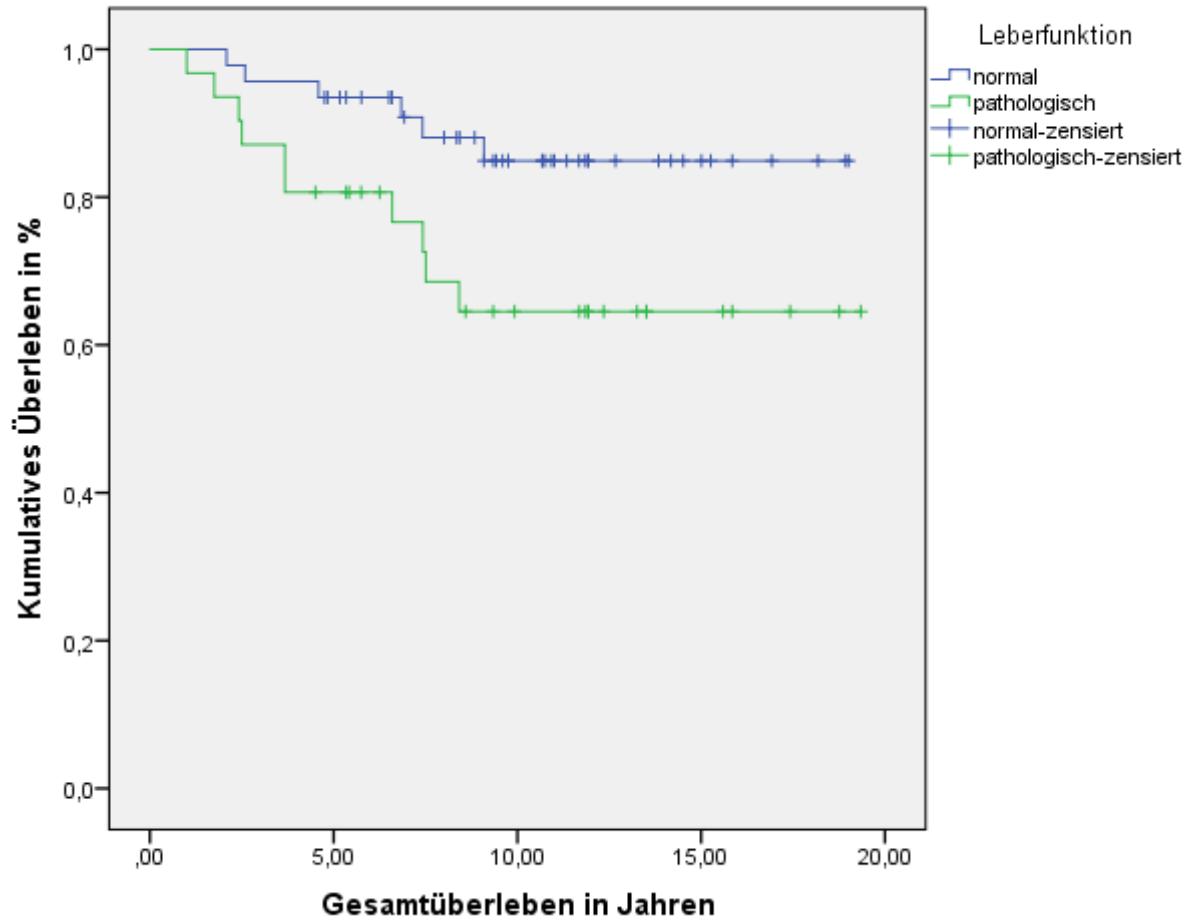


Abbildung 9: Kumulatives Überleben nach normaler ($n=46$) und pathologischer ($n=31$) Leberfunktion

Nierenfunktion

Die Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier ergab ein 2-, 5- und 10-Jahres-Überleben bei pathologischer und normaler Nierenfunktion von 85,7%, 71,4% und 14,3% bzw. 100,0%, 92,9% und 83,9%. In der Cox-Regressions Analyse zeigte sich ein hoch-signifikanter Unterschied

zwischen den beiden Gruppen ($p=0,000143$). Die Abbildung 10 zeigt die Kaplan Meier Kurven des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit von normaler und pathologischer Nierenfunktion.

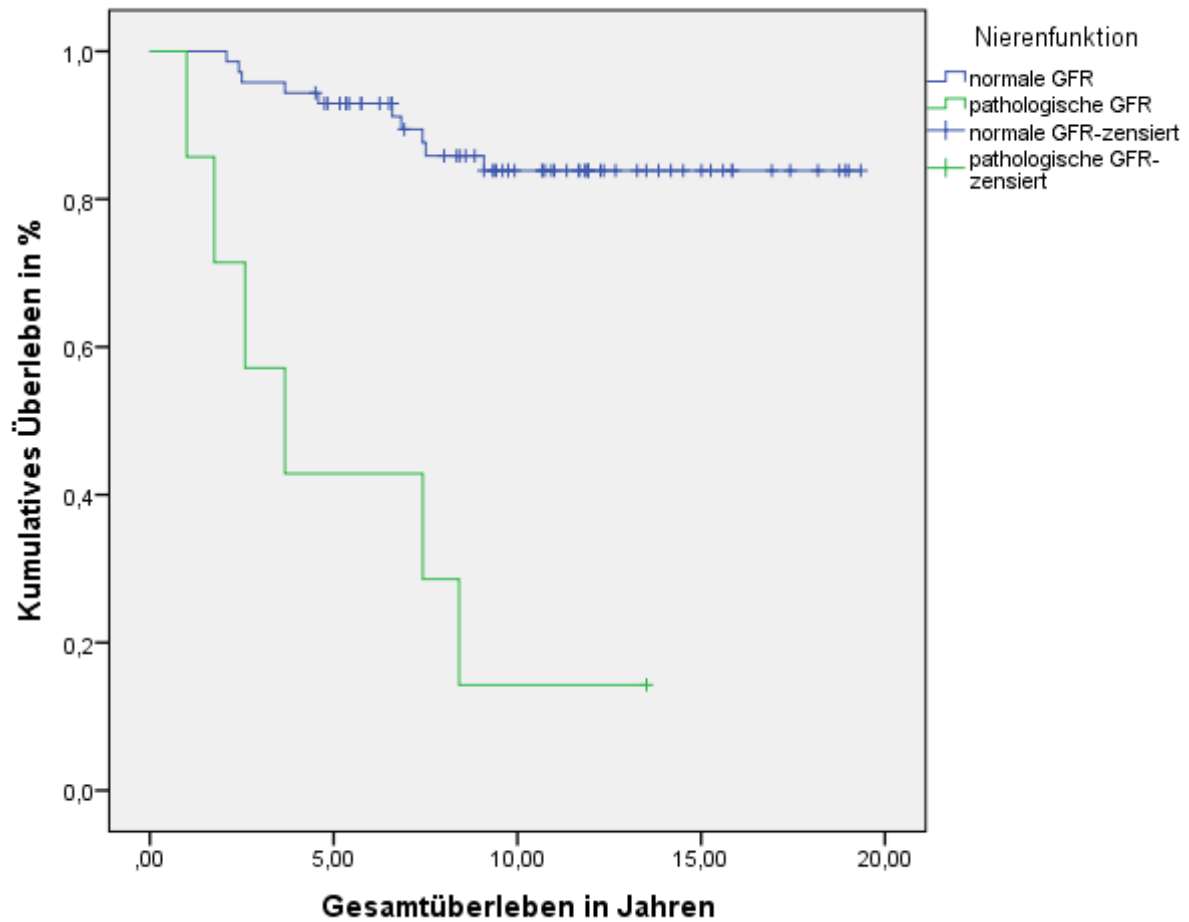


Abbildung 10: Kumulatives Überleben nach Vorhandensein von normaler ($n=71$) und pathologischer ($n=7$) Nierenfunktion

5. Diskussion

Kinder und Jugendliche, die an einer Leukämie erkranken bzw. einen Rückfall erleiden und einer allogenen Stammzelltransplantation zugeführt werden, zeigen in einer großen retrospektiven Studie (n=451) [35] und zwei kleineren randomisierten Studien (n=35 und n=43) [36, 37], dass der Einsatz der TBI als Bestandteil der Konditionierung im Vergleich zur alleinigen Hochdosis-Chemotherapie das Gesamtüberleben der Patienten verbessert. Überlebende nach Stammzelltransplantation im jungen Alter können jedoch Langzeitnebenwirkungen an den unterschiedlichsten Organsystemen, wie Funktionsstörungen der Lunge mit restriktiven Veränderungen, Linsentrübung, Leberfunktionsstörungen, Schilddrüsenunterfunktionen, komplexe Hormonachsenveränderungen, Kleinwuchs, neurokognitive Störungen entwickeln [38]. Daher wird generell versucht die Behandlung zu de-intensivieren und die Ganzkörperbestrahlung durch eine alleinige Chemotherapie zu ersetzen. Die hierbei eingesetzten Präparate zeigen zum Teil selbst hohe Lungentoxizität (z.B. Bleomycin) und erreichen aufgrund der Blut-Hirn-Schranke keine ausreichende Bioverfügbarkeit im zentralen Nervensystem (ZNS), so dass dieser Ansatz kritisch gesehen werden muss. Die vorliegende Arbeit soll an einer großen Kohorte ausschließlich pädiatrischer und adoleszenter Patienten (<19 Lebensjahre) das tatsächliche Auftreten von klinischen Auffälligkeiten, die potentiell auf die Behandlung zurückgeführt werden können, zeigen.

In der hier präsentierten Kohorte von 109 Kindern und Jugendlichen mit einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 8 Jahren (0,6 – 19,3 Jahre) wurden als häufigste potentielle Langzeitnebenwirkungen nach multimodaler Therapie Funktionsstörungen/ Normabweichungen der Leber (28,4%), des Herzens (27,5%), der Lunge (12%), der Schilddrüse (6,4%) und der Nieren (6,4%) sowie Kleinwuchs (12%) beobachtet. Wobei vor Beginn der Diskussion einerseits auf die retrospektive Datenerhebung hingewiesen werden muss. Andererseits muss betont werden, dass es sich zum Teil nur um abweichende Laborparameter handelt, die nicht zwangsläufig mit der Behandlung in Zusammenhang stehen müssen und die ebenfalls nicht zwangsläufig klinisch relevant sein müssen.

Im Unterschied zu unserer Kohorte, zeigten Ricardi et al. in einer Arbeit an 51 Patienten nach TBI und Stammzelltransplantation bei AML/ALL und einem vergleichbaren medianen Follow-up von

8,6 Jahren (5,1 – 17,9 Jahre) als häufigste Langzeitnebenwirkungen den Minderwuchs mit 24% und die Hypothyreose in 21,2% [39]. Die Werte waren doppelt- bzw. dreifach höher als in der von uns analysierten Kohorte. Ricardi et al. untersuchte allerdings auch systematisch in halbjährlichen bis jährlichen Intervallen die Körpergröße bei 50 Patienten. Des Weiteren lag das Durchschnittsalter der untersuchten Patienten bei 8,5 Jahren, hingegen bei unseren Patienten bei 11,2 Jahren (2,4 – 18,9 Jahre). Es zeigte sich eine signifikant höhere Inzidenz von Minderwuchs bei jüngeren Patienten, was möglicherweise den Unterschied in der Häufigkeit erklären könnte. Lungenfunktionsstörungen (17,4%) traten vergleichbar häufig auf.

Levy et al. zeigten in Ihrer retrospektiven Studie mit 81 Patienten, mit einem medianen Follow-up von 7,4 Jahren (1,4 – 13 Jahre) und einem Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Ganzkörperbestrahlung von 1,4 Jahren (0,4 – 2,8 Jahren) als häufigste Nebenwirkungen ebenfalls die Hypothyreose (35,7%) und hohe Raten an Kleinwuchs (71,4%) und Dyslipidämie (69,2%), aber ein vergleichbare Rate an Niereninsuffizienz (14,3%), Leberfunktionsstörungen (33,3%) und Knochen-/Gelenkschäden (36,4%) [38]. Die höhere Rate von Kleinwuchs könnte ebenfalls an dem deutlichen jüngeren Alter zum Zeitpunkt der Ganzkörperbestrahlung liegen. Die hohen Raten an Hypothyreosen beider Studien lassen sich mit den von uns untersuchten Patienten nicht bestätigen. Ein möglicher Grund für die niedrige Rate in unserem Patientengut kann die Rate fehlender Daten zur Schilddrüsenfunktion bei annähernd 50% aller Patienten sein.

Die Nebenwirkungen, die den vorderen Augenabschnitt betreffen, sind die Katarakt und das Keratokonjunktivitis-sicca-Syndrom. Die Kataraktentwicklung wird nach Ganzkörperbestrahlungen in der Literatur als häufigste Nebenwirkung beschrieben [29, 40]. Nach TBI mit Einzeitbestrahlung von 10 Gy entwickeln nahezu alle Patienten eine Katarakt innerhalb von 3 bis 4 Jahren, eine operative Sanierung ist in fast allen Fällen notwendig (85%). Im Gegensatz dazu sinkt das Risiko einer Linsentrübung bei der fraktionierten TBI auf circa 30% nach 3 Jahren, [40, 41].

In einer prospektiven Kohorten-Studie konnte erstmals gezeigt werden, dass sowohl die Fraktionierung (Einzeit- versus fraktionierte-RT), die Gesamtdosis (>10Gy) der Ganzkörperbestrahlung wie auch die Kortikosteroideinnahme von mehr als 3 Monaten ein signifikant erhöhtes Risiko zur Kataraktbildung nach sich zieht [29]. Durch Ausblocken der Augenlinsen mit einem 3 cm dicken Blei bzw. Stahl-Block im anterioren Strahlengang beim

liegenden Patienten lässt sich die Dosis auf circa 10 Gy reduzieren, ohne dass sich dadurch das Risiko von ZNS-Rezidiven erhöht [42]. Durch die Fortschritte in der modernen Katarakt-Operationstechnik wird das OP-Risiko auf ein Minimum reduziert und gilt als Niedrig-Risikoeingriff mit Verbesserung der Sehschärfe auf bis zu 95%, wenn keine weiteren Erkrankungen am Auge vorliegen [28]. In unserem Kollektiv ohne Linsenausblockung zeigten nur 2,7% der Patienten eine Kataraktbildung, dies ist wahrscheinlich auf die Fraktionierung der Gesamtdosis von 12 Gy mit 6 Fraktionen zu je 2 Gy zurückzuführen und möglicherweise auf das höhere Durchschnittsalter von 11,2 Jahren zum Zeitpunkt der Ganzkörperbestrahlung in unserem Kollektiv.

Abweichende Lungenfunktionen mit Verminderung des Lungenvolumens und der Diffusionskapazität als Resultat des Konditionierungsregimes können bereits vor der TBI und Stammzelltransplantation bestehen [43]. Restriktive, meist asymptomatische, Lungenveränderungen werden am häufigsten 3-6 Monate nach TBI und Stammzelltransplantation gesehen, sind häufig zunächst stabil und bilden sich partiell oder komplett innerhalb von 2 Jahren zurück [43-45]. Crawford et al. berichten jedoch von erwachsenen Patienten, die schwere restriktive Defekte entwickeln und zum Teil an respiratorischer Insuffizienz versterben [46]. Eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) mit reduzierter FEV1 (Forced Expiratory Volume in 1 Sekunde) kann sich bei bis zu 20% der Kinder nach TBI und Stammzelltransplantation entwickeln [47]. Von den hier untersuchten 109 pädiatrischen bzw. jugendlichen Patienten zeigten nur 13 Patienten (12%) eine COPD mit verringerter FEV1. Von diesen 13 Patienten waren 12 Langzeitüberlebende (93,3%). Auch hier könnte möglicherweise das Alter der untersuchten Patienten den Unterschied in der Häufigkeit der verringerten FEV1 erklären. In der oben zitierten Studie lag das Durchschnittsalter bei 7,5 Jahren. Die Autoren selbst erklären die höhere Rate von obstruktiven Lungenerkrankungen bei jüngeren Patienten mit anatomischen Besonderheiten an den Bronchien im Vergleich zu Erwachsenen, wodurch obstruktive Lungenerkrankungen häufiger entstehen. Die Bronchien sind kleiner und neigen eher dazu zu obstruieren, was zu einer höheren Inzidenz von obstruktiven Lungenerkrankungen führt [47].

Die Pathogenese der interstitiellen Pneumonitis ist noch nicht gut verstanden. Sie wird hauptsächlich auf die GvHD zurückgeführt, aber andere potentielle Risikofaktoren wie TBI mit möglicher Fibrosebildung im Lungenparenchym und Zunahme des interstitiellen Bindegewebes

mit verlängerter Diffusionsstrecke, Hypogammaglobulinämie, GVHD-Prophylaxe mit Methothrexat und Infektionen wurden beschrieben [43]. Bei den Patienten der hier vorliegenden Auswertung wurden durchgängig Lungentransmissionsblöcke eingesetzt, um die Lungendosis auf circa 10 Gy zu reduzieren. Budach und Kollegen konnten bereits 1986 zeigen, dass eine TBI bei Reduktion der Lungendosis auf 10 Gy das Auftreten der interstitiellen Pneumonitis reduzieren kann während eine Einzeitbestrahlung von 9,3 Gy zu einer 50%igen Inzidenz an IP führen kann [48]. Auch andere Autoren konnten bestätigen, dass die Verwendung von Lungenblöcken zur deutlichen Reduktion des Auftretens der interstitiellen Pneumonitis (15% vs. 5%) führen kann [49]. Die Frage, ob die interstitielle Pneumonitis mit einer später auftretenden COPD korreliert, ist weiterhin nicht geklärt.

Die Schilddrüsenunterfunktion ist eine der häufigsten angegebenen Langzeitnebenwirkungen nach TBI, siehe oben [50]. Sie wird in 3 verschiedene Typen eingeteilt: latente Hypothyreose, manifeste Hypothyreose und autoimmune Schilddrüsenerkrankung.

Die latente Hypothyreose (leicht erhöhtes Thyroidea-stimulierendes Hormon (TSH) und normales freies Thyroxin (fT4)) tritt bei 7 – 15,5% nach Stammzelltransplantation auf [51, 52]. Unklar ist weiterhin, ob beim Kind oder Jugendlichen schon in diesem Stadium der milden und kompensierten Fälle, eine Substitution mit L-Thyroxin notwendig ist, da diese Form sich möglicherweise spontan zurückbildet [53].

Die Hypothyreose bei Patienten nach TBI und Stammzelltransplantation ist in der Regel Folge der direkten Schädigung der Schilddrüse [53]. Eine sekundäre Schilddrüsenunterfunktion durch eine Hypophyseninsuffizienz ist sehr selten. Typischerweise erfolgt die Diagnose einer Schilddrüsenunterfunktion im Median 50 Monate nach TBI und Stammzelltransplantation [54]. Nach Ganzkörperbestrahlung mit 1 x 10 Gy entwickeln 90% der Patienten eine Schilddrüsenunterfunktion im Vergleich zu nur 15% nach fraktionierter TBI und nochmals geringere Raten nach Konditionierung mit Busulfan und Cyclophosphamid [55, 56].

Die Autoimmunthyreoditis kann durch übertragene Spenderzellen hervorgerufen werden und ebenfalls zu einer Hyper- und später Hypothyreose führen, wenn beispielsweise der Stammzellspender an einem Morbus Basedow litt [57]. In unserem Kollektiv wurden unter anderem die TSH und fT3/fT4 Werte ausgewertet sowie eine beschriebene Hypothyreose in die Datenerfassung mit eingeschlossen. Von den untersuchten Patienten mit vorhandenen laborchemischen Daten der Schilddrüsenfunktion zeigten 12,5% eine manifeste Hypothyreose,

was sich mit den oben genannten Studien deckt. Aus strahlentherapeutischer Sicht bleibt die verabreichte Dosis an der Schilddrüse der Hauptrisikofaktor für die Entstehung einer Hypothyreose. Es bleibt weiterhin unklar ob Geschlecht oder Alter weitere Risikofaktoren darstellen. Auch an den von uns untersuchten Patienten lässt sich kein Rückschluss auf mögliche Risikofaktoren ziehen.

Im Rahmen der Gesamtbehandlung stellen die kardiotoxische Chemotherapie unter Einsatz von Cyclophosphamid, die TBI, Elektrolytveränderungen und die Sepsis negative Prognosefaktoren dar, welche die Herzfunktion (z.B. über Änderungen der Erregungsleitung oder Anatomie) negativ beeinflussen [58, 59]. Bestrahlungsbedingte Herzfunktionsstörungen stehen im Zusammenhang mit der applizierten Gesamtdosis und dem Alter der Patienten bei Bestrahlung. Klinisch zeigen sich nicht-spezifische EKG Veränderungen bis hin zu Arrhythmien sowie Herzinsuffizienzen bis zur Kardiomyopathie. Histomorphologisch kann sich in den Kardiomyozyten eine diffuse interstitielle Myokardfibrose und perivaskuläre „Adria“-Zellen mit Verklumpung des Kernchromatins zeigen [60].

Anhand unserer Daten konnten wir zeigen, dass bei 27,5% (n=31) der Patienten eine Herzfunktionsstörung diagnostiziert werden konnte. Führend waren hier die dilatative Herzinsuffizienz (63,3%) und die Trikuspidalinsuffizienz (36,7%), wobei die Trikuspidalinsuffizienz möglicherweise eine Folge der dilatativen Herzinsuffizienz ist. Nur drei Patienten zeigten eine isolierte Trikuspidalinsuffizienz ohne dilatative Kardiomyopathie. Ein Kind ist 2 Jahr nach TBI verstorben. Das Kind zeigte eine persistierende Tachykardie. Die genaue Todesursache ist unbekannt.

Es gibt wenige Publikationen, welche die Kardiomyopathien bei Kindern nach einer Ganzkörperbestrahlung untersucht haben. Eine Arbeit von Eames et al. bzgl. Herzfunktionsstörungen untersuchte 63 Patienten <19 Jahren welche 1 Jahr nach der Knochenmarktransplantation noch lebten [61]. Die Patienten erhielten ein Ruhe-EKG, Echokardiographie, Belastungs-EKG und ein Röntgen Thorax. Achtunddreißig Patienten erhielten eine Chemotherapie mit Cyclophosphamid in Kombination mit Ganzkörperbestrahlung, 22 Patienten eine Chemotherapie mit Cyclophosphamid mit oder ohne Kombination mit anderen Chemotherapeutika und 3 Patienten eine Chemotherapie ohne Cyclophosphamid. Vierzig Patienten (63,5%) erhielten vor der oben genannten Therapie Antrazykline (Median 307 mg/m²). Bei 26 Patienten (41,3%) wurde in dieser Studie eine Herzfunktionsstörung festgestellt. Alle

Patienten mit echokardiographischen Auffälligkeiten waren asymptomatisch und zeigten erst bei Belastung (74%) eine geringere Ausdauer im Vergleich zur Normalbevölkerung. Leider gehen die Autoren auf die drei oben genannten verschiedenen Subgruppen nicht weiter ein. Die von uns erhobenen Daten sind zwar von der Anzahl der Patienten im Vergleich zu der schwachen Evidenzlage sehr gut, jedoch zeigt die Arbeit von Eames et al., dass nur eine ausgiebige kardiologische Nachsorge Daten generieren kann, die ausreichend sensitive und spezifische Daten liefert.

Frisk und Kollegen publizierten Daten zur glomerulären Filtration bei Kindern bis zu 10 Jahre nach TBI und Stammzelltransplantation mit Hinweisen dafür, dass die TBI die primäre Ursache für die Langzeit-Glomerulopathie darstellt [62]. Sie untersuchten die GFR und den effektiven renalen Plasmafluss bei Kindern nach autologer Stammzelltransplantation. Sechszwanzig Patienten erhielten eine Ganzkörperbestrahlung in der Konditionierungsphase und 14 Patienten eine alleinige Chemotherapie. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 10 Jahre. In der Gruppe mit Ganzkörperbestrahlung zeigte sich nach 6 Monaten eine Tendenz zu niedrigeren GFR-Werten. Dies deckt sich mit weiteren pädiatrischen Studien zu dieser Thematik [63]. Grönroos et al. untersuchten 187 pädiatrische Patienten, die eine allogene (n=169) oder autologe (n=18) Stammzelltransplantation erhalten hatten. Vierundsechzig der Patienten erhielten eine Ganzkörperbestrahlung. Fünfzig gesunde Kinder dienten als Kontrollgruppe. Es wurden die GFR und der effektive renale Plasmafluss untersucht. GFR und der effektive renale Plasmafluss waren vor Transplantation normal. Nach einem Jahr waren beide Werte signifikant verringert. Der Hauptrisikofaktor war laut dieser Studie die TBI [63].

Im Gegensatz dazu zeigte eine Studie mit 1635 Patienten im Erwachsenenalter (medianes Alter von 38,5 Jahren bei Transplantation), dass eine verminderte glomeruläre Funktion hauptsächlich mit einer GvHD in Verbindung steht [64]. Daten über die tubuläre Funktion nach Stammzell-Transplantation finden sich in der publizierten Literatur selten. Es gibt zwei weitere größere Studien, die die Langzeitschäden der renalen Tubulusfunktion untersucht haben und kontroverse Ergebnisse zeigen. Patzer et al. fanden eine hohe Prävalenz von Niereninsuffizienz 1 bis 2 Jahre nach TBI und Stammzelltransplantation [65]. Im Gegensatz dazu fanden Kist-van Holthe und Kollegen eine niedrige Inzidenz von Niereninsuffizienzen nach TBI und Stammzelltransplantation [66].

In unserem Kollektiv zeigten 7 Patienten eine Niereninsuffizienz (9,1%). Von diesen 7 wurden 4 Patienten nach dem ALL-BFM 2000-, die restlichen 3 nach den ALL-BFM-95-, Co-ALL 06-97- und GM-ALL 06-99-Protokollen behandelt. Dies deckt sich mit den Daten weiterer Studien unter anderem von Levy et al [38]. Ob potentiell eingesetzte nephrotoxische Zytostatika wie Daunorubicin, Methotrexat und Cytarabin die Nierenfunktion zusätzlich kompromittieren haben, ist nicht zu differenzieren. Unsere Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier ergab ein 5-Jahres-Gesamtüberleben bei pathologischer und normaler Nierenfunktion von 42,9% und 92,9% mit einem hoch-signifikanten Unterschied zwischen den beiden Vergleichsgruppen ($p=0,0001$).

Dyslipidämie ist eine übliche Langzeitnebenwirkung nach TBI und Stammzelltransplantation. Vier Kinder zeigten in unserem Kollektiv eine Dyslipidämie. Jedoch sind nur von 21 Patienten Daten zur Beurteilung des Lipidhaushalts verfügbar gewesen, was eine generelle Aussage über den Lipidhaushalt aller bestrahlten Kinder und Jugendlichen in unserem Kollektiv erschwert. Zwei Studien zeigen, dass bei Kindern die eine Stammzelltransplantation und TBI erhalten, sich eine höhere Rate an pathologischen Triglyceridwerten entwickelt als bei Kindern mit Stammzelltransplantation und alleiniger Chemotherapie [67, 68]. Einige Studien zeigen, dass die Dyslipidämie im direkten Zusammenhang mit einem Wachstumshormonmangel steht [69-72]. Dieser Zusammenhang deutet darauf hin, dass frühzeitige Wachstumshormon- (STH)-Substitution Lipidwerte normalisieren und dementsprechend das kardiovaskuläre Risiko verringern könnte [69, 71]. Deshalb könnte es wichtig, sein Kinder nach TBI und Stammzelltransplantation auf Mangel an STH zu untersuchen, um nicht nur Minderwuchs zu verhindern, sondern auch das zukünftige kardiovaskuläre Risiko zu senken.

Dieser Zusammenhang führte auch zur Empfehlung in der Leitlinie der „Children Oncology Group“, den Lipidaushalt alle 2 Jahre bei Patienten nach TBI und Stammzelltransplantation zu kontrollieren.

Bei 13 Kindern waren Daten zur Wachstumsretardierung – ohne Differenzierung der Ursache der Wachstumsretardierung – dem Lipidhaushalt und kardiovaskulären Folgen vorhanden. In dieser Kombination wurden bei 4 Kindern aus unserem Kollektiv eine Wachstumsretardierung ohne Hypertonus und bei einem Kind erhöhte Triglyceridwerte beobachtet. Wachstum ist ein komplexer Vorgang, der von mehreren Faktoren beeinflusst wird, unter anderem spielt die Genetik, Ernährung, Hormone, GvHD sowie die Behandlung und psychologisch Faktoren eine Rolle.

Hochdosis-Chemotherapie kann als potentieller Einflussfaktor nicht komplett ausgeschlossen werden. Ein publiziertes Review über endokrine Abweichungen nach Stammzelltransplantation zeigte, dass die alleinige Cyclophosphamid-Applikation nicht zu Wachstumsverminderungen führt, aber bei zusätzlicher Gabe von Chemotherapeutika wie Busulfan ein STH-Mangel entstehen kann [73]. Unsere Patientenkohorte erhielt ein breites Spektrum an verschiedenen Chemotherapeutika-Regimen. Die Wahl der jeweiligen Chemotherapie erfolgte in Abhängigkeit von der Diagnose protokollgemäß. Der Zeitpunkt der Gabe und die individuelle Dosis erfolgte nach individueller Anpassung an Größe, Gewicht und Allgemeinzustand der Patienten (z.B. Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz, Verschiebung der Gabe bei Infekt usw.). Ein zusätzlicher Faktor bzgl. der Wachstumsretardierung ist der direkte Schaden am skelettalen System. Ein Review weist darauf hin, dass 20% der TBI-Patienten im Kindesalter Wachstumsretardierungen entwickeln aufgrund des gestörten normalen Knochenwachstums [74]. Zusätzlich kann eine Wachstumsverminderung als Komplikation nach Stammzelltransplantation auftreten, wie z.B. im Rahmen einer chronischen GVHD [73].

In unserem Kollektiv zeigten 13 Patienten (12%) ein Wachstum unter der dritten Perzentile im Verlauf nach der Radiotherapie. Vier (30,8%) der 13 Kinder wurden zusätzlich Ganzhirn-bestrahlt (2 Kinder mit 12 x 2 Gy, 1 Kind mit 6 x 2 Gy und 1 Kind mit 3 x 2 Gy).

Eine intensive onkologische Therapie kann alle oder mehrere der oben genannten Faktoren beeinflussen [75-77]. Trotzdem liegen 80% der Kinder nach einer Leukämieerkrankung über der dritten Perzentile der Wachstumskurve der gesunden Bevölkerung [76, 78-81]. Jedoch wird bei einem deutlich größeren Teil der Kinder, die vor dem 10. Lebensjahr eine Ganzkörperbestrahlung erhielten, ein Minderwuchs beobachtet. In unserem Kollektiv waren 7/13 Kindern (53,8%) unter 10 Jahren zum Zeitpunkt der TBI. Eine vorherige Bestrahlung im Bereich des Neurokraniums führt zu einer noch ausgeprägteren Wachstumsretardierung [82].

Dennoch bleibt die Frage kontrovers, ob STH-Mangel die alleinige Ursache der Wachstumsretardierung ist und dessen Substitution die adäquate Therapie [82, 83]. Mehrere Studien konnten belegen, dass es keinen Zusammenhang zwischen Wachstumsrate und dem STH-Sekretions-Level gibt [76, 78]. In einer retrospektiven Studie zur Behandlung der schweren anaplastischen Anämie konnte gezeigt werden, dass 11 Kinder die keine TBI, sondern nur eine thorako-abdominelle Bestrahlung erhielten, an einem signifikant stärkeren Minderwuchs litten als 27 Kinder, die nur Cyclophosphamid erhielten [78]. Dies kann nicht auf eine eingeschränkte Sekretion des STH zurückzuführen sein, da der Hypothalamus und die Hirnanhangsdrüse nicht

bestrahlt worden sind. Die Pathogenese kann möglicherweise durch die Bestrahlung der Gonaden, der Schilddrüse und den Knochenepiphysen erklärt werden.

Es gibt nur wenige Daten über die Funktionstüchtigkeit der Leber nach Ganzkörperbestrahlung bei Patienten mit hämato-onkologischen Erkrankungen nach Stammzelltransplantation. Späteffekte der Leber nach TBI bei Patienten mit Neuroblastom Stadium IV wurden von der International Society of Pediatric Oncology (SIOP) beschrieben [84]. Zwei Gruppen wurden verglichen: eine Gruppe mit TBI (n = 32) und die andere Gruppe mit alleiniger Chemotherapie (n = 30). Nur in der Chemotherapie-Gruppe zeigten sich 4 Fälle mit Leberfunktionsstörungen. Aufgrund der kleinen Fallzahl konnte keine statistische Analyse durchgeführt werden. Kontroverse Ergebnisse zeigten Rösler und Kollegen in einer prospektiven Studie mit 216 Kindern nach Leberbestrahlung (medianes Alter 9 Jahre, Spanne 1 - 18 Jahre, 70 Patienten mit TBI), dass Leberfunktionsstörungen in geringerem Ausmaß bei Patienten ohne TBI auftreten, jedoch ohne Signifikanz der Unterschiede (p=0,8) [85]. Nur 17% der Patienten mit TBI entwickelten im Verlauf eine leichte Leberfunktionsstörung. Jedoch war die mediane Dosis an der Leber in dem untersuchten Kollektiv bei nur 5 Gy.

In unserer Kohorte zeigten nur 28,4% (n = 31) aller Patienten pathologische Leberwerte nach einer medianen Dosis von 12 Gy. Eine Lebervenenverschlusserkrankung wurde nicht beobachtet. Alle Kinder und Jugendliche in unserer Kohorte haben zusätzlich zur TBI eine Chemotherapie erhalten, sodass eine Differenzierung, welcher Faktor die Leber besonders beeinflusst hat, nicht möglich ist. In einer Metaanalyse von Sharon Castellino und Kollegen wurden 30 Originalarbeiten aus den Jahren 1975 bis 2008 nach definierten Suchkriterien ausgewertet. Das Risiko von Leberschäden steigt nach Bestrahlung mit zunehmendem Bestrahlungsvolumen an. Weitere Risikofaktoren sind die Gesamtdosis, jüngeres Lebensalter bei Therapiebeginn, vorherige partielle Hepatektomie und simultane Chemotherapie mit Dactinomycin und Doxorubicin [86]. Manche Studien [87, 88] zeigen ein erhöhtes Risiko nach TBI in Verbindung mit einer anthrazyklin-haltigen Chemotherapie. Des Weiteren zeigte sich, dass schon bestehende Lebererkrankungen das Risiko von Leberschädigungen erhöhen [89]. Die in unserer Patientenkohorte beobachteten Hepatotoxizitäten nach TBI bewegten sich im Rahmen der hierzu publizierten Spätfolgen. Ein Rückschluss auf einen isolierten Einfluss der TBI bzgl. der Leberschäden ist jedoch aufgrund der multimodalen Therapie nicht möglich ist.

Mehrere Studien zeigen eine Zunahme an neuen Krebserkrankungen nach TBI und Stammzelltransplantation. Hierbei handelt es sich in der Mehrzahl der Fälle um erneute Lymphome oder hämato-onkologische Erkrankungen, welche sich zum Teil schon früh im Verlauf zeigen [8, 90-95]. Lympho-proliferative Erkrankungen sind die häufigsten malignen Erkrankungen im ersten Jahr nach allogener Stammzelltransplantation. Die meisten stehen im Zusammenhang mit einer eingeschränkten Funktion des Immunsystems und Epstein-Barr-Virus-Infektionen [95, 96]. Zwei unserer untersuchten Kinder entwickelten im Nachbeobachtungszeitraum ein Non-Hodgkin Lymphom (1,8%).

Daten zu soliden Krebserkrankungen als Folge einer TBI bzw. einer multimodalen Therapie bei Leukämien/ Lymphomen sind selten. Die zwei größten Studien zeigten eine geringe Anzahl an soliden Tumoren an verschiedenen anatomischen Regionen mit einem errechneten zwei- bis dreifach erhöhten Risiko im Vergleich zur gesunden Normalbevölkerung [95, 96]. Das erhöhte Risiko für verschiedene solide Zweitumore ist stark verknüpft mit radiogenen Vorbelastungen, insbesondere bei Sekundärtumoren der Schilddrüse, Speicheldrüsen, des Knochens, Bindegewebes und des Gehirns [97]. Radiogen induzierte solide Sekundärmalignome haben eine lange Latenzzeit. Das Risiko, solche Tumore zu entwickeln, ist höher bei Patienten, die im jüngeren Alter bestrahlt wurden [98]. Hirntumore kommen gehäuft bei Kindern mit zusätzlicher Ganzhirnbestrahlung vor [9, 99]. Studien zeigten, dass Knochen- und Bindegewebstumoren bei Patienten vermehrt auftreten, wenn mehr als 10 Gy appliziert wurden [100-102]. Ein Patient aus unserer Studie entwickelte 6 Jahre nach 12 Gy TBI ein Rhabdomyosarkom. Die Erfahrung anderer Kliniken mit Patienten nach TBI und Stammzelltransplantation zeigt eine höhere Rate an Zweitmalignomen [98, 103, 104] bei Bestrahlungen im jüngeren Alter [97].

Prospektive [105] und retrospektive Studien [13, 106], sowie Meta-Analysen [107] zeigen keine Überlegenheit von Busulfan in Kombination mit Methotrexat/Leucovorin oder Actinomycin-D und Cyclophosphamid (BU-MAC) gegenüber einer Ganzkörperbestrahlung mit Methotrexat/Leucovorin, Actinomycin-D und Cyclophosphamid (TBI-MAC). Die Studien deuten jedoch darauf hin, dass erwachsene AML-Patienten mit einer TBI-MAC Konditionierung eine geringere Inzidenz von Rezidiven zeigen [13, 105-107].

In unserem Kollektiv zeigte sich ein 5-Jahres-Gesamtüberleben von 75,5%, was sich mit den Ergebnissen zum Gesamtüberleben anderer Kliniken deckt, mit einer niedrigen Rezidiv-Rate von 7,3% [37].

Daher bleibt die TBI ein wichtiger Teil im Rahmen der Konditionierung bei Patienten, die eine Stammzelltransplantation erhalten sollen. Die Vorteile der TBI sind sehr gut dokumentiert und beinhalten tumorizide Effekte und Immunsuppression zur Erleichterung des „Engraftment“ der Spenderstammzellen. Darüber hinaus ist die Planung vergleichsweise einfach, die Behandlung selbst nicht-invasiv, für den Patienten einfach durchführbar und die Behandlungszeit kurz.

Um das Überleben der Patienten zu verbessern, haben 2 randomisierte Studien den Effekt der Dosissteigerung bei TBI evaluiert. Insgesamt wurden 71 Patienten (Medianes Alter für die Gruppe mit 12 Gy TBI: 26 Jahre; medianes Alter für die Gruppe mit 15,75 Gy TBI: 25 Jahre) mit AML in erster Remission randomisiert nach Cyclophosphamid mit 12 Gy (2 Gy/Tag an 6 Tagen) oder 15,75 Gy (2,25 Gy/Tag an 7 Tagen) TBI. Die Gruppe, die eine höhere TBI-Dosis erhalten hatte, hatte einen signifikant niedrige 3 Jahres Rezidiv-Rate mit 12% im Vergleich zu 35% bei niedrigerer TBI-Dosis ($P = 0.05$) [108]. Dieselbe Gruppe untersuchte in einer weiteren Studie 57 hauptsächlich erwachsene Patienten mit chronisch myeloischer Leukämie in der chronischen Phase. Die Gruppe mit der höheren Dosis von 15,75 Gy Gruppe hatte eine 4 Jahres Rückfallrate von 0% im Vergleich zu 25% bei der 12 Gy-Gruppe ($P = 0.008$) [109]. Offenbar benötigt die CML eine höhere Gesamtdosis zur Erzielung einer kompletten Remission gegenüber der AML. In beiden Studien konnte das Überleben durch Dosisescalation der TBI-Dosis verbessert werden, aber die behandlungsbedingte Mortalität nahm zu. Beide Studien nehmen an, dass mit erhöhter Dosis ein besseres Ergebnis erreicht werden könnte, aber die Durchführbarkeit durch vermehrte Nebenwirkungen limitiert ist.

Der größte Kritikpunkt der der vorliegenden Arbeit bleibt die retrospektive Aufarbeitung der Daten. Es bleibt offen, ob bei Patienten, bei denen keine bestimmte Langzeitnebenwirkung festgehalten worden ist, auch möglicherweise nach einer intensiven Untersuchung weiterhin diese Nebenwirkung nicht zeigen würde. Die Stärke der Arbeit bleibt die große Patientenzahl und die lange Nachbeobachtungszeit.

Ausblick

Dies führte zur Überlegung, wie man gezieltere Formen der TBI oder Abwandlungen dieser Technik durchführen kann, die keine oder weniger limitierende Toxizitäten nach sich ziehen [110]. Große Technologische Fortschritte resultierten aus der Möglichkeit, sich extrem steile Dosisgradienten, die mit der heutigen Formen der Strahlentherapie erzielt werden können, im Rahmen der TBI nutzbar zu machen. Die Helicale Tomotherapie (HT, kommerziell erhältlich als TomoTherapy HiArt System) ist ein Bestrahlungsgerät, das die technologischen Vorteile einer CT-gestützten Radiotherapie mit IMRT kombiniert. Ein 6-MV Linearbeschleuniger ist auf einen CT Ring-Gantry installiert und rotiert um den Patienten während der Patient durch den Ring fährt. Das 40 cm breite Bestrahlungsfeld ist durch einen binären Kollimator mit 64 sog. *leafs* segmentiert. Die minimale Breite des Strahlenbündels beträgt 5 – 6 mm, die maximale Couch-Bewegung 160 cm in kranio-kaudaler Richtung und die maximale Bestrahlungsfeldbreite 60 cm sowie 160 cm longitudinal [111]. Dadurch kann eine wesentlich breitere Abdeckung als mit einem Linearbeschleuniger erreicht werden. HT erlaubt eine hoch-konformale Dosisverteilung an großen Objekten mit gleichzeitiger Schonung von Risikoorganen [112-117], was es zu einer attraktiven Alternative zu herkömmlichen Bestrahlungsverfahren der TBI macht. Eine zusätzliche Dosis kann konformal appliziert werden aufgrund der 360° Einstrahlmöglichkeit im Vergleich zu 5-9 Einstrahl-Winkeln, welche bei einem traditionellem IMRT System genutzt werden. Anhand von Dosis-Volumen-Histogrammen (DVH) kann die Dosisbelastung für die verschiedenen Organsysteme sofort abgelesen werden [118-121].

Wong et al konnten zeigen, daß eine TBI mit HT durchgeführt werden kann [122]. Im Vergleich zur klassischen TBI kann mit der HT, die „*total marrow irradiation (TMI)*“ und „*total marrow and lymphnode irradiation (TMLI)*“, bei der gleichen Gesamtdosis eine deutliche Reduktion der Dosisbelastung an Risikoorganen erreicht werden. Die Studie erlaubt den Rückschluss, dass die behandlungsbedingte Mortalität bei gleichzeitiger Steigerung der Gesamtdosis nicht erhöht ist. DVH-Analysen gezeigt, daß die Lungendosis bei TMI mit der HAT deutlich unter der Dosis bei konventioneller TBI liegt mit einer möglichen Eskalation der TMI Dosis bis 20 Gy ohne erhöhtes Pneumonitisrisiko [114]. Gruen et al. konnten außerdem zeigen, dass diese Form der Behandlung auch bei kleinen Kindern in Narkose problemlos durchführbar ist und gut toleriert wird [121]. Zusätzlich können Ganzkörperbestrahlungen individualisiert werden, indem definiert wird, welche Organe oder Kompartimente welche Minimal-, Maximal- oder Durchschnitts-Dosen erhalten

sollen. Des Weiteren können Areale mit makroskopischen Residuen simultan höher dosiert werden oder Areale mit Vorbestrahlungen ausgeschlossen oder geringer dosiert werden.

Manche Fragen sind weiterhin unklar und können nur durch klinische Studien beantwortet werden. Bei der TMI und TMLI Behandlungen werden die verschriebenen Dosen an definierten Regionen appliziert und außerhalb signifikant weniger Dosis appliziert. Im Gegensatz zur klassischen TBI werden bei der TMI/TMLI zirkulierende Tumorzellen mit einer um den Faktor 1.7 – 7.5 geringeren Dosis bestrahlt, welche sich ausserhalb der definierten Hochdosis-Bereiche befinden. Das könnte möglicherweise erhöhte Rezidiv-Raten nach sich ziehen [123], die allerdings durch eine Intensivierung der systemischen Chemotherapie und verringerte Langzeitnebenwirkungen nach Bestrahlung ausgeglichen werden könnten.

Gezielte TBI kann möglicherweise das akute *graft-versus-host-disease* bei allogenen transplantierten Patienten reduzieren, welche zum Teil durch Schäden an gesundem Gewebe und durch Entzündungsreaktionen sowie Zytokinen getriggert wird [105]. Dies könnte zu verringerter behandlungsbedingter Mortalität und Morbidität führen, jedoch auch zu verringerten Graft-versus-Disease Effekten. Der absolute Einfluss dieser Therapie-Variablen auf das Gesamtüberleben bleibt abzuwarten.

Die Wichtigkeit von höheren Dosisraten bei der TMI im Vergleich mit der konventionellen TBI ist unbekannt. Kontinuierliche Dosisraten der konventionellen TBI reichen von circa 4 bis 20 cGy/Minute, im Vergleich zu 8 Gy/Minute bei HT TMI. Der endgültige Einfluss der Dosisleistung auf das Knochenmark und Transplantat muss weiter untersucht werden, auch wenn schon kleine Fallzahlen gezeigt haben, dass es keine Probleme bei der Transplantation gab [113].

Andere Methoden der gezielten TBI, wie zum Beispiel die Antikörper-unterstützte Radiotherapie oder Radionuklidtherapie, werden in verschiedenen Studien als Teil der Konditionierung vor SCT untersucht.

Klinische Ergebnisse der Antikörpertherapie sind ermutigend, zeigen aber auch mögliche Limitationen. Radioaktive Antikörper führen zu geringeren Dosen am Tumor als mit der externen Radiotherapie zu erreichen sind [124]. Des Weiteren ist die Variabilität zwischen den Patienten am Tumor und den Risikoorganen hoch, da die individuelle Rate der Ausscheidung von Antikörpern und deren Verteilung im Gewebe unterschiedlich ist und schlecht kontrolliert werden kann [125-127]. Diese Faktoren stehen nicht im Vordergrund bei der TMI oder TMLI.

Man sollte diese verschiedenen Formen der gezielten TBI aber nicht als kompetitiv betrachten, sondern am besten in Kombination nutzen, da die einzelnen Schwächen in der Kombination weniger ins Gewicht fallen. Die gezielte TBI hat das Potenzial, eine zusätzliche Dosis an Tumorregionen zu applizieren und definierte Dosisreduktionen in definierten Bereichen zu erreichen. Mit der Antikörper-Therapie könnten zirkulierende Zellen markiert werden, die sich außerhalb der definierten Bestrahlungsregionen aufhalten oder in diesen Regionen zu kurz verbleiben. Kombinationen von gezielter TBI und Radioimmuntherapie werden sich in Zukunft als machbar erweisen, da verschiedene Studien schon ihre Umsetzbarkeit gezeigt haben mit einer kumulativen Knochenmarks-Dosis von bis zu 40 Gy [122, 128].

6. Literaturverzeichnis

- 1 Löffler H, Rastetter J, Haferlach T. Blut und Knochenmark. In: Löffler H, Haferlach T, Rastetter J, Heilmeyer L, Begemann H, eds. Atlas der klinischen Hämatologie. Vol. 6. Springer. 1999:260-2.
- 2 Henze G., Klingebiel T, Schlegel PG. Onkologie – Knochenmarktransplantation. In: Speer CP, Gahr M, eds. Pädiatrie. Vol. 2. Springer 2005:317.
- 3 Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, Sultan C, Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. Br J Haematol 1976;33(4):451-8.
- 4 Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML, Delsol G, Wolf-Peeters CD, Falini B, Gatter KC, A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. Blood 1994;84:1361-1392.
- 5 Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, Ghielmini RM, Salles GA, Zelenetz AD, Jaffe ES, The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms, Blood 2016;127:2375-2390.
- 6 Krebsdaten.de, Krebs in Deutschland 2011/2012.; 10. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft, der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2015. (Accessed April 5, 2015, at http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/kid_2015_kinder.pdf?__blob=publicationFile)
- 7 Gutjahr P, Leukämie. In: Gutjahr P, eds. Krebs bei Kindern und Jugendlichen, Vol. 6 Deutscher Ärzte-Verlag 2004:210.
- 8 Deeg HJ, Socie G, Schoch G, Henry-Amar M, Witherspoon RP, Devergie A, Sullivan KM, Gluckman E, Storb R, Malignancies after marrow transplantation for aplastic anemia and Fanconi anemia: a joint Seattle and Paris analysis of results in 700 patients. Blood 1996;87:386-92.
- 9 Neglia JP, Meadows AT, Robison LL, Kim TH, Newton WA, Ruymann FB, Sather HN, Hammond GD, Second neoplasms after acute lymphoblastic leukemia in childhood. N Engl J Med 1991;325:1330- 6.
- 10 Böcker W. Tumorerkrankungen. In: Böcker W, Denk H, Heitz PU, Höfler G, Kreipe H, Moch H, eds. Pathologie. Vol. 5. Elsevier 2012:244 - 246
- 11 Possinger K. Akute Leukämien. In: Possinger K, Regierer AC, eds. Facharzt Hämatologie Onkologie. Vol 1. Elsevier. 2007:266-8
- 12 Schmidt H. Zytostatika. In: Estler CJ, Schmidt H, eds Pharmakologie und Toxikologie. Vol 6. Schattauer. 2007:1124.

-
- 13 Michel G, Gluckman E, Esperou-Bourdeau H, Reiffers J, Pico JL, Bordigoni P, Thuret I, Blaise D, Bernaudin F, Jouet JP, Lemerle S, Rubie H, Milpied N, Vannier JP, Demeocq JP, Troussard X, Gratecos N, Plouvier E, Bergeron C, Gardembas M, Gouvernet J, Maraninchi D, Allogeneic bone marrow transplantation for children with acute myeloblastic leukemia in first complete remission: impact of conditioning regimen without total-body irradiation. *J Clin Oncol* 1994;12:1217-1222.
- 14 Künkele A, Hauffa BP, Mellies U, Müntjes C, Hüer C, Eggert A, Schulte JH, Kremens B, Long-term follow-up of pediatric patients receiving total body irradiation before hematopoietic stem cell transplantation and post-transplant survival of >2 years. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60(11):1792-7.
- 15 Sauer R. Physikalische Grundlagen. In: Sauer R, eds. *Strahlentherapie und Onkologie*. Vol. 5. Elsevier. 2010:536.
- 16 Gomber S, Dewan P, Chhonker D, Vincristine induced neurotoxicity in cancer patients. *Indian J Pediatr* 2009;77(1):97-100.
- 17 Mewhort-Buist TA, Liaw PC, Patel S, Atkinson HM, Berry LR, Chan KC, Treatment of endothelium with the chemotherapy agent vincristine affects activated protein C generation to a greater degree in newborn plasma than in adult plasma. *Thromb R* 2008;122:418-426
- 18 Moser E. Strahlenarten. In: Kauffmann GW, Moser E, Sauer R, eds. *Radiologie*. Vol. 3. Elsevier. 2006:772.
- 19 Dörr W, Baumann M. Strahlenwirkung auf Tumoren. In: Herrmann T, Baumann M, Dörr W, eds. *Klinische Strahlenbiologie*. Vol. 1. Elsevier. 2006:644-5
- 20 Wheldon TE, The radiobiological basis of total body irradiation. *Br J Radiol* 1997;70(840):1204-7.
- 21 Song CW, Kim TH, Khan FM, Kersey JH, Levitt SH, Radiobiological basis of total body irradiation with different dose rate and fractionation: repair capacity of hemopoietic cells. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981;7(12):1695-701.
- 22 Perez CA. Principles of Radiologic Physics and Dosimetry. In: Halperin EC, Brady LW, Perez CA, Wazer DE, eds. *Perez & Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology*. Vol. 6. Inkling. 2013:595-8
- 23 Schneider RA, Schultze J, Jensen JM, Hebbinghaus D, Galalae R, Kimmig BN, 20 Years of Experience in Static Intensity-Modulated Total-Body Irradiation and Lung Toxicity. *Strahlentherapie und Onkologie* 2007;183(10):545-51.
- 24 Quast U, Physical treatment planning of total-body irradiation: Patient translation and beamzone method. *Medical Physics* 1985;12:567.

-
- 25 Cosset JM, Socie G, Dubray B, Girinsky T, Fourquet A, Gluckman E, Single dose versus fractionated total body irradiation before bone marrow transplantation: radiobiological and clinical considerations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30(2):477-92.
- 26 Girinsky T, Benhamou E, Bourhis JH, Dhermain F, Guillot-Valls D, Ganansia V, Luboinski M, Perez A, Cosset JM, Baume D, Briot E, Beaudre A, Bridier A, Pico JL, Prospective randomized comparison of single-dose versus hyperfractionated total-body irradiation in patients with hematologic malignancies. *J Clin Oncol* 2000;18(5):981-6.
- 27 Schneider RA, Schultze J, Jensen JM, Hebbinghaus D, Galalae R, Kimmig BN, 20 years of experience in static intensity-modulated total-body irradiation and lung toxicity. Results in 257 consecutive patients. *Strahlenther Onkol* 2007;183(10):545-51.
- 28 Zierhut D, Lohr F, Schraube P, Huber P, Wenz F, Haas R, Fehrentz D, Flentje M, Hunstein W, Wannemacher M, Cataract incidence after total-body irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:131-5.
- 29 Tichelli A, Gratwohl A, Egger T, Roth J, Prunte A, Nissen C, Speck B, Cataract formation after bone marrow transplantation. *Ann Intern Med* 1993;119:1175-80.
- 30 Kal HB, Van Kempen-Harteveld ML, Induction of severe cataract and late renal dysfunction following total body irradiation: dose-effect relationships. *Anticancer Res* 2009;29(8):3305-9.
- 31 Thomas O, Mahé M, Champion L, Bourdin S, Milpied N, Brunet G, Lisbona A, Le Mevel A, Moreau P, Harousseau J, Cuillière J., Long-term complications of total body irradiation in adults. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49(1):125-31.
- 32 Vatanen A, Wilhelmsson M, Borgstrom B, Gustafsson B, Taskinen M, Saarinen-Pihkala UM, Winiarski J, Jahnukainen K, Ovarian function after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in childhood and adolescence. *Eur J Endocrinol* 2014;170(2):211-8.
- 33 Jagasia, S, Misfeldt A, Griffith M, Jagasia M, Age and total-body irradiation in addition to corticosteroid dose are important risk factors for avascular necrosis of the bone. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16(12):1750-1.
- 34 Lawton CA, Cohen EP, Barber-Derus SW, Murray KJ, Ash RC, Casper JT, Moulder JE, Late renal dysfunction in adult survivors of bone marrow transplantation. *Cancer* 1991;67:2795-800.
- 35 Davies SM, Ramsay NK, Klein JP, Weisdorf DJ, Bolwell B, Cahn JY, Camitta BM, Gale RP, Giralt S, Heilmann C, Henslee-Downey PJ, Herzig RH, Hutchinson R, Keating A, Lazarus HM, Milone GA, Neudorf S, Perez WS, Powles RL, Prentice HG, Schiller G, Socié G, Vowels M, Wiley J, Yeager A, Horowitz MM, Comparison of preparative regimens in transplants for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2000;18:340-7
- 36 Dusenbery KE, Daniels KA, McClure JS, McGlave PB, Ramsay NK, Blazar BR, Neglia JP, Kersey JH, Woods WG, Randomized comparison of cyclophosphamide-total body irradiation versus busulfan-cyclophosphamide conditioning in autologous bone marrow transplantation for acute myeloid leukemia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31(1):119–28.

-
- 37 Bunin N, Aplenc R, Kamani N, Shaw K, Cnaan A, Simms S, Randomized trial of busulfan vs total body irradiation containing conditioning regimens for children with acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium study. *Bone Marrow Transplant* 2003;32(6):543–8.
- 38 Levy JM, Tello T, Giller R, Wilkening G, Quinones R, Keating A, Liu AK, Late Effects of Total Body Irradiation and Hematopoietic Stem Cell Transplant in Children Under Three Years of Age. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60(4):700–4.
- 39 Ricardi U, Filippi AR, Biasin E, Ciammella P, Botticella A, Franco P, Corrias A, Vassallo E, Ragona R, Fagioli F, Late Toxicity in Children Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation with TBI-containing Conditioning Regimens for Hematological Malignancies. *Strahlentherapie und Onkologie* 2009;2:17-20.
- 40 Deeg HJ, Flournoy N, Sullivan KM, Sheehan K, Buckner CD, Sanders JE, Storb R, Witherspoon RP, Thomas ED, Cataracts after total body irradiation and marrow transplantation: a sparing effect of dose fractionation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984;10:957-64.
- 41 Benyunes MC, Sullivan KM, Deeg HJ, Mori M, Meyer W, Fisher L, Bensinger R, Jack MK, Hicks J, Witherspoon R, Buckner D, Hansen JA, Appelbaum FR, Storb R, Cataracts after bone marrow transplantation: longterm follow-up of adults treated with fractionated total body irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:661-70.
- 42 van Kempen-Harteveld ML, van Weel-Sipman MH, Emmens C, Noordijk EM, van der Tweel I, Révész T, Struikmans H, Kal HB, van der Does-van den Berg A, Vossen JM, Eye shielding during total body irradiation for bone marrow transplantation in children transplanted for a hematological disorder: risks and benefits. *Bone Marrow Transplant* 2003;31(12):1151–6.
- 43 Cerveri I, Fulgoni P, Giorgiani G, Zoia MC, Beccaria M, Tinelli C, Locatelli F, Lung function abnormalities after bone marrow transplantation in children: has the trend recently changed? *Chest* 2001;120:1900-6.
- 44 Carlson K, Bäcklund L, Smedmyr B, Oberg G, Simonsson B, Pulmonary function and complications subsequent to autologous bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1994;14:805-11.
- 45 Rovelli A, Pezzini C, Silvestri D, Tana F, Galli MA, Uderzo C, Cardiac and respiratory function after bone marrow transplantation in children with leukaemia. *Bone Marrow Transplant* 1995;16:571-6.
- 46 Crawford SW, Pepe M, Lin D, Benedetti F, Deeg HJ, Abnormalities of pulmonary function tests after marrow transplantation predict nonrelapse mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:690-5.
- 47 Schultz KR, Green GJ, Wensley D, Sargent MA, Magee JF, Spinelli JJ, Pritchard S, Davis JH, Rogers PC, Chan KW, Obstructive lung disease in children after allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 1994;84:3212-20.

-
- 48 Molls M, Budach V, Bamberg M, Total body irradiation: the lung as critical organ. *Strahlenther Onkol* 1986;162(4):226-32.
- 49 Labar B, Bogdanić V, Nemet D, Mrsić M, Vrtar M, Grgić-Markulin L, Kalenić S, Vujasinović S, Presecki V, Jakić-Razumović J, Total body irradiation with or without lung shielding for allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1992;9(5):343-7.
- 50 Sklar CA, Kim TH, Ramsay NK., Thyroid dysfunction among long-term survivors of bone marrow transplantation. *Am J Med* 1982;73:688-94.
- 51 Boulad F, Black P, Bromely M, Black P, Heller G, Sarafoglou K, Gillio A, Papadopoulos E, Sklar C, Thyroid dysfunction following bone marrow transplantation using hyperfractionated radiation. *Bone Marrow Transplant* 1995;15:71-6.
- 52 Al-Fiar FZ, Colwill R, Lipton JH, Fyles G, Spaner D, Messner H, Abnormal thyroid stimulating hormone (TSH) levels in adults following allogeneic bone marrow transplants. *Bone Marrow Transplant* 1997;19:1019-22.
- 53 Katsanis E, Shapiro RS, Robison LL, Haake RJ, Kim T, Pescovitz OH, Ramsay NK, Thyroid dysfunction following bone marrow transplantation: long-term follow-up of 80 pediatric patients. *Bone Marrow Transplant* 1990;5:335-40.
- 54 Borgstrom B, Bolme P, Thyroid function in children after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1994;13:59-64.
- 55 Keilholz U, Max R, Scheibenbogen C, Wüster C, Körbling M, Haas R, Endocrine function and bone metabolism 5 years after autologous bone marrow/blood-derived progenitor cell transplantation. *Cancer* 1997;79:1617-22.
- 56 Toubert ME, Gluckman E, Aractingi S, Esperou H, Devergie A, Ribaud P, Parguet N, Schlageter MH, Beressi JP, Rain JD, Vexiau P, Short- and long-term follow-up of thyroid dysfunction after allogeneic bone marrow transplantation without the use of preparative total body irradiation. *Br J Haematol* 1997;98:453-7.
- 57 Aldouri MA, Ruggier R, Epstein O, Prentice HG, Adoptive transfer of hyperthyroidism and autoimmune thyroiditis following allogeneic bone marrow transplantation for chronic myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 1990;74:118-9.
- 58 Parillo JE, Cardiovascular dysfunction in septic shock: new insights into a deadly disease. *Int J Cardiol* 1985;7:314-21.
- 59 Martino P, Micozzi A, Venditti M, Gentile G, Girmenia C, Raccach R, Santilli S, Alessandri N, Mandelli F, Catheter related right-sided endocarditis in bone marrow transplant recipients. *Rev Infect Dis* 1990;12:250-7.
- 60 Von Herbay A, Dörken B, Mall G, Körbling M, Cardiac damage in autologous bone marrow transplant patients: an autopsy study. Cardiotoxic pretreatment as a major risk factor. *Klinische Wochenschrift* 1988;66:1175-81.

-
- 61 Eames GM, Crosson J, Steinberger J, Steinbuch M, Krabill K, Bass J, Ramsay NKC, Neglia JP, Cardiovascular function in children following bone marrow transplant: a cross-sectional study. *Bone Marrow Transplantation* 1997;19:61–6.
- 62 Frisk P, Bratteby LE, Carlson K, Lönnerholm G, Renal function after autologous bone marrow transplantation in children: a long-term prospective study. *Bone Marrow Transplant* 2002;29:129–36.
- 63 Grönroos MH, Bolme P, Winiarski J, Berg UB, Long-term renal function following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2007;39:717–23.
- 64 Hingorani S, Guthrie KA, Schoch G, Weiss NS, McDonald GB, Chronic kidney disease in long-term survivors of hematopoietic cell transplant. *Bone Marrow Transplant* 2007;39:223–9.
- 65 Patzer L, Ringelmann F, Kentouche K, Fuchs D, Zintl F, Brandis M, Zimmerhackl LB, Misselwitz J, Renal function in long-term survivors of stem cell transplantation in childhood. A prospective trial. *Bone Marrow Transplant* 2001;27:319–27.
- 66 Kist-van Holthe JE, Bresters D, Ahmed-Ousenkova YM, Goedvolk CA, Abbink FC, Wolterbeek R, Bredius RG, Pauwels EK, van der Heijden AJ, Long-term renal function after hemopoietic stem cell transplantation in children. *Bone Marrow Transplant* 2005;36:605–10.
- 67 Taskinen M, Saarinen-Pihkala UM, Hovi L, Lipsanen-Nyman M, Impaired glucose tolerance and dyslipidaemia as late effects after bone-marrow transplantation in childhood. *Lancet* 2000;356(9234):993–7.
- 68 Chow EJ, Simmons JH, Roth CL, Baker KS, Hoffmeister PA, Sanders JE, Friedman DL Increased cardiometabolic traits in pediatric survivors of acute lymphoblastic leukemia treated with total body irradiation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16(12):1674–81.
- 69 Carroll PV, Christ ER, Bengtsson BA, Carlsson L, Christiansen JS, Clemmons D, Hintz R, Ho K, Laron Z, Sizonenko P, Sönksen PH, Tanaka T, Thorne M., Growth hormone deficiency in adulthood and the effects of growth hormone replacement: a review. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(2):382–95.
- 70 Lanes R, Metabolic abnormalities in growth hormone deficiency. *Pediatr Endocrinol Rev* 2004;2(2):209–15.
- 71 Maison P, Griffin S, Nicoue-Beglah M, Haddad N, Balkau B, Chanson P, Impact of growth hormone (GH) treatment on cardiovascular risk factors in GH-deficient adults: a Metaanalysis of Blinded, Randomized, Placebo-Controlled Trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(5):2192–9.
- 72 Murray RD, Wieringa G, Lawrance JA, Adams JE, Shalet SM., Partial growth hormone deficiency is associated with an adverse cardiovascular risk profile and increased carotid intima-medial thickness. *Clin Endocrinol* 2010;73(4):508–15.

-
- 73 Chemaitilly W, Sklar CA, Endocrine complications of hematopoietic stem cell transplantation. *Endocrinol Metab Clin North* 2007;36(4):983–98.
- 74 Marcovici PA, Berdon WE, Liebling MS, Osteochondromas and growth retardation secondary to externally or internally administered radiation in childhood. *Pediatr Radiol* 2007;37(3):301-4.
- 75 Sanders JE, The impact of marrow transplant preparative regimens on subsequent growth and development. *Semin Hematol* 1991;28:244-9.
- 76 Cohen A, Rovelli A, Bakker B, Uderzo C, van Lint MT, Esperou H, Gaiero A, Leiper AD, Dopfer R, Cahn JY, Merlo F, Kolb HJ, Socié G, Final height of patients who underwent bone marrow transplantation for hematological disorders during childhood. *Blood* 1999;93:4109-15.
- 77 Huma Z, BF, Black P, Heller G, Sklar C, Growth in children after bone marrow transplantation for acute leukemia. *Blood* 1995;86:819-24.
- 78 Cohen A, Duell T, Socié G, van Lint MT, Weiss M, Tichelli A, Rovelli A, Apperley JF, Ljungman P, Kolb HJ Nutritional status and growth after bone marrow transplantation (BMT) during childhood: EBMT Late-Effects Working Party retrospective data. *Bone Marrow Transplant* 1999;23:1043-7.
- 79 Clement-De Boers A, Oostdijk W, Van Weel-Sipman MH, Van den Broeck J, Wit JM, Vossen JM, Final height and hormonal function after bone marrow transplantation in children. *J Pediatr* 1996;129:544-50.
- 80 Shinagawa T, Tomita Y, Ishiguro H, Matsumoto M, Shimizu T, Yasuda Y, Hattori K, Kubota C, Yabe H, Yabe M, Kato S, Shinohara O, Final height and growth hormone secretion after bone marrow transplantation in children. *Endocr J* 2001;48:133-8.
- 81 Couto-Silva AC, Trivin C, Esperou H, Michon J, Fischer A, Brauner R., Changes in height, weight and plasma leptin after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000;26:1205-10.
- 82 Sklar C, Mertens A, Walter A, Mitchell D, Nesbit M, O'Leary M, Hutchinson R, Meadows A, Robison L., Final height after treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia: comparison of no cranial irradiation with 1800 and 2400 centigrays of cranial irradiation. *J Pediatr* 1993;123:59-64.
- 83 Giorgiani G, Bozzola M, Locatelli F, Picco P, Zecca M, Cisternino M, Dallorso S, Bonetti F, Dini G, Borrone C, Regazzi MB, De Stefano P, Severi F Role of busulfan and total body irradiation on growth of prepubertal children receiving bone marrow transplantation and results of treatment with recombinant human growth hormone. *Blood* 1995;86:825-31.
- 84 Flandin I, Hartmann O, Michon J, Pinkerton R, Coze C, Stephan JL, Fourquet B, Valteau-Couanet D, Bergeron C, Philip T, Carrie C., Impact of TBI on late effects in children treated by megatherapy for Stage IV neuroblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:1424–31.

-
- 85 Rösler P, Christiansen H, Kortmann RD, Martini C, Matuschek C, Meyer F, Rube C, Langer T, Koch R, Eich HT, Willich N, Steinmann D, Hepatotoxicity after liver irradiation in children and adolescents, Results from the RiSK. *Strahlenther Onkol* 2014;191:413–20.
- 86 Castellino S, Muir A, Shah A, Shope S, McMullen K, Ruble K, Barber A, Davidoff A, Hudson MM, Hepatobiliary late effects in survivors of childhood and adolescent cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2010;54:663–9.
- 87 Kun LE, Camitta BM, Hepatopathy following irradiation and adriamycin. *Cancer* 1978;42:81–4.
- 88 Bhanot P, Cushing B, Philippart A, Das L, Farooki Z, Hepatic irradiation and adriamycin cardiotoxicity. *J Pediatr Hematol Oncol* 1979;95:561–3.
- 89 Rösler P, Christiansen H, Kortmann RD, Martini C, Matuschek C, Meyer F, Rube C, Langer T, Koch R, Eich HT, Willich N, Steinmann D, Hepatotoxicity after liver irradiation in children and adolescents. *Strahlenther Onkol* 2015;191:413–20.
- 90 Witherspoon RP, Fisher LD, Schoch G, Martin P, Sullivan KM, Sanders J, Deeg HJ, Doney K, Thomas D, Storb R, Secondary cancers after bone marrow transplantation for leukemia or aplastic anemia. *N Engl J Med* 1989;321:784-9.
- 91 Lowsky R, Lipton J, Fyles G, Minden M, Meharchand J, Tejpar I, Atkins H, Sutcliffe S, Messner H, Secondary malignancies after bone marrow transplantation in adults. *J Clin Oncol* 1994;12:2187-92.
- 92 Socié G, Henry-Amar M, Bacigalupo A, Hows J, Tichelli A, Ljungman P, McCann SR, Frickhofen N, Van't Veer-Korthof E, Gluckman E, Malignant tumors occurring after treatment of aplastic anemia. *N Engl J Med* 1993;329:1152-7.
- 93 Vose JM, Kennedy BC, Bierman PJ, Kessinger A, Armitage JO, Longterm sequelae of autologous bone marrow or peripheral stem cell transplantation for lymphoid malignancies. *Cancer* 1992;69:784-9.
- 94 Kolb HJ, Guenther W, Duell T, Socie G, Schaeffer E, Holler E, Schumm M, Horowitz MM, Gale RP, Fliedner TM, Cancer after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1992;10:135-8.
- 95 Witherspoon RP, Storb R, Pepe M, Longton G, Sullivan KM, Cumulative incidence of secondary solid malignant tumors in aplastic anemia patients given marrow grafts after conditioning with chemotherapy alone. *Blood* 1992;79:289-91.
- 96 Bhatia S, Ramsay NK, Steinbuch M, Dusenbery KE, Shapiro RS, Weisdorf DJ, Robison LL, Miller JS, Neglia JP, Malignant neoplasms following bone marrow transplantation. *Blood* 1996;87:3633-9.
- 97 Curtis RE, Rowlings PA, Deeg HJ, Shriner DA, Socié G, Travis LB, Horowitz MM, Witherspoon RP, Hoover RN, Sobocinski KA, Fraumeni JF, Boice JD, Solid cancers after bone marrow transplantation *N Engl J Med* 1997;336:897-904.

-
- 98 Thompson DE, Mabuchi K, Ron E, Soda M, Tokunaga M, Ochikubo S, Sugimoto S, Ikeda T, Terasaki M, Izumi S, Cancer incidence in atomic bomb survivors 1958-1987. *Radiat Res* 1994;139(1):129.
- 99 Ron E, Modan B, Boice JD Jr, Alfandary E, Stovall M, Chetrit A, Katz L, Tumors of the brain and nervous system after radiotherapy in childhood. *N Engl J Med* 1988;319:1033-9.
- 100 Tucker MA, D'Angio GJ, Boice JD Jr, Strong LC, Li FP, Stovall M, Stone BJ, Green DM, Lombardi F, Newton W, Bone sarcomas linked to radiotherapy and chemotherapy in children. *N Engl J Med* 1987;317:588-93.
- 101 Eng C, Li FP, Abramson DH, Ellsworth RM, Wong FL, Goldman MB, Seddon J, Tarbell N, Boice JD, Mortality from second tumors among long-term survivors of retinoblastoma. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:1121-8.
- 102 Hawkins MM, WL, Burton HS, Radiotherapy, alkylating agents, and risk of bone cancer after childhood cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:270-8.
- 103 Hancock SL, Tucker MA, Hoppe RT, Breast cancer after treatment of Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:25-31.
- 104 Bhatia S, Robison LL, Oberlin O, Greenberg M, Bunin G, Fossati-Bellani F, Meadows AT, Breast cancer and other second neoplasms after childhood Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1996;334:745-51.
- 105 Ringdén O, Remberger M, Ruutu T, Nikoskelainen J, Volin L, Vindeløv L, Parkkali T, Lenhoff S, Sallerfors B, Mellander L, Ljungman P, Jacobsen N, Increased risk of chronic graft-versus-host disease, obstructive bronchiolitis, and alopecia with busulfan versus total body irradiation: long-term results of a randomized trial in allogeneic marrow recipients with leukemia. *Blood* 1999;93:2196-201.
- 106 Litzow MR, Pérez WS, Klein JP, Bolwell BJ, Camitta B, Copelan EA, Gale RP, Giralt SA, Keating A, Lazarus HM, Marks DI, McCarthy PL, Miller CB, Milone G, Prentice HG, Russell JA, Schultz KR, Trigg ME, Weisdorf DJ, Horowitz MM, Comparison of outcome following allogeneic bone marrow transplantation with cyclophosphamide total body irradiation versus busulphan cyclophosphamide conditioning regimens for acute myelogenous leukaemia in first remission. *Haematol* 2002;119:1115-24.
- 107 Socié G, Clift RA, Blaise D, Devergie A, Ringden O, Martin PJ, Remberger M, Deeg HJ, Ruutu T, Michallet M, Sullivan KM, Chevret S, Busulfan plus cyclophosphamide compared with total-body irradiation plus cyclophosphamide before marrow transplantation for myeloid leukemia: long-term follow-up of 4 randomized studies. *Blood* 2001;98:3569-74.
- 108 Clift RA, Buckner CD, Appelbaum FR, Bearman SI, Petersen FB, Fisher LD, Anasetti C, Beatty P, Bensinger WI, Doney K, Allogeneic marrow transplantation in patients with acute myeloid leukemia in first remission: a randomized trial of two irradiation regimens. *Blood* 1990;76:1867-71.

-
- 109 Clift RA, Buckner CD, Appelbaum FR, Bearman SI, Petersen FB, Fisher LD, Anasetti C, Beatty P, Bensinger WI, Doney K, Allogeneic marrow transplantation in patients with chronic myeloid leukemia in the chronic phase: a randomized trial of two irradiation regimens. *Blood* 1991;77:1660-5.
- 110 Appelbaum FR, Badger CC, Bernstein ID, Buckner CD, Deeg HJ, Eary JF, Matthews DC, Press OW, Storb R, Thomas ED, Is there a better way to deliver total body irradiation? *Bone Marrow Transplant* 1992;10:77-81.
- 111 Beavis AW, Is tomotherapy the future of IMRT? *Br J Radiol* 2004;77:285-95.
- 112 Mackie TR, Balog J, Ruchala K, Shepard D, Aldridge S, Fitchard E, Reckwerdt P, Olivera G, McNutt T, Mehta M, Tomotherapy. *Semin Radiat Oncol* 1999;9:108-17.
- 113 Schultheiss T, LA, Wong J, Olivera G, Kapatoes J, Total marrow and total lymphatic irradiation with helical tomotherapy. *Med Phys* 2004;31:1845.
- 114 Schultheiss TE, Wong J, Liu A, Olivera G, Somlo G, Normal tissue sparing in total marrow and total lymphatic irradiation with helical tomotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:544.
- 115 Scrimger RA, Tomé WA, Olivera GH, Reckwerdt PJ, Mehta MP, Fowler JF, Reduction in radiation dose to lung and other normal tissues using helical tomotherapy to treat lung cancer, in comparison to conventional field arrangements. *Am J Clin Oncol* 2003;26:70-8.
- 116 Grigorov G, Kron T, Wong E, Chen J, Sollazzo J, Rodrigues G, Optimization of helical tomotherapy treatment plans for prostate cancer. *Phys Med Biol* 2003;48:1933-43.
- 117 Kron T, Grigorov G, Yu E, Yartsev S, Chen JZ, Wong E, Rodrigues G, Trenka K, Coad T, Bauman G, Van Dyk J, Planning evaluation of radiotherapy for complex lung cancer cases using helical tomotherapy. *Phys Med Biol* 2004;49:3675-90.
- 118 Oetzel D, Schraube P, Hensley F, Sroka-Pérez G, Menke M, Flentje M, Estimation of pneumonitis risk in three-dimensional treatment planning using dose-volume histogram analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;33:455-60.
- 119 Yorke ED, Jackson A, Rosenzweig KE, Merrick SA, Gabrys D, Venkatraman ES, Burman CM, Leibel SA, Ling CC, Dose-volume factors contributing to the incidence of radiation pneumonitis in non-small cell lung cancer patients treated with three-dimensional conformal radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:329-39.
- 120 Bradley J, Graham MV, Winter K, Purdy JA, Komaki R, Roa WH, Ryu JK, Bosch W, Emami B, Toxicity and outcome results of RTOG 9311: a phase I-II dose-escalation study using three-dimensional conformal radiotherapy in patients with inoperable non-small cell lung carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:318-28.
- 121 Gruen A, Ebell W, Wlodarczyk W, Neumann O, Kuehl JS, Stromberger C, Budach V, Marnitz S, Total Body Irradiation (TBI) using Helical Tomotherapy in children and young adults undergoing stem cell transplantation. *Radiat Oncol* 2013;8:92.

-
- 122 Wong JY, Liu A, Schultheiss T, Popplewell L, Stein A, Rosenthal J, Essensten M, Forman S, Somlo G, Targeted Total Marrow Irradiation Using Three-Dimensional Image-Guided Tomographic Intensity-Modulated Radiation Therapy: An Alternative to Standard Total Body Irradiation. *Bio Blood and Marrow Transpl* 2005;12:306-15.
- 123 Park J, Choi EK, Kim JH, Lee SW, Song SY, Yoon SH, Kim YS, Kim SS, Park JH, Park J, Ahn SD, Consequences of two different doses to the lungs during a single dose of total body irradiation: results of a randomized study on 85 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30:821-4.
- 124 Wiseman GA, White CA, Stabin M, Dunn WL, Erwin W, Dahlbom M, Raubitschek A, Karvelis K, Schultheiss T, Witzig TE, Belanger R, Spies S, Silverman DS, Berlfein JR, Ding E, Grillo-López AJ, Phase I/II 90 Y- Zevalin (yttrium-90 ibritumomab tiuxetan, IDEC-Y2B8) radioimmunotherapy dosimetry results in relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Nucl Med* 2000;27:766-77.
- 125 Breitz H, WR, Stabin M, Bouchet L, Wessels B, Dosimetry of high-dose skeletal targeted radiotherapy (STR) with 166Ho-DOTMP. *Cancer Biother Radiopharm* 2003;18:225-30.
- 126 Giralt S, Bensinger W, Goodman M, Podoloff D, Eary J, Wendt R, Alexanian R, Weber D, Maloney D, Holmberg L, Rajandran J, Breitz H, Ghalie R, Champlin R, 166Ho-DOTMP plus melphalan followed by peripheral blood stem cell transplantation in patients with multiple myeloma: results of two phase 1/2 trials. *Blood* 2003;102:2684-91.
- 127 Carabasi M, Meredith R, Khazaeli MB, Combined modality radiation using radioimmunotherapy and external beam radiation (TBI) for breast and prostate cancer. *Cancer Biother Radiopharm* 1999;14:318.
- 128 Bunjes D, Buchmann I, Duncker C, Seitz U, Kotzerke J, Wiesneth M, Dohr D, Stefanic M, Buck A, Harsdorf SV, Glatting G, Grimminger W, Karakas T, Munzert G, Döhner H, Bergmann L, Reske SN, Rhenium-188-labeled anti-CD66 monoclonal antibody to intensify the conditioning regimen prior to stem cell transplantation for patients with high-risk acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome: results of a phase I-II study. *Blood* 2001;98:565-72.

7. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Sebastian Exner, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Ganzkörperbestrahlung im Rahmen der Konditionierung vor Stammzelltransplantation bei Kindern mit Leukämien - Nebenwirkungen und Langzeitergebnisse - selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

8. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

9. Publikationsliste (kein Zusammenhang mit der Dissertation)

Kaul D, BV, Misch M, Wiener E, Exner S, Badakhshi H., *Meningioma of the skull base: long-term outcome after image-guided stereotactic radiotherapy*. Cancer Radiother., 2014. 18(8): p. 730-5. 10.

Kaul D, FJ, Badakhshi H, Grün A, Ghadjar P, Exner S, Budach V., *Accelerated hyperfractionation plus temozolomide in glioblastoma*. Radiat Oncol., 2016. **21**: p. 11:70.

10. Danksagung

Zuerst gilt mein ganz besonderer Dank meinen Liebsten, meinem Sohn Leonidas, meiner Verlobten Eva und meinen Eltern Rodica und Otto für ihre grenzenlose Unterstützung.

Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. Volker Budach und Dr. med. Arne Grün danke ich für die Möglichkeit zur Promotion und für ihre fortwährende und verständnisvolle Förderung.

Darüber hinaus möchte ich allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie für die gute Zusammenarbeit danken.