

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie – Radioonkologie -
der Westfälischen Wilhelms- Universität Münster

Erfassung der Häufigkeit später Nebenwirkungen
von Oberbauchorganen, insbesondere von Leber und Niere,
nach abdominaler Bestrahlung

INAUGURAL- DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms- Universität Münster

vorgelegt von Noske, Friederike Eleonore
aus Berlin
2006

Gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen
Wilhelms- Universität Münster

Dekan: Univ.- Prof. Dr. med. H. Jürgens

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. N. Willich

2. Berichterstatter: Univ.- Prof. Dr. med. R. Lellé

Tag der mündlichen Prüfung: 02.11.2006

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie- Radioonkologie-
- Direktor: Univ. -Prof. Dr. med. N. Willich -
Referent: Univ.- Prof. Dr. med. N. Willich
Koreferent: Univ.- Prof. Dr. med. R. Lellé

Zusammenfassung

Erfassung der Häufigkeit später Nebenwirkungen
von Oberbauchorganen, insbesondere von Leber und Niere,
nach abdomineller Bestrahlung

Noske, Friederike

Die vorliegende Arbeit erfasste in einer retrospektiven Analyse, mit Hilfe eines selbst erstellten Dokumentationsbogens, die Häufigkeit später Nebenwirkungen von Oberbauchorganen, insbesondere von Leber und Niere nach abdomineller Bestrahlung unter Einsatz der heutigen technischen Möglichkeiten von Therapieplanung (Erstellen von Dosis- Volumen- Histogrammen, konformale dreidimensionale Bestrahlungsplanung als Standard) und Therapiedurchführung (Linearbeschleuniger mit hoher Energie und scharfem Randabfall). Als Grenzen für eine irreversible Gewebsschädigung galten die Toleranzdosen für Leber und Niere von 30 Gy bzw. 20 Gy, wobei diese Dosis für 30% des betroffenen Gewebes akzeptiert wurde.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass unter Einhaltung der klinischen Grenze von 20 Gy auf bis zu 30% der Nieren in allen Fällen eingehalten wurde und im gesamten Patientenkollektiv nicht zu einer Veränderung der Nierenfunktion führte. Unter Einhaltung der klinischen Grenze von 30 Gy auf 30% der Leber ergab sich eine Häufigkeit von 0% an Grad III/IV Nebenwirkungen und 23% an Grad II Nebenwirkungen.

Tag der mündlichen Prüfung: 02.11.2006

Inhaltsverzeichnis

I Einleitung

1.1.	Historischer Abriss der Anwendung von Röntgenstrahlen in der Strahlentherapie.....	6
1.2.	Entwicklung des Kenntnisstandes über Nebenwirkungen der Strahlentherapie.....	9
1.3.	Problem der Inzidenz von Nebenwirkungen im Oberbauch nach Strahlentherapie.....	10

II. Theoretischer Hintergrund

1. Strahlenfolgen.....	12	
1.1.	Klinische Einteilung von Strahlenfolgen an Normalgeweben.....	12
1.2.	allg. Pathogenese chronischer bzw. später Strahlenfolgen.....	13
1.2.1.	zelluläre Pathogenese.....	13
1.2.2.	vaskuläre Pathogenese.....	15
1.2.3.	humorale Pathogenese.....	16
1.2.4.	Zusammenfassung.....	17
1.3.	spezielle Pathogenese chronischer bzw. später Strahlenfolgen.....	17
1.3.1.	Leber.....	17
1.3.2.	Niere.....	18
1.3.3.	Magen.....	18
1.3.4.	Darm.....	18
2. Einflussfaktoren.....	19	
2.1.	Einfluss von Chemotherapie in Kombination mit Radiotherapie.....	20
2.1.1.	Zeitschema.....	21
2.1.2.	Kombinationseffekt im Normalgewebe.....	21
3. Klassifikationssysteme.....	23	
3.1.	allg. Hintergrund zur RTOG/EORTC- Klassifikation.....	23
3.2.	allg. Hintergrund zur LENT/SOMA- Klassifikation.....	23

III. Analysen

1. Material und Methoden.....	26
1.1. Erfasstes Patientenkollektiv.....	26
1.2. Erfassung der Patienten mittels Dokumentationsbogens.....	26

IV: Ergebnisse

1. Patientencharakteristika.....	28
2. Ergebnisse der Leber.....	33
2.1. Dosisverteilung der Leber.....	33
2.2. Toxizitätsdaten der Leber.....	35
2.3. Toxizitätsgrade in Abhängigkeit von Einflussfaktoren.....	38
2.3.1. Dosis.....	38
2.3.2. Chemotherapie.....	39
2.3.3. Noxen/ Alter/ Geschlecht.....	40
3. Ergebnisse der Niere.....	42
3.1. Dosisverteilung der Nieren.....	42
3.2. Toxizitätsdaten der Nieren.....	44
3.3. Toxizitätsgrade in Abhängigkeit von Einflussfaktoren.....	45
3.3.1. Chemotherapie.....	45
4. Ergebnisse des Magens.....	46
4.1. Toxizitätsdaten des Magens.....	46
4.2. Toxizitätsgrade in Abhängigkeit von Einflussfaktoren.....	49
4.2.1. Chemotherapie.....	49
4.2.2. Noxen/ Alter/ Geschlecht.....	50
5. Ergebnisse des Darms.....	51
5.1. Toxizitätsdaten des Darms.....	51
5.2. Toxizitätsgrade in Abhängigkeit von Einflussfaktoren.....	53
5.2.1. Chemotherapie.....	53
5.2.2. Noxen/ Alter/ Geschlecht.....	54

V. Diskussion

1. Einleitung.....	56
2. Leber.....	57
3. Niere.....	60
4. Magen und Darm.....	62
5. Zusammenfassung.....	64

<u>VI. Literaturverzeichnis.....</u>	65
---	-----------

<u>VII. Lebenslauf.....</u>	69
------------------------------------	-----------

<u>VIII. Danksagung.....</u>	72
-------------------------------------	-----------

<u>IX. Anhang.....</u>	I-VI
-------------------------------	-------------

I. Einleitung

1.1. Historischer Abriss der Anwendung von Röntgenstrahlen in der Strahlentherapie

1895 entdeckte Wilhelm Conrad Röntgen, Professor an der Universität Würzburg, „eine neue Art von Strahlen“, die von ihm als X-Strahlen bezeichnet wurden. Mit Hilfe dieser neu entdeckten Strahlen fertigte er wenig später die *erste Röntgenaufnahme* an. Sie stellte die Hand seiner Frau dar.

Für diese Entdeckung erhielt Röntgen im Jahre 1901 als erster den *Nobelpreis für Physik*. Am 10. Februar 1923 verstarb er in München.

1903 wurde ein weiterer *Nobelpreis für Physik* Henri Antoine Becquerel, Professor in Paris (1892), zugesprochen. Er entdeckte die Eigenstrahlung von Uranerzen und somit die *erste radioaktive Substanz*. Etwa zur gleichen Zeit fanden die Röntgenstrahlen ihre ersten therapeutischen Anwendungen, u. a. durch E. H. Grubbe (Brustkrebs), E. Voigt (Nasopharynxkarzinom) und L. Freund (Tiefellnävus). Der Ingenieur O. Leppin entdeckte an seiner eigenen Hand die erste sonnenbrandähnliche Hautveränderung, auch Radiodermatitis genannt. Hermann Gocht berichtete über die Schmerzbeseitigung durch Strahlentherapie bei Trigeminalneuralgie und der Russe Sokoloff nutzte sie zur Schmerzbeseitigung bei Gelenkrheumatismus.

Weitere Persönlichkeiten dieser Zeit waren Marie Curie und Pierre Curie, Professoren in Paris (1893). Gemeinsam entdeckten sie die radioaktiven Elemente Polonium und Radium sowie zusammen mit G. C. Schmidt, Professor in Eberswalde, Erlangen, Königsberg und Münster, die Radioaktivität des Thoriums. 1903 erhielten sie gleichzeitig mit Becquerel den *Nobelpreis für Physik*. Marie Curie erhielt für die 1910 gelungene Reindarstellung des Radiums aus Joachimsthaler Pechblende und die Bestimmung der Eigenschaften dieses Elements 1911 zusätzlich den *Nobelpreis für Chemie*.

Um die Jahrhundertwende begründete M. Planck die „Quantentheorie“ und führte somit anstelle der Gleichverteilung der Energie, Energiequanten ein. Dafür erhielt auch er 1918 den *Nobelpreis für Physik*.

Der Wiener Radiologe Guido Holzkecht entwickelte ein Messinstrument zur Bestimmung der verabreichten Strahlendosis, das Chromoradiometer.

Etwa zur gleichen Zeit wurde in Berlin die Deutsche Röntgen-Gesellschaft gegründet und die Schweden Sjögren und Sederholm veröffentlichten die erste umfassende Arbeit zur Entzündungsbestrahlung.

1908 erhielt E. Rutherford für die Erstellung eines Atommodells den *Nobelpreis für Chemie*. Er hatte 1898/99 zwei unterschiedliche Strahlenqualitäten des Urans, nämlich Alpha- und Betastrahlung nachgewiesen und 1903 die Atomzerfallshypothese gemeinsam mit F. Soddy aufgestellt. 1921 erhielt Soddy für die Einführung des Begriffs der *Isotope* den *Nobelpreis für Chemie*. In denselben Jahren wurde die Zeitschrift *Strahlentherapie*, die erste onkologische Zeitschrift der Welt gegründet.

G. Perthes führte die Filterung in die Strahlentherapie ein, während Friedrich Dessauer erste Versuche zur Ganzkörperbestrahlung durchführte. Bei weiteren Experimenten mit Röntgenstrahlen wurden in der Folgezeit wichtige Erkenntnisse über, z. B. den Fokus-Hautabstand als wichtigen Faktor für die gleichmäßige Durchdringung von Röntgenstrahlen durch das Gewebe (Robert Kienböck), das Auftreten von genetischen Schäden nach Bestrahlung (Bardeen) und die Strahlenempfindlichkeit der Zellkerne gegenüber dem Zytoplasma (Oscar und Günther Hertwig) gewonnen.

Die Entwicklungen in der Radiologie und Strahlentherapie schritten rasant weiter. So entdeckte A. H. Compton, Professor in Chicago, 1923 den sogenannten *Compton-Effekt* (Streuabsorption der Röntgenstrahlen) und erhielt dafür 1927 den *Nobelpreis für Physik*. Zudem führte er die *Tracertechnik* (radioaktive Markierung) für biologische Untersuchungsmethoden ein und erhielt dafür den *Nobelpreis für Chemie* 1943.

1925 entwickelte der Physiker Arthur Mutscheller erste Überlegungen zur Festlegung von Dosisgrenzwerten. Auf seinen Vorschlag hin wurde der Begriff der „Toleranzdosis“ eingeführt. In demselben Jahr definierte H. Behnen das „Röntgen“ (R) als Einheit für die Ionendosis, welches 1928 auf dem 2. internationalen Kongress für Radiologie als erste physikalische Größe anerkannt wurde.

Die nun folgenden Jahre wurden durch die Entwicklung technischer Neuheiten bestimmt, so baute R. Wideröe den ersten Hochfrequenz-Linearbeschleuniger, Ernest O. Lawrence das erste Zyklotron und D. W. Kerst das erste Betatron, welches wenige Jahre später durch K. Gund weiterentwickelt wurde und schließlich klinische Anwendung fand.

1930 führte H. Coutard die Fraktionierung in die klinische Strahlentherapie ein. J. Chadwick, Professor in Liverpool, entdeckte 1932 das *Neutron* und erklärte somit die Zusammensetzung des Atomkerns. Er erhielt dafür den *Nobelpreis für Physik* 1935. Den *Nobelpreis für Chemie* dieses Jahres erhielten F. Joliot und I. Joliot Curie für die Entdeckung *künstlicher Radioaktivität* bei der durch Neutronenbestrahlung ausgelösten kernchemischen Reaktion.

Zehn Jahre später erhielt O. Hahn, Direktor des Kaiser-Wilhelm-Instituts für Chemie in Berlin, für die *Kernspaltung des Urans* und des Thoriums den *Nobelpreis für Chemie*.

Weitere zehn Jahre später wurde das „Rad“ (rd) als international verbindliche Einheit auf dem internationalen Radiologenkongress eingeführt. Etwa in demselben Zeitraum wurde durch U. K. Henschke das Nachladeverfahren (Afterloading) für intrakavitäre Brachytherapie entwickelt. 1976 wurden weitere SI-Einheiten, wie Gy (nach L. H. Gray, 1905-1965), Bq (nach H. A. Becquerel, 1852-1908) und Ci (Curie), eingeführt.

Anfang der 90iger Jahre wurden viele Fachgesellschaften, wie z. B. die Schweizer Gesellschaft für Radiologie und Nuklearmedizin (SGRNM), die Deutsche Röntgengesellschaft, die Österreichische Gesellschaft für Radioonkologie, sowie die Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (1995) gegründet. 1994/95 wurde der Facharzt für Strahlentherapie in Deutschland zugelassen, wie auch später in Österreich.

Anhand dieses historischen Abrisses lässt sich erkennen, welchen rasanten Fortschritt es seit den Anfängen in der Radiologie und in der Strahlentherapie-Radioonkologie gegeben hat bzw. geben wird.

1.2. Entwicklung des Kenntnisstandes über Nebenwirkungen der Strahlentherapie

Die Strahlentherapie bzw. Radioonkologie hat auf dem technischen Gebiet in den gut 100 Jahren seit ihrer Entdeckung eine rasante Entwicklung durchgemacht. Waren Röntgen-Tiefentherapie-Geräte noch vor einigen Jahrzehnten dominierend, so spielen heute sowohl computergestützte Techniken der Bestrahlungsplanung mit ständig neu entwickelten Möglichkeiten als auch neue Geräte wie z.B. Linearbeschleuniger, mit deren Hilfe hochenergetische Röntgen-Strahlung erzeugt werden kann und nahezu jegliche Strahlendosisverteilung auch in tieferen Schichten des menschlichen Körpers erreicht werden kann, eine wesentliche Rolle.

Mit diesen technischen Neuerungen ergibt sich nun ein grundlegend anderes Nebenwirkungsspektrum. In der Vergangenheit zeigten sich vor allem Strahlenreaktionen der Haut, die dosislimitierend waren und zur Effektivitätskontrolle dienten. In den letzten Jahrzehnten hingegen stehen eher Strahlenfolgen an den in der Tiefe liegenden Organen im Vordergrund. Die gleichzeitige Gabe von Zytostatika in multimodalen Therapiekonzepten ermöglicht zwar eine vermehrte Tumorheilung und somit eine längere Überlebenszeit der Patienten, erhöht jedoch das Risiko für Spätfolgen.

Das gesteigerte Bewusstsein für Lebensqualität und das kritische Hinterfragen der Patienten zur Therapie und deren Nutzen, Wirkungen und Nebenwirkungen, führt in der Strahlentherapie und Radioonkologie zu vermehrter Auseinandersetzung und Forschung auf diesem Gebiet.

So erweiterte sich in den letzten Jahren der Kenntnisstand über Nebenwirkungen der Strahlentherapie, sowohl in ihrem zeitlichen Auftreten, als auch die damit verbundenen grundsätzlich verschiedenen biologischen Grundzusammenhänge, den Einflussfaktoren und der Inzidenz.

Die therapeutische Breite der Strahlentherapie ist oft gering. Ziel ist, die höchstmögliche Dosis zur Tumorvernichtung zu verabreichen und dabei ein Minimum an Nebenwirkungen zu erzeugen. Dies ist äußerst schwierig und bedarf umfassender Kenntnisse über Normalgewebsreaktionen bezüglich ihrer Erkennung, Quantifizierung, Behandlung und Vermeidung.

1.3. Problem der Inzidenz von Nebenwirkungen im Oberbauch nach Strahlentherapie

In der klinischen Strahlentherapie spielt der Begriff der Toleranzdosis verschiedener Organe eine wesentliche Rolle. Um eine Vereinheitlichung dieses Begriffs zu erreichen, schlugen 1972 Rubin und Cassarett die TD 5/5 vor als diejenige Dosis, bei der ein spezifischer Schaden nach einem typischen Behandlungsschema innerhalb von 5 Jahren bei 5% aller Patienten auftritt, was einer Inzidenzangabe entspricht.

Emami et al. verfassten 1991 eine Übersicht (1) über Toleranzdosen in verschiedenen Geweben, deren Grundlagen meist auf einer Kombination aus vollständigen und unvollständigen Literaturangaben, einzelner experimenteller Daten sowie Schätzungen erfahrener Strahlentherapeuten beruhen. Diese bis heute noch viel aufgeführten Zahlenwerte (TD5/5) werden aufgrund fehlender statistisch gesicherten Daten und des damaligen technischen Standes in der Strahlentherapie, eher im Sinne einer „allgemein akzeptierten Konvention für Toleranzdosis“ als einer echten Inzidenz benutzt.

Übersicht 1: geschätzte Toleranzdosen(TD5/5) für Bestrahlung (vereinfacht nach Emami et al.1991)

Organe	Toleranzdosis	
	Gesamtes Organ	1/3 des Organs
Nieren	23 Gy	50 Gy
Leber	30 Gy	50 Gy
Magen	50 Gy	60 Gy
Dünndarm	40 Gy	50 Gy
Dickdarm	45 Gy	50 Gy

Inzidenzanalysen am Beispiel des Rückenmarks zeigten, dass die heute verwendete Toleranzdosis von 45Gy am Rückenmark bei 2Gy pro Fraktion der Inzidenz von TD 0,5/5 für die Strahlenmyelopathie entspricht. Die Inzidenz von 5% innerhalb von 5 Jahren (Emami et al.) ist klinisch nicht akzeptabel und konnte, wie das Beispiel zeigt, durch Dosisanpassung deutlich gesenkt werden.

Ziel dieser Arbeit ist es, die tatsächliche Dosisbelastung der Organe (Leber/ Nieren) anhand von Dosisvolumenhistogrammen auszuwerten und die Inzidenz von Nebenwirkungen in dieser Konstellation zu beschreiben. Dabei wurde im Rahmen der Bestrahlungsplanung eine Toleranzdosis von 20 Gy für die Nieren und 30 Gy für die Leber zugrundegelegt.

Zur Optimierung der Tumorkontrolle/-behandlung durch Strahlentherapie ist eine Dosiserhöhung wünschenswert. Diese berücksichtigt die Informationen moderner Planung und bezieht die Inzidenz von Nebenwirkungen an verschiedenen Organen abhängig von ihrer Relevanz für das Leben und die Therapierbarkeit mit ein. Die Ergebnisse der Arbeit können dazu beitragen, langfristig die bei bestimmten Tumoren wünschenswerte Dosiserhöhung im Oberbauch zu ermöglichen.

II. Theoretischer Hintergrund

1. Strahlenfolgen

1.1. Klinische Einteilung von Strahlenfolgen an Normalgeweben

Nach ihrem zeitlichen Verlauf werden frühe bzw. akute Strahlenfolgen von späten bzw. chronischen Strahlenfolgen in der Strahlentherapie unterschieden.

Strahlenfolgen, die bereits während oder in den ersten Wochen nach Abschluss der Bestrahlung auftreten, werden als akute oder frühe Strahlenfolgen bezeichnet. Solche Strahlenfolgen, die später, d. h. Monate oder Jahre nach der Bestrahlung auftreten, werden als chronische oder späte Strahlenfolgen bezeichnet. Definitionsgemäß spricht man von frühen bzw. akuten Strahlenfolgen bis zu Tag 90 nach Bestrahlungsbeginn. Alle weiteren Strahlenfolgen, die nach dem 90igsten Tag vorliegen, definiert man daraufhin als späte bzw. chronische Strahlenfolgen.

Frühreaktionen und Frühschäden der Strahlentherapie heilen in der Regel nach Beendigung der Bestrahlung schnell und folgenlos aus. Demgegenüber sind späte Strahlenfolgen nicht reversibel und oft progredient. Für manche Gewebe wurde allerdings ein Zusammenhang zwischen Frühreaktionen und Auftreten später Strahlenreaktionen gezeigt.

Ein wichtiger Aspekt für das zeitliche Auftreten von Strahlenfolgen ist der proliferative Aufbau der Gewebe.

1.2. allg. Pathogenese chronischer bzw. später Strahlenfolgen

1.2.1. zelluläre Pathogenese

Der zellkinetische Aspekt und die proliferative Organisation von Geweben sind für akute bzw. chronische Strahlenfolgen unterschiedlich zu betrachten.

Ein Modell, welches auf der proliferativen Organisation von Geweben beruht, wurde 1984 von Michalowski entwickelt. In diesem Modell werden die Gewebe in zwei proliferative Organisationsstrukturen eingeteilt, einerseits Gewebe mit hierarchischer Struktur, wie z.B. Haut, Knochenmark, etc. , welche als H-type Tissue bezeichnet werden und andererseits Gewebe mit flexibler Struktur, wie z. B. Leber, Nieren, etc., welche als F-type Tissue bezeichnet werden.

Gewebe mit hierarchischer Struktur, H-type Tissue

Die strenge Ordnung von einer Stammzelle über sich vermehrende Zellen, auch als Transitzellen bezeichnet, bis zur reifen Zelle, ist kennzeichnend für diese Art aufgebauter Gewebe.

Die Stammzellen, welche die Fähigkeit besitzen sich selbst erneuern zu können, teilen sich in eine Tochterstammzelle und in eine in den Reifungszyklus abwandernde Tochterzelle. Diese ist in der Lage noch mehrere Vermehrungsteilungen durchzuführen (Amplifikation), ehe sie ausreift, ihre spezifischen Aufgaben im Gewebe verrichtet und nach ihrer durchschnittlichen Lebensdauer abstirbt. Dieser sich daraus ergebene Zellverlust, wird unter normalen Bedingungen durch den Zellnachschub aus dem Stammzellkompartiment ersetzt, wodurch ein Gleichgewichtszustand (steady- state) erreicht wird. Somit ergibt sich ein ständiger Zellumsatz in den Kompartimenten.

Werden diese Gewebe einer Bestrahlung unterzogen, werden überwiegend die Stammzellen geschädigt, die reifen Zellen bleiben intakt. Erst wenn die vorhandenen reifen Zellen verloren gegangen sind und durch fehlendes Nachwachsen reifer Zellen die Gewebefunktion nicht mehr gewährleistet ist, sind gewebliche Folgen nach der Bestrahlung nachweisbar. Dies bedeutet, dass die zwischen Bestrahlung und klinischen Symptomen verstreichende Zeit (Latenzzeit) nicht dosis- sondern gewebesabhängig ist.

Jedoch wurde ein Mechanismus erkannt, indem der Mangel an reifen Zellen durch beschleunigte Stammzellteilung (akzelerierte Repopulierung) in gewissem Maße ausgeglichen werden kann, was nachweislich zu einer erhöhten Strahlentoleranz des Gewebes führen kann.

Gewebe mit flexibler Struktur, F-type Tissue

Im Gegensatz zu den Geweben mit hierarchischer Struktur, findet man bei den Geweben mit flexibler Struktur keine eindeutige Trennung zwischen Stamm- und Funktionszellen. Vielmehr finden sich, vor allem in komplex aufgebauten Organen (Leber, Nieren, Lungen) Zellen, die beide Aufgaben erfüllen können. Kennzeichnend für diese Gewebe sind vor allem Zellsysteme, die langsame Zellteilungsvorgänge aufweisen.

Nach Bestrahlung sind in diesen Geweben sowohl vaskuläre als auch parenchymale Komponenten für Folgeschäden verantwortlich. Ein gewebsspezifischer Zusammenhang kann dabei, im Gegensatz zu den Geweben mit hierarchischer Struktur, nicht beobachtet werden. Demzufolge variiert die Latenzzeit dosisabhängig. Auch Repopulierungsmechanismen sind gering oder gar nicht in diesen Geweben vorhanden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass frühe Strahlenfolgen eher in H- type Geweben ausgelöst werden und als Folge der Stammzellschädigung eine Hypoplasie aufweisen; späte Strahlenfolgen hingegen häufiger in F- type Geweben beobachtet werden, welche dabei eher eine vaskuläre Schädigung aufweisen, wobei Ausnahmen und Überschneidungen möglich sind.

Ein anderes zelluläres Konzept, welches vor allem durch Thames und Hendry (1987) vertreten wird, bezieht sich in der Erklärung auftretender chronischer Strahlenfolgen, auf einen relativ unabhängige Organ-Untereinheit, die sogenannten „ kritischen Untereinheiten“, auch Tissue Rescuing Units genannt, eines Gewebes, wie z. B. ein Nephron oder Bronchiolus. Darin stellen sie fest, dass einzelne überlebende Tissue Rescuing Units nach einer Bestrahlung unabhängig von Nachbareinheiten funktionieren und so möglicherweise die Organfunktion noch aufrecht erhalten können. Das Interessante an diesem Konzept ist somit, dass es eine Erklärung für die unterschiedlichen Ausprägungen des Volumeneffekts bietet. Je größer der bestrahlte Anteil eines Organs ist, desto größer ist bei gleicher Strahlendosis die Wahrscheinlichkeit für die Entstehung schwerer klinischer Symptome.

1.2.2. vaskuläre Pathogenese

Die spezifische Strahlenschädigung der Kapillarendothelzellen, die eine Störung der Endothelfunktion und in Folge dessen den Untergang ganzer Kapillaren bewirkt, wird als Ursache der Abnahme der Kapillardichte angenommen. Schultz- Hector (1992) beobachtete, dass auch wenn alle Endothelzellen eines Organs oder eines Organteilvolumens homogen und unabhängig von einer Strahlung getroffen werden, die funktionellen Endothelschäden und die davon abhängigen Parenchymdefekte eine diskrete, herdförmige Verteilung zeigten.

Teleangiiektasien sind massiv erweiterte Kapillaren und treten in allen Organen, die mit hohen Dosen bestrahlt wurden, nach längerer Latenzzeit auf, was besonders gut in der Dermis zu beobachten ist. Die genaue Pathogenese der Teleangiiektasien ist noch weitgehend ungeklärt, angenommen wird allerdings eine Schädigung der Kapillarendothelzellen. Symptome der Gefäßveränderungen können sich in Verhärtungen, Vernarbungen, Atrophien und Teleangiiektasien äußern. Sie stellen einen guten Indikator chronischer Strahlenfolgen der Haut dar, sind aber bis auf kosmetische Probleme klinisch nur selten relevant. Trotzdem eignen sie sich als quantifizierbares Maß für die Darstellung der Dosisabhängigkeit und des Fraktionierungseffekts. Jedoch können kapilläre Blutungen aus Teleangiiektasien in verschiedenen Organen, wie z. B. der Darmschleimhaut, der Harnblase oder im Gehirn, zu beträchtlicher Morbidität führen.

1.2.3. humorale Pathogenese

Die Fibrose, welche ein wichtiges Kardinalsymptom chronischer Strahlenfolgen darstellt, kann nach Strahlentherapie sowohl als reparative als auch als primäre, produktive Fibrose in verschiedenen Organen auftreten.

Eine große Rolle bei der Entstehung der Fibrose nach Strahlentherapie spielen die Fibroblasten. Ein Mediator der Strahlenreaktion, der besonders intensiv untersucht wurde, ist das Zytokin TGF- β (Transforming Growth Factor). Die erhöhte Expression dieses Zytokins lässt sich bereits wenige Tage nach der Bestrahlung (Rubin, Johnston, Williams et al. 1995) und nach genügend hoher Strahlendosis sogar über sehr lange Zeit in verschiedenen Zellen bestrahlter Gewebe nachweisen (Langenberg; Hauer- Jensen, Sung 1994). Auch in anderen experimentellen Studien, konnte die enge kausale Beziehung zwischen strahleninduzierter TGF- β Expression und Fibrose bewiesen werden (Franko; Sharplin; Ward et al. 1995). Diese Studien beziehen sich hauptsächlich auf Strahlenreaktionen im Lungengewebe und sind somit nicht direkt übertragbar auf andere Gewebe.

1.2.4. Zusammenfassung

Grundsätzlich und zusammenfassend kann angemerkt werden, dass bei allen akuten wie auch chronischen Strahleneffekten neben Zellabtötung und Störungen der Zellproliferation auch Veränderungen der Zellfunktion eine Rolle spielen. Wenn aber unterschiedliche zelluläre Mechanismen für die unterschiedlichen Strahlenreaktionen verantwortlich sind, ist auch anzunehmen, dass sich die Strahlenempfindlichkeit eines Tumors und diejenige der Normalgewebe mit ihren verschiedenen Reaktionen nicht gleichsinnig verhalten und vielleicht auch in unterschiedlicher Weise durch gezielte Eingriffe in die jeweiligen Mechanismen moduliert werden können.

1.3. spez. Pathogenese chronischer bzw. später Strahlenfolgen

1.3.1. Leber

Die Ausbildung von Strahlenreaktionen hängt bei der Leber stark von dem bestrahlten Organvolumen und der verabreichten Dosis ab. Die Toleranzdosis der ganzen Leber wird mit 30 Gy, bei 1/3 des Organvolumens 50 Gy angenommen.

Akute Strahlenfolgen zeigen sich 2-6 Wochen nach Bestrahlungsende in einer Strahlenhepatitis, Aszites, Stauungsleber und massiver Erhöhung der alkalischen Phosphatase. Chronische bzw. späte Strahlenfolgen hingegen erscheinen in der Regel symptomlos. In der Computertomographie lässt sich in diesen Fällen eine Veränderung des Leberparenchyms nachweisen, die histopathologisch einer periportalen Fibrose entspricht.

Die Bewertung der Strahlenfolgen der Leber konzentrieren sich auf die Klassifikationssysteme LENT/SOMA und RTOG.

1.3.2. Niere

Die Nieren sind sehr strahlenempfindliche Organe. Sie weisen einen speziellen Organaufbau auf, der aus unterschiedlichen Einheiten besteht. Dadurch lässt sich bei Nierenschäden infolge der Bestrahlung eine Beteiligung des Gefäßsystems in den Glomeruli aufgrund fibrinoide Ablagerungen und eine endotheliale Proliferation mit Verlegung des Gefäßlumens nachweisen (Stewart et al.1991).

Klinisch äußert sich das Bild einer Strahlennephritis. Diese kann 6-12 Monate oder mit einer Latenz von einigen Jahren nach Beendigung der Bestrahlung auftreten, mit charakteristischem Trias von Hypertonus, Proteinurie und Anämie. Die Toleranzdosis bei Einbeziehung des gesamten Organs wird bei konventioneller Bestrahlung bei 20 Gy angenommen. Allerdings müssen nephrotoxische Chemotherapeutika besonders berücksichtigt werden. Auch die Bewertung der Strahlenfolgen der Nieren erfolgt nach den schon genannten Klassifikationssystemen.

1.3.3. Magen

Es gibt nur wenige histopathologische Untersuchungen des Magens bei chronischen Strahlenfolgen. In der Regel findet sich eine atrophische Mukosa mit entzündlichen Reaktionen, Oedeme in der Submukosa sowie eine Fibrose in der Muskularis, die als Folgezustand persistierender Schleimhautveränderungen und progredienter Störung der Mikrozirkulation zu werten ist. Als Toleranzdosis des Magens wird 50 Gy angenommen.

1.3.4. Darm

Chronische Strahlenfolgen im Darm sind in erster Linie sekundäre Folge der gestörten Mikrozirkulation, vor allem in der Submukosa. Dies führt zu Schleimhautatrophie mit fibrotischen Veränderungen und Defektheilungen. Klinisch äußern sich die chronischen Strahlenfolgen im Dünndarm nicht selten in einem Wiedereintreten von Durchfall, wohin gegen im Dickdarm Blähungen und lokaler Schmerz im Vordergrund stehen. Die Toleranzdosis des Darms wird bei 40-45 Gy angenommen.

2. Einflussfaktoren

- **Dosis pro Fraktion:** Zellen in unterschiedlichen Geweben haben eine unterschiedlich ausgeprägte Kapazität sich bei einer Fraktionierung, d. h. Aufteilung einer Dosis in zwei oder mehrere Einzeldosen, vom subletalen Strahlenschaden zu erholen. So besitzen Zellen in spät reagierenden Geweben eine sehr hohe Kapazität zur Erholung von einem subletalen Strahlenschaden durch gute Reparaturmechanismen. Der Einfluss der Dosis pro Fraktion ist somit sehr hoch. Im Gegensatz dazu besitzen Zellen in früh reagierenden Geweben eine geringe Kapazität zur Erholung von subletalen Strahlenschäden. Somit spielt die Dosis pro Fraktion keine bzw. eine geringe Rolle.
- **Zeitintervall zwischen den Fraktionen:** Ausreichende Zeitintervalle müssen eingehalten werden, um eine Erholung der subletalen Strahlenschädigungen zu ermöglichen. Nach heutigem Kenntnisstand wird ein allgemeiner Richtwert von mindestens 6 Stunden, für eine fast kompletten Erholung festgehalten.
- **Gesamtbehandlungszeit:** Die Verlängerung der Gesamtbehandlungszeiten, kann nur von früh reagierenden Geweben (H-type Tissue) durch die Möglichkeit der Repopulierung genutzt werden. Dies führt in diesen Geweben zu einer Reduktion von Frühnebenwirkungen. Die Spätnebenwirkungen können durch diese Maßnahmen nicht beeinflusst werden, da in diesen Geweben (F-type Tissue) keine Repopulierung stattfindet.

- **Volumen:** Aus klinischen Beobachtungen ist bekannt, dass die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Nebenwirkungen mit zunehmendem Bestrahlungsvolumen zunimmt. Die Ausprägungen bzw. die Auswirkungen dieses entstandenen Schadens können jedoch in den verschiedenen strukturierten Organen unterschiedlich ausfallen.

So zeigt sich, dass in seriell-strukturierten Organen (z. B. Rückenmark) der Schaden einer Untereinheit zum Gesamtfunktionsverlust dieses Organs führt, hingegen in parallel strukturierten Organen (z. B. Lunge) der Schaden in einzelnen Abschnitten des Organs durch unbestrahlte Anteile kompensiert werden kann.

- **Wiederbehandlung:** Zur Zeit liegen relativ wenig Informationen über den Einfluss der Wiederbestrahlung eines schon bestrahlten Gewebes und das Auftreten von Nebenwirkungen vor.

So zeigten sich bei der Wiederbestrahlung von Haut und Schleimhaut keine vermehrten frühen Nebenwirkungen, bei späten Nebenwirkungen hingegen liegen keine klaren Ergebnisse vor. Das Knochenmark zeigte eine geringe Wiederbestrahlungstoleranz, die Lunge hingegen zeigte für Pneumonitis eine ausgeprägte Langzeiterholung, genau wie das Rückenmark.

2.1. Einfluss von Chemotherapie in Kombination mit Radiotherapie

2.1.1. Zeitschema

Betrachtet man das zeitliche Zusammenspiel von Strahlentherapie und Chemotherapie, so lässt sich zwischen einer simultanen und einer sequentiellen Kombinationsbehandlung unterscheiden. Dabei findet man, bezogen auf den Wirkort, an dem die Radiotherapie und Chemotherapie agieren, entweder eine Idiotoxie oder eine Heterotoxie.

Idiotoxie : Die Strahlentherapie und die zytostatischen Substanzen der Chemotherapie wirken im selben Zielvolumen, das entweder den Primärtumor alleine oder auch den Primärtumor zusammen mit den regionalen Lymphknoten umfasst. Ziel dieser Anwendung beider Modalitäten ist es, die Zellabtötung unter der Behandlung zu erhöhen.

Heterotoxie: Die Kombination von Radiotherapie und Chemotherapie wird hierbei in unterschiedlichen Zielvolumina wirksam. Die Radiotherapie sorgt für die Abtötung von Tumorzellen im Primärtumor und dem regionalen Lymphabflußgebiet, wohin gegen die unterschiedlich verwendeten Zytostatika, die in Distanz lokalisierten Metastasen, vernichten sollen.

- Bei der simultanen Behandlung steht im allgemeinen das Prinzip der Idiotoxie im Vordergrund. Dabei wird die Chemotherapie über einen Teil oder die gesamte Zeit der Strahlentherapie appliziert. Von zusätzlicher Bedeutung in manchen simultanen Konzepten, ist der Effekt der Chemotherapie, Mikrometastasen außerhalb des strahlentherapeutischen Zielvolumens zu vernichten.

- Bei der sequentiellen Behandlung steht das Prinzip der Heterotopie im Vordergrund. Zeitlich betrachtet kann dabei die Chemotherapie der Strahlentherapie folgen oder aber auch voraus gehen. Ziel der vorgeschalteten Chemotherapie ist es, eine Abnahme der Zellzahl und somit eine Verkleinerung eines soliden, lokal umschriebenen Tumors zu erreichen. Nachgeschaltete Chemotherapien verfolgen das Ziel, Mikrometastasen eines Tumors zu vernichten

2.1.2. Kombinationseffekt im Normalgewebe

Die Verstärkung strahlenbedingter Veränderungen durch zytostatische Substanzen im Tumor und im Normalgewebe, ist ein wesentlicher Aspekt, der bei der Kombinationsbehandlung betrachtet werden sollte.

Folgende Gewebe zeigen vermehrt häufiges und/oder starkes Auftreten von Nebenwirkungen durch Kombinationstherapie: Knochenmark, Haut, Schleimhäute (insbesondere des oberen Verdauungstraktes, der Speiseröhre, des Darms, der Atemwege, der Harnblase), Lunge, Herz, Nieren, Ovarien, Hoden, endokrin aktive Organe sowie ZNS und Rückenmark (Fu, 1995).

Dabei sind die Substanzen unterschiedlich wirksam. Vincristin, Vinblastin und Cyclophosphamid zeigen eher selten eine Verstärkung des Strahleneffekts und nur wenige Substanzen (wie Actinomycin und Adriamycin) führen in allen Normalgeweben zu einem überadditiven Effekt (Phillips, 1992).

Diese experimentellen Daten geben wertvolle Hinweise, die im Hinblick auf eine Minimierung von Komplikationen in einer Kombinationstherapie berücksichtigt werden sollten.

3. Klassifikationssysteme

3.1. Allgemeiner Hintergrund zur RTOG/EORTC Klassifikation

Quantitative Daten über die Toleranz der verschiedenen Organe und Gewebe sind lückenhaft. Die in den Lehrbüchern aufgeführten Zahlenwerte (z.B. die ED5/5-Werte) beruhen meist auf der Übersicht von Emami et al aus 1991.

Diese wiederum beruhen auf einer Kombination aus Einzelfällen, vollständigen und unvollständigen, experimentellen Daten sowie der Schätzung erfahrener Strahlentherapeuten. Voraussetzung für die quantitative Untersuchung ist ein organspezifisches Bewertungssystem der akuten und vor allem der chronischen Strahlenfolgen. Bei der Anwendung dieser Skalen sind jedoch z.T. beträchtliche, subjektive Unterschiede unvermeidbar.

Ältere Bewertungssysteme, z.B. die von der Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) und der European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) vorgeschlagenen Kriterien, waren meist Abwandlungen von für die Chemotherapie entwickelten akuten Toxizitätskriterien mit einer 5-Punkteskala: 0= keine Nebenwirkung, 1= leichte, 2= mäßige, 3= schwere, 4= lebensbedrohliche Nebenwirkung. Nahezu alle bis heute publizierten Daten aus Strahlentherapie-Studien benutzen diese Systeme der Quantifizierung der Therapienebenwirkungen.

3.2. Allgemeiner Hintergrund zur LENT-SOMA Klassifikation

1995 hat eine gemeinsam von der amerikanischen und der europäischen Strahlentherapiegesellschaft (RTOG/EORTC) eingesetzte Kommission auf der Basis dieser älteren Scoring-Systeme und das von Dische entwickelte Dictionary of Radiation Morbidity (1989) erstmalig ein umfassendes Bewertungssystem LENT-SOMA vorgeschlagen.

Die Akronyme LENT-SOMA haben hierbei folgende Bedeutung:

- **LENT**= Late Effects of Normal Tissues
- **SOMA**= Subjective, Objective, Management and Analytic Categories

Analog zu anderen Klassifikationen verwendet auch der LENT-SOMA Score 4 abgestufte Schweregrade: „ Grad 1“ bis „ Grad 4“. Die Grade „0“ und „5“ werden nicht extra aufgeführt und kennzeichnen „keine“ bzw. „ letale Spätfolgen“ oder ein „vollständiges Organversagen“ bzw. einen „Organverlust“. Anstelle der in der EORTC-/RTOG- Klassifikation geläufigen englischen Begriffe für Grad 1 „mild“, Grad 2 „moderate“, Grad 3 „severe“ und Grad 4 „life threatening“ wurden wesentlich genauere und organspezifische Modifikatoren eingeführt.

Außerdem wurden insgesamt 4 verschiedene Kategorien bei der Beurteilung berücksichtigt, die sog. SOMA- Kategorien (Pavy et al. 1995; Rubin et al. 1995).

- **Subjectiv(S)**: Beschreibung von speziellen Symptomen durch subjektive Angaben des Patienten, z. B. hinsichtlich der Intensität und Frequenz von Nebenwirkungen
- **Objectiv(O)**: Beschreibung von objektiven Befunden nach körperlicher Untersuchung durch den Arzt, nach Durchführung und Beurteilung von bildgebenden Verfahren oder nach Bestimmung und Bewertung von relevanten Laborwerten, so z.b. hinsichtlich der Ausprägung der Entwicklung von Oedemen, von Gewichtsverlust, von speziellen Organschäden und anderen morphologisch fassbaren Organveränderungen (z.b. durch Biopsie).

- **Management(M):** Beschreibung der Reversibilität und Therapierbarkeit von eingetretenen Nebenwirkungen durch spezifische therapeutische Maßnahmen, z.B. in bezug auf den Einsatz von Schmerzmitteln(peripher wirksame Nicht-Opioide vs. zentral wirksame Opioide). Auch ist, wenn nur medikamentöse Maßnahmen zur Abwendung und Behandlung von Spätfolgen ergriffen werden, ist ein geringer Grad an Nebenwirkungen anzunehmen als wenn eine chirurgische Intervention erfolgt.
- **Analytic(A):** Beschreibung von Analyseverfahren zur Quantifizierung und Validierung einmal eingetretener Spätfolgen. Die damit erhobenen objektiven Befunde können vom subjektiven oder objektiven Schweregrad der SOM-Kategorie abweichen. Geeignete Analyseverfahren zur Quantifizierung von Spätfolgen müssen z. T. noch etabliert und validiert werden.

Die LENT-SOMA Klassifikation ist somit die erste Systematik, die prinzipiell alle durch onkologische Therapiemaßnahmen ausgelösten Spätfolgen berücksichtigen kann, sowohl von chirurgischen Verfahren, von chemo- oder radiotherapeutischen Maßnahmen allein verursachte, als auch von kombinierten Therapiekonzepten induzierte.

Unter Berücksichtigung der beschriebenen Unsicherheiten der Klassifikationssysteme, wurde bei dieser Arbeit ein modifiziertes Klassifikationssystem angewandt (siehe Anhang ??).

III. Analysen

1. Material und Methoden

1.1. Erfasstes Patientenkollektiv

In einem Zeitraum von 1999 bis 2004 wurden in der Abteilung Strahlentherapie- Radioonkologie- der Universitätsklinik Münster 180 Patienten / - innen mit den Diagnosen Non- Hodgkin- Lymphom, M. Hodgkin, Weichteilsarkome, Nierenzell- Tu., Pankreas- Tu und GIT- Lymphomen bestrahlt. 110 dieser Patienten/- innen wurden dabei im Bereich des Oberbauchs bestrahlt, und wurden somit für eine evt. Aufnahme in der retrospektiven Datenanalyse erfasst. Voraussetzung zur Aufnahme in die retrospektive Analyse zur Erfassung der Häufigkeit von Nebenwirkungen nach Strahlentherapie im Oberbauch, bildet im wesentlichen die Erfüllung der Einschluss- und das Fehlen von Ausschlusskriterien. Diese sollen hier zusammenfassend genannt werden.

Einschlusskriterien:

- **Patienten/- innen mit mindestens einer Nachsorgeuntersuchung**
- **Nachsorgeuntersuchung >90 Tagen nach Abschluss der Strahlentherapie**

Ausschlusskriterien:

- **Patienten/- innen ohne Nachsorgeuntersuchung**
- **Letzte Nachsorgeuntersuchung <90 Tagen nach Abschluss der Strahlentherapie**
- **Verstorben <90 Tagen nach Abschluss der Strahlentherapie**

Unter Berücksichtigung dieser Kriterien, ergab sich ein letztendliches Patientenkollektiv von insgesamt 63 Patienten/- innen. Die 47 Patienten/- innen, die ausgeschlossen wurden, waren frühzeitig verstorben oder wiesen eine Nachsorgeuntersuchung vor dem 90. Tag nach Strahlentherapie auf.

1.2. Erfassung der Patienten/- innen mittels Dokumentationsbogens

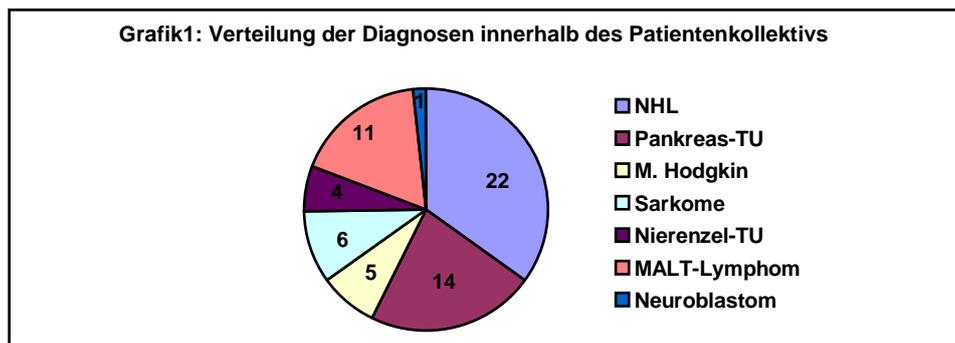
Mit Hilfe eines Dokumentationsbogens (siehe Anhang 1) wurden die Daten der aufgenommenen Patienten/- innen erfasst. Im folgenden sollen diese Daten hier kurz erläutert werden:

- **Stammdaten:** Name, Vorname, Geb. Datum, Geschlecht, Größe, Gewicht, Noxen (Alkohol, Nikotin), Vorerkrankungen an Leber, Nieren und Pankreas, sowie Datum der letzten Nachsorgeuntersuchung
- **Tumoranamnese:** Diagnose, Lokalisation, Staging, Stadium, Grading, Op-Art, Op- Datum, Histologie
- **Bestrahlungsdokumentation:** Konzept (palliativ, prim. kurativ), Datum (Anfang und Ende der Bestrahlung), Bestrahlungsdosis (Gesamt/Einzeldosis), Dosisvolumenhistogramm (Leber und Nieren)
- **Chemotherapie:** zeitliche Anwendung (simultan, sequentiell), verwendete Substanzen, Auftreten von Nebenwirkungen
- **Toxizitätsdaten:** Bewertung von Nebenwirkungen mit Hilfe des modifizierten LENT-SOMA und RTOG/EORTC Scores

IV. Ergebnisse

1. Patientencharakteristika

Von den insgesamt 63 erfassten Patienten/- innen waren 32 (50,8%) männlich und 31 (49,2%) weiblich. Zum Zeitpunkt der Auswertung waren die Patienten/- innen zwischen 3 Jahren und 78 Jahren alt. Das durchschnittliche Alter betrug 51,2 Jahre, wobei die Patientinnen 51,2 Jahre und die Patienten 51,3 Jahre alt waren. Zudem verteilten sich die Patienten/- innen in der Diagnosestellung wie folgt:



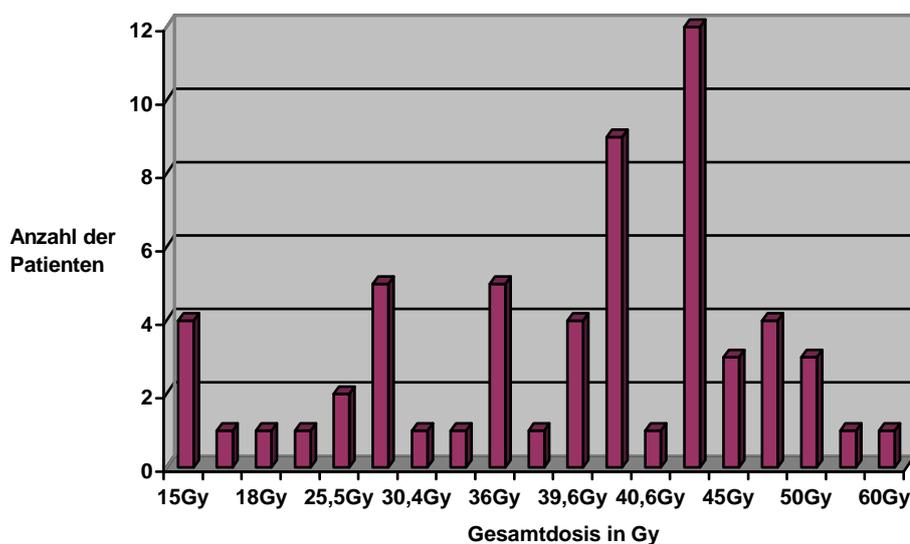
- 22 Patienten/- innen wiesen die Diagnose eines Non- Hodgkin-Lymphoms auf, 9 davon im Stadium I, 10 im Stadium II, 2 im Stadium III und 1 Patient im Stadium IV
- 5 Patienten/- innen wiesen die Diagnose eines Morbus Hodgkin auf, 1 Patient davon im Stadium II, 3 im Stadium III und 1 Patient im Stadium IV.
- 6 Patienten/- innen wiesen die Diagnose eines Weichteilsarkoms auf, 3 davon im Stadium II, 2 im Stadium III und 1 Patient im Stadium IV.

- 4 Patienten/- innen wiesen die Diagnose eines Nierenzell-Tumors auf, 2 davon im Stadium II und 2 im Stadium III.
- 14 Patienten/- innen wiesen die Diagnose eines Pankreas-Tumors auf, 6 davon im Stadium II, 6 im Stadium III und 2 im Stadium IV.
- 11 Patienten/- innen wiesen die Diagnose eines MALT-Lymphoms auf, 2 Patienten davon im Stadium I, 5 im Stadium II und 1 Patient im Stadium III.
- 1 Patient wies die Diagnose eines Neuroblastoms der Nebennierenrinde im Stadium IV auf.

In dem Behandlungskonzept wurde zwischen einem kurativen und palliativen Ansatz unterschieden. Es zeigte sich, dass 53 Patienten/- innen in einem kurativen Ansatz und nur 10 Patienten/- innen in einem palliativen Ansatz behandelt wurden. Betrachtet man die Bestrahlungsdosis, so wurde sowohl die verabreichte Gesamtdosis (15 bis 60 Gy), als auch die jeweilige Einzeldosis (1,5 bis 4 Gy) dokumentiert.

Es zeigte sich ein Häufigkeitsgipfel (siehe untere Grafik) von 12 Patienten/- innen bei einer Gesamtdosis von 44,8 Gy mit einer Einzeldosis von 1,8 Gy. Gefolgt von 9 Patienten/- innen bei einer Gesamtdosis von 40 Gy mit einer Einzeldosis von 2 Gy. 5 Patienten/- innen verteilte sich sowohl bei einer Gesamtdosis von 30 Gy mit einer Einzeldosis von 1,5 Gy, als auch bei einer Gesamtdosis von 39,6 Gy mit einer Einzeldosis von 1,8 Gy. In den jeweiligen anderen Bestrahlungsdosen zeigte sich eine kontinuierliche Patientenverteilung von 1-3 Patienten/- innen. Dies wird in der folgenden Grafik (2) nochmals verdeutlicht.

Grafik 2: Anzahl der Patienten in Bezug auf die erhaltene Gesamtdosis



Ein weiterer wichtiger Aspekt in der Bestrahlungsdokumentation war, wie viele Patienten/- innen eine Kombination von Strahlen- und Chemotherapie erhielten und welche Substanzen dabei angewandt wurden.

Von insgesamt 63 Patienten/- innen erhielten 50 Patienten/- innen eine Kombination von Strahlentherapie und Chemotherapie; 16 Patienten/- innen erhielten die Chemotherapie simultan, 30 erhielten sie sequentiell vorher und 4 sequentiell nachher. Pausen wegen Nebenwirkungen wurden von den Patienten/- innen nicht in Anspruch genommen. Die bei der Chemotherapie angewandten Substanzen und ihre Verteilung auf das Patientenkollektiv, sollen hier kurz dargestellt werden.

- **CHOP** erhielten 8 Patienten/- innen mit einem MALT-Lymphom, 15 Patienten/- innen mit einem NHL und 1 Patient mit einem M. Hodgkin
- **IL/IF/5-FU** erhielten 2 Patienten/- innen mit einem Nierenzell-Tumor und 1 Patient mit einem Pankreas-Tumor
- **5-FU** erhielten 6 Patienten/- innen mit einem Pankreas-Tumor und 1 Patient mit einem Nierenzell-Tumor
- **5-FU/Cisplatin/Gemzar** erhielten 6 Patienten/- innen mit einem Pankreas-Tumor
- **Actinomycin-D und Vincristin (SIOP)** erhielt 1 Patientin mit einem Klarzellsarkom
- **Cyclophosphamid (CTX)** erhielten 2 Patienten/- innen mit einem M. Hodgkin, 1 Patient mit einem Malt-Lymphom und 1 Patientin mit einem NHL
- **EVAIA** erhielten 3 Patienten/- innen mit einem Rhabdomyosarkom im CWS-96 Protokoll
- **Polychemo** erhielt 1 Patient innerhalb einer Neuroblastomstudie und 1 Patientin innerhalb der HD 95 Studie OPPA
- **BEACOPP** erhielt 1 Patient mit einem M. Hodgkin

7 Patienten/- innen mit einem NHL, 3 mit MALT-Lymphom, 2 Patienten/- innen mit einem Sarkom, 1 Patient mit einem Nierenzell-Tumor und 1 Patient mit einem Pankreas-Tumor erhielten eine alleinige Strahlentherapie.

Ein chirurgischer Eingriff und dessen Zeitspanne in bezug auf den Bestrahlungsbeginn wurde außerdem erfasst. Es zeigte sich, dass 35 Patienten/- innen sich vor der Bestrahlung einem chirurgischen Eingriff unterzogen hatten. 9 von diesen Patienten/- innen erhielten eine Radiotherapie innerhalb eines Monats nach dem chirurgischen Eingriff, 9 innerhalb zwei Monaten, 1 Patient nach drei Monaten, 4 nach vier Monaten, 6 nach sechs Monaten, 3 nach sieben Monaten, 1 Patient nach acht Monaten, 1 Patient nach 9 Monaten und schließlich 1 Patient nach 2 Jahren. Durchschnittlich erfolgte der Bestrahlungsbeginn vier Monate nach dem chirurgischen Eingriff. Als weitere Risikofaktoren für ein Auftreten von Nebenwirkungen wurde das Vorhandensein von exogenen Noxen (Nikotin und Alkohol) und eine schon bestehende Vorerkrankung, vor allem in bezug auf die näher betrachteten Organe Leber, Nieren und Pankreas erfasst. Aus dem Gesamtkollektiv verneinten 19 Patienten/- innen den Gebrauch von Nikotin, 6 bejahten Diesen. Jedoch ergab sich eine Zahl von 38 Patienten/- innen, bei denen keinerlei Angaben zu diesem Gesichtspunkt gemacht worden waren. Den Gebrauch von Alkohol verneinten 17 und bejahten 7 Patienten/- innen, wobei auch hier bei 38 Patienten/- innen keinerlei Angaben gefunden werden konnten. Bestehende Vorerkrankungen waren relativ selten, 1 Patient wies eine Niereninsuffizienz auf, 3 Patienten/- innen eine chronische Pankreatitis kombiniert mit einem Diabetes mellitus und 3 Patienten/- innen einen alleinigen insulinpflichtigen Diabetes mellitus. Vorerkrankungen der Leber waren nicht zu verzeichnen. Der Beobachtungszeitraum wurde als Zeitraum von der letzten Bestrahlung bis zur letzten Nachsorgeuntersuchung definiert. Er betrug im gesamten Patientenkollektiv durchschnittlich 1 Jahr. Zur Darstellung der Qualität der Nachsorge wurden 3 Gesichtspunkte festgelegt, die eine klinische Untersuchung , Labor und Bildgebung beinhaltet. Diese Punkte wurden auf das Patientenkollektiv übertragen und es ergibt sich nachfolgend, welche Untersuchungen und Diagnostik Patienten/- innen erhielten.

- Klinik: 63 Patienten/- innen (100%)
- Labor: 50 Patienten/- innen (79,4%)
- Sono / CT: 20 Patienten/- innen (38%)

2. Ergebnisse der Leber

2.1. Dosisverteilung

Die Dosisverteilung im Gesamtkollektiv wurde mittels der jeweils für den einzelnen Patienten erstellten Dosis- Volumen- Histogramme ausgewertet. In der folgenden Tabelle (1) ist die prozentuale Dosisverteilung der Leber in den jeweilig festgelegten 5 Gy Stufen bezogen auf den Toxizitätsgrad wiedergegeben.

Tabelle 1: Dosisverteilung in % der Leber

	n	0-5 Gy	6-10 Gy	11-15 Gy	16-20 Gy	21-25Gy	26-30 Gy	31-35 Gy	36-40 Gy	>40 Gy
Grad 0	14	19,5 %	7,9 %	7,6 %	14,2 %	25,2 %	7,6 %	4,4 %	6,9 %	7,5 %
Grad 1	25	33,7 %	13,2 %	6,2 %	6,2 %	13,9 %	13,1 %	6,0 %	6,3 %	5,0 %
Grad 2	5	36,1 %	7,7 %	7,7 %	3,9 %	19,8 %	10,1 %	5,9 %	3,8 %	6,2 %

Die Tabelle 1 verdeutlicht die unterschiedliche Dosisverteilung in der Leber in %. So zeigt sich bei den Patienten, die den Toxizitätsgrad 0 aufweisen, dass 19,5% der Leber eine Dosis zwischen 0-5 Gy erhielt. Bei einem Toxizitätsgrad I erhielten 33,7% der Leber und bei einem Toxizitätsgrad II 36,1% der Leber 0-5 Gy.

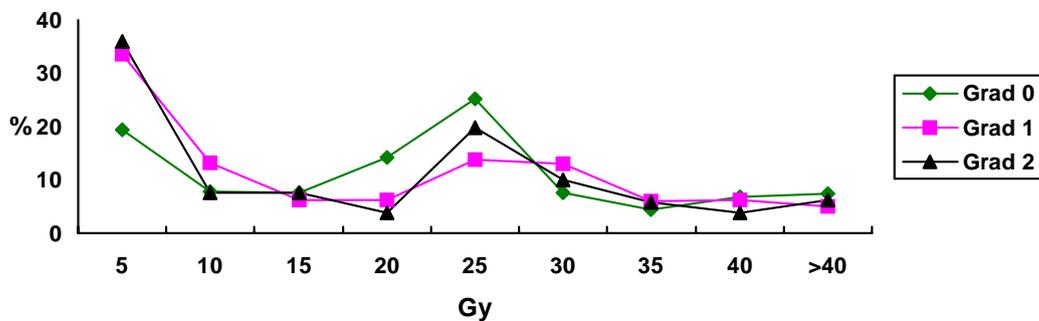
Im Bereich der angenommenen Toleranzdosis von 30 Gy verteilte sich die Dosis von 21-25 Gy im Nebenwirkungsgrad 0 auf 25,2%, die Dosis von 26-30 Gy auf 7,6% und die Dosis von über 31 Gy auf 4,4 % der Leber.

Betrachtet man Grad I der Nebenwirkungen, so zeigt sich, dass sich die Dosis von 21-25 Gy auf 13,9% der Leber, die Dosis von 26-30 Gy auf 13,1% der Leber und die Dosis von über 31 Gy sich auf 6% der Leber verteilt.

Grad II der Nebenwirkungen wies bei einer Dosis von 21-25 Gy einen Anteil von 19,8% der Leber, bei einer Dosis von 26-30 Gy einen Anteil von 10,1% und bei einer Dosis von über 31 Gy einen Anteil von 5,9% der Leber auf.

Grafisch stellt sich die prozentuale Verteilung der Dosis in der Leber, bezogen auf den Nebenwirkungsgrad folgendermaßen dar:

Grafik 3: Dosisverteilung der Leber



In der folgenden Tabelle (2) sind das Dosismaximum und der Dosismedian des Patientenkollektivs für die jeweiligen Toxizitätsgrade der Leber dargestellt. Es zeigt sich ein Dosismaximum von 43,38 Gy bei Grad 0, 44,53 Gy bei Grad I und 46,50Gy bei Grad II Nebenwirkungen. Die mediane Dosis hingegen liegt 18,90Gy Grad 0, 14,56Gy Grad I und 16,08Gy Grad II.

Tabelle 2: Dosismaximum und – median der Leber

	D max.	D med.
Grad 0	43,38 Gy	18,90 Gy
Grad 1	44,53 Gy	14,56 Gy
Grad 2	46,50 Gy	16,08 Gy

2.2. Toxizitätsdaten der Leber

Die in der klinischen Untersuchung erfassten Symptome der Patienten/- innen und deren graduelle Einstufung der Leber sind in der folgenden Tabelle (3) prozentual bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv dargestellt. Dabei wurde beim Vorliegen mehrerer Zeitpunkte in der Nachsorge die jeweils maximale Ausprägung gewertet.

Tab. 3:prozentuale Verteilung der Symptome im Patientenkollektiv

N=63	Grad 0	Grad 1	Grad 2
Müdigkeit	25,9 %	61,1 %	12,9 %
Übelkeit	62,9 %	27,7 %	9,2 %
Schmerz	59,3 %	31,5 %	9,2 %
Ödeme	98,2 %	0,02 %	1,5 %
Gewichtszunahme	83,3 %	12,9 %	3,7 %
Abdomen	96,3 %	1,5 %	1,5 %
Blutungen	100 %	0 %	0 %

Wie aus der Tabelle ersichtlich, gaben 61,1% der Patienten/- innen das Symptom Müdigkeit als gering (Grad1) an und 12,9 % der Patienten/- innen als mäßig.

Die Symptome Übelkeit und Schmerz wurden bei der klinischen Untersuchung von 62,9% und 59,3% der Patienten/- innen mit Grad 0 und 27,7% und 31,5% der Patienten/- innen mit Grad 1 angegeben. 9,2% der Patienten/- innen gaben eine mäßige Übelkeit und zeitweiligen Schmerz (Grad 2) an.

Die in der klinischen Untersuchung objektivierbaren Symptome, wie Ödeme, Gewichtszunahme, verändertes Abdomen und nachweisbaren Blutungen ergaben, dass 98,2% der Patienten/- innen keine Ödeme (Grad 0) aufwiesen, 1,5% (Grad 2) und 0,02% der Patienten(Grad 1).

83,3% der Patienten/- innen zeigten keine Gewichtszunahme seit Therapiebeginn. 12,9% nahmen 5-10% ihres Körpergewichts zu (Grad 1) und 3,7% der Patienten/- innen verzeichneten eine Gewichtszunahme von bis zu 20%.

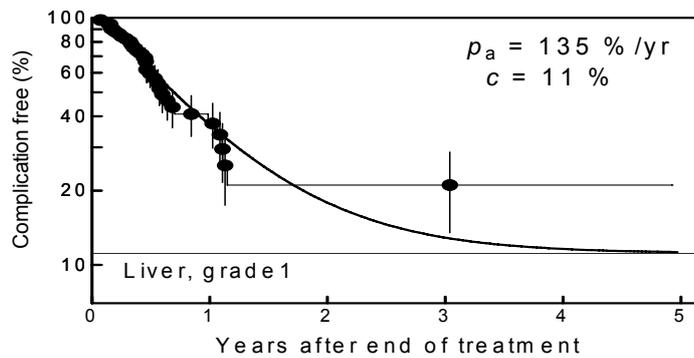
Betrachtet man die Ergebnisse der abdominellen Untersuchung, so ergab sich folgendes Bild. 96,3% der Patienten/- innen wiesen keine Veränderungen auf. Bei 1,5% jedoch wurde eine Hepatomegalie nachgewiesen (Grad 1) und wiederum bei 1,5% der Patienten/- innen eine Organvergrößerung mit zusätzlichem Aszites festgestellt (Grad 2). Kein Patient und keine Patientin wiesen bei der klinischen Untersuchung Blutungen im abdominellen Raum auf (100% Grad 0) .

Die maximalen Nebenwirkungsgrade an der Leber im Patientenkollektiv stellen sich wie folgt dar:

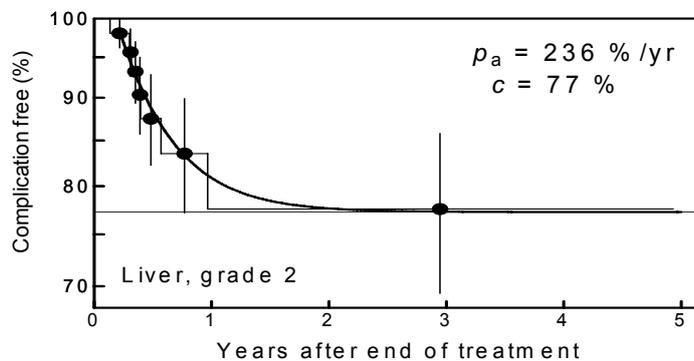
- Max. Grad 0 = 18 Pat. (28,6%)
- Max. Grad 1 = 37 Pat. (58,7%)
- Max. Grad 2 = 8 Pat. (12,7%)

Betrachtet man das Auftreten der Nebenwirkungen an der Leber bezogen auf die Nachbeobachtungszeit als Inzidenz über die Zeit, wie von Jung et al. vorgeschlagen, so entstehen folgende Kurven (erstellt bei einem Patientenkollektiv von 54 Patienten):

Kurve 1: Inzidenz der Grad I NW der Leber



Kurve 2: Inzidenz der Grad II NW der Leber



Daraus lässt sich ableiten, dass bei Einhaltung der klinkinternen Grenzwerte für die Dosisbelastung der Leber (max. 47 Gy, im Schnitt 30 Gy auf 10%) , die Inzidenz der Grad I Nebenwirkungen pro Jahr bei 60% liegt und ein Anteil von 11% diese Nebenwirkungen nicht bekommt. Für das Auftreten von Grad II Nebenwirkungen zeigt sich eine Inzidenz pro Jahr von 23% mit einem Anteil von 77% die keine Nebenwirkungen Grad II erreichen. Grad III und IV Nebenwirkungen sind nicht aufgetreten unter Einhaltung der Grenzwerte für die Leber.

2.3. Toxizitätsgrade in Abhängigkeit von Einflussfaktoren

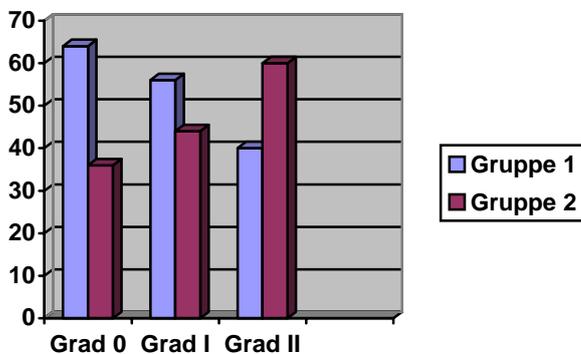
2.3.1. Dosis

Bezieht man nun die Daten der Dosis-Volumen Histogramme auf die verwendete Toleranzdosis der Leber von 30 Vol% über 26 Gy, so ergibt sich folgende prozentuale Verteilung der Patienten bezogen auf die aufgetretenen Toxizitätsgrade.

Tab. 4: Patientenrate in % bei Bestrahlung der Leber </> 30%

Tox. Grad	< 30%	>30%	Anzahl der Pat.
0	0,64%	0,36%	N=14
I	0,56%	0,44%	N=25
II	0,4%	0,6%	N=5

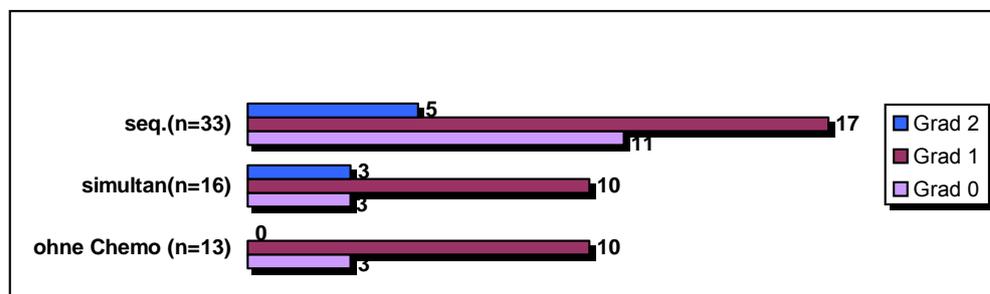
Betrachtet man die Patienten nach dem Schweregrad der Nebenwirkungen so besteht die Gruppe der Patienten ohne Nebenwirkungen zu 64% aus Patienten, die 26 Gy in weniger als 30% der Leber hatten (Gruppe 1) und zu 36% aus Patienten mit 26 Gy in mehr als 30% der Leber (Gruppe 2). Bei den Patienten mit Grad I Nebenwirkung waren 56% in Gruppe 1 und 44% in Gruppe 2, bei den Grad II Nebenwirkungen waren 40% in Gruppe 1 und 60% in Gruppe 2. Damit wird deutlich, dass in der Gruppe 2 mit 26 Gy in mehr als 30% der Leber das Risiko für eine Grad II Nebenwirkung etwas höher ist.



2.3.2. Chemotherapie

In der folgenden Grafik ist die Verteilung der Patienten/- innen auf die Toxizitätsgrade der Leber bei unterschiedlich angewandter Chemotherapie dargestellt.

Grafik 5: Verteilung des Patientenkollektivs bei unterschiedlich angewandter Chemotherapie



Aus dem gesamten Patientenkollektiv erhielten 49 Patienten/- innen eine Chemotherapie, die bei 33 Patienten sequenziell und bei 16 Patienten simultan angewandt wurde. Hingegen erhielten 13 Patienten eine alleinige Radiatio ohne Chemotherapie.

In der sequenziellen Anwendung der Chemotherapie wiesen 33% der Patienten Grad 0, 51% Grad I und 15% Grad II auf.

Wurde die Chemotherapie simultan verabreicht, so wiesen 19% der Patienten Grad 0, 62% Grad I und 19% Grad II auf.

Ohne Chemotherapie traten bei 21% der Patienten Grad 0 Nebenwirkungen, bei 76% der Patienten Grad I Nebenwirkungen auf. Grad II Nebenwirkungen traten bei keinem Patienten mit alleiniger Radiatio auf.

2.3.3. Noxen / Alter/ Geschlecht

In den folgenden Tabellen ist die Verteilung der Patienten/- innen auf die Toxizitätsgrade der Leber im Hinblick auf die Einflussfaktoren Noxen, Alter und Geschlecht wiedergegeben.

Tab. 5: Noxen

Alkohol	Grad 0 N= 18	Grad 1 N= 37	Grad 2 N= 8
Ja	2 (0,10%)	8 (0,22%)	1 (0,14%)
Nein	5 (0,26%)	7 (0,19%)	2 (0,29%)
Keine Angabe	11	22	5

Rauchen	Grad 0 N= 18	Grad 1 N= 37	Grad 2 N= 8
Ja	2 (0,10%)	8 (0,22%)	1 (0,14%)
Nein	5 (0,26%)	7 (0,19%)	2 (0,29%)
Keine Angabe	11	22	5

Tab. 6: Alter

	Grad 0 N= 18	Grad 1 N= 37	Grad 2 N= 8
< 51 J.(median)	8 (0,42%)	12 (0,32%)	3 (0,38%)
> 51 J.(median)	10 (0,55%)	25 (0,68%)	5 (0,71%)

Tab. 7: Geschlecht

	Grad 0 N= 18	Grad 1 N= 37	Grad 2 N= 8
weiblich	10 (0,52%)	18 (0,49%)	3 (0,43%)
männlich	8 (0,44%)	19 (0,51%)	5 (0,63%)

Bewertung der Leber:

Betrachtet man die Toxizität der Leber nach abdomineller Bestrahlung, so ergeben sich im Gesamtkollektiv keine Grad III oder Grad IV Toxizitäten. Maximal Grad II Toxizität bei insgesamt 12,7% der Patienten, Grad I Toxizität bei 58,7% und keine Toxizität bei 28,6% der Patienten.

Die Inzidenz der Grad I Toxizität, bezogen auf die Nachbeobachtungszeit, beträgt 60%, die der Grad II Toxizität 23% pro Jahr. Dabei wurde generell nicht mehr als 10% der Leber mit mehr als 30 Gy belastet.

Alter, Geschlecht, Noxen (Nikotin und Alkohol) und Chemotherapie beeinflussen die Inzidenz der Nebenwirkungen nicht (Chi- Quadrat- Test; Exakter Test nach Fisher).

Auch bei der verwendeten Gesamt- und Einzeldosis ergibt sich kein signifikanter Einfluss auf die Inzidenz der Toxizität. In der Gruppe der Patienten mit 26 Gy oder mehr auf mehr als 30% der Leber ist die Inzidenz der Grad II Reaktion etwas höher als in der Gruppe, bei der weniger als 30% der Leber mit 26 Gy oder mehr belastet wurden. Dieser Unterschied ist

Gruppiert man die Patienten nach dem Schweregrad der Nebenwirkungen so zeigt sich ein geringer Anstieg der Dmax von den Patienten ohne Lebertoxizität zu den Patienten mit II° Toxizität von 43,4 Gy auf 46,5 Gy (siehe Tabelle 2).

3. Ergebnisse der Nieren

3.1. Dosisverteilung der Nieren

In der folgenden Tabelle ist die prozentuale Dosisverteilung der Nieren in den jeweiligen 5 Gy Stufen dargestellt.

Da bei der Niere keine Toxizitäten auftraten, bezieht sich die Dosisverteilung auf den Nebenwirkungsgrad 0.

Tab. 8: Dosisverteilung in % der Nieren

Gy	0-5	6-10	11-15	16-20	21-25	26-30	31-35	36-40	>40
li.Niere	41,3%	8,02%	18,03%	19,2%	6,0%	4,1%	2,31%	1,16%	0,97%
re.Niere	44,51%	7,7%	11,7%	18,86%	5,75%	3,47%	2,3%	1,62%	2,7%
gesamt	42,91%	7,86%	14,86%	19,03%	5,87%	3,78%	2,3%	1,39%	1,83%

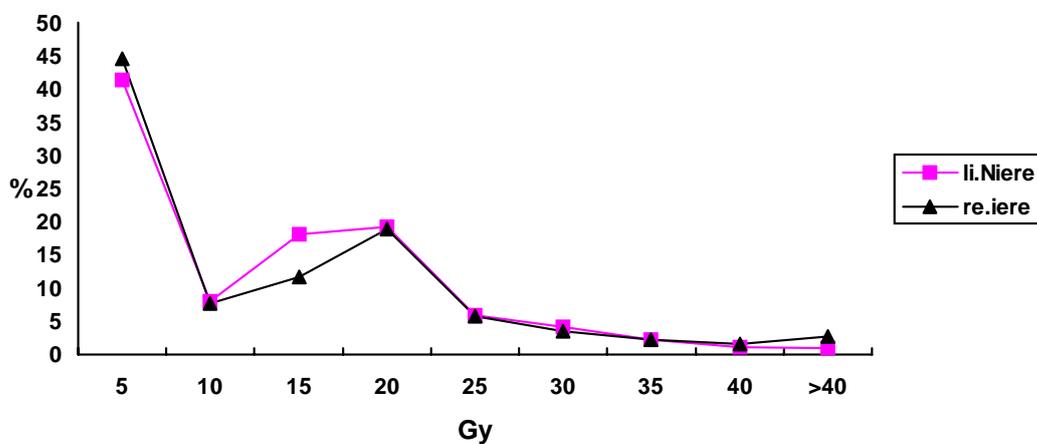
Die Tabelle 8 verdeutlicht die unterschiedliche Dosisverteilung in den Nieren in Prozent. Betrachtet man beide Nieren zusammen, so zeigt sich, dass 42,91% der Nieren eine Dosis von unter 5 Gy erreichen, wobei sich ein höherer prozentualer Anteil in der rechten Niere zeigt. Eine Dosis von unter 10 Gy erreichen 7,86% der Nieren, links 8% und rechts 7,7%. In der Dosisstufe 16-20 Gy verteilt sich die Dosis auf 19% der Nieren, wobei 19,2% auf die linke Niere und 18,8% auf die rechte Niere. 3,78% der Nieren erreicht eine Dosis von unter 30 Gy. Unter 40 Gy erhalten 1,39% der Nieren, links 1,16% und rechts 1,62%. Eine Dosis von über 40 Gy erreichen 0,97% die linke Niere, 2,7% die rechte Niere, zusammen erreichen 1,83% beide Nieren.

Aus der Gesamtbetrachtung der Dosisstufen wird deutlich, dass die rechte Niere im Durchschnitt eine etwas höhere Dosis erhält als die linke Niere.

Im Toleranzdosisbereich von 20 Gy werden beide Nieren mit nicht mehr als 20% ihres Volumens belastet. Die Gesamtbelastung der Nieren liegt bei unter 50% ihres Volumens.

Die Verteilung der Dosis der beiden Nieren ist in Bezug auf die vorherige Tabelle (8) in der folgenden Grafik (5) dargestellt.

Grafik 5: Dosisverteilung der Nieren



3.2. Toxizitätsdaten der Nieren

In der folgenden Tabelle sind die klinischen Symptome der Niere und deren graduelle Einstufungen, die sich aus der klinischen Untersuchung ergaben, bezogen auf die prozentuale Verteilung der Patienten wiedergegeben.

Tab. 10: prozentuale Verteilung der Symptome im Patientenkollektiv

N= 63	Grad 0 (keine Symptome)
Hypertonie	100 %
Anämie	100 %
Hämaturie	100 %
Ödeme	100%
Labor	100%

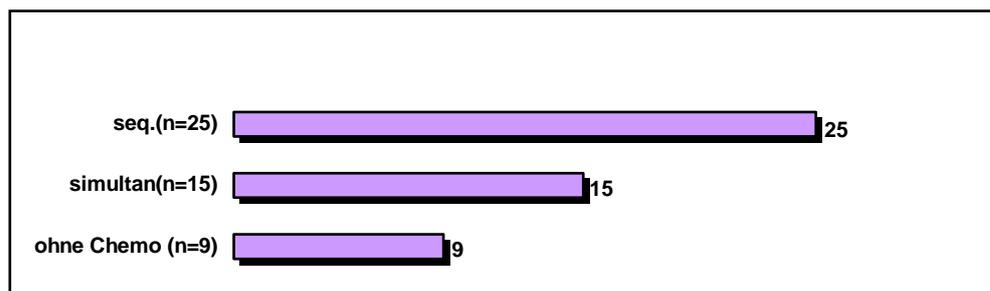
Wie aus der Tabelle deutlich ersichtlich, zeigten sich bei der klinischen Untersuchung keine Veränderungen der Nieren. Die Patienten wiesen nach Abschluss der Strahlentherapie keinen veränderten Blutdruck, keine renale Anämie, keine Hämaturie und keine renal bedingten Ödeme auf. Die Laborwerte: Kreatinin, Harnstoff, Kreatinin-Clearance, Albuminurie und Proteinurie waren unauffällig.

3.3. Toxizitätsdaten in Abhängigkeit von Einflussfaktoren

3.3.1. Chemotherapie

In folgender Grafik ist die Verteilung der Patienten/- innen der Niere bei unterschiedlich angewandter Chemotherapie dargestellt. Da keine Nebenwirkungen auftraten, beziehen sich die folgenden Angaben der Grafik 6 auf den Toxizitätsgrad 0.

Grafik 6: Verteilung des Patientenkollektivs bei unterschiedlich angewandter Chemotherapie



Betrachtet man nun die Anwendung unterschiedlicher Therapieoptionen, so zeigt sich bei der Niere, dass 40 Patienten/- innen des Gesamtkollektivs eine Chemotherapie erhielten. Bei 25 Patienten wurde die Chemotherapie sequenziell und bei 15 Patienten simultan zur Strahlentherapie angewandt. 9 Patienten aus dem Kollektiv erhielten eine alleinige Strahlentherapie ohne Kombination mit einer Chemotherapie. Alle Patienten/- innen wiesen keine Nebenwirkungen im Hinblick auf die Strahlentherapie auf. Aus diesem Grund werden die weiteren Einflussfaktoren (Alter, Geschlecht und Noxen) nicht näher aufgeführt.

4. Ergebnisse des Magens

4.1. Toxizitätsdaten des Magens

In der folgenden Tabelle (11) sind die klinischen Symptome des Magens und deren graduelle Einstufungen, die sich aus der klinischen Untersuchung ergaben, bezogen auf die prozentuale Verteilung der Patienten wiedergegeben.

Tab. 11: prozentuale Verteilung der Symptome im Patientenkollektiv
n=62 weil, ein Patient im Rahmen der Primärtherapie eine Gastrektomie erhielt

N=62	Grad 0	Grad 1	Grad 2
Schmerz/ Druck Im Epigastrium	52,8 %	35,8 %	11,3 %
Emesis	60,4 %	33,9 %	5,6 %
Hämatemesis	86,8 %	11,3 %	1,8 %
Teerstuhl	90,6 %	7,5 %	1,8 %
Gewichtsverlust	56,6 %	32,8 %	11,6 %
Ernährung/ Med.	62,2 %	32,1 %	5,6 %
Schmerzmittel	52,8 %	47,2 %	0 %
Striktur	100 %	0 %	0 %

In der klinischen Untersuchung und somit in der Tabelle ersichtlich, gaben 52,8% der Patienten/- innen keinen Schmerz/ Druck im Epigastrium an, 35,8% der Patienten/- innen einen geringen Schmerz und 11,3 % der Patienten/- innen einen zeitweilig erträglichen Schmerz/ Druck im Epigastrium. 60,4% der Patienten/- innen klagten nicht über Emesis, 33,9 % über gelegentliche (1x/d) und 5,6% über zeitweilige (2-5x/d) Emesis. 86,8% der Patienten/- innen wiesen keine Hämatemesis auf, 11,3% nur gelegentlich und 1,8% der Patienten/- innen zeitweise.

Des weiteren ergab die klinische Untersuchung, dass 90,6% der Patienten/- innen keine Stuhlveränderungen aufwiesen. Lediglich 7,5% wiesen einen zeitweiligen okkulten Stuhl auf und 1,8% zeigten einen zusätzlichen Hb- Abfall von < 10% (Grad 2).

Betrachtet man den Gewichtsverlust seit Therapiebeginn, so wiesen 56,6% der Patienten/- innen keinen Gewichtsverlust auf. 32,8% hingegen verloren 5-10% ihres Körpergewichts (Grad1). Ein Schweregrad 2 und folglich ein Gewichtsverlust von bis zu 20% des Körpergewichts seit Therapiebeginn, wiesen 11,6% der Patient auf.

62,2% der Patienten/- innen beanspruchten keine therapeutischen Maßnahmen im Hinblick auf ihre Ernährung, 32,1% beschränkten sich auf diätetische Maßnahmen und 5,6% der Patienten/- innen nahmen zusätzliche Antazida.

Bei der Verwendung von einer Schmerzmedikation zeigte sich, dass 52,8% der Patienten/- innen keinen Gebrauch von Schmerzmitteln und 47,2% einen gelegentlichen Gebrauch aufwiesen.

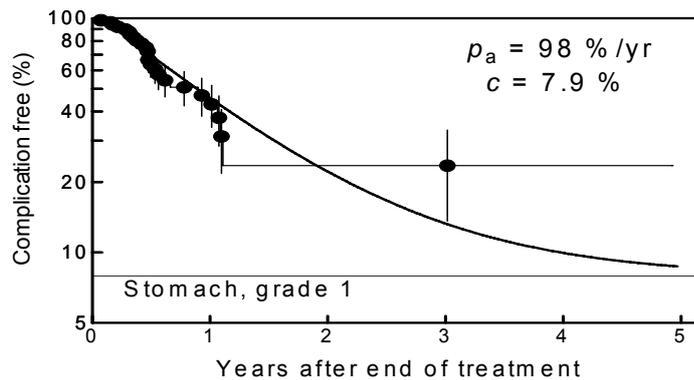
Eine Striktur im Bereich des Magens wurde im gesamten Patientenkollektiv nicht nachgewiesen bzw. nicht näher klinisch untersucht.

Die maximalen Nebenwirkungsgrade des Magens im Patientenkollektiv stellen sich wie folgt dar:

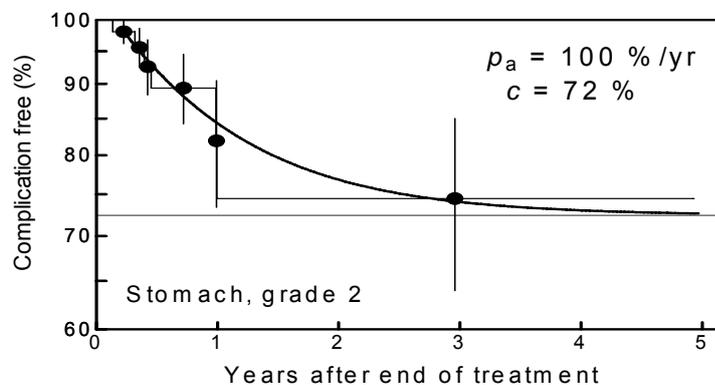
- Max. Grad 0 = 24 Pat. (38,7%)
- Max. Grad 1 = 30 Pat. (48,4%)
- Max. Grad 2 = 8 Pat. (12,9%)

Betrachtet man nun die Nebenwirkungen bezogen auf die Nachbeobachtungszeit als Inzidenz über die Zeit, wie von Jung et al vorgeschlagen, so entstehen folgende Kurven (erstellt bei einem Patientenkollektiv von 54 Patienten):

Kurve 3: Inzidenz der Grad I NW des Magens



Kurve 4: Inzidenz der Grad II NW des Magens



Aus den Kurven lässt sich ableiten, dass bei Einhaltung der klinikinternen Grenzwerte für die Dosisbelastung des Magens die Inzidenz der Grad I Nebenwirkungen pro Jahr bei ca. 50% liegt und ein Anteil von 7,9% diese Nebenwirkungen nie bekommt.

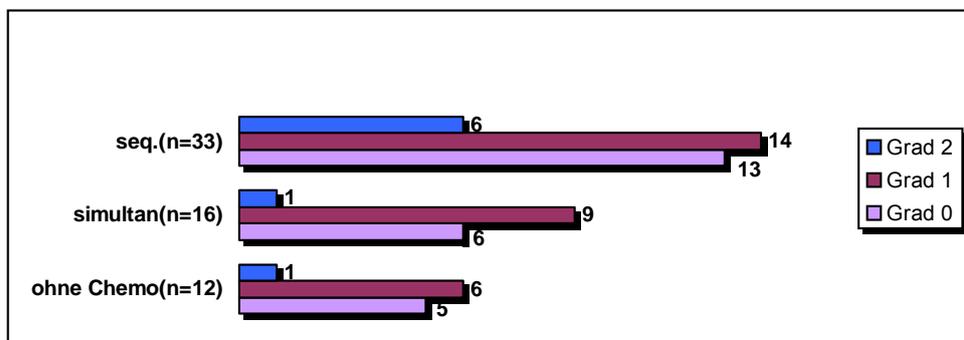
Für die Grad II Nebenwirkungen hieße dies, das Risiko beträgt pro Jahr 28% und 72% erreichen diese nie.

4.2. Toxizitätsgrade in Abhängigkeit von Einflussfaktoren

4.2.1. Chemotherapie

Die folgende Grafik stellt die Verteilung der Patienten/- innen auf die Toxizitätsgrade des Magens bei unterschiedlich angewandter Chemotherapie dar.

Grafik 6: Verteilung des Patientenkollektivs bei unterschiedlich angewandter Chemotherapie



Bei der Betrachtung der Toxizitätsgrade des Magens schied ein Patient aufgrund in der Primärtherapie erhaltenen Gastrektomie aus dem Patientenkollektiv aus. Aus den nun 62 Patienten/- innen erhielten 33 Patienten eine sequenziell angewandte Chemotherapie, 16 Patienten eine simultane und 12 Patienten keine Chemotherapie. Patienten/- innen, die eine sequenziell angewandte Chemotherapie erhielten, wiesen 6 Patienten einen Toxizitätsgrad 2, 14 Patienten einen Toxizitätsgrad 1 und 13 Patienten einen Toxizitätsgrad 0 auf.

Bei der simultan angewandten Chemotherapie, wies 1 Patient den Grad 2, 9 Patienten wiesen den Grad 1 und 6 Patienten den Grad 0 auf.

Von den Patienten/- innen, die keine Chemotherapie erhielten, wies ein Patient den Toxizitätsgrad 2, 6 Patienten den Grad 1 und 5 Patienten den Toxizitätsgrad 0 auf.

Keiner der Patienten und – innen wies bei der Betrachtung der Toxizitätsgrade des Magens einen Toxizitätsgrad 3 auf.

4.2.2. Noxen/ Alter/ Geschlecht

Die folgenden Tabellen stellen die Verteilung der Patienten/- innen auf die Toxizitätsgrade des Magens im Hinblick auf die Einflussfaktoren Noxen, Alter und Geschlecht dar.

Tab. 12: Noxen

Alkohol	Grad 0 N= 24	Grad 1 N= 30	Grad 2 N= 8
Ja	2 (0,08%)	5 (0,16%)	1 (0,13%)
Nein	10 (0,42%)	4 (0,13%)	2 (0,25%)
Keine Angabe	12	21	5

Rauchen	Grad 0 N= 24	Grad 1 N= 30	Grad 2 N= 8
Ja	3 (0,125%)	5 (0,16%)	1 (0,13%)
Nein	9 (0,38%)	4 (0,13%)	2 (0,25%)
Keine Angabe	12	21	5

Tab. 13: Alter

	Grad 0 N= 24	Grad 1 N= 30	Grad 2 N= 8
< 51 J.(median)	10 (0,42%)	11 (0,36%)	3 (0,38%)
> 51 J.(median)	14 (0,58%)	19 (0,63%)	5 (0,62%)

Tab. 14 :Geschlecht

	Grad 0 N= 24	Grad 1 N= 30	Grad 2 N= 8
weiblich	11 (0,46%)	16 (0,53%)	4 (0,5%)
männlich	13 (0,54%)	14 (0,46%)	4 (0,5%)

Bewertung des Magens:

Im Bereich des Magens ergibt sich maximal bei insgesamt 12,9% der Patienten eine Grad II Toxizität, bei 48,4% eine Grad I Toxizität und bei insgesamt 38,7% keine Toxizität. Eine Grad III oder Grad IV Reaktion ergibt sich nicht.

Die Inzidenz der Grad I Nebenwirkungen beträgt, bezogen auf die Nachbeobachtungszeit, 50 % pro Jahr, die der Grad II Nebenwirkungen 28%.

Die Signifikanzprüfung mittels Chi- Quadrat- Test (Exakter Test nach Fisher) ergibt, dass die Faktoren Alter, Geschlecht, Noxen und Chemotherapie keinen signifikanten Einfluss auf die Inzidenz der Toxizität haben.

5. Ergebnisse des Darms

5.1. Toxizitätsdaten des Darms

In der folgenden Tabelle sind die klinischen Symptome des Darms und deren graduelle Einstufungen, die sich aus der klinischen Untersuchung ergaben, bezogen auf die prozentuale Verteilung der Patienten/- innen wiedergegeben.

Tab. 15: prozentuale Verteilung der Symptome des Patientenkollektivs

N=63	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3
Stuhlfrequenz	70,4 %	25,9 %	3,3 %	1,5%
Diarrhoetherapie	72,2 %	24,1 %	3,3 %	1,5%
Obstipation	72,2 %	25,9 %	1,5%	1,5%
Blutung	81,5 %	16,6 %	1,5%	1,5%
Gewichtsverlust	68,5 %	31,5 %	0 %	1,5%
Striktur	90,7 %	9,3 %	0 %	0 %

70,4% der Patienten/- innen wiesen, wie aus der Tabelle zu entnehmen, keine Veränderungen der Stuhlfrequenz (Grad 0) auf. 25,9% der Patienten/- innen gaben eine leicht erhöhte (2-4/d) Stuhlfrequenz, 3,3% eine deutlich erhöhte (bis 8/d) und 1,5% der Patienten/- innen eine schwerwiegende Erhöhung (> 8/d) der Stuhlfrequenz (Grad 3) an. Der Gesichtspunkt der Diarrhoetherapie ergab eine ähnliche Verteilung der Patienten/- innen. 72,2% der Patienten/- innen bedurften keiner Therapiemaßnahme, 24,1% wurden diätetisch (Grad 1), 3,3% der Patienten/- innen wurden medikamentös mittels Immodium und 1,5% mittels einer Opium- Therapie behandelt (Grad 3).

Hinsichtlich der Obstipation ergaben sich folgende Verteilungen. 72,2% der Patienten/- innen wiesen keine Obstipationsneigungen auf, 25,9% gaben an alle 3-4 Wochen an Obstipationen zu leiden, 1,5% alle 2 Wochen und 1,5% der Patienten/- innen jede Woche (Grad 3). Bei 81,5% der Patienten/- innen zeigte die klinische Untersuchung kein Hinweis auf eine Blutung. 16,6 % wiesen gelegentlich okkultes Blut bei normalem Hb auf, jeweils 1,5% der Patienten/- innen mussten sich einer zeitweiligen Transfusion bei einem Hb- Abfall unter 10% (Grad 2) und einer häufigen Transfusion bei einem Hb- Abfall bis zu 20% (Grad 3) unterziehen.

Seit Therapiebeginn ergab sich bei 68,5% der Patienten/- innen kein Gewichtsverlust. 31,5% hingegen verloren 5-10% ihres Körpergewichtes (Grad 1) und 1,5% der Patienten/- innen sogar bis zu 30% (Grad 3). Bei 90,7% der Patienten ergab sich klinisch kein Anhalt für eine Striktur. Bei 9,3% konnte eine leicht vorhandene Striktur mittels Diät therapiert werden (Grad 1). Einen Schweregrad 2 und 3 wurde im gesamten Patientenkollektiv nicht nachgewiesen.

Die maximalen Nebenwirkungsgrade des Darms im Patientenkollektiv stellen sich wie folgt dar:

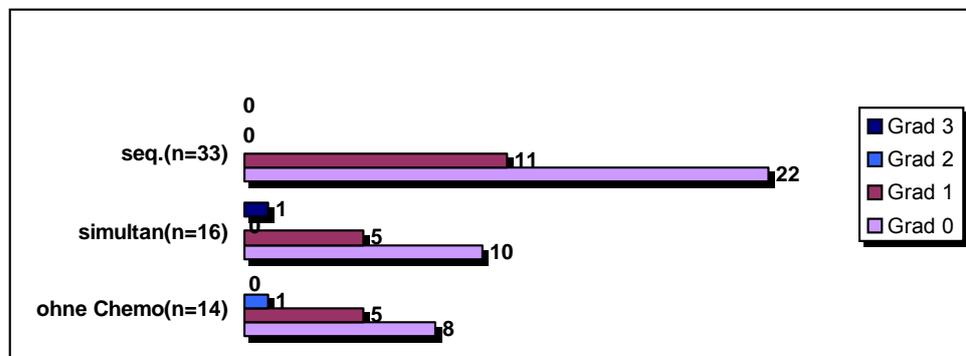
- Max. Grad 0 = 40 Pat. (63,5%)
- Max. Grad 1 = 21 Pat. (33,3%)
- Max. Grad 2 = 1 Pat. (1,5%)
- Max. Grad 3 = 1 Pat. (1,5%)

5.2. Toxizitätsgrade in Abhängigkeit von Einflussfaktoren

5.2.1. Chemotherapie

Die folgende Grafik stellt die Verteilung der Patienten/- innen auf die Toxizitätsgrade des Darms bei unterschiedlich angewandter Chemotherapie

Grafik 7: Verteilung des Patientenkollektivs bei unterschiedlich angewandter Chemotherapie



Aus dem Patientenkollektiv, welches bei der Betrachtung der Toxizitätsgrade des Darms aus 63 Patienten/- innen besteht, erhielten 49 Patienten/- innen eine Chemotherapie, 33 Patienten erhielten die Therapie sequenziell, 16 Patienten simultan. 11 Patienten erhielten keine Chemotherapie. Patienten/- innen, die eine sequenziell angewandte Chemotherapie erhielten, wiesen 11 Patienten einen Toxizitätsgrad 1 und 22 Patienten einen Toxizitätsgrad 0 auf. Keiner der betrachteten Patienten/- innen, wies ein Toxizitätsgrad 3 und 2 auf. Bei der simultan angewandten Chemotherapie wies 1 Patient den Toxizitätsgrad 3, kein Patient den Grad 2, 5 Patienten wiesen den Grad 1 und 10 Patienten den Grad 0 auf. Patienten/- innen, die keine Chemotherapie erhielten, verteilten sich auf die Toxizitätsgrade wie folgt: Kein Patient wies einen Toxizitätsgrad 3 auf; 1 Patient Grad 2, 5 Patienten Grad 1 und 8 Patienten Grad 0.

5.2.2. Noxen/ Alter/ Geschlecht

In den folgenden Tabellen ist die Verteilung der Patienten/- innen auf die Toxizitätsgrade des Darms im Hinblick auf die Einflussfaktoren Noxen, Alter und Geschlecht

Tab. 16: Noxen

Alkohol	Grad 0 N= 40	Grad 1 N= 21	Grad 2 N= 1	Grad 3 N= 1
Ja	3 (0,08%)	1 (0,05%)	0 (0%)	0 (0%)
Nein	16 (0,40%)	5 (0,24%)	0 (0%)	0 (0%)
Keine Angabe	21	15	1	1

Rauchen	Grad 0 N= 40	Grad 1 N= 21	Grad 2 N= 1	Grad 3 N= 1
Ja	4 (0,01%)	2 (0,09%)	0 (0%)	0 (0%)
Nein	14 (0,35%)	5 (0,24%)	0 (0%)	0 (0%)
Keine Angabe	22	14	1	1

Tab. 17: Alter

	Grad 0 N= 40	Grad 1 N= 21	Grad 2 N= 1	Grad 3 N= 1
< 51 J.(median)	18 (0,45%)	9 (0,43%)	1 (1%)	0 (0%)
> 51 J.(median)	22 (0,55%)	12 (0,57%)	0 (0%)	1 (1%)

Tab. 18: Geschlecht

	Grad 0 N= 40	Grad 1 N= 21	Grad 2 N= 1	Grad 3 N= 1
weiblich	19 (0,48%)	11 (0,52%)	1 (1%)	0 (0%)
männlich	21 (0,53%)	10 (0,48%)	0 (0%)	1 (1%)

Bewertung des Darms:

Betrachtet man die Toxizitätsdaten des Darms, so ergibt sich im Gesamtkollektiv maximal Grad III Toxizität bei insgesamt 1,5% der Patienten, Grad II bei 1,5% , Grad I bei 33,3% und Grad 0 bei insgesamt 63,5%. Keine Grad IV Toxizität.

Auch hier konnte kein signifikanter Einfluss der Faktoren (Alter, Geschlecht, Noxen und Chemotherapie) auf die Inzidenz der Nebenwirkungen festgestellt werden.

V. Diskussion

1. Einleitung

Die Möglichkeiten der Tumorthherapie durch Bestrahlung sind definiert durch die therapeutische Breite, dem Verhältnis zwischen der Dosis, die zur Tumorabtötung nötig ist zu der Dosis, die zu einer bleibenden Normalgewebsschädigung führt (nach Herrmann/Baumann, 1996). Sehr häufig ist die gewünschte Wirkdosis limitiert durch die Toleranz des umgebenden Normalgewebes.

Emami et al. publizierten 1991 eine Übersicht über Toleranzdosen in verschiedenen Geweben. Die Grundlage dieser Publikation sind eine Kombination aus vollständigen und unvollständigen Literaturangaben, einzelnen experimentellen Daten sowie Schätzungen erfahrener Strahlentherapeuten (der Autoren; Emami et al, 1991). Diese Angaben zur Toleranzdosis führen für verschiedene bestrahlte Volumina zahlreicher Normalgewebe die Dosis auf, die für eine Inzidenz von 5% innerhalb von 5 Jahren ursächlich sind (TD5/5). Diese bis heute noch viel aufgeführten Zahlenwerte werden aufgrund fehlender statistisch gesicherter Daten und des damaligen technischen Standes in der Strahlentherapie eher im Sinne einer allgemein akzeptierten Konvention für Toleranzdosis als einer echten Inzidenz benutzt.

Für viele Normalgewebe gibt es heute wesentlich mehr experimentelle Daten und auch klinische Daten aus der Literatur als zum damaligen Zeitpunkt; echte Daten zur Inzidenz mit Angabe von Dosis, Dosisverteilung und Einflussfaktoren fehlen jedoch für viele Normalgewebe noch immer.

Ziel dieser Doktorarbeit war, für die Gewebe im Oberbauch zu prüfen, wie hoch die Inzidenz bei einer Strahlentherapie unter Einsatz der heutigen technischen Möglichkeiten von Therapieplanung (Erstellung von Dosis- Volumen- Histogrammen, konformale dreidimensionale Bestrahlungsplanung als Standard) und Therapiedurchführung (Linearbeschleuniger mit hoher Energie und scharfem Randabfall) tatsächlich ist. Dabei sind im wesentlichen Leber und Niere im Focus der Untersuchung gewesen.

In der klinischen Praxis in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie – Radioonkologie – des Universitätsklinikums Münster galten als Grenze für eine irreversible Gewebsschädigung für Leber und Niere die Toleranzdosen von 30 Gy bzw. 20 Gy (Emami et al. 1990). Akzeptiert wurde diese Dosis für 30% des betroffenen Gewebes.

2. Leber

Bezogen auf die Nebenwirkungen der Leber fand sich im Patientenkollektiv eine Inzidenz von 0% an Grad III oder IV Nebenwirkungen. Dabei wurden generell nicht mehr als 10% der Leber mit mehr als 30 Gy belastet Die Inzidenz der Grad II Reaktion bezogen auf die Nachbeobachtungszeit betrug 23% pro Jahr. Die Faktoren Alter, Geschlecht und Noxen beeinflussten diese Inzidenz nicht.

Zieht man die Inzidenz von Nebenwirkungen an der Leber aus der aktuellen Literatur hinzu so zeigt sich sowohl bei Dörr et al. (2004) und Dawson et al. (2001), dass bei einer Bestrahlung der gesamten Leber mit einer Gesamtdosis über 30-35 Gy (2 Gy/F) mit einer Inzidenz an Nebenwirkungen von 5-10% gerechnet werden muss. Bei 2/3 bestrahltem Lebervolumen beträgt die Toleranz ca. 47 Gy, bei 1/3 Volumen ca. 90 Gy. Voraussetzung dabei ist, dass das restliche nicht bestrahlte Lebervolumen voll funktionstüchtig ist. (Dawson et al. 2001, Dörr et al. 2004). Hierbei sind vor allem die Effekte einer Chemotherapie von Bedeutung.

So zeigt sich bei Wiley et al., dass eine Kombination aus Chemotherapie und Bestrahlung die Dosis toleranz der Leber beeinflusst, indem mehr späte Nebenwirkungen auftraten, als in der Kontrollgruppe mit alleiniger Strahlentherapie.

Mohiuddin et al. verzeichnete in einer Studie keine signifikanten Unterschiede der Inzidenz von Nebenwirkungen zwischen erhaltener Chemotherapie und Bestrahlung. Vergleicht man diese Daten mit den Ergebnissen dieser Arbeit, so zeigt sich kein signifikanter Unterschied der Häufigkeit später Nebenwirkungen bei kombinierter Therapie.

Ingold et al. (1993) und Lawrence et al. (1995) verwiesen auf einen signifikanten Anstieg an Komplikationen bzw. Nebenwirkungen bei einer Bestrahlung der gesamten Leber mit mehr als 35 Gy (2 Gy/F). Wurde die gesamte Leber mit weniger als 35 Gy (2 Gy/F) bestrahlt, so konnten sie keine relevanten Nebenwirkungen der Leber feststellen. Hingegen ist bei einem Bestrahlungsvolumen von < 25% der Leber die Inzidenz zu vernachlässigen. Diese Dosisgrenzen liegen nun deutlich höher als alles, was in der vorgelegten Analyse in der Klinik je erreicht wurde, sodass die Inzidenz von 0% damit kohärent ist.

Auch in der Studie von Russell et al. (1993) und Borgelt et al. (1981) zeigten sich bei einer Bestrahlung der gesamten Leber mit 30 Gy (1,5 Gy/F) keine späten Veränderungen an der Leber. Diese Daten zeigen somit alle den gleichen Schluss auf: Die ganze Leber kann mit 30 Gy belastet werden und dennoch kann mit einer Rate von Nebenwirkungen unter 5% gerechnet werden. Tabelle 19 zeigt eine Übersicht dieser klinischen Daten aus der Literatur.

Tabelle 19: Dosistoleranz der Leber

Autor/Lit.	Gy	Vol %	Fraktion	Inzidenz NW III°
Dörr et al (2004) Dawson et al.(2001)	30-35 Gy	100 %	2 Gy / F	5-10 %
Wharton et al.(1973)	30- 35 Gy	100 %	2-2,5 Gy / F	5 %
Ingold et al.(1993)	55 Gy	100 %	1-2 Gy / F	32,5 %
	30 Gy	100 %	2 Gy / F	0%
Lawrence et al.(1995)	30-35 Gy	100 %	2 Gy / F	5-10%
Russell et al.(1993)	30 Gy	100 %	1,5 Gy / F	0 %
Borgelt et al.(1981)	30 Gy	100 %	1,5 Gy / F	0%
Mohiuddin et al.	21 Gy	100 %	2 Gy / F	0 %

Entscheidend ist wohl als Ergebnis zu sehen, dass trotz einer klinischen Grenze von 30 Gy auf 30%, die Leber in der Regel wesentlich besser geschont wurde. Im Rahmen einer Bestrahlungstechnik, die diese Grenze an der Leber so gut einhält, überrascht die Inzidenz von 0% Grad III/IV Reaktionen nicht. Als Konsequenz dieser Analyse ergibt sich, dass die Leber im Rahmen einer Oberbauchbestrahlung eher mehr belastet werden sollte; dadurch könnten dann evtl. andere Normalgewebe geschont oder die Gesamtdosis erhöht werden, ohne eine wesentliche Erhöhung der Lebertoxizität befürchten zu müssen.

3. Niere

Es fand sich an den Nieren keine Nebenwirkungen nach abdomineller Bestrahlung im gesamten Patientenkollektiv in einem Nachbeobachtungszeitraum von median 30 Monaten. Die Toleranzgrenze lag unter 30% mit > 20 Gy.

In der Literatur hingegen beschreibt Köst et al. (2002) bei der Bestrahlung der gesamten Niere mit einer Bestrahlungsdosis 20 Gy (7,6/F) eine Inzidenz von 50%, gegenüber einer Inzidenz von 27% bei einem bestrahlten Volumen von 10% mit gleicher Dosis und Fraktionierung. Auch Willett et al.(1986) stellte den Unterschied der Inzidenzen durch unterschiedliche Bestrahlungsvolumina in seiner Studie heraus. So zeigte er eine Inzidenz von 24% bei gesamt bestrahlter Niere mit einer Dosis von 26 Gy. gegenüber einer Inzidenz von 17% bei einem Volumen von 10%. Die Endpunkte, die er dabei wählte, bestanden aus den klinischen Parametern wie Blutdruck, Serumkreatinin und Kreatinin- Clearance. Irwin et al.(1995) hingegen bestrahlte die gesamte Niere mit einer mittleren Gesamtdosis von 19,28 Gy mit einer Fraktionierung von 1,25 Gy/ F und konnte keine Veränderungen bzw. Nebenwirkungen an der Niere feststellen. Auch er wählte dieselben klinischen Parameter wie zuvor Willett et al.

Zu berücksichtigen in bezug auf die Strahlentoleranz des Nierengewebes ist vor allem eine Kombination aus Chemotherapie und Bestrahlung. So zeigen die Ergebnisse bei Lüder et al., dass eine Kombination aus Chemotherapie und Bestrahlung bei Patienten mit M. Hodgkin vor allem eine Veränderung der tubulären Funktion (Proteinurie) der Niere bewirkt, wobei er Albumin mit groß molekulerem Gewicht von Albumin mit niedrig molekularem Gewicht unterschied und sie ins Verhältnis zu einander setzte. Dabei zeigte sich, dass 50% der Patienten, die eine Kombinationstherapie erhielten, eine höhere Rate der Albumine zueinander aufwiesen, als die Patienten, die eine alleinige Strahlentherapie (Rate von 37%) oder eine alleinige Chemotherapie (Rate von 42%) erhielten.

Cassady et al. stellte in seiner Studie mit Kinder, die einen Wilms Tumor hatten fest, dass bei einer moderaten Dosis von 11- 15 Gy und Gabe eines Chemotherapeutikums (Actinomycin D) keinerlei Nebenwirkungen an der Niere auftraten. Er wählte als zu betrachtende Endpunkte klinische Parameter wie BB, Proteinurie, Hypertonie und Kreatinin- Clearance.

Entscheidend in der Erfassung der Nebenwirkungen der Niere ist wohl die Auswahl der betrachteten Endpunkte. So können die sog. Routine Parameter, wie Kreatinin, Kreatinin- Clearance und Blutdruck nicht verändert sein, obwohl eine Schädigung der Nieren auf mikroskopischer Ebene nachweislich ist oder sich in speziellen Parametern, wie renale Plasmafluss, GFR und Proteinurie äußert.

So zeigten die Ergebnisse dieser Arbeit hinsichtlich der klinischen Parameter der Niere, wie Harnstoff, Kreatinin, Kreatinin- Clearance und Albuminurie keinerlei Veränderungen.

Aus der folgenden Tabelle 20 sind die klinischen Daten aus der Literatur ersichtlich.

Tabelle 20: Dosistoleranz der Niere

Autor/Lit.	Gy	Vol %	Fraktion	Inzidenz NW III°
Köst et al.(2002)	20 Gy	100 %	7,6 Gy / F	50 %
	20 Gy	10 %	7,6 Gy / F	27 %
Irwin et al.(1995)	< 20 Gy	100 %	1,25 Gy / F	0 %
Willett et al.(1986)	26 Gy	100 %	1,5-1,8 Gy / F	24 %
	26 Gy	10 %	1,5-1,8 Gy / F	17 %
Thompson et al.(1971)	20 Gy	100 %	1,5 Gy / F	17 %
Cassady et al. (1996)	11-15 Gy	100 %	-	0 %
Lüder et al. (1995)	-	-	-	Ctx 42 % Radiatio 37 % Ctx/Radiatio 50%

Das wesentliche Ergebnis dieser Untersuchung ist somit, dass die Vorgabe von 20 Gy auf bis zu 30% in allen Fällen eingehalten wurde und nicht zu einer Veränderung der Nierenfunktion im Rahmen des untersuchten Kollektivs führte. Als Konsequenz könnte eine Erhöhung der Toleranzdosis auch an der Niere gefordert werden. Betrachtet man jedoch die Daten der Literatur so kann insbesondere unter Berücksichtigung von Köst und Willet zumindest hinterfragt werden, ob es wirklich problemlos ist, die ganze Niere mit 20 Gy zu belasten, wie es die Daten von Irwin et al vielleicht nahe legen. Es sind wohl doch mehr klinische Daten erforderlich, um die Dositoleranz der Niere abschließend zu beurteilen.

4. Magen und Darm

Zusätzlich zur Leber und Niere wurden die Toxizitätsdaten von Magen und Darm aufgrund ihrer anatomischen Lage im Oberbauch und dadurch bedingter Strahlenbelastung mit evt. Auftreten von späten Nebenwirkungen ausgewertet.

Im Patientenkollektiv fand sich, bezogen auf die Nebenwirkungen des Magens, eine Inzidenz von 0 % an Grad III und Grad IV Reaktionen. Die Inzidenz der Grad I Nebenwirkungen beträgt, bezogen auf die Nachbeobachtungszeit, 50 % pro Jahr, die der Grad II Nebenwirkungen 28%. Die Faktoren Alter, Geschlecht, Noxen und Chemotherapie beeinflussten diese Inzidenz nicht.

In der Literatur finden sich kaum Angaben über die Strahlentoleranz des Magens. So beschreiben Fajardo et al. 2001 und Dörr et al. 2004 lediglich, dass erste Veränderungen im Bereich des Magens nach Dosen von 20- 25 Gy und deutlichere Veränderungen ab 50Gy zu erwarten sind. Das Auftreten dieser Veränderungen tritt mit einer starken Schwankung der Latenz von 2-12 Monaten auf (Dörr et al. 2004). Inzidenzangaben fanden sich in der hiesigen Literatur nicht.

Bezogen auf die Nebenwirkungen des Darms fand sich eine Inzidenz von 0% an Grad IV Nebenwirkungen. Im Gesamtkollektiv ergab sich zudem, dass 1/3 der Patienten Grad I Reaktionen und jeweils 1/10 Grad II/III aufwiesen.

So zeigt die aktuelle Literatur von Dörr et al. 2004, dass mit einer Inzidenz von 5% an Grad I und II gerechnet werden muss, wenn Dosen von 10- 30 Gy angewandt werden. Baglan et al. 2002 beschreibt eine Inzidenz von 25% Grad III Reaktionen bei einer Dosis von 45 Gy. Mit einer Inzidenz von 10% schwerer Nebenwirkungen sind laut Baglan et al. bei Bestrahlung mit einer Dosis von 50 Gy zu rechnen. Dabei spielt als Endpunkt der Betrachtung die Beweglichkeit des Darms eine entscheidende Rolle.

Das wesentliche aus der zusätzlichen Auswertung des Magens und des Darms ist, dass unter Einhaltung der klinikinternen Grenzwerte und der modernen Bestrahlungsplanung, keine schweren Nebenwirkungen sowohl an Magen, als auch am Darm auftraten. Um allerdings die Dositoleranz des Magens und des Darms abschließend beurteilen zu können, sind mehr klinische Daten erforderlich.

5. Zusammenfassung

Bei Einhaltung der Planungskriterien von 30 Gy auf nicht mehr als 30% der Leber und 20 Gy auf nicht mehr als 30% der Nieren finden sich im untersuchten Kollektiv keine Grad III/IV Nebenwirkungen und lediglich an der Leber 12% Grad II Nebenwirkungen. Dies entspricht wie gezeigt werden konnte auch der aus der Literatur zu erwartenden niedrigen Inzidenz schwerer Nebenwirkungen. Diese guten Ergebnisse sind nur im Rahmen der routinemäßigen Anwendung moderner Techniken in Planung und Durchführung der Bestrahlung möglich.

Die Aussage dieser Arbeit ermöglicht es im klinischen Alltag, die vorgegebenen Toleranzgrenzen großzügig auszuschöpfen, da innerhalb dieser Grenzen die Inzidenz von Nebenwirkungen gering ist. Möglicherweise lässt sich so in einigen Fällen eine gewünschte Dosissteigerung realisieren. Bei der Beurteilung von Dosisvolumenhistogrammen der Leber spielt neben dem Vol_{26} auch die D_{max} eine Rolle, Grenzwerte können allerdings aus dieser Arbeit nicht abgeleitet werden. Für die Nachsorge gilt, dass die entsprechende Diagnostik in der Routine durchgeführt wird, als da sind gezielte Befragung, körperliche Untersuchung und spezifische Labordiagnostik.

VI. Literaturverzeichnis

- A. W. Fyles, M. D., F. R. C. P. C., et al. : Analysis of complications in patients treated with abdomino- pelvic radiation therapie for ovarian carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, Vol. 22, pp., 847-851.
- Borgelt B. B., Gelber R., Brady L. W., Griffin T., Hendrickson F. R.: The palliation of hepatic metastases: results of the Radiation Therapy Oncology Group pilot study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys* 1981;7:587-591.
- C. G. Willett, M. D., J. E. Tepper, M. D., E. L. Orlow, B. A., W. U. Shipley, M. D.: Renal complications secondary to radiation treatment of upper abdominal malignancies. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, Vol. 12, pp. 1601-1604.
- C. Irwin, A. Fyles, C. S. Wong, C. M. Cheung, Y. Zhu: Late renal function following whole abdominal irradiation. *Radiother. And Oncol.*, Vol. 38, 257-261, 1996.
- Dawson L. A., Ten Haken R. K., Lawrence T. S. (2001): Partial irradiation of the liver. *Sem Radiat. Oncol.* 11:240-246.
- Dische, S., Vaeth, J. H., Meyer, J. L. (1989 b): Conference summery. Radiation tolerance of normal tissues. *Front Radiother. Oncol.* 23, 419-427
- Dische, S., Warburton, M. F., Jones, D., Lartigan, E. (1998 a).
- Dörr W., Herrmann Th., Riesenbeck D. (2004): Prävention und Therapie von Nebenwirkungen in der Starhlentherapie. *Uni- Med. Science*, Bremen, ISBN 3-89599-791-9.
- Dörr W., Köst S., Keinert K., Glaser F-H., Endert G., Herrmann Th.: Early intestinal changes following abdominal radiotherapy: Comparison of endpoints. *Radiother. Oncol.*, eingereicht.
- Emami; M. D., et al.: Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int. J. Radiother. Oncol. Biol. Phys.* Vol. 21.pp., 109-122.
- F. A. Stewart, J. V. Lebesque, A. A. M. Hart: Progressive development of radiation damage in mouse kidneys and the consequences for reirradiation tolerance. *Int. J. Radiat. Biol.*, Vol. 53, No. 3, 405-415, 1988.

- F. A. Stewart, Y. Oussoren, H. Van Tinteren, S. M. Bentzen: Loss of reirradiation tolerance in the kidney with increasing time after single or fractionated partial tolerance doses. *Int. J. Radiat. Biol.*, Vol. 2, 169-179, 1994.
- Franko, A. J., Sharplin, J., Ward, W. F., Taylor, J. M.: Evidence for two patterns of inheritance of sensitivity to induction of lung fibrosis in mice by radiation, one of which involves two genes. *Radiat. Res.* 146, 1996, 68-74.
- H. J. Hoekstra MD, PhD, M. Cromheecke, AWT. Konings, B. G. Szabo.: Liver tissue tolerance for irradiation: Experimental and clinical investigations. *Hepato-Gastroenterology* 2000; 47: 1732-1740.
- Haston, C. K., Travis, E. L.: Murine susceptibility to radiation-induced pulmonary fibrosis is influenced by a genetic factor implicated in susceptibility to bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Cancer Res.* 57, 1997, 5285-5291.
- Ingold J. A., Reed G. B., Kaplan H. S., Bagshaw M.A.: Radiation hepatitis. *Am. J. Roentgenol.* 1965; 93:200-208.
- J. Chia-Hsien Cheng, et al.: Radiation-induced liver disease after radiotherapy for hepatocellular carcinoma : clinical manifestation and dosimetric description. *Int. J. Radiother. And Oncol.*, Vol. 63, 41-45, 2002.
- J. Robert Cassady, M. D.: Clinical radiation nephropathy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, Vol. 31, No. 5, pp. 1249-1256, 1995.
- J.-J. Pavy, J. Denekamp, J. Letschert, B. Littbrand, F. Mornex, J. Bernier, D. Gonzales-Gonzales, J-C. Horiot, M. Bolla and H. Bartelink: Late effects toxicity scoring: The SOMA Scale. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, Vol. 31, 5. pp., 1043-1047, 1995.
- Kiyoshi Ohara, Hiroshi Tsuji, et al.: Radiation tolerance of the liver in relation to the preserved functional capacity. *Acta Oncologica* Vol. 33, No. 7, pp. 819-823, 1994.

- Köst S., Dörr W., Keinert K., Glaser F-H., Endert G., Herrmann Th. (2002): Effect of dose and dose-distribution in damage to the kidney following abdominal radiotherapy. *Int. J. Radiat. Biol.* 78 :695-702.
- L. M. Fels, C. Bokemeyer, J. van Rhee, H. J. Schmoll, H. Stolte.: Evaluation of late nephrotoxicity in long-term survivors of Hodgkin's disease. *Oncology.*, Vol. 53, 73-78, 1996.
- Late effects conference : RTOG/EORTC. *Radiother. Oncol.* 33, 1995, 5-60.
- M. Pinkawa, B. Gagel, C. Demirel, A. Schmachtenberg, B. Asadpour, M. J. Eble: Dose-volume histogram evaluation of prone and supine patient position in external beam radiotherapy for cervical and endometrial cancer. *Int. J. Radiother. And Oncol.*, Vol. 69, 99-105, 2003.
- M. Verheij, M. D., L. G. H. Dewit, M. D., Ph. D., R. A. Valdes Olmos, M. D., L. Arisz, M. D., Ph. D.: Evidence for a renovascular component in hypertensive patients with late radiation nephropathy. *Int. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, Vol. 30, No. 3, pp. 677-683, 1994.
- Michalowski, A.: A critical appraisal of Clonogenic survival assays in the evaluation of radiation damage to normal tissues. *Radiother. Oncol.* 1,1984, 241-246
- Mohiuddin M., Chen E., Ahmad N. : Combined liver radiation and chemotherapy for palliation of hepatic metastases from colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 1996; 14: 722-728.
- Rodemann, H.P., Bamberg, M.: Cellular basis of radiation-induced fibrosis. *Radiother. Oncol.* 35, 1995, 83-90.
- Russell A. H., clyde C., Wassermann T. H., Turner S. S., Rotman M. : Accelerated hyperfractionated hepatic irradiation in the management of patients with liver metastases: results of the RTOG dose escalating protocol. *Int. J. Radiat Oncol. Biol. Phys.* 1993;27:117-123.

- Schultz-Hector, S.: Radiation-induced heart disease: Review of experimental data on dose response and pathogenesis. *Int. J. Radiat. Biol.* 61, 1992, 149-160.
- Seegenschmiedt, M. H., Zimmermann, J. S.: Dokumentation von Nebenwirkungen. In: Nebenwirkungen in der Radioonkologie, klinisches Kompendium. Dörr, W., Zimmermann, J. S., Seegenschmiedt, M. H. (Hrsg.). München: Urban& Vogel, 2000.
- Seegenschmiedt, M. H.: Nebenwirkungen in der Onkologie. Internationale Systematik und Dokumentation. Berlin-Heidelberg: Springer 1998.
- Stewart et al., *Int. J. Radiat. Biol.*, Vol. 53, 94-96, 1988.
- T. S. Lawrence, M. D., Ph.D., J. M. Robertson, M. D., M. S. Anscher, M. D., R. L. Jirtle, Ph.D., et al.: Hepatic toxicity resulting from cancer treatment. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, Vol. 31, No. 5, pp. 1237-1248, 1995.
- Thames, H. D., Hendry, J.H.: *Fractionation in Radiotherapy*. London: Taylor and Francis, 1987.
- The recording of morbidity related to radiotherapy. *Radiother. Oncol.* 16: 103-108.
- Wharton J. T., Delclos L., Gallager S., Smith J. P.: Radiation hepatitis induced by abdominal irradiation with the cobalt 60 moving strip technique. *Am. J. Roentgenol. Radium Ther. Nucl. Med.* 1973;117:73-80.
- Wiley A. L., JR, Wirtanen G. W., Stephanson J. A., Ramirez G., Demets D., Lee J. W. : Combined hepatic artery 5- Fluorouracil and irradiation of liver metastases. A Randomized study. *Cancer* 1989; 64: 1783-1789.

VII. Lebenslauf

Persönliche Angaben:

Schulische Ausbildung:

Berufliche Ausbildung:

Universitäre Ausbildung:

Klinische Ausbildung:

Dissertation:

Interessen + Interessantes:

Ort

Unterschrift

VIII. Danksagung

Meinen Dank möchte ich Herrn Prof. Dr. med. N. Willich aussprechen, der es mir ermöglicht hat diese Doktorarbeit in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie zu schreiben. Außerdem gilt mein voller Dank Frau Dr. med. Dorothea Riesenbeck, die mich immer unterstützte und mir mit Rat und Tat zur Seite stand.

Der abschließende und ganz besondere Dank gilt meiner Familie.

IX. Anhang

1) Dokumentationsbogen

Stammdaten

Patient/-in

Name: _____ Geb. Datum: _____ Geschlecht: _____

Gewicht: _____ Größe: _____

Status

Lebt mit NU: _____ Tod mit NU: _____ Datum letzte NU: _____

Noxen

Nikotin: Ja Nein Alkohol: Ja Nein Keine Angaben: _____

Vorerkrankungen

Leber: _____ Niere: _____ Magen: _____ Darm: _____

Tumor- Anamnese

Lokalisation:_____ Staging:_____ Stadium:_____ Grading:_____

OP:_____ Datum d. OP:_____ Art d. OP:_____ evt. Histologie:_____

Bestrahlungsdokumentation

Konzept

Palliativ:_____ Adjuvant:_____ Prim. Kurativ:_____

Bestrahlung

Beginn:_____ Ende:_____

Gesamtdosis:_____ Einzeldosis:_____ Boost:_____

Plan:_____ Ap/pa:_____

DVH

Niere: RE.: Ja Nein n.a. LI: Ja Nein n.a. ZV:_____ml

Leber: Ja Nein

DVH

	Niere re.	Niere li.	Leber
Vol. organ (ml)			
D max.			
D median			

Gy	Niere re. %	Niere li. %	Leber %
0			
0-5			
6-10			
11-15			
16-20			
21-25			
26-30			
31-35			
36-40			
> 40			

Chemo

Simultan: _____ Seq. vorher: _____ Seq. nacher: _____ Substanzen: _____

Pause wg. NW: ja nein Anzahl d. Tage

Toxizitätsdaten

Karnowsky: _____ %

Remissionsstatus: CR PR NC PD

Leber Absolutes Gewicht/Nachsorge (kg)

	0	1			
Müdigkeit	o.p.B.	Gering	Mäßig, Schlaf schlecht	Dtl. Verwirrt	Koma
Übelkeit	o.p.B.	Gering	mäßig	stark	
Schmerz	o.p.B.	Gelegentl.	zeitweilig	dauerhaft	Sehr quälend
Oedeme	o.p.B.	Gelegentl. (Beine)	häufig	Anasarka auf Diuretika rückl.	Anasarka auf Diuretika nicht rückl.
Gewichtszunahme	o.p.B.	minimal	<5%	5-10%	>10%
Abdomen	o.p.B.	Hepatomegalie	Aszitis Bauch weich Zeitw.Diurese	Aszitis Bauch hart Andauernde Diurese	
Blutungen	o.p.B.	keine	Eisentherapie	Gelegentl. Transfusion korrigierbar	Häuf. Transf. Kein Ansprechen

IX. Anhang

Niere

	0	1	2	3	4
Hypertonie	o.p.B.	Diät	Antihypertens. Syst.<20 Diast.<10	Einseit. Nephropathie Syst.>20 Diast.>10	Dialyse
Anämie	o.p.B.	o.p.B.	vorübergehend	Persistierend	
Hämaturie	o.p.B.	Mikrohämaturie	Wdh. Makrohämaturie Gel. Transf.	Dauerhafte Makrohäm. Ständ. Transf.	Unbeeinfl. OP erforderlich
Oedeme	o.p.B.	Vorübergehend	2+ 3+	4+ (Bein); dauerhaft	Uräm. Koma Anasarka

Magen

	0	1	2	3	4
Schmerz im Epigastrium	o.p.B.	Selten Gering	Zeitw. Erträgl.	Dauerhaft Stark	Unbeeinfl. Quälend
Emesis	o.p.B.	Geleg. 1x/d	Zeitw. 2-5x/d	>6-10x/d	Unbeeinfl.
Hämatemesis	o.p.B.	Geleg.	Zeitw.	Dauerh.	Unbeeinfl
Gewichtsverlust	o.p.B.	5-10%	10-20%	20-30%	>30%
Ernährung/ Med.	o.p.B.	Diät Antazida	Zeitw. Med. gg. Erbrechen	Dauerh. Med. Gg. Erbrechen	Chir. Maßnahmen
Schmerzmittel	o.p.B.	Geleg.	Ständig	Regelm. Zentral wirks. Analgetikum	Chir. Maßnahmen
Teerstuhl	o.p.B.	okkult	Zeitw. Hb<10%	Dauerhaft Hb<10-20%	Unbeeinfl. Hb>20%

IX. Anhang

Darm

	0	1	2	3	4
Stuhlfrequenz	o.p.B.	2-4/d	5-8/d	>8/d	Unbeeinfl.
Diarrhoetherapie	o.p.B.	Diät	Immodium	Opium	Opium
Obstipation	o.p.B.	3-4/Wo.	2/Wo.	1/Wo.	Kein Stuhlgang
Blutungen	o.p.B.	Geleg. Okkult Hb Normal	Zeitw. Okkult Hb <10%; geleg.Transf.	Persit. Okkult Hb<10-20%; häuf. Transf.	Dauerh. Okkult Hb>20% Unbeeinfl.
Gewichtsverlust	o.p.B.	5-10%	10-20%	20-30%	>30%

Laborwerte Leber

	0	1	2	3	4
Alk.Phosph.	o.p.B.	< 2,5 *	2,5-5 *	5-20 *	> 20 *
Bilirubin	o.p.B.	<1,5 *	1,5-5 *	>5-10 *	> 10 *
PTT	o.p.B.	<1,25 *	1,25-1,5 *	>1,5-2 *	>2 *
Serumalbumin	o.p.B.	>3g/dl	2,5-3g/dl	2,0-2,5g/dl	<2g/dl
Thrombozyten	o.p.B.	>75 tsd.	50-75 tsd.	25-50 tsd.	<25 tsd.

*: x-fache Abweichung vom Normwert

Laborwerte Niere

	0	1	2	3	4
Harnstoff	o.p.B.	25-35mg/dl	36-60mg/dl	>60mg/dl	>100mg/dl
Kreatinin	o.p.B.	1,5-2mg/dl	2,2-4mg/dl	>4mg/dl	/
Krea-Clerance	o.p.B.	>75%	50-75%	<50%	/
Albuminurie	o.p.B.	Vorübergehend	Persist.(2+)	Ausgeprägt(4+)	/
Proteinurie	o.p.B.	<3mg/l	3-10mg/l	>10mg/l	Nephrot. Syndrom

