

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Zusammenfassung	4
2. Einleitung	7
2.1. Epidemiologie von malignen Erkrankungen im Kindesalter	7
2.2. Symptomatik maligner Erkrankungen und Diagnostik	7
2.3. Therapie	8
2.4. Prognose/Überlebensrate	9
2.5. Bedeutung von Spätfolgen und Zweitneoplasien	9
2.6. Bisherige Forschung	10
2.7. Fragestellung und Ziel der Doktorarbeit	11
3. Material und Methodik	12
3.1. Design der Untersuchung	12
3.2. Patienten	12
3.3. Einschlusskriterien	12
3.4. Erhobenen Daten	13
3.5. Methoden der Datenerhebung	15
3.6. Vereinheitlichung des Gradingystems zur Nachsorge	16
3.7. Methode der Auswertung	16
3.8. Berechnungen und Statistik	17
3.8.1. Begriffsdefinitionen	17
3.8.1.1. Spätfolgen	17
3.8.1.2. Wachstumsstörungen	17
3.8.1.3. Standard Deviation Score	18
3.8.1.4. Body Mass Index	18
3.8.1.5. Konzentrationsstörung und Intelligenzminderung	18
3.8.1.6. Psychische Symptome	19
3.8.2. Deskription und Gruppenvergleich	19
4. Ergebnisse	21
4.1. Patienten	21
4.1.1. Alters- und Geschlechtsverteilung	21
4.1.2. Anteil der verstorbenen Patienten am Patientenkollektiv	23
4.1.3. Todesursachen	24
4.1.4. Aufteilung in Diagnosegruppen	25
4.1.5. Altersverteilung innerhalb der Diagnosegruppen	26
4.1.6. Verteilung der Grunderkrankungen in den Diagnosegruppen	27
4.1.7. Anwendung der Bestrahlung als Primär- oder Rezidivtherapie	30
4.1.8. Therapiemodalitäten	31
4.1.9. Nachbeobachtungszeitraum	31
4.1.10. Durchschnittsalter der Diagnosegruppe zur Nachsorge	33
4.1.11. Alter der Patienten mit Spätfolgen zum Nachsorgetermin	34

4.2. Spätfolgen	35
4.2.1. Gesamtkollektiv aller Spätfolgen	35
4.2.2. Anzahl und Häufigkeit der Spätfolgen innerhalb der Diagnosegruppen	37
4.2.3. Von Spätfolgen betroffene Organsysteme	38
4.2.4. Anzahl der Patienten mit Spätfolgen in den Altersgruppen < 3 Jahre und > 3 Jahre zum Zeitpunkt der Diagnosestellung	39
4.3. Chronische Strahlenspätfolgen	42
4.3.1. ZNS Spätfolgen	42
4.3.1.1. Neurologische Spätfolgen	42
4.3.1.2. Konzentrationsstörung	43
4.3.1.3. Intelligenzminderung	44
4.3.1.4. Psychische Symptome	44
4.3.1.5. Rückenmark und periphere Nerven	45
4.3.2. Endokrine Spätfolgen	46
4.3.2.1. Wachstum	46
4.3.2.2. Standard Deviation Score (SDS)	47
4.3.2.3. Body Mass Index (BMI)	49
4.3.3. Hypotrophie und muskuloskelettale Spätfolgen	51
4.3.3.1. Haut	51
4.3.3.2. Unterhautgewebe	52
4.3.3.3. Knochen	53
4.3.3.4. Gelenke	53
4.3.3.5. Funktion der bestrahlten Region	54
4.3.4. Sonstige Spätfolgen	55
4.3.4.1. Karnofsky-Index	55
4.3.4.2. Allgemeinzustand	55
4.3.4.3. Auge	56
4.3.4.4. Schleimhäute	56
4.3.4.5. Unterer Gastro- Intestinaltrakt, Dünn- und Dickdarm	57
4.3.4.6. Niere	57
4.3.5. Zweitmalignome	57
4.4. Risikoanalyse	60
4.4.1. Risikoanalyse aller Diagnosegruppen	60
4.4.2. Risikoanalyse der Diagnosegruppe 1 und 3	61
4.4.3. Risikoanalyse der Diagnosegruppe 2 und 4	62
4.4.4. Risikoanalyse der Diagnosegruppe 1 + 2, 3 und 4 + 5	63
4.4.5. Risikoanalyse für Patienten < 3 Jahre und > 3 Jahre zum Diagnosezeitpunkt	64
4.4.6. Risikoanalyse für das Auftreten eines Zweitmalignoms	65

5. Diskussion	66
5.1. Allgemeine Spätfolgen	66
5.2. Spezielle Spätfolgen	69
5.2.1. Konzentrationsstörungen und Intelligenzdefizit	69
5.2.2. Endokrine Spätfolgen	71
5.2.2.1. Standard Deviation der Körpergröße	73
5.2.2.2. Body Mass Index	75
5.2.3. Zweitmalignome	78
5.2.4. Hypotrophie und muskuloskelettale Spätfolgen	82
5.2.5. Todesursachen	83
5.2.6. Soziale Folgen	83
6. Schlussfolgerung	86
7. Literaturverzeichnis	88
8. Anhang/Abkürzungen	98
9. Dank	104
10. Lebenslauf	105

1. Zusammenfassung

Spätfolgen nach Bestrahlung maligner Erkrankung im Kindesalter

Das Auftreten von Spätfolgen nach Tumorerkrankung im Kindesalter hat Einfluss auf die Lebensqualität der jungen Patienten und muss in der zukünftigen Therapieplanung und in zukünftigen Therapieoptimierungsstudien Berücksichtigung finden.

Ziel der Arbeit war es Art, Häufigkeit und Verteilung der einzelnen Spätfolgen sowie ihr zeitliches Auftreten innerhalb der einzelnen Tumorentitäten aufzuzeigen und die Korrelation zwischen dem Lebensalter bei Therapiebeginn und dem Auftreten von Spätfolgen zu erörtern. Zur Nachsorge der Patienten wurden die Common Toxicity Criteria der EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) zugrunde gelegt.

Im Rahmen einer Studie „Spätfolgen nach Bestrahlung maligner Erkrankung im Kindesalter“ wurden an der Universitätskinderklinik Homburg 190 Patienten nach abgeschlossener Tumorthherapie hinsichtlich strahleninduzierter Spätfolgen nachuntersucht.

Das Patientenkollektiv wurde nach Tumorentitäten in fünf Diagnosegruppen aufgeteilt.

Bei insgesamt 61 (32%) von 190 untersuchten Patienten konnten Spätfolgen der Strahlentherapie diagnostiziert werden. Am häufigsten konnten Spätfolgen an der Haut diagnostiziert werden, an zweiter Stelle fanden sich Veränderungen des Längenwachstums. Veränderungen der kognitiven Leistungsfähigkeiten und neurologische Spätfolgen standen an dritter Stelle. Im untersuchten Patientenkollektiv traten bei 8 Patienten Zweitmalignome auf, wobei bei 6 Patienten für das Auftreten des Zweitmalignoms die Strahlentherapie als ursächlich anzusehen war. Bei Patienten mit soliden Tumoren und Hirntumoren konnten früher Spätfolgen diagnostiziert werden (median 6,2 Monate; median 8,11 Monate) als bei Patienten anderer Diagnosegruppen. Am spätesten traten Spätfolgen in der Gruppe der Hodgkin und Non-Hodgkin Tumore auf (median 17,7 Monate). Bei Patienten, die bei Diagnosestellung jünger als drei Lebensjahre waren, konnten bei 50% der Patienten Spätfolgen diagnostiziert werden. Bei älteren Kindern konnten nur bei 30% Spätfolgen diagnostiziert werden. Es zeigte sich, dass Patienten mit Spätfolgen einem längeren Nachbeobachtungszeitraum unterlagen als Patienten, bei denen keine Spätfolgen diagnostiziert werden konnten.

In den letzten Jahrzehnten ist die Heilungsrate in der pädiatrischen Onkologie stetig gewachsen. Heutzutage können 80% aller Patienten geheilt werden. Die hohen Heilungschancen machen eine standardisierte Nachsorge dieser Patienten über einen langen

Zeitraum notwendig, denn viele Spätfolgen treten erst Jahre nach abgeschlossener Therapie auf. Deshalb muss eine enge Zusammenarbeit zwischen der Pädiatrie und der Erwachsenenmedizin erfolgen.

1. Summary

Late effects of radiotherapy in children with cancer

The occurrence of late effects of childhood cancer treatment and its impacts on the quality of life of patients must be considered when planning future treatments and future studies.

The aim of this study was to identify the type, incidence and distribution of these late effects of radiotherapy. The time of onset, the age of the patients at the time of radiation and the original tumour type were analysed to look for correlations in the occurrence of these sequelae.

190 patients of the Department of Paediatric Haematology and Oncology of the University of the Saarland were identified and clinically examined. Late effects of radiation were coded according to the Common Toxicity Criteria of the EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer).

The patients were split into five groups according to their primary tumour diagnosis.

Altogether 61 out of 190 patients (32%) developed late effects after irradiation. Skin changes were observed most frequently, followed by growth retardation, reduced cognitive ability and neurological deficits. 8 children developed a second malignancy, of which 6 were within the irradiation target volume. Children with solid tumours or brain developed late effects earlier (median 6,2 month; median 8,11 month) than those in other groups. The group of children with lymphomas was the last to develop sequelae (median 17,7 month). More and profound sequelae were found in young children with a tumour diagnosis prior to the age of 3 years (50 %) compared to older children (30%). As a bias patients with late effects after irradiation were followed up longer, than those without sequelae.

During the last decades cure rates in Paediatric Oncology did rise. Today 80% of all patients can be cured. These high cure rates makes it mandatory to follow patients according to standardised criteria over a long period of time, as late effects may develop many years post treatment. In this regard a close cooperation between paediatric and adult medicine has to be established.

2. Einleitung

2.1. Epidemiologie von malignen Erkrankungen im Kindesalter

Durch die Gründung des Kinderkrebsregisters im Jahre 1980 am Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation in Mainz konnte eine zentrale Erfassung für kindliche Tumorerkrankungen gewährleistet werden, die im Jahre 1991 auf die neuen Bundesländer ausgedehnt wurde.

In der Bundesrepublik Deutschland sind im Zeitraum 1980 bis 2002 insgesamt 33.714 Kinder im Alter unter 15 Jahren an einem malignen Tumor erkrankt. Jährlich werden ca. 1800 neue Erkrankungsfälle diagnostiziert und erfasst. Für das Kalenderjahr 2002 lag die altersstandardisierte Inzidenz für Gesamtdeutschland bei 14,7 Neuerkrankungen pro 100.000 Kinder in der Altersgruppe unter 15 Jahren (www.kinderkrebsregister.de).

Betrachtet man die Verteilung kindlicher Tumore, so liegt die Majorität mit einem relativen Anteil von 33,4% bei den Leukämien. Die Gruppe der ZNS-Tumore nimmt mit 20,8% den zweiten Platz ein. An dritter Stelle mit einem relativen Anteil von 12,4% finden sich die Lymphome. Tumoren des Zentralnervensystems treten mit einer relativen Häufigkeit von 8,4 % auf; Weichteiltumore kommen mit einer Häufigkeit von 6,5%, Nierentumore mit 6,1% und Knochentumore mit einer Häufigkeit von 4,6% vor. Keimzelltumore haben mit 3,5% den geringsten Anteil an kindlichen Tumorerkrankungen.

Diese Verteilung der Tumorentitäten macht deutlich, dass im Kindesalter Karzinome eine untergeordnete Rolle spielen, wohingegen bei onkologischen Patienten im Erwachsenenalter gehäuft diese Tumorart die Majorität bildet.

2.2. Symptomatik maligner Erkrankungen und Diagnostik

Bei vielen kindlichen Tumoren treten Allgemeinsymptome auf, die in ihrer Art und Ausprägung eher unspezifisch sind. So sind viele Kinder abgeschlagen; zeigen eine ausgeprägte Müdigkeit bzw. Blässe und sind inappetent.

Bei Leukämien können Symptome der Anämie, Neutropenie und Thrombozytopenie beobachtet werden. Aufgrund der Neutropenie treten Fieber und diverse Infektionen auf. Zeichen der Thrombozytopenie sind Petechien und Suffusionen. Durch die hohe Zellzahl sind

Symptome der Hyperviskosität möglich. Lymphadenopathie, Hepato- Splenomegalie, Knochen- und Gelenkschmerzen können als Erstsymptome imponieren.

Hirntumore werden meist durch Hirndruckzeichen (Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerz und Visusstörungen), fokale neurologische Ausfälle bzw. endokrinologische Störungen auffällig.

Bei Lymphomen wird meist eine derbe schmerzlose Schwellung der Lymphknoten beobachtet.

Bei intraabdominell gelegenen Malignomen stehen Schmerzen und tastbare Tumorgroße sowie eine durch den Tumor verursachte abdominelle Vorwölbung im Vordergrund.

Tumore des skelettalen Systems zeigen häufig eine Weichteilschwellung und führen zur Bewegungseinschränkung, die mit Schmerzen verbunden ist.

Das prätherapeutische Staging des Tumors gelingt mit Hilfe der klinischen, radiologischen (Röntgen, Computertomographie) und nuklearmedizinischen (MRT und PET) Diagnostik. Neben diesen bildgebenden Verfahren stehen serologische, immunologische sowie histologische und zytologische Untersuchungen zur Verfügung, um eine sichere und eindeutige Diagnostik eines Tumorleidens zu gewährleisten.

2.3. Therapie

Oberstes Ziel in der Therapie von Tumorerkrankungen im Kindesalter ist die Heilung. Hier steht die interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Chirurgen, Strahlentherapeuten und Pädiatern im Mittelpunkt, die durch eine gemeinsame Therapieplanung im Rahmen eines Tumorzentrums gewährleistet wird. Die Therapie des einzelnen Patienten erfolgt entsprechend den Vorgaben der überregionalen Therapieoptimierungsstudien. Die Therapieoptimierungsstudien garantieren die individuell best mögliche Behandlung des Kindes, sie dienen der Verbesserung der Therapie, was sowohl eine höhere Heilungswahrscheinlichkeit als auch eine Reduzierung möglicher Toxizität bedeutet. Im Mittelpunkt der Therapie steht meistens die Chemotherapie, die durch lokale operative und strahlentherapeutische Behandlung ergänzt wird. Die Strahlentherapie kann synchron oder sequentiell zur Chemotherapie erfolgen. Die Strahlentherapie wird durch eine Supportivtherapie ergänzt. Während der gesamten Therapie ist auf eine psychosoziale Rehabilitation des Kindes zu achten, wobei Kinderpsychologen und Sozialarbeiter in das Therapiemanagement mit eingebunden sind.

2.4. Prognose/Überlebensrate

Durch die stetig verbesserten bundesweit organisierten Therapieoptimierungsstudien und die interdisziplinäre Therapieabstimmung konnte in der Kinderonkologie eine Verbesserung der Prognose erreicht werden.

Die höchste 5-Jahres Überlebensrate findet sich mit 97% beim Retinoblastom und dem Morbus Hodgkin mit 95%. Für die akute lymphatische Leukämie liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei 86%. Ebenfalls über 80% werden erreicht beim Nephroblastom, den Non-Hodgkin Tumoren und bei den Keimzelltumoren. Für die Astrocytome gilt eine 5-Jahres-Überlebensrate von 75%. Mehr als 60% beträgt sie beim Neuroblastom, Osteosarkom, Ewing-Sarkom und Rhabdomyosarkom. Die schlechteste Prognose unter den Tumoren im Kindesalter mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 55 und 47% haben die akute myeloische Leukämie und die primitiven neuroektodermalen Tumore (www.kinderkrebsregister.de).

Aufgrund der guten 5-Jahres-Überlebensraten bei Tumorerkrankungen im Kindesalter gewinnt neben der Primärtherapie des Tumorleidens die Nachsorge und das Follow-Up des Patienten an Bedeutung. Ziel ist es Spätfolgen und Zweitneoplasien möglichst zu verhindern. Einen besonderen Stellenwert gewinnen Fragen zur Lebensqualität, die wesentlich durch Spätfolgen der Erkrankung und Therapie bestimmt wird.

2.5. Bedeutung von Spätfolgen und Zweitneoplasien

Spätfolgen, Zweitneoplasien und der allgemeine Gesundheitsstatus bzw. das veränderte Risikoprofil der Patienten sollen im Rahmen der Nachsorge erfasst werden.

Spätfolgen betreffen die verschiedenen Organsysteme und können durch einen unterschiedlichen Schweregrad imponieren (Lackner et al. (2000); Oeffinger et al. (2000); Bottomley et al. (2003)). Betroffen können alle Organsysteme sein. Zu den endokrinen Spätfolgen zählen Wachstumsstörungen, veränderte Pubertätsentwicklung oder Auffälligkeiten des Schilddrüsen- und des Knochenstoffwechsels (Brougham et al. (2002); Cohen et al. (2003)). Durch eine Tumorerkrankung im Kindesalter ist mit einem geänderten Gesundheitsstatus und mit einer Veränderung des persönlichen Risikoprofils für Erkrankungen im höheren Lebensalter zu rechnen, wie zum Beispiel die Entwicklung eines metabolischen Syndroms oder ein höheres Risiko an einem akuten Koronarsyndrom zu erkranken (Talvensaaari et al. (1996); Heikens et al. (2000); Gurney et al. (2003)). Auch

psychosoziale Aspekte wie neurokognitive Beeinträchtigung in Form von Konzentrationsstörungen und Intelligenzminderung sind unter den Spätfolgen zu subsumieren (Peckham et al. (1988); Christie et al. (1995); Waber et al. (2000); Anderson et al. (2001)).

Neben Spätfolgen, die direkt die unterschiedlichen Organsysteme betreffen, muss auf das Auftreten von Zweitmalignomen geachtet werden.

So werden, basierend auf den Zahlen des Kinderkrebsregisters, therapieassoziierte Risikofaktoren für die Entwicklung eines Zweitmalignoms erarbeitet (Klein et al. (2003)). Für das Auftreten von Zweitneoplasien muss die Grunderkrankung und Therapie berücksichtigt werden. So liegt z.B. nach der Behandlung von Hodgkin Tumoren ein erhöhtes Risiko für Frauen vor, an Brustkrebs zu erkranken oder für das gesamte Patientenkollektiv einen soliden Tumor im ehemaligen Bestrahlungsfeld zu entwickeln (Van Leeuwen et al. (2000)). Leukämien zählen ebenfalls zu den Zweitneoplasien nach Hodgkin-Erkrankung (Metayer et al. (2000)). Im Zusammenhang mit dem Auftreten von Zweittumoren muss auch dem Alter des Patienten bei Diagnosestellung als Korrelations- und Risikofaktor Rechnung getragen werden (Swerdlow et al. (2000)). Ein erhöhtes Risiko für Zweitmalignome des Gehirns besteht für Patienten nach der Behandlung einer akuten lymphatischen Leukämie, die im Rahmen ihrer Therapie Ganzschädel bestrahlt wurden (Walter et al. (1998)).

2.6. Bisherige Forschung und Kenntnisstand

Aufgrund der Tatsache, dass kindliche Tumorerkrankungen heutzutage in qualifizierten Therapiezentren und durch optimierte Therapieprotokolle eine gute Heilungschance haben, gewinnt die Nachsorge dieser Patienten immer mehr an Bedeutung. Therapieassoziierte Spätfolgen innerhalb der Nachsorge dieser Patientengruppe zu erfassen und einheitliche Gradingssysteme zu etablieren, ist das Ziel aktueller Publikationen (Lackner et al. (2000); Oeffinger et al. (2000)).

Der Einfluss der Therapie, insbesondere der Bestrahlung des ZNS bei kindlichen Tumorerkrankungen ist Gegenstand zahlreicher Studien, die sich mit den daraus ergebenden Entwicklungsstörungen und endokrinen Spätfolgen beschäftigen (Heikens et al. (1998); Marx et al. (2000)); Anderson et al. (2001)).

Neuere Studien gehen bereits einen Schritt weiter und befassen sich mit dem unterschiedlichen Risikoprofil dieser Patientengruppe für unterschiedliche Folgeerkrankungen; zum Beispiel das Vorkommen von Adipositas unter den behandelten

Patienten und die daraus resultierenden Erkrankungen sowie das veränderte kardiovaskuläre Risikoprofil, dass aus der Behandlung der Tumorerkrankung resultiert (Didi et al. (1995); Stevens et al. (1998); Sklar et al. (2000); Gurney et al. (2003)). Auch die Problematik von Zweitneoplasien aufgrund therapieassoziierter Toxizität findet Eingang in die Literatur. Das Auftreten von Zweittumoren im Bestrahlungsgebiet oder das Auftreten von Hirntumoren bei prophylaktischer Ganzschädelbestrahlung bei Leukämien werden beobachtet (Aisenberg et al. (1997); Walter et al. (1998); Swerdlow et al. (2000); Klein et al. (2003); Menu-Branthome et al. (2004)).

Neben den bereits genannten Aspekten, werden auch psychosoziale Probleme erörtert, die sich aus einer kindlichen Tumorerkrankung ergeben (Peckham et al. (1988); Christie et al. (1995); Hobbie et al. (2000)).

2.7. Fragestellung und Ziel der Doktorarbeit

Thema: Spätfolgen nach Bestrahlung maligner Erkrankung im Kindesalter.

Die Arbeit soll einerseits aufzeigen, mit welcher Art von Spätfolgen nach Bestrahlung maligner Erkrankungen im Kindesalter zu rechnen ist und wie sich deren Ausprägung und Schweregrad darstellen. Andererseits soll die Häufigkeit und die Verteilung von Spätfolgen unter Berücksichtigung der einzelnen Tumorentitäten herausgearbeitet werden. Die unterschiedlichen Nachsorgezeiträume der Patienten mit und ohne Spätfolgen sollen miteinander verglichen werden, um darzulegen, ob ein signifikanter Unterschied in der Nachsorge der Patienten besteht. Das junge Alter der Patienten zu Therapiebeginn und das quantitative Auftreten von Spätfolgen unter diesen Patienten der jüngeren Altersgruppe soll erörtert werden. Unter Berücksichtigung der einzelnen Tumorentitäten soll der Zeitraum erfasst werden, in welchem mit dem Auftreten von Spätfolgen zu rechnen ist. Mithilfe der Quantifizierung der Spätfolgen und deren zeitliche Verteilung auf die einzelnen Tumorentitäten, soll ein besseres Screening ermöglicht werden, um die Nachsorge der Patienten zu optimieren und mögliche Spätfolgen, die sich aus der Bestrahlung ergeben, früher zu erkennen.

3. Material und Methodik

3.1. Design der Untersuchung

Bei dieser Studie handelt es sich um eine retrospektive Arbeit an Kindern mit malignen Tumorerkrankungen. Die Daten dieser Arbeit wurden deskriptiv und explorativ analysiert.

3.2. Patientengut

Ausgewählt wurden die Daten von 190 Patienten beiderlei Geschlechts mit einer malignen Erkrankung im Kindesalter. Bedingung für diese Auswahl war, dass diese Patienten sowohl in der Kinderklinik der Universität des Saarlandes als auch in der Abteilung für Strahlentherapie der Universität des Saarlandes in den Jahren 1980 bis 2002 behandelt wurden und über einen längeren Zeitraum hinweg der Nachsorge durch die onkologische Ambulanz oder der strahlentherapeutischen Ambulanz unterlagen.

Die Patienten wurden konsekutiv ausgewählt, d.h. von 19 (9%) der 209 Patienten stand nur unzureichendes Aktenmaterial zur Verfügung, so dass diese 19 Patienten in der Studie nicht berücksichtigt werden konnten.

3.3. Einschlusskriterien

Die Voraussetzung für die Aufnahme der Patientendaten in die Arbeit unterlag folgenden vier Kriterien:

1. eine sichere Diagnose einer malignen Erkrankung und mindestens eine Bestrahlung im Zeitraum 01.01.1980 bis 31.08.2002.
2. das Vorhandensein folgender Basisdaten
 - Alter, Geschlecht, Geburtsdatum
 - Zeitpunkt der Diagnose, Rezidivdatum, Todesdatum, Tumorart

- Angaben bezüglich der Strahlentherapie, Bestrahlungsparameter (Gesamtreferenzdosis, Einzeldosis, Fraktionierung, Dauer, Energie, Feldeinteilung)
3. Angaben zur Chemotherapie (kumulative Anthrazyklindosis)
 4. mindestens eine ambulante klinische Untersuchung nach Therapieende und nach Beendigung des stationären Aufenthalts

3.4. Erhobene Daten

Die Daten dieser Arbeit wurden aus den Akten der Kinderklinik sowie aus den Akten der Strahlentherapie erhoben. Für jeden Patient wurden die Akten beider Institute gesichtet. Berücksichtigt wurden sowohl positive wie auch negative Befunde (siehe Tabellen). Das nach Spätfolgen zu untersuchende Patientenkollektiv wurde nach folgenden Gesichtspunkten untersucht; dabei wurden die folgenden Daten erhoben.

1. Patientenbezogene Daten:

In dieser Rubrik finden sich patientenbezogene Daten, wie Geburtsdatum und Geschlecht (siehe Tabelle 3.1).

Patientendaten
Name, Geschlecht der Patienten
Geburtsdatum, Diagnosedatum
Präradiotherapeutische Funktionseinschränkung im Bestrahlungsgebiet
Präradiotherapeutische Funktionseinschränkung außerhalb des Bestrahlungsgebiet
Todesdatum
Todesursache

Tabelle 3.1.: Patientenbezogene Daten

2. Tumorspezifische Daten:

Diese umfassen zunächst die Diagnose sowie die primäre Lokalisation bzw. den Tumorsitz.

Tumordaten
Tumorart, Diagnose
Tumorsitz
Studienprotokoll
Rezidivdatum

Tabelle 3.2.: Tumorspezifische Daten

3. Therapiemodalitäten:

Es wurden Angaben zu den unterschiedlichen Säulen der Therapie erfasst. Zu unterscheiden galt, ob die Bestrahlung im Rahmen einer Primärtherapie oder im Sinne einer Rezidivtherapie vorgenommen wurde. Die verschiedenen Bestrahlungsparameter wurden für jeden Patienten erhoben, um eine mögliche Vergleichbarkeit zu gewährleisten.

Therapiemodalitäten wie die Operation im Bestrahlungsgebiet, die Chemotherapie und die Gesamtdosis der Anthrazykline wurden berücksichtigt.

Bestrahlungsparameter, Operation und Chemotherapie
Primärtherapie, Rezidivtherapie
Zielgebiet der Bestrahlung
Bestrahlungsparameter (Simulation, Feldanzahl, Isodosenplan, CT/MRT-gestützt, 3 D-Planung, Dosisvolumenhistogramm, Herdtiefe, Energie)
Bestrahlungsprotokoll (Bestrahlungsbeginn, Bestrahlungsende, Pausen, Gesamtdosis, Einzeldosis, Fraktionierung)
Lagerungsart, Lagerungshilfe
Operation im Bestrahlungsfeld
Erfolgte Chemotherapie (Gesamtdosis der Anthrazykline)
Größe und Gewicht nach Therapierende

Tabelle 3.3.: Therapiemodalitäten

4. Nachsorgeuntersuchung der Patienten:

Im Rahmen der Nachsorgeuntersuchung wurde der Gesundheitszustand der Patienten ermittelt unter Berücksichtigung des Schemas der RTOG/EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer), um chronische Spätfolgen bei Kindern zu quantifizieren bzw. zu kategorisieren oder ein mögliches Zweitmalignom aufzudecken. Untersucht wurden

der Allgemeinzustand und einzelne Organsysteme. Der ganzkörperliche Untersuchungsbefund konnte teilweise den Arztbriefen entnommen werden; zum anderen befanden sich ein großer Teil der Patienten in regelmäßiger Nachsorge in der onkologischen und der strahlentherapeutischen Ambulanz. Hier wurde der letzte Nachsorgetermin berücksichtigt und erfasst. Des Weiteren wurden das Körpergewicht und die Körpergröße des Patienten erhoben, um den BMI und den SDS der Körpergröße berechnen zu können. Ebenfalls wurde bewertet, ob nach der Bestrahlung insbesondere des ZNS eine Intelligenzminderung und Konzentrationsstörung vorlag. Im Gespräch mit dem Patienten wurden auch psychische Probleme berücksichtigt.

Schema der Nachsorgeuntersuchung
Allgemeinzustand, Karnofsky- Index
Haut, Unterhautgewebe, Schleimhäute
Speicheldrüsen,
Pharynx, Ösophagus, Larynx
Lunge, Herz
Oberer und unterer Gastrointestinaltrakt, Leber
Niere, Harnleiter und Harnblase
Knochen, Gelenke
Funktion der bestrahlten Region
Gehirn (ZNS), Rückenmark und periphere Nerven
Augen, Ohren
Wachstum
Intelligenzminderung, Denkstörung, psychische Symptome
Zweitmalignom

Tab 3.4.: Nachsorgeuntersuchung der Patienten

3.5. Methoden der Datenerhebung

Ausgangspunkt der Datenerfassung ist der Erhebungsbogen der EORTC/RTOG (siehe Anhang), der zweiteilig gegliedert wurde und als Grundlage der Erhebung diente.

Der erste Teil des Erhebungsbogens dokumentiert die Basisdaten der Radiotherapie; diese enthalten patientenbezogene Daten, Bestrahlungsparameter sowie Therapiemodalitäten.

Der zweite Teil des Erhebungsbogens enthält die für die Nachsorge wichtigen Gradingssysteme, um die Strahlenfolgen bei Kindern zu dokumentieren (tabellarischer Teil im Anhang).

Die Vorteile des Erhebungsbogens liegen in seiner einfachen Gliederung. Es mussten nur einzelne Sachverhalte angekreuzt oder Zahlenwerte eingetragen werden. Dadurch konnte die Erfassung eines Patienten zeitlich schnell realisiert werden. Auch konnten fehlende Daten in

der Erhebung oder im vorliegenden Aktenmaterial sofort aufgedeckt werden. Die Aktenschau war somit direkt in den Archiven vor Ort möglich. Die so erhobenen Daten wurden in das Programm SPSS 11.01 übertragen. Hier wurde dem Erhebungsbogen entsprechend eine Eingabeoberfläche in Form einer Variablenansicht geschaffen, so dass alle Daten des Erfassungsformulars übernommen werden konnten. Mit Hilfe dieses Programms wurde die weitere statistische Auswertung vorgenommen.

3.6. Vereinheitlichung des Grading-Systems zur Nachsorge

Zur Zeit der Datenerhebung dieser Arbeit gab es kein international einheitliches System zur Charakterisierung und Dokumentation von Spätfolgen nach Bestrahlung. Aufgrund dessen wurde das vom National Cancer Institute (NCI) empfohlene Grading-System „Late Radiation Morbidity Scoring Scheme“ der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) herangezogen. (National Cancer Institute: Common Toxicity Criteria, version 2. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 1998) Dieses Grading-System ist einfach zu handhaben und deckt alle wesentlichen Organsysteme ab. Vergeben werden für jedes Organsystem Punkte von null bis maximal vier, wobei null Punkte für keine Beschwerden und den Normalzustand stehen und vier Punkte eine schwerste Symptomatik und ein massive Belastung in der Lebensführung bedeuten (RTOG/EORTC). Eine Ausnahme bildet die Variable Längenwachstum. Diese wurde im Rahmen der Analyse mit null bis zwei Punkte bewertet. Die chronischen Strahlenspätfolgen wie Intelligenzminderung, Konzentrationsstörung oder psychische Symptome wurden, falls vorhanden, in Form von einfachen Aussagen (ja oder nein) erfasst. Dieses Grading-System der Spätfolgen ist im Anhang dargestellt.

3.7. Methode der Auswertung

Zu Beginn der Auswertung wurden alle erhobenen Daten auf Vollständigkeit und Richtigkeit überprüft; dies war durch das Programm SPSS 11.01 und der damit verbundenen Darstellung in tabellarischer Form möglich.

Es musste gewährleistet werden, dass die erhobenen therapieassoziierten Folgen lediglich auf die Bestrahlung zurückzuführen sind, um eine eindeutige Kausalität in Bezug auf die

Bestrahlung zu garantieren. Des Weiteren wurden datumsbezogene Daten überprüft (Geburtsdatum, Diagnosedatum, Rezidivdatum, Todesdatum, Datum der Nachsorge). Festgehalten wurden die Spätfolgen, die am Tag der Nachsorge festzustellen waren. Herangezogen wurde der letzte zu ermittelnde Termin der Nachsorge, an welchem keine, eine oder mehrere Spätfolgen festzustellen waren.

Die für die Auswertung benötigten Statistiken und Berechnungen wurden mit den Statistikprogrammen SPSS 11.01 und EXCEL von Microsoft vorgenommen.

3.8. Berechnungen und Statistik

3.8.1. Begriffsdefinitionen

3.8.1.1. Spätfolgen

Im Verlauf der Abhandlung wird des Öfteren der Begriff „Spätfolge“ gebraucht. Dieser soll verstanden werden als ein Ereignis oder Folge, welche im direkten Zusammenhang zur durchgemachten Erkrankung oder Therapie, insbesondere der Strahlentherapie steht. Eine strahlenassoziierte Spätfolge wird charakterisiert als eine gesundheitliche Beeinträchtigung oder Erkrankung, die ursächlich auf die vorgenommene Strahlentherapie zurückzuführen ist.

3.8.1.2. Wachstumsstörungen

Das Längenwachstum wurde ebenfalls durch ein Gradingssystem bewertet, um eventuell auftretende Wachstumsstörungen bewerten zu können. Hier wurden Zahlenwerte zwischen 0 und 2 gewählt. Eine Bewertung mit 0 wurde vergeben, wenn der Patient keinerlei Auffälligkeiten und eine normale, altersentsprechende Entwicklung zeigte. Ein Grading mit 1 wurde vorgenommen, wenn eine Wachstumsverzögerung und eine Abnahme des Standard Deviation Score vorlagen. Mit dem Grading 2 wurde ein völliger Wachstumsstillstand definiert. Für das Wachstum der Patienten und die Vergleichbarkeit wurde der Standard Deviation Score ermittelt.

3.8.1.3. Standard Deviation Score

Für die Darstellung und die interindividuelle Vergleichbarkeit von Längenwachstum bzw. Wachstumsstörungen wurde der Standard Deviation Score errechnet. Dieser gibt die Standardabweichung von der 50. Perzentile an und errechnet sich wie folgt:

Standard Deviation Score (SD) =

Ist-Wert minus Soll-Wert / Standardabweichung des Mittelwertes der Norm

Der Ist-Wert entspricht der gemessenen Körperlänge des Patienten. Der Soll-Wert ist definiert als die 50% Perzentile, welche für Jungen und Mädchen dem Alter entsprechend festgelegt ist. Für die Standardabweichung des Mittelwertes der Norm sind ebenfalls Zahlenwerte definiert, die das Geschlecht und das Alter berücksichtigen.

Vor Therapiebeginn und im Rahmen der Nachsorge wurde für die Patienten der Standard Deviation Score berechnet.

3.8.1.4. Body Mass Index

Der Body Mass Index errechnet sich aus der Körpergröße und dem Körpergewicht nach folgender Formel:

$BMI = \text{Körpergewicht} / \text{Körpergröße}^2 \text{ (kg/m}^2\text{)}$

Der Body Mass Index wurde vor und nach Therapiebeginn errechnet, um eine Veränderung der Gesamt-Körper-Fett-Masse und eine Veränderung des Gewichts bzw. eine mögliche Entwicklung einer Adipositas darstellen zu können.

3.8.1.5. Konzentrationsstörungen und Intelligenzminderung

Im Rahmen der Nachsorge wurde im Gespräch mit den Patienten und den Angehörigen nach Konzentrationsstörungen gefragt. Als Konzentrationsstörungen wurden folgende Angaben des Patienten gewertet:

- Eine Verschlechterung der schulischen Leistungen.
- Probleme dem Unterricht zu folgen und die dort gestellten Aufgaben zu verrichten.
- Das gehäufte Auftreten von Flüchtigkeitsfehlern bei Schularbeiten.

- Schwierigkeiten, Aufgaben und Aktivitäten zu organisieren.

Bei nur unzureichenden und oft fehlenden Werten wurde in diesem Zusammenhang auf die Analyse des Intelligenzquotienten verzichtet. Eine Intelligenzminderung wurde daher bei Konzentrationsstörungen durch Abfall schulischer Leistungen definiert. Ein Abfall wurde diagnostiziert, wenn zu Therapiebeginn eine regelrechte geistige Entwicklung vorlag.

3.8.1.6. Psychische Symptome

Als psychische Symptome wurden nur grobe Auffälligkeiten gewertet. Hierzu zählten:

- Überempfindlichkeiten
- Affektstörungen
- Depressive Symptome

Erfasst wurden diese Befunde durch anamnestische Angaben des Patienten oder der Eltern. Ebenfalls wurde eine mangelhafte Krankheitsbewältigung berücksichtigt und im Rahmen der Nachsorge erfasst.

3.8.2. Deskription und Gruppenvergleich

Um die 190 Patienten im Rahmen der Nachsorge und unter Berücksichtigung der Spätfolgen besser vergleichen zu können, wurde das Patientenkollektiv in Diagnosegruppen aufgeteilt. Die Patienten verteilen sich auf fünf Diagnosegruppen.

Die Methoden der deskriptiven Statistik wurden zugrunde gelegt, um Verteilungen innerhalb der Gruppen des Patientenkollektivs beschreiben zu können. Demnach wurden für symmetrische Verteilungen der Mittelwert und die Standardabweichung angegeben. Ebenfalls wurde die Verteilung durch Median beschrieben; falls es möglich und sinnvoll erschien, wurden zusätzlich Minimal- und Maximalwerte angegeben. Zur graphischen Darstellung des Zahlenmaterials wurden Balkendiagramme, Boxplots, Histogramme und Kreisdiagramme genutzt. Gruppenvergleiche wurden mit dem Wilcoxon-Test, dem Mann Whitney-Test und dem T-Test für gepaarte und ungepaarte Stichproben vorgenommen. Überlebensraten und die kumulative Anzahl von Spätfolgen bezogen auf die Zeit, wurden mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Für den Gruppenvergleich und das zeitlich unterschiedliche Auftreten von Spätfolgen wurde der Log-Rank-Test verwendet.

Definitionen verschiedener Zensurereignisse sind in Tabelle 3.5. angegeben.

Beobachtetes Ereignis	Zensurzeitpunkt
Ende der Nachbeobachtung	Termin des letzten dokumentierten Patientenkontaktes
Auftreten von Spätfolgen, die in der üblichen ganzkörperlichen Untersuchung erfasst wurden	Termin der letzten Untersuchung in der onkologischen Ambulanz oder/ und Termin der letzten Untersuchung in der strahlentherapeutischen Ambulanz

Tabelle 3.5.: Definition für verschiedene Zielereignisse

4. Ergebnisse

4.1. Patienten

4.1.1. Alters- und Geschlechtsverteilung

Es sind die Daten von insgesamt 190 Patienten erhoben wurden. Davon sind 103 (54,2%) Patienten männlichen und 87 (45,8%) weiblichen Geschlechts.

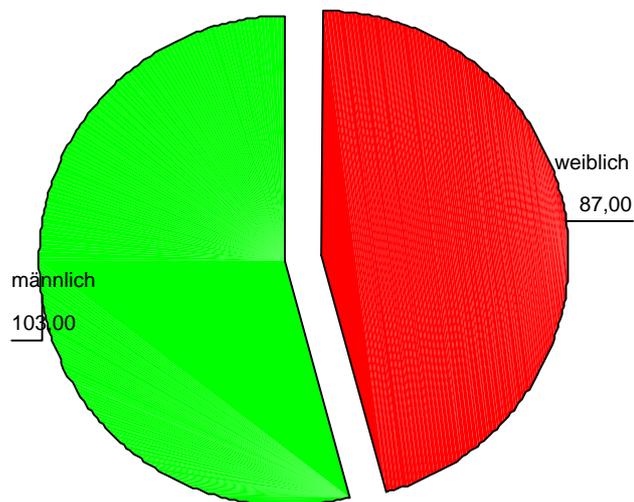


Abbildung 4.1.: Geschlechtsverteilung der Patienten

Die Geschlechtsverteilung ($m : w = 1,18$) ist ausgeglichen; das männliche Geschlecht ist etwas stärker repräsentiert.

Die Altersverteilung zur Diagnosestellung ist in Abbildung 4.2. dargestellt. In der ersten Dekade zeigt sich eine relative Häufung. Der Altersmedian liegt bei 7,5 Jahren.

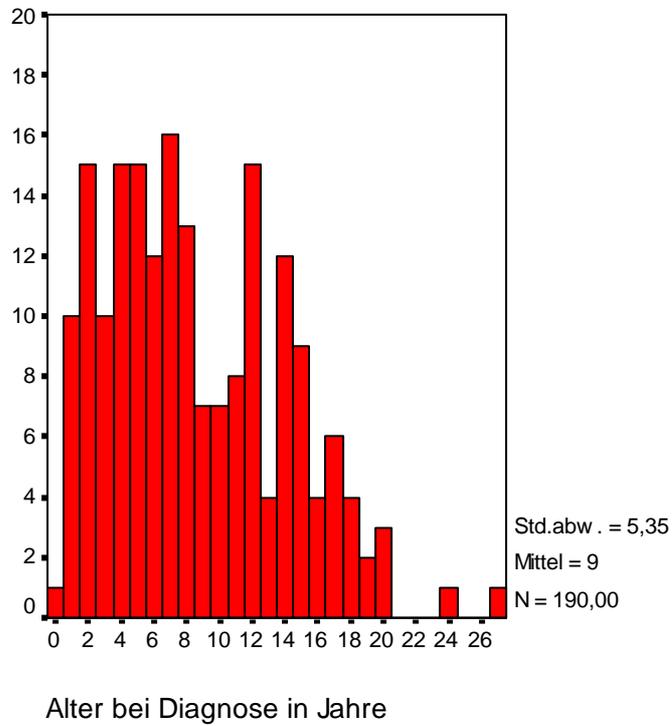


Abbildung 4.2.: Histogramm der Altersverteilung bei Diagnose

4.1.2. Anteil der verstorbenen Patienten am Patientenkollektiv

Von den insgesamt 190 Patienten sind während der Therapie und im Nachsorgezeitraum 66 Patienten verstorben. Die absolute und relative Verteilung auf das Geschlecht ist der Tabelle 4.1. zu entnehmen. Die Lebenszeitanalyse ist in der Abbildung 4.3. dargestellt. Im Log Rank Test ergibt sich mit einem p-Wert von 0,65 kein signifikanter Unterschied in der Überlebenszeit zwischen den weiblichen und männlichen Patienten.

			Verstorben		Gesamt
			nein	ja	
Geschlecht	weiblich	Anzahl	57	30	87
		% von Geschlecht	65,5%	34,5%	100,0%
	männlich	Anzahl	67	36	103
		% von Geschlecht	65,0%	35,0%	100,0%
Gesamt		Anzahl	124	66	190
		% von Geschlecht	65,3%	34,7%	100,0%

Tabelle 4.1.: Anzahl der verstorbenen Patienten

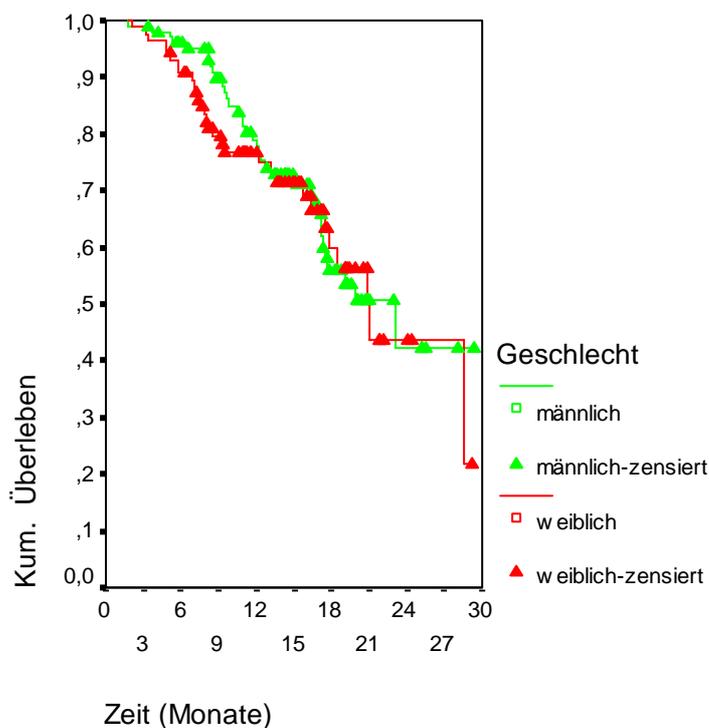


Abbildung 4.3.: Lebenszeitanalyse für das Patientenkollektiv

4.1.3. Todesursachen

Von den 66 verstorbenen Patienten konnte bei 64 die Todesursache erfasst werden. Die Mehrzahl der Patienten ist an einem Tumorprogress im Verlauf der Grunderkrankung oder im Rahmen eines Rezidivs der Tumorerkrankung verstorben. An zweiter Stelle der Todesursachen stehen das Herz-Kreislauf-Versagen und das Auftreten von Zweitmalignomen. An einer Graft-versus-Host Reaktion und an einem Hirninfarkt verstarben jeweils zwei Patienten.

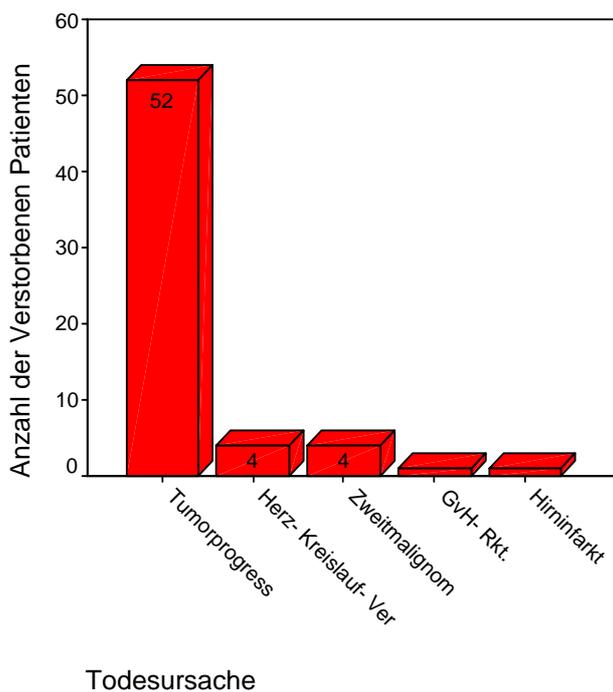


Abbildung 4.4.: Todesursachen

4.1.4. Aufteilung in Diagnosegruppen

Es erfolgte eine Aufteilung in fünf Diagnosegruppen, wobei die erste Diagnosegruppe die Leukämien als hämatologische Erkrankungen beinhaltet. Die Hodgkin und Non-Hodgkin Lymphome bilden die zweite Gruppe. Patienten mit Hirntumoren finden sich in der dritten Diagnosegruppe. Die soliden Tumore außerhalb des ZNS sind in der vierten Diagnosegruppe zusammengefasst. Tumore die den oben genannten Entitäten nicht entsprechen sind in der Diagnosegruppe fünf subsumiert. Die Anzahl der Patienten und das jeweilige Geschlecht unter Berücksichtigung der Diagnosegruppe sind in Tabelle 4.2. dargestellt, der Anteil der verstorbenen Patienten in der jeweiligen Diagnosegruppe ist der Tabelle 4.3. und Abbildung 4.5. zu entnehmen.

			Geschlecht		Gesamt
			weiblich	männlich	
Diagnosegruppe	1	Anzahl	28	39	67
		% von Geschlecht	32,2%	37,9%	35,3%
	2	Anzahl	10	13	23
		% von Geschlecht	11,5%	12,6%	12,1%
	3	Anzahl	31	27	58
		% von Geschlecht	35,6%	26,2%	30,5%
	4	Anzahl	17	21	38
		% von Geschlecht	19,5%	20,4%	20,0%
	5	Anzahl	1	3	4
		% von Geschlecht	1,1%	2,9%	2,1%
Gesamt	Anzahl	87	103	190	
	% von Geschlecht	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabelle 4.2.: Aufteilung der Patienten in Diagnosegruppen

			Verstorben		Gesamt
			nein	ja	
Diagnosegruppe	1	Anzahl	51	16	67
		% von Verstorben	41,1%	24,2%	35,3%
	2	Anzahl	21	2	23
		% von Verstorben	16,9%	3,0%	12,1%
	3	Anzahl	31	27	58
		% von Verstorben	25,0%	40,9%	30,5%
	4	Anzahl	18	20	38
		% von Verstorben	14,5%	30,3%	20,0%
	5	Anzahl	3	1	4
		% von Verstorben	2,4%	1,5%	2,1%
Gesamt	Anzahl	124	66	190	
	% von Verstorben	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabelle 4.3.: Anzahl der verstorbenen Patienten in den Diagnosegruppen

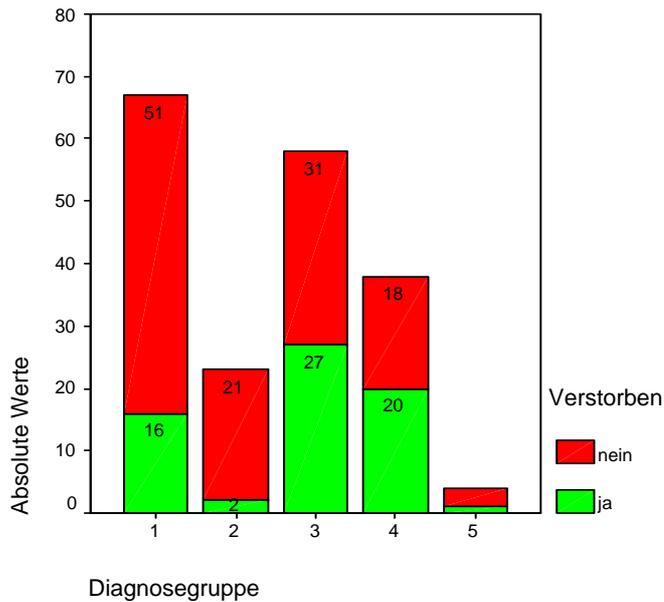


Abbildung 4.5.: Anteil der verstorbenen Patienten in den Diagnosegruppen

4.1.5. Altersverteilung innerhalb der Diagnosegruppen

Eine genauere und detaillierte Betrachtung der Altersverteilung ist durch die oben beschriebene Aufteilung in Diagnosegruppen möglich. So liegt das Alter bei Diagnosestellung in der Gruppe der Leukämien im Median bei 6,3 Jahren; beim jüngsten Patient wurde die Diagnose direkt nach der Geburt gestellt, der älteste Patient wurde im Alter von 17,7 Jahren diagnostiziert.

Die Patienten der Diagnosegruppe 2 mit Hodgkin und Non-Hodgkin Lymphomen haben das höchste mediane Alter bei Diagnosestellung im Vergleich zu den anderen Diagnosegruppen. Es beträgt im Median 13,2 Jahre, wobei der Minimalwert bei 2,24 Jahren und der Maximalwert bei 20,1 Jahren liegen.

Die Gruppe der Hirntumore zeigt eine inhomogene Altersverteilung bei Diagnosestellung. Der jüngste Patient erkrankte im Alter von einem Jahr, der älteste Patient erkrankte im Alter von 27,2 Jahren. Das mediane Alter bei Diagnosestellung beträgt 8,3 Jahre.

In der Diagnosegruppe 4, in der die soliden Tumore subsumiert sind, liegt das mediane Alter bei Diagnosestellung bei 9,6 Jahren. Der Minimalwert bei Diagnosestellung beträgt 1,16 Jahre; der älteste Patient ist bei Diagnosestellung 19,7 Jahre alt.

Die vier Patienten der Diagnosegruppe 5 sind im Median 9,6 Jahre alt bei Diagnosestellung der Tumorerkrankung; der jüngste Patient ist 6,78 und der älteste Patient ist 13,52 Jahre alt bei Diagnosestellung.

Die Altersverteilung bei Diagnosestellung zeigen die Boxplots der Abbildung 4.6..

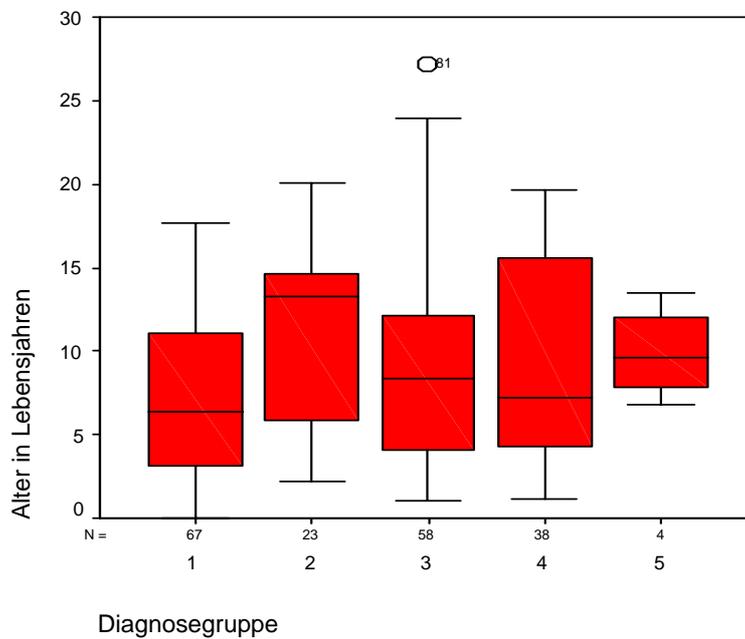


Abbildung 4.6.: Altersverteilung in den Diagnosegruppen

4.1.6. Verteilung der Grunderkrankungen in den Diagnosegruppen

In der ersten Diagnosegruppe finden sich die hämatologischen Erkrankungen, die mit einer Patientenanzahl von 67 Patienten auch die größte Gruppe darstellt. Wie in Abbildung 4.7. gezeigt, liegt die Majorität bei der akuten lymphatischen Leukämie mit 47 Patienten, gefolgt von der akuten myeloischen Leukämie mit 16 Patienten und der chronisch myeloischen Leukämie mit 4 Patienten.

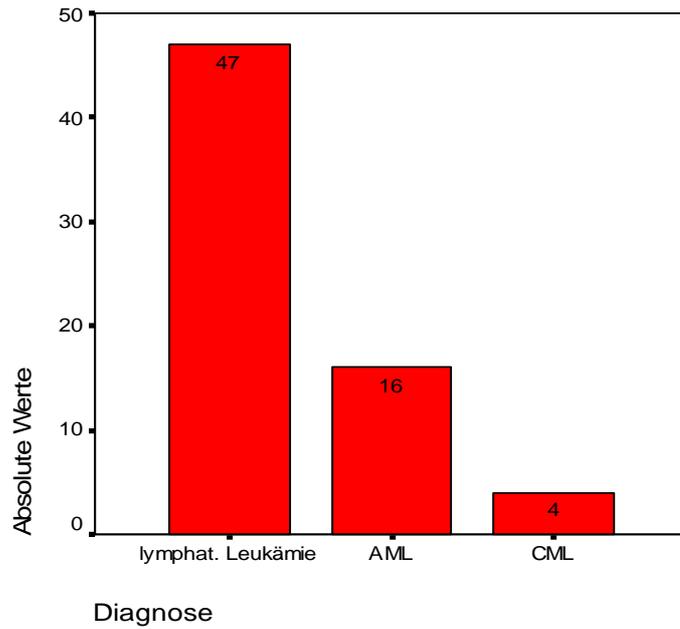


Abbildung 4.7.: Diagnosegruppe 1

Die Hodgkin Lymphome und Non-Hodgkin Lymphome sind in der zweiten Diagnosegruppe repräsentiert. Die Abbildung 4.8. zeigt die genaue Aufteilung.

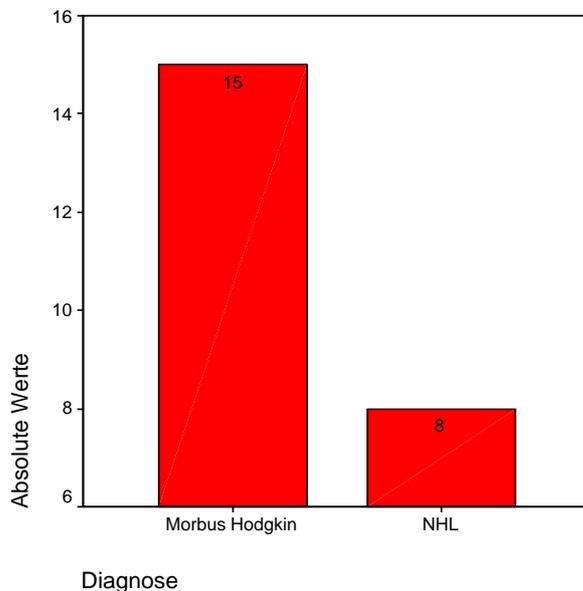


Abbildung 4.8.: Diagnosegruppe 2

Kinder mit Hirntumoren sind in der dritten Diagnosegruppe zusammengefasst. Mit einer Patientenzahl von 58 bildet sie nach den Leukämien die zweitgrößte Gruppe. Die zwei

häufigsten Hirntumore in dieser Diagnosegruppe sind das Astrozytom und die primitiven neuroektodermalen Tumore (PNET) wie in Abbildung 4.9. gezeigt.

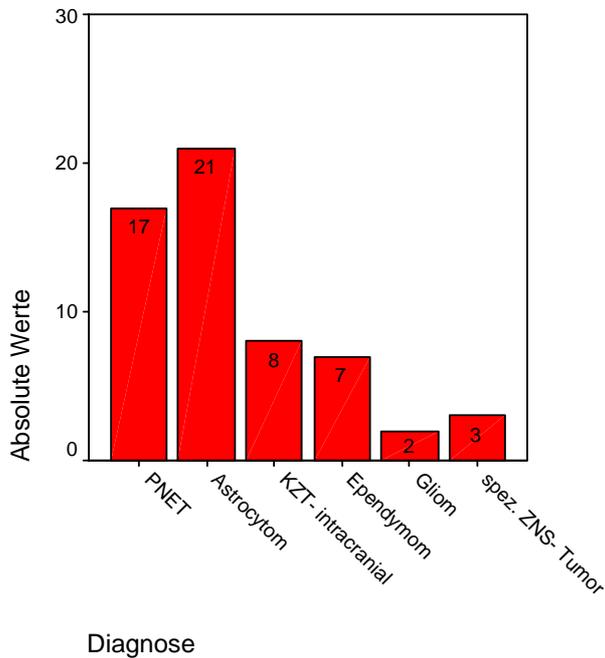


Abbildung 4.9.: Diagnosegruppe 3

Die soliden Tumoren sind in der Diagnosegruppe vier zusammengefasst. Mit einer Fallzahl von 38 Patienten bildet sie die drittgrößte Gruppe. Die unterschiedlichen Tumorentitäten und ihre quantitative Verteilung sind in der Abbildung 4.10. dargestellt.

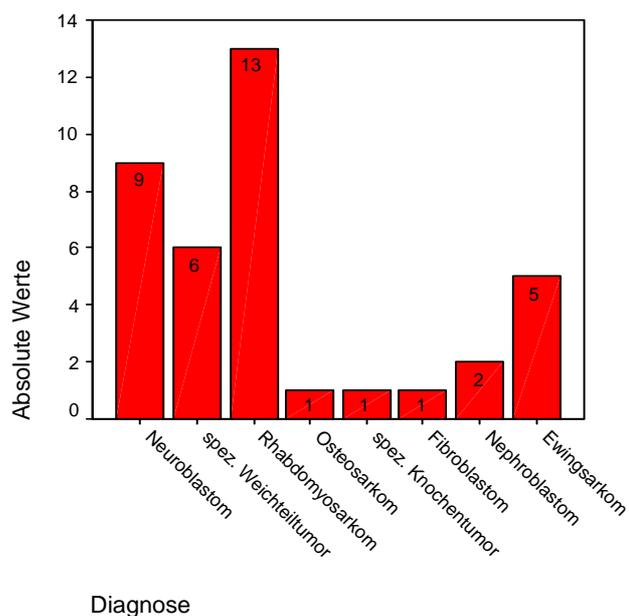


Abbildung 4.10.: Diagnosegruppe 4

In der fünften Diagnosegruppe finden sich vier Patienten, die in den oben genannten Diagnosegruppen nicht subsumiert werden konnten. Ein Patient mit einem Schilddrüsenkarzinom, ein Patient mit einem Speicheldrüsenkarzinom und ein Patient mit einem Hautkarzinom. Bei dem vierten Patient konnte keine eindeutige histologische Klassifikation des Tumors erfolgen.

4.1.7. Anwendung der Bestrahlung als Primär- oder Rezidivtherapie

Die 190 Patienten dieser Arbeit sind im Rahmen ihrer zum Teil multimodalen Therapie bestrahlt worden. 178 Patienten (93,68%) sind im Rahmen der Malignomtherapie primär bestrahlt worden. Im Rahmen der Rezidivtherapie wurden 12 Patienten (6,32%) bestrahlt. Diese Patienten erhielten nach Radiotherapie in der Erstbehandlung im Rezidiv eine zweite Bestrahlung.

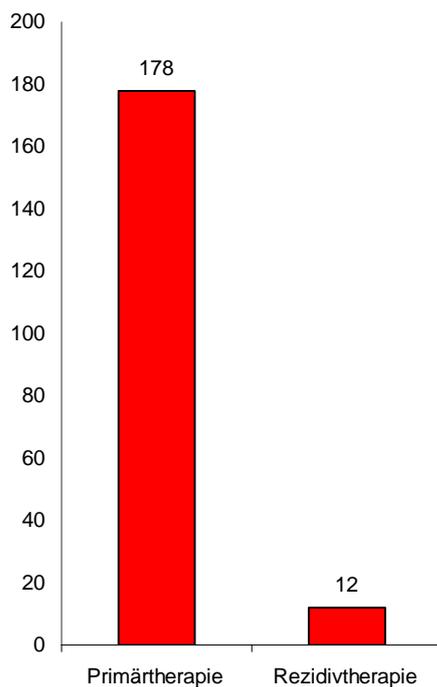


Abbildung 4.11.: Bestrahlung

4.1.8. Therapiemodalitäten

Neben der Strahlentherapie wurde bei 170 Patienten eine Chemotherapie durchgeführt (Tabelle 4.4.). 57 Patienten erhielten vor, während und nach der Bestrahlung eine Chemotherapie. 69 Patienten haben vor und nach der Bestrahlung eine Chemotherapie erhalten. Bei 29 Patienten wurde vor der Bestrahlung eine Chemotherapie durchgeführt.

Anzahl			Chemotherapie nach Radiotherapie		Gesamt
			nein	ja	
Chemotherapie simultan zur Radiotherapie	nein	Chemotherapie vor Radiotherapie	nein	20	20
			ja	29	69
		Gesamt		49	69
ja	nein	Chemotherapie vor Radiotherapie	nein	1	4
			ja	8	57
		Gesamt		9	60

Tabelle 4.4.: Chemotherapie und Bestrahlung

4.1.9. Nachbeobachtungszeitraum

Der mediane Nachbeobachtungszeitraum liegt bei 37 Monaten, der Mittelwert liegt bei 58 Monaten. Den Nachbeobachtungszeitraum der 190 Patienten zeigt die Abbildung 4.12.. Dieser erstreckt sich von 6 bis 246 Monaten.

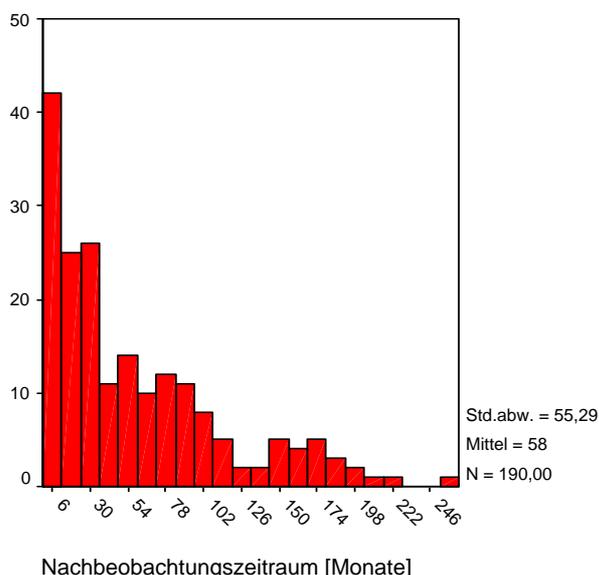


Abbildung 4.12.: Nachbeobachtungszeitraum

Um aber eine genauere Aussage über den Nachbeobachtungszeitraum treffen zu können, wurde die Aufteilung in die Diagnosegruppen übernommen und berücksichtigt, ob die Patienten im Nachbeobachtungszeitraum Spätfolgen zeigten. Es wurden die Beobachtungszeiträume der Patienten mit und ohne Spätfolgen miteinander verglichen, um zu verdeutlichen, welches Patientenkollektiv länger nachuntersucht wurde.

Die verschiedenen Nachbeobachtungszeiträume sind in der Tabelle 4.5. dargestellt und der p-Wert berechnet. In der Abbildung 4.13. sind die Nachsorgezeiträume der einzelnen Diagnosegruppe gegenübergestellt.

Es zeigt sich für die Diagnosegruppen 1 bis 4 ein signifikanter Unterschied für den Nachsorgezeitraum der Patienten mit und ohne Spätfolgen. Patienten mit Spätfolgen unterliegen länger der Nachsorge als Patienten ohne Spätfolgen.

Diagnosegruppe	Spätfolgen	Anzahl der Patienten	Medianer Nachsorgezeitraum (Monate)	Minimum (Monate)	Maximum (Monate)	Signifikanz (p- Wert)
1	Nein	45	57,79	4,5	197,65	0,005
	Ja	22	100,47	8,98	226,62	
2	Nein	18	36,80	9,93	175,53	0,01
	Ja	5	154,15	24,23	254,95	
3	Nein	33	22,09	2,27	95,21	0,02
	Ja	25	46,75	7,27	202,95	
4	Nein	31	17,75	2,12	84,46	0,001
	Ja	7	65,49	18,39	166,29	
5	Nein	2	42,32	1,15	83,51	
	Ja	2	88,68	64,87	122,5	

Tabelle 4.5.: Unterschied im Nachsorgezeitraum nach Diagnosegruppen

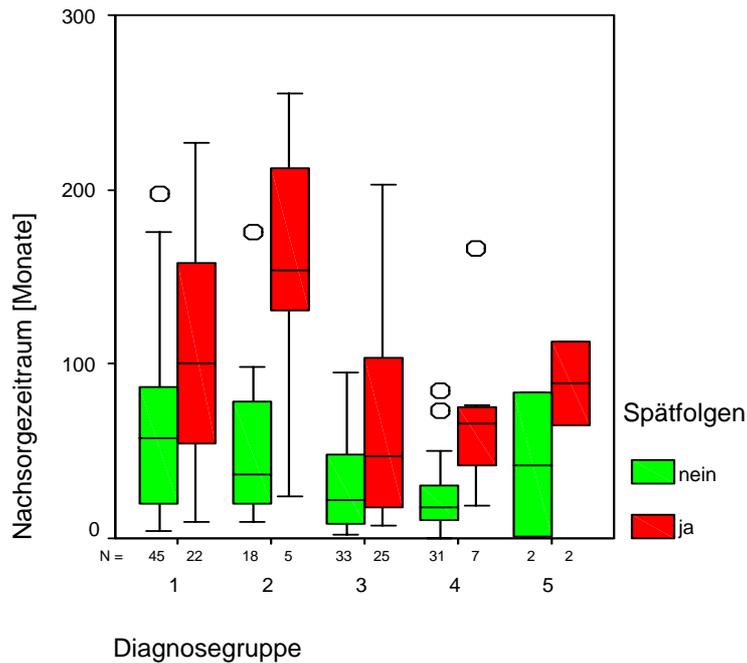


Abbildung 4.13.: Gegenüberstellung der Nachsorgezeiträume

4.1.10. Durchschnittsalter der Diagnosegruppe zur Nachsorge

In der Abbildung 4.14. wird die Altersverteilung innerhalb der Diagnosegruppe zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge dargestellt. Eine Aufteilung der Patienten nach Spätfolgen wurde vorgenommen. Das mediane Alter zum Zeitpunkt der Nachsorge sowie Minimal- und Maximalwerte sind der Tabelle 4.6. zu entnehmen.

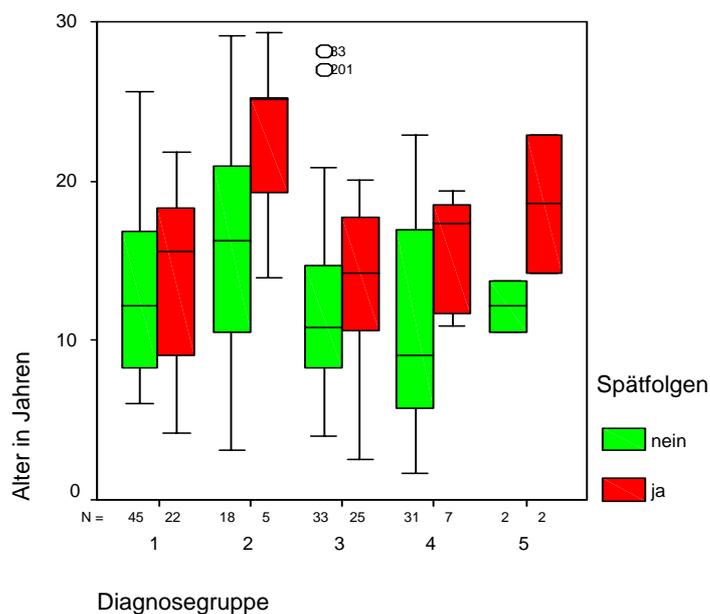


Abbildung 4.14.: Altersverteilung der Diagnosegruppe zur Nachsorge

Diagnosegruppe	Spätfolgen	Anzahl der Patienten	Medianes Alter zum Nachsorgetermin (Jahre)	Minimum (Jahre)	Maximum (Jahre)
1	Nein	45	12,16	6,04	25,58
	Ja	22	15,62	4,22	21,83
2	Nein	18	16,23	3,09	29,16
	Ja	5	25,13	13,88	29,28
3	Nein	33	10,8	3,97	28,14
	Ja	25	14,23	2,49	20,1
4	Nein	31	9,05	1,7	22,84
	Ja	7	17,33	10,95	19,36
5	Nein	2	12,15	10,56	13,74
	Ja	2	18,56	14,23	22,89

Tabelle 4.6.: Altersverteilung der Diagnosegruppen zur Nachsorge

4.1.11. Alter der Patienten mit Spätfolgen zum Nachsorgetermin

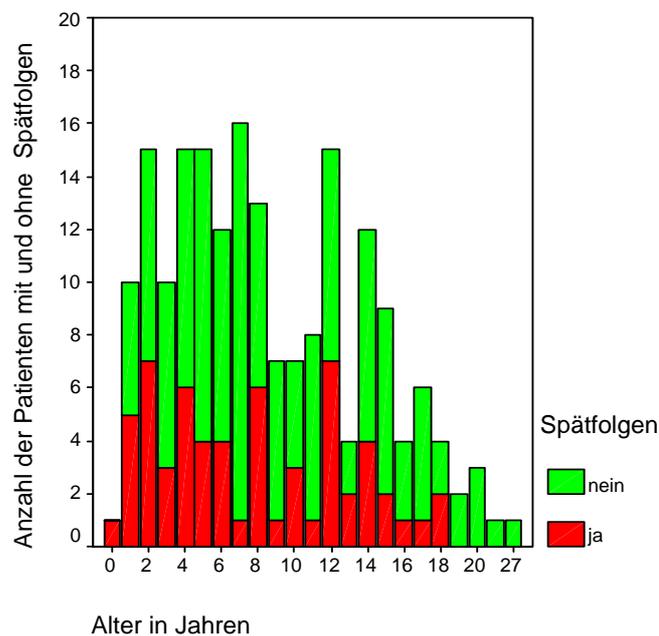


Abbildung 4.15.: Alter der Patienten mit Spätfolgen zum Nachsorgetermin

In der Abbildung 4.15. ist das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Nachsorge dargestellt. Patienten mit Spätfolgen sind in der Abbildung mit der Farbe grün dargestellt; Patienten ohne Spätfolgen erscheinen rot. In der Altersverteilung zwischen 0 und 4 Jahren zeigten 22 Patienten zum Zeitpunkt der Nachsorge Spätfolgen, was rund 36% aller Spätfolgen bezogen

auf die Gesamtzahl darstellt. Des Weiteren fanden sich in der Altersgruppe der 8-jährigen und 12-jährigen 13 Patienten mit Spätfolgen; dies entspricht einem Anteil von 20% an allen Personen, bei denen Spätfolgen festgestellt werden konnten.

Um eine differenziertere Aussage über das Auftreten von Spätfolgen bezogen auf das Alter treffen zu können, wurde das Patientenkollektiv nach dem Alter aufgeteilt. Es wurde das Alter zur Diagnosestellung berücksichtigt wie in 4.2.4. dargestellt.

4.2. Spätfolgen

4.2.1. Gesamtkollektiv aller Spätfolgen

In der Tabelle 4.6. und in der Abbildung 4.16. sind die absolute und relative Anzahl von Spätfolgen in den Diagnosegruppen dargestellt.

			Spätfolgen		Gesamt
			nein	ja	
Diagnosegruppe 1	Anzahl		45	22	67
	% von Diagnosegruppe		67,2%	32,8%	100,0%
2	Anzahl		18	5	23
	% von Diagnosegruppe		78,3%	21,7%	100,0%
3	Anzahl		33	25	58
	% von Diagnosegruppe		56,9%	43,1%	100,0%
4	Anzahl		31	7	38
	% von Diagnosegruppe		81,6%	18,4%	100,0%
5	Anzahl		2	2	4
	% von Diagnosegruppe		50,0%	50,0%	100,0%
Gesamt	Anzahl		129	61	190
	% von Diagnosegruppe		67,9%	32,1%	100,0%

Tabelle 4.6.: Anzahl der Spätfolgen innerhalb der Diagnosegruppen

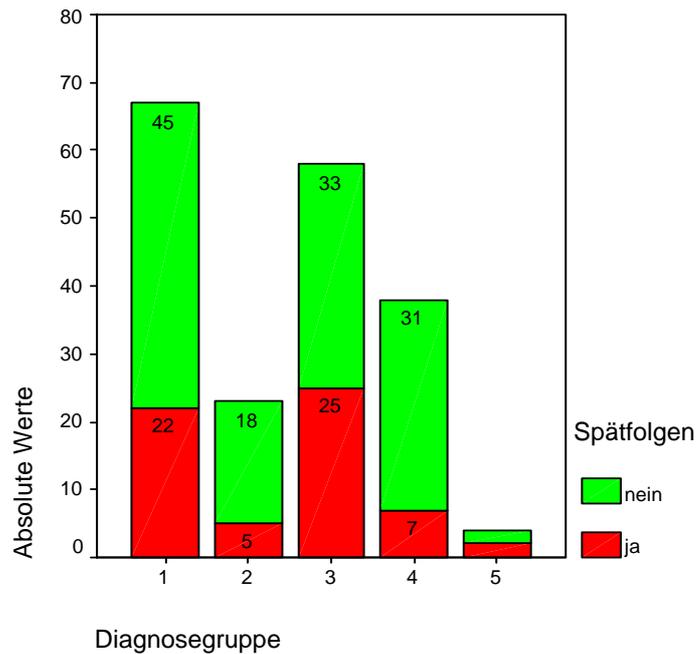


Abbildung 4.16.: Anteil der Spätfolgen in der Diagnosegruppe

Betrachtet man das Gesamtkollektiv aller Diagnosegruppen, so traten bei 61 (32,1%) aller Patienten Spätfolgen auf. Für die einzelnen Diagnosegruppen konnte folgende Verteilung festgestellt werden.

In der Diagnosegruppe 1 konnte bei 22 (32,8%) Patienten mit Leukämie mindestens eine Spätfolge festgestellt werden, 45 Patienten zeigten beim Nachsorgetermin keine Krankheitszeichen. In der Diagnosegruppe der Hodgkin und Non-Hodgkin Tumore traten bei 5 (21,7%) Spätfolgen auf. In der Diagnosegruppe 3, den Hirntumoren, war unter Berücksichtigung der Gruppengröße die größte Anzahl an Patienten mit Spätfolgen zu finden. 25 Patienten (43,1%) mit Hirntumoren hatten mindestens eine Spätfolge. Das Patientenkollektiv mit der geringsten relativen Anzahl an Spätfolgen findet sich in der Diagnosegruppe 4. Hier hatten 7 (18,4%) Patienten mit soliden Tumoren mindestens eine Spätfolge. In der Diagnosegruppe 5 traten bei 2 (50%) Spätfolgen auf.

4.2.2. Anzahl und Häufigkeit der Spätfolgen innerhalb der Diagnosegruppen

			Diagnosegruppe					Gesamt
			1	2	3	4	5	
Anzahl der Spätfolgen	0	Anzahl	45	18	33	31	2	129
		% von Diagnosegruppe	67,2%	78,3%	56,9%	81,6%	50,0%	67,9%
1	Anzahl	9	2	9	4	1	25	
	% von Diagnosegruppe	13,4%	8,7%	15,5%	10,5%	25,0%	13,2%	
2	Anzahl	7	1	4		1	13	
	% von Diagnosegruppe	10,4%	4,3%	6,9%		25,0%	6,8%	
3	Anzahl	5	1	4	1		11	
	% von Diagnosegruppe	7,5%	4,3%	6,9%	2,6%		5,8%	
4	Anzahl		1	2	2		5	
	% von Diagnosegruppe		4,3%	3,4%	5,3%		2,6%	
5	Anzahl			5			5	
	% von Diagnosegruppe			8,6%			2,6%	
6	Anzahl	1					1	
	% von Diagnosegruppe	1,5%					,5%	
8	Anzahl			1			1	
	% von Diagnosegruppe			1,7%			,5%	
Gesamt	Anzahl	67	23	58	38	4	190	
	% von Diagnosegruppe	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabelle 4.7.: Anzahl und Häufigkeit der Spätfolgen in den Diagnosegruppen

Bei neun Patienten der ersten und dritten Diagnosegruppe konnte eine Spätfolge festgestellt werden. In den Diagnosegruppen 2, 4 und 5 hatten insgesamt sieben Patienten eine Spätfolge. Zwei Spätfolgen wurden bei sieben Patienten der Diagnosegruppe 1 diagnostiziert. In der Gruppe der Hirntumore hatten vier Patienten zwei Spätfolgen. In der Diagnosegruppe 2 und 5 hatte jeweils zwei Patienten zwei Spätfolgen. Drei Spätfolgen konnten bei fünf Patienten der Diagnosegruppe 1 und bei vier Patienten der Diagnosegruppe 3 ermittelt werden. Jeweils ein Patient der Diagnosegruppe 2 und 4 zeigte drei Spätfolgen. Vier Spätfolgen wurden bei jeweils 2 Patienten der Diagnosegruppe 3 und 4 festgestellt und bei einem Patienten aus der Gruppe der Leukämien. Bei fünf Patienten der Diagnosegruppe 3 wurden 5 Spätfolgen gefunden. Diagnostiziert wurden sechs Spätfolgen bei einem Patienten aus der Diagnosegruppe 1. Der Patient mit den meisten Spätfolgen findet sich im Patientenkollektiv der Hirntumore. Bei diesem Patienten konnten acht Spätfolgen festgestellt werden.

4.2.3. Von Spätfolgen betroffene Organsysteme

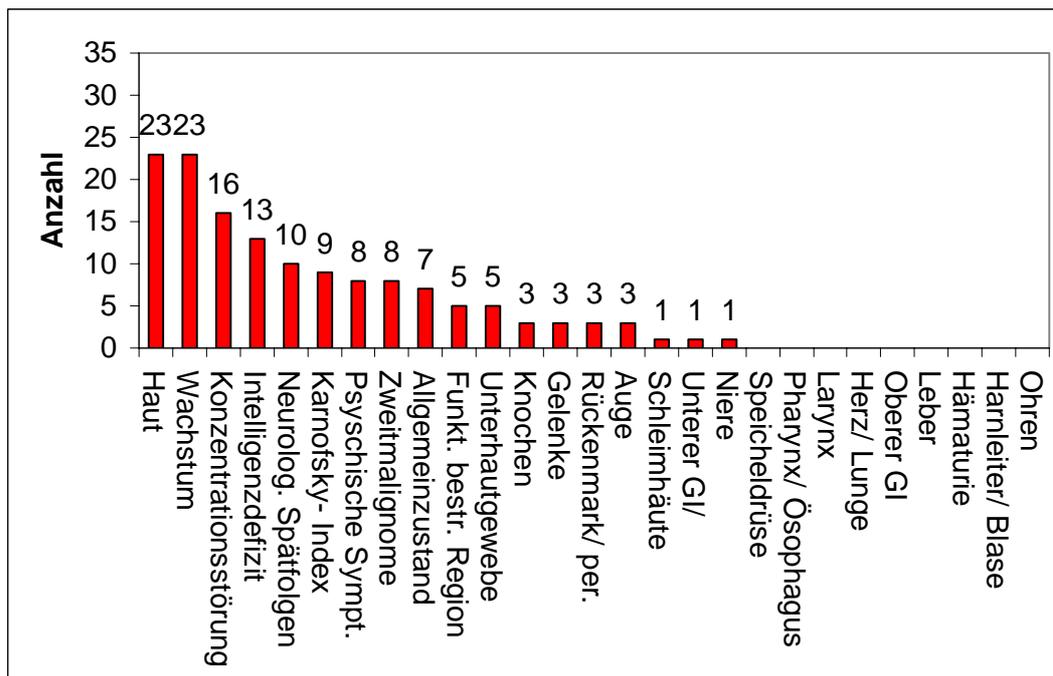


Abbildung 4.17.: Von Spätfolgen betroffene Organsysteme

Einen Überblick über die Organsysteme, die von Spätfolgen betroffen sind gewährt die Abbildung 4.17.. Die Art der aufgetreten Spätfolgen und die Gradeinteilung ist im Kapitel 4.3. dargestellt. Die in Abbildung 4.17. von Spätfolgen betroffenen Organsysteme oder Organfunktionen lagen im direkten Strahlengang oder wurden durch Streustrahlung mit beeinflusst. Am Hautorgan waren die meisten Spätfolgen festzustellen. Veränderungen des Körperwachstums waren an zweiter Stelle zu beobachten. An den Schleimhäuten, dem unteren Gastro-Intestinaltrakt und der Niere waren in der Häufigkeit betrachtet die geringsten Spätfolgen zu finden.

4.2.4. Anzahl der Patienten mit Spätfolgen in den Altersgruppen < 3 Jahren und > 3 Jahren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

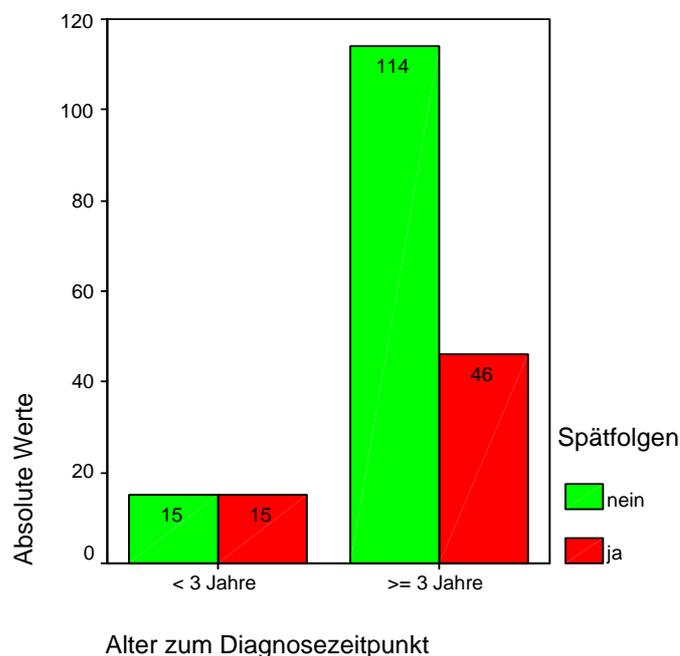


Abbildung 4.18.: Patienten mit Spätfolgen in den Altersgruppen < 3 und > 3 Jahren zum Diagnosezeitpunkt

Die Abbildung 4.18. zeigt die Aufteilung des Patientenkollektivs nach dem Alter zum Diagnosezeitpunkt. Es wurde unterschieden zwischen Patienten, die zum Diagnosezeitpunkt jünger bzw. älter als drei Lebensjahre waren.

In der Altersgruppe, die bei Diagnosestellung jünger als drei Jahre war, traten bei 15 Patienten (50%) Spätfolgen auf, in der Altersgruppe, die älter als drei Jahre war, traten bei 46 Patienten (28,75%) Spätfolgen auf.

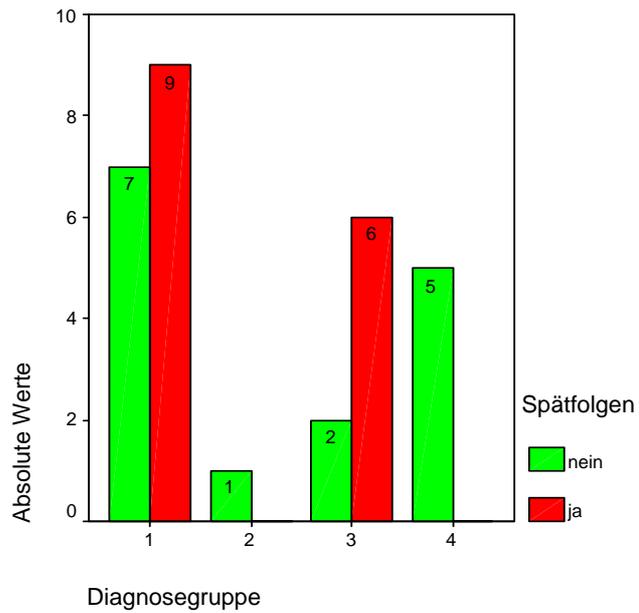


Abbildung 4.19.: Patienten mit Spätfolgen in der Altersgruppe < 3 Jahre zum Diagnosezeitpunkt

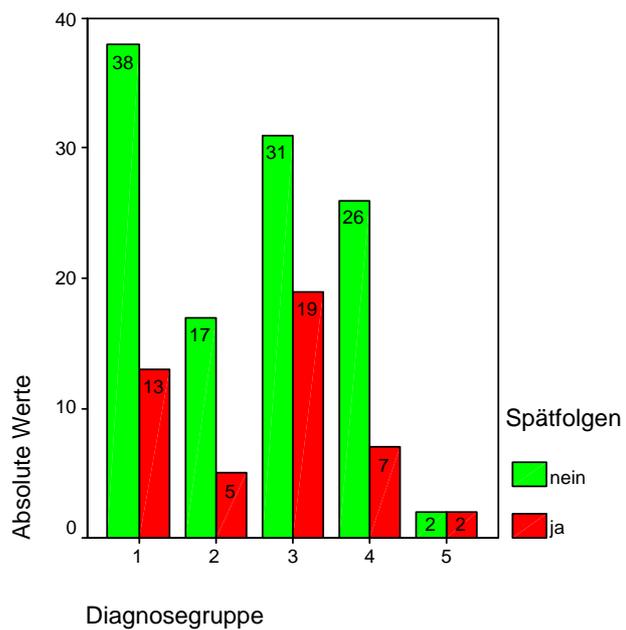


Abbildung 4.20.: Patienten mit Spätfolgen in der Altersgruppe > 3 Jahre zum Diagnosezeitpunkt

In den Abbildungen 4.19. und 4.20. ist die Anzahl der Patienten mit Spätfolgen dargestellt, die zum Zeitpunkt der Diagnose jünger bzw. älter als drei Lebensjahre waren. Es wurde eine Aufteilung in Diagnosegruppen vorgenommen.

16 Patienten der Diagnosegruppe 1 waren zum Diagnosezeitpunkt jünger als drei Jahre alt. 51 Patienten waren älter als drei Jahre. In der Altersgruppe, die bei Diagnosestellung jünger als drei Jahre war, traten bei 9 Patienten (56%) Spätfolgen auf, in der Altersgruppe, die älter als drei Jahre war, traten bei 13 Patienten (25,5%) Spätfolgen auf. Betrachtet man den Nachbeobachtungszeitraum der beiden Patientengruppen, so ergibt sich mit einem p-Wert von 0,001 ein signifikanter Unterschied. Die Gruppe der Patienten, die zum Diagnosezeitpunkt jünger als drei Lebensjahre war, hat einen signifikant längeren Nachsorgezeitraum.

In der Diagnosegruppe der Hodgkin und Non- Hodgkin Tumore konnte nur ein Patient der jünger als drei Jahre bei Diagnosestellung war, ermittelt werden. Von den insgesamt 22 Patienten, die bei Diagnosestellung älter als drei Jahre waren, traten bei 5 Patienten (22,7%) Spätfolgen auf. Mit einem p-Wert von 0,174 ergibt sich kein signifikanter Unterschied im Nachbeobachtungszeitraum.

Bei 6 von insgesamt 7 Patienten der Diagnosegruppe 3, die jünger als drei Jahre zur Diagnosestellung waren, traten Spätfolgen auf, was einem Anteil von 87,5% entspricht. Bei dem Patientenkollektiv, das bei Diagnosestellung älter als drei Jahre war, fanden sich bei 19 Patienten (38%) von insgesamt 50 Patienten zum Nachsorgetermin Spätfolgen. Zwischen den beiden Altersgruppen konnte mit einem p-Wert von 0,028 ein signifikanter Unterschied im Nachbeobachtungszeitraum ermittelt werden. Die Patientengruppe, die zum Diagnosezeitpunkt jünger als drei Lebensjahre war, unterlag einer längeren Nachbeobachtungszeit.

In der Patientengruppe mit den soliden Tumoren traten bei den fünf Patienten, die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung jünger als drei Jahre waren, keine Spätfolgen auf. Bei den insgesamt 33 Patienten, die bei Diagnosestellung älter als drei Jahre waren, konnten bei sieben Patienten (21,2%) Spätfolgen gefunden werden. Für den Nachsorgezeitraum ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Altersgruppen.

In der Diagnosegruppe 5 konnte bei zwei Patienten zum Nachsorgetermin Spätfolgen festgestellt werden, wobei alle Patienten bei Diagnosestellung älter als drei Lebensjahre waren.

4.3. Chronische Strahlenspätfolgen

In diesem Kapitel sind die Spätfolgen der einzelnen Organsysteme und Organfunktionen dargestellt. Die Einteilung der Spätfolgen in die verschiedenen Schweregrade ist aus dem Erhebungsbogen im Anhang zu entnehmen.

An folgenden Organen konnten keine Spätfolgen diagnostiziert werden: Speicheldrüsen, Pharynx, Ösophagus, Larynx, oberer Gastrointestinaltrakt, Leber, Harnleiter, Blase, Ohr. Bei keinem der untersuchten Patienten konnte eine Hämaturie festgestellt werden. Da die Nachbeobachtungszeit über einen zu kurzen Zeitraum erfolgte, konnte im untersuchten Patientenkollektiv keine Spätfolgen diagnostiziert werden, die Herz und Lunge betreffen.

4.3.1. ZNS Spätfolgen

4.3.1.1. Neurologische Spätfolgen

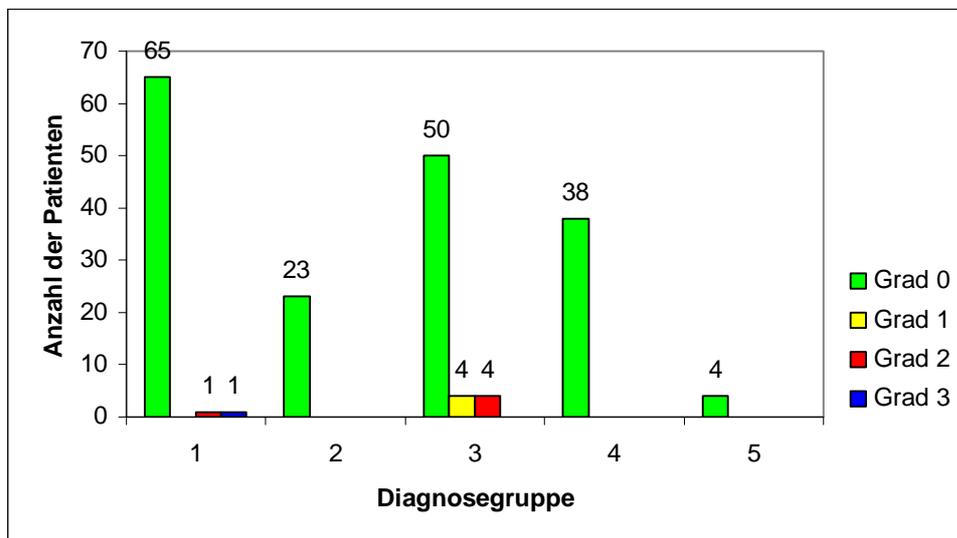


Abbildung 4.21.: Neurologische Spätfolgen

Neurologische Spätfolgen konnten bei 10 Patienten der Diagnosegruppe 1 und 3 festgestellt werden, was einem Anteil am Gesamtpatientenkollektiv von 5,2 % entsprach. Verglichen mit den 61 Patienten, bei denen Spätfolgen ermittelt werden konnten, ergab sich ein relativer

Anteil von 16,3%. Bei vier Patienten der Diagnosegruppe 3 konnten geringe Kopfschmerzen, eine geringen Lethargie bzw. geringe neurologische Ausfälle diagnostiziert werden, was einer Veränderungen ersten Grades entsprach. Bei weiteren vier Patienten dieser Diagnosegruppe und bei einem Patienten der Diagnosegruppe 1 wurden mäßige Kopfschmerzen, eine deutliche Lethargie (Somnolenz < 50%/Tag) und mäßige neurologische Ausfälle festgestellt. Dies kam einer Veränderung zweiten Grades gleich. In der ersten Diagnosegruppe fand sich ein Patient mit starken Kopfschmerzen, einer deutlichen Lethargie (Somnolenz > 50%/Tag) und ausgeprägten neurologischen Ausfällen, was einer Veränderung dritten Grades entsprach.

4.3.1.2. Konzentrationsstörung

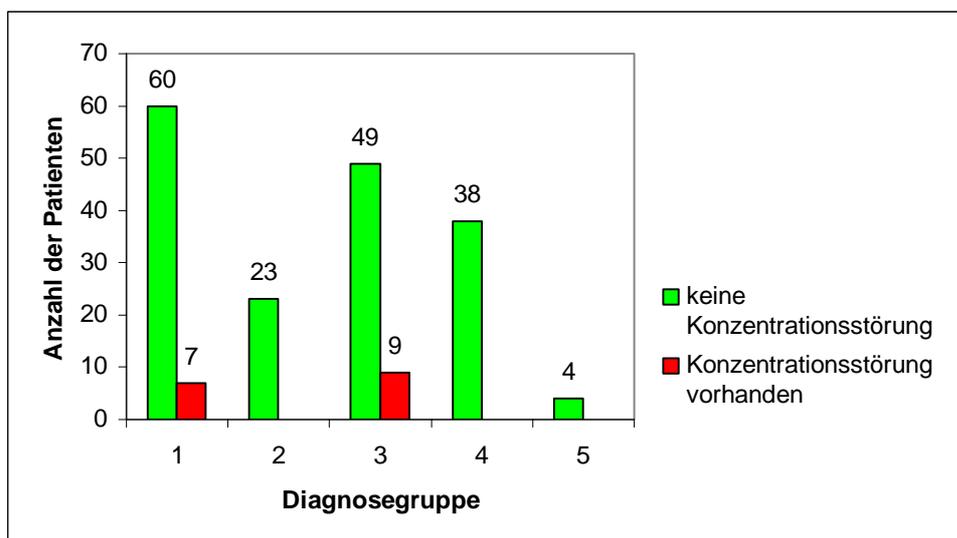


Abbildung 4.22.: Chronische Spätfolgen Konzentrationsstörung

Von den insgesamt 190 Patienten gaben im Rahmen der Nachsorge 16 Patienten Konzentrationsstörungen an, was gemessen am gesamten Patientenkollektiv einem Anteil von 8,4% entsprach. Von den 61 Patienten, bei denen durch die Nachuntersuchung Spätfolgen erfasst werden konnten, ergab sich eine relative Häufigkeit von 26,2%.

4.3.1.3. Intelligenzminderung

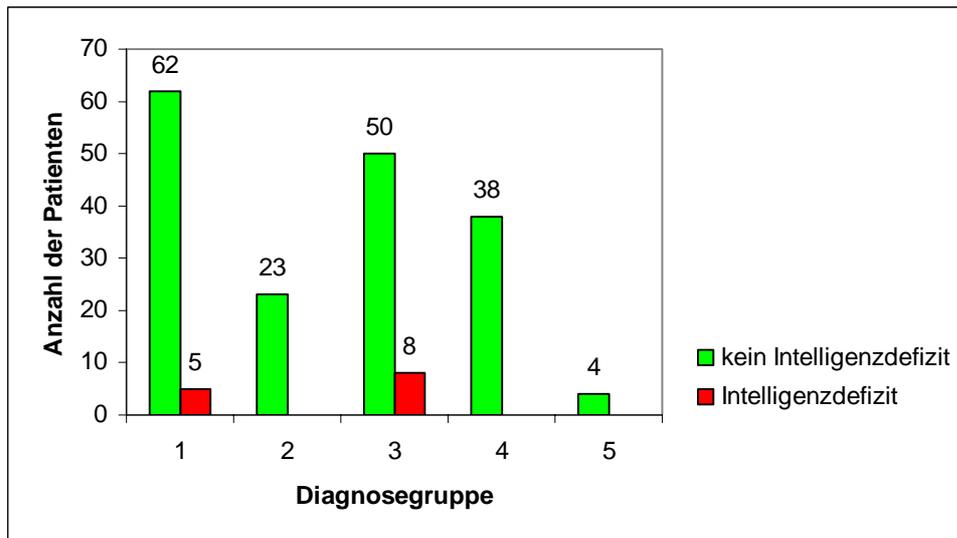


Abbildung 4.23.: Chronische Spätfolgen Intelligenzminderung

Eine Intelligenzminderung bzw. eine Denkstörung konnte bei 13 Patienten durch die Nachsorge ermittelt werden, gemessen am Gesamtkollektiv ergab sich eine relative Häufigkeit von 8,4%. Verglichen mit 61 Patienten, bei denen im Rahmen der Nachsorge Spätfolgen festgestellt werden konnten, errechnete sich eine Häufigkeit von 21,3%.

4.3.1.4. Psychische Symptome

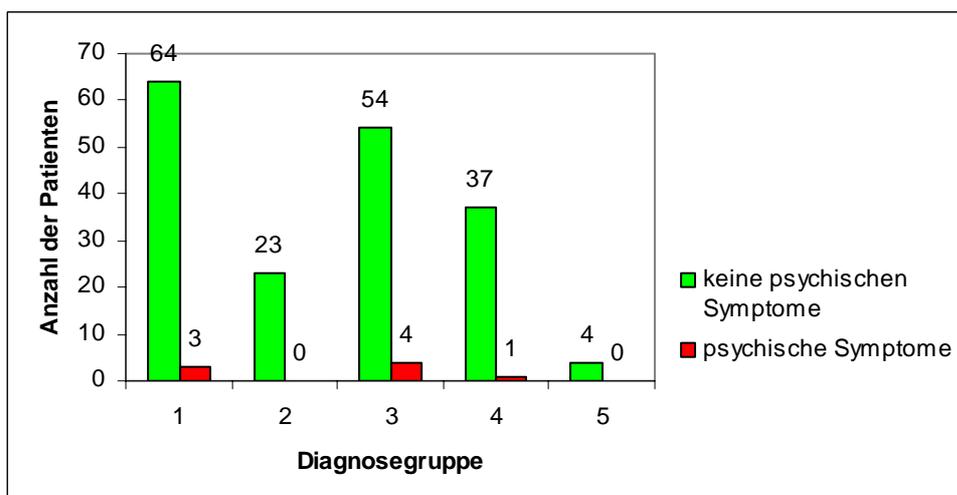


Abbildung: 4.24.: Chronische Spätfolgen psychische Symptome

Es traten bei acht Patienten aufgrund der Erkrankung und der daraus resultierenden Therapie psychische Symptome auf, die durch Befragung innerhalb der Nachsorge ermittelt werden konnten. Unter den 61 Patienten, bei denen Spätfolgen festgestellt werden konnte, errechnete sich anteilig eine Häufigkeit von 13,1%. Bezogen auf alle 190 Patienten ergibt sich eine Häufigkeit von 4,2%.

4.3.1.5. Rückenmark und periphere Nerven

In den Diagnosegruppe 1 und 3 konnten Veränderungen am Rückenmark und peripheren Nerven gefunden werden. Dies betraf insgesamt drei Patienten, was ein Anteil von 4,9% am Gesamtkollektiv der Patienten mit Spätfolgen entsprach. Bei einem Patient der Diagnosegruppe 1 traten Veränderungen ersten Grades auf, was einem diskreten L`hermitte-Zeichen bzw. einer diskreten Parästhesie und reduzierten Reflexen entsprach. Zweitgradige Veränderungen konnten bei zwei Patienten der Diagnosegruppe 3 ermittelt werden, die durch ein ausgeprägtes L`hermitte-Zeichen bzw. Parästhesien oder ausgeprägte Muskelschwäche definiert wurden. Drittgradige Veränderungen (segmentale neurologische Ausfälle) und viertgradige Veränderungen (Mono-, Para-, Tetraplegie) konnten bei keinem Patienten ermittelt werden.

4.3.2. Endokrine Spätfolgen

4.3.2.1. Wachstum

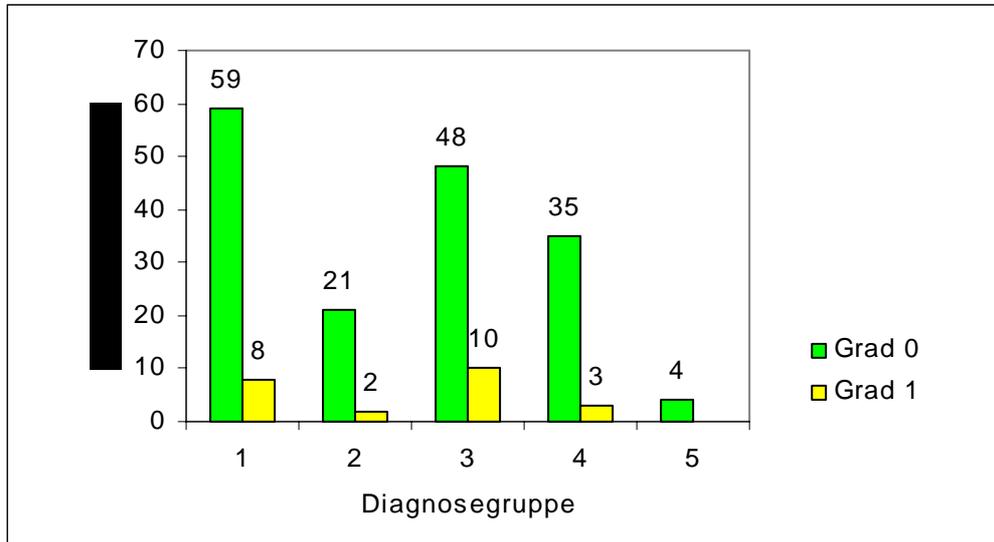


Abbildung 4.25.: Chronische Spätfolgen Wachstum

Es zeigte sich bei 23 Patienten eine Veränderung des Wachstums nach der Bestrahlung. Unter Berücksichtigung des gesamten Patientenkollektivs ergab sich ein relativer Anteil von 12,1%; unter der Gruppe der Patienten mit Spätfolgen errechnete sich eine relative Häufigkeit von 37,7%. Bei 23 Patienten konnte eine Verzögerung des Wachstums ersten Grades festgestellt werden, was einer Wachstumsverzögerung bzw. einer Abnahme des SDS entsprach. Eine Veränderung zweiten Grades im Sinne eines Wachstumsstillstands konnte bei keinem der Patienten nachgewiesen werden.

4.3.2.2. Standard Deviation Score (SDS)

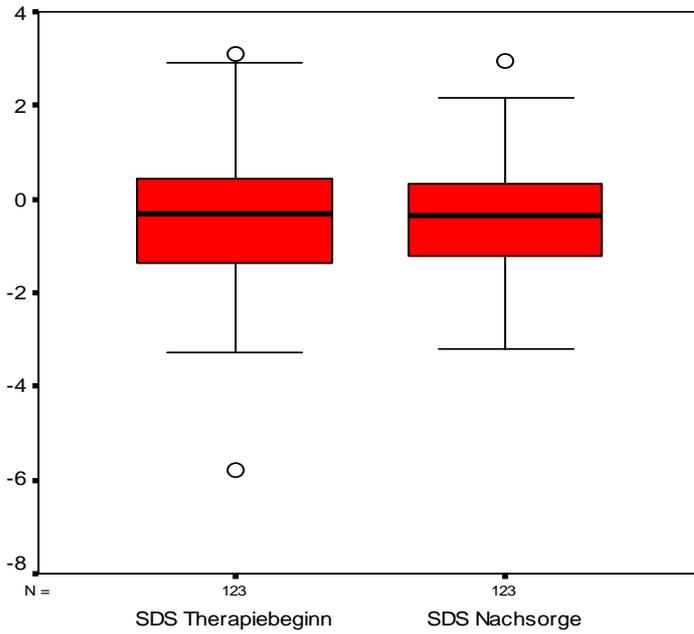


Abbildung 4.26.: Standard Deviation Score bei Therapiebeginn und zur Nachsorge

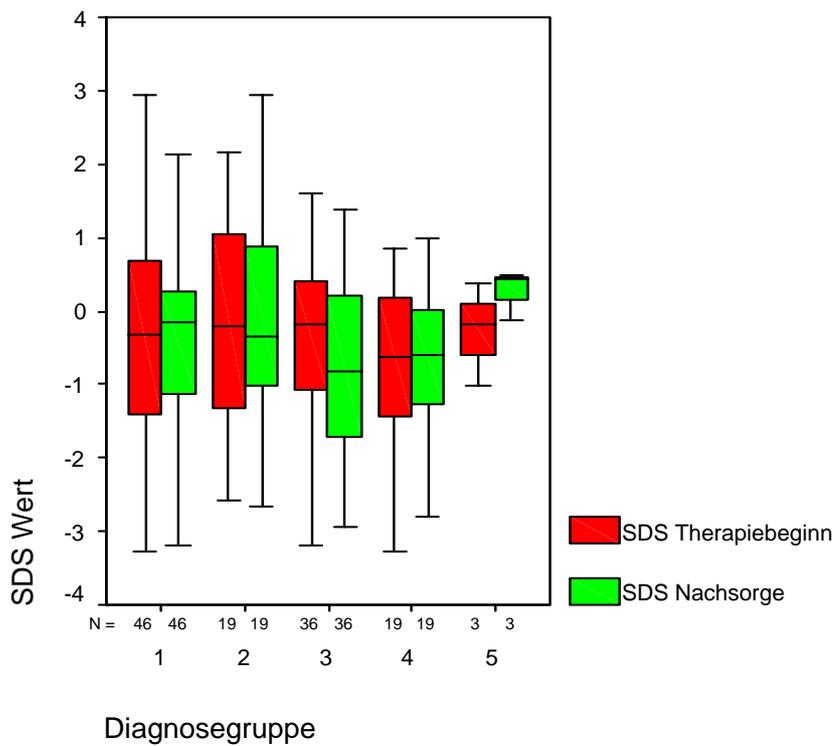


Abbildung 4.27.: Standard Deviation Score bei Therapiebeginn und zur Nachsorge für alle Diagnosegruppen

Im Rahmen der Nachsorge zur Ermittlung von Spätfolgen wurde die Körpergröße zu Therapiebeginn mit der Körpergröße zum Termin der Nachsorge verglichen. Um eine einheitliche Vergleichbarkeit zu erreichen, wurde der SDS herangezogen. Von den insgesamt 190 untersuchten Patienten konnte bei 123 Patienten zu Therapiebeginn und zum Nachsorgetermin die Körpergröße ermittelt werden.

Zu Therapiebeginn ergab sich, wie in Abbildung 4.26. dargestellt, für alle Diagnosegruppen ein Mittelwert des SDS von -0,437. Zum Nachsorgetermin errechnete sich ein Mittelwert des SDS von -0,488. Mit einem p-Wert von 0,564 und einem T-Wert von 0,578 zeigte sich kein signifikanter Unterschied des SDS zu Therapiebeginn und zur Nachsorge.

In der Abbildung 4.27. ist eine Aufteilung des SDS in die einzelnen Diagnosegruppen dargestellt, um eine Signifikanzprüfung für jede einzelne Diagnosegruppe durchführen zu können. Für die Diagnosegruppe 1 errechnete sich eine mittlere SDS zu Therapiebeginn von -0,39. Der Mittelwert des SDS zum Zeitpunkt der Nachsorge betrug -0,34. Mit einem p-Wert von 0,676 ergab sich kein signifikanter Unterschied bzw. Veränderung des SDS für die Diagnosegruppe 1.

Mit einem Mittelwert von -0,17 vor Therapiebeginn und -0,12 zum Zeitpunkt der Nachsorge und einem p-Wert von 0,766 ergab sich keine signifikante Veränderung des SDS für die Diagnosegruppe 2.

Für die Gruppe der Hirntumore, die in der Diagnosegruppe 3 subsumiert wurden, ergab sich mit einem p-Wert von 0,045 ein signifikanter Unterschied. Dies bedeutete, dass ein signifikanter Unterschied der Körpergröße vor Therapiebeginn und zum Zeitpunkt der Nachsorge vorlag. Die Patienten mit Hirntumoren zeigten eine deutliche Verlangsamung im Körperwachstum. Der Mittelwert des SDS betrug in dieser Gruppe zu Therapiebeginn -0,43 und zum Zeitpunkt der Nachsorge zeigte sich ein Abfall des SDS auf -0,74.

Mit einem Mittelwert des SDS von -0,82 zu Therapiebeginn und -0,81 zum Zeitpunkt der Nachsorge sowie einem errechneten p-Wert von 0,975 ergab sich keine signifikante Veränderung des SDS für die Diagnosegruppe 4.

Für die Diagnosegruppe 5 errechnete sich ein Mittelwert des SDS zu Therapiebeginn von -0,22 und zum Nachsorgezeitpunkt von 0,28. Berechnet man den p-Wert mit 0,364, so ergab sich keine signifikante Erniedrigung des SDS.

4.3.2.3. Body Mass Index (BMI)

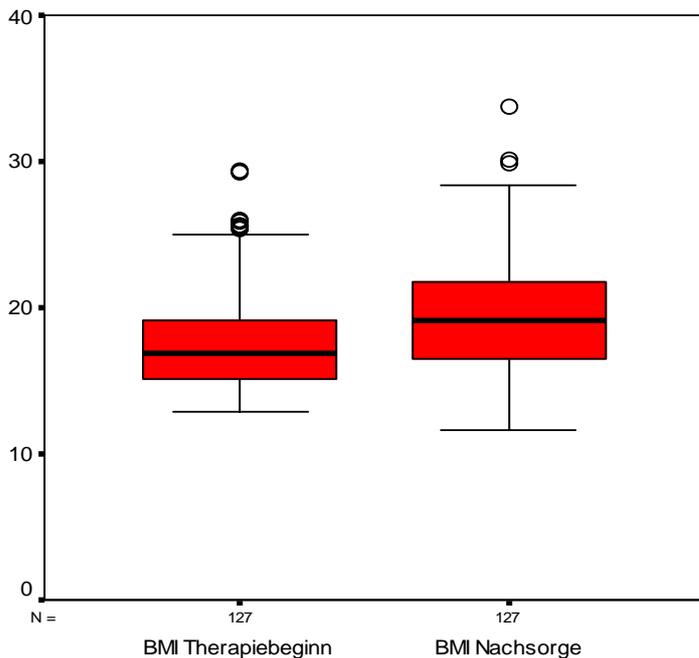


Abbildung 4.28.: Body Mass Index zu Therapiebeginn und zur Nachsorge

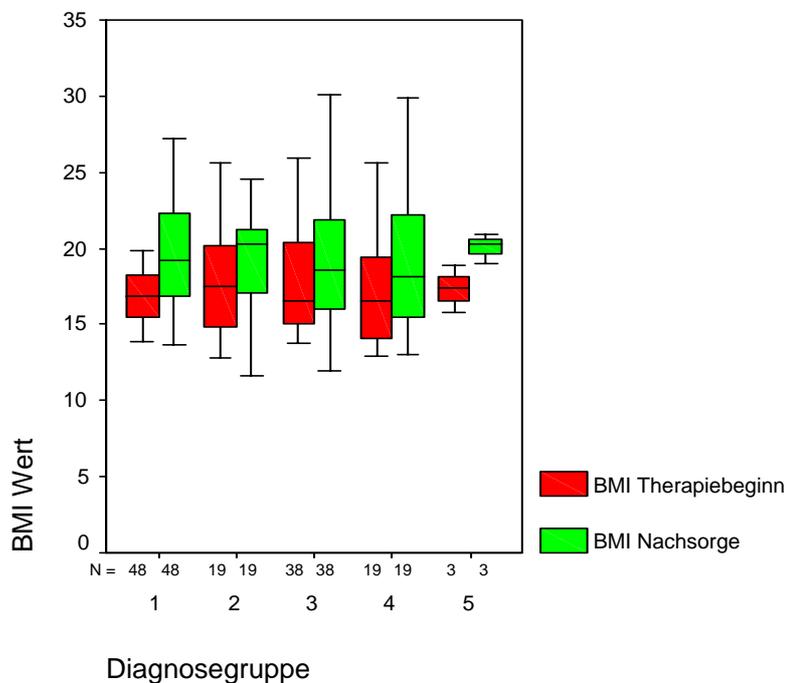


Abbildung 4.29.: Body Mass Index bei Therapiebeginn und zur Nachsorge für alle Diagnosegruppen

Gegenstand der Nachsorgeuntersuchung war auch die Entwicklung des BMI, welcher zu Therapiebeginn und im Rahmen der Nachsorge ermittelt worden ist. Von den insgesamt 190 Patienten konnte im Verlauf bei 125 Patienten der BMI erhoben werden.

Bei Therapiebeginn ergibt sich für alle Diagnosegruppen wie in Abbildung 4.28. gezeigt ein mittlerer BMI von 17,65; zum Zeitpunkt der Nachsorge konnte ein Mittelwert des BMI von 19,34 bestimmt werden. Mit einem errechneten p-Wert von 0,003 und einem T-Wert von -5,43 ergibt sich ein signifikanter Unterschied für den BMI vor Therapiebeginn und zum Zeitpunkt der Nachsorge.

In der Abbildung 4.29. ist die Aufteilung des BMI nach Diagnosegruppen bei Therapiebeginn und zum Zeitpunkt der Nachsorge dargestellt. In der Tabelle 4.8. wurden die einzelnen Zahlenwerte gegenübergestellt. Es konnte gezeigt werden, dass in der Diagnosegruppe 1 ein signifikanter Anstieg des BMI mit einem p-Wert von 0,001 festzustellen war. Ein ebenfalls signifikanter p-Wert konnte für die drei Patienten der Diagnosegruppe 5 bestimmt werden; dies ist jedoch auf den geringen Stichprobenumfang dieser Gruppe zurückzuführen.

Bei den Diagnosegruppen 2 bis 4 konnte im Test kein signifikanter p-Wert bestimmt werden. Dennoch zeigte sich in jeder dieser Diagnosegruppen eine Zunahme des BMI zur Nachsorge.

Diagnosegruppe	Anzahl der Patienten	BMI Therapiebeginn	BMI Nachsorge	p- Wert
1	48	17,3	19,56	0,001
2	19	17,97	19,4	0,07
3	38	18,17	19,39	0,077
4	19	17,23	19,51	0,063
5	3	17,36	20,03	0,018

Tabelle 4.8.: BMI bei Therapiebeginn und zur Nachsorge

4.3.3. Hypotrophie und muskuloskelettale Spätfolgen

4.3.3.1. Haut

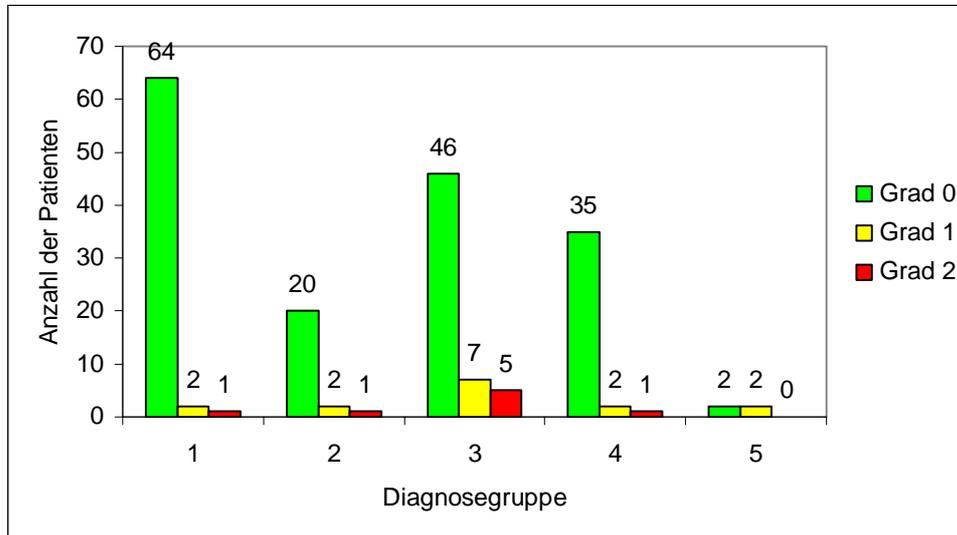


Abbildung 4.30.: Chronische Spätfolgen der Haut

Unter den chronischen Spätfolgen zeigten sich die häufigsten Spätfolgen im Bereich der bestrahlten Haut. Es fand sich bei 23 Patienten in diesem Bereich eine Veränderung zum Nachsorgetermin. Unter Berücksichtigung der Gesamtzahl der Patienten ergab sich eine relative Häufigkeit von 12,1%; unter den 61 Patienten, bei denen Spätfolgen nachgewiesen werden konnten, ergab sich eine relative Häufigkeit von 37,7%. Insgesamt wiesen in allen Diagnosegruppen 15 Patienten eine Grad 1 Veränderung im ehemals bestrahlten Hautareal auf. Dies entsprach einer geringen Atrophie, Pigmentveränderung oder geringem Haarausfall. Bei acht Patienten zeigten sich im Bereich der Haut eine Veränderung zweiten Grades, was einer flächigen Atrophie, mäßige Teleangiektasie (< 50%), völliger Haarverlust gleichkam. Veränderungen 3. und 4. Grades (ausgeprägte Fibrose mit Kontraktur und Ulzeration bzw. Nekrose) fanden sich bei keinem Patienten.

4.3.3.2. Unterhautgewebe

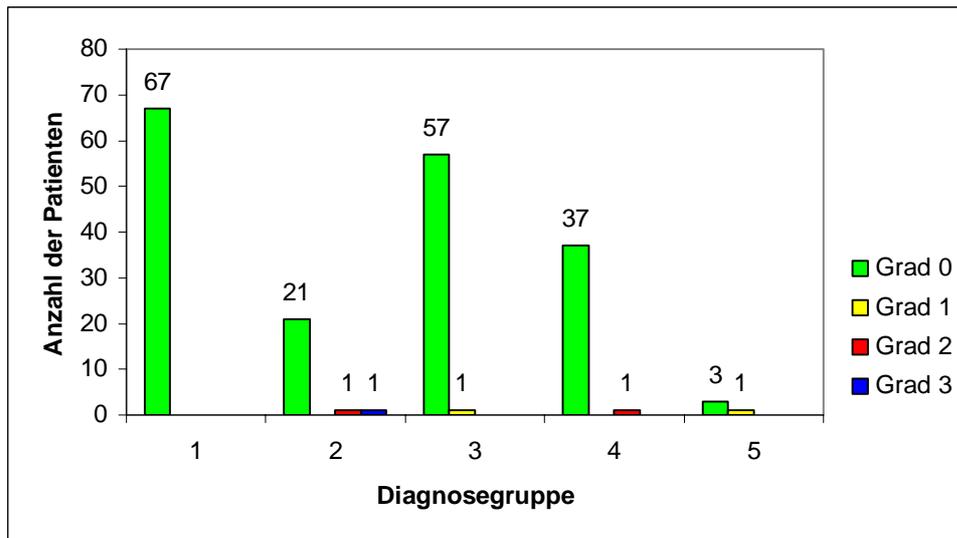


Abbildung 4.31.: Chronische Spätfolgen Unterhautgewebe

Chronische Spätfolgen im Bereich des Unterhautgewebes konnten bei fünf Patienten nachgewiesen werden. Dies entsprach einem Anteil 8,2% bezogen auf die 61 Patienten, bei denen Spätfolgen nachgewiesen werden konnten. Bei jeweils einem Patienten der Diagnosegruppe 3 und 5 traten Veränderungen 1. Grades auf, was einer geringen asymptomatischen Fibrose ohne Kontraktur und einem gering reduzierten subkutanen Fettgewebe entsprach. Veränderungen zweiten Grades wurden bei jeweils einem Patienten der Diagnosegruppe 2 und 4 festgestellt. Dies kam einer mäßigen asymptomatischen Fibrose < 10 % linearer Kontraktur und einem mäßig reduzierten subkutanen Fettgewebe gleich. Bei einem Patienten der Diagnosegruppe 2 konnte eine Veränderung 3. Grades ermittelt werden, was als ausgeprägte, symptomatische Fibrose mit > 10%-iger linearer Kontraktur und stark reduziertem subkutanen Fettgewebe definiert ist. Eine Veränderung 4. Grades (Ulzeration, Nekrose) konnte bei keinem Patienten diagnostiziert werden.

4.3.3.3. Knochen

Anzahl		Diagnosegruppe					Gesamt
		1	2	3	4	5	
Knochen	Grad 0	66	23	57	37	4	187
CS	Grad 1	1					1
	Grad 2			1	1		2
Gesamt		67	23	58	38	4	190

Tabelle 4.9.: Chronische Spätfolgen Knochen

Bei drei Patienten konnten im Rahmen der Nachsorgeuntersuchung Veränderungen am Knochen festgestellt werden. Dies entsprach einem Anteil von 4,9% verglichen mit 61 Patienten, bei denen Spätfolgen auftraten. In der Diagnosegruppe 1 konnte bei einem Patienten eine erstgradige Veränderung am Knochen festgestellt werden, was einer gering reduzierten Knochendichte entsprach und ohne eine Wachstumsverzögerung des Knochens einherging. Bei jeweils einem Patienten der Diagnosegruppe 3 und 4 wurde eine Veränderung 2. Grades am Knochen diagnostiziert, was einer irregulären Knochensklerosierung bzw. einer mäßigen Wachstumsverzögerung entsprach und klinisch mit mäßigen Schmerzen oder Spannungsgefühl einherging. Eine Veränderung 3. Grades (dichte Knochensklerosierung, Wachstumsstillstand und ausgeprägte Schmerzen oder Spannungsgefühl) sowie 4. Grades (Nekrose bzw. Osteoradionekrose, Spontanfraktur) konnte bei keinem Patienten im Rahmen der Nachsorgeuntersuchung gefunden werden.

4.3.3.4. Gelenke

Nur in der Diagnosegruppe 4 konnte bei drei Patienten eine Veränderung an den Gelenken diagnostiziert werden. Verglichen mit 61 Patienten, bei denen Spätfolgen ermittelt werden konnten, ergab sich auch hier ein Anteil von 4,9%. In den anderen Diagnosegruppen traten keine Veränderungen an den Gelenken auf. Veränderungen ersten Grades, die einer geringen Gelenksteife und Funktionseinbuße entsprachen, konnten bei keinem Patienten im Rahmen der Nachsorge gefunden werden. Bei den drei Patienten der Diagnosegruppe 4 konnten Veränderungen zweiten Grades diagnostiziert werden, was einer mäßigen Gelenksteife bzw. zeitweilige oder mäßige Schmerzen entsprach und mit einer mäßigen Funktionseinbuße einherging. Bei keinem Patienten des Kollektivs konnten Veränderungen 3. Grades

(ausgeprägte Gelenksteife, Gelenkschmerzen und Funktionseinbuße) bzw. 4. Grades (Nekrose bzw. Ankylose mit Funktionsverlust) festgestellt werden.

4.3.3.5. Funktion der bestrahlten Region

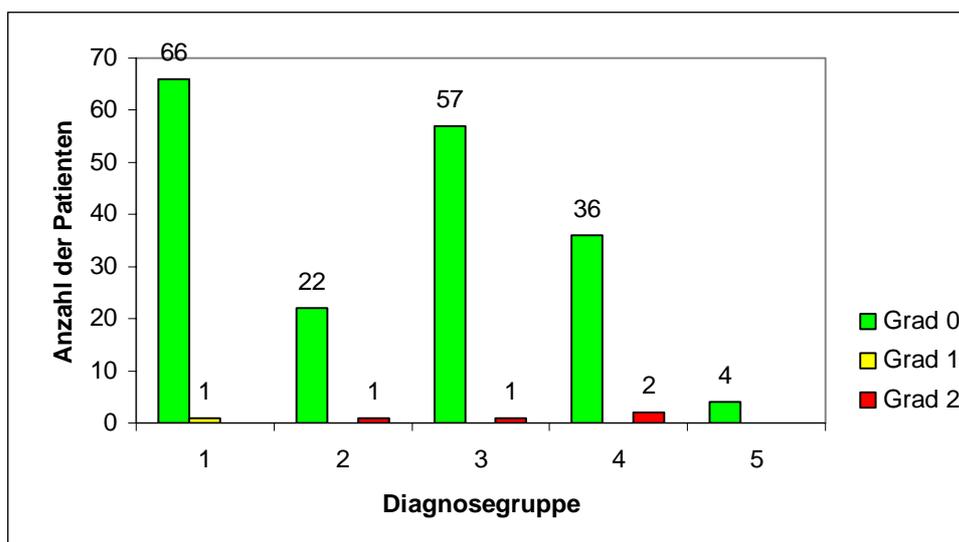


Abbildung 4.32.: Chronische Spätfolgen Funktion der bestrahlten Region

Unter Funktion der bestrahlten Region ist die motorische Funktion der bestrahlten Region zu verstehen.

Bei 185 Patienten konnte im Rahmen der Nachsorge keine Funktionseinbuße der bestrahlten Region beobachtet werden. Bei fünf (8,1%) der 61 Patienten mit Spätfolgen wurde eine Funktionseinbuße der bestrahlten Region festgestellt. Bei einem Patienten zeigte sich eine Veränderung ersten Grades, was einer diskreten Funktionseinbuße entsprach und eine normale tägliche Aktivität ermöglicht. Dieser Patient der Diagnosegruppe zeigte Probleme im Bereich der Motorik der HWS. Dies traf auch auf einen Patienten der Diagnosegruppe 3 zu. Veränderungen zweiten Grades konnten bei 4 Patienten diagnostiziert werden, was einer mäßigen Funktionseinbuße mit einer geringen Beeinträchtigung bei täglicher Aktivität entsprach. Bei zwei Patienten der Diagnosegruppe 4 zeigte sich eine mäßige Funktionseinbuße der Extremität. Veränderungen 3. Grades, d.h. eine starke Beeinträchtigung bei täglicher Aktivität, bzw. Veränderungen 4. Grades, ein totaler Funktionsverlust der bestrahlten Region, konnte bei keinem Patienten gefunden werden.

4.3.4. Sonstige Spätfolgen

4.3.4.1. Karnofsky-Index

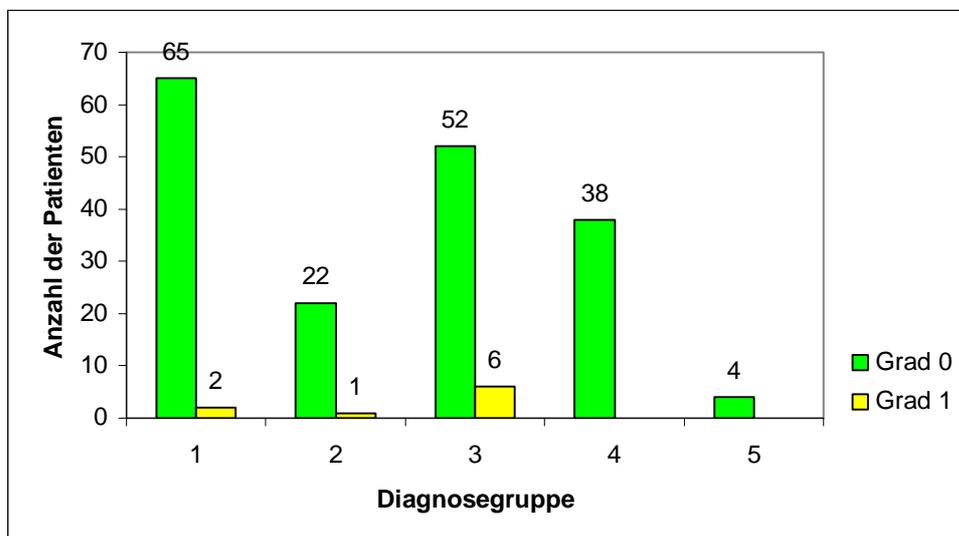


Abbildung 4.33.: Chronische Spätfolgen Karnofsky-Index

Bei 181 konnte keine Veränderung des Karnofsky-Index ermittelt werden, was einem Index von 100% entsprach. Bei 9 Patienten ergab sich eine Veränderung ersten Grades, was mit einem Karnofsky-Index von 70-80% übereinstimmte. Anteilig an den 61 Patienten mit Spätfolgen, errechnete sich eine relative Häufigkeit von 14,8%, gemessen am Gesamtpatientenkollektiv ergab sich eine Häufigkeit von 4,7%. Veränderungen des Karnofsky-Index zweiten bis vierten Grades (50 - 60%; 30 - 40%; < 30%) konnten bei keinem Patienten ermittelt werden.

4.3.4.2. Allgemeinzustand

Anzahl		Diagnosegruppe					Gesamt
		1	2	3	4	5	
Allgemeinzustand	Grad 0	66	23	52	38	4	183
CS	Grad 1	1		6			7
Gesamt		67	23	58	38	4	190

Tabelle 4.10.: Chronische Spätfolgen Allgemeinzustand

Bei 183 Patienten zeigte sich im Rahmen der Nachsorge keine Veränderung des Allgemeinzustandes, was einer vollen körperlichen Leistungsfähigkeit entsprach. Bei sieben Patienten konnte eine Reduktion des Allgemeinzustandes ersten Grades festgestellt werden. Dies entsprach einer gering geminderten Leistungskraft, d.h. die Patienten waren noch zu leichter Arbeit fähig. Einer Veränderung zweiten bis vierten Grades konnte bei keinem Patienten ermittelt werden, wobei eine deutlich geminderte Leistungskraft und Arbeitsunfähigkeit eine Veränderung zweiten Grades und eine stark geminderte Leistungskraft bzw. Pflegebedürftigkeit einer Veränderung 3. Grades entsprach. Die Veränderung des Allgemeinzustandes 4. Grades stellt einen lebensbedrohlichen Zustand da, der mit einer ständigen Bettlägerigkeit einhergeht.

4.3.4.3. Auge

Veränderungen das Auge betreffend konnte bei 3 Patienten des Kollektivs gefunden werden. Bei einem Patienten der Diagnosegruppe 1 konnte eine Veränderung ersten Grades diagnostiziert werden. Dies entsprach einer asymptomatischen Linsentrübung, einer geringen Kornea- Ulzeration oder Keratitis. Veränderungen zweiten Grades traten ebenfalls bei einem Patienten der Diagnosegruppe 1 auf, was durch eine symptomatische Linsentrübung, eine mäßige Korneaulzeration oder eine mäßige Retinopathie bzw. Glaukom definiert wurde. Bei einem Patienten der Diagnosegruppe 3 konnte eine Veränderung vierten Grades diagnostiziert werden, was einer massiven ophthalmologischen Störung, einer Panophthalmitis oder einem Visusverlust entsprach. Eine drittgradige Veränderung (ausgeprägte Keratitis, Glaukom, Retinopathie mit Netzhautablösung) konnte bei keinem Patienten erhoben werden.

4.3.4.4. Schleimhäute

In der Diagnosegruppe 1 trat bei einem Patienten eine Veränderung 1. Grades an den Schleimhäuten auf. Diese wurde definiert durch eine geringe Atrophie oder Trockenheit. Weitere Veränderungen konnten an den Schleimhäuten nicht gefunden werden. Die weiteren Stadien sind dem Anhang zu entnehmen.

4.3.4.5. Unterer Gastro- Intestinaltrakt, Dünn- und Dickdarm

Bei einem Patienten der Diagnosegruppe 1 wurde im Rahmen der Nachsorge eine Veränderung am Gastro-Intestinaltrakt festgestellt. Es traten eine gering reduzierte Stuhlkonsistenz, geringe Krämpfe; Stuhl < 5-mal/Tag und ein geringer Schleim- oder Blutabgang auf. Dies entsprach einer Veränderung ersten Grades.

4.3.4.6. Niere

Eine Nierenfunktionsstörung wurde bei einem Patienten der Diagnosegruppe 1 ermittelt. Diese Funktionsstörung entsprach einer Veränderung zweiten Grades, die durch eine mäßige Albuminurie (2+), eine geringe renale Hypertonie und keiner renalen Anämie definiert wurde (Harnstoff 36- 60%, Kreatinin 2,1 – 4,0 mg/ dl, Kreatinin Clearance 50 – 70%).

4.3.5. Zweitmalignome

		Diagnosegruppe					Gesamt
		1	2	3	4	5	
Zweitmalignom	nein	63	21	57	37	4	182
	ja	4	2	1	1	0	8
Im Bestrahlungsfeld		3	1	1	1		6
Nicht im Bestrahlungsfeld		1	1	0	0		2

Tabelle 4.11.: Chronische Spätfolgen Zweitmalignome

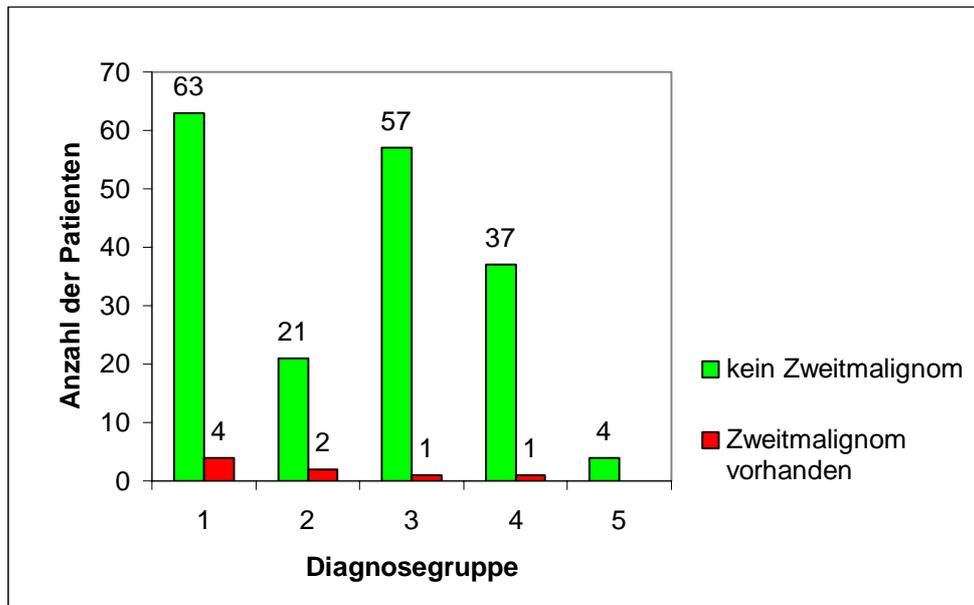


Abbildung 4.34.: Chronische Spätfolgen Zweitmalignome

Einen besonderen Stellenwert unter den Spätfolgen nehmen die Zweitmalignome ein, die sowohl auf die Strahlentherapie als auch auf die Chemotherapie zurückgeführt werden können. Von den insgesamt 190 untersuchten Patienten, wurde bei acht Patienten (4,21%) das Auftreten von Zweitmalignomen beobachtet. Gemessen an den 61 Patienten, bei denen Spätfolgen festgestellt werden konnten, ergab sich ein Anteil der Zweitmalignome von 13,11%. Von den acht Patienten, bei denen ein Zweitmalignom diagnostiziert wurde, verstarb wiederum die Hälfte aufgrund des Krankheitsprogress des Zweittumors.

In der Patientengruppe der Leukämien zeigten sich bei vier Patienten Zweitmalignome, wobei zwei Patienten am Tumorprogress des Zweitmalignomes verstarben. Bei drei Patienten traten die Zweittumore im ehemaligen Bestrahlungsfeld auf, was den Hirnschädel und die Neuroaxis einbezog. Bei zwei Patienten manifestierte sich ein Hirntumor (Astrocytom, Glioblastom) als Zweitmalignom; ihr Auftreten ist in Verbindung mit der prophylaktischen Hirnschädelbestrahlung zu sehen. Als ein weiteres Zweitmalignom musste ein papilläres Schilddrüsenkarzinom diagnostiziert werden, für das Auftreten des Zweittumors muss die Ganzschädelbestrahlung mitdiskutiert werden. Als mögliche Folge der Chemotherapie trat bei einem Patienten ein Weichteiltumor der Ewing-Gruppe auf, der durch seinen schnellen Progress nicht zu therapieren war.

Im Patientenkollektiv der Hodgkin und Non-Hodgkin Tumore traten bei zwei Patienten Zweitmalignome auf, wobei eines auf die zervikale Bestrahlung zurückzuführen war. Es handelte sich um ein follikuläres Schilddrüsenkarzinom. Bei dem zweiten Patienten trat als

Folge des Therapieregimes eine AML auf, welche nicht (eindeutig) auf die Strahlentherapie als monokausale Ursache zurückzuführen war.

In der Gruppe der Hirntumore und soliden Weichteiltumore fand sich jeweils ein Patient, der im Rahmen der Nachsorge ein Zweitmalignom zeigte. Beide Patienten verstarben am Progress des Zweittumors. So konnte bei dem Patient aus der Gruppe der Hirntumore ein neuer, sich histologisch zum Primärtumor unterscheidender Zweittumor (Glioblastom) diagnostiziert werden, der auf die Hirnbestrahlung des Ersttumors zurückzuführen war.

Bei dem Patient aus der Diagnosegruppe der soliden Tumore konnte als Zweittumor ein osteogenes Sarkom nachgewiesen werden, der im Bestrahlungsgebiet des früheren Primärtumors lag.

Berücksichtigt man den Zeitraum bis zum Auftreten der Zweitmalignome, so traten in der Diagnosegruppe 1 die Zweitmalignome nach einem Zeitraum von 10,5 Jahren auf. Für die beiden Patienten der zweiten Diagnosegruppe ergab sich ein Zeitintervall bis zum Auftreten der Zweitmalignome von 11,6 Jahren. Der Zeitraum bis zum Auftreten des Zweitmalignoms für den Patienten der Diagnosegruppe der Hirntumore belief sich auf 8,6 Jahre; für den Patienten aus der Gruppe der soliden Weichteiltumore ergab sich ein Zeitintervall von 4,17 Jahren bis zum Erscheinen des Zweitmalignoms.

4.4. Risikoanalyse

4.4.1. Risikoanalyse aller Diagnosegruppen

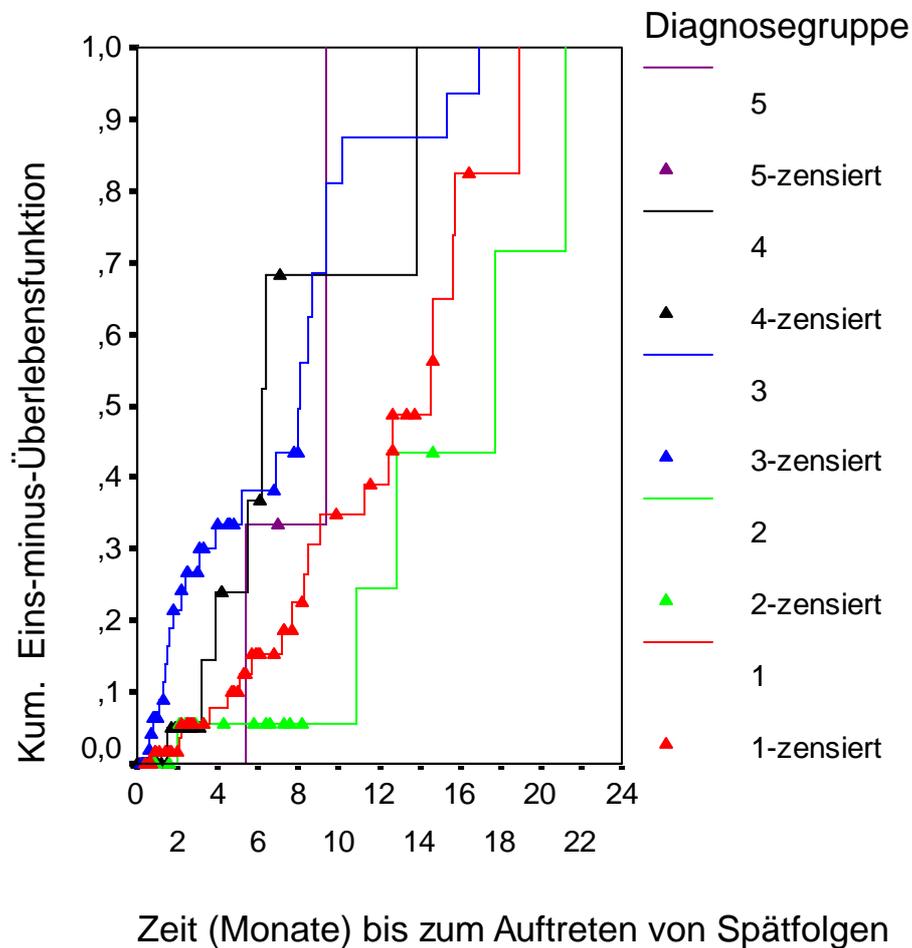


Abbildung 4.35.: Risikoanalyse aller Diagnosegruppen

Diagnosegruppe	Median	Confidence Intervall
1	14,49	11,05; 17,94
2	17,7	10,11; 25,28
3	8,11	6,11; 10,1
4	6,2	5,15; 7,24
5	9,38	-; -

Tabelle 4.12.: Gegenüberstellung der Risikoanalyse aller Diagnosegruppen

Die Abbildung 4.35. und Tabelle 4.12. zeigt die Gegenüberstellung aller Diagnosegruppen in der Risikoanalyse. Zensierte Fälle sind gleich bedeutend mit dem Ausscheiden der Patienten aus dem Nachbeobachtungszeitraum ohne Spätfolgen. Es wird deutlich, dass in der Gruppe der soliden Tumore (Diagnosegruppe 4) am frühesten mit dem Auftreten von Spätfolgen zu rechnen ist, gefolgt von der Gruppe der Hirntumore (Diagnosegruppe 3). Das größte zeitliche Intervall bis zum Auftreten von Spätfolgen, findet sich in der Gruppe der Hodgkin und Non-Hodgkin Tumore und der Leukämien (Diagnosegruppe 1 und 2).

Für die Diagnosegruppe 5 ist aufgrund der geringen Gruppenstärke von 4 Patienten die Ermittlung eines Confidence Intervalls nicht möglich gewesen.

Für alle Diagnosegruppen ergibt sich im Log Rank Test mit einem p-Wert $< 0,001$ ein signifikanter Unterschied für das zeitliche Auftreten von Spätfolgen.

4.4.2. Risikoanalyse der Diagnosegruppen 1 und 3

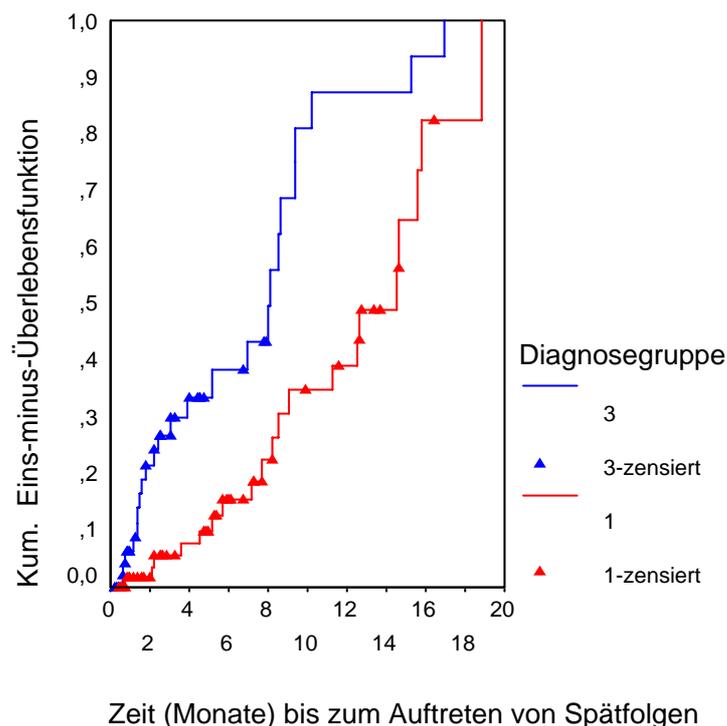


Abbildung 4.36.: Risikoanalyse der Diagnosegruppe 1 und 3

In der Abbildung 4.36. ist der Gruppenvergleich und die Risikoanalyse der Diagnosegruppen 1 und 3 dargestellt. Für die Diagnosegruppe 3 errechnet sich ein Median von 8,11 Monaten, das Confidence Intervall beträgt 6,11; 10,10 Monate. Dies bedeutet, dass bei der Hälfte der

Patienten der Diagnosegruppe 3 zu diesem Zeitpunkt Spätfolgen festgestellt werden konnten. Für die Diagnosegruppe 1 errechnet sich ein Median von 14,49 Monaten, das heißt bei der Hälfte der Patienten traten zu diesem Zeitpunkt Spätfolgen auf. Das Confidence Intervall beträgt in dieser Diagnosegruppe 11,05; 17,94 Monate.

Mit Hilfe des Log Rank Tests und einem errechneten p-Wert $< 0,001$ ergibt sich für diesen Gruppenvergleich ein signifikanter Unterschied. Spätfolgen treten in der Diagnosegruppe 3 früher auf als in der Diagnosegruppe 1.

In diesem Gruppenvergleich scheidet kein Patient ohne Spätfolgen aus dem Nachbeobachtungszeitraum aus, weshalb beide Graphen bei 1,0 enden.

4.4.3. Risikoanalyse der Diagnosegruppe 2 und 4

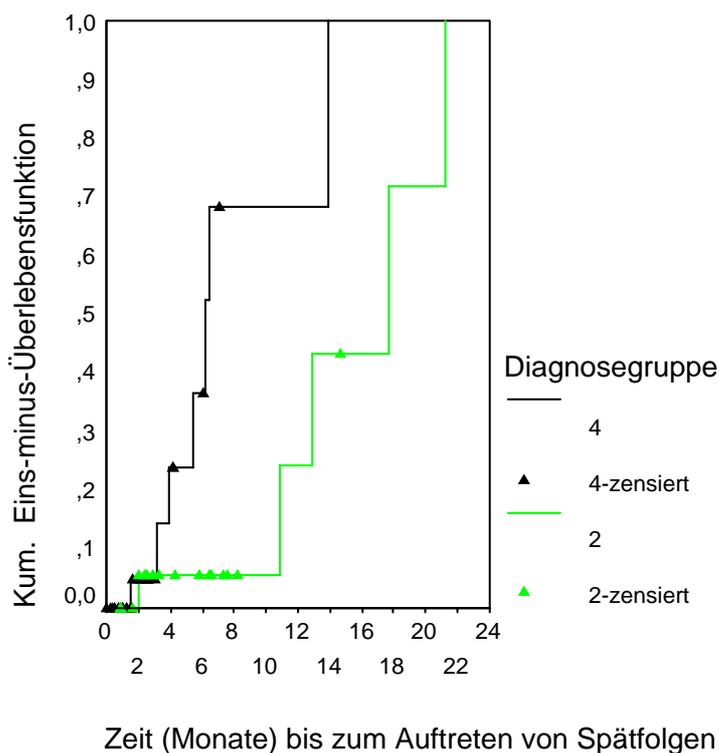


Abbildung 4.37.: Risikoanalyse der Diagnosegruppe 2 und 4

Die Abbildung 4.37. zeigt die Risikoanalyse der Diagnosegruppe 2 und 3. Für die Diagnosegruppe 4 errechnet sich ein Median von 6,2 Monaten bis bei 50% der Patienten dieser Diagnosegruppen Spätfolgen festgestellt werden konnten. Das Confidence Intervall beträgt 5,15; 7,24 Monate. Mit einem Median von 17,7 Monaten sind bei der Hälfte der Patienten der Diagnosegruppe 2 Spätfolgen aufgetreten. Das Confidence Intervall beläuft sich

auf 10,11; 25,28 Monate. Im Log Rank Test ergibt sich mit einem p-Wert von 0,0115 ein signifikanter Unterschied zwischen dem zeitlichen Auftreten von Spätfolgen. In der Diagnosegruppe 4 treten früher Spätfolgen auf als in der Diagnosegruppe 2.

Auch in diesem Gruppenvergleich scheidet kein Patient ohne Spätfolgen aus, weshalb beide Graphen bei 1,0 enden.

4.4.4. Risikoanalyse der Diagnosegruppe 1 + 2, 3 und 4 + 5

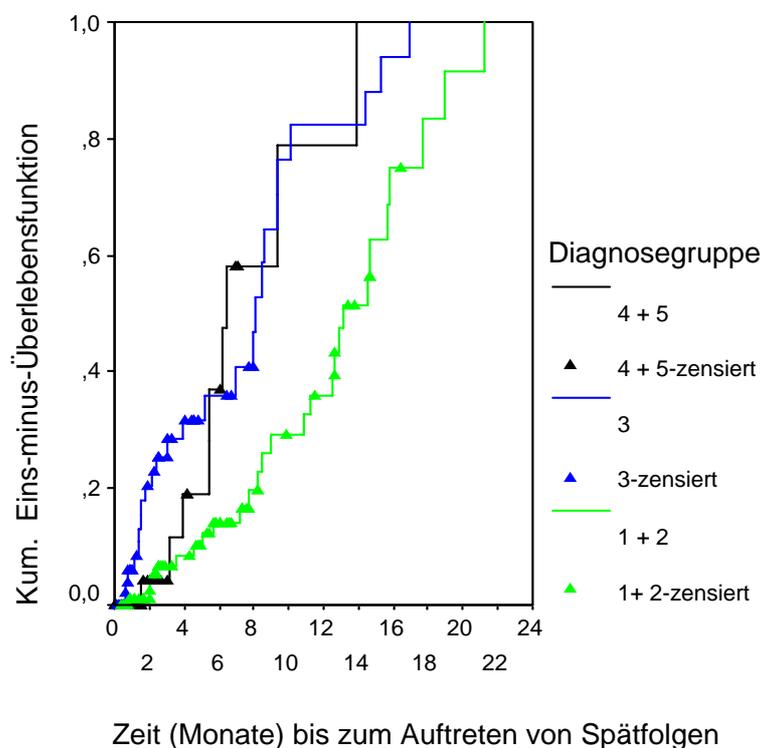


Abbildung 4.38.: Risikoanalyse der Diagnosegruppe 1 + 2, 3 und 4 + 5

Diagnosegruppe	Median	Confidence Intervall
1 + 2	13,16	10,66; 15,67
3	8,11	6,11; 10,1
4 + 5	6,39	5,06; 7,72

Tabelle 4.13.: Gegenüberstellung der Risikoanalyse der Diagnosegruppe 1 + 2, 3 und 4 + 5

Dargestellt in der Abbildung 4.38. und in der Tabelle 4.13. ist die Risikoanalyse der Diagnosegruppe 1 und 2 und die Risikoanalyse der Diagnosegruppe 2 und 4, die jeweils in einem Graph zusammengefasst wurden. Sie wurden der Diagnosegruppe 3 gegenübergestellt. Es wird deutlich, dass in der Diagnosegruppe 4 und 5 am frühesten mit dem Auftreten von Spätfolgen zu rechnen ist. Die Gruppe der Hirntumore findet sich an zweiter Stelle. Das größte Zeitintervall bis zum Auftreten von Spätfolgen findet sich in der Diagnosegruppe 1 und 2. Für alle Diagnosegruppen ergibt sich im Log-Rank Test mit einem p-Wert von 0,001 ein signifikanter Unterschied für das Auftreten von Spätfolgen.

4.4.5. Risikoanalyse für Patienten < 3 Jahre und > 3 Jahre zum Diagnosezeitpunkt

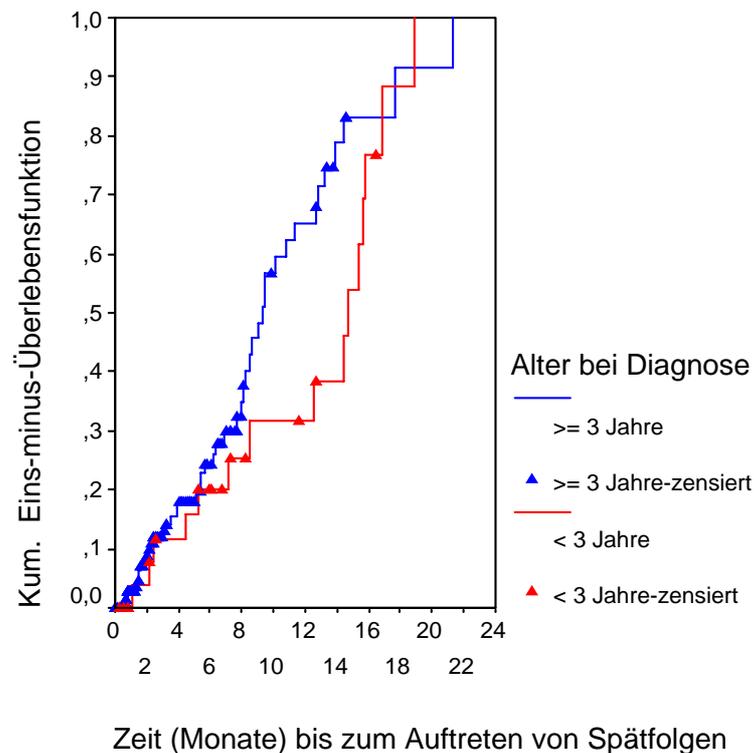


Abbildung 4.39.: Risikoanalyse für Patienten < 3 Jahre und > 3 Jahre zum Diagnosezeitpunkt

In der Abbildung 4.39. ist die Risikoanalyse für Patienten dargestellt, die zum Diagnosezeitpunkt 3 Jahre und älter oder jünger als 3 Jahre zum Diagnosezeitpunkt waren. Für die Patienten, die zum Zeitpunkt der Diagnose jünger als 3 Jahre waren zeigt sich ein Median von 14,68 Monaten bis zum Auftreten von Spätfolgen. Das Confidence Intervall beträgt 11,65; 17,71 Monate. Bei den Patienten, die zur Diagnosestellung älter als drei Jahren waren, konnten im Median nach 9,37 Monaten Spätfolgen festgestellt werden. Das Confidence

Intervall beläuft sich auf 8,45; 10,28 Monate. Im Log Rank Test ergibt sich mit einem p-Wert von 0,141 kein signifikanter Unterschied für das Alter der Patienten zum Diagnosezeitpunkt und das zeitliche Auftreten von Spätfolgen.

4.4.6. Risikoanalyse für das Auftreten eines Zweitmalignoms

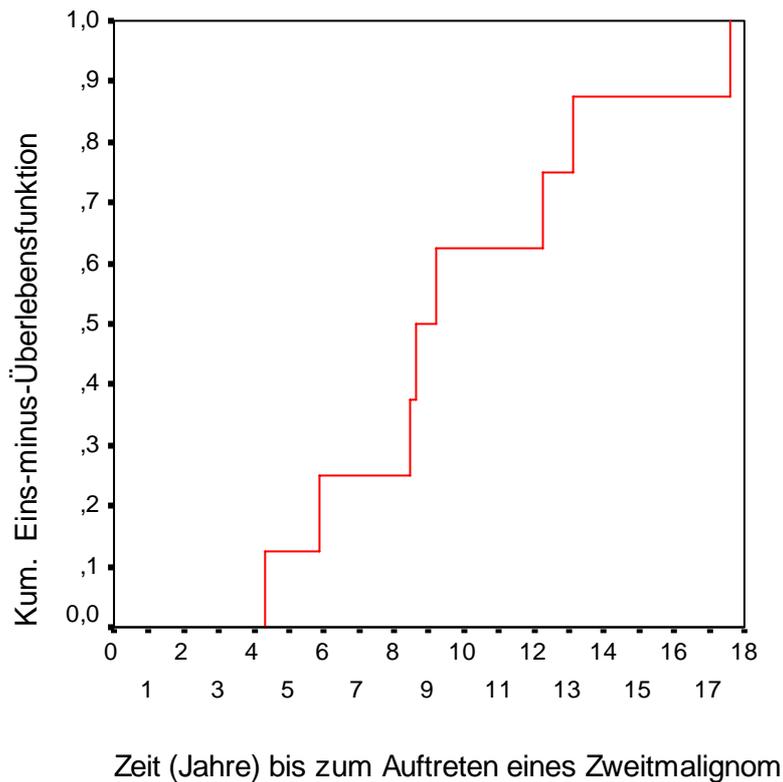


Abbildung 4.40.: Risikoanalyse für das Auftreten eines Zweitmalignoms

Die Risikoanalyse für das Auftreten eines Zweitmalignoms ist in der Abbildung 4.40. dargestellt. Bei acht Patienten konnte im Rahmen der Nachsorge ein Zweitmalignom diagnostiziert werden. Mit dem Auftreten eines Zweitmalignoms ist im Median nach 8,63 Jahren zu rechnen. Das Confidence Intervall beträgt 7,63; 9,63 Jahre.

5. Diskussion

5.1 Allgemeine Spätfolgen

Neben dem Überleben und der Lebensqualität der noch jungen Patienten muss das Auftreten von Spätfolgen in der zukünftigen Therapieplanung Berücksichtigung finden. So kann das Auftreten von Spätfolgen eine deutliche Einschränkung in der Lebensführung darstellen und neben der eigentlichen Grunderkrankung eine lebenslange Konsequenz für den einzelnen Patienten bedeuten.

In Tabelle 5.1 sind die eigenen Daten und die anderer Arbeiten zur Auftrittshäufigkeit von Spätfolgen nach maligner Erkrankung im Kindesalter gegenübergestellt. Den einzelnen Studien liegen zum Teil unterschiedliche Gradingssysteme zugrunde; auch variieren die Tumorentitäten innerhalb der dargestellten Studien, da unterschiedliche Studienprotokolle berücksichtigt wurden.

	Garré et al. 1994	Stevens et al. 1998	Oeffinger et al. 2000	Lackner et al. 2000	Eigene Daten
ALL	20 %	36 %	29 %	23 %	25 %
Morbus Hodgkin	15 %	15 %	15 %	7 %	8 %
Non Hodgkin Lymphom	9 %		12 %	7 %	4 %
ZNS- Tumore	6 %	11 %	1 %	24 %	31 %
Sarkome	11 %		24 %	6 %	3 %
Wilms Tumor	13 %	11 %	9 %	5%	1 %
Neuroblastom	10 %		3 %	10 %	5 %
Andere	16 %	27 %	7 %	21 %	23 %

Tabelle 5.1.: Tumorentitäten innerhalb der Studien

In der Tabelle 5.2. sind die unterschiedlichen Nachbeobachtungszeiträume der einzelnen Studien dargestellt. Im Vergleich zu den genannten Studien ist der mediane Nachsorgezeitraum der eigenen Arbeit mit 3,1 Jahren am kürzesten. Über einen möglichen Unterschied im Nachbeobachtungszeitraum zwischen Patienten mit und ohne Spätfolgen ist keine Angabe in den dargestellten Studien zu finden. In der eigenen Arbeit unterlagen Patienten mit Spätfolgen einem längeren Nachbeobachtungszeitraum als Patienten, bei denen keine Spätfolgen diagnostiziert werden konnten. Für das mediane Alter bei Diagnosestellung ergibt sich kein Unterschied zwischen den einzelnen Studien.

	Garré et al. 1994	Stevens et al. 1998	Oeffinger et al. 2000	Lackner et al. 2000	Eigene Daten
Anzahl der Patienten	288	290	96	223	190
Diagnostiziert zwischen	1962 - 1982	1968 - 1990	1973 – 1992	1990 – 1998	1980 – 2002
Medianes Alter bei Diagnose (Jahre)	4	7,67	9,8	7,2	7,5
Medianer Nachsorgezeitraum (Jahre)	8	13,5	15,2	5	3,1

Tabelle 5.2.: Nachbeobachtungszeit innerhalb der Studien

Die Anzahl der Patienten mit Spätfolgen ist in der Tabelle 5.3 dargestellt. Berücksichtigt wird die Anzahl von Spätfolgen pro Patienten. Sie ist im Literaturvergleich dargestellt.

	Garré et al. 1994	Stevens et al. 1998	Oeffinger et al. 2000	Lackner et al. 2000	Eigene Daten
Anzahl der Patienten	288	290	96	223	190
Anzahl der Patienten mit Spätfolgen in %	69 %	58 %	69 %	74 %	32 %
Anzahl der Patienten mit 2 oder mehr Spätfolgen in %	49 %	32 %	36 %		19 %
Gradingsystem	Institutions-spezifisch		The Common Toxicity Criteria version 2	The Common Toxicity Criteria	The Common Toxicity Criteria version 2 der EORTC
Anzahl der Patienten mit Spätfolgen > Grad 3 in %	25 %		30 %	36 %	6 %

Tabelle 5.3.: Anzahl der Patienten mit Spätfolgen im Literaturvergleich

Einen Überblick über die einzelnen Spätfolgen zeigt die Tabelle 5.4.; dargestellt ist die relative Anzahl der einzelnen Spätfolgen bezogen auf die Anzahl der untersuchten Patienten. Am häufigsten finden sich endokrine und neurologische Spätfolgen. Unter neurologische Spätfolgen wurden sowohl neurologische Ausfälle subsumiert als auch Konzentrations- und Intelligenzminderung und psychische Symptome. Diese Aufteilung wurde auch von der angegebenen Literatur vorgenommen. Einen deutlichen Unterschied findet sich in den

Spätfolgen, die Organtoxizität betreffen. In der eigenen Arbeit konnte nur bei einem Patienten eine pathologische Veränderung an der Niere festgestellt werden. An den lebenswichtigen Organen Lunge und Herz konnte bei keinem Patienten eine Veränderung diagnostiziert werden. Ursächlich erscheint hier der kürzere mediane Nachsorgezeitraum der eigenen Arbeit im Vergleich zur zitierten Literatur.

	Stevens 1998	Oeffinger 2000	Lackner 2000	Eigene Daten
Anzahl der Patienten	290	96	223	190
Endokrine Spätfolgen	23 %	12 %	32 %	12 %
Neurologische Spätfolgen	9 %	6 %	39 %	27 %
Spätfolgen der Haut	3 %	6 %	10 %	15 %
Organtoxizität (Herz, Lunge, Leber, Niere)	22 %	24 %	39 %	1 %
Muskuloskeletale Spätfolgen	14 %	24 %	11 %	7 %
Spätfolgen an Auge und Ohr	13 %	2 %	22 %	2 %
Gastrointestinale Spätfolgen	-	2 %	-	1 %
Zweitmalignome (Anzahl)	-	3	1	8

Tabelle 5.4.: Einzelne Spätfolgen im Literaturvergleich

Wie bei Eiser et al. (1998) und Bottomley et al. (2003) beschrieben, betreffen die aufgetretenen Spätfolgen alle Organsysteme, die im Strahlenfeld liegen. Als wichtigste Spätfolgen sind sowohl Wachstumsdefizite als auch Störungen der endokrinen Achse zu nennen. Betroffen sind die Organe Herz, Lunge, Niere und Leber. Neben den genannten Organschäden spielen auch psychosoziale Faktoren eine Rolle. So beschreibt Eiser et al. (1998) das junge Alter zum Zeitpunkt der Diagnose einen Einfluss auf das Lern- und das Sozialverhalten haben.

Als schwerste Form der Spätfolge muss das Auftreten von Zweittumoren benannt werden, die mit einer Wahrscheinlichkeit von 3–12% nach erfolgreich abgeschlossener Therapie und durchaus langem Zeitintervall bei den Patienten zu diagnostizieren sind (Neyssa et al. 1997).

Gurney et al. (2003) untersuchte 1607 Patienten, die an einem Hirntumor erkrankten. Bei 43 % der Patienten konnte eine oder mehr Spätfolgen festgestellt werden. So traten am häufigsten Schilddrüsenunterfunktionen und der Mangel an Wachstumshormonen auf. Zu

ähnlichen Ergebnissen kam Livesey et al (1990), der bei insgesamt 97% seiner 144 Patienten einen Mangel an Wachstumshormonen diagnostizieren konnte, wobei der Mangel an Wachstumshormonen nicht immer klinisch relevant sein muss im Sinne eines Minderwuchses (Sklar et al. 1995). Im Bereich der koordinativen und motorischen Fähigkeiten ist mit einer Beeinflussung zu rechnen, wenn die Strahlendosis mehr als 50 Gy beträgt. So schildert Packer et al. (2003), der eine Studie an 1607 Patienten durchführte, dass bei 49% der Patienten Probleme im Bereich der Koordination und bei 29% der Patienten Probleme im Bereich der Motorik zu beobachten waren. Als weitere wichtige Spätfolge sind die kardiovaskulären Risikofaktoren zu nennen, die durch die Schädelbestrahlung resultieren. So beschreiben Gruney et al. (2003) und Heikens et al. (2000), dass es zu einer Erhöhung des systolischen Blutdrucks und einer Veränderung des Fettstoffwechsels im Sinne einer Hyperlipoproteinämie sowie Dyslipoproteinämie kommt. Dies trägt zu einem erhöhten Arterioskleroserisiko bei und geht einher mit einer erhöhten Anzahl von kardiovaskulären Ereignissen.

Neben den greifbaren Spätfolgen im Sinne von Organschäden oder Beeinflussung des Größenwachstums, spielen Veränderungen des Erbgutes durch die Strahlentherapie und die daraus resultierenden Probleme beim Kinderwunsch eine Rolle. Nach Boice et al. (2003) kann aber keine klare Aussage getroffen werden über die Ausprägung von erbgutveränderten Eigenschaften der Bestrahlung, und deren Signifikanz gegenüber einer Kontrollgruppe, die keiner ionisierenden Strahlung ausgesetzt war. In beiden Gruppen treten gleich viele Fehlbildungen, Geburtsdefekte und Todgeburten auf.

5.2. Spezielle Spätfolgen

5.2.1. Konzentrationsstörungen und Intelligenzdefizit

Schon früh sind Studien zu finden, die sich mit den Risikofaktoren der Ganzschädelbestrahlung für Intelligenz und die geistige Entwicklung der Patienten beschäftigen. So zeigte Peckham et al. (1988) in einer Studie an Leukämiepatienten, dass eine Verschlechterung des Intelligenzquotienten im Zeitraum von der Diagnose bis zur Nachsorge zu beobachten war. Auch wurde im Rahmen von Tests festgestellt, dass ein Rückgang der Aufmerksamkeit und Konzentration zu verzeichnen war. Zu gleichen Ergebnissen kamen auch Christie et al. (1995), die eine Studie an 87 Patienten durchführten. Insbesondere bei

Patienten, die zu Therapiebeginn jünger als vier Jahre waren, zeigte sich eine Konzentrations- und Aufmerksamkeitsminderung im Rahmen der Nachsorge. Zusätzlich zum Alter bei Therapiebeginn spielt auch das Geschlecht eine Rolle, wobei die oben genannten Probleme häufiger beim weiblichen Geschlecht zu finden waren. Neben den durch die Strahlentherapie verursachten Spätfolgen sind auch Veränderungen zu diskutieren, die durch die Medikamentengabe hervorgerufen werden. Hertzberg et al. (1997) konnte in einer Studie an 118 Patienten mit bildgebenden Verfahren verschiedene strukturelle Veränderungen nachweisen. Es zeigten sich eine Atrophie sowie eine Leukenzephalopathie und eine Kalzifizierung der grauen Substanz, die maßgeblich auf die intrathekale Gabe von Methotrexat und die systemische Hochdosistherapie mit Methotrexat zurückzuführen sind. Auch hat die Gabe von Dexamethason einen Einfluss auf die kognitive Entwicklung von Patienten; so konnte Waber et al. (2000) in einer Studie nachweisen, dass Patienten die im Rahmen ihrer Behandlung eine Hochdosistherapie mit Dexamethason erhalten hatten, in kognitiven Tests schlechter abschnitten als die Patienten, die niedrig dosiert Dexamethason erhalten hatten.

Für Patienten, die aufgrund eines Hirntumors bestrahlt wurden, konnten ähnliche Defizite im Bereich der Konzentration und der Intelligenzentwicklung beobachtet werden. Diese getroffenen Beobachtungen sind nicht immer klar abzugrenzen, da sowohl die Tumorlokalisierung als auch die vorgenommene Strahlentherapie einen Einfluss auf die geistige Entwicklung eines Patienten haben können. So konnte Johnson et al. (1994) zeigen, dass bei Patienten, die aufgrund eines Hirntumors bestrahlt worden sind, mit Lernschwierigkeiten zu rechnen ist. Ebenfalls sind Beeinträchtigungen im Bereich der Motorik und der perzeptiven Fähigkeiten zu erwarten. Hinzu kommen nach Ris et al. (1994) auch ein Aufmerksamkeitsdefizit und mangelndes Erinnerungsvermögen. Insbesondere bei Bestrahlung vor dem 6. Lebensjahr ist nach Lannering et al. (1990) mit einem subnormalen Intelligenzquotienten zu rechnen. Die Tendenz, dass höhere Strahlendosen zu einer größeren Reduktion des Intelligenzquotienten führen, stellte Silber et al. (1992) in seiner Studie dar.

In der eigenen Arbeit konnten Konzentrationsstörungen und Intelligenzminderung in den Diagnosegruppen der Leukämien und Hirntumore festgestellt werden, wobei gemäß der Literatur mit einer größeren Anzahl von Ereignissen in der Gruppe der Hirntumoren zu rechnen ist. Die Beeinträchtigung der Konzentration und der Intelligenz durch die Therapie wurde durch das Gespräch mit dem Patienten erfasst. Eine Untersuchung durch standardisierte Tests wurde nicht vorgenommen. Die Einführung von standardisierten Tests vor Therapiebeginn und zum Zeitpunkt der Nachsorge wäre wünschenswert gewesen, um eine

genaue Quantifizierung vornehmen zu können. Für zukünftige Betrachtungen der kognitiven Fähigkeiten ist ein solches Vorgehen zu empfehlen.

5.2.2. Endokrinologische Spätfolgen

Nach Tumorerkrankung im Kindesalter sind endokrine Spätfolgen häufig unter den Langzeitüberlebenden zu finden. Ihr Auftreten ist ursächlich auf die durchgeführte Strahlentherapie zurückzuführen. Neben Abweichungen der Körpergröße und des Körpergewichts finden sich Veränderungen des endokrinen Stoffwechsels, die einzelne Teilbereiche, einzelne Achsen betreffen können. Nach Marx et al. (2000) und Cohen et al. (2003) können alle Bereiche der hypothalamo- hypophysären Achse betroffen sein, wobei Störungen der Wachstumshormonproduktion nach der Häufigkeit an erster Stelle stehen. Neben der strahleninduzierten neurosekretorischen Dysfunktion der Wachstumshormonsekretion finden sich Störungen der Pubertätsentwicklung, der Gonaden-, der Schilddrüsen- und Nebennierenfunktion. Alle die genannten Störungen sind auch nach langer Latenz zu erwarten. Die oben genannten Störungen der endokrinen Funktion finden sich insbesondere bei Patienten, die im Rahmen ihrer Therapie eine Bestrahlung des Hirnschädels erhalten haben. So zeigt der Fallreport von Kanumakala et al. (2003), der einen an einem Astrozytom erkrankten Jungen 18 Jahre nach Therapieende begleitete, mit welchen endokrinen Spätfolgen noch nach langer Latenz zu rechnen ist. Er wurde mit 50 Gy bestrahlt und zeigte im Alter von sieben Lebensjahren Zeichen des Pubertätsbeginns mit einer vertieften Stimme und einem Tannerstadium Grad 3. Mit dem Alter von 10 Jahren konnte ein vorzeitiges Knochenalter festgestellt werden; zwei Jahre später wurde eine Hypothyreose diagnostiziert. Schon im Alter von neun Jahren konnte eine Tendenz zur Adipositas beobachtet werden, die sich im Alter von 22 Jahr mit einem BMI > 30 manifestierte. Ähnliche Beobachtungen konnten auch Sklar et al. (1995) und Murihead et al. (2002) machen. Sie untersuchten Patienten mit Hirntumoren und diagnostizierten im Rahmen der Nachsorge bei der Mehrheit der Patienten endokrine Störungen. So wiesen bei Murihead et al. (2002) 50–60% der Patienten Wachstumsstörungen auf. Skla et al. (1995) kam zum Schluss, dass die Störungen der hypothalamischen- hypophysären Achse dosisabhängig ist. Bei Patienten, die eine Bestrahlung bis 18 Gy erhalten hatten, fanden sich hauptsächlich ein Mangel an Wachstumshormonen und ein frühzeitiger Pubertätseintritt. In der Gruppe der Patienten, die mit Strahlendosis > 40 Gy bestrahlt worden sind, fanden sich gehäuft ein

Mangel an Gonadotropinen und Schilddrüsenhormonen; bei weiblichen Patienten konnte gehäuft eine Hyperprolaktinämie diagnostiziert werden. In einer Studie an 20 Patienten mit Medulloblastom konnten Heikens et al. (1998) bei 75% der Patienten endokrine Spätfolgen nachweisen, wobei insbesondere junges Alter zu Therapiebeginn mit einem Mangel an Wachstumshormonen korreliert. Nach Müller et al. (2002) reagieren insbesondere Kinder in der Pubertätsentwicklung vulnerabel auf die Strahlentherapie.

In einer Studie an 1791 Patienten mit Morbus Hodgkin stellte Sklar et al. (2000) den Zusammenhang zwischen Strahlendosis und Hypothyreoidismus. So ist bei einer Bestrahlung zwischen 35–45 Gy mit einem Risiko von 30% zu rechnen einen Hypothyreoidismus zu entwickeln. Bei einer Strahlendosis von > 45 Gy nimmt das Risiko auf 50% zu. Sowohl höheres Alter als auch weibliches Geschlecht gehen mit einem erhöhten Risiko einher einen Hypothyreoidismus zu entwickeln. Unter hyperfraktionierter Strahlentherapie in der Behandlung von Hirntumoren ist mit einer geringeren Inzidenz von Hypothyreoidismus zu rechnen (Oberfield et al. (1997)).

Den Einfluss der Strahlentherapie auf die Fertilität und die Fortpflanzung untersuchte Müller et al. (1996) an 54 Langzeitüberlebenden. Er konnte zeigen, dass Männer dieser Gruppe ein niedrigeres Hodenvolumen hatten als ihre Kontrollgruppe. Bei diesen Patienten lag das basale FSH unter den geforderten Richtwerten und es konnte eine Azoospermie festgestellt werden. Bei anderen männlichen Patienten dieser Gruppe, bei denen das Hodenvolumen normal war, konnte keine Veränderung des FSH festgestellt werden und es lag eine regelrechte Funktion der Spermien vor. Strahlung und Streustrahlung im Rahmen der Bestrahlung der Neuroaxis und des Abdomen kann Keimzelldefekte bei beiden Geschlechtern verursachen, wobei höhere Dosen die Funktion der Leydig-Zellen beeinflussen. Die Keimzellen des Hodens reagieren im Vergleich betrachtet sensibler auf die Bestrahlung als die Keimzellen des Ovars (Sklar et al. (1999)). Müller et al. (2003) hingegen vertritt die Meinung, dass die Bedeutung der prophylaktischen Ganzschädelbestrahlung im Rahmen der ALL-Therapie und die low-dose Bestrahlung im Rahmen der Non-Hodgkin Therapie auf Funktion und Beeinflussung der Gonaden nicht bis ins Detail geklärt ist. Eine großangelegte Studie mit einem ausreichend großem Stichprobenumfang ist in der Literatur nicht zu finden. Dennoch empfiehlt Brougham et. (2002) eine Kryokonservierung von Spermien des Mannes und von Eizellen der Frau vor Therapiebeginn.

Die Veränderung der Körpergröße und des Körpergewichts sind in einem eigenen Abschnitt dargestellt.

5.2.2.1. Standard Deviation Score der Körpergröße

In der Tabelle 5.5. sind Literaturdaten und eigene Daten dargestellt, die die Entwicklung des Standard Deviation Score der Körpergröße darlegen. Die Mehrzahl der Literatur beschäftigt sich mit ALL- Patienten, wobei andere Tumorentitäten in ihrer Gesamtheit betrachtet werden.

Arbeit	Untersuchte Tumorgruppe	n m/ w	Median der Nachsorge (Jahre)	SDS Therapiebeginn	SDS Nachsorge	Signifikanz p
Schell 1992	ALL	91	Werte ermittelt mit Vollendung des 18. Lebensjahrs	0,0	-1,6	< 0,01
Sklar 1993	ALL	127	6	0,28	-0,65 mit 18 Gy -1,38 24 Gy	< 0,001
Talvensaari 1996	Alle Tumorentitäten	m:12 w:15	12	-0,06 -0,1	-0,92 -1,81	0,006
Warner 1997	ALL Andere Tumorentitäten	m:14 w:21 m:11 w:10	6,6		-0,21 -0,48 0,18 0,06	
Birebaek 1998	ALL	22	16,2	0,65	-0,58	< 0,001
Birebaek 1998	ALL	18	14		-0,6	
Reilly 1998	ALL Kontrollgruppe	20 20	2,9		-0,3 -0,002	Nicht signifikant
Warner 1998	ALL Andere Tumorentitäten Kontrollgruppe	34 21 32	5,7 5,5		-0,25 0,28 0,19	Nicht signifikant
Masatrera 2001	ALL	28	10,8	0,29	-0,25	< 0,01
Gurney 2003	ZNS Tumore	921			556 Patienten > 10 % Perzentile 365 Patienten < 10 % Perzentile	signifikant

Eigene Daten	Leukämien	46	Ohne Spätfolgen 5,3 Mit Spätfolgen 8,9	-0,39	-0,34	Nicht signifikant
Eigene Daten	Hirntumore	36	Ohne Spätfolgen 2,5 Mit Spätfolgen 5,7	-0,43	-0,74	Signifikant
Eigene Daten	Hodgkin und Non-Hodgkin Tumore	19	Ohne Spätfolgen 4,3 Mit Spätfolgen 12,9	-0,17	-0,12	Nicht Signifikant
Eigene Daten	Solide Tumore	19	Ohne Spätfolgen 1,8 Mit Spätfolgen 5,7	-0,82	-0,81	Nicht Signifikant

Tabelle 5.5.: Entwicklung des Standard Deviation Score der Körpergröße im Literaturvergleich

Im Vergleich der Literaturdaten zeigt sich eine Übereinstimmung in der Betrachtung des Patientenkollektivs der Hirntumore. Hier zeigt sich übereinstimmend ein Abfall des Standard Deviation Score der Körpergröße.

Für die Patienten mit Leukämie im Kindesalter zeigt die Literatur ein uneinheitliches Bild im Vergleich des Standard Deviation Score der Körpergröße, was unter anderem auf den geringen Stichprobenumfang der Patienten in den dargelegten Studien (Reily et al. (1998); Warner et al. (1998)) zurückzuführen ist. In der größten Studie von Sklar et al. (1993) mit einem Stichprobenumfang von 127 Patienten und in der Studie von Schell et al. (1992) mit einem Stichprobenumfang von 91 Patienten konnte eine signifikante Änderung des Standard Deviation Score festgestellt werden. Bezug nehmend auf die eigenen Daten zeigt sich ebenfalls ein geringer Stichprobenumfang, so dass keine Signifikanz im Bereich der Körpergröße ermittelt werden konnte.

In den Studien von Masatrera et al. (2001) und Birebaek et al. (1998) konnte gezeigt werden, dass ein Risikofaktor für eine geringere Körpergröße die Kombination von Chemotherapie und Strahlentherapie darstellt. Insbesondere die Bestrahlung des Hirnschädels und somit der

hypothalamischen Achse sowie junges Alter zum Zeitpunkt der Bestrahlung stellen die größten Risikofaktoren da (Gurney et al. (2003)).

5.2.2.2. Body Mass Index

Arbeit	Untersuchte Tumorgruppe	n m / w	Median der Nachsorge (Jahre)	BMI SDS Therapiebeginn	BMI SDS Nachsorge	Signifikanz p
Schell 1992	ALL	91	Werte ermittelt mit Vollendung des 18. Lebensjahres	0,99	1,09	
Didi 1995	ALL	m: 51 w: 63	8,4	0,1 0,55	0,6 1,55	0,001 0,02
Birebaek 1998	ALL	22	16,2	-0,5	1,39	< 0,01
Warner 1998	ALL Andere Tumorentitäten Kontrollgruppe	34 21 32	5,7 5,5	0,9 0,51 0,4	1,27 0,27 0,62	< 0,05
Sklar 2000	ALL	126	Werte ermittelt mit Vollendung des 18. Lebensjahres	-0,18	18 Gy: 0,74 24 Gy: 0,99	< 0,01

Tabelle 5.6.: Entwicklung des BMI Standard Deviation Score im Literaturvergleich

Bei Durchsicht der Literaturdaten zeigt sich, dass die verschiedenen Autoren zwei unterschiedliche Variablen wählen, um die Entwicklung des Körpergewichts bei den Langzeitüberlebenden von Tumorerkrankungen darzustellen. Um eine Vergleichbarkeit zu erreichen bedient man sich des BMI Standard Deviation Score oder nur des Body Mass Index (BMI). Die Größe des untersuchten Patientenkollektivs hat ebenfalls Einfluss auf die Signifikanz der Ergebnisse.

Die in Tabelle 5.6. dargestellten Veröffentlichungen wählten den BMI Standard Deviation Score, um eine Vergleichbarkeit des Körpergewichts zu ermöglichen. Für alle Arbeiten zeigte sich eine Veränderung des BMI Standard Deviation Scores in der Gruppe der ALL Patienten. Sklar et al. (2000) untersuchte 126 Patienten und konstatierte, dass ein signifikanter Anstieg des BMI SDS insbesondere in der Gruppe der Patienten zu verzeichnen war, die mit einer Strahlendosis von 24 Gy Ganzschädel bestrahlt wurden. Auch für die Gruppe der Patienten, die mit 18 Gy bestrahlt wurden, zeigte sich ein signifikanter Unterschied im Körpergewicht.

Warner et al. (1998) und Sklar et al. (2000) zeigten ebenfalls, dass in der Gruppe der Patienten die keine Ganzschädelbestrahlung erhalten haben, nicht mit einem signifikanten Anstieg des BMI Standard Deviation Scores zu rechnen ist. Birebaek et al. (1998), Didi et al. (1995) und Schell et al. (1992) legten ebenfalls in ihren Arbeiten dar, dass die Kombination von Chemotherapie und Ganzschädelbestrahlung als Risikofaktor für die Entwicklung von Adipositas anzusehen sind. Berücksichtigt man die eigenen Daten, denen die Erhebung des Body Mass Index zugrunde lag, so konnte ebenfalls ein signifikanter Anstieg des Body Mass Index in der Gruppe der Leukämiepatienten gezeigt werden.

Arbeit	Untersuchte Tumorgruppe	n m / w	Median der Nachsorge (Jahre)	BMI Therapiebeginn	BMI Nachsorge	Signifikanz p
Warner 1997	ALL Andere Tumorentitäten	m: 14 w: 21 m: 11 w: 10	6,6		21,3 23,0 18,3 19,2	
Müller 1998	NHL Hodgkin Lymphom	7 13	10	21 18	25 21	Signifikant
Brennan 1999	ALL Kontrollgruppe	w: 15 m: 17 w: 17 m: 18	Ermittlung der Werte mit im median 23 Lebensjahr		24,7 24,0 22,8 24,6	Nicht signifikant
Heikens 2000	ZNS- Tumore Kontrollgruppe	26 29	16		23,6 25,4	Nicht Signifikant
Gurney 2003	ZNS- Tumore	921			BMI < 30 783 Pat. (85 %) BMI > 30 138 Pat. (15 %)	Nicht Signifikant
Eigene Daten	Leukämien	48	Ohne Spätfolgen 5,3 Mit Spätfolgen 8,9	17,3	19,56	Signifikant
Eigene Daten	Hodgkin und Non- Hogkin Tumore	19	Ohne Spätfolgen 4,3 Mit Spätfolgen 12,9	17,97	19,4	Nicht signifikant
Eigene Daten	Hirntumore	38	Ohne Spätfolgen 2,5 Mit Spätfolgen 5,7	18,17	19,39	Nicht signifikant
Eigene Daten	Solide Tumore	19	Ohne Spätfolgen 1,8 Mit Spätfolgen 5,7	17,23	19,51	Nicht Signifikant

Tabelle 5.7.: Entwicklung des BMI im Literaturvergleich

In der größten Studie von Oeffinger et al. (2003) konnte für 1765 Patienten die Entwicklung des Körpergewichts dargelegt werden. Die größte Anzahl von Adipositas zeigte sich unter den weiblichen Patienten, die im Alter zwischen null und vier Jahren diagnostiziert wurden. Eine Ganzschädelbestrahlung von mehr als 20 Gy ging mit einem signifikant höheren Risiko einher an Adipositas zu erkranken als die eine Ganzschädelbestrahlung zwischen 10 und 20 Gy.

Die Nicht-Signifikanz in der Arbeit von Brennan et al. (1999) liegt im geringen Stichprobenumfang begründet. Im Vergleich zu Oeffinger et al. (2003) beschrieb Craig et al. (1999), dass eine signifikante Erhöhung des BMI Standard Deviation Score mit dem weiblichen Geschlecht und einer geringen Strahlendosis korreliert, nicht aber mit jungem Alter zum Diagnosezeitpunkt. Nysom et al. (1999) konnte in seiner Arbeit keinen Unterschied in der Ausprägung der Adipositas feststellen zwischen Patienten, die mit 20 Gy bestrahlt wurden oder eine geringere Strahlendosis erhalten hatte oder zwischen solchen Patienten, die nur mit einer Chemotherapie behandelt wurden.

In der eigenen Arbeit zeigt sich ein signifikanter Anstieg des BMI bei der Tumorgruppe der Leukämien. In kritischer Auseinandersetzung mit der Methodik wären für die Erhebung der eigenen Daten eine Aufteilung des Geschlechts und eine Einzelfallbetrachtung wünschenswert gewesen.

Für die Patienten mit Hirntumoren ergibt sich in der eigenen Arbeit kein signifikanter Anstieg des BMI; dieser Sachverhalt findet sich auch in den Arbeiten von Heikens et al. (2000) und Gurney et al. (2003) wieder. Gurney et al. beschreibt in seiner Veröffentlichung einen Patientenanteil von 15% mit einem BMI > 30, dies entspricht aber der Verteilung in der Normalbevölkerung.

Für Patienten mit Hodgkin und Non-Hodgkin Tumoren sind in Literaturdaten von Müller et al. (1998) und Nysom et al. (2003) keine Veränderungen des BMI festzustellen; dieser Sachverhalt deckt sich mit den eigenen Daten.

5.2.3. Zweitmalignome

Mit dem Auftreten von Zweittumoren nach einer Tumorerkrankung im Kindesalter beschäftigen sich zahlreiche Studien. Einen Überblick mit welchen Zweittumoren nach einer Malignomtherapie im Kindesalter zu rechnen ist und welche therapieassoziierten Risikofaktoren für die Entstehung eines solchen Zweittumors verantwortlich sind, gibt die Arbeit von Klein et al. (2003). Zugrunde gelegt werden die Zahlen des Deutschen Kinderkrebsregisters seit 1980. Es beschreibt das Auftreten von 238 Zweitmalignomen für eine Kohorte von 24.203 Kindern, was einem Anteil von weniger als einem Prozent entspricht. In der eigenen Datenerhebung wurde bei insgesamt acht von 190 Patienten ein Zweittumor diagnostiziert; dies entspricht einem Anteil von 4,2%. Mit einem signifikant höheren Risiko für das Auftreten von Zweittumoren ist nach dieser Arbeit zu rechnen bei einer hohen Dosis von den Chemotherapeutika wie Cyclophosphamid, Cisplatin, die Kombination von Mercaptopurine und Dexametason. Zu einem ebenfalls signifikant höheren Risiko für Zweittumore führen auch eine Knochenmarkstransplantation und genetische Abberationen. Laut Klein et al. geht die Hoch-Dosis-Strahlentherapie nicht mit einem signifikant höheren Risiko für die Entwicklung eines Zweittumors einher, dennoch sei zu beobachten, dass die aufgetretenen Zweittumore im ehemaligen Bestrahlungsfeld liegen. Diese Feststellung kann durch die eigenen Daten bestätigt werden; auf die Chemotherapeutika wurde in der Auswertung der erhobenen Daten nicht näher eingegangen.

Eine skandinavische Forschungsgruppe unter der Leitung von Garwicz et al. (2000) konnte in einer Studie nachweisen, dass die Strahlentherapie und ein Alter von weniger als fünf Jahren zu Therapiebeginn zu einem signifikant höheren Risiko führt, an einem Zweittumor zu erkranken. Dies belegt ebenfalls eine ältere Studie von Ron et al. (1988), der 10.834 Patienten untersuchte, die wegen einer Tinea Capitis in den Jahren 1948 bis 1960 mit 1 bis 2 Gy am Hirnschädel bestrahlt wurden. Sie kamen zum Schluss, dass bereits eine Strahlendosis von 1 – 2 Gy mit einem signifikant höheren Risiko einhergeht, einen Tumor des ZNS zu entwickeln.

In Korrelation zur eigenen Datenlage, beschreibt Rimm et al. (1987) in einer Falldiskussion das Auftreten von Hirntumoren bei zwei Patienten, die aufgrund einer Leukämie eine Ganzschädelbestrahlung erhalten haben. Diese Beobachtungen decken sich auch mit den eigenen Daten. Bei zwei Patienten der Diagnosegruppe 1 konnte ein Hirntumor nachgewiesen werden. Eine Studie von Walter et al. aus dem Jahr 1998 untersuchte 1612 Patienten, die aufgrund ihrer Leukämie eine Langzeitbestrahlung erhalten hatten. Nach einem medianen Nachsorgezeitraum von 15 Jahren traten bei 22 Patienten Hirntumore als Zweitneoplasie auf,

was einem Anteil von 1,36% entspricht. Diese Inzidenz zeigt sich auch im eigenen Datensatz. Als Risikofaktoren für die Entwicklung eines Hirntumors im Sinne eines Zweittumors führt Walter et al. eine ZNS-Beteiligung der Leukämie, eine dosisabhängige Bestrahlung des Hirnschädels und ein Alter jünger als sechs Jahre zum Zeitpunkt der Diagnose an. Die geforderte Übereinstimmung im Risikoprofil findet sich auch bei den Patienten der eigenen Arbeit. Sie erfüllen alle geforderten Punkte. Die mediane Latenz bis zum Auftreten der Hirntumore gibt Walter et al. mit 12,6 Jahren an. Bei den Patienten der eigenen Arbeit traten sie nach einem Zeitraum von 8,5 Jahren und 13 Jahren auf.

Unter den Zweittumoren nach durchgemachter Tumorerkrankung im Kindesalter finden sich auch Schilddrüsenkarzinome, die nach einer Studie von Tucker et al. (1991) 53-fach häufiger bei diesem Patientenkollektiv zu finden sind als in einer mit der Normalbevölkerung vergleichbaren Kontrollgruppe. Tucker et al. untersuchte 9170 Langzeitüberlebende nach Tumorerkrankungen im Kindesalter und benannte als signifikanten Risikofaktor für das Entwickeln eines Schilddrüsenkarzinoms das junge Alter zum Zeitpunkt der Diagnose und eine hohe Strahlendosis im Bereich der Schilddrüse.

142 Langzeitüberlebende nach einer Tumorerkrankung im Kindesalter sind im Rahmen einer sonographischen Screening-Untersuchung von Sommerville et al. (2002) auf Veränderungen des Schilddrüsen Gewebes untersucht worden. Bei 49 Patienten konnten malignomverdächtige Veränderungen festgestellt werden. Nach operativer Intervention konnten bei 18 Patienten ein Schilddrüsenkarzinom nachgewiesen werden. Durch die Radiotherapie im Kindesalter waren 12 Patienten durch Streustrahlung und 6 Patienten durch direkte Bestrahlung betroffen. Für das Patientenkollektiv, welches Streustrahlung erhalten hatte, zeigte sich ein signifikant höheres Risiko ein Schilddrüsenkarzinom zu entwickeln als für die Patienten, bei denen die Schilddrüse direkt im Strahlengang lag. Diese Feststellungen treffen auch für die zwei Patienten der eigenen Arbeit zu. Black et al. (2003) untersucht in einem Kollektiv von Langzeitüberlebenden das Auftreten von Schilddrüsenkarzinomen. Unter 239 Zweittumoren finden sich 18 Schilddrüsenkarzinome, die im Median 8 Jahre nach Therapieende auftraten. Die Mehrzahl der berichteten Fälle traten bei Patienten auf, die im Rahmen ihrer Leukämiebehandlung eine prophylaktische Ganzschädelbestrahlung oder im Rahmen ihrer Hodgkinerkrankung im Bereich des Halses bestrahlt worden sind.

Den weitaus größten Anteil an Veröffentlichungen zum Thema Zweittumore findet sich für das Patientenkollektiv mit Hodgkin-Lymphomen. Daten zu Zweittumoren nach Therapie von Non Hodgkin Lymphomen konnten in der aktuellen Literatur nicht gefunden werden.

Arbeit	n	Anzahl der Zweittumore Absolut / %	Art der Zweittumore (Nach Häufigkeit geordnet)	Relatives Risiko	Risikofaktor für die Entwicklung eines Zweittumors
Metayer 2000	5925	157/ 2,6	Schilddrüsenkarzinome, Mamakarzinom, Tumore des Gastro-Intestinal- Trakts, Bronchialkarzinome		signifikant erhöht unter Langzeitüberlebenden > 20 Jahre, junges Alter zum Zeitpunkt der Diagnose
Green 2000	182	22 / 12	Schilddrüsenkarzinome, Mamakarzinom, Malignes Melanom, Non Hodgkin Lymphom, Akute Leukämie		nicht signifikant für das Alter bei Diagnose, nicht signifikant für splenektomierte Patienten, keine geschlechts-spezifische Präferenz
Swerdlow 2000	5519	322 / 5,83	Leukämie, Tumore des Gastro-Intestinal- Trakts, Mamakarzinom	85,2 18,7 14,4	Junges Alter zum Zeitpunkt der Diagnose
Van Leeuwen 2000	1253	137 / 10,93	Tumore des Gastro-Intestinal- Trakt, Bronchialkarzinom, Mamakarzinom, Schilddrüsenkarzinom, Non- Hodgkin Lymphome, Akute lymphatische Leukämie		Junges Alter zum Zeitpunkt der Diagnose, Chemotherapie erhöht signifikant das Risiko an einem soliden Tumor zu erkranken
Aisenberg 1997	111	14 /1,2	Mamakarzinom	56 (jünger als 19 Jahre zum Diagnosezeitpunkt) 7 (zwischen 20 und 29 zum Zeitpunkt der Diagnose) 0,9 (älter als 30 Jahre zum Zeitpunkt der Dignose)	Junges Alter zum Zeitpunkt der Diagnose (insbesondere < 20 Jahre)
Bhatia 1996	1380	88 / 6,3	Mamakarzinom, Leukämie	35 2,8	Junges Alter (10-16 Jahre), hohe Strahlendosis, Fortgeschrittenes Stadium und hohes Alter zum Zeitpunkt der Diagnose, Chemotherapie mit Alkylantien
Sankila 1996	1641	62 / 3,7	Schilddrüsenkarzinome Leukämie Mamakarzinome Non Hodgkin Lymphome	33 17 17 15	Junges Alter zum Zeitpunkt der Diagnose
Van Leeuwen 1994	1939	146 / 7,52	Leukämie Non- Hodgkin Lymphome Bronchialkarzinome Weichteilsarkome Malignes Melanom Tumore des Urogenitaltrakt Tumore des Gastro-Intestinal- Trakts	34,7 20,6 3,7 8,8 4,9 2,4 2	Lungenkarzinome stehen im signifikanten Zusammenhang zur Bestrahlung, Junges Alter zum Zeitpunkt der Diagnose (< 20 Jahre),
Eigene Daten	23	2 / 8,69	Follikuläres Schilddrüsenkarzinom Akute myeloische Leukämie nach Therapie eines Non Hodgkin Lymphoms		Diagnostiziert 17,5 Jahren nach Therapiebeginn Diagnostiziert 5,8 Jahre nach Therapiebeginn

Tabelle 5.8.: Literaturvergleich zum Auftreten von Zweitmalignomen nach Morbus Hodgkin

Tarbell et al. (1993) belegte in seiner Studie an 191 Patienten, dass das Risiko an einem Zweitumor zu erkranken für Männer 18 mal und für Frauen 57 mal größer ist als für die Normalbevölkerung. In den oben genannten Studien wurden keine Aussagen zur geschlechtsspezifischen Präferenz getroffen. Die Patienten der eigenen Studie, die an einem Zweitumor erkrankten, sind beide männlichen Geschlechts. Für den Patienten, der an einem follikulären Schilddrüsenkarzinom erkrankte, zeigte sich konform zur dargestellten Literatur ein langes Zeitintervall bis zum Auftreten des Zweittumors und mit sieben Jahren ein junges Alter zum Zeitpunkt der Diagnose. Selbiges gilt für den zweiten Patienten mit der Grunderkrankung eines Non Hodgkin Lymphoms, wobei das Zeitintervall bis zum Auftreten des Zweittumors unter 10 Jahren lag.

Das die Strahlentherapie des ZNS mit einem erhöhten Risiko einhergeht ein Zweitmalignom zu entwickeln und das Auftreten im direkten Zusammenhang mit der Radiatio zu sehen ist, konnte bereits in älteren Studien von Rimm et al. (1987), Ron et al. (1988) und Walter et al. (1998) gezeigt werden. Dies trifft für den Patienten der Diagnosegruppe 3 zu; er entwickelt 8,6 Jahre nach Therapieende einen erneuten Hirntumor, der sich histologisch vom Primärtumor unterscheidet und auf die Ganzschädelbestrahlung zurückzuführen ist.

Swerdlow et al. (2000) zeigt in einer Studie an 1071 Patienten mit Hirntumoren, dass eine Wachstumshormontherapie nicht mit einem signifikant erhöhten Risiko einhergeht ein Rezidiv zu entwickeln.

Mit dem Auftreten von Osteosarkomen im ehemaligen Bestrahlungsfeld nach Therapie von Tumorerkrankung im Kindesalter beschäftigt sich die Studie von Newton et al. (1991). Er untersuchte 91 Patienten, die im Rahmen einer Zweitneoplasie an einem Knochentumor erkrankten und zeigte, dass neben der verabreichten Therapie und den genetischen Voraussetzung des Patienten, insbesondere die Bestrahlung als auslösende Ursache zu sehen ist. Dieser Sachverhalt zeigt sich auch im eigenen Patientengut; eine Patientin entwickelte im ehemaligen Bestrahlungsfeld des Rhabdomyosarkom ein osteogenes Sarkom. Rich et al. (1997) machte ähnliche Beobachtungen; sie untersuchte 20 Patienten, die an einem Zweitumor erkrankten. Vier dieser Patienten entwickelten nach Behandlung eines Rhabdomyosarkoms ein Osteosarkom als Zweitumor.

Als weitere relevante Tumorentität können Weichteilsarkome als Zweitneoplasien auftreten. Bisogno et al. (2004) untersuchte diesen Sachverhalt und konnte feststellen, dass nach einem Zeitintervall von im Median 8 Jahren mit dem Auftreten von Weichteilsarkomen zu rechnen ist. Menu-Branthome et al. (2004) untersuchte in seiner Studie 4400 Patienten und konnte zeigen, dass die unterschiedlichen Therapiemodelle kindlicher Tumorerkrankung einen

Einfluss auf das Entstehen von Weichteilsarkomen haben, insbesondere die Strahlentherapie. Junges Alter zum Zeitpunkt der Diagnose konnte nicht als signifikanter Risikofaktor gewertet werden. Im eigenen Patientenkollektiv traten keine Weichteilsarkome als Zweitneoplasien auf.

5.2.4. Hypotrophie und Fehlbildungen des Skeletts

Hypotrophien und Fehlbildungen des Skeletts sind direkte Folgen der Strahlentherapie und treten gehäuft nach der Behandlung von soliden Tumoren auf. So beschreibt Evans et al. (1991) in einer Studie an Patienten mit Wilms-Tumoren das Auftreten von Skoliose und muskuloskelettalen Deformitäten, die in seinem untersuchten Patientenkollektiv sieben mal häufiger auftraten als in einer vergleichbaren Normalbevölkerung. Zu ähnlichen Ergebnissen kam in einer älteren Studie Oliver et al. (1978), der 21 Patienten nach abgeschlossener Therapie eines Wilms-Tumors untersuchte. Es zeigte sich bei der Hälfte der Patienten muskuloskelettalen Deformitäten, eine Asymmetrie der im Strahlenfeld liegenden Wirbelsäule, Veränderungen der Wirbelkörperdeckplatten, Skoliose und Kyphose. Pintér et al. (2003), der 79 Patienten mit soliden Tumoren nach abgeschlossener Therapie nachsorgte, konnte als häufigste Spätfolge bei 24 Patienten eine spinale Deformität feststellen. Parigi et al. (2003) machten vergleichbare Beobachtungen bei 32 Patienten, die sie im Mittel 16 Jahre nach Auftreten eines Neuroblastoms und Wilms-Tumors untersuchten. Bei 68% der Patienten diagnostizierten sie eine Kyphose der Wirbelsäule, bei 62% der Patienten wurde ein Beckenschiefstand festgestellt.

Neben den sichtbaren Veränderungen des Knochens und des Rumpfskeletts kommt es durch die Strahlentherapie auch zu einer Veränderung des Knochenstoffwechsels. Dies ist nach Cohen et al. (2003) in der lokalen und kranialen Strahlentherapie begründet, die zu einer Veränderung des Kalzium-, Magnesium- und Vitamin-D-Stoffwechsels führt. So bestimmte Boot et al. (1999) bei 32 Patienten ein Jahr nach abgeschlossener Leukämiebehandlung die Knochendichte und konnte bei 4 Patienten eine signifikante Erniedrigung der Knochendichte ermitteln. Nysom et al. (2001) untersuchte bei 44 Patienten mit Hodgkin und Non-Hodgkin 11 Jahre nach Therapiebeginn die Knochendichte und konnte im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ebenfalls eine signifikante Reduktion der Knochendichte feststellen. In der eigenen Arbeit konnten bei insgesamt sechs Patienten pathologische Veränderungen an Knochen und Gelenke diagnostiziert werden.

5.2.5. Todesursachen

Von den 190 Patienten dieser Arbeit verstarben 61 Patienten, was einem Anteil von 34% entspricht, wobei der größte Anteil dieser Patienten an einem Hirntumor erkrankt war. Die schlechtere Prognose der Hirntumore deckt sich auch mit den Daten der Literatur (Jekin et al. 1998), wobei eins von drei Kindern geheilt werden kann. Nach Hawkins et al. (1990), der ein Kollektiv von 4082 Patienten untersuchte, steht an erster Stelle der Todesursachen der Tumorprogress mit einem Anteil von 74% an allen Todesursachen. An zweiter Stelle unter den Todesursachen finden sich Zweittumore mit einem Anteil von 8%. In der eigenen Arbeit konnten ähnliche Daten erhoben werden. Hier stand an erste Stelle der Todesursachen ebenfalls der Tumorprogress mit einer Häufigkeit von 78% und an zweiter Stelle das Auftreten von Zweittumoren mit einem Anteil von 6%. An dritter Stelle, wie in der Studie von Hawkins berichtet, sind medizinische Ursachen zu finden, die mit der Tumorbehandlung assoziiert sind. Hawkins et al. (1990) postuliert für Langzeitüberlebende eine 3-fach höhere Sterblichkeit als für die Normalbevölkerung. Zu ähnlichen Ergebnissen kam Nicholson et al. (1994) der 2319 Patienten untersuchte, wobei 292 Patienten verstarben. Als Hauptursache stand ebenfalls der Tumorprogress im Mittelpunkt. Als zweithäufigste Ursache sind Zweittumore zu nennen.

5.2.6. Soziale Folgen

Neben den rein medizinischen Gesichtspunkten einer Tumorerkrankung im Kindesalter erscheint es mir ebenfalls wichtig auf die Tragweite der Erkrankung und den Einfluss auf die Lebensführung einzugehen. Denn eine erfolgreich therapierte Krebserkrankung bringt neben den rein medizinischen Spätfolgen auch Veränderungen im Bereich der Lebensqualität mit sich.

So zeigt sich oft eine soziale Benachteiligung der Langzeitüberlebenden von Tumorerkrankungen im Kindesalter, die nach Eiser et al. (1994) das Berufsleben und Berufswahl betreffen. Mostow et al. (1991) verglich 342 Patienten, die in ihrer Kindheit an einem Hirntumor erkrankten mit einer Kontrollgruppe. Es zeigt sich bei den Langzeitüberlebenden der Tumorerkrankung eine 10-fache höhere Arbeitslosigkeit als in der Kontrollgruppe und eine 28-mal häufigere Unfähigkeit ein Kraftfahrzeug zu führen. Aufgrund ihres Gesundheitsstatus und der persönlichen Leistungsfähigkeit müssen sie 6-mal

häufiger ihren Arbeitsplatz wechseln oder ihre Arbeit aufgeben. Sie befinden sich oft in einem Beschäftigungsverhältnis mit geringem Einkommen. Ähnliche Phänomene finden sich auch bei den Eltern der erkrankten Kinder zum Zeitpunkt der Therapie. In einer amerikanischen Studie von Monaco et al. (1997) wurde dargelegt, dass Eltern, deren Kinder sich in Therapie befinden, oft Probleme haben ihren Versicherungsschutz aufrecht zu erhalten und in einem festen Beschäftigungsverhältnis zu bleiben. Sie geraten oft in finanzielle Nöte.

Des Weiteren zeigt sich der Einfluss der Erkrankung auf die Lebensführung des einzelnen Patienten. Nach Greenberg et al. (1989) haben Patienten mit schweren Spätfolgen ein geringeres Selbstkonzept und führen sich eher external bestimmt als Patienten mit leichten Spätfolgen oder die Kontrollgruppe. Depressionen, krankheitsbezogene Ängste, Schlaflosigkeit sind ebenfalls zu finden (Van Dongen Melman et al. (1995)). 78 Patienten wurden in einer Studie von Hobbie et al. (2000) auf Anzeichen von Post Traumatic Stress Disorder untersucht. Bei 20% der Patienten konnten Anzeichen dieser Erkrankung festgestellt werden, was auf die mangelnde Krankheitsbewältigung zurückzuführen ist. Kazak et al. (2004) ging einen Schritt weiter und untersuchte 150 Patienten zusammen mit ihren Eltern auf Anzeichen von Post Traumatic Stress Disorder. In jeder fünften Familie fand sich ein Angehöriger, der die Kriterien für das Post Traumatic Stress Disorder erfüllte. Ebenfalls ist wahrscheinlich, dass ein Familienmitglied unter sich aufdrängenden Erinnerungen- Arousal leidet oder die Erkrankung betreffend ein Vermeidungsverhalten entwickelt. Lannering et al. (1990) zeigte in einer Arbeit an 56 Patienten, die in ihrer Kindheit an einem Hirntumor erkrankten, dass 14% unter psychosozialen Spätfolgen zu leiden hatten. Bei zweien konnten eine schwere Form der Depression diagnostiziert werden. Im Vergleich zur Kontrollgruppe waren weniger Patienten verheiratet und hatten weniger Kinder. Deswegen ist neben einer strikten körperlichen auch eine psychologische Nachsorge zu fordern, die zur maßgeblichen Verbesserung der Lebensqualität führt und sowohl dem Patienten wie auch den Eltern angeboten werden sollte. Im Mittelpunkt dieser psychologischen Hilfestellung steht die Gesprächstherapie und die Psychotherapie (Van Dongen Melman et al. (2000)).

Spricht man mit Langzeitüberlebenden über ihr Gesundheitsverhalten, so stellt Tyc et al. (2001) fest, dass diese Patienten ein besonderes Gesundheitsbewusstsein an den Tag legen. Der gesundheitsgefährdende Konsum von Tabak und Alkohol war geringer als in einer Kontrollgruppe gleichen Alters. Im Interview gaben Langzeitüberlebende an eher anfällig für Krankheiten zu sein und demnach auch ihr Gesundheitsverhalten anzupassen. Das größte Gesundheitsbewusstsein wurde unter den Langzeitüberlebenden bei Patienten mit hohem

sozioökonomischem Status gefunden. Auch spielt das Alter der Patienten eine besondere Rolle, wobei junge Erwachsene ein höheres Gesundheitsbewusstsein zeigten.

Als entscheidend für eine gute und qualifizierte Nachsorge und adäquate Lebensführung erweist sich die ausführliche Aufklärung der Patienten über ihr Krankheitsbild. Kadan-Lottick et al. (2002) befragte 635 Langzeitüberlebende über ihre Erkrankung, Diagnose und die Therapiemodalitäten. 72% der Patienten konnten genaue Angaben über ihre Diagnose machen, wobei die ungenauesten Angaben von Patienten mit Hirntumoren gemacht wurden. Unter den Patienten, die im Rahmen ihrer Therapie Anthrazykline erhalten hatten, konnten nur 30% Angaben über den Medikamentennamen machen. Dieses defizitäre Wissen macht eine adäquate Nachsorge schwierig. Neben den sozialen Folgen, die direkt aus der Therapie resultieren, erschwert das mangelnde Wissen eine gezielte Nachsorge und hat somit Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten.

6. Schlussfolgerung

Durch die Untersuchung von 190 Patienten, die wegen einer malignen Erkrankung im Kindesalter eine Strahlentherapie erhalten hatten, lassen sich mit den erhobenen Daten und Ergebnisse folgende Schlussfolgerung treffen.

Der durchschnittliche Nachbeobachtungszeitraum von 58,5 Monaten ist für Patienten mit und ohne Spätfolgen unterschiedlich. Patienten mit Spätfolgen unterlagen länger der Nachsorge.

In der Altersgruppe der Patienten, die bei Diagnosestellung jünger als drei Lebensjahre waren, fanden sich 36% aller ermittelten Spätfolgen. In dieser Altersgruppe konnte bei der Hälfte der Patienten Spätfolgen diagnostiziert werden. Die größte Anzahl von Spätfolgen konnte in der Diagnosegruppe der Hirntumore ermittelt werden, gefolgt von der Diagnosegruppe der Leukämien.

Am häufigsten waren Spätfolgen an der Haut zu diagnostizieren, wie Atrophie, Pigmentveränderung, Teleangiektasie und Haarausfall. An zweiter Stelle fanden sich Veränderungen des Längenwachstums, wobei für die Diagnosegruppe der Hirntumore ein signifikanter Unterschied des SDS der Körpergröße zur Nachsorge ermittelt werden konnte. Veränderungen der kognitiven Leistungsfähigkeit und neurologische Spätfolgen standen an dritter Stelle.

Für alle Patienten konnte eine signifikante Zunahme des BMI nachgewiesen werden.

Bei 8 Patienten des Patientenkollektivs konnten Zweitmalignome diagnostiziert werden, wobei sie im Median nach 8,63 Jahren auftraten. Als Kausalität für das Auftreten der Zweitmalignome konnte bei 6 Patienten die Strahlentherapie gesehen werden. Das kürzeste Zeitintervall bis zum Auftreten von Zweitmalignomen fand sich in der Diagnosegruppe der soliden Tumore; das längste Zeitintervall in der Gruppe Hodgkin und Non-Hodgkin Tumore.

Ebenfalls in der Gruppe der soliden Tumore ist am frühesten mit dem Auftreten von Spätfolgen zu rechnen; gefolgt von der Diagnosegruppe der Hirntumore. Das späteste Auftreten von Spätfolgen findet sich der Gruppe der Hodgkin und Non-Hodgkin Tumore. In der Altersgruppe, die bei Diagnosestellung jünger als drei Lebensjahre waren, traten bei 50% der Patienten Spätfolgen auf; bei Patienten, die bei Diagnosestellung älter als drei Lebensjahre waren, traten bei 29% Spätfolgen auf.

Die Nachsorge für Patienten mit einer Tumorerkrankung im Kindesalter sollte lebenslang erfolgen. Dies gilt auch für Patienten, bei denen im Rahmen der Nachsorge keine Spätfolgen festgestellt werden konnten. Wie in dieser Studie gezeigt, scheiden sie früher aus der Nachbeobachtung aus und unterliegen keiner regelmäßigen Kontrolle. Die Wichtigkeit einer

lebenslangen Nachsorge zeigt sich in der Latenz bis zum Auftreten von möglichen Zweitmalignomen oder Spätfolgen. Deswegen ist eine enge Zusammenarbeit zwischen Kinderärzten und Internisten zu fordern, denn viele Patienten erreichen das Erwachsenenalter und müssen im Rahmen der Erwachsenenmedizin betreut werden. Angesichts der Tatsache, dass in der Gruppe der Patienten, die zum Diagnosezeitpunkt jünger als drei Lebensjahre waren, bei jedem zweiten eine Spätfolge festgestellt werden konnte, muss über eine regelmäßige Kontrolle dieses Patientenkollektivs nachgedacht werden. Hier ist insbesondere auf die altersgemäße Entwicklung des Längenwachstums und der kognitiven Fähigkeiten zu achten. Diese Patientengruppe sollte in einem kürzeren halbjährlichen Zeitintervall einer Nachsorge unterliegen als die Patienten, die bei Diagnosestellung älter als drei Lebensjahre waren. Hier wäre eine jährliche Nachsorgeuntersuchung anzustreben.

Eine zukünftige Untersuchung dieses Patientenkollektivs nach einem Zeitraum von fünf oder mehr Jahren wäre wünschenswert, um die Entwicklung der vorhandenen Spätfolgen neu aufzuarbeiten, mögliche Verschlechterungen zu erfassen oder neue, bisher noch nicht diagnostizierte, Spätfolgen zu entdecken. Zusätzlich sollte auch auf das Auftreten von neuen Zweitmalignomen im oder außerhalb des Strahlenfeldes geachtet werden.

7. Literaturverzeichnis

1) Aisenberg, A. C., Finkelstein, D. M., Doppke, K. P.:	High risk of breast carcinoma after irradiation of young women with Hodgkin´s disease. Cancer <u>79</u> , 1203-1210, 1997
2) Anderon, D. M., Rennie, K. K., Ziegler, R. S.:	Medical and neurocognitive late effects among survivors of childhood central nervous system tumours. Cancer <u>92</u> , 2709-2719, 2001
3) Bhatia, S. B., Robinson, L. L., Oberlin, O.:	Breast cancer and other second neoplasms after childhood Hodgkin`s disease. The New England Journal of Medicine <u>334</u> , 745-751, 1996
4) Bisogno, G., Sotti, G., Nowick, Y.:	Soft tissue sarcoma as a second malignant neoplasm in the paediatric age group. Cancer <u>15</u> , 1758-1765, 2004
5) Birkebaek, N. H., Clausen, N.:	Height and weight pattern up to 20 years after treatment for acute lymphoblastic leukemia. Archives of Diseases in Childhood <u>79</u> , 161-164, 1998
6) Birebaek, N. H., Fisker, S., Clausen, N.:	Growth and endocrinological disorders up to 21 years after treatment for acute lymphoblastic leukemia in childhood. Medical Pediatric Oncology <u>30</u> , 351-356, 1998
7) Black, P., Straaten, A., Gutjahr, P.:	Secondary thyroid carcinoma after treatment for childhood cancer. Medical Paediatric Oncology <u>41</u> , 91-92, 2003
8) Boice, J. D., Tawn, E. J., Winther, J.F.:	Genetic effects of radiotherapy for childhood cancer. Health Physics <u>85</u> , 65-80, 2003
9) Boot, A. M., van den Heuvel M., Hählen, K.:	Bone mineral density in children with acute lymphoblastic leukaemia. European Journal of Cancer <u>35</u> , 1693-1697, 1999
10) Bottomley, S. J., Kassner, E.:	Late effects of childhood cancer therapy. Journal of Pediatric Nursing <u>18</u> , 126-133, 2003
11) Brennan, B. M., Rahim, A., Blum, W. F.:	Hyperleptinaemia in young adults following cranial irradiation childhood: Growth hormone deficiency or leptin insensitivity? Clinical Endocrinology <u>50</u> , 163- 169, 1999

12) Brougham, M. F.H., Kelnar, C. J. H., Wallance, W.H.B.:	Late endocrine effects of childhood cancer treatment. Paediatric Rehabilitation <u>5</u> , 191-201, 2002
13) Christie, D., Leiper, A. D., Vargha- Khadem, F.:	Intellectual performance after presymptomatic cranial radiotherapy for leukaemia: Effects of age and sex. Archives of Diseases in Childhood <u>73</u> , 136-140, 1995
14) Cohen, L. E.:	Endocrine late effects of cancer treatment. Current Opinion in Paediatrics <u>15</u> , 3-9, 2003
15) Craig, F., Leiper, A. D., Stanhope, R.:	Sexually dimorphic and radition dose dependent effect of cranial irradiation on body mass index. Archives of Diseases in Childhood <u>81</u> , 500-504, 1999
16) Didi, M., Didcock, E., Davies, H. A.:	High incidence of obesity in young adults after treatment of acute lymphoblastic leukemia in childhood. Journal of Paediatrics <u>127</u> , 63-67, 1995
17) van Dongen- Melman, J., Hokken- Koelega, A.C. Hahlen, K.:	Obesity after successful treatment of acute lymphoblastic leukaemia in childhood . Paediatric Research <u>38</u> , 86-90, 1995
18) van Dongen- Melman, J., Pruyn, J.F., De Groot, A.:	Late consequences for parents of children who survived cancer. Journal of Paediatric Psychology <u>20</u> , 567-586, 1995
19) van Dongen- Melman, J.,	Developing psychosocial aftercare for children surviving cancer and their families. Acta Oncology <u>39</u> , 23-31, 2000
20) Eiser, C., Havermans, T.:	Long term social adjustment after treatment for childhood cancer. Archives of Diseases in Childhood <u>70</u> , 66-70, 1994
21) Eiser, C.:	Practitioner Review: Long-term consequences of childhood cancer. Journal of Childhood Psychology and Psychiatry <u>39</u> , 621-633, 1998
22) Evans, A. E., Norkool, P., Evans, I.:	Late effects of treatment for Wilms` Tumor. A report from the National Wilms` Tumour Study Group. Cancer <u>67</u> , 331-336, 1991

23) Garre`, M. L., Gandus, S., Cesana, B.:	Health status of long-term survivors after cancer in childhood. American Journal of Pediatric Hematology Oncology <u>16</u> , 143-152, 1994
24) Garwicz, S., Anderson, H., Olsen, J. H.:	Second malignant neoplasms after cancer in childhood and adolescence; a population- based case control study in the 5 Nordic countries. International Journal of Cancer <u>88</u> , 672-678, 2000
25) Green, D. M., Hyland, A., Barcos, M. P.:	Second malignant neoplasms after treatment after treatment for Hodgkin`s disease in childhood or adolescence. Journal of Clinical Oncology <u>18</u> , 1492-1499, 2000
26) Greenberg, H. S., Kazak, A. E., Meadows, A. T.:	Psychologic functioning in 8- to 16- year- old cancer survivors and their parents. The Journal of Pediatrics <u>114</u> , 488-493, 1989
27) Gurney, J. G., Kadan- Lottick, N. S., Packer, R. J.:	Endocrine and cardiovascular late effects among adult survivors of childhood brain tumors. Cancer <u>97</u> , 663-673, 2003
28) Gurney, J. G., Ness, K. K., Stovall, M.:	Final height and Body Mass Index among adult survivors of childhood brain cancer: Childhood cancer survivor study. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism <u>88</u> , 4731-4739, 2003
29) Hawkins, M. M., Kingston, J. E., Kinnier Wilson L. M.:	Late death after treatment for chlidhood cancer. Archives of Diseases in Childhood <u>65</u> , 1356-1363, 1990
30) Heikens, J., Michiels, E. M. C., Behrendt, H.:	Long- term neuro-endocrine sequelae after treatment for childhood Medulloblastoma. European Journal of Cancer <u>34</u> , 1592-1597, 1998
31) Heikens, J., Ubbink, M. C., van der Pal, H. P.:	Long term survivors of childhood brain cancer have an increased risk for cardiovascular disease. Cancer <u>88</u> , 2116-2121, 2000
32) Hertzberg, H., Huk, W. J., Ueberall, M. A.:	CNS late effects after ALL therapy in childhood. Part 1: Findings in long- term survivor of childhood ALL- an evaluation of the interferences between morphology and neuropsychological performance. Medical Paediatric Oncology <u>28</u> , 387-400, 1997

33) Hobbie, W. L., Stuber, M., Meeske, K.:	Symptoms of posttraumatic stress in young adult survivors of childhood cancer. Journal of clinical oncology <u>18</u> , 4060-4066, 2000
34) Jenkin, D., Danjoux, C., Greenberg, M.:	Subsequent quality of life for children irradiated for a brain tumour before age four years. Medical Paediatric Oncology <u>31</u> , 506-511, 1998
35) Johnson, D. L., Mc Cabe, M. A., Nicholson, H. S.:	Quality of long- term survival in young children with medulloblastom. Journal Neurosurgery <u>80</u> , 1004-1010, 1994
36) Kadan- Lottick, N. S., Robinson, L. L., Gurney, J. G.:	Childhood cancer survivors knowledge about their past diagnosis and treatment. Childhood cancer survivor study. JAMA <u>287</u> , 1832-1839, 2002
37) Kanumakala, S., Warne, G. L., Zacharin, M. R.:	Evolving hypopituitarism following cranial irradiation. Journal of Paediatric Child Health <u>39</u> , 232-235, 2003
38) Kazak, A. E., Alderfer, A. D., Rourke, M. T.:	Posttraumatic Stress Disorder (PTSD) and Posttraumatic Stress Symptoms (PTSS) in families of adolescent childhood cancer survivors. Journal of Paediatric Psychology <u>29</u> , 211-219, 2004
39) Klein, G., Michaelis, J., Spix, C.:	Second malignant neoplasm's after treatment of childhood cancer. European Journal of Cancer <u>39</u> , 808-817, 2003
40) Lackner, H., Benesch, M., Schagerl, S.:	Prospective evaluation of late effects after childhood cancer therapy with a follow- up over 9 years. European Journal of Pediatrics <u>159</u> , 750-758, 2000
41) Lannering, B., Marky, I., Lundberg, A.:	Long- term sequelae after pediatric brain tumors: Their effect on disability and quality of life. Medical Paediatric Oncology <u>18</u> , 304-310, 1990
42) van Leeuwen, F. E., Klokman, W. J., Hagenbeek, A.:	Second cancer risk following Hodgkin's disease: A 20- year follow-up study. Journal of Clinical Oncology <u>12</u> , 312-325, 1994

43) van Leeuwen, F. E., Klokman, W.J., Stovall, M.:	Role of radiotherapy and smoking in lung cancer following Hodgkin's disease. Journal of National Cancer Institution <u>87</u> , 1530-1537, 1995
44) van Leeuwen, F. E., Klokman, W. J., van 't Veer, M. B.:	Long- term risk of second malignancy in survivors of Hodgkin's disease treated during adolescence or young adulthood. Journal of Clinical Oncology <u>18</u> , 487-497, 2000
45) Livesey, E. A., Hindmarsh, P. C., Brook, C. G.:	Endocrine disorders following treatment of childhood brain tumours. British Journal of Cancer <u>61</u> , 622-625, 1990
46) Marx, M., Beck, J. D., Müller, H.:	Endokrine Spätfolgen nach Hirntumorthherapie im Kindesalter: Literaturübersicht und Konzept einer prospektiven endokrinologischen Nachsorge. Klinische Pädiatrie <u>212</u> , 224-228, 2000
47) Masatrera, H., Ogino, L., Aida, N.:	Prophylactic cranial irradiation of acute lymphoblastic leukaemia in childhood: Outcomes of late effects on pituitary function and growth in long- term survivors. International Journal of Cancer <u>96</u> (suppl.), 117-124, 2001
48) Menu-Branthomme, A., Rubino, C., Shamsaldin, A.:	Radiation dose, chemotherapy and risk of soft tissue sarcoma after solid tumours during childhood. International Journal of Cancer <u>110</u> , 87-93, 2004
49) Metayer, C., Lynch, C. F., Clarke, E. A.:	Second cancer among Long- term survivors of Hodgkin's diagnosed in childhood and adolescence. Journal of Clinical Oncology <u>18</u> , 2435-2443, 2000
50) Monaco, G. P., Fiduccia, D., Smith, G.:	Legal and societal issues facing survivors of childhood cancer. Paediatric Clinical of North America <u>44</u> , 1043-1058, 1997
51) Mostow, E. N., Byrne, J., Connelly, R. R.:	Quality of life in long- term survivors of CNS tumours of childhood and adolescence. Journal of clinical Oncology <u>9</u> , 592-9, 1991

52) Müller, H. L., Klinkhammer-Schalke, M., Seelbach-Göbel, B.:	Gonadal function of young adults after therapy of malignancies during childhood or adolescence. European Journal of Paediatrics <u>155</u> , 763-769, 1996
53) Müller, H. J., Klinkhammer-Schalke M., Kühl, J.:	Final height and weight of long- term survivors of childhood malignancies. Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes <u>106</u> , 135-139, 1998
54) Müller, J.:	Disturbance of pubertal development after cancer treatment. Best Practice & Research Clinical Endocrinology and Metabolism <u>16</u> , 91-103, 2002
55) Müller, J.:	Impact of cancer therapy on the reproductive axis. Hormon Research <u>59</u> (1 suppl.), 12-20, 2003
56) Muirhead, S. E., Hsu, E., Grimard, L.:	Endocrine complications of pediatric brain tumors: case series and literature review. Paediatric Neurology <u>27</u> , 165-170, 2002
57) National Cancer Institute:	Common Toxicity Criteria, version 2. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 1998
58) Neyssa, M.:	Long-term survivors of childhood cancer. Paediatric Clinics of North America <u>44</u> , 1021-1042, 1997
59) Newton, W.A., Meadows, A. T., Shimada, H.:	Bone sarcomas as second malignant neoplasms following childhood cancer. Cancer <u>67</u> , 193-201, 1991
60) Nicholson, H. S., Fears, T. R. Byrne, J.:	Death during adulthood in survivors of childhood and adolescent cancer. Cancer <u>73</u> , 3094-3102, 1994
61) Nysom, K.:	Degree of fatness after treatment for acute Lymphoblastic leukaemia in childhood. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism <u>84</u> , 4591-4596, 1999
62) Nysom, K., Holm, K., Michaelsen, K. F.:	Bone mass after treatment of malignant lymphoma in childhood. Medical Paediatric Oncology <u>37</u> , 518-524, 2001

63) Nysom, K., Holm, K., Michaelsen, K. F.:	Degree of fatness after treatment of malignant lymphoma in childhood. Medical Journal of Paediatric Oncology <u>40</u> , 239-243, 2003
64) Oberfield, S. E., Nirenberg, A., Allen, C. J.:	Hypothalamic- pituitary- adrenal function following cranial irradiation. Hormon Research <u>47</u> , 9-16, 1997
65) Oeffinger, K. C., Esheiman, D. A., Tomlinson, G. E.:	Grading of late effects in young adult survivors of childhood cancer followed in an ambulatory adult setting. Cancer <u>88</u> , 1687-1695, 2000
66) Oeffinger, K. C., Mertens, A. C., Sklar, C. A.:	Obesity in adult survivors of childhood Acute Lymphoblastic Leukaemia: A report from the childhood cancer survivor study. Journal of Clinical Oncology <u>21</u> , 1359-1365, 2003
67) Oliver, J. H., Gluck, G., Gledhill, R. B.:	Musculoskeletal deformities following treatment of Wilms` Tumour. Canadian Medical Assosiation <u>119</u> , 459-464, 1978
68) Packer, R. J., Gurney, J. G., Punyko, J. A.:	Long- term neurologic and neurosensory sequelae in adult survivors of a childhood brain tumor: Childhood cancer survivor study. Journal of clinical oncology <u>21</u> , 3255-3261, 2003
69) Parigi, G. B., Beluffi, G., Corbella, F.:	Long- term follow-up in children treated for retroperitoneal malignant tumours. European Journal of Paediatric Surgery <u>13</u> , 240-244, 2003
70) Peckham, V. C., Meadows, A. T., Bartel, N.:	Educational late effects in long- term survivors of childhood acute lymphocytic leukemia. Paediatrics <u>81</u> , 127-133, 1988
71) Pintèr, A. B., Hock, A., Kajtàr, A.:	Long- term follow up of cancer in neonantes and infants: a national survey of 142 patients. Pediatic Surgey International <u>14</u> , 233-239, 2003
72) Reilly, J. J., Ventham, J. C., Ralston, J. M.:	Reduced energy expenditure in preobese children treated for acute lymphoblastic leukemia. Paediatric Research <u>44</u> , 557-562, 1998
73) Rich, D. C., Corpron, C. A.:	Second malignant neoplasms in children after treatment of soft tissue sarcoma. Journal of Paediatric Surgery <u>32</u> , 369-372, 1997

74) Rimm, I. J., Li, F. C., Tarbell, N. J.:	Brain tumors after cranial irradiation for childhood acute lymphoblastic leukemia. A 13-year experience from the Dana- Faber Center Institute and The Children´s Hospital. Cancer <u>59</u> , 1506-1508, 1987
75) Ris, M., Noll, R. B.:	Long- term neurobehavioral outcome in paediatrics brain-tumours patients: review and methodological critique. Journal of Clinical Experimental Neuropsychology <u>16</u> , 21-42,1994
76) Ron, E., Modan, B., Boice, J. D.:	Tumors of the brain and nervous system after radiotherapy in childhood. The New England Journal of Medicine <u>319</u> , 1033-1039, 1988
77) RTOG/ EORTC:	Late effects consensus conference: RTOG/EORTC Radiotherapy Oncology <u>35</u> , 5-7, 1995
78) Sankila, R., Garwicz, J. H., Olsen, J. H.:	Risk of subsequent malignant neoplasms among 1641 Hodgkin´s disease patients diagnosed in childhood and adolescence: A population- based cohort study in the five nordic countries. Journal of Clinical Oncology <u>14</u> , 1442-1446, 1996
79) Schell, M. J., Ochs, J. J., Schirock, E.:	A method of predicting adult height and obesity in long term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. Journal of Clinical Oncology <u>10</u> , 128-133, 1992
80) Silber, J.H., Radcliffe, J., Peckham, V.:	Whole- brain irradiation and decline in intelligence: the influence of dose and age IQ score. Journal of Clinical Oncology <u>10</u> , 1390-1396, 1992
81) Sklar, C., Mertens, A., Walter, A.:	Final height after treatment for childhood acute lymphoblastic leukaemia: Comparison of no cranial irradiation with 1800 and 2400 centigrays of cranial irradiation. The Journal of Pediatrics <u>123</u> , 59-64, 1993
82) Sklar, C. A., Constine, L. S.:	Chronic neuroendocrinological sequelae of radiation therapy. International Journal of Radiat Oncol Biol Phys. <u>31</u> , 1113-1121, 1995

83) Sklar, C. A., Mertens, A.:	Reproductive physiology and treatment- related loss of sex hormone production. Paediatric Oncology <u>33</u> , 2-8, 1999
84) Sklar, C. A., Mertens, A. C., Walter, A.:	Changes in body mass index and prevalence of overweight in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: Role of cranial irradiation. Medical Paediatric Oncology <u>35</u> , 91-95. 2000
85) Sklar, C. A., Whitton, J., Mertens, A.:	Abnormalities of the thyroid in survivors of Hodgkin's disease Data from the Childhood Cancer Survivor Study. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism <u>85</u> , 3227-3232, 2000
86) Somerville, H. M., Steinbeck, K. S., Stevens, G.:	Thyroid neoplasia following irradiation in adolescent and young adult survivors of childhood cancer. Medical Journal of Austria <u>176</u> , 584-587, 2002
87) Stevens, M. C. G., Mahler, H., Parkers, S.:	The health status of adult survivors of cancer in childhood. European Journal of Cancer <u>34</u> , 694-698, 1998
88) Swerdlow, A. J., Barber, J. A., Vaughan Hudson, G.:	Risk of second malignancy after Hodgkin's disease in a collaborative British cohort: The relation to age at treatment. Journal of Clinical Oncology <u>18</u> , 498-509, 2000
89) Talvensaaari, K. K., Knip, M., Lanning, P.:	Clinical characteristics and factors affecting growth in long-term survivors of cancer. Medical and Paediatric Oncology <u>26</u> , 166-172, 1996
90) Tarbell, N. J., Gelber, R. D., Weinstein, H. J.:	Sex differences in risk of second malignant tumours after Hodgkin's disease in childhood. Lancet <u>341</u> , 1428-1432, 1993
91) Tucker, M. A., Jones, M., Boice, J. D.:	Therapeutic radiation at a young age is linked to secondary Thyroid cancer. Cancer Research <u>51</u> , 2885-2888, 1991
92) Tyc, V. L., Hadley, W., Crockett, G.:	Prediction of health behaviors in pediatric cancer survivors. Medical Paediatric Oncology <u>37</u> , 42-46, 2001

93) Waber, D., Carpentieri, S. C., Klar, N.:	Cognitive sequelae in children treated for acute lymphoblastic leukemia with dexamethasone or prednisone. Journal of Paediatric Haematology Oncology <u>22</u> , 206-213, 2000
94) Walter, A. W., Hancock, M. L., Pui, C. H.:	Secondary brain tumors in children treated for acute lymphoblastic leukemia at St. Jude Children's Research Hospital. Journal of Clinical Oncology <u>16</u> , 3761-3767, 1998
95) Warner, J. T., Bell, W., Webb, D. K.:	Relationship between cardiopulmonary response to exercise and adiposity in survivors of childhood malignancy. Archives of Disease in Childhood <u>76</u> , 298-303, 1997
96) Warner, J. T., Bell, W., Webb, D. K.:	Daily energy expenditure and physical activity in survivors of childhood malignancy. Paediatric Research <u>43</u> , 607-613, 1998

Internetadressen

<http://www.kinderkrebsregister.de>

HTLM-Autor: Werner Burk

Leitung: Dr. Peter Kaatsch

File: Jahresberichte und Methodik

Jahresbericht 2002

Gesichtet am 28.11.2004

8. Anhang

RADIODTHERAPIE – Erhebungsbogen**- Basisdaten –**

-

Primärtherapie: ja nein Rezidivtherapie: ja nein

Name, Vorname:

Geburtsdatum: Geschlecht: männlich weiblich

Straße:.....; PLZ, Wohnort:.....

Diagnose:Diagnosedatum:

.....

Therapiestudie / Behandlungsprotokoll:

Tumorsitz:

Zielgebiet der Bestrahlung:
(siehe Liste)

Präradiotherapeutische Funktionseinschränkung im Bestrahlungsgebiet: nein

ja, welche.....

.....

Präradiotherapeutische Funktionseinschränkung außerhalb des Bestrahlungsgebietes: nein

ja, welche:.....

.....

Simulation: ja nein

Bestrahlungsplanung (bei 2 Tumorlokalisationen bitte eine 2. Tabelle verwenden)

	Zielvolumen I	Zielvolumen II (Feldeinschränkung, Boost)	Zielvolumen III (Feldeinschränkung, Boost)
Bestrahlter Organbereich:	Stehfeld Gegenfelder > 2 Felder	Stehfeld Gegenfelder > 2 Felder	Stehfeld Gegenfelder > 2 Felder
Zahl der Bestrahlungsfelder:			
Isodosenplan:	ja nein	ja nein	ja nein
CT/MRT – gestützt:	ja nein	ja nein	ja nein
3 D Planung:	ja nein	ja nein	ja nein
Dosisvolumenhistogramm:	ja nein	ja nein	ja nein

Herdtiefe	cm	cm	cm
Kobalt 60	ja nein	ja nein	ja nein
Photonen	ja nein	ja nein	ja nein
Elektronen: Energie:	ja nein _____ MeV	ja nein _____ MeV	ja nein _____ MeV
Neutronen	ja nein	ja nein	ja nein
Protonen	ja nein	ja nein	ja nein
Mischtechnik	ja nein	ja nein	ja nein
Stereotakt. Bestrahlung	ja nein	ja nein	Ja nein
Involved field			

Lagerungshilfe (welche?): Gesichtsmaske, Vakuumkissen, Gipsschale,
Sedierung/Kurznaarkose, Stereotaxierung
andere.....

Bestrahlungsplanung (bei 2 Tumorlokalisationen bitte eine 2. Tabelle verwenden)

	Zielvolumen I	Zielvolumen II	Zielvolumen III
Bestrahlungsbeginn:			
Bestrahlungsende:			
Anzahl der Bestrahlungstage:			
Bestrahlungspausen:	ja , Tage nein	ja , Tage nein	ja , Tage nein
Grund:			
Gesamtdosis im Zielvolumen(Gy):			
Einzeldosis (Gy):			
Fraktionierung: x..... Gy /Woche x..... Gy /Woche x..... Gy /Woche

Lagerung:

Bereits früher Strahlentherapie erfolgt? ja nein
 ja Zielgebiet:.....

.....
 Dosis:.....Gy
 Bestrahlungsjahr:.....

Operation im Bestrahlungsfeld: ja nein nicht bekannt
 vor Bestrahlung erfolgt: ja nein
 nach Bestrahlung vorgesehen: ja nein

Chemotherapie vor Radiotherapie: ja nein nicht bekannt
 Substanzen:.....

Chemotherapie simultan zur Radiotherapie: ja nein nicht bekannt
 Substanzen:.....

Chemotherapie nach Radiotherapie: ja nein nicht bekannt
 Substanzen:.....

Therapieassoziierte Akut-Toxizität EORTC / RTOG Grad 3 oder 4 während der
 Strahlentherapie:

a).....
 b).....

Bemerkungen / Langzeit Spätfolgen / Follow UP des Patienten:

Wachstum/ Gewicht zu Therapiebeginn und zur Nachsorge

Körperhöhe in cm: ____/____

Sitzhöhe in cm: ____/____

Körpergewicht in kg: ____/____

Datum: ____/____

Allgemeinzustand	0 volle körperliche Leistungsfähigkeit	1 gering geminderte Leistungskraft, voll ambulant, noch zu leichter Arbeit fähig	2 deutlich geminderte Leistungskraft, tags > 50 % ambulant, meist Selbstversorgung, arbeitsunfähig	3 stark geminderte Leistungskraft, tags > 50 % bettlägerig, kaum Selbstversorgung, pflegebedürftig	4 lebensbedrohlicher Zustand, ständig bettlägerig, voll pflegebedürftig
Karnofsky	100 %	70 – 80 %	50 - 60 %	30- 40%	< 30 %
Haut	0 normal	1 geringe Atrophie, Pigmentveränderungen	2 flächige Atrophie, mäßige Teleangiektasie (< 50 %) völliger Haarverlust	3 ausgeprägte Atrophie, ausgeprägte Teleangiektasie (> 50 %)	4 Ulzeration, Nekrose, (operative Therapie nötig)
Unterhaut	0 normal	1 geringe asymptotische Fibrose, ohne Kontraktur, gering reduziertes subkutanes Fettgewebe,	2 mäßige asymptotische Fibrose mit < 10 % linearer Kontraktur, mäßig reduziertes subkutanes Fettgewebe	3 ausgeprägte (symptomatische) Fibrose mit > 10 % linearer Kontraktur, stark reduziertes subkutanes Fettgewebe	4 Ulzeration, Nekrose, (operative Therapie nötig)
Schleimhäute	0 normal	1 geringe Atrophie oder Trockenheit	2 mäßige Atrophie und Teleangiektasie, reduzierte Schleimproduktion	3 ausgeprägte Atrophie und Teleangiektasie, Verlust der Schleimproduktion	4 Ulzeration, Nekrose, (operative Therapie nötig)
Speicheldrüsen	0 normal	1 geringe Mundtrockenheit aber gute Stimulierbarkeit (normale Kost/ Ernährung)	2 mäßige Mundtrockenheit geringe Stimulierbarkeit (viel Flüssigkeit, breiige Nahrung)	3 komplette Mundtrockenheit keine Stimulierbarkeit (keine festen Speisen, flüssige Nahrung)	4 Fibrose (komplette Atrophie) (PEG/ parenterale Ernährung)
Pharynx/ Ösophagus	0 normal	1 geringe Fibrose, geringe Schluckstörungen bei festen Speisen, keine Schmerzen beim Schlucken (normale Kost/ Ernährung)	2 (mäßige Fibrose) keine normale Aufnahme von festen Speisen, halbfeste (breiige Nahrung)	3 ausgeprägte Fibrose (oder Dysphagie), nur Aufnahme von Flüssigkeit möglich, Dilatation nötig, Schmerzen beim Schlucken möglich	4 Nekrose, Perforation, Fistel (operativer Eingriff nötig oder PEG/ parenterale Ernährung)
Larynx	0 normal	1 (geringe) Heiserkeit (oder Reizhusten), geringes Stimmbandödem	2 (mäßige) Heiserkeit oder Reizhusten), mäßiges Stimmbandödem, Chondritis, (symptomatische Therapie)	3 („Flüstersprache“), ausgeprägtes Stimmbandödem, massive Chondritis, (intensive Lokalthherapie, Analgetika)	4 Nekrose, (massive Dyspnoe und Stridor, Ulzeration, Intubation oder Tracheotomie)
Lunge	0 normal p O ₂ > 85 p CO ₂ < 40	1 keine oder geringe Symptome (trockener Reizhusten); geringe radiologische Zeichen (geringe Belastungsdyspnoe) p O ₂ 71-85; p CO ₂ 41-50	2 mäßige symptomatische Lungenfibrose oder Pneumonitis (massiver Husten); geringes Fieber, radiologisch fleckige Veränderungen; (mäßige Belastungsdyspnoe) p O ₂ 61-70, p CO ₂ 51-60	3 ausgeprägte symptomatische Lungenfibrose oder Pneumonitis (massiver Husten); geringes Fieber, radiologisch dichte Veränderungen; (starke Ruhedyspnoe) p O ₂ 51-60, p CO ₂ 61-70	4 Massive respiratorische Insuffizienz; permanente O ₂ Gabe und kontrollierte Beatmung nötig p O ₂ < 50; p CO ₂ > 70 (intensivmedizinische Maßnahmen)
Herz	0 normal	1 keine oder geringe Symptome, EKG-Veränderungen: T-Inversion, ST-Veränderungen, Sinustachykardie > 110	2 mäßige Angina Pectoris bei Belastung, mäßige Perikarditis, normale Herzgröße, ständige EKG-Veränderungen: T-/ST-Veränderungen, niedriges QRS	3 ausgeprägte Angina Pectoris, Perikarderguß, konstriktive Perikarditis, mäßige Herzinsuffizienz, deutliche Herzvergrößerung, pathologische EKG-Veränderungen	4 Perikardtamponade, ausgeprägte Herzinsuffizienz, ausgeprägte konstriktive Perikarditis (Operation oder intensivmedizinische Maßnahmen)
Oberer GI- Trakt	0 normal	1 geringe Anorexie (< 5 % Gewichtsverlust), Übelkeit; (einmal Erbrechen); geringe abdominelle Schmerzen: keine spezifische Therapie	2 mäßige Anorexie (< 15 % Gewichtsverlust), Übelkeit oder Erbrechen (2 bis 5 mal); mäßige Bauchschmerzen:	3 ausgeprägte Anorexie (> 15 % Gewichtsverlust); Übelkeit oder Erbrechen (6 bis 10 mal) NG- / PEG- Sonde oder parenterale	4 Nekrose, Perforation Fistel; komplette Obstruktion (Ileus); GI- Blutung; PEG oder parenterale Ernährung, OP- nötig

			leichte Analgetika nötig	Ernährung nötig, ausgeprägte Bauchschmerzen trotz Medikation; Hämatemesis, Mälena	
Untere GI- Trakt Dün- und Dickdarm	0 normal	1 gering reduzierte Stuhlkonsistenz, geringe Krämpfe; Stuhl < 5 mal/ Tag; geringe Schleim- oder Blutabgang	2 deutlich verminderte Stuhlkonsistenz und Bauchkrämpfe, Stuhl > 5 mal/ Tag; viel Schleim oder zeitweilig Blutabgang	3 massiv vermehrte (wässrige) Stühle, operationsbedürftige Darmobstruktion, (Ileus) oder Blutung	4 Nekrose, Perforation, Fistel; (sonstige lebensbedrohliche Darmkomplikationen)
Leber	0 normal	1 geringe Müdigkeit, Übelkeit, Dyspepsie; geringfügig pathologische Leberfunktionen und Leberenzyme	2 mäßige Symptomatik (Müdigkeit, Übelkeit, Dyspepsie); einige pathologische Leberfunktionen und Leberenzyme	3 ausgeprägte Leberinsuffizienz, ausgeprägt pathologische Leberfunktionen und Leberenzyme, niedriges Albumin; Ödeme oder Aszites	4 Lebernekrose; hepatoogenes Koma oder Enzephalopathie; (parenterale Ernährung, portokavaler Shunt)
Niere	0 normal	1 vorübergehende Albuminurie, keine renale Hypertonie, geringe renale Funktionsstörung Kreatinin 1,5-2 mg %	2 andauernd mäßige Albuminurie (+2), geringe renale Hypertonie, keine renale Anämie, mäßige Funktionsstörung Kreatinin 2,1-4 mg %	3 ausgeprägte Albuminurie (+4), ausgeprägte Hypertonie, Anämie (< 10 %), ausgeprägte Nierenfunktionsstörung; Kreatinin > 4,0 mg %	4 Maligne Hypertonie, urämisches Koma, Nierenversagen oder nephrotisches Syndrom; Dialyse
Hämaturie	0 normal	1 geringe Mikrohämaturie	2 Makrohämaturie ohne Gerinsel	3 Makrohämaturie mit Gerinseln	4 massive Blutung, Transfusion nötig
Harnleiter und Blase	0 normal	1 geringe Schleimhautatrophie; geringe (kleinflächige) Teleangiektasie, (Harndrang gering verstärkt), Mikrohämaturie	2 mäßig verstärkter Harndrang, generalisierte Teleangiektasie; zeitweilig Makrohämaturie	3 massiver Harndrang, (> 1 mal/ h) und Dysurie; ausgeprägte Teleangiektasie (oft mit Petechien) häufig Hämaturie, stark reduzierte Blasenkapazität	4 Nekrose (Perforation, Fistel), schwere Blasenkontraktur: stark reduzierte Blasenkapazität < 100 cm ² , hämorrhagische Zystitis
Knochen	0 normal	1 keine Symptome, keine Wachstumsverzögerung, gering reduzierte Knochendichte	2 mäßige Schmerzen oder Spannungsgefühl, mäßige Wachstumsstörungen; irreguläre Knochensklerosierung	3 ausgeprägte Schmerzen oder Spannungsgefühl, völliger Wachstumsstillstand; dichte Knochensklerosierung	4 Nekrose, Osteoradionekrose, Spontanfraktur
Gelenke	0 normal	1 geringe Gelenksteife, (keine Symptome), geringe Funktionseinbußen	2 mäßige Gelenksteife, zeitweilige oder mäßige Gelenkschmerzen, mäßige Funktionseinbußen	3 ausgeprägte Gelenksteife; ausgeprägte Gelenkschmerzen mit ausgeprägten Funktionseinbußen	4 Nekrose, vollständige Gelenksteife (Ankylose mit Funktionsverlust)
Funktion der bestrahlten Region	0 normal	1 diskrete Funktionseinbuße, normale tägliche Aktivität möglich	2 mäßige Funktionseinbußen mit geringer Beeinträchtigung der täglichen Aktivität	3 ausgeprägte Funktionseinbuße, starke Beeinträchtigung bei täglicher Aktivität	4 Funktionsverlust
Gehirn (ZNS)	0 normal	1 geringe Kopfschmerzen, geringe Lethargie, (geringe neurologische Ausfälle)	2 mäßige Kopfschmerzen, deutliche Lethargie, (Solmnolenz <50 % / Tag); mäßige neurologische Ausfälle)	3 starke Kopfschmerzen und ausgeprägte ZNS-Störungen, z.B. teilweise Kraftverlust oder Dyskenesie, ausgeprägte neurologische Ausfälle	4 Krampfanfälle oder Lähmungen, Bewusstlosigkeit (massive oder lebensbedrohliche neurologische Ausfälle)
Rückenmark (periphere Nerven)	0 normal	1 diskrete L'hermitte-Zeichen, (Parästhesien, reduzierte Reflexe)	2 ausgeprägte L'hermitte- Zeichen, (mit Parästhesien, reduzierte Reflexe)	3 objektive (segmentale) neurologische Ausfälle (mit Parästhesien oder Paresen)	4 Mono-, Para-, Tetraplegie

Augen	0 normal	1 asymptomatische Linsentrübung, geringe Kornea- Ulzeration oder Keratitis	2 symptomatische Linsentrübung, mäßige Korneaulzeration (Keratitis), mäßige Retinopathie oder Glaukom	3 ausgeprägte Keratitis (Ulzeration) ausgeprägte Retinopathie mit Netzhautablösung, ausgeprägtes Glaukom	4 massive ophthalmologische Störung, Panophthalmitis, uni- oder bilateraler Visusverlust
Ohren	0 normal	1 geringe Otitis externa mit Atrophie oder Fibrose; keine Therapie; Audiogramm: Hörverlust < 10 dB	2 mäßige Otitis externa mit Atrophie oder Fibrose; (Tinnitus) lokale Therapie, mäßige Hypakusis (10-15 dB)	3 ausgeprägte Otitis externa et media; (ständiger Tinnitus nicht medikamentös bedingt) starke Hypakusis (> 15-20 dB)	4 schwere Osteochondritis, Ulzeration, Nekrose, vollständige ein- beidseitige Taubheit (> 20 dB)
Längenwachstum	0 normal	1 mäßige Wachstumsverzögerung	2 Wachstumsstillstand		

Konzentrationsstörung: **ja** **nein**

Intelligenzminderung: **ja** **nein**

Psychische Symptome: **ja** **nein**

Abkürzungen:

AML = Akute lymphatische Leukämie

BMI = Body Mass Index

CS = Chronische Spätfolgen

Gy = Gray

KZT = Keimzelltumor

NHL = Non Hodgkin Lymphom

SDS = Standard Deviation Score

ZNS = Zentralnervensystem

9. Dank

Einen besonderen Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Norbert Graf (Direktor der Klinik für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes) für die Überlassung des Dissertationsthemas, für seine Hilfestellung und seine Unterstützung.

Den Schwestern der hämatologischen Ambulanz der Kinderklinik für Ihre Hilfsbereitschaft bei der Bereitstellung der Patientenakten.

Bedanken möchte ich mich ebenfalls bei Herrn Dr. Georg, Mitarbeiter im Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik der Universität des Saarlandes, für die Beratung bei der Datenauswertung und für die Hilfestellung bei der graphischen Darstellung der Ergebnisse.

Ebenso danke ich den Direktoren der beteiligten Kliniken und Instituten, Herrn Prof. Dr. med. C. Rube, Direktor der Abteilung für Strahlentherapie, Herrn Prof. Dr. rer. Nat. U. Feldmann, Direktor des Institutes für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik.

Großen Dank möchte ich meinen Eltern aussprechen, die mir das Studium der Medizin ermöglicht haben und mir immer zur Seite stehen.

10. Lebenslauf

Name: Abdo Dominic

Geburtstag und –ort: 21.06.1978 in Wittlich

Familienstand: ledig

Eltern: Dr. med. Asad Abdo, Kinderarzt
Marianne Abdo-Klein, geb. Klein, Kauffrau

Nationalität: deutsch

Religion: römisch- katholisch

Schulbildung: Besuch der Grundschule St. Matthias in Bitburg
von 8/ 1984 – 7/ 1988

Besuch der Orientierungsstufe St. Matthias
Realschule in Bitburg von 8/ 1988 – 6/ 1990

Besuch des Staatlichen St. Willibrord
Gymnasium Bitburg von 8/ 1990 – 7/ 1992

Besuch des staatlichen Eifel- Gymnasium
Neuerburg von 9/ 1992 – 6/ 1997 mit erreichen
des

Abitur: am 23.06.1997

Zivildienst: vom 07/ 1997 – 8/ 1998 im Rettungsdienst im
Kreisverband Bitburg- Prüm mit Ausbildung zum
Rettungssanitäter

Studium: Studium der Medizin an der medizinischen
Fakultät des Saarlandes von 10/ 1998 –
voraussichtlich 5/ 2005

Ärztliche Vorprüfung 3/ 2001
Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung 4/ 2002
Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung 4/ 2004
Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung 4/ 2005