

PROJEKTFÖRDERUNG



Das zentrale Register zur Erfassung von Spätfolgen nach Strahlentherapie im Kindes- und Jugendalter unter der Leitung von Prof. Dr. med. N. Willich, Münster, wird seit Februar 2004 von der Deutschen Kinderkrebsstiftung gefördert. Seitdem wurden insgesamt Fördermittel in Höhe von rund 750.000 EUR bereitgestellt. DKS 2003.14, 2005.10, 2007.14, 2008.10

Tobias Bölling, Normann Willich

# RiSK

## Register zur Erfassung von Spätfolgen nach Strahlentherapie im Kindes- und Jugendalter – Ergebnisse 2009



T. Bölling



N. Willich

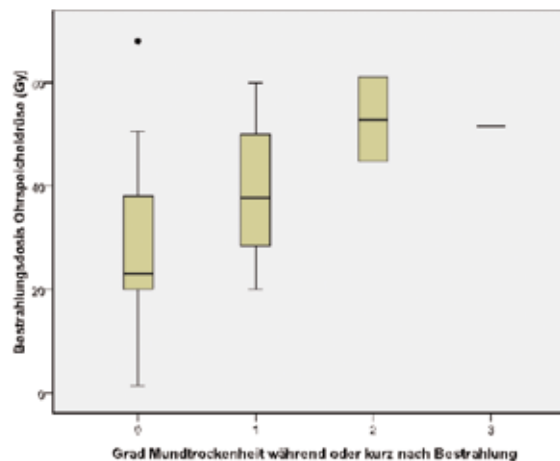
*Eine Strahlentherapie ist bei vielen Behandlungen von bösartigen Erkrankungen im Kindesalter neben Chemotherapie und Operation ein wichtiger Baustein der Therapie. Zu ihrer Wirkung bei den einzelnen Tumorerkrankungen gibt es zahlreiche Untersuchungen, so dass ihr Nutzen vielfach belegt werden konnte.*

Beim Einsatz der Strahlentherapie ist immer eine Abwägung zwischen dem zu erwartenden Nutzen und den vielleicht in Kauf zu nehmenden Risiken erforderlich. Durch deutlich verbesserte Heilungsraten rücken mögliche unerwünschte Folgen einer Tumorthherapie immer mehr in den Mittelpunkt des Interesses. Spätfolgen einer Tumorthherapie können auch erst Monate oder Jahre nach dem Ende der Therapie auftreten. Das Auftreten solcher Spätfolgen hängt von vielen Faktoren ab, z.B. von den unterschiedlichen bestrahlten Organen und dem tatsächlich bestrahlten Volumen, von der täglichen und der Gesamtbestrahlungsdosis und auch von der Kombination mit anderen Therapien wie Chemotherapie oder Operation. Hinzu kommen mögliche individuelle und altersabhängige Unterschiede in der Strahlenempfindlichkeit, wobei jüngere Patienten meist stärker von Spätfolgen betroffen sind. Technische Fortschritte in der Strahlentherapie haben es mittlerweile ermöglicht, die Bestrahlungsdosen an Organen und Geweben sehr detailliert anzugeben. Da diese Informationen in früheren Jahren nicht in diesem Umfang verfügbar waren, gibt es jedoch vielfach noch unzureichende Kenntnisse über das tatsächliche Ausmaß der Strahlentherapie-Spätfolgen und ihre Abhängigkeit von Bestrahlungsdosen und -Volumina an den verschiedenen Organen.

Aus diesem Grund wurde von der „Arbeitsgemeinschaft pädiatrische Radioonkologie“ (APRO), einer gemeinsamen Arbeitsgemeinschaft der „Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie“ (DEGRO) und der „Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie“ (GPOH), das „Register zur Erfassung von Spätfolgen nach Strahlentherapie im Kindes- und Jugendalter“ (RiSK) entwickelt. Ziel dieses Registers ist es, bei möglichst jedem Kind, das im Rahmen einer Therapieoptimierungsstudie der GPOH (Ge-

sellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie) im deutschsprachigen Raum bestrahlt wird, eine einheitliche und detaillierte Dokumentation der Bestrahlung sowie eventueller unerwünschter Folgen zu gewährleisten. Nach Sammlung und Auswertung einer großen Anzahl von Bestrahlungsdokumentationen und der Erfassung der Spätfolgen über einen längeren Zeitraum nach der Strahlentherapie können so sehr genaue Informationen über den Zusammenhang von Bestrahlungsdosen und -Volumina und den evtl. eintretenden unerwünschten Folgen gewonnen werden. Diese Informationen sind von besonderer Bedeutung, um bei der Entwicklung zukünftiger Therapiestudien besser zwischen zu erwartendem Nutzen und den in Kauf zu nehmenden Nebenwirkungen abwägen zu können. Außerdem bieten sie die Basis, um Eltern von Kindern, für die eine Strahlentherapie geplant ist, um-

Abbildung 1: Applizierte Strahlendosen an der Ohrspeicheldrüse von 53 Patienten ohne (Grad 0, 40 Patienten) bzw. mit leichter (Grad 1, 10 Patienten), mittlerer (Grad 2, 2 Patienten) und schwerer (Grad 3, 1 Patient) Mundtrockenheit während oder kurz nach der Bestrahlung. Die Balken zeigen die Verteilung der Strahlendosen an (so genannte Box-Plot-Darstellung mit Spannweite, unterem Quartil, Median, oberem Quartil und Ausreißern).



fassend und sicher über eventuelle Nebenwirkungen und Spätfolgen aufklären zu können.

Um dieser Aufgabe strukturell gerecht zu werden, wurde an der Klinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikums Münster eine Studienzentrale eingerichtet, in der alle Dokumentationen zentral elektronisch in Datenbanken erfasst werden. Finanziert wird RiSK seit Februar 2004 durch die Deutsche Kinderkrebsstiftung. Eine gesonderte Einverständniserklärung zur Datenweitergabe ist dabei nicht nötig, da die Einwilligungserklärungen der einzelnen Therapiestudien bereits das Einverständnis zur Datenweitergabe an RiSK beinhalten. Alle erhobenen Daten werden selbstverständlich vertraulich gemäß den Richtlinien für den Datenschutz behandelt.

Bis zum 15.09.2009 sind detaillierte Bestrahlungsdokumentationen von insgesamt 1.130 Patienten aus 62 Strahlentherapieabteilungen eingegangen. Die meisten der dokumentierten Patienten wurden aufgrund von Leukämien (akute lymphatische Leukämie: 177 Patienten, akute myeloische Leukämie: 154 Patienten), aufgrund von Sarkomen (Ewing-Sarkom: 166 Patienten, Weichteilsarkom: 164 Patienten) oder aufgrund eines Morbus Hodgkin (124 Patienten) bestrahlt. Von über 800 Patienten liegen bereits umfassende Dokumentationen der während der Strahlentherapie beobachteten Nebenwirkungen vor. Mögliche Spätfolgen wurden bei 672 Patienten (in insgesamt 2.138 Dokumentationsbögen) mit einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von über zwei Jahren dokumentiert. Aufgrund der mittlerweile erreichten Patientenzahlen und der Nachbeobachtungszeit sind nun erste Auswertungen möglich geworden, die bereits interessante Ergebnisse im Hinblick auf den Zusammenhang von Bestrahlungsdosis, Bestrahlungsvolumen und Nebenwirkungen / Spätfolgen geliefert haben. Im Folgenden sollen einige dieser Zwischenergebnisse beispielhaft dargestellt werden.

Die Speicheldrüsen stellen ein relativ strahlenempfindliches Organ dar. Insbesondere eine Bestrahlung der Ohrspeicheldrüsen kann eine vorübergehende, aber auch eine dauerhafte Mundtrockenheit hervorrufen. Die Mundtrockenheit kann dabei in verschiedene Schweregrade eingeteilt werden: Grad 0 bedeutet, dass keine Störung vorliegt, Grad 4 stellt einen vollständigen Funktionsverlust mit Zelluntergang („Nekrose“) dar. Abbildung 1 zeigt die applizierten Strahlendosen an der Ohrspeicheldrüse von 53 Patienten ohne (Grad 0, 40 Patienten) bzw. mit leichter (Grad 1, 10 Patienten), mittlerer (Grad 2, 2 Patienten) und schwerer (Grad 3, 1 Patient) Mundtrockenheit während oder kurz nach der Bestrahlung. Die Balken zeigen dabei die Verteilung der Strahlendosen an. Es ist zu erkennen, dass Patienten ohne Mundtrockenheit deutlich geringeren Strahlendosen an der Ohrspeicheldrüse ausgesetzt waren als Patienten mit Mundtrockenheit. Umgekehrt lässt sich daraus das Risiko für eine Mundtrockenheit während oder kurz nach der Bestrahlung für bestimmte Strahlendosen an der Ohrspeicheldrüse berechnen.

Ein weiteres Beispiel für mittlerweile erzielte Ergebnisse ist eine Auswertung zum Einfluss von Bestrahlungsdosen und -Volumina auf die Lungenfunktion. Die Lunge gilt im Allgemeinen als relativ strahlenempfindlich, wobei bisher ab einer Strahlendosis oberhalb von 20 Gray (Gy) von einer möglichen Schädigung ausgegangen wurde. In einer Auswertung mit Stand von Dezember 2008 wurden 120 Patienten mit Dokumentationen der während oder kurz nach der Strahlentherapie sowie 95 Patienten mit Dokumentationen der später beobachteten Lungenbeeinträchtigungen

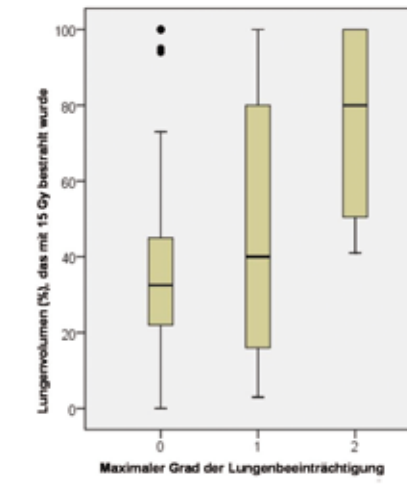


Abbildung 2: Prozentuales Lungenvolumen, das mit 15 Gy bestrahlt wurde, bei 95 Patienten ohne (Grad 0, 74 Patienten) bzw. mit maximal leichter (Grad 1, 13 Patienten) oder mittlerer (Grad 2, 4 Patienten) Einschränkung der Lungenfunktion bei einer Nachbeobachtung von im Mittel zwei Jahren. Die Balken zeigen die Verteilung der Strahlendosen an (so genannte Box-Plot-Darstellung mit Spannweite, unterem Quartil, Median, oberem Quartil und Ausreißern). Patienten mit Grad 3 und 4 Nebenwirkungen sind nicht dargestellt, da andere Ursachen für die Funktionsstörungen identifiziert werden konnten.

untersucht. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug knapp zwei Jahre, das mittlere Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Bestrahlung 14,7 Jahre (Spannweite: 2,3 bis 25,5 Jahre). Bei der Analyse der Bestrahlungsdosen und der bestrahlten Lungenvolumina zeigte sich, dass die Volumina oberhalb der allgemein als kritisch angesehenen Grenze von 20 Gy bei allen Patienten recht gering gehalten wurden. Unterhalb der 20 Gy waren jedoch große Schwankungen zu beobachten. Unterschiede zwischen Patienten ohne und mit Nebenwirkungen ergaben sich überraschenderweise für das Lungenvolumen, das mit Bestrahlungsdosen von weniger als 20 Gy bestrahlt wurde. Als Beispiel ist in Abbildung 2 das Lungenvolumen aufgeführt, das eine Dosis von 15 Gy erhalten hat. Bei Patienten mit Grad 1 und 2 – Nebenwirkungen waren höhere Volumina mit dieser Dosis bestrahlt worden als bei Patienten ohne Nebenwirkungen. Die Werte für insgesamt vier Patienten mit Grad 3 oder 4-Folgen sind nicht aufgeführt, da sich bei diesen Patienten andere Ursachen für die Lungenbeeinträchtigung herausstellten. Aus diesen vorläufigen Ergebnissen lässt sich bereits ableiten, dass auch das Organvolumen, das mit Bestrahlungsdosen unterhalb der bisher als kritisch angesehenen Grenze von 20 Gy belastet wurde, für spätere Funktionseinschränkungen relevant sein kann.

Die hier genannten Auswertungen zu den Speicheldrüsen und der Lungenfunktion zeigen eindrucksvoll, welches Potential in den bisher schon erhobenen Daten steckt. Durch eine Weiterführung des Registers mit einer Erhöhung der Anzahl dokumentierter Bestrahlungen und einer weiteren Verlängerung der Nachbeobachtungszeit werden sich in Zukunft weitere wesentliche Aussagen zum Zusammenhang zwischen Bestrahlungsdosen und Nebenwirkungen auch in Abhängigkeit vom Alter oder einer zusätzlich durchgeführten Chemotherapie u. a. treffen lassen. Diese Daten bilden dann die Basis, um anhand von detaillierten Informationen individuelle Therapieentscheidungen und neue Studienkonzepte hinsichtlich des Einsatzes der Strahlentherapie zu optimieren und die von Spätfolgen betroffenen Patienten in der Nachsorge gezielter zu beraten.

Univ.-Prof. Dr. med. Normann Willich (Studienleiter)  
 Priv.-Doz. Dr. med. Tobias Bölling (Studienkoordinator)  
 Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie -Radioonkologie-  
 Universitätsklinikum Münster (UKM)  
 Albert-Schweitzer-Str. 33, 48129 Münster  
 Tel: 0251/8347384, Fax: 0251/8347355  
 E-Mail: radtox@uni-muenster.de