

# Behandlungsassoziierte Spätfolgen nach Strahlentherapie maligner Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter

## Machbarkeitsanalyse einer prospektiven multizentrischen Registerstudie

Tobias Bölling<sup>1</sup>, Andreas Schuck<sup>1</sup>, Christian Rube<sup>2</sup>, Stefan Hesselmann<sup>1</sup>, Hildegard Pape<sup>3</sup>, Karin Dieckmann<sup>4</sup>, Barbara Pöllinger<sup>5</sup>, Rolf-Dieter Kortmann<sup>6</sup>, Irene Speiser-Held<sup>2</sup>, Frank-Michael Meyer<sup>7</sup>, Carmen Martini<sup>8</sup>, Branka Asadpour<sup>9</sup>, Beate Timmermann<sup>10</sup>, Jörn D. Beck<sup>11</sup>, Thorsten Langer<sup>11</sup>, Marios Paulides<sup>11</sup>, Bernhard Schmidt<sup>12</sup>, Normann Willich<sup>1</sup>

**Hintergrund und Ziel:** Radiogene Spätnebenwirkungen nach Bestrahlung im Kindes- und Jugendalter sind bislang fast ausschließlich retrospektiv an kleinen Fallzahlen evaluiert worden. In der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Radioonkologie (APRO) wurde deshalb ein Konzept zur prospektiven Erfassung radiogener Spätfolgen bei Kindern und Jugendlichen erstellt. Das Ziel dieser Arbeit war die Evaluierung der Anwendbarkeit einer bundesweiten zentralen Datenbank zur Erfassung der Bestrahlungs- und Nachsorgedokumentation aller im Rahmen der GPOH-Studien (Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie) behandelten Kinder.

**Material und Methodik:** Für das „Register zur Erfassung radiogener Spätfolgen bei Kindern und Jugendlichen“ (RiSK) wurde eine Studienzentrale in Münster eingerichtet. Mit der Erfassung wurde in Deutschland im Juli 2001 in einer Pilotphase mit wenigen Zentren begonnen. Seit Februar 2004 erfolgt die Dokumentation im Rahmen einer Machbarkeitsstudie bundesweit. Zur Erfassung der Bestrahlungsdaten wurden detaillierte Dokumentationsbögen erstellt. Die Erfassung der strahlentherapieassoziierten Nebenwirkungen erfolgte nach den RTOG/EORTC-Kriterien. Patienten wurden über die GPOH-Studienzentralen an die RiSK-Studienzentrale gemeldet, von dort erging dann die Aufforderung zur Dokumentation. Alle Dokumentationen wurden zentral gesammelt und statistisch erfasst.

**Ergebnisse:** Bis zum 31.07.2005 sind 438 Bestrahlungs- und 579 Nachsorgedokumentationen eingegangen. Insgesamt haben sich 46 Strahlentherapiezentren in Deutschland sowie je ein Zentrum in Österreich und der Schweiz beteiligt. Die Qualität der Dokumentationen entspricht hinsichtlich Vollständigkeit und Plausibilität in der überwiegenden Anzahl der Fälle den gesetzten Anforderungen. Bei der Machbarkeitsanalyse zeigte sich, dass bei einer großen Anzahl von Patienten wesentliche Informationen zu Organbelastungen und Nebenwirkungen vorlagen.

**Schlussfolgerung:** Durch diese flächendeckende prospektive Erfassung der Bestrahlung sowie radiogener Akut- und Spätfolgen bei Kindern und Jugendlichen kann in der Zukunft eine Korrelation zwischen Organbelastungen und der Inzidenz akuter und chronischer Nebenwirkungen erfolgen. Weitere Bestrahlungsdokumentationen und ein längerer Beobachtungszeitraum der Nachsorgeuntersuchungen sind zur statistischen Auswertung nötig.

**Schlüsselwörter:** Strahlentherapie · Kinder · Spätfolgen · Organdosis

Strahlenther Onkol 2006;182:443–9

DOI 10.1007/s00066-006-1517-9

<sup>1</sup> Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Münster,

<sup>2</sup> Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Homburg/Saar,

<sup>3</sup> Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Düsseldorf,

<sup>4</sup> Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Wien, Österreich,

<sup>5</sup> Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum München,

<sup>6</sup> Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Leipzig,

<sup>7</sup> Klinik für Strahlentherapie, Klinikum Augsburg,

<sup>8</sup> Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Freiburg,

<sup>9</sup> Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Aachen,

<sup>10</sup> Paul-Scherrer-Institut, Villigen, Schweiz,

<sup>11</sup> Abteilung für Pädiatrische Onkologie, LESS-Zentrum, Universitätskinderklinik Erlangen,

<sup>12</sup> Klinik für Strahlentherapie, Katharinenhospital Stuttgart.

Eingang: 24. Oktober 2005; Annahme: 20. März 2006

**Therapy-Associated Late Effects after Irradiation of Malignant Diseases in Childhood and Adolescence. Feasibility Analyses of a Prospective Multicenter Register Study**

**Background and Purpose:** Radiogenic late effects in children and adolescents have been evaluated retrospectively in most analyses, with small patient numbers. The German Group of Pediatric Radiation Oncology (APRO) has generated a concept for a prospective evaluation of radiation-associated late effects in childhood. The aim of this study was to evaluate the feasibility of a nationwide central database for the documentation of radiation parameters and side effects of all children treated within therapy protocols of the German Society of Pediatric Oncology and Hematology (GPOH).

**Material and Methods:** A study center has been implemented in Muenster, the documentation has started in July 2001 in few centers in a pilot phase. Since February 2004 the documentation is done countrywide. Detailed documentation forms have been designed for treatment parameters and for doses applied at organs at risk. Furthermore, a uniform toxicity documentation, according to the RTOG/EORTC criteria, was chosen. Patients were reported from the study centers of the GPOH to the study center. All information was collected and analyzed in the study center.

**Results:** Till July 31, 2005, 438 documentations of radiation and 579 toxicity documentations of side effects have been collected in the study center. 46 centers for radiotherapy in Germany and one center each in Austria and in Switzerland took part in the documentation. The quality of documentation regarding completeness and plausibility fulfilled the expected criteria in most cases. This feasibility analysis showed that important information about organ dose levels and side effects was documented in a large number of patients (Figures 1 and 2).

**Conclusion:** This prospective evaluation of radiotherapy and radiogenic side effects in children and adolescents will allow correlating doses at organs at risk and the incidence of acute and late sequelae in Germany. Further documentations and a longer follow-up are necessary to obtain powerful results.

**Key Words:** Radiation · Childhood · Late sequelae · Organ dose level

**Einleitung**

Die Radiotherapie hat in der Behandlung von Tumorerkrankungen im Kindes- und Jugendalter einen hohen Stellenwert. Bezüglich der Wirkung auf Tumoren ist die Strahlenbehandlung im Allgemeinen gut charakterisiert. Weniger gut charakterisiert ist die Inzidenz radiogen induzierter Nebenwirkungen. Dabei haben Änderungen der Bestrahlungstechnik und die Einführung neuer Techniken neben der Verbesserung der lokalen Kontrolle auch eine Verringerung möglicher Spätfolgen zum Ziel [13].

Die Erfassung von Spätnebenwirkungen nach Tumortherapie im Kindesalter gewinnt immer mehr an Bedeutung [8, 10, 14, 20, 21]. Durch die Verbesserung der Prognose von Kindern mit einer onkologischen Erkrankung werden Spätnebenwirkungen häufiger apparent. Die valide Einschätzung des individuellen Nebenwirkungsrisikos eines Patienten ist dabei für die Therapieentscheidung und die Patientenaufklärung bedeutsam [11]. Zudem sind genaue Kenntnisse über Nebenwirkungsrisiken für die Formulierung zukünftiger Studienkonzeptionen wichtig. In Deutschland wurden in der pädiatrischen Hämatologie und Onkologie bereits prospektive Studien zur Erfassung der Langzeittoxizität nach Tumortherapie im Kindesalter etabliert [1, 3, 4, 14, 17, 18]. Diese Studien konzentrieren sich jedoch auf chemotherapieassoziierte Spättoxizitäten und haben die Strahlentherapie nur cursorisch erfasst. Detaillierte Aussagen zu strahlentherapieassoziierten Nebenwirkungen sind in diesen Studien nicht vorgesehen. Weitere Analysen zu Spättoxizitäten gibt es aus einzelnen Therapiestudien, in denen jedoch meist ebenfalls keine genauen Organdosen dokumentiert sind [19]. Eine gro-

ße retrospektive Studie aus den USA analysiert den Gesundheitsstatus von erwachsenen Langzeitüberlebenden nach Tumortherapie im Kindesalter, die Strahlentherapie wurde dabei jedoch ohne Unterscheidung nach Dosis oder Zielgebiet erfasst [12].

Radiogene Spättoxizitäten bei pädiatrischen Patienten wurden bisher nur retrospektiv und meist an kleinen Kollektiven untersucht [2, 5–7, 9, 15, 16, 21–24]. Die dabei analysierten Therapietechniken entsprechen teilweise nicht mehr den heutigen Standards. Deshalb wurde in der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Radioonkologie (APRO), einer Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) und der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH), ein Programm zur prospektiven Erfassung dieser Nebenwirkungen entwickelt. Ziel des Programms ist, eine Korrelation der Bestrahlungsdosen an Risikoorganen mit später auftretenden Nebenwirkungen zu ermöglichen.

**Tabelle 1.** Anzahl der dokumentierten Patienten, aufgeschlüsselt nach Therapiestudien.

**Table 1.** Number of documented patients shown for each therapy study.

ALL-Rezidiv-Studie	14	EURO-EWING-Studie	81
ALL-Studie	61	HIT-Studien	43
AML-Rezidiv-Studie	2	Hodgkin-Studie	65
AML-Studie	29	Nephroblastom-Studie	13
COSS-Studie	5	Neuroblastom-Studie	11
CWS-Studie	58	Andere	56

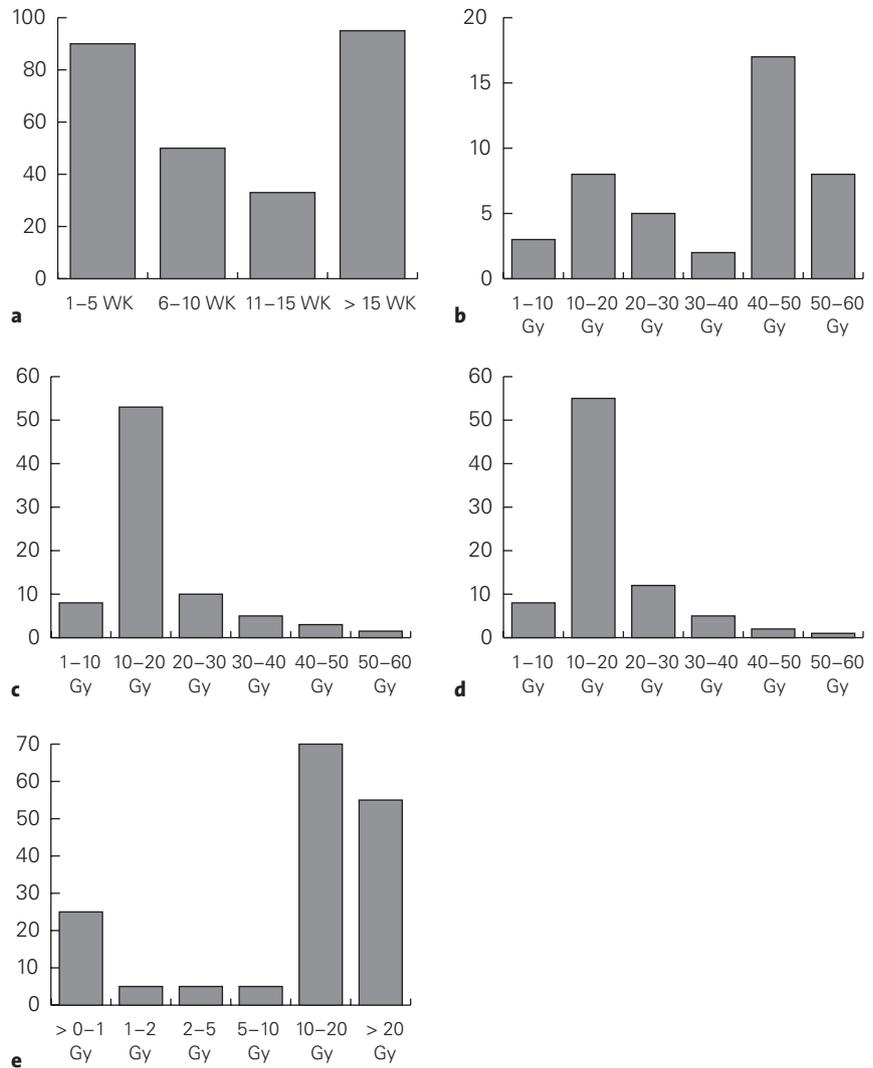
Die Anzahl der innerhalb einzelner Kliniken bestrahlten pädiatrischen Patienten ist zu gering, um repräsentative Aussagen für das Gesamtkollektiv der Patienten zu ermöglichen. Für eine suffiziente Auswertung der Daten ist eine zentrale Datenerfassungsstelle notwendig, in der studienübergreifend genaue Bestrahlungs- und Nachsorgedaten erfasst werden. Deshalb wurde die Datenerfassung im „Register zur Erfassung radiogener Spätfolgen bei Kindern und Jugendlichen“ (RiSK) implementiert. Mit der Dokumentation wurde im Juli 2001 in einer Pilotphase in wenigen Zentren mit konsekutiver Überarbeitung der Dokumentationsbögen begonnen. Seit Februar 2004 erfolgt die Dokumentation im Rahmen einer Machbarkeitsstudie bundesweit. Ziel der vorliegenden Arbeit war die Evaluierung der Anwendbarkeit dieser bundesweiten zentralen Datenbank zur Erfassung der Bestrahlungs- und Nachsorgedokumentation aller im Rahmen der GPOH-Studien behandelten Kinder.

**Material und Methodik**

Zur Erfassung der Bestrahlungsdaten wurden detaillierte Dokumentationsbögen erstellt. Abgefragt wurden: Zeitraum der Therapie, Fraktionierungsschema, Behandlungspausen, das Zielgebiet, die Bestrahlungstechnik und die applizierte Dosis inkl. detaillierter Organdosen. Neben der Dokumentation der Maximaldosen für alle Organe wurde auch eine Dokumentation der Dosis-Volumen-Histogramme für Nieren, Leber, Herz und Lungen vereinbart. Für Schilddrüse und Hoden waren Dosismessungen vorgesehen, auch um Streustrahlung zu erfassen. Operationen und Chemotherapien wurden kursorisch erfasst. Die Dokumentation der akuten und der chronischen Nebenwirkungen erfolgte in vier Schweregraden nach den RTOG/EORTC-Kriterien, wobei bezüglich der Parameter eine Adaptation an die pädiatrischen Normwerte durchgeführt wurde. Die Evaluierung der Nebenwirkungen erfolgte 2 Monate nach Abschluss der Radiotherapie und in der Folge jährlich. Eine Darstellung der vollständigen Dokumentationsbögen ist an dieser Stelle aus Platzgründen nicht möglich, die Bögen sind jedoch

unter der Webseite <http://medweb.uni-muenster.de/institute/radonk/radtox.htm> jederzeit frei abrufbar.

Als Kollektiv für diese Registerstudie waren und sind alle Patienten vorgesehen, die im Rahmen der GPOH-Studien eine Strahlentherapie erhalten. Die Dokumentation der Strahlentherapie erfolgte direkt durch die behandelnden Strahlentherapeuten. Zusätzlich wurden die Patienten über die GPOH-Studienzentralen an die RiSK-Studienzentrale ge-



**Abbildungen 1a bis 1e.** a) Anzahl der mit > 10 Gy an Wirbelkörpern (WK) bestrahlten Patienten in Abhängigkeit von der Anzahl der bestrahlten Wirbelkörper. b) Anzahl der Patienten mit einer Bestrahlung der Harnblase in Abhängigkeit von der Organdosis. c) Anzahl der linksseitigen Mammæ in Abhängigkeit von der dort erzeugten Dosis. d) Anzahl der rechtsseitigen Mammæ in Abhängigkeit von der dort erzeugten Dosis. e) Anzahl der Patienten in Abhängigkeit von der Dosis an der Schilddrüse.

**Figures 1a to 1e.** a) Number of patients who received > 10 Gy radiation on vertebral bodies (WK) dependent on the number of irradiated vertebrae. b) Number of patients with radiation of the bladder dependent on the organ dose level. c) Number of breasts on the left side dependent on the local dose. d) Number of breasts on the right side dependent on the local dose. e) Number of patients dependent on the local dose at the thyroid gland.

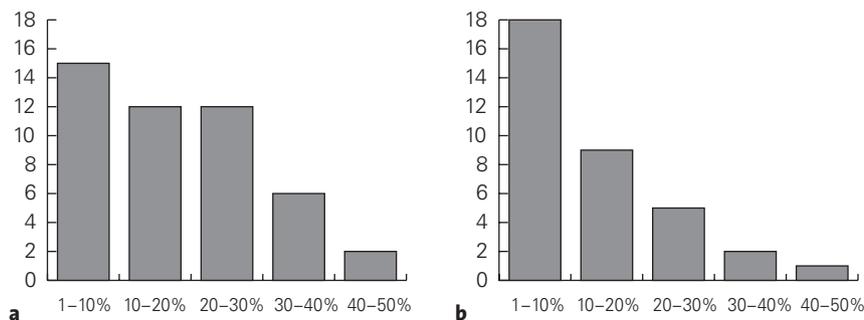
meldet. Von dort wurden dann die behandelnden Kliniken mit der Bitte um Dokumentation angeschrieben, sofern noch keine Dokumentation vorlag. Alle Dokumentationen wurden zentral gesammelt und statistisch erfasst. Dabei erfolgten Bewertungen der Dokumentationen hinsichtlich Vollständigkeit der abgefragten Daten, Plausibilität, Vorliegen von Dosis-Volumen-Histogrammen, Nachfragennotwendigkeit aufgrund fehlender Eindeutigkeit sowie Detailbewertungen, wie z.B. das Vorliegen von Dosimetrieergebnissen an Risikoorganen. Bei der Bewertung bezüglich der gesetzten Erwartungen wurden fünf Gruppen gebildet: 1 (sehr gut) bis 5 (mangelhaft).

Um die Notwendigkeit separater Einverständniserklärungen zur Datenweitergabe zwischen den Studienzentralen zu vermeiden, wurden Einverständniserklärungen zur Datenweitergabe an die RiSK-Studienzentrale bereits in fast alle Studienprotokolle der GPOH integriert. Folgende Studien beinhalten bereits die Einverständniserklärung: CWS-2002-P-Studie, Neuroblastom-Studie, ALL-BFM-Studie, COSS-Studie, Nephroblastom-Studie, ALL-Rezidiv-Studie, EURO-EWING-99-Studie, Nasopharynx-Studie, HIT-LGG-Studie, Kraniopharyngeom-Studie. Vorgesehen ist eine Integration in die neue Version der Hodgkin-Studie. Für die weiteren Studien sind bis zur Integration in die Studienprotokolle noch separate Einverständniserklärungen notwendig.

Die erhobenen Daten der entsprechenden Patientensubgruppen werden den einzelnen GPOH-Studien und deren Referenzstrahlentherapeuten sowie bezüglich der eigenen Patienten den behandelnden Kliniken zur Verfügung gestellt. Eine enge Kooperation besteht mit der LESS-Gruppe („Late Effects Surveillance System“) in Erlangen, die zentral studienübergreifend die chemotherapieassoziierten Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen dokumentiert.

**Ergebnisse**

Die hier aufgeführten Daten sind Stand vom 31.07.2005. Die Anzahl der eingegangenen Primärdokumentationen beträgt



**Abbildungen 2a und 2b.** a) Patienten mit Lungenbestrahlung: Anteil des Organvolumens, das mit > 20 Gy belastet wurde. b) Patienten mit Nierenbestrahlung: Anteil des Organvolumens, das mit > 20 Gy belastet wurde.

**Figures 2a and 2b.** a) Patients with irradiation of lungs: part of organ volume receiving > 20 Gy. b) Patients with irradiation of kidneys: part of organ volume receiving > 20 Gy.

n = 438. 56,6% der Patienten waren männlich, 43,4% weiblich. An der Primärdokumentation waren 46 Zentren für Strahlentherapie in Deutschland sowie je ein Zentrum in Österreich und der Schweiz beteiligt. 19 Zentren brachten mehr als fünf und neun Zentren mehr als zehn Patienten ein. Die Aufteilung der dokumentierten Patienten auf die einzelnen Therapiestudien zeigt Tabelle 1. 90% der Dokumentationen waren befriedigend, gut oder sehr gut ausgefüllt und nur 1% der Dokumentationen mangelhaft.

Bei 322 Patienten (73%) wurde eine CT- oder MRT-gestützte Bestrahlungsplanung durchgeführt, bei 300 Patienten (68%) erfolgte eine dreidimensionale Bestrahlungsplanung. 381 Patienten erhielten eine Photonenbestrahlung, 44 Patienten eine Bestrahlung mit <sup>60</sup>Co, 22 Patienten eine Bestrahlung mit Elektronen und elf Patienten eine Bestrahlung mittels Protonen.

Im Folgenden werden Beispiele von Dosen an Risikoorganen gezeigt. Die exemplarischen Angaben für Wirbelsäule, Mammæ, Harnblase und Schilddrüse basieren auf den dokumentierten Maxima an den Organen. Abbildung 1a zeigt die Anzahl der mit > 10 Gy an Wirbelkörpern bestrahlten Patienten in Abhängigkeit von der Anzahl der bestrahlten Wirbelkörper. Bei 38 Patienten waren die Wirbelkörper nicht vollständig im Bestrahlungsfeld erfasst. In Abbildung 1b ist die Anzahl der Patienten mit einer Bestrahlung der Harnblase in Abhängigkeit von der Organdosis aufgeführt. Abbildungen 1c und 1d stellen die Anzahl der von der Bestrahlung betroffenen Mammæ in Abhängigkeit von der dort erzeugten Dosis seitengetreunt dar. Abbildung 1e zeigt die Anzahl bestrahlter Patienten nach Dosisgruppen an der Schilddrüse, sowohl bei direkter Bestrahlung des Organs (n = 126) als auch durch Streustrahlung bei Bestrahlungen im Bereich des Kopfes oder des Mediastinums.

Im Gegensatz zu den bisher gezeigten Dokumentationen der Dosismaxima wurden für Nieren, Herz, Lungen und Leber Dosis-Volumen-Angaben dokumentiert. Als Beispiel der Zusammenfassung von Ergebnissen der Dosis-Volumen-Histogramme werden in Abbildung 2

Patienten mit Nieren- und Lungendosis aufgeführt. Dargestellt ist jeweils der Anteil des Organvolumens, der eine Dosis von > 20 Gy erhielt. Angaben liegen auch für alle anderen Dosisbereiche vor (Daten nicht gezeigt).

Bislang sind 312 Nachsorgedokumentationen der Akuttoxizität sowie 267 Dokumentationen der Spättoxizität eingegangen. Bei den Akuttoxizitäten wurden kumulativ 405 Grad-1-, 140 Grad-2-, 49 Grad-3- und 28 Grad-4-Nebenwirkungen beobachtet. Bei den Spättoxizitäten wurden kumulativ 218 Grad-1-, 68 Grad-2-, 22 Grad-3- sowie zehn Grad-4-Nebenwirkungen doku-

mentiert. Eine genaue Auflistung der Anzahl der einzelnen Nebenwirkungen zeigen Tabellen 2 und 3.

### Diskussion

Die Dokumentation der Radiotherapie und ihrer Spätfolgen in den einzelnen pädiatrischen Therapiestudien reichte bislang nicht aus, um zuverlässige Beurteilungen radiogener Nebenwirkungen zu ermöglichen. Insbesondere fehlten zumeist die Angaben zu detaillierten Organosen. Aus diesem Grund wurde in der APRO ein Programm zur Erfassung radiogener

Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen entwickelt und in Form der RiSK-Studie implementiert. In der initialen Pilotphase ab Juli 2001 wurden die Dokumentationsbögen entwickelt und konnten aufgrund der Erfahrungen im klinischen Alltag kontinuierlich adaptiert und verbessert werden. Seit Beginn der Förderung durch die Deutsche Kinderkrebsstiftung im Februar 2004 konnte bis zum jetzigen Zeitpunkt dank der Kooperation der teilnehmenden Kliniken eine gute und zunehmende Rekrutierung von Patienten in die Studie erfolgen. Erfreulicherweise hat sich schon eine große Anzahl

**Tabellen 2a bis 2d.** Anzahl dokumentierter akuter Nebenwirkungen (NW), aufgeschlüsselt nach den Schweregraden 1 (a) bis 4 (d).

**Tables 2a to 2d.** Number of documented acute adverse effects (NW) shown for severity degrees 1 (a) to 4 (d).

a) Anzahl akuter Nebenwirkungen Grad 1

NW (n)	Patienten (n)	NW gesamt (n)
0	111	0
1	93	93
2	54	108
3	25	75
4	20	80
5	6	30
6	2	12
7	1	7
Gesamt		405

b) Anzahl akuter Nebenwirkungen Grad 2

NW (n)	Patienten (n)	NW gesamt (n)
0	211	0
1	73	73
2	18	36
3	9	27
4	1	4
Gesamt		140

c) Anzahl akuter Nebenwirkungen Grad 3

NW (n)	Patienten (n)	NW gesamt (n)
0	270	0
1	37	37
2	4	8
3	0	0
4	1	4
Gesamt		49

d) Anzahl akuter Nebenwirkungen Grad 4

NW (n)	Patienten (n)	NW gesamt (n)
0	284	0
1	28	28
Gesamt		28

**Tabellen 3a bis 3d.** Anzahl dokumentierter chronischer Nebenwirkungen (NW), aufgeschlüsselt nach den Schweregraden 1 (a) bis 4 (d).

**Tables 3a to 3d.** Number of documented late adverse effects (NW) shown for severity degrees 1 (a) to 4 (d).

a) Anzahl chronischer Nebenwirkungen Grad 1

NW (n)	Patienten (n)	NW gesamt (n)
0	158	0
1	48	48
2	38	76
3	12	36
4	5	20
5	2	10
6	1	6
7	2	14
8	1	8
Gesamt		218

b) Anzahl chronischer Nebenwirkungen Grad 2

NW (n)	Patienten (n)	NW gesamt (n)
0	221	0
1	31	31
2	10	20
3	3	9
4	2	8
Gesamt		68

c) Anzahl chronischer Nebenwirkungen Grad 3

NW (n)	Patienten (n)	NW gesamt (n)
0	246	0
1	20	20
2	1	2
Gesamt		22

d) Anzahl chronischer Nebenwirkungen Grad 4

NW (n)	Patienten (n)	NW gesamt (n)
0	259	0
1	6	6
2	2	4
Gesamt		10

von strahlentherapeutischen Abteilungen an der Dokumentation beteiligt. Ziel der Phase der Machbarkeitsanalyse war es zunächst nicht, eine flächendeckende Erhebung mit möglichst vollständiger Erfassung aller Bestrahlungen von Kindern zu erreichen. Im Vordergrund stand die Registeretablierung mit Schaffung fester Strukturen. Aus diesem Grund ist es noch zu früh, die Anzahl der vorliegenden Dokumentationen mit der kalkulierten Anzahl der Gesamtheit aller Kinderbestrahlungen in Deutschland zu korrelieren. Für spätere statistische Auswertungen nach Erhöhung der Fallzahl sowie Verlängerung des Nachbeobachtungszeitraums wird dies jedoch von großer Relevanz sein.

Bei der Machbarkeitsanalyse zeigt sich, dass bei einer großen Anzahl von Patienten wesentliche Informationen zu Organdosen vorliegen. Darin zeigt sich die mittlerweile erreichte Akzeptanz von RiSK. Die erhobenen Daten ermöglichen bei entsprechender Fortführung die Korrelation mit später in dem erfassten Kollektiv zu beobachtenden Nebenwirkungen. RiSK und bisher bestehende Spätfolgeprojekte wie LESS bilden damit eine optimale gegenseitige Ergänzung.

### Schlussfolgerung

In der APRO wurde ein Programm zur Dokumentation der Strahlentherapie und zur Erfassung radiogener Nebenwirkungen bei Bestrahlungen im Kindesalter erstellt und in Form der RiSK-Studie implementiert. Durch die Korrelation der dokumentierten Organdosen mit später auftretenden Nebenwirkungen können Untersuchungen zu Toleranzen an Risikoorganen durchgeführt werden. Dies ist wesentlich für die Konzeption zukünftiger Studienprotokolle und für die Beratung des einzelnen Patienten bzw. dessen Erziehungsberechtigten. Die Machbarkeit von RiSK konnte mit dieser Arbeit deutlich gezeigt werden. Zur genauen statistischen Auswertung der einzelnen Teilaspekte sind jedoch eine Fortführung der Studie mit insgesamt höherer Fallzahl sowie ein längerer Beobachtungszeitraum der Nachsorgeuntersuchungen nötig.

### Danksagung

RiSK wird von der Deutschen Kinderkrebsstiftung gefördert und vom „Kompetenznetz Pädiatrische Hämatologie und Onkologie“ unterstützt. Wir danken unserer Dokumentarin Elfriede Müller für ihre Unterstützung.

Wir bedanken uns bei allen teilnehmenden Kliniken für ihre Dokumentationen. Folgende Strahlentherapien haben sich bis zum 31.07.2005 an der Dokumentation beteiligt (Kliniken mit mehr als fünf dokumentierten Patienten kursiv):

<i>Aachen</i>	Universitätsklinikum der RWTH
<i>Augsburg</i>	MVZ am Klinikum
Berlin	Charité, Universitätsmedizin Berlin
<i>Berlin</i>	Klinikum im Friedrichshain, Std. Moabit
Bielefeld	Städtisches Klinikum
Bonn	Universitätsklinikum
Braunschweig	Städtisches Klinikum
Bremerhaven	Zentralkrankenhaus Reinkenheide
Bremen	Praxis am Klinikum

Chemnitz	Städtisches Klinikum
Dortmund	Städtisches Klinikum
<i>Düsseldorf</i>	Universitätsklinikum
<i>Erfurt</i>	Helios-Klinikum
Essen	Universitätsklinikum
<i>Frankfurt/Main</i>	Universitätsklinikum
<i>Freiburg</i>	Universitätsklinikum
<i>Gießen</i>	Universitätsklinikum
<i>Halle</i>	Universitätsklinikum
<i>Hamburg</i>	Universitätsklinikum Eppendorf
<i>Heidelberg</i>	Universitätsklinikum
Heidenheim	Klinikum
<i>Homburg</i>	Universitätsklinikum
Idar-Oberstein	Klinikum
Jena	Universitätsklinikum
Karlsruhe	Klinikum
Kassel	Praxis im Klinikum
Kiel	Universitätsklinikum
<i>Köln</i>	Universitätsklinikum
Köln	Klinikum Köln-Merheim
<i>Leipzig</i>	Universitätsklinikum
Lübeck	Universitätsklinikum
Magdeburg	Universitätsklinikum
Mainz	Universitätsklinikum
Marburg	Universitätsklinikum
<i>München</i>	Universitätsklinikum (LMU)
München	Universitätsklinikum rechts der Isar (TU)
<i>Münster</i>	Universitätsklinikum
Nürnberg	Klinikum Nürnberg-Nord
Oldenburg	Pius-Hospital
Regensburg	St.-Hedwig-Klinikum
Regensburg	Universitätsklinikum
Siegen	Marienkrankenhaus
Stuttgart	Katharinenhospital
<i>Trier</i>	Mutterhaus der Borromäerinnen
<i>Ulm</i>	Universitätsklinikum Ulm
<i>Villigen (CH)</i>	Paul-Scherrer-Institut
Wien (A)	Universitätsklinikum
Wiesbaden	Praxis am St.-Josef-Hospital

### Literatur

1. Beck JD, Winkler K, Niethammer D, et al. After-care of children and young adults surviving cancer. Initial recommendations by the late sequelae study group. *Klin Pädiatr* 1995;207:186-92.
2. Bhatia S, Ramsay N, Bantle JP, et al. Thyroid abnormalities after therapy for Hodgkin's disease in childhood. *Oncologist* 1996;1:62-7.
3. Calaminus G, Kiebert G. Studies on health-related quality of life in childhood cancer in the European setting: an overview. *Int J Cancer Suppl* 1999; 12:83-6.
4. Calaminus G, Weinspach S, Teske C, et al. Quality of life in children and adolescents with cancer. First results of an evaluation of 49 patients with the PEDQOL questionnaire. *Klin Pädiatr* 2000;212:211-5.
5. Constine LS, Donaldson SS, McDougall IR, et al. Thyroid dysfunction after radiotherapy in children with Hodgkin's disease. *Cancer* 1984;53:878-83.
6. Eich HT, Müller RP, Micke O, et al. Esthesioneuroblastoma in childhood and adolescence. *Strahlenther Onkol* 2005;181:378-84.
7. Flentje M, Weirich A, Pötter R, et al. Hepatotoxicity in irradiated nephroblastoma patients during postoperative treatment according to SIOP9/GPOH. *Radiother Oncol* 1994;31:222-8.
8. Fuss M, Pojanc K, Hug EB. Full scale IQ (FSIQ) changes in children treated with whole brain and partial brain irradiation. *Strahlenther Onkol* 2000; 176:573-81.

9. Herrmann T, Dörr W, Koy S, et al. Frühzeitiger Zahnverlust nach Leukämiebehandlung im Kindesalter. *Strahlenther Onkol* 2004;180:371–4.
10. Herrmann T, Thiede G, Trott KR, et al. Nachkommen präkonzeptionell bestrahlter Eltern. *Strahlenther Onkol* 2004;180:21–30.
11. Hesselmann S, Strauss L, Micke O, et al. Rechtsfragen in der Radioonkologie. *Strahlenther Onkol* 2004;180:256–62.
12. Hudson MM, Mertens AC, Yasui Y, et al. Health status of adult long-term survivors of childhood cancer. A report from the childhood cancer survivor study. *JAMA* 2003;290:1583–92.
13. Hug EB, Muentner MW, Archambeau JO, et al. Conformal proton radiation therapy for pediatric low-grade astrocytomas. *Strahlenther Onkol* 2002;178:10–7.
14. Kaatsch P, Blettner M, Spix C, et al. Das Langzeit-Follow-up in der deutschen pädiatrischen Onkologie als Basis für die Durchführung von Studien mit Langzeitüberlebenden. *Klin Pädiatr* 2005;217:169–75.
15. Kortmann RD, Kühl J, Timmermann B, et al. Aktuelle und zukünftige Strategien in der interdisziplinären Therapie von Medulloblastomen, supratentoriellen PNET und intrakraniellen Keimzelltumoren im Kindesalter. *Strahlenther Onkol* 2001;177:447–61.
16. Kortmann RD, Timmermann B, Taylor RE, et al. Current and future strategies in radiotherapy of childhood low-grade glioma of the brain. Part II: Treatment-related late toxicity. *Strahlenther Onkol* 2003;179:585–97.
17. Langer T, Stöhr W, Bielack S, et al. Late effects surveillance system for sarcoma patients. *Pediatr Blood Cancer* 2004;42:373–9.
18. Langer T, Stöhr W, Paulides M, et al. Prospective multicenter registration of major late sequelae in sarcoma patients using the Late Effects Surveillance System (LESS). *Klin Pädiatr* 2005;217:176–81.
19. Reinhardt D, Thiele C, Creutzig U. Neuropsychological sequelae in children with AML treated with or without prophylactic CNS-irradiation. *Klin Pädiatr* 2002;214:22–9.
20. Sack H. Intellektuelle Leistungen von Kindern nach Ganzhirnbestrahlung und Chemotherapie. *Strahlenther Onkol* 2002;178:50.
21. Schuck A, Hamelmann V, Brämwig J, et al. Ovarian function following pelvic irradiation in prepubertal, pubertal and young adult women. *Strahlenther Onkol* 2005;181:534–9.
22. Tarbell N, Guinan E, Chin L, et al. Renal insufficiency after total body irradiation for pediatric bone marrow transplantation. *Radiother Oncol* 1990;18:Suppl 1:139–42.
23. Tefft M, Mitus A, Das L, et al. Irradiation of the liver in children: review of experience in the acute and chronic phases, and in the intact normal and partially resected. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1970;108:365–85.
24. Thomas PRM, Tefft M, D'Angio GJ, et al. Acute toxicities associated with radiation in the second National Wilms' Tumor Study. *J Clin Oncol* 1988;6:1694–8.

**Korrespondenzanschrift**

Dr. Tobias Bölling  
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie – Radioonkologie  
Universitätsklinikum Münster  
Albert-Schweitzer-Straße 33  
48129 Münster  
Deutschland  
Telefon (+49/251) 834-7384, Fax -7355  
E-Mail: bollint@uni-muenster.de