

Ganzkörperbestrahlung für die Knochenmark-/ Blutstammzelltransplantation

Grundlagen, klinischer Einsatz und Nebenwirkungen

Die Entwicklung der Knochenmarkstransplantation und nachfolgend der Blutstammzelltransplantation sind Meilensteine der modernen Hämatologie, da durch diese Verfahren verschiedene, ansonsten infaust verlaufende Erkrankungen kurabel geworden sind. Bereits bei den initialen Behandlungskonzepten von E.D. Thomas war die Ganzkörperbestrahlung (TBI) ein essenzieller Therapiebestandteil. Obwohl viele Fragen weiterhin offen sind, ist die Ganzkörperbestrahlung ein wesentliches Element der Konditionierung vor Knochenmark- oder Blutstammzelltransplantation.

Indikationen zur Knochenmark-/ Stammzelltransplantation oder Hochdosistherapie

Die einzelnen Indikationen werden an anderer Stelle in diesem Heft detailliert behandelt. Daher folgt hier nur eine kurze Wiederholung der wesentlichen Indikationen zur allogenen Transplantation bzw. zur autologen Transplantation:

Allogene Transplantation: CML in chronischer Phase, CML nach Remission aus Akzeleration oder Blastenschub, AML in 1. oder 2. kompletter Remission, ALL des Erwachsenen insbesondere beim Vorliegen von Risikofaktoren, schwere aplastische Anämie.

Autologe Transplantation: NHL (inklusive Plasmozytom und CLL), Keimzelltumoren, Sarkome.

Biologische Grundlagen

Die Ganzkörperbestrahlung ist Teil der Konditionierungsbehandlung vor Knochenmark- oder Stammzelltransplantation. Im Wesentlichen werden drei Ziele mit der Ganzkörperbestrahlung verfolgt:

1. Abtötung von klonalen malignen Zellen,
2. Eradikation des Empfängerknochenmarks zur Vorbereitung des Markraums für das neue Knochenmark/Stammzellen,
3. Gewährleistung der Immuntoleranz für allogene Transplantate.

Nachdem initial hauptsächlich Knochenmark zum Aufbau der neuen Hä-

matopoese verwendet wurde, stehen heute verschiedene Quellen zur Wiederherstellung zur Verfügung: Autologes Knochenmark oder autologe CD34⁺-Stammzellen, allogenes Knochenmark oder allogene CD34⁺-Stammzellen.

Obwohl Daten z. B. bei der Transplantation nach aplastischer Anämie klar belegen, dass auch eine Konditionierung ohne Ganzkörperbestrahlung effektiv sein kann [8], wird in vielen Zentren die Konditionierung unter Verwendung von TBI durchgeführt. Es sind leider nur sehr wenige Studien greifbar, in denen randomisiert die Verwendung von TBI im Vergleich zur reinen Chemotherapie-konditionierung geprüft wurde. Daten des IBMTR (International Bone Marrow Transplantation Register) legen nur geringe Vorteile der TBI-Konditionierung im Vergleich zur Non-TBI-Konditionierung bei Leukämien nahe [11]. Kein Unterschied zwischen TBI und Non-TBI vor Knochenmarkstransplantation wurde auch in einer randomisierten Studie bei Patienten mit Leukämien gefunden [6]. Im Unterschied dazu zeigt sich ein Vorteil der TBI-Konditionierung vor Transplantation bei Patienten mit AML in 1. CR [5]. Eine vorliegende Metaanalyse weist auf einen Vorteil von Konditionierungsprotokollen mit TBI hin, ohne dass ein Signifikanzniveau erreicht wird. Zusammenfassend gilt, dass bislang die Rolle der TBI und Non-TBI-Konditionierungs-

Dr. Claus Belka

Klinik für Radioonkologie, Universität Tübingen,
Hoppe-Seyler-Straße 3, 72076 Tübingen,
E-Mail: claus.belka@uni-tuebingen.de

verfahren in randomisierten Studien nicht vollständig geklärt werden konnte.

Eine Vielzahl von biologischen Überlegungen zur Dosiswahl und Fraktionierung der Ganzkörperbestrahlung sind experimentell untersucht worden. Allerdings ist es aufgrund der geringen Inzidenz der Erkrankungen und ihrer individualisierten Therapieformen bisher nicht gelungen, diese Überlegungen an klinischen Daten zu verifizieren. Grundlage für den Einsatz der Ganzkörperbestrahlung ist die vergleichsweise hohe Radiosensitivität myeloider oder lymphoider Zellen, wobei allerdings eine relativ hohe Streuung beobachtet wird [27]. Diese hohe Radiosensitivität wird zumindest teilweise auf die noch erhaltenen Apoptosesignalwege in diesen Zellsystemen zurückgeführt [2]. Mit den gewöhnlich zur Ganzkörperbestrahlung eingesetzten Dosen von 8–15 Gy kann nach theoretischen Überlegungen eine Abtötung von ca. 2–10 Logstufen (Median von 5 Logstufen) Zellen erreicht werden. Da in vielen Situationen die Transplantation bei Patienten in Vollremission eingesetzt und somit nur

noch eine vergleichsweise geringe Tumormast vorliegt, kann mit der einmaligen Abtötung von 5 Logstufen ein erheblicher Beitrag zur Abtötung maligner Zellen geleistet werden. Die Konsequenz wäre daher, die Dosis soweit zu erhöhen, um eine optimale Abtötung verbliebener klonaler maligner Zellen zu erzielen. In klinischen Studien konnte dieser Zusammenhang zwar bestätigt werden, jedoch führten Dosiserhöhungen durch die Toxizitätssteigerungen zu keiner Verbesserung der Überlebensraten.

Techniken der Ganzkörperbestrahlung

Die Techniken der Ganzkörperbestrahlung sind ebenso wie die Fraktionierungskonzepte individuelle Entwicklungen der jeweiligen Zentren. Randomisierte Studien, die einen Vergleich der Techniken und Fraktionierungskonzepte zulassen, sind aufgrund der Vielfalt der Techniken, der geringen Inzidenz der Erkrankungen und der Heterogenität der Patientenkollektive fast nicht vorhanden. Obwohl die Bestrah-

lungsdosen und Fraktionierungskonzepte erhebliche Unterschiede aufweisen, erscheint die fraktionierte TBI (Bestrahlung mit hoher Dosisleistung, HDR) im Vergleich zur Einzeitbestrahlung mit niedriger Dosisrate (LDR) vorteilhafter zu sein. Diese Einschätzung wurde in 2 randomisierten Studien belegt [13, 15, 22]. In einer aktuellen Studie aus dem Institute Gustave Roussy wurden 160 Patienten mit unterschiedlichen hämatologischen Neoplasien entweder mit 10 Gy Einzeitbestrahlung (LDR) oder 14,85 Gy fraktionierter Ganzkörperbestrahlung (HDR) konditioniert. Die Nachbeobachtungszeit betrug im Median 8 Jahre. Ein signifikanter Unterschied ergab sich hinsichtlich der Inzidenz der Venenverschlusskrankheit der Leber (14% vs. 4% Einzeit/fraktionierte TBI). Keine signifikanten Unterschiede wurden bezüglich der Rate der interstitiellen Pneumonitis, des Gesamtüberlebens und des ursachenspezifischen Überlebens beobachtet, obwohl sich immer ein Trend zum Vorteil der fraktionierten Ganzkörperbestrahlung abzeichnete [15].

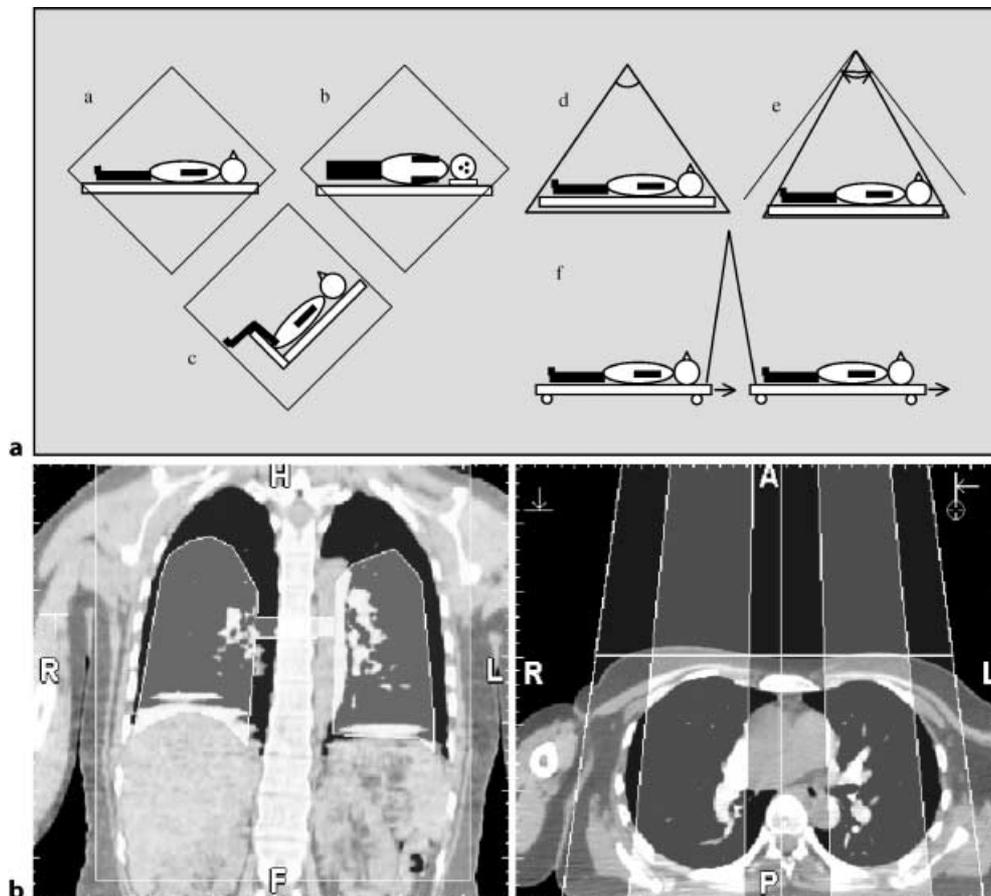


Abb. 1 ◀ **Verschiedene Methoden zur Ganzkörperbestrahlung: Methoden mit seitlichem Strahlengang (a–c) sowie Verfahren mit ventrodorsalem Strahlengang (d–f) werden eingesetzt, um eine homogene Dosisverteilung zu erzielen [19a]. b Zur Vermeidung von interstitiellen Pneumonitiden kommen individuelle Abschirmungsblöcke zum Einsatz, mit denen die Lungendosis auf ca. 10 Gy limitiert wird**

Hier steht eine Anzeige
This is an advertisement



Springer

(175 x 240 mm)

Hier steht eine Anzeige
This is an advertisement



Springer

54 x 240 mm)

Buchbesprechung

Hrsg.: U.B. Hankemeier, K. Schüle-Hein,
F.H. Krzanitz

Tumorschmerztherapie

2., völlig neu bearb. Aufl.; Berlin, Heidelberg,
New York. Springer, 2001. 402 S., 47 Abb.,
43 Tab., (ISBN 3-540-56349-0), geb., DM 74,67

In dem Buch sind die Grundlagen der Schmerztherapie dargestellt. Es wird auch auf Grundlagen von Schmerzempfinden, Schmerzäußerung, Schmerzbehandlung klar und detailliert eingegangen.

Einem wichtigen Aspekt, nämlich der Patientenaufklärung - rechtliche und humanitäre Forderungen, ist das Kapitel 3 gewidmet. Hier wird auf die Aufklärungspflicht eingegangen. Es werden umfassend die medikamentöse Therapie bis hin zur rückenmarksnahen Applikation von analgetisch wirkenden Substanzen, Nervenblockaden, Kryoanalgesie und chem. Neurolysen sowie auch die neurochirurgischen Operationsverfahren dargestellt. Es wird von schmerztherapeutischer Seite ein umfassender Überblick gegeben. Es werden aber auch die anderen Disziplinen einbezogen, was dieses Buch aufwertet: die internistisch-onkologische Tumorschmerztherapie, palliative Strahlentherapie, palliative operative Therapie, psycho-onkologische Therapie, Physiotherapie und alternative Verfahren.

Der Schmerztherapie im Kindesalter ist ein eigenes Kapitel gewidmet. Das Kapitel gliedert sich von der Schmerzanamnese bis zu Beispielen der Therapieanwendung. Das Buch fokussiert auch auf die immer wichtiger werdende Problematik der Palliativmedizin, der Palliativpflege. Es werden hier die seelsorgerischen Aspekte dargestellt, die Ernährungsprobleme, die Symptomenkontrolle und die Schmerztherapie in der Finalphase.

Dieses Buch stellt einen klaren Überblick dar, was die Schmerztherapie bei Tumorerkrankungen betrifft. Die Schmerztherapie wird auch praxisangewandt abgehandelt, mit Fallbeispielen. Es wird auch die Palliativmedizin sehr umfassend dargestellt. Das Buch ist sehr wohl geeignet für Mediziner/Medizinerinnen, die beginnen, sich mit der Tumorschmerztherapie und der Palliativmedizin zu beschäftigen. Bietet aber auch für den erfahrenen Schmerztherapeuten und Palliativmediziner eine wichtige Grundlage für die Fortbildung.

R. Likar (Klagenfurt, Österreich)



Fachnachricht

Stellungnahme der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. zum Infrarot-Imaging

Das von der Firma InfraMedic AG Ulm vorgestellte neue Verfahren zur Vermeidung von Brustkrebs stellt eine Wärmemessung (Infrarot-Imaging, Thermographie) der Brustdrüse bzw. der Brusthaut dar. Das Verfahren soll in der Lage sein, „früheste Abweichungen vom Stadium der optimalen Funktionsweise im Organismus (hier: Brustdrüse) zu erkennen“ (Pressemitteilung der Firma InfraMedic AG vom 8.2.2001).

Der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. liegen bisher keine Daten vor, in denen diese Methode zur Brustkrebsfrüherkennung mit der klassischen Mammographie, der Ultraschalluntersuchung bzw. der Kernspintomographie der Brust verglichen worden wäre. Es kann im Moment deshalb nicht beurteilt werden, ob diese Methode überhaupt zur Früherkennung von Krebszellen bzw. Tumoren in der Brust geeignet ist.

Der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. liegen auch keine Erkenntnisse vor, dass das Diagnoseverfahren (Infrarot-Imaging) an den heute erforderlichen wissenschaftlichen Standards geprüft worden ist.

Frauen, die sich ausschließlich diesem neuen Diagnoseverfahren unterziehen, können deshalb aus unserer Sicht derzeit nicht sicher sein, dass frühe Brustkrebsformen erkannt werden. Es können deshalb nur die bisherigen Diagnoseverfahren zur Brustkrebsfrüherkennung (Mammographie, Ultraschalluntersuchung, Kernspintomographie) empfohlen werden.

Quelle: Pressemitteilung
Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Frankfurt a. Main

Ebenso wie für die Fraktionierung ist eine optimale Dosis für die Ganzkörperbestrahlung bislang nicht ermittelt worden. Es zeigt sich jedoch, dass Erhöhungen der Dosis zwar zu einer verbesserten Kontrolle der Grunderkrankung führen, dies jedoch zu Lasten einer erhöhten Nebenwirkungsrate erfolgt. Eine Verbesserung des Behandlungsergebnisses konnte in den Studien aus Seattle zur Dosiserhöhung von 12 Gy in 2 Gy ED auf 15,75 Gy in 2,25 Gy ED weder bei der Transplantation für die CML noch für die AML beobachtet werden [9, 10]. Eine ähnliche Interpretation lassen retrospektive Daten aus der Schweiz zu, bei denen die Behandlungsergebnisse allogener Transplantationen hinsichtlich der TBI Dosis untersucht wurde. Es zeigte sich, dass das Gesamtüberleben invers mit der applizierten Bestrahlungsdosis (fraktioniert HDR) je 10 Gy, 12 Gy oder 13,5 Gy korreliert war [4]. Trotz aller Einschränkungen einer retrospektiven Studie, erscheinen Dosiserhöhungen bei der Ganzkörperbestrahlung nicht geeignet, um die Ergebnisse der Transplantation wesentlich zu verbessern.

Die Techniken der Ganzkörperbestrahlung umfassen Bestrahlungen mit hohem Fokusbstand, Bestrahlung seitlich im Sitzen (Autositz) mit Aufsättigung der zentralen Bereiche des Rückens und der Brust, Bestrahlungen mit langsamer Bewegung der Strahlenquelle entlang der Längsachse des Patienten (horizontaler Scan), Translationstechnik mit Bewegung des Patienten entlang der Längsachse durch das Bestrahlungsfeld, Pendeln des Strahlenkopfes, sowie die Verwendung zweier seitlicher Strahlerquellen (zur Übersicht s. [19a, 24]) (Abb. 1a). Von besonderer Bedeutung bei allen Techniken ist der Versuch, die Strahlung so homogen wie möglich zu applizieren und insbesondere Dosisüberhöhungen der Lunge zu vermeiden. Mit modernen Techniken wird eine Lungenbelastung über 10 Gy Gesamtdosis durch Abschirmungen vermieden (Abb. 1b).

Nebenwirkungen

Akute Nebenwirkungen

Im Vordergrund der akuten Toxizität stehen gastrointestinale Nebenwirkungen. Bei der Hälfte der Patienten kommt es zu Übelkeit. Erbrechen tritt episo-

denhaft bei ca. 25% der Patienten auf. Daneben werden Inappetenz, Schluckbeschwerden oder Durchfälle beobachtet. Neurologische Manifestationen der akuten Bestrahlungsreaktion umfassen Kopfschmerzen, Müdigkeit und Abgeschlagenheit, die bei ungefähr einem Drittel der Patienten beobachtet werden können. Die Bestrahlung des gesamten Blut bildenden Knochenmarks führt zwangsläufig zum Versagen der Myeloopoese mit den damit verbundenen Folgeerscheinungen.

Subakute Nebenwirkungen

Pneumonitis

Die Lunge ist Hauptrisikoororgan für Bestrahlungsfolgen der TBI. Zusätzlich zu direkten Folgen durch die Bestrahlung ist die Lunge den Schädigungen durch Zytostatika, der akuten/chronischen GVHD und diversen Erregern (CMV, HSV, Candida) ausgesetzt. Die Abgrenzung eines klaren Pathomechanismus für die Entwicklung der Pneumonitis ist daher kaum möglich. Angenommen wird neben der direkten Schädigung von Zellsystemen eine Dysregulation der Expression diverser Zytokine (TGF- β und TNF- α). Auf die immun-/zytokinvermittelte Pathogenese weist die Tatsache hin, dass die Pneumonitiden in der Regel frühestens nach Engraftment beobachtet werden. Erstaunlicherweise tritt die interstitielle Pneumonitis nach Ganzkörperbestrahlung wesentlich früher auf (im Mittel 2 Monate) als nach einer Bestrahlung von begrenzten Volumina der Lunge (im Mittel 4 Monate).

Problematisch für die Ganzkörperbestrahlung ist die insbesondere bei der Lunge zu beobachtende steile Dosiswirkungsbeziehung [17]. Diese führt dazu, daß die Lungentoxizität eine wesentliche Limitierung für die Dosis der TBI darstellt. Obwohl vielfältige Ursachen relevant für die Pathogenese der Pneumonitis sind, spielt die TBI eine entscheidende Rolle. So wird nach alleiniger Chemokonditionierung eine Pneumonitis bei ca. 10% der Fälle beobachtet. Nach TBI-Konditionierung traten Pneumonitiden hingegen bei bis zu 30% der Fälle auf. Hilfreich zur Abgrenzung von zusätzlichen Risikofaktoren bei Patienten mit TBI-Konditionierung war eine retrospektive Auswertung der IBMTR-Datenbank. Hier ergaben sich in der multiva-

rianten Analyse folgende Risikofaktoren für eine Pneumonitis: höhere Dosisrate der TBI, wenn Methotrexat zur GVHD-Prophylaxe genutzt wurde, Auftreten von akuter GVHD der Schweregrade II–IV und höheres Alter der Patienten.

Die klinischen Symptome der Pneumonitis umfassen Dyspnoe, Tachypnoe sowie unproduktiver Husten. Lungenfunktionsanalysen weisen eine reduzierte Lungenkapazität, restriktive Veränderungen und eine reduzierte Diffusionskapazität auf. Röntgenuntersuchungen zeigen im Wesentlichen Veränderungen des interstitiellen Lungenparenchyms mit initialer Betonung der basalen Regionen und des Hilus.

Durch Verbesserungen der Bestrahlungstechniken (Reduktion der Lungendosis auf ca. 10 Gy durch Abschirmungen, s. Abb. 1b) und der Kontrolle von Infektionen, insbesondere CMV-Infektionen sind die Inzidenzen der Pneumonitis deutlich rückläufig.

Venenverschlusskrankheit der Leber (VOD)

Das Auftreten der sog. *veno occlusive disease* (VOD) der Leber ist eine multifaktorielle Komplikation der Konditionierungsbehandlung. Histologisch zeichnet sich diese Komplikation durch das Auftreten eines subintimalen Ödems der terminalen Lebervenen mit nachfolgender Ansammlung von intraluminalen Kollagen aus. Diese Nebenwirkung wird in ca. 15% der Transplantationen beobachtet. Klinisch manifestiert sich eine VOD ca. 2 Wochen nach Konditionierung durch eine schmerzhafte Leberschwellung, Aszites und Ödeme sowie Zeichen der intrahepatischen Cholestase. Der Pathomechanismus der VOD ist bislang nicht verstanden. Man nimmt jedoch eine polyfaktorielle Reaktion der Leber auf die kumulative Toxizität der Konditionierung im Zusammenhang mit infektiösen Kofaktoren an. Die Bedeutung der TBI und insbesondere der Fraktionierung und Dosis für die Entwicklung von VOD wird eindrücklich durch 2 verschiedene prospektive Studien unterstrichen. Beim prospektiven Vergleich zweier Konditionierungsprotokolle zeigte sich, dass bei 50% der Patienten mit 10 Gy Einzelzeitbestrahlung und nur bei 20% der Patienten mit 12 Gy fraktionierte TBI eine VOD auftrat [13]. Ähnliche Beobachtungen wurden in ei-

ner randomisierten Studie in Frankreich gemacht. Auch hier war die Rate von VOD bei Konditionierung mit Einzeit-TBI signifikant höher [15].

Spätfolgen

Störungen der Schilddrüsenfunktion

Veränderungen der Schilddrüsenfunktion im Sinne einer Unterfunktion lassen sich in 30–45% der Patienten nach TBI nachweisen. Bei den meisten Patienten handelt es sich um subklinische, d. h. durch einen regulativen TSH-Anstieg kompensierte Hypothyreosen. Lediglich bei ca. 2% der Patienten wird eine Substituierung mit externem Thyroxin notwendig [7]. Ähnliche Beobachtungen wurden von anderen Gruppen gemacht, so wurden bei der Untersuchung von Spätfolgen nach TBI in keinem Fall klinisch relevante Hypothyreosen beobachtet. Lediglich bei 6,5% der Patienten wurde eine subklinische Hypothyreose diagnostiziert. Neben der Hypothyreose wurden Veränderungen im Sinne einer Thyreoiditis (3%) als Spätfolge nach TBI beschrieben [23].

Gonadale Funktionsstörungen

Neben Veränderungen der Schilddrüsenfunktion kommt es auch zur Beeinflussung der gonadalen Hormonfunktion. Bei fast allen Patientinnen kommt es zur deutlichen Beeinträchtigung der gonadalen Hormonproduktion, sodass bei 50% der Frauen menopausale Syndrome auftreten. Bei Frauen ist daher in fast allen Fällen eine Hormonsubstituierung zur Vermeidung von Folgeschäden des Östrogen/Gestagen-Mangels angezeigt. Im Unterschied dazu bleibt bei Männern die Testosteronproduktion meist erhalten. Allerdings kommt es in nahezu allen Fällen zu einer irreversiblen Azospermie.

Schwangerschaften nach Transplantation, insbesondere mit TBI-Konditionierung sind mit einem erhöhten Risiko für Spontanaborte, vorzeitiger Geburt und niedrigem Geburtsgewicht des Kindes assoziiert [21].

Störungen der Nierenfunktion

Hochdosistherapien mit nachfolgender Knochenmark- oder Stammzelltransplantation können auf vielfältige Weise

zu einer Schädigung der Nierenfunktion beitragen. In einer retrospektiven Analyse von 79 Patienten nach allogener Transplantation zeigte sich, dass die TBI-Dosis sowie das Ausmaß der GVHD mit Veränderungen der Nierenfunktion korrelieren. Die Wahrscheinlichkeit, dass nach 18 Monaten keine nennenswerte Veränderung der Nierenfunktion auftrat, wurde in dieser Studie in Abhängigkeit von der Dosis mit 95,74, und 55% für 10, 12, und 13,5 Gy angegeben. Die Autoren folgern, dass insbesondere in Risikosituationen für das Auftreten von GVHD (allogene Transplantation und unverwandter Spender, keine T-Zell-Depletion) eine TBI-Dosis von 10 Gy nicht überschritten werden sollte [18].

Katarakt und okuläre Veränderungen

Eine charakteristische Nebenwirkung der Ganzkörperbestrahlung ist das Auftreten von Katarakten bei 80–95% der Patienten. Allerdings sind klinisch relevante Katarakte nur bei etwa der Hälfte der Fälle nachweisbar [16, 25]. Die Rate der Kataraktentwicklung sowie der Schweregrad wird im Wesentlichen durch 3 Einflussgrößen moduliert. Die Gabe von Steroiden im Verlauf einer GVHD Behandlung führt zu einer erheblichen Zunahme der Rate von klinisch relevanten und progredienten Katarakten (35% vs. 93% schwerer Katarakte). Neben dieser Einflussgröße spielt die Dosis und Fraktionierung eine erhebliche Rolle für die Inzidenz einer Kataraktentwicklung [16]. So zeigte sich eine Kataraktentwicklung 11 Jahre nach Konditionierung bei 85% der Patienten nach 10 Gy Einzeit-

TBI, wohingegen nur bei 50% der mit mehr als 12 Gy fraktionierter TBI und bei 34% der Patienten nach 12 Gy fraktionierter TBI eine Kataraktentwicklung beobachtet wurde. Die Notwendigkeit eines chirurgischen Eingriffs bestätigt die Rolle von Dosis und Fraktionierung, da bei 59% der Patienten mit 10 Gy Einzeitbestrahlung eine Kataraktoperation notwendig war, wohingegen nur 22% der Patienten nach fraktionierter TBI mit 12 Gy operiert werden mussten [3].

Neben der Entwicklung von Katarakten kommt es am Auge nach TBI zu Funktionsstörungen der Tränendrüsen (13%) und Keratitiden (1,5%). Das Auftreten eines trockenen Auges ist nicht allein Folge der TBI, sondern kann auch Ausdruck einer chronischen GVHD sein.

Neuropsychologische Veränderungen

Bislang sind nur wenige Untersuchungen zu neuropsychologischen Veränderungen nach Konditionierung mit TBI durchgeführt worden. Bei der Analyse von 20 Patienten nach hyperfraktionierter TBI und Cyclophosphamid (50 mg/kg) wurde mittels unterschiedlicher standardisierter neurokognitiver Testsysteme sowie mittels CT der Einfluss einer TBI auf die Hirnfunktion untersucht. Abgesehen von einer moderaten Hirnatrophie bei einigen Patienten wurde nur eine geringe Reduktion der Hirnleistung (innerhalb einer Standardabweichung) gefunden. Somit hat die Ganzkörperbestrahlung keine schwerwiegenden Auswirkungen auf die neuropsychologischen Funktionen und den Intelligenzquotienten [19, 26].

Tabelle 1
Häufigkeit von soliden Sekundärmalignomen nach Knochenmarktransplantation (Analyse aus dem Datensatz des IBMTR und Fred Hutchinson Cancer Center [12])

Lokalisation	Verhältnis von erwarteten Tumoren zu beobachteten Tumoren (95% Konfidenzintervall)
ZNS	7,6 (3,8–13,5)
Schilddrüse	6,6 (2,8–12,9)
Knochen	13,4 (4,3–31,3)
Bindegewebe	8,0 (2,2–20,5)
Melanome	5,0 (2,5–8,9)
Speicheldrüsen	23,2 (4,7–67,7)
Mundhöhle	11,1 (6,5–17,8)

Sekundärmalignome

Nach Hochdosistherapie unter Verwendung von Ganzkörperbestrahlung wurden erhöhte Inzidenzen von soliden Tumoren (Tabelle 1) und myelodysplastischen Syndromen beobachtet. Das relative Risiko der Entwicklung von soliden Tumoren bei Patienten nach allogener Transplantation wird mit 2,7% angegeben. In der multivariaten Analyse zeigten sich das jüngere Alter und die höhere TBI-Dosis als signifikante Einflussgrößen [12]. Bei der Auswertung der Ergebnisse von Seattle zeigte sich nach 20 Jahren eine hochgerechnete Rate von sekundären Malignomen von 6% in der Gruppe ohne TBI und von 20% in der Gruppe mit TBI. Allerdings ist unklar, ob die beiden Kollektive hinsichtlich anderer Risikofaktoren wie z. B. Vorbehandlung mit alkylierenden Substanzen, vorangegangenen Radiotherapien oder Immunsuppression vergleichbar waren [14].

Im Zusammenhang mit dem Auftreten von MDS wurde die Ganzkörperbestrahlung in einzelnen Publikationen als ursächlich angesehen. Allerdings liegen verschiedene Daten vor, die eine kausale Rolle der Ganzkörperbestrahlung mehr als zweifelhaft erscheinen lassen: Eine erhöhte Rate an MDS wird auch nach Hochdosistherapie von Mammakarzinomen ohne TBI beobachtet [20]. Des Weiteren zeigen verschiedene Studien, dass chromosomale Veränderungen, die einem MDS entsprechen, schon vielfach vor TBI bei Patienten mit Lymphomen vorliegen [1]. Somit ist die Rolle der TBI für die Entwicklung von MDS und sekundärer AML fraglich.

Fazit für die Praxis

Die Ganzkörperbestrahlung ist ein wesentlicher Teil der Konditionierungsbehandlung vor Transplantation von Knochenmark oder Blutstammzellen. Obwohl die einzelnen Techniken in Abhängigkeit von den jeweiligen Institutionen hochgradig individualisiert sind, scheinen fraktionierte Techniken der Einzeitbehandlung in einzelnen Aspekten überlegen zu sein. Wesentliche Erhöhungen der Dosis oberhalb von 12 Gy bewirken kein verbessertes Überleben, da die Vorteile bei der Kontrolle der Grunderkrankung durch eine erhöhte Toxizität entwertet werden. Im Vordergrund

der Nebenwirkungen durch die Ganzkörperbestrahlung stehen interstitielle Pneumonitiden, die Venenverschlusskrankheit der Leber, Funktionsstörungen der Schilddrüse und Gonaden sowie Katarakte. Die Häufigkeit und Ausprägung der Nebenwirkungen wird polyfaktoriell moduliert. Der langfristige Verlauf einzelner Nebenwirkungen bedeutet für die Praxis, dass diese Patienten einer ebenso langfristigen Nachsorge durch die beteiligten Zentren bedürfen.

Literatur

1. Abruzzese E, Radford JE, Miller JS, Vredenburgh JJ, Rao PN, Pettenati MJ, Cruz JM, Perry JJ, Amadori S, Hurd DD (1999) Detection of abnormal pretransplant clones in progenitor cells of patients who developed myelodysplasia after autologous transplantation. *Blood* 94: 1814–1819
2. Belka C, Heinrich V, Marini P, Faltin H, Schulze-Osthoff K, Bamberg M, Budach W (1999) Ionizing radiation and the activation of caspase-8 in highly apoptosis-sensitive lymphoma cells. *Int J Radiat Biol* 75:1257–1264
3. Benyunes MC, Sullivan KM, Deeg HJ, Mori M, Meyer W, Fisher L, Bensinger R, Jack MK, Hicks J, Witherspoon R (1995) Cataracts after bone marrow transplantation: long-term follow-up of adults treated with fractionated total body irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 32:661–670
4. Bieri S, Helg C, Chapuis B, Miralbell R (2001) Total body irradiation before allogeneic bone marrow transplantation: is more dose better? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 49:1071–1077
5. Blaise D, Marininchi D, Archimbaud E, Reiffers J, Devergie A, Jouet JP, Milpied N, Attal M, Michallet M, Ifrah N (1992) Allogeneic bone marrow transplantation for acute myeloid leukemia in first remission: a randomized trial of a busulfan-Cytosin versus Cytosin-total body irradiation as preparative regimen: a report from the Group d'Etudes de la Greffe de Moelle Osseuse. *Blood* 79:2578–2582
6. Blume KG, Kopecky KJ, Henslee-Downey JP, Forman SJ, Stiff PJ, LeMaistre CF, Appelbaum FR (1993) A prospective randomized comparison of total body irradiation-etooside versus busulfan-cyclophosphamide as preparatory regimens for bone marrow transplantation in patients with leukemia who were not in first remission: a Southwest Oncology Group study. *Blood* 81:2187–2193
7. Boulard F, Bromley M, Black P, Heller G, Sarafoglou K, Gillio A, Papadopoulos E, Sklar C (1995) Thyroid dysfunction following bone marrow transplantation using hyperfractionated radiation. *Bone Marrow Transplant* 15:71–76
8. Champlin RE, Horowitz MM, van Bekkum DW, Camitta BM, Eifenbein GE, Gale RP, Gluckman E, Good RA, Rimm AA, Rozman C (1989) Graft failure following bone marrow transplantation for severe aplastic anemia: risk factors and treatment results. *Blood* 73:606–613
9. Clift RA, Buckner CD, Appelbaum FR, Bearman SI, Petersen FB, Fisher LD, Anasetti C, Beatty P, Bensinger WI, Doney K (1990) Allogeneic marrow transplantation in patients with acute myeloid leukemia in first remission: a randomized trial of two irradiation regimens. *Blood* 76:1867–1871
10. Clift RA, Buckner CD, Appelbaum FR, Bryant E, Bearman SI, Petersen FB, Fisher LD, Anasetti C, Beatty P, Bensinger WI (1991) Allogeneic marrow transplantation in patients with chronic myeloid leukemia in the chronic phase: a randomized trial of two irradiation regimens. *Blood* 77:1660–1665
11. Copelan EA, Deeg HJ (1992) Conditioning for allogeneic marrow transplantation in patients with lymphohematopoietic malignancies without the use of total body irradiation. *Blood* 80:1648–1658
12. Curtis RE, Rowlings PA, Deeg HJ, Shriner DA, Socie G, Travis LB, Horowitz MM, Witherspoon RP, Hoover RN, Sobocinski KA, Fraumeni JF Jr, Boice JD Jr (1997) Solid cancers after bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 336:897–904
13. Deeg HJ, Sullivan KM, Buckner CD, Storb R, Appelbaum FR, Clift RA, Doney K, Sanders JE, Witherspoon RP, Thomas ED (1986) Marrow transplantation for acute nonlymphoblastic leukemia in first remission: toxicity and long-term follow-up of patients conditioned with single dose or fractionated total body irradiation. *Bone Marrow Transplant* 1:151–157
14. Deeg HJ, Witherspoon RP (1993) Risk factors for the development of secondary malignancies after marrow transplantation. *Hematol Oncol Clin North Am* 7:417–429
15. Girinsky T, Benhamou E, Bourhis JH, Dhermain F, Guillot-Valls D, Ganansia V, Luboinski M, Perez A, Cosset JM, Socie G, Baume D, Bouaouina N, Briot E, Beaudre A, Bridier A, Pico JL (2000) Prospective randomized comparison of single-dose versus hyperfractionated total-body irradiation in patients with hematologic malignancies. *J Clin Oncol* 18:981–986
16. Hamon MD, Gale RF, Macdonald ID, Smith OP, Collis CH, Skeggs DB, Gandhi L, Prentice HG (1993) Incidence of cataracts after single fraction total body irradiation: the role of steroids and graft versus host disease. *Bone Marrow Transplant* 12:233–236
17. Mah K, Van Dyk J, Keane T, Poon PY (1987) Acute radiation-induced pulmonary damage: a clinical study on the response to fractionated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 13:179–188
18. Miralbell R, Bieri S, Mermillod B, Helg C, Sancho G, Pastoors B, Keller A, Kurtz JM, Chapuis B (1996) Renal toxicity after allogeneic bone marrow transplantation: the combined effects of total-body irradiation and graft-versus-host disease. *J Clin Oncol* 14:579–585
19. Peper M, Steinworth S, Schraube P, Fruehauf S, Haas R, Kimmig BN, Lohr F, Wenz F, Wannemacher M (2000) Neurobehavioral toxicity of total body irradiation: a follow-up in long-term survivors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 46:303–311

- 19a. Quast U (1989) Total body irradiation – review of treatment techniques in Europe. *Radiother Oncol* 9:91–106
20. Roman-Unfer S, Bitran JD, Hanauer S, Johnson L, Rita D, Booth C, Chen K (1995) Acute myeloid leukemia and myelodysplasia following intensive chemotherapy for breast cancer. *Bone Marrow Transplant* 16:163–168
21. Sanders JE, Hawley J, Levy W, Gooley T, Buckner CD, Deeg HJ, Doney K, Storb R, Sullivan K, Witherspoon R, Appelbaum FR (1996) Pregnancies following high-dose cyclophosphamide with or without high-dose busulfan or total-body irradiation and bone marrow transplantation. *Blood* 87:3045–3052
22. Thomas ED, Clift RA, Hersman J, Sanders JE, Stewart P, Buckner CD, Fefer A, McGuffin R, Smith JW, Storb R (1982) Marrow transplantation for acute nonlymphoblastic leukemia in first remission using fractionated or single-dose irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 8:817–821
23. Thomas O, Mahe M, Campion L, Bourdin S, Milpied N, Brunet G, Lisbona A, Le Mevel A, Moreau P, Harousseau J, Cuilliere J (2001) Long-term complications of total body irradiation in adults. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 49:125–131
24. Van Dyk J (1983) Magna-field irradiation: physical considerations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 9:1913–1918
25. van Kempen-Hartevelde ML, Struikmans H, Kal HB, van der Tweel I, Mourits MP, Verdonck LF, Schipper J, Battermann JJ (2000) Cataract-free interval and severity of cataract after total body irradiation and bone marrow transplantation: influence of treatment parameters. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48:807–815
26. Wenz F, Steinvorth S, Lohr F, Fruehauf S, Wildermuth S, van Kampen M, Wannenmacher M (2000) Prospective evaluation of delayed central nervous system (CNS) toxicity of hyperfractionated total body irradiation (TBI). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48:1497–1501
27. Wheldon TE, Barrett A (2001) Radiobiological modelling of the treatment of leukaemia by total body irradiation. *Radiother Oncol* 58:227–233

Schlank und fit mit „5 am Tag“

„WEIGHT WATCHERS“ die sich das Wunschgewicht ihrer Kunden zum Ziel gesetzt haben, verstärken ab sofort den Verein „5 am Tag“, der mit seiner gleichnamigen deutschlandweiten Kampagne die Bundesbürger zum täglichen Verzehr von fünf Portionen Obst und Gemüse motivieren möchte. Nicht ohne besonderen Hintergrund: Die wissenschaftliche Literatur gibt zahlreiche Hinweise darauf, dass ein täglicher Verzehr von zirka 600 Gramm Obst und Gemüse vor Krebs und Herz-Kreislauf-Erkrankungen schützen kann. Positive Wirkungen hat ein hoher Obst- und Gemüseverzehr auch auf Übergewicht, Diabetes oder andere Zivilisationskrankheiten. Mit dem Ziel, den Gesundheitsstatus der Deutschen zu verbessern, sind nun seit gut einem Jahr namhafte Gesundheitsinstitutionen wie die Deutsche Krebsgesellschaft und die Deutsche Gesellschaft für Ernährung gemeinsam mit Landes- und Bundesministerien sowie Wirtschaftspartnern aus den Bereichen Erzeugung, Handel, Ernährungsindustrie und Gemeinschaftsverpflegung mit der Kampagne „5 am Tag“ in der Öffentlichkeit angetreten.

Besonders wichtig ist der direkte Kontakt zur Bevölkerung. Den Beitritt von „WEIGHT WATCHERS“ sieht Charles D. Pratt Yule, Geschäftsführer des 5 am Tag e. V. als großen Gewinn für die Kampagne. WEIGHT WATCHERS betreut mehr als eine Million Klienten weltweit. In der Bundesrepublik besuchen zurzeit ca. 60.000 Teilnehmer eine „WEIGHT WATCHERS“-Gruppe. Das Konzept ist nicht als kurzfristige Diät zu verstehen, sondern als ein langfristiger Prozess mit positiven Änderungen im Essverhalten. Dabei orientiert man sich an neuesten wissenschaftlichen Erkenntnissen. Wer viel Obst und Gemüse isst, hat automatisch eine Ernährungsweise gewählt, die reich an Vitaminen und Mineralstoffen und vor allem an krebsvorbeugenden Sekundären Pflanzenstoffen ist. Wissenschaftler untersuchten in den letzten



Jahren sehr intensiv diese Sekundären Pflanzenstoffe, wie z. B. Carotinoide aus Möhren oder Flavonoide aus Beeren. Die Ergebnisse zeigen das große gesundheitsfördernde Potenzial dieser Stoffe. Ein guter Grund, mit der Kampagne „5 am Tag“ die Bevölkerung von einer gesunden Ernährungsweise zu überzeugen.

5 am Tag e.V.
c/o Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
Hanauer Landstraße 194
D-60314 Frankfurt/Main

Telefon 069/63 00 96-0
Telefax 069/63 00 96-66
eMail info@5amtag.de
Internet www.5amtag.de