

Eingereicht von  
**Katrin Grasböck**

Angefertigt an der  
**Abteilung für  
Radioonkologie,  
Ordensklinikum  
Barmherzige Schwestern  
Linz**

Beurteiler / Beurteilerin  
**Prim. Univ.-Prof. Dr. Hans  
Geinitz**

Mitbetreuung  
**OÄ Mag. Dr. Elisabeth  
Bräutigam MBA**

Oktober 2023

# **AKUTTOXIZITÄT NACH STRAHLENTHERAPIE BEI ERHÖHTER STRAHLENSENSIBILITÄT**



Masterarbeit

zur Erlangung des akademischen Grades

Dr. med. univ.

im Masterstudium

Humanmedizin

## EIDESSTÄTTLICHE ERKLÄRUNG

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die vorliegende Masterarbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt bzw. die wörtlich oder sinngemäß entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Die vorliegende Masterarbeit ist mit dem elektronisch übermittelten Textdokument identisch.

Bad Leonfelden, 26.10.2023

*Katrin Grasböck*

## Abstract

Eine der größten Herausforderungen in der Strahlentherapie ist die Wahl der Bestrahlungsdosis. Sie muss einerseits hoch genug sein, um eine lokale Tumorkontrolle zu erreichen, andererseits sollte sie so niedrig wie möglich sein, um strahlenbedingte Nebenwirkungen am gesunden Gewebe zu vermeiden. (1) Ob bzw. wie ausgeprägt Nebenwirkungen auf die Strahlentherapie auftreten, ist interindividuell sehr unterschiedlich. Unter anderem spielen Faktoren wie Komorbiditäten, Alter, Geschlecht, Hormonstatus oder UV-Exposition eine Rolle. (2) Da einzelne PatientInnen jedoch ungewöhnlich stark auf Strahlung reagieren, können die genannten Einflussgrößen die individuellen Schwankungen der Nebenwirkungsraten nicht vollständig erklären. Bestimmte Erkrankungen, wie z. B. das Nijmegen-breakage-Syndrom (NBS) oder eine ATM-Mutation gehen mit einer genomischen Instabilität einher. Durch ionisierende Strahlung entstehen überdurchschnittlich viele Chromosomenbrüche, wodurch die Strahlentherapie bei diesen PatientInnen schon in niedriger Dosis denselben Effekt hat wie bei gesunden PatientInnen in höherer Dosis. (3) Aber auch unter PatientInnen ohne dieser genetischen Vulnerabilität ist die Nebenwirkungsrate unterschiedlich, was anmuten lässt, dass auch subklinische genetische Veränderungen die individuelle Strahlensensibilität bestimmen.

An der Abteilung für Radioonkologie im Ordensklinikum der Barmherzigen Schwestern Linz werden seit September 2018 Strahlensensibilitätstestungen bei PatientInnen durchgeführt, bei denen eine erhöhte Sensibilität vermutet wird. Dabei handelt es sich um PatientInnen, welche unter Komorbiditäten mit autoimmuner Beteiligung leiden oder auf eine vorherige Strahlentherapie ungewöhnlich starke Nebenwirkungen entwickelten. Die Strahlensensibilitätstestung wurde durch eine in vitro Bestrahlung einer Blutprobe und der anschließende Vergleich der induzierten Chromosomenbrüche der bestrahlten mit einer unbestrahlten Blutprobe gemessen.

Bei erhöht strahlensensiblen PatientInnen wurde die Bestrahlungsdosis reduziert mit dem Ziel, schwere Nebenwirkungen zu vermeiden. Beim Vergleich der Akuttoxizitäten zwischen nicht strahlensensiblen PatientInnen und strahlensensiblen PatientInnen, bei denen die Bestrahlungsdosis reduziert wurde, zeigt sich die Inzidenz nahezu deckungsgleich. Daraus kann der Schluss gezogen werden, dass die Dosisreduktion in der Gruppe der strahlensensiblen PatientInnen ihren Zweck erfüllt hat; nämlich schwere Strahlenreaktionen zu vermeiden und die Nebenwirkungsrate der Gruppe mit normaler Strahlensensibilität anzugleichen. Hätte also keine Dosisreduktion stattgefunden, kann angenommen werden, dass bei den strahlensensiblen PatientInnen häufiger schwere Akuttoxizitäten aufgetreten wären. Eine Dosisreduktion entsprechend der individuellen Strahlensensibilität scheint also sinnvoll und stellt eine elegante Möglichkeit dar, für jede(n) Patient(in) ein individuell angepasstes Bestrahlungsschema zu finden.

## Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	6
2	Theoretische Grundlagen .....	7
2.1	Stellenwert der Strahlentherapie in der Tumorthherapie.....	7
2.2	Strahlenbiologie - Wirkung von Strahlung auf Gewebe.....	9
2.3	Nebenwirkung von Strahlung.....	10
2.3.1	Einteilung der Strahlenschäden nach CTCAE .....	11
2.3.2	Häufige Nebenwirkungen .....	11
2.4	Erhöhte Strahlensensibilität.....	26
2.4.1	Nachweismethoden der Strahlensensibilität .....	26
2.4.2	Patientenkollektiv mit erhöhter Strahlensensibilität .....	26
2.4.2.1	Lupus erythematodes.....	27
2.4.2.2	Sklerodermie.....	28
2.4.2.3	Psoriasis .....	29
2.4.2.4	Rheumatoide Arthritis.....	29
2.4.2.5	Chronisch entzündliche Darmerkrankungen.....	30
2.4.2.6	Multiple Sklerose.....	30
2.4.3	Konsequenz erhöhter Strahlensensibilität.....	32
3	Material und Methoden .....	33
3.1	Patientenkollektiv und Indikation zur Strahlensensibilitätstestung.....	33
3.2	Technik der Strahlensensibilitätstestung.....	33
3.3	Befund der Strahlensensibilitätstestung.....	35
3.4	Datenerhebung.....	36
4	Ergebnisse.....	37
4.1	Demographische Auswertung des Patientenkollektivs.....	37
4.2	Tumorentitäten .....	37
4.3	Behandlungsumstände .....	39
4.4	Bestrahlungsareal .....	39
4.5	Indexdiagnose.....	41
4.6	Strahlensensibilitätstestungen .....	43
4.7	Indexerkrankungen mit erhöhter Strahlensensibilität .....	43
4.8	Anpassung der Bestrahlungsdosis .....	45
4.9	Nebenwirkungen der Strahlentherapie .....	49
4.10	Gesonderte Auswertung bei Indexdiagnose Arthritis .....	51
4.11	Patientenbeispiele mit sehr stark erhöhter Strahlensensibilität .....	54

5	Diskussion .....	65
6	Schlussfolgerung .....	66
7	Ausblick .....	67
8	Abbildungsverzeichnis .....	71
9	Literatur .....	72

## 1 Einleitung

Die Strahlentherapie ist neben der Chirurgie und der medikamentösen Systemtherapie eine der drei Hauptsäulen in der Krebsbehandlung. Eine der größten Herausforderungen in der Strahlentherapie ist die Gratwanderung zwischen einer ausreichenden Strahlendosis, um eine lokale Tumorkontrolle zu erzielen und der gleichzeitigen Vermeidung von strahlenbedingten Nebenwirkungen. (1) Manche PatientInnen reagieren sensibler auf Strahlung als die durchschnittliche Bevölkerung und sind somit gefährdet, schwere Nebenwirkungen zu entwickeln. Die Strahlensensibilität ist individuell und hängt von vielen Faktoren wie Komorbiditäten, Alter, Geschlecht, Hormonstatus, UV-Exposition oder genetischen Veränderungen ab. (2) Zur Vermeidung von schweren Strahlenschäden kann vor Beginn der Strahlentherapie die individuelle Strahlensensibilität bestimmt werden, um gegebenenfalls die Dosis anpassen zu können. (1)

Im Ordensklinikum der Barmherzigen Schwestern Linz wurde bei jenen PatientInnen, die im Zeitraum von September 2018 bis Dezember 2022 eine Strahlentherapie erhielten und bei denen aufgrund von Komorbiditäten oder aufgrund einer ungewöhnlich ausgeprägten Reaktion auf eine vorherige Strahlentherapie der Verdacht auf eine erhöhte Strahlensensibilität bestand, eine in vitro Strahlensensibilitätstestung durchgeführt. Zeigte das Ergebnis eine erhöhte Strahlensensibilität, wurde in den meisten Fällen entweder die Einzeldosis oder, seltener, die Anzahl der Fraktionen reduziert.

Inhalt der Arbeit ist die Evaluierung der Akuttoxizität der Strahlentherapie in dieser Patientengruppe. Neben einer demographischen Analyse des Patientenkollektivs soll ein Vergleich der Nebenwirkungsrate zwischen strahlensensiblen und nicht strahlensensiblen PatientInnen erfolgen. Außerdem wird aufgearbeitet, bei welchen Erkrankungen eine Strahlensensibilitätstestung durchgeführt wurde und ob ein Zusammenhang mit dem Ergebnis der Testung besteht. Weiters wird dargestellt, ob und auf welche Weise eine Dosisreduktion stattgefunden hat.

Das Ziel dieser Datenauswertung ist das Ziehen einer Schlussfolgerung, ob die Strahlensensibilitätstestung und die durchgeführten Dosisreduktionen klinischen Nutzen haben. Die Ergebnisse können im zukünftigen Workflow als Hilfestellung und zur Optimierung der Arbeitsprozesse dienen.

Nach der Evaluierung der Akuttoxizität der Strahlentherapie wäre eine Erhebung der Spättoxizität bei erhöhter Strahlensensibilität interessant. Diese Fragestellung wird im Rahmen dieser Arbeit nicht behandelt, jedoch folgt im Anschluss ein Ausblick, wie sie aufgearbeitet werden könnte.

Gender-Hinweis: Personenbezeichnungen, bei denen nur die männliche Form genannt wird, beziehen sich gleichermaßen auf die weibliche Form. Alle Formulierungen sprechen gleichermaßen alle Geschlechter an.

## 2 Theoretische Grundlagen

In diesem Kapitel wird nach einer Aufarbeitung der wichtigsten Grundlagen der Strahlentherapie genau auf die strahlenbedingten Nebenwirkungen und deren Entstehung eingegangen. Anschließend folgt eine Verknüpfung der Intensität der Strahlenreaktion mit der intrinsischen Strahlensensibilität.

### 2.1 Stellenwert der Strahlentherapie in der Tumortherapie

Die drei großen Säulen der Krebsbehandlung setzen sich aus der Chirurgie, der Strahlentherapie und der medikamentösen Systemtherapie zusammen. Bei der medikamentösen Systemtherapie können verschiedene Substanzklassen unterschieden werden: die klassische Chemotherapie, die Antikörpertherapie und die Antihormonelle Therapie. (4) Zur Therapie werden meist verschiedene Methoden aus diesen Bereichen kombiniert. Wie genau sich ein Behandlungskonzept zusammensetzt, wird für jeden Patienten idealerweise individuell im interdisziplinären Tumorboard entschieden.

Die Strahlentherapie ist als eine der Hauptsäulen in der Tumortherapie nicht mehr wegzudenken. Ob und in welcher Form sie angewendet wird, hängt von verschiedensten Faktoren ab, wie z. B. der Histologie und tumorbiologischen Eigenschaften, Strahlenempfindlichkeit des Tumors, Tumorlage, Tumolvolumen und Nahebezug zu Risikoorganen oder dem Tumorstadium. Aber auch patientenbezogene Faktoren, wie das Alter, Geschlecht und der Allgemeinzustand, Begleiterkrankungen und -medikation, Vorbehandlungen oder die Präferenz des Patienten spielen eine Rolle. (2, 5)

### Strahlungsarten

In der Strahlentherapie kommen verschiedene Strahlungsarten zum Einsatz. Grundsätzlich wird zwischen Wellenstrahlung und Teilchenstrahlung unterschieden. Sie besitzen unterschiedliche Eigenschaften, beispielsweise wie präzise sie ihre Energie im Gewebe abgeben. Beim Eindringen der Strahlung ins Gewebe nimmt nach dem Erreichen des Dosismaximums die Energiedosis mit zunehmender Eindringtiefe ab. Die Steilheit des Dosisabfalls hängt von der Strahlenqualität und der gewählten Energiedosis ab.

Bei der Wellenstrahlung, auch Photonenstrahlung genannt, handelt es sich um elektromagnetische Wellen. Zu ihr gehören die Röntgen- und Gammastrahlung, welche sich im Wesentlichen durch ihre Entstehungsart unterscheiden. **Röntgenstrahlen** werden in einem Linearbeschleuniger erzeugt. Dabei werden Elektronen durch eine Kathode beschleunigt und im Anschluss an einem Target, der Anode, abgebremst. Die in der Strahlentherapie am häufigsten verwendeten Energiebereiche bewegen sich zwischen 4 Megaelektronenvolt (MeV) und 20 MeV. Die **Gammastrahlung** ist ebenfalls eine Photonenstrahlung. Sie entsteht, wenn radioaktive Elemente zerfallen. Dies macht man sich in der Therapie zunutze, indem umschlossene radioaktive Isotope appliziert werden. Die beiden Photonenstrahlungen können außerdem hinsichtlich ihres Energiespektrums unterschieden werden; Röntgenstrahlen weisen ein sogenanntes Bremsspektrum auf, während Gammastrahlen ein Linienspektrum besitzen.

Eine weitere Bestrahlungsart ist die Teilchenstrahlung, zu der die **Protonenbestrahlung** gehört. Der Vorteil von Protonen ist, dass sie ihre Energie vor allem am Ende ihrer Reichweite abgeben, einen steilen Dosisabfall aufweisen und somit besonders gut gesteuert werden können. Sie werden in einem sogenannten Zyklotron oder Synchrotron erzeugt, jedoch ist dies mit einem sehr hohen apparativen und personellen Aufwand verbunden. (5, 6)

## Energiedosis

Die womöglich wichtigste Größe in der Strahlentherapie ist die Energiedosis mit der Einheit Gray (Gy). Gy ist eine von den SI-Einheiten Joule und Kilogramm abgeleitete Größe. Sie beschreibt die pro Masse Gewebe absorbierte Energie, wobei 1 Gy = 1 J/kg beträgt. (7)

## Behandlungsform und -intention

Je nachdem, in welcher Situation bzw. zu welchem Zweck eine Strahlentherapie eingesetzt wird, wird von einer definitiven oder adjuvanten bzw. einer kurativen oder palliativen Strahlentherapie gesprochen.

Eine Bestrahlung ist **definitiv**, wenn eine chirurgische Resektion des Tumors nicht möglich ist und somit die Strahlentherapie die einzige lokale Therapiekomponente ist. Wird die Bestrahlung im Anschluss an eine operative Sanierung durchgeführt, handelt es sich um eine **adjuvante** Strahlentherapie. Diese wird also zusätzlich zur Haupttherapie eingesetzt. Wenn durch die Therapie Aussicht auf vollständige Heilung besteht, ist die Behandlungsintention eine **kurative**. Bestehen bei einer Krebserkrankung keine Heilungschancen mehr, kann trotzdem eine Strahlentherapie zur Linderung von Schmerzen oder zur Verlangsamung der Progression des Krankheitsgeschehens und zur Überlebensverlängerung eingesetzt werden. Dann wird die Strahlentherapie als **palliativ** bezeichnet. (5)

## Fraktionierung

Die insgesamt zu verabreichende Gesamtdosis wird bei der fraktionierten Strahlentherapie auf mehrere kleine Einzeldosen aufgeteilt (= fraktioniert), welche in festgelegten Zeitabständen verabreicht werden. Das konventionelle Bestrahlungsschema findet üblicherweise von Montag bis Freitag, also 5-mal die Woche statt und dauert zwischen 2 und 6 Wochen je nach Dosis. Übliche Einzeldosen bewegen sich in einem Bereich von 1,8-2 Gy.

Daneben haben sich auch andere Fraktionierungsschemata etabliert, wie zum Beispiel die hypofraktionierte Radiotherapie, bei der höhere Einzeldosen, dafür weniger Bestrahlungssitzungen angewendet werden. Demgegenüber steht die hyperfraktionierte Bestrahlung, also mehr als eine Bestrahlung pro Tag mit einer niedrigeren Einzeldosis. Bei der Einzelbestrahlung wird die gesamte Dosis in nur einer Fraktion appliziert (z. B. 1 x 8 Gy, 1 x 20 Gy, etc.)

Das angewendete Schema hängt von Faktoren wie Tumorart, Patient und Studienlage ab. (5)

## Brachytherapie

Die Brachytherapie stellt eine eigene Bestrahlungsform dar, bei der eine umschlossene radioaktive Strahlenquelle auf die Körperoberfläche oder in Körperhöhlen eingebracht wird. Dadurch ist eine Bestrahlung aus nächster Nähe möglich. Genau genommen können drei Anwendungsformen unterschieden werden.

1. **Intrakavitär:** Das Radionuklid wird temporär über einen im Patienten liegenden Applikator in präformierte Körperhöhlen eingebracht. Die Befüllung des Applikators erfolgt durch ein ferngesteuertes Verfahren, dem sogenannten Afterloading. Dazu ist der Applikator über einen oder mehrere Schläuche mit einem Bleitresor, in dem sich die radioaktive Substanz befindet, verbunden. Klassische Anwendungsbeispiele sind die vaginale oder intrakavitäre



Applikation bei gynäkologischen Tumoren oder, mittlerweile selten, ösophageal bei Ösophagustumoren.

2. **Interstitiell:** Bei von außen nicht zugänglichen Stellen können temporär wenige Millimeter dicke Plastikröhrchen intraoperativ oder durch Nadeln von außen ins Gewebe eingebracht werden, welche ebenfalls durch Afterloading mehrmals mit radioaktiven Substanzen gefüllt werden können. Indikationen für diese Technik sind z. B. HNO-Tumoren, Weichteiltumoren oder als Boost beim Analkarzinom oder Mammakarzinom. Diese Form der Brachytherapie kann aber auch durch eine permanente Implantation von radioaktiven Quellen erfolgen. Dies wird vor allem beim Prostatakarzinom angewandt; dabei werden sogenannte radioaktive Seeds dauerhaft in die Prostata eingebracht.
3. **Kontakttherapie:** Bei oberflächlichen Tumoren kann das in einem Träger befindliche Radionuklid für eine gewisse Zeit auf die Hautoberfläche aufgeklebt werden. (4, 8)

## 2.2 Strahlenbiologie - Wirkung von Strahlung auf Gewebe

Bei der Strahlentherapie werden ionisierende Strahlen emittiert, welche sowohl im Tumor- als auch im Normalgewebe Zellschäden erzeugen. (9) Die Entstehung von Akutschäden auf molekularer Ebene ist durch mehrere Mechanismen bedingt.

Einerseits können ionisierende Strahlen direkte Strahlenschäden verursachen, indem sie direkt mit DNA-Molekülen interagieren und DNA- Doppelstrangbrüche (DSB) verursachen. Andererseits werden beim Auftreffen von Strahlung auf Gewebe insbesondere Wassermoleküle ionisiert. Dadurch entstehen Radikale, sogenannte reaktive Sauerstoffspezies (ROS), welche ebenfalls Chromosomenbrüche verursachen können. (5, 10)

Ein anderer Mechanismus erklärt sich durch die Beeinflussung von diversen Signalkaskaden. Zum Beispiel werden durch den Einfluss von Strahlung proinflammatorische und profibrotische Zytokine freigesetzt. Auch auf Gefäßebene geschehen viele Veränderungen; es kommt zur Schädigung von Gefäßen und das Risiko für thrombotische Ereignisse erhöht sich. Dies erklärt teilweise Effekte wie Hauterytheme und erhöhten intrakraniellen Druck, aber auch die Initiierung von Wundheilung. (10) Auch die simple Präsenz des Tumors kann zur Entstehung von strahlenbedingten Gewebsschäden beitragen. Die Architektur des normalen Gewebes wird einerseits durch die bloße Raumforderung des Tumors gestört, andererseits sezernieren viele Tumoren proteolytische Enzyme, welche zur Zerstörung des Gewebes beitragen. Zusätzlich weisen Tumorgefäße häufig Endoleaks auf. Durch den Austritt von Fibrin kommt es zu Kollagenablagerung und folglich zur Fibrose. Beim Auftreten von Strahlenschäden muss also mitbedacht werden, dass auch der Tumor selbst einen erheblichen Einfluss auf das Ausmaß der Nebenwirkungen haben kann. (10)

Den Hauptanteil der Zellschädigung machen jedoch die DSB aus. Werden diese nicht oder nur fehlerhaft repariert, kommt es im Laufe des Zellzyklus zu schwerwiegenden Chromosomenaberrationen, welche weitere Zellteilungen unmöglich machen. In weiterer Folge kommt es zur Apoptose dieser fehlerhaften Zellen. Im Tumorgewebe ist dies der gewünschte Effekt - der Tumor verliert seine Zellteilungsfähigkeit und maligne Zellen werden zerstört. (9)

Obwohl in der Strahlenbiologie von Zelltod gesprochen wird, ist damit nicht notwendigerweise der Verlust der Zelle durch Apoptose gemeint. Viel eher wird damit der Verlust der Zellteilungsfähigkeit bezeichnet. Hat eine Zelle ihre Teilungsfähigkeit verloren, stirbt diese im Verlauf des nächsten Zellzyklus ab. Dadurch lässt sich auch die unterschiedliche Strahlensensibilität der Organe

erklären. Schnell proliferierende Gewebe, wie z. B. Knochenmark oder Schleimhäute reagieren unmittelbar auf Bestrahlung, in langsam proliferierenden Geweben (Nervengewebe, Niere, Leber, Knochen) tritt der Schaden erst später auf. Und dies, obwohl die Zellen per se gleichermaßen strahlenempfindlich sind. (5)

Im Detail betrachtet kommt es im Normalgewebe pro Zelle und Gy durchschnittlich zu 30 DSB. Im Tumorgewebe liegt diese Zahl zwischen 20 und 40 DSB pro Zelle und Gy. Anhand dieser Anzahl können auch Rückschlüsse auf die individuelle Strahlensensibilität getätigt werden - je mehr DSB, desto höher die Strahlenempfindlichkeit. (9)

## Zelluläre Reparaturmechanismen

Entstehen DNA-Doppelstrangbrüche, ist die Zelle bestrebt, diese zu reparieren. Zu diesem Zwecke existieren mehrere Reparaturmechanismen, welche hierarchisch geordnet sind und einander als Back-up-System dienen. Kommt es zum Ausfall eines Systems, wird der nachfolgende Reparatur-Pathway aktiviert. Erst wenn alle Reparaturmechanismen ausgeschöpft sind, kommt es zum Zelltod.

Da DSB nicht nur nach Bestrahlung auftreten, sondern auch durch diverse Umwelteinflüsse bzw. spontan entstehen, muss das Reparatursystem sehr effektiv sein.

60-70 % der DSB werden mit einer Halbwertszeit von 5-10 min. repariert. Bei etwa 30 % dauert die Reparatur zwischen 90 und 180 min. Nur bei 2-5 % kommt es zu einer fehlerhaften bzw. keiner Reparatur. Auch nicht unwesentlich ist der Faktor, dass bei der langsamen Reparaturkomponente häufiger Fehler entstehen als bei der Schnellen. (9) „Die Anzahl der nicht bzw. falsch reparierten DSB korreliert mit der entsprechenden Strahlenempfindlichkeit der Zellen. Dabei bedeutet eine Abnahme der Reparaturkapazität um nur 1 % eine deutliche Zunahme in der Strahlenempfindlichkeit.“ (9)

## 2.3 Nebenwirkung von Strahlung

Die Nebenwirkungen der Strahlentherapie können eingeteilt werden in frühe bzw. akute Nebenwirkungen, in späte Nebenwirkungen und in eine Mischung aus diesen beiden, die sogenannten Consequential Late Effects (CLE).

Akute Nebenwirkungen treten schon während der Strahlentherapie oder wenige Tage danach auf. Späte Nebenwirkungen sind jene, die Monate bis Jahre nach der Strahlentherapie auftreten. Die CLE bezeichnet eine Gruppe von Spätfolgen, die durch eine schwerwiegende, lang persistierende Akutreaktion hervorgerufen wird. Am Beispiel der Haut und Schleimhaut könnten dies Entzündungen oder Substanzdefekte sein, bei denen es für lange Zeit zu keiner Regeneration kommt. In diesem Fall kann die Nebenwirkung als CLE bezeichnet werden. (11)

Die Folgen der Nebenwirkungen sind ernst zu nehmen und können zu Komplikationen, wie z. B. zum Therapieabbruch durch den Patienten aufgrund nicht tolerierbarer Haut- und/oder Schleimhautreaktionen, zu reduzierter Lebensqualität oder unzufriedenstellenden kosmetischen Ergebnissen führen, wenngleich Nebenwirkungen in diesem Ausmaß heutzutage nur noch sehr selten vorkommen. (2)

Die Nebenwirkungen, unter denen PatientInnen während einer Strahlentherapie leiden, hängen von der bestrahlten Region ab. Je nach Risikoorganen, welche im Bestrahlungsfeld liegen, kommt es zu verschiedenen Symptomen.

Grundsätzlich treten strahlenbedingte Nebenwirkungen nur unmittelbar im Bestrahlungsareal selbst auf. Systemische Symptome, die während der Bestrahlung auftreten, können im Normalfall

also nicht auf die Strahlentherapie zurückgeführt werden. Die einzigen Ausnahmen sind eine Fatigue und selten Übelkeit (siehe Abschnitt 2.3.2).

Die relevantesten Nebenwirkungen auf Strahlung gegliedert pro Organsystem werden ebenfalls im Abschnitt 2.3.2 erläutert. (12)

### 2.3.1 Einteilung der Strahlenschäden nach CTCAE

Das National Cancer Institute (NCI) gibt ein Klassifizierungssystem für unerwünschte Ereignisse in der Medizin, sogenannte Adverse Events (AE), heraus. Der Name dieses Einteilungssystems ist Common Toxicity Criteria for Adverse Events, kurz CTCAE. Die aktuell gültige Version ist die Version 5.0, welche im November 2017 veröffentlicht wurde.

Mithilfe der CTCAE können Adverse Events anhand ihren Schweregraden von Grad 1-5 eingeteilt werden. Damit ist eine objektivere Einteilung von AE und deren Vergleich möglich. Als Adverse Events werden Ereignisse in der Medizin bezeichnet, deren Eintreten unerwünscht und ungewollt sind. Dies können z. B. Symptome oder Krankheiten sein, die durch eine medizinische Intervention im Zuge der Diagnostik oder Therapie entstehen, im weiteren Sinne ist dieser Begriff also mit unerwünschten Nebenwirkungen gleichzusetzen. (13)

Die AE werden von Grad 1-5 eingeteilt, wobei Grad 1 asymptomatisch oder mild bedeutet und Grad 5 Tod durch das AE. Nicht für jedes AE machen alle Grade Sinn, da z. B. nicht jede Nebenwirkung zum Tod führen kann. In diesen Fällen signalisiert ein Bindestrich -, dass es für dieses AE den jeweiligen Grad nicht gibt.

Es folgt eine Tabelle mit einer Beschreibung zu den jeweiligen Schweregraden. (13)

Grade	Definition
Grade 1	Mild; asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated.
Grade 2	Moderate; minimal, local or noninvasive intervention indicated; limiting age-appropriate instrumental ADL*.
Grade 3	Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of hospitalization indicated; disabling; limiting self care ADL**.
Grade 4	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated.
Grade 5	Death related to AE.

Note: Activities of Daily Living (ADL); \*Instrumental ADL refer to preparing meals, shopping for groceries or clothes, using the telephone, managing money, etc.; \*\*Self care ADL refer to bathing, dressing and undressing, feeding self, using the toilet, taking medications, and not bedridden.

Abbildung 1: Definition der Schweregrade nach CTCAE (10)

### 2.3.2 Häufige Nebenwirkungen

#### Fatigue

Unter Fatigue, auch "Strahlenkater" genannt, wird ein Symptomkomplex aus Müdigkeit, Erschöpfung, gelegentlich Inappetenz, Konzentrationsschwäche und Kopfschmerzen zusammengefasst, welcher aus den Reparaturarbeiten des Körpers resultieren kann. Die Details der Ursachen sind jedoch noch nicht vollständig geklärt. (5)

Fatigue tritt bei bis zu 80 % aller bestrahlten PatientInnen auf. Die Erschöpfung und Müdigkeit wird oft als belastender empfunden, als therapieassoziierte Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen. Besonders prädisponiert sind PatientInnen mit niedrigem ECOG-Status, weiblichem Geschlecht und aktiver Krebserkrankung. (12)

## Emesis

Übelkeit kommt meist bei einer Kombinationstherapie mit Chemotherapeutika und der Bestrahlung des Epigastriums vor. Ein noch höheres Risiko der Entwicklung von Emesis hat eine Ganzkörperbestrahlung. Antiemetika werden also häufig als Supportivtherapie rezeptiert. (12)

## Haut

Strahlenschäden an der Haut können je nach Zeitpunkt des Auftretens als akut oder chronisch klassifiziert werden. Dabei wird eine Grenze von 90 Tagen ab Beginn der Radiotherapie angegeben. Treten die Nebenwirkungen innerhalb von 90 Tagen nach Bestrahlung auf, handelt es sich um akute Strahlenschäden, danach um chronische. (7)

### **Akute Strahlenschäden**

Die Haut kann auf die Bestrahlung mit einer Entzündungsreaktion, einer sogenannten Radiodermatitis reagieren. Die Radiodermatitis gehört zu den akuten Nebenwirkungen und tritt abhängig vom Bestrahlungsareal (und anderen Faktoren wie Gesamt- und Einzeldosis, Fraktionierung, Strahlensensibilität,...) in variablen Ausprägungen auf. Sehr häufig kommt eine Dermatitis beispielsweise bei einer Bestrahlung im Kopf-/Hals-Bereich vor, wohingegen Patienten, welche an der Prostata bestrahlt werden, keine klinisch fassbaren Hautreaktionen aufweisen. Auch im Bereich basaler Lungenabschnitte, Hirn- und Knochentumoren/-metastasen ist eine Hautreaktion selten.

Klinisch kann eine Radiodermatitis je nach Schweregrad in drei Formen eingeteilt werden. Die mildeste Form ist ein Erythem im Bestrahlungsareal, darauf folgt eine trockene und im ausgeprägtesten Fall eine feuchte Ablösung der Haut (= Epitheliolyse). (2) Das NCI ergänzt mit der CTCAE-Klassifikation um zwei Schweregrade. Grad 4 definiert lebensbedrohliche Konsequenzen (Nekrosen, tiefe Ulzerationen, spontane Blutungen), Grad 5 bedeutet Tod des Patienten (13) (siehe Abbildung 2).

Das erste Zeichen einer Reaktion der Haut auf Strahlung ist ein transientes Erythem, das innerhalb von 24 Stunden nach der ersten Fraktion auftritt und rasch wieder verschwindet.

Im Verlauf der weiteren Therapie kann es zwischen der zweiten bis vierten Bestrahlungswoche zu einem etwas hartnäckigeren Erythem kommen, das üblicherweise erst einige Tage bis Wochen nach Bestrahlungsende wieder verschwindet. Begleitend sind weitere Hautveränderungen wie Trockenheit, Haarverlust oder Veränderung der Pigmentierung möglich.

Als Folgestadium des Erythems kann die trockene Epitheliolyse gesehen werden, welche ab einer kumulativen Gesamtdosis von 20 Gy auftreten kann. Üblicherweise ist dies nach drei bis sechs Bestrahlungswochen der Fall. Das schwerwiegendste Stadium der Radiodermatitis ist die feuchte Epitheliolyse. Diese kann bei Strahlendosen oberhalb von 40 Gy auftreten, je nach Größe und Lage des exponierten Hautareals. Klinisch präsentiert es sich mit Ödemen, fibrinösen Exsudaten und teilweise Blasenbildung. Diese Läsionen sind für die PatientInnen nicht nur schmerzhaft, sie prädisponieren auch für Infektionen oder der Entwicklung von Ulzera. Liegt ein besonders ausgeprägter Befund vor, kann es nötig sein, die Strahlentherapie zu pausieren, um dem Gewebe die Möglichkeit zu geben, sich zu regenerieren. Dies ist heutzutage aber nur noch sehr selten der Fall. (7)

CTCAE Term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Dermatitis radiation	Faint erythema or dry desquamation	Moderate to brisk erythema; patchy moist desquamation, mostly confined to skin folds and creases; moderate edema	Moist desquamation in areas other than skin folds and creases; bleeding induced by minor trauma or abrasion	Life-threatening consequences; skin necrosis or ulceration of full thickness dermis; spontaneous bleeding from involved site; skin graft indicated	Death
<b>Definition:</b> A finding of cutaneous inflammatory reaction occurring as a result of exposure to biologically effective levels of ionizing radiation. <b>Navigational Note:</b> Synonym: Radiation induced skin toxicities (CTCAE v3.0)					

Abbildung 2: Einteilung der Radiodermatitis von Grad 1-5 nach CTCAE (9)

## Chronische Strahlenschäden

Treten die Hautveränderungen erst ab 90 Tage nach Beginn der Strahlentherapie auf, wird von chronischen strahleninduzierten Hautveränderungen gesprochen. Beispiele für mögliche Läsionen sind epidermale und dermale Atrophie, Fibrose und Indurationen bzw. Verdickung der Dermis. In einigen Fällen treten auch Hyper-/Hypopigmentierungen auf, seltener Teleangiektasien und in Einzelfällen Ulzerationen durch dermale Nekrosen.

Eine weitere chronische Nebenwirkung ist die subkutane dystrophe Kalkifizierung. Dabei handelt es sich um eine selten auftretende Veränderung, bei der es zu Kalkablagerungen im zuvor geschädigten Gewebe kommt. Durch Strahlentherapie verursachte Nekrosen und Zellschäden im Gewebe prädisponieren für Entstehung ebendieser Läsionen.

Weiters birgt die Radiotherapie ein gewisses, im Allgemeinen geringes Risiko der Zweitmalignomentstehung. Das Risiko ist erhöht, wenn die PatientInnen in jungem Alter bestrahlt werden und steigt mit der seit Therapieende verstrichenen Zeit an. Eine Patientengruppe mit einer relativ hohen Induktionsrate von Zweitmalignomen nach Strahlen- aber auch nach Chemotherapie sind (junge) Personen mit Morbus Hodgkin. Typische Zweitmalignome an der Haut sind Basalzellkarzinome, Keratoakanthome und Plattenepithelkarzinome, wobei auch das Auftreten von anderen Tumoren in Verbindung mit der Radiotherapie nicht ausgeschlossen werden kann. (7)

## Risikofaktoren der Radiodermatitis

Verschiedene Faktoren haben Einfluss darauf, ob und in welchem Ausmaß eine Radiodermatitis auftritt. Die Faktoren lassen sich in Patienten-bezogene (intrinsische) Risikofaktoren, in Therapie-bezogene (extrinsische) Risikofaktoren und in eine Mischung aus beiden (intrinsisch und extrinsisch) einteilen. Zu den **Patienten-bezogenen Risikofaktoren** gehören das Alter, Geschlecht, Raucherstatus, Ernährungsstatus, BMI, Komorbiditäten, Hormonstatus, UV-Exposition, Tumoreareal, Genetik und die Körbchengröße bei Mamma-Ca-Patientinnen. Zu den **Therapie-bezogenen Faktoren** gehören die Gesamtdosis der Strahlentherapie, das Fraktionierungsschema, simultane Chemotherapie oder andere Radiosensitizer, das Areal, das Volumen und die Oberfläche des bestrahlten Gewebes. (2)

Auch die pro Fraktion verabreichte Einzeldosis ist für die Entwicklung einer Radiodermatitis relevant. So konnte herausgefunden werden, dass ab einer Einzeldosis von 2 Gy das Risiko von Spätschäden an der Haut signifikant steigt, wenn die Gesamtdosis beibehalten wird. (7) Bei manchen Tumorarten bzw. Lokalisationen ist es unmöglich, die gesunde Haut vom Bestrahlungsareal auszusparen. Dies ist besonders bei Sarkomen, Anal-, Vulva- und Kopf-/Hals-Karzinomen der Fall. Hinzu kommt, dass die Haut in manchen Regionen von sich aus vulnerabler ist als in anderen Regionen. Vor allem die Vulva- und Anusregion sowie die Halsregion sind anfällig für Hautreaktionen. (2)

Als Radiosensitizer werden Substanzen bezeichnet, welche die Haut für strahlenbedingte Nebenwirkungen empfänglicher machen. Vor allem ist dies bei einer simultan verabreichten Chemotherapie der Fall. Da diese ebenfalls Zellschädigung verursacht, kommt es zu einer

Kumulation der Schäden durch die Radio- und Chemotherapie. Dieses Phänomen wurde schon in verschiedenen Studien nachgewiesen und muss immer mitbedacht werden, wenn es um die Therapieplanung und Evaluierung von Strahlenfolgen geht. (2)

Nicht zuletzt hängt die Intensität der Reaktion auf Strahlentherapie von der individuellen Strahlensensibilität eines Menschen ab, die genetisch determiniert ist bzw. als Summe aller Patienten-bezogenen Risikofaktoren gesehen werden kann. (11)

### **Pathogenese der Radiodermatitis**

Strahlenschäden entstehen auf molekularer Ebene betrachtet durch die Freisetzung von Sauerstoffradikalen, welche DNA-Schäden vor allem in schnell proliferierenden Zellschichten anrichten. Außerdem kommt es zu Schäden an Protein-, Lipid- und Kohlenhydratbestandteilen des Gewebes, wodurch die Barrierefunktion der Haut beeinträchtigt wird. Vor allem durch das wiederholte Einwirken der toxischen Strahlung kumulieren diese Effekte und die Radiodermatitis entwickelt sich kontinuierlich. Diese direkte Zellschädigung verursacht gemeinsam mit einer lokal auftretenden Entzündungsreaktion akute Hautschäden.

Das flüchtige Erythem als erstes Hautzeichen entsteht durch eine Dilatation der oberflächlichen Kapillaren und einer gesteigerten vaskulären Permeabilität. Diese Effekte werden durch die Sekretion von proinflammatorischen Zytokinen wie Prostaglandinen und Leukotrienen induziert. Beim später auftretenden länger persistierenden Erythem spielen die Degeneration von epidermalen Zellen und ein inflammatorisches dermales Ödem eine Rolle. Das Auftreten von Hauttrockenheit und Haarverlust ist durch die Zerstörung von Talgdrüsen und Haarfollikel erklärbar. (7)

Die Entstehung von chronischen Strahlenschäden ist vor allem auf Veränderungen an Gefäßen und Schäden an Dermis sowie Subkutis zurückzuführen.

An den geschädigten Gefäßwänden kommt es zu einem endothelialen Remodeling, jedoch entstehen dadurch manchmal multiple dilatierte und dünnwandige Gefäße, sogenannte Teleangiektasien. Wenn diese sehr prominent sind, können sie für die PatientInnen kosmetisch störend sein. Im Allgemeinen kommen Teleangiektasien als chronische Hautveränderung nach Strahlentherapie heutzutage jedoch eher selten vor.

Melanozyten sind generell zwar strahlenresistente Zellen, aber durch eine hohe kumulative Gesamtdosis können auch sie geschädigt werden. Gehen viele dieser Zellen verloren, wird nicht mehr genug Pigment gebildet und an der Haut entstehen helle Flecken. Andererseits kann es durch Strahlung zu einer reflektorisch verstärkten Migration von Melanozyten und somit zu Hyperpigmentierung kommen.

Atrophie der Haut kann ganz einfach durch die direkte Zerstörung von Fibroblasten erklärt werden. Klinisch erscheint die Haut dadurch dünner und ist vulnerabler gegenüber Verletzungen. Die verbleibenden atypischen Fibrozyten werden durch Wachstumsfaktoren, wie z. B. transforming growth factor (TGF- $\beta$ 1) stimuliert. Sie produzieren jedoch vermehrt irreguläres, besonders dichtes Kollagen, weswegen es in weiterer Folge zur Fibrosierung des Gewebes kommt. (7)

Der Heilungsprozess der Haut wird durch die Stimulation der Mitose der basalen Keratinozytenschicht in Gang gesetzt. Übersteigt der Turnover der neu produzierten Zellen die Apoptose durch die Strahlung, kommt es zur trockenen Epitheliolyse. Klinisch präsentiert sich diese durch trockene, schuppige und stark juckende Haut.

Eine feuchte Epitheliolyse entsteht im Gegenzug, wenn die Haut nicht fähig ist, die apoptotischen Zellen schnell genug zu ersetzen. Die Epidermis wird immer mehr zerstört und es kommt zu einer Aufweichung der Haut durch Ödeme und Exsudat. Bei der feuchten Epitheliolyse ist die

physikalische Hautbarriere am stärksten beeinträchtigt, weswegen dieses Stadium die größte Gefahr einer Infektion birgt.

(2)

### **Klinik der Radiodermatitis**

Klinisch präsentiert sich die Radiodermatitis initial meist mit einem Spannungsgefühl und erhöhter Sensibilität der Haut. Durch die Applikation von höheren Dosen kommt es zur Austrocknung, welche auch als trockene Epitheliolyse bezeichnet wird. Die PatientInnen leiden unter der stark juckenden und schuppigen Haut. Die feuchte Epitheliolyse als schwerwiegendste Stufe der Radiodermatitis geht mit Exsudat- und Krustenbildung und der Gefahr der bakteriellen Superinfektion einher. (2)

Bei der chronischen Radiodermatitis steht vor allem die Fibrose des Gewebes im Vordergrund. Häufig sind auch die Hautanhangsgebilde für Monate bis Jahre, möglicherweise sogar irreversibel geschädigt. Haarausfall und Schweiß-/bzw. Talgdrüsenverlust oder Nagelveränderungen (sofern diese im Bestrahlungsareal liegen) können die Folge sein.

Auch das Erscheinungsbild der Haut kann sich ändern, so kommt es im Bestrahlungsareal nach Abklingen der Akutreaktion manchmal zu **Hyper-**, seltener zu **Hypopigmentierungen**, welche mit der Zeit verschwinden können, manchmal aber auch lebenslang persistieren. (2) Diese haben zwar nur einen geringen Krankheitswert, können aber für die betroffenen PatientInnen eine Einschränkung in der Lebensqualität bedeuten.

Ähnlich verhält es sich mit der **Alopezie**. Besonders bei Ganzhirnbestrahlungen kann es zu Haarausfall kommen, was wiederum keinen Krankheitswert hat, dennoch für viele PatientInnen eine starke Belastung darstellt. Ganzhirnbestrahlungen werden jedoch immer seltener gemacht und bei einer stereotaktischen Bestrahlung des Gehirns ist Haarausfall üblicherweise kein Thema. Trockene Haut im Bestrahlungsareal tritt in sehr variablem Ausmaß besonders häufig auf. Eine leichte **Xerose** lässt sich mit Fett- und Feuchtigkeitscremes gut behandeln, bei sehr ausgeprägter Trockenheit sind diese Maßnahmen nur begrenzt wirksam. Trockene Haut ist nicht nur anfälliger für Infektionen und Traumata, sie kann auch starken Juckreiz auslösen.

**Teleangiektasien** (siehe Abbildung 3) sind Erweiterungen der oberflächlichen Hautgefäße, beeinträchtigen ebenfalls die Ästhetik und sorgen auch für eine erhöhte Blutungsneigung bei banalen Traumata. (11)



Abbildung 3: Teleangiektasien (8)

Die drei Phänomene **Atrophie**, **Fibrose** und **Ulzera** treten oft gemeinsam auf, bzw. können Ulzera als Folge einer schwerwiegenden Atrophie und Fibrose gesehen werden. Die Atrophie kommt durch die Abnahme der Zelldichte und die Zerstörung von Gewebsschichten durch die

Bestrahlung zustande. Fibrose entsteht durch die Differenzierung von Fibroblasten in Fibrozyten. Durch die vermehrte Einlagerung von Fibrin und Bindegewebe kommt es zur Verdickung der Haut. Durch ionisierende Strahlung werden außerdem die Kapillaren in der oberflächlichen Hautschicht zerstört. Die verminderte Durchblutung und die Atrophie und Fibrose der Haut haben eine schlechtere Wundheilung zur Folge. Diese kann so ausgeprägt sein, dass es zu Erosionen und -selten- Ulzerationen kommt. Eine Ulzeration muss ernst genommen werden; hier ist ein Debridement, feuchte Wundbehandlung und eine topische bzw. gegebenenfalls auch systemische Antibiose indiziert. (11)

Eine wichtige mögliche Spätfolge der Bestrahlung soll nicht unerwähnt bleiben; die sogenannte **Feldkanzerisierung**. Dabei handelt es sich um die Entstehung von krebsdisponierenden bzw. krebsartigen Veränderungen im Bestrahlungsareal. Solche Veränderungen können z. B. Mutationen in Mitochondrien, DNA oder eine generelle chromosomale Instabilität sein. Reichen die körpereigenen Reparaturmechanismen nicht aus, kumulieren diese Schäden und es kann zur Entstehung von weiteren Neoplasien kommen. Deswegen wird von einem gewissen Risiko der Zweitmalignomentstehung durch Strahlentherapie gesprochen. (2)

### Therapie der Radiodermatitis

Zur Prävention und Therapie der Radiodermatitis gibt es bis dato noch keine einheitlichen Empfehlungen. Unzählige Studien zeigen widersprüchliche Ergebnisse zu verschiedenen topischen Substanzen, weswegen es sich schwierig gestaltet, evidenzbasierte Leitlinien zu etablieren. Die Behandlung muss somit individuell und patientenorientiert erfolgen und wird sicher durch die klinischen Erfahrungen des behandelnden Arztes beeinflusst.

Empfehlungen, die sich allgemein durchgesetzt haben, sind das Tragen von leichter, weicher Kleidung über dem Bestrahlungsareal, das Vermeiden von Kosmetikprodukten, extremer Hitze und Kälte. Weiters sollte Rasieren auf irritierter Haut möglichst vermieden werden. Wenn dies von den PatientInnen nicht akzeptiert wird, sollten sie auf elektrische Rasierer zurückgreifen. (7)

Auch Alkohol- und Tabak-Abstinenz und ausreichende Hydrierung sind Voraussetzungen für einen unkomplizierten Heilungsverlauf. (2)

Zur persönlichen Hygiene sollte milde Seife und warmes Wasser verwendet werden. Studien zeigten, dass durch das Waschen mit Seife im Gegensatz zum Waschen mit Wasser allein bzw. dem kompletten Vermeiden von Waschen der Hautbefund milder ausgefallen ist.

Ein möglichst gutes Wohlbefinden der PatientInnen ist nicht minder wichtig, weswegen die normale tägliche Hygieneroutine möglichst beibehalten werden sollte. (7)

### Topische Substanzen

Bei den topischen Substanzen zur Therapie einer Radiodermatitis bleiben nur eine Handvoll über, welche dermatologisch als wirksam bestätigt wurden. Die meisten der unzähligen Cremes oder Salben zeigten uneindeutige Ergebnisse.

**Topische Steroide** werden schon lange Zeit angewandt und sind ein wichtiger Bestandteil in der Therapie der Radiodermatitis. Sie wirken antiinflammatorisch durch die Hemmung der Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen wie Interleukin 1 und 6. Sie beschleunigen den Heilungsprozess, verhindern nicht aber das Auftreten einer Radiodermatitis.

Über **Hyaluronsäure** sind unterschiedlichste Studienergebnisse zu finden, einige berichten über eine Verbesserung der Hautsymptomatik, andere wiederum fanden keinen Benefit gegenüber der Anwendung einfacher Hautpflege.

**Aloe Vera Gel** wird zwar häufig angewendet, jedoch konnte soweit noch kein positiver Effekt in der Reduzierung von Hautreaktionen nachgewiesen werden.



Ähnlich verhält es sich mit **Biafine**. Dabei handelt es sich um eine Öl-in-Wasser Emulsion mit nichtsteroidalen antiinflammatorischen Wirkstoffen. Auch durch sie konnte keine Besserung des Hautbefundes beobachtet werden. Viele PatientInnen beschreiben dennoch einen beruhigenden Effekt auf die Haut, weswegen eine Anwendung in Erwägung gezogen werden kann.

**Vitamin C und E** als Antioxidantien scheinen in Studien als wirkungslos.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es (noch) keinen Goldstandard für die Prophylaxe bzw. Therapie der Radiodermatitis gibt, den PatientInnen aber einige Empfehlungen mitgegeben werden können. Diese Aufzählung kann als Übersicht über die möglichen topischen Therapieoptionen dienen, jedoch wird kein Anspruch auf Vollständigkeit erhoben. Die tatsächliche Therapieentscheidung wird immer eine individuelle sein. Letztlich spielt auch die Patientenpräferenz eine wichtige Rolle, da es doch im Wesentlichen darum geht, dass sich der Patient/die Patientin mit der jeweiligen Therapie wohl fühlt. (7, 14, 15)

### **Verbände**

Vor allem beim Vorliegen einer feuchten Epitheliolyse ist adäquates Wundmanagement wichtig. Eine feuchte Wundumgebung begünstigt die Granulation und Reepithelialisierung. Sie kann durch semipermeable Wundverbände, durch Hydrokolloid- und Hydrogelverbände hergestellt werden. Besonders die Hydrokolloidverbände zeigten in Studien eine Förderung der Wundheilung, außerdem fühlten sich die PatientInnen damit besser versorgt.

Das Wechseln der Verbände erfordert aber ein gewisses Maß an Sorgfalt, da gerade bei nässenden Wunden das Risiko einer Infektion besteht. So muss bedacht werden, dass bei älteren oder multimorbiden PatientInnen für den Verbandswechsel die Organisation einer Hauskrankenpflege erforderlich sein kann. Topische antimikrobielle Substanzen können bei hohem Risiko einer Hautinfektion bzw. einer manifesten Infektion in Erwägung gezogen werden. In solchen Situationen sind außerdem Silberverbände empfehlenswert, da diese ebenfalls einen antibakteriellen Effekt haben und den Heilungsprozess beschleunigen. (7)

### **Low-Level-Lasertherapie**

Low-Level-Lasertherapie (LLLT) ist eine Methode, welche positive Effekte auf die Heilung einer Radiodermatitis zeigt. Sie wird auch häufig als Photobiomodulatorische Therapie (PBMT) bezeichnet. Dabei handelt es sich um ein physikalisches Verfahren, bei dem elektromagnetische Wellen auf das irritierte Hautareal ausgesandt werden. Die Wellenlängen der erzeugten elektromagnetischen Strahlen befinden sich in einem Bereich Nähe dem sichtbaren bzw. infraroten Spektrum (600-1000 nm) und sind damit nicht-ionisierend.

Die Effekte der Anwendung von LLLT sind einerseits eine Reduktion der Entzündungsreaktion, andererseits eine Reduktion der Schmerzintensität. Die Mechanismen, wie LLLT wirkt, sind noch nicht vollständig verstanden. Man geht davon aus, dass es durch die Absorption der elektromagnetischen Strahlen im Gewebe zu einer Stimulation des mitochondriellen Pathways kommt, wodurch mehr ATP erzeugt wird und Reparaturmechanismen durch den Energiegewinn schneller ablaufen können.

Durch die Anwendung kann der Heilungsprozess stimuliert und somit eine Entzündungsreaktion reduziert werden. In einer Studie von Aguiar, Guerra et al. (16) entwickelten PatientInnen, bei denen eine LLLT während Radiotherapie angewandt wurde, weniger häufig eine Radiodermatitis Grad 2 und 3 als jene in der Kontrollgruppe. Ob sie auch bei einer Radiodermatitis Grad 1 einen Nutzen hat, ist noch nicht ganz klar. Studien zeigten diskrete Hinweise auf positive Effekte auch in milden Hautbefunden. Jedoch ist dies schwierig zu beurteilen, da auch die LLLT eine der Radiodermatitis Grad 1 ähnelnden Rötung verursachen kann.

Ein weiterer positiver Effekt der LLLT ist eine Schmerzreduktion. Eine Studie, die den schmerzstillenden Effekt untersuchte, zeigte eine signifikant niedrigere Schmerzintensität in der Experimentengruppe als in der Kontrollgruppe. Die Minderung des Schmerzes kommt durch die Absorption der elektromagnetischen Wellen durch Nozizeptoren zustande, welche dadurch neuronale Fasern hemmen und die Transmission von Schmerzinformation drosseln. Zusammenfassend ist es also empfehlenswert, die LLLT beim Auftreten einer Radiodermatitis anzuwenden. Die Entwicklung von ausgeprägteren Hautbefunden können möglicherweise verhindert und die Schmerzintensität reduziert werden. (16)

### **Alternative Therapiemöglichkeiten**

Orale hydrolytische Enzyme wirken in gewisser Weise der Entzündung und Ödementstehung entgegen. Weiters ist eventuell die Blockierung des TGF- $\beta$ -Pathways wirksam, da TGF- $\beta$ 1 in der Entstehung von chronischer Fibrose beteiligt ist. Jedoch sind diesbezüglich weitere Studien vonnöten.

Chirurgische Therapieversuche können in einzelnen Fällen vorsichtig in Erwägung gezogen werden. Sie stellen jedoch keine routinemäßige Therapie dar.

Ein möglicher Ausblick auf die Zukunft ist die Therapie mit patienteneigenen Stammzellen. Fortschritte in der Forschung könnten hier ganz neue Möglichkeiten eröffnen. (7)

### **Differentialdiagnosen der Radiodermatitis**

Wenn Hautveränderungen in zeitlichem Zusammenhang mit einer Strahlentherapie auftreten, ist die naheliegendste Ursache die Bestrahlung selbst. Wichtig ist aber immer der Ausschluss von Differentialdiagnosen, um eine adäquate Behandlung zu gewährleisten bzw. eine Verschlechterung des Befundes zu verhindern.

Eine wichtige Differentialdiagnose ist die **Kontaktdermatitis**. Gerade während der Bestrahlung wird den PatientInnen geraten, auf sorgfältige Hautpflege im Bestrahlungsareal zu achten. Oftmals werden dann neue Kosmetika ausprobiert. Deswegen ist es nicht verwunderlich, dass dadurch immer wieder Fälle allergischer Reaktionen auf diese Substanzen auftreten und nicht die Bestrahlung selbst, sondern die neu verwendete Pflegecreme die Ursache für ein Erythem ist.

Die von der Bestrahlung geschädigte Haut ist außerdem prädisponiert für die Entstehung von **Mykosen** wie z. B. einer Tinea corporis. Die Effloreszenzen präsentierend sich erythematös und ringförmig und können sich über das Bestrahlungsareal hinaus ausbreiten. Die Diagnose kann durch ein Nativpräparat oder eine Pilzkultur gestellt werden.

Des Weiteren ist das Risiko des Auftretens von Haut-**Hypersensitivitätssyndromen** unter Radiotherapie erhöht. Dabei handelt es sich um das Erythema multiforme, das Steven-Johnson-Syndrom (SJS) und die toxische epidermale Nekrolyse (TEN). Alle haben eine Blasenbildung und Ablösung der Epidermis in variabler Ausprägung gemein.

Zu guter Letzt soll die **Radiation-Recall-Dermatitis (RRD)** nicht unerwähnt bleiben. Dies ist eine Dermatitis, die durch Chemotherapeutika oder andere Medikamente getriggert wird und hauptsächlich auf das zuvor bestrahlte Hautareal begrenzt ist. Klinisch präsentiert sich die RRD meist als ein makulo-papulöses Erythem mit Juckreiz und tritt typischerweise Tage bis Wochen nach Medikamentenexposition auf. (2)

## Mund und Speicheldrüsen

### Mucositis

Bis zu 100 % aller in der Kopf-/Halsregion bestrahlten PatientInnen entwickeln eine orale Mucositis. Ähnlich sieht es bei einer Chemotherapie aus; die Nebenwirkung tritt bei etwa 80 % aller PatientInnen, welche eine Hochdosis-Chemotherapie erhalten und bei 20-40 % mit einer konventionellen Chemotherapie auf.

Die orale Mucositis präsentiert sich mit erythematösen und ulzerativen Läsionen der Mundschleimhaut. Sie ist sehr schmerzhaft und kann zu weiteren Komplikationen führen, wie z. B. zu Dysphagie, Gewichtsverlust, sekundären Infekten und Verstärkung von Geschmacksstörungen. Daraus resultierende Ess- und Sprechschwierigkeiten verursachen eine deutlich reduzierte Lebensqualität. Besonders die Dysphagie kann weitreichende Folgen haben. Sind die Schluckstörungen sehr ausgeprägt, erfordert dies unter Umständen eine PEG-Sonden-Anlage, parenterale Ernährung bzw. die stationäre Aufnahme.

Nach CTCAE kann die orale Mucositis in 5 Schweregrade eingeteilt werden (siehe Abbildung 4). Grad 1 - asymptomatisch/milde Symptome mit leichtem Erythem, Grad 2 - Ulzerationen/Veränderung der Ernährung, Grad 3 - starke Schmerzen/Beeinträchtigung der oralen Nahrungsaufnahme, Grad 4 - lebensbedrohliche Konsequenzen (Unmöglichkeit der Nahrungsaufnahme, Nekrosen, schwere spontane Blutungen), Grad 5 - Tod. (17)

Gastrointestinal disorders					
CTCAE Term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Mucositis oral	Asymptomatic or mild symptoms; intervention not indicated	Moderate pain or ulcer that does not interfere with oral intake; modified diet indicated	Severe pain; interfering with oral intake	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
<b>Definition:</b> A disorder characterized by ulceration or inflammation of the oral mucosal.					
<b>Navigational Note:</b> -					

Abbildung 4: Einteilung der oralen Mucositis von Grad 1-5 nach CTCAE (9)

### Xerostomie

Bei Strahlentherapien im Kopf-/Hals-Bereich ist das Auftreten von Mundtrockenheit, einer sogenannten Xerostomie häufig. Ab Dosen von 26 Gy kommt es zur Entzündungsreaktion und zum fibrotischen Umbau der Speicheldrüsen, was zu einer verminderten Speichelproduktion führt. Die Mundtrockenheit kann für die PatientInnen recht unangenehm sein und eine Minderung der Lebensqualität bedeuten. Sie kann zu Ess- und Sprechschwierigkeiten beitragen und dazu, dass Zahnprothesen nicht mehr getragen werden können. Außerdem prädisponiert sie für orale Candidiasis. Die Regeneration der Speicheldrüsen kann Monate bis Jahre dauern, in seltenen Fällen persistieren die Beschwerden lebenslänglich. (5, 18) Bei Aussparung der Glandula Parotis vom Bestrahlungsareal kann jedoch die Inzidenz reduziert werden. (19)

Nachfolgend (Abbildung 5) die Einteilung der Xerostomie nach CTCAE.

CTCAE Term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Dry mouth	Symptomatic (e.g., dry or thick saliva) without significant dietary alteration; unstimulated saliva flow >0.2 ml/min	Moderate symptoms; oral intake alterations (e.g., copious water, other lubricants, diet limited to purees and/or soft, moist foods); unstimulated saliva 0.1 to 0.2 ml/min	Inability to adequately aliment orally; tube feeding or TPN indicated; unstimulated saliva <0.1 ml/min	-	-
<b>Definition:</b> A disorder characterized by reduced salivary flow in the oral cavity.					
<b>Navigational Note:</b> -					

Abbildung 5: Einteilung der Xerostomie von Grad 1-5 nach CTCAE (9)

Die Xerostomie wird konservativ mit Speichelersatzmittel oder Speichelstimulanzien behandelt, das Vorliegen einer oralen Candidiasis indiziert die Anwendung von Antimykotika. (12)

## Dysgeusie

75 % aller PatientInnen mit Tumoren im Kopf-/Hals-Bereich, welche mit Radio- und/oder Chemotherapie behandelt werden, entwickeln Geschmacksstörungen.

Ionisierende Strahlung verursacht durch direkte zytotoxische und antiproliferative Effekte einen Verlust von Geschmacksknospen. Auch an den Nerven, welche für die Geschmackweiterleitung verantwortlich sind, kommt es zu Schäden.

Zusätzlich kann eine radiogene Xerostomie Geschmacksveränderungen verstärken. Einerseits bewirkt sie eine Dysfunktion von Geschmacksrezeptoren, andererseits können in dem dickflüssigen Speichel Geschmacksstimuli nicht adäquat zu den Rezeptoren transportiert werden. Symptome reichen von leichten Veränderungen im Geschmack über den partiellen (Hypogeusie) bis zum kompletten Geschmacksverlust (Ageusie) (siehe Abbildung 6). Auch wenn dies wie ein banales Problem klingt, bedeutet es für die PatientInnen eine starke Einschränkung der Lebensqualität. Der Appetit und die Freude am Essen sinken und somit auch die Menge und die Qualität der aufgenommenen Nahrung. Häufig führt dies zum Gewichtsverlust bzw. zur Anorexie. Da Essen auch eine Form der gesellschaftlichen Interaktion ist, ziehen sich viele PatientInnen sozial zurück. (20)

CTCAE Term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Dysgeusia	Altered taste but no change in diet	Altered taste with change in diet (e.g., oral supplements); noxious or unpleasant taste; loss of taste	-	-	-
<b>Definition:</b> A disorder characterized by abnormal sensual experience with the taste of foodstuffs; it can be related to a decrease in the sense of smell. <b>Navigational Note:</b> -					

Abbildung 6: Einteilung der Dysgeusie von Grad 1-5 nach CTCAE (9)

## Zähne

Vor allem bei Kindern ist bei Bestrahlung im Zahnbereich Vorsicht geboten. Liegen die Zahnanlagen oder die wachsenden Zähne im Bestrahlungsbereich, kann es zu irreversiblen Zahnentwicklungsproblemen kommen, welche schon ab 10 Gy auftreten. Aber auch bei Erwachsenen kann die ionisierende Strahlung in Kombination mit der Xerostomie die Zähne schädigen. (5)

## Schlucken

Bei Bestrahlung im Kopf-/Hals-Bereich besteht das Risiko der Entwicklung von Schluckstörungen. Im Gegensatz zur Xerostomie lässt sich das Auftreten einer Dysphagie nur schwer bis gar nicht verhindern. Der Schluckvorgang ist ein hochkomplexer Mechanismus, bei dem 30 Muskelpaare und 6 Hirnnerven zusammenspielen. Ein vollständiges Aussparen aller sensiblen Strukturen ist kaum möglich und somit treten Schluckstörungen bei Bestrahlung im Kopf-/Hals-Bereich recht häufig auf.

Durch die Schluckstörungen sind die PatientInnen zumeist gezwungen, auf weiche bzw. flüssige Kost umzustellen, in einem ausgeprägteren Stadium ist die orale Nahrungsaufnahme oft gar nicht mehr möglich. Deswegen müssen die PatientInnen nicht selten mit einer PEG-Sonde versorgt oder parenteral ernährt werden. Häufig verlieren die PatientInnen stark an Gewicht, was während einer Tumorthherapie gefährlich sein kann und somit unbedingt zu vermeiden ist. Außerdem kann es zur sozialen Isolation kommen, da das Essen eine wichtige gesellschaftliche Aktivität ist. Es ist also offensichtlich, dass Schluckstörungen eine massive Beeinträchtigung der Lebensqualität bedeuten können.

Nicht unerwähnt soll das Risiko der Aspiration und der Aspirationspneumonie bleiben. Durch diverse Studien konnte bewiesen werden, dass die Häufigkeit der Aspiration bei Schluckbeschwerden unter Radiotherapie zunimmt. Durch die PEG-Anlage kann das Aspirationsrisiko zwar gesenkt, jedoch nicht ganz verhindert werden. (19)

Nachfolgend (Abbildung 7) die Einteilung der Schluckstörungen von Grad 1-5 nach CTCAE.

CTCAE Term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Dysphagia	Symptomatic, able to eat regular diet	Symptomatic and altered eating/swallowing	Severely altered eating/swallowing; tube feeding, TPN, or hospitalization indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
<b>Definition:</b> A disorder characterized by difficulty in swallowing. <b>Navigational Note:</b> -					

Abbildung 7: Einteilung der Dysphagie von Grad 1-5 nach CTCAE (9)

## Auge

Am Auge gibt es viele sensible Strukturen, welche empfindlich auf Strahlung reagieren. Unter Umständen kann es zu schwerwiegenden Schäden kommen, weshalb das Auge in der Bestrahlungsplanung unbedingt ausgespart werden sollte. An den Augenlidern und den Konjunktiven kann es analog zur Reaktion von Haut und Schleimhäuten zu Erythemen, Ödemen, Teleangiektasien und Fibrose kommen. Eine häufige Folge bei Bestrahlung in der Orbitaregion ist eine durch Schädigung der Tränendrüsen bedingte Augentrockenheit mit nachfolgender Keratokonjunktivitis sicca. An der Augenlinse kann es schon nach relativ niedrigen Strahlendosen ab 16 Gy zu einer Eintrübung kommen. Jedoch ist anzumerken, dass ein Katarakt heutzutage mit modernen Operationstechniken einfach zu revidieren ist. Das Risiko, eine Retinopathie zu entwickeln, steigt erst bei höheren Strahlendosen ab 52 Gy. (5, 21)

## Ohr

Strahlenreaktionen am Ohr belaufen sich hauptsächlich auf eine Entzündung von Haut und Schleimhäuten. So können am Ohr und im äußeren Gehörgang Formen der Radiodermatitis auftreten, bei höheren Dosen auch eine akute seröse Otitis media. Auch die Ausbildung einer Innenohrschwerhörigkeit ist möglich - das Risiko steigt mit der Dosis und einer gleichzeitigen Cisplatin-Chemotherapie. (5)

## Gehirn

Typische Nebenwirkungen bei Bestrahlung des Gehirns können Kopfschmerzen und Erbrechen sein. Durch die strahleninduzierte Entzündungsreaktion kann es zu einer Zunahme des peritumoralen Ödems und somit zu einer intrakraniellen Drucksteigerung kommen, welche durch ebendiese Symptome klinisch manifest wird. Das erwachsene Gehirn toleriert relativ hohe Strahlendosen. Bei Säuglingen und Kindern ist jedoch Vorsicht geboten, da das sich in Entwicklung befindliche Gehirn vulnerabler ist und Strahlenschäden weitreichende Folgen haben können. (5)

## Knochenmark

Bei Bestrahlung des Knochenmarks reichen schon sehr kleine Strahlendosen (1-2 Gy), um eine Schädigung der Stammzellen und somit eine Störung der Granulopoese bzw. Erythropoese

hervorzurufen. Die Klinik ist vom bestrahlten Volumen abhängig; bei Bestrahlung von bis zu 25 % des Knochenmarks kann die Hämatopoese vom übrigen Knochenmark durch Hyperplasie kompensiert werden. Ab Dosen > 50 Gy ist eine suffiziente Kompensation zumeist nicht mehr gegeben. (5)

## Knochen und Weichteile

Während eine Bestrahlung der Knochen bei Erwachsenen tendenziell gut toleriert wird, kann sie bei Kindern dramatische Folgen haben. Besonders vulnerabel sind diese in der Phase des maximalen Wachstums, das heißt im Kleinkindalter (0-6 Jahre) und in der Pubertät (11-13 Jahre). Durch Schädigung der sehr strahlensensiblen Chondroblasten und Myeloblasten kann es zur Beeinträchtigung des Wachstums kommen. Betroffen ist vor allem der Vorgang der enchondralen Ossifikation, welcher an den Epi- und Metaphysen stattfindet. Bei 10-20 Gy kann es zu einem inkompletten Wachstumsstillstand kommen, bei 20-30 Gy zu einem kompletten.

Auch hinsichtlich der Nebenwirkungen an Weichgeweben sind im Wachstum befindliche Kinder mehr betroffen. Durch Mikrozirkulationsstörungen kann es zu trophischen Störungen kommen. (5)

## Lunge

Das Auftreten von Strahlenschäden an der Lunge hängt stark vom Volumen des bestrahlten Gewebes ab. Kleine Lungenvolumina können bei guter allgemeiner Lungenfunktion meist problemlos bestrahlt werden, erst bei größeren Volumina oder der ganzen Lunge ist eine Verschlechterung der Lungenfunktion häufig.

Durch die Bestrahlung kommt es zu einer Schädigung von diversen zellulären Strukturen, vor allem von Pneumozyten Typ II, Kapillarendothel und der alveolokapillären Membran. Im Gegenzug werden Wachstumsfaktoren und Fibroblasten aktiviert. Klinisch manifest werden diese Veränderungen durch die akute Pneumonitis. Sie tritt meist mit einer Latenz von Wochen bis Monaten nach Bestrahlungsende auf, ist prinzipiell reversibel, kann jedoch auch in eine chronisch progrediente Fibrose übergehen. (5) Das Risiko einer Pneumonitis ist vor allem bei Bestrahlung an Lunge, Mediastinum oder Mamma relevant. (12) Bei der akuten Phase sind radiologisch häufig Infiltrate im Bestrahlungsfeld nachweisbar. Bei einem schweren Verlauf entwickeln die PatientInnen eine Hypoxie und es besteht das Risiko eines Rechtsherzversagens.

Als späte Strahlenschäden können im Bestrahlungsfeld Fibrosen auftreten, welche sich mit Husten, Dyspnoe, Enge der Brust und reduzierter Lungenkapazität präsentieren können. Da klinisch nicht unterscheidbar ist, ob es sich um eine radiogene Lungenschädigung, eine Pneumonie oder ein Tumorrezidiv handelt, ist in diesem Fall die Abklärung mittels CT und unter Umständen auch mittels PET-CT erforderlich. (18)

## Herz

Bei Bestrahlung des Mediastinums (z. B. Hodgkin-Lymphom, Mamma oder Lunge) kann es zu kardiovaskulären Erkrankungen kommen. (12) Folgende Nebenwirkungen des Herzens sind möglich: Perikarditis, Perikarderguss, vaskuläre Dysfunktion, Störungen des Reizleitungssystems und Myokardfibrose. Das Risiko steigt bei einer simultanen Chemo- und/oder Hormontherapie an. (18) Außerdem spielen ein junges Alter während der Therapie und eine höhere Bestrahlungsdosis eine Rolle. (12)

## Leber

Kleine Volumina können meist problemlos bestrahlt werden, aber auch bei Bestrahlung von größeren Arealen oder der gesamten Leber kommt es nur selten zu Strahlenreaktionen. Eine mögliche Komplikation ist die Venookklusive Erkrankung (VOD). Dabei handelt es sich um eine Sklerosierung und Obliteration der Zentralvenen. Sie wird als akute Strahlenhepatitis klinisch manifest und heilt entweder folgenlos ab, oder geht in eine chronisch progrediente Leberfibrose über. (5)

## Nieren

Die Nieren sind besonders strahlensensibel, hier genügen schon 15-25 Gy zur Entwicklung einer radiogenen Nephritis. Diese tritt hauptsächlich durch Schädigung am Gefäßendothel und Tubulusepithel auf. (5)

## Gastrointestinaltrakt

Akute Strahlenreaktionen am GI-Trakt sind häufig und facettenreich. Da das Rektum häufig im Bestrahlungsbereich liegt (Prostata-Ca, Endometrium-Ca, Zervix-Ca, Anal-Ca), ist das Auftreten einer Proctitis in verschiedenen Schweregraden (siehe Abbildung 8) sehr häufig. Auf zellulärer Ebene betrachtet kommt es zu einer Kombination aus Epithelhypoplasie, daraus folgende erosive und ulzerative Veränderungen, Entzündungsreaktionen, Fibrinbelägen und Pseudomembranbildung.

Diese Veränderungen werden durch Diarrhoe und vermehrten Stuhl drang symptomatisch und sind bei Dosen bis 30 Gy meist nur vorübergehend. (5) Weitere akute GI-Nebenwirkungen können rektaler Schleimabgang, Tenesmen und variable, meist leichte Grade der Stuhlinkontinenz sein. Bei höheren Strahlendosen oder strahlensensibleren PatientInnen kann es zu vulnerablen Schleimhautgefäßen, Erosionen oder Ulkusbildung kommen, welche sich durch rektale Blutungen äußern. Radiogene Fisteln treten sehr selten auf. (18)

CTCAE Term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Proctitis	Rectal discomfort, intervention not indicated	Symptomatic (e.g., rectal discomfort, passing blood or mucus); medical intervention indicated; limiting instrumental ADL	Severe symptoms; fecal urgency or stool incontinence; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
<b>Definition:</b> A disorder characterized by inflammation of the rectum. <b>Navigational Note:</b> -					

Abbildung 8: Einteilung der Proctitis von Grad 1-5 nach CTCAE (9)

Ab 40 Gy steigt auch das Risiko der Entwicklung von chronischen Strahlenschäden, zu denen ein Malabsorptionssyndrom, fibrotische Veränderungen und Stenosen, obstruktive Vaskulitiden mit Ausbildung einer Mukosaatrophie und Ischämie zählen. (5)

## Harnblase

20-40 % aller neudiagnostizierten Tumoren sind im Beckenbereich lokalisiert, hierzu gehören Prostata-, Zervix-, Blasen, Colon- oder Rektumkarzinome. Die Harnblase befindet sich also sehr häufig im Bestrahlungsbereich. Da sie einen niedrigen Zell-Turnover hat, ist sie sehr anfällig für die Entwicklung einer Radiozystitis. Analog zu anderen radiogenen Nebenwirkungen können drei Phasen unterschieden werden (siehe Abbildung 9).

- 1. Akute Phase:** Zu Beginn der Bestrahlung kommt es zu einer Schädigung der Glucosaminoglykane (GAG) und dem Urothel. Dadurch ist die Barrierefunktion beeinträchtigt und der Urin verursacht durch den direkten Kontakt mit der Harnblasenwand eine Entzündungsreaktion. Die Akute Phase tritt während oder kurz nach der Radiotherapie auf und ist innerhalb weniger Wochen selbstlimitierend.
- 2. Latente Phase:** Nach der akuten Phase kommt es zu einem symptomfreien Intervall, welches je nach verabreichter Dosis Monate bis Jahre andauern kann.
- 3. Chronische Phase:** Über die Jahre laufen diverse Umbauvorgänge ab, welche in der Regel irreversibel sind. Aufgrund von Schäden im Kapillarnetz und der glatten Muskulatur wird vermehrt Kollagen abgelagert, was durch eine verminderte Blasenkapazität symptomatisch wird. Manchmal persistiert auch eine Hämaturie.

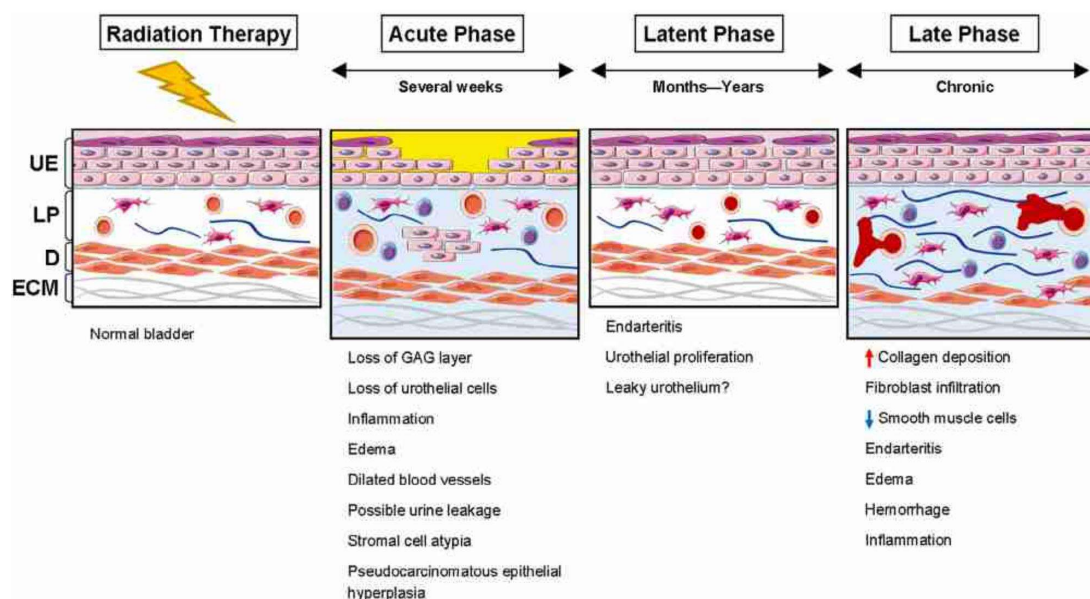


Abbildung 9: Pathogenese der Radiozystitis (14)

Typische Symptome, mit welchen PatientInnen unter Radiotherapie des Beckens zu kämpfen haben, sind Dysurie, Nykturie, verstärkter und häufigerer Harndrang. Weiters kommt es gelegentlich zu einer unterschiedlich starken Ausprägung der Hämaturie, welche sich nicht nur mikroskopisch, sondern auch durch den Abgang von großen Blutkoageln präsentieren kann. Verstopfen die Blutkoagel die ableitenden Harnwege, besteht das Risiko einer Urosepsis und eines akuten Nierenversagens, wobei diese Komplikationen insgesamt sehr selten sind. (22) Nachfolgend (Abbildung 10) die Einteilung der Zystitis nach CTCAE.

CTCAE Term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Cystitis noninfective	Microscopic hematuria; minimal increase in frequency, urgency, dysuria, or nocturia; new onset of incontinence	Moderate hematuria; moderate increase in frequency, urgency, dysuria, nocturia or incontinence; urinary catheter placement or bladder irrigation indicated; limiting instrumental ADL	Gross hematuria; transfusion, IV medications, or hospitalization indicated; elective invasive intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent invasive intervention indicated	Death
<b>Definition:</b> A disorder characterized by inflammation of the bladder which is not caused by an infection of the urinary tract. <b>Navigational Note:</b> -					

Abbildung 10: Einteilung der Zystitis von Grad 1-5 nach CTCAE (9)



## Mamma

Bei jungen sich in Entwicklung befindlichen Mädchen, kann es durch Bestrahlung der Brustdrüsenknospe zu Hypoplasien der Brustdrüse oder der ganzen Brust kommen. (5)

## Vagina und Zervix

Auch an Zervix und Vagina kann eine Mucositis auftreten. Sie verursacht einerseits die typischen Beschwerden wie Trockenheit, Juckreiz und Schmerzen und prädisponiert andererseits für Infektionen. In ausgeprägteren Fällen kann sich ein Substanzdefekt, also eine Erosion oder ein Ulkus bilden. Späte Strahlenschäden können eine Fistelbildung, Vaginalstenosen, Vaginismus und eine Dyspareunie sein. (18)

## Endokrines System

### Hypophyse/Hypothalamus

Die Beeinträchtigung der hypothalamisch-hypophysären Hormonproduktion tritt ab 35-60 Gy auf. Je nach applizierter Dosis kann es zu einer Reduktion oder zum kompletten Ausfall der Hormonausschüttung kommen. Dabei scheinen die Hormone unterschiedlich strahlensensibel zu sein, die Störung tritt zumeist in folgender Reihenfolge auf: "Wachstumshormone, gefolgt von TSH, LH/FSH, ACTH, Prolaktin und ADH bzw. den jeweiligen Releasing Hormonen."

Die Störungen treten nach Monaten bis Jahren auf und sind irreversibel. Liegen also Hypophyse oder Hypothalamus im Bestrahlungsfeld, sollten regelmäßige Kontrollen erfolgen, um einen Hormonmangel rechtzeitig erkennen und gegebenenfalls substituieren zu können. (5)

### Schilddrüse

Durch Bestrahlung der Schilddrüse kann eine Hypothyreose induziert werden, welche in der Regel nach einer Latenz von 2-5 Jahren manifest wird. Dabei genügen schon Strahlendosen von 20-25 Gy. Bei > 45 Gy beträgt das Risiko einer Hypothyreose schon 50 %. (5)

### Gonaden

Liegen Hoden oder Ovarien im Bestrahlungsfeld, kann dies zu einer Fertilität bzw. Störung der Sexualhormonproduktion führen.

Eine Störung der Spermatogenese wird bei Strahlendosen ab 1-2 Gy beschrieben, eine Azoospermie ab 4 Gy. Die Ovarien scheinen etwas weniger strahlensensibel zu sein, eine bleibende Sterilität tritt erst, altersabhängig, nach Strahlendosen von 5-18 Gy auf. Eine Störung der Granulosazellen mit einer Verminderung der Östrogen-/Gestagenbildung bewegt sich ebenfalls in diesem Dosisbereich. (5)

## Sexuelle Dysfunktion

Eine nicht minder wichtige Nebenwirkung der Strahlentherapie ist die sexuelle Dysfunktion. In welchem Ausmaß das Auftreten ebendieser eine direkte Folge der Bestrahlung ist, lässt sich schwer sagen, da das in der Beckenregion bestrahlte Patientenkollektiv auch meist für sexuelle Dysfunktionen prädisponiert ist. Bei Männern kommt eine erektile Dysfunktion häufiger bei Brachytherapie und bei Anwendung von Androgenuspressionstherapie, z. B. beim Prostatakarzinom, vor. Bei Frauen äußern sich Beschwerden als verminderte sexuelle Appetenz, Dyspareunie oder vaginale Stenosen. (12)

## 2.4 Erhöhte Strahlensensibilität

Die intrinsische Strahlensensibilität kann bei bestimmten Komorbiditäten erhöht sein, wodurch die PatientInnen ein erhöhtes Risiko an schweren strahlenbedingten Nebenwirkungen haben. Durch einen *in vitro* Test einer Blutprobe kann die individuelle Strahlensensibilität im Idealfall vor Beginn der Strahlentherapie bestimmt werden, um gegebenenfalls die Dosis zur Vermeidung von schweren Nebenwirkungen reduzieren zu können. (3, 23)

### 2.4.1 Nachweismethoden der Strahlensensibilität

Die *in vitro* Strahlensensibilitätstestung wird anhand eines standardisierten Schemas durchgeführt. Im Wesentlichen wird dabei eine Blutprobe des Patienten mit einer Dosis von 2 Gy bestrahlt und die Anzahl der Chromosomenbrüche pro Metaphase der Lymphozyten mit einer unbestrahlten Blutprobe verglichen. (3) Das genaue Verfahren ist in Abschnitt 3.2 beschrieben. Lymphozyten eignen sich für die Strahlensensibilitätstestung unter anderem deshalb so gut, weil sie, ähnlich wie Tumorgewebe, zu den schnell proliferierenden Zellen im Körper gehören. Sie sind deshalb empfindlich gegenüber ionisierender Strahlung und die Auswirkung ebendieser kann mit der oben beschriebenen Methode wunderbar nachgewiesen werden. Da die Strahlensensibilität hauptsächlich von genetischen Faktoren abhängt, kann die Sensibilität der Lymphozyten als repräsentativ für normales Gewebe bzw. Tumorgewebe angesehen werden. Tumorgewebe entwickelt sich bekanntlich aus normalen körpereigenen Zellen und sollte demnach ähnliche strahlenbiologische Eigenschaften aufweisen.

Die *in vitro* Testung der Strahlensensibilität kann nun einerseits dazu genutzt werden, die Bestrahlungsdosis bei PatientInnen mit hoher Strahlensensibilität zu reduzieren. Die Radiotherapie würde dadurch ebenso wirksam sein wie bei Menschen mit normaler Sensibilität, und doch könnte das Auftreten von akuten Strahlenschäden vermieden werden. Auf der anderen Seite könnte die Bestrahlungsdosis bei strahlenresistenteren PatientInnen erhöht werden, um auch bei ihnen eine suffiziente Tumorkontrolle zu erreichen. (24, 25)

### 2.4.2 Patientenkollektiv mit erhöhter Strahlensensibilität

Vor Beginn der Therapie von KrebspatientInnen ist es wichtig, nach dem Vorhandensein von Komorbiditäten zu fragen, da bestimmte Erkrankungen die Sensibilität auf Radio- bzw. Chemotherapie beeinflussen können. Eine erhöhte Strahlensensibilität erfordert eine Anpassung des Therapieschemas im Sinne einer Dosiserniedrigung.

Zu den Komorbiditäten, welche die Sensibilität erhöhen können, gehören Autoimmunerkrankungen, insbesondere Kollagenosen, entzündliche Darmerkrankungen, Psoriasis und Multiple Sklerose.

Kollagenosen sind eine sehr heterogene Gruppe von Autoimmunerkrankungen, welche die Produktion von Autoantikörpern und eine Dysregulation des Immunsystems gemein haben. Typische Manifestationsorte sind die Haut und Gelenke, in schwereren Fällen ist eine Organbeteiligung möglich. Zu den wichtigsten Erkrankungen dieser Gruppe gehören die Rheumatoide Arthritis (RA), systemischer Lupus erythematoses (SLE), Dermatomyositis, Sklerodermie und das Sjögren-Syndrom. (23)

Kollagenosen wurden für lange Zeit und teilweise noch bis heute als relative Kontraindikation für eine Strahlentherapie angesehen. Dies liegt an einigen Fallberichten, die von einer erhöhten Strahlentoxizität bei PatientInnen mit Kollagenosen berichten. Häufig sind diese Publikationen aufgrund fraglicher Qualität, niedrigen Fallzahlen oder fehlenden Vergleichsgruppen nur begrenzt aussagekräftig. Aber auch in neueren Publikationen, wie in der Metaanalyse von Fleck *et. al.* (26), wird von einer erhöhten Toxizitätsrate in diesem Patientenkollektiv berichtet. So soll sowohl die

Akut- als auch die Spättoxizität Grad 2-3 in PatientInnen mit Kollagenosen mehr als zweimal so häufig aufgetreten sein. Das Auftreten von Toxizitäten hängt außerdem stark von Bestrahlungsareal, Dosis und Art der Kollagenose ab. Bei den Grad 4-5 Akutnebenwirkungen konnte kein Unterschied festgestellt werden, bei den schweren Spätnebenwirkungen war die Rate bei den Kollagenosen-PatientInnen leicht erhöht. Jedoch muss angemerkt werden, dass die absoluten Zahlen insgesamt niedrig waren.

Zusammenfassend besteht also ein erhöhtes Toxizitätsrisiko, welches eine sorgfältige Indikationsstellung zur Strahlentherapie erfordert, nicht jedoch die Verwehrung dieser möglicherweise lebensrettenden Therapiemaßnahme rechtfertigt. (26)

In diesem Kapitel wird auf die relevantesten Erkrankungen, welche mit erhöhter Strahlensensibilität einher gehen können, genauer eingegangen.

#### **2.4.2.1 Lupus erythematodes**

Systemischer Lupus erythematodes (SLE) ist mit einer Inzidenz von 1-2/100.000 die zweithäufigste chronische Autoimmunerkrankung bei Frauen im gebärfähigen Alter. Frauen sind 10-mal häufiger betroffen als Männer. (27)

Die Erkrankung kann sich je nach beteiligten Organen sehr variabel präsentieren. Hauptmanifestationsorte sind die Haut, kleine Blutgefäße und die Tunica serosa. Klinisch leiden die PatientInnen unter Hautausschlägen, einer erhöhten Photosensitivität, Arthralgien und Fatigue. Häufig kommt es auch zu Pleura- oder Perikardergüssen und Veränderungen im Blutbild, wie z. B. einer Anämie, Leukopenie oder Thrombozytopenie. Eine Beteiligung der Niere, insbesondere die diffuse proliferative Glomerulonephritis, ist mit einer erhöhten Mortalitätsrate und somit schlechter Prognose assoziiert. (28) PatientInnen mit SLE haben eine angeborene Dysregulation des Immunsystems und müssen aufgrund ihrer Erkrankung häufig Immunsuppressiva einnehmen. Durch diesen Umstand wird angenommen, dass die PatientInnen ein erhöhtes Krebsrisiko aufweisen. So konnte in verschiedenen Studien (29–31) eine erhöhte Inzidenz an Non-Hodgkin-Lymphomen und an Plattenepithelkarzinomen bei Lupus-PatientInnen nachgewiesen werden.

Die Frage, ob SLE-PatientInnen generell eine erhöhte Strahlensensibilität haben, ist noch nicht abschließend geklärt. Im Jahr 1992 hat das American College of Radiology Kollagenosen als relative Kontraindikation für Strahlentherapie deklariert, da es Berichte von verstärkter Reaktion auf Bestrahlung bei ebendiesen PatientInnen gab. Diese Berichte waren jedoch nur Einzelfälle. Mittlerweile wurden viele neue Studien durchgeführt, welche mehrheitlich keine generell erhöhte Strahlenreaktion nachgewiesen haben. (27)

Von grenzwertig statistischer Signifikanz zeigte sich die Hypothese, dass die Anzahl der beteiligten Organsysteme bzw. die Fortgeschrittenheit der systemischen Beteiligung mit dem Risiko von Spätkomplikationen der Strahlentherapie korreliert. Da eine Nierenbeteiligung für eine fortgeschrittene SLE-Erkrankung spricht, kann ebendiese mit einer erhöhten Toxizität assoziiert werden. Ähnliche Ergebnisse gab es bei ausgeprägter Hautbeteiligung. Auch hier traten häufiger Spätnebenwirkungen auf. Diese Ergebnisse können dadurch erklärt werden, dass die durch Strahlentherapie verursachten Schäden an den Gefäßen und die pathologischen Vorgänge der Lupus-Erkrankung additiv wirken und langfristig vermehrt zu Fibrosen führen. Keine relevanten Ergebnisse gab es in dieser Hinsicht bezüglich der Akutnebenwirkungen. (28)

Bei der in vitro-Testung der Strahlensensibilität kann die Anzahl der durch ionisierende Strahlung verursachten DNA-Doppelstrangbrüche (DSB) in Lymphozyten als Maß für die intrinsische Strahlensensibilität herangezogen werden. Diverse Studien haben versucht, Unterschiede in der Anzahl der DSB zwischen Lupus-PatientInnen und einer gesunden Kontrollgruppe unter

Berücksichtigung verschiedenster individueller Faktoren aufzuzeigen. Faktoren wie Alter, Geschlecht, SLE-Erkrankungsdauer, Rauchen, Diabetes, arterielle Hypertonie, Hypothyreose, Sjögren-Syndrom oder Fibromyalgie scheinen keinen Einfluss auf die Anzahl der DSB zu haben. Interessanterweise wiesen jedoch SLE-PatientInnen mit einem bestimmten Antikörper-Muster (Anti-La/SSB und Anti-RNP) eine signifikant höhere Anzahl an DSB auf. Eine weitere interessante Entdeckung machten Cossu, Rombi et al. (32), welche eine erhöhte Strahlensensibilität bei aktiver Erkrankung dokumentierten. Waren die PatientInnen in Remission, normalisierte sich die DSB-Anzahl wieder. Dieser Effekt konnte jedoch in anderen Studien nicht reproduziert werden, weswegen diese Hypothese mit Vorsicht zu berücksichtigen ist. (33)

In Zusammenschau dieser Ergebnisse kann angenommen werden, dass SLE-PatientInnen nicht notwendigerweise sensibler auf Bestrahlung reagieren und das Vorliegen dieser Diagnose kein Grund sein sollte, die Strahlentherapie nicht in Erwägung zu ziehen. Individuelle Nutzen-Risiko Abwägungen sind in jedem Fall erforderlich. Vorsicht sollte jedoch bei PatientInnen mit diskoidem Lupus oder bei SLE-PatientInnen mit ausgeprägter Hautmanifestation geboten sein, da hier stärkere Hautreaktionen durchaus möglich sind. Die hyperfraktionierte Strahlentherapie kann in diesen Fällen einen sichereren Behandlungsansatz darstellen. (27) Darüber hinaus sollte eine Strahlentherapie bei SLE-PatientInnen mit aktiver Erkrankung oder bestimmtem Autoantikörper-Muster sorgfältig abgewogen werden. (33)

#### **2.4.2.2 Sklerodermie**

Die Systemische Sklerose (SSc) oder Sklerodermie ist eine komplexe Autoimmunerkrankung mit vielen Manifestationsorten. Markantestes Merkmal ist die Fibrose von Gewebe, wovon vor allem die Haut, aber auch innere Organe wie die Lunge betroffen sind. Weiters kommt es zu Vaskulopathien und zu einer Dysregulation des Immunsystems. Sklerodermie-PatientInnen haben ein erhöhtes Krebsrisiko und häufig treten Tumoren gleichzeitig mit dem Onset der Sklerodermie-Erkrankung bzw. mit einem Schub ebendieser auf. Dies stellt die behandelnden Ärzte oft vor die schwierige Entscheidung, wie die PatientInnen am besten behandelt werden sollen. (34)

Vor allem in der älteren Literatur wird die Sklerodermie als relative Kontraindikation für die Strahlentherapie genannt, da eine Exazerbation der Erkrankung gefürchtet wird. Es gibt einige Berichte von einer radiogenen Fibrose der Haut oder Lunge und vor allem bei Bestrahlungen der Mamma soll es häufig zu einer verstärkten Fibrose der bestrahlten Brust gekommen sein. Diese Studien sind jedoch aufgrund ihrer geringen Fallzahlen stark limitiert, meist wurden nur 4 oder weniger PatientInnen untersucht. In einer neueren Studie (2018) von Shah et. al. wurde eine größere Gruppe von 116 Sklerodermie-Patientinnen mit Brustkrebs auf Nebenwirkungen nach Strahlentherapie untersucht. Akutnebenwirkungen wie Erytheme, Epitheliolysen oder Ulzerationen traten im Vergleich zu Mammakarzinompatientinnen ohne Sklerodermie nicht häufiger auf. Interessanterweise war jedoch die Rate an Spätnebenwirkungen erhöht. 50 % der Sklerodermie-Patientinnen entwickelte eine radiogene Fibrose im Sinne einer Hautverdickung beschränkt auf das Bestrahlungsareal. Eine Fibrosierung der Lunge wurde seltener beobachtet, nur bis zu 10 % entwickelten diese Komplikation. Außerdem kam es zu keiner systemischen Exazerbation der Erkrankung und keinem Auftreten von Sklerodermie-Läsionen in nicht bestrahlten Arealen. Die Veränderungen an Haut und Lunge wurde anhand von Änderungen im modified Rodnan skin score (mRSS) und der forcierten Vitalkapazität (FVC) beurteilt. (34)

Etwas anders sieht es bei der auf die Haut beschränkten Form der Sklerodermie aus, der Morphea. Dabei handelt es sich um relativ unspezifisch erscheinende Effloreszenzen wie erythematöse Plaques oder indurierte verdickte Läsionen, ähnlich wie bei der systemischen Form

der Sklerodermie. Morphea kann sehr wohl durch Radiotherapie induziert werden, jedoch ist das Auftreten aufgrund ihrer unspezifischen Erscheinung unterdiagnostiziert. Außerdem scheint es keinen Zusammenhang zwischen der Dosis und Fraktionierungsschema, Alter oder dem Vorliegen von anderen Kollagenosen und der Morphea zu geben. Ist also bei den PatientInnen eine Prädisposition für Morphea bekannt, sollte die Indikation zur Strahlentherapie gut überlegt gestellt werden. (35)

#### **2.4.2.3 Psoriasis**

Psoriasis ist mit einer Inzidenz von 1-3 % eine relativ häufig vorkommende Autoimmunerkrankung in der westlichen Welt. Bei der Erkrankung kommt es zu einer gesteigerten Proliferation und abnormalen Differenzierung der epidermalen Keratinozyten, wobei die Ätiologie der Erkrankung noch weitgehend ungeklärt bzw. multifaktoriell ist. Klinisch präsentiert sie sich durch stark juckende rezidivierende erythematöse Plaques mit silbrig weißer Schuppung.

Bei Verletzungen von ursprünglich nicht beeinträchtigter Haut, z. B. nach lokalem Trauma oder OP-Wunden, treten an dieser Stelle krankheitsspezifische Hautveränderungen auf. Dieser Effekt wird Köbner-Phänomen genannt und kommt nicht nur bei Psoriasis, sondern auch bei anderen Hauterkrankungen (z. B. Lichen planus, Vitiligo oder Ekzemen) vor. Er ist auch unter dem Namen Isomorpher Reizeffekt bekannt, da die entstehende Läsion dieselbe Morphologie wie die ursprünglichen krankheitsspezifischen Effloreszenzen hat. Da es auch durch Radiotherapie zu Schäden an der Haut kommt, kann diese ein Trigger für das Köbner-Phänomen sein. (36, 37)

Einige Fallberichte beschreiben die Entstehung von psoriatischen Effloreszenzen nach Strahlentherapie. Charalambous und Bloomfield (36) beispielsweise beobachteten die Entstehung von einem Erythem über die gesamte bestrahlte Brust einer Mammakarzinompatientin 4 Wochen nach Strahlentherapie. Einen ähnlichen Fall beschreibt Tomlinson (38): eine Patientin nach Mastektomie entwickelte ebenfalls 6 Wochen nach Beendigung der Strahlentherapie psoriatische Läsionen der bestrahlten Brustwand, wohingegen die unbestrahlte Seite unauffällig blieb. Diese Fallberichte haben eine Gemeinsamkeit; es wurde mit einer relativ hohen Einzeldosis (2,3-3 Gy) bestrahlt. (37) Im Gegensatz dazu konnte in Studien, in denen mit einer niedrigeren Einzeldosis von  $\leq 2$  Gy bestrahlt wurde, die Entstehung des Köbner-Phänomens nicht nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse legen die Hypothese nahe, dass durch erhöhte Einzeldosis ein höherer Schaden an der Haut entsteht und somit die Dosis für die Entwicklung von krankheitsspezifischen Effloreszenzen entscheidend ist.

Somit muss bei Psoriasis-PatientInnen in der Krebstherapie nicht generell auf Strahlentherapie verzichtet werden, jedoch sollte eventuell eine Dosisreduktion erwogen werden. (37)

#### **2.4.2.4 Rheumatoide Arthritis**

Rheumatoide Arthritis (RA) ist die häufigste Erkrankung aus der Gruppe der Kollagenosen. Sie betrifft hauptsächlich Frauen im mittleren Erwachsenenalter, eine Patientengruppe, in der auch sehr häufig Mammakarzinome diagnostiziert werden. Aufgrund dessen sind die meisten Studien, die zur Evaluierung der Radiotoxizität bei RA erhoben wurden, bei Mammakarzinompatientinnen durchgeführt worden. Die in älteren Studien beschriebene erhöhte Strahlentoxizität ist nur eingeschränkt reliabel. Diese Studien sind limitiert aufgrund verschiedener Faktoren, wie geringer Patientenzahl, Unterschieden in der Methode der Erhebung der Toxizität und Mangel an Vergleichsgruppen. Dong, Li et. al. (39) verglichen RA-PatientInnen, die eine Strahlentherapie bei Mammakarzinom erhielten, aus einer institutionellen Datenbank zwischen 1981 und 2016 mit Probanden ohne RA. Auf jede RA-PatientIn kamen drei PatientInnen ohne RA. Sowohl in der Akut- als auch Spättoxizität zeigte sich kein Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen. Einzig beim kosmetischen Endergebnis (Klassifizierung in exzellent, gut, befriedigend, schlecht)

erreichten RA-PatientInnen weniger häufig ein exzellentes Ergebnis, wobei anzumerken ist, dass das kosmetische Endergebnis generell gut bis exzellent war. In Summe deuten diese Ergebnisse darauf hin, dass PatientInnen mit Rheumatoider Arthritis eine Strahlentherapie sehr gut tolerieren und kein erhöhtes Toxizitätsrisiko aufweisen. (39)

#### **2.4.2.5 Chronisch entzündliche Darmerkrankungen**

Morbus Crohn und Colitis ulcerosa gehören zu den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED). Bislang wurde von einer Strahlentherapie bei CED-PatientInnen eher abgeraten, da Fälle von schwerer Intoleranz auf die Bestrahlung bekannt waren. (40) Außerdem wurde von Aggravierung der Erkrankung oder gastrointestinalen Komplikationen berichtet. Jedoch ist es schwierig abzuschätzen, ob auftretende Komplikationen Folgen der Bestrahlung sind oder ein Ereignis im normalen Krankheitsverlauf. Dies wird deutlich bei einem Blick auf die Zahlen; 17-48 % der Colitis ulcerosa PatientInnen und 90 % der Mb. Crohn PatientInnen benötigen im Laufe Ihrer Erkrankung chirurgische Behandlung. (41)

Nicht unerheblich ist, dass die meisten Studien, die zur Evaluierung der Toxizität von Abdomen- oder Becken-Bestrahlung bei CED-PatientInnen durchgeführt wurden, Studien mit einer kleinen Patientengruppe oder einzelne Fallberichte waren. Deshalb sind die Ergebnisse dieser Studien nur begrenzt verallgemeinerbar. Nichtsdestotrotz konnte auch in neueren Untersuchungen eine erhöhte Toxizitätsrate dokumentiert werden.

Willett, Ooi et al. (40) konnten in einer Studie zeigen, dass von 28 PatientInnen mit CED 13 (46 %) eine schwere Toxizität erlitten, bei 21 % musste die Behandlung sogar beendet werden. Bei 29 % traten Komplikationen auf, die eine spätere Hospitalisierung bzw. chirurgische Intervention erforderten (z. B. Fistelbildung, Darmverschluss).

Die Strahlentherapie bei PatientInnen mit Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa sollte also gut abgewogen werden. Einige Maßnahmen könnten jedoch die Sicherheit erhöhen. Teilweise wird empfohlen, vor Strahlentherapie die Ausbreitung der Erkrankung mittels Endoskopie oder anderer Bildgebung zu erfassen. So können möglicherweise Darmabschnitte mit hoher Entzündungsaktivität vom Bestrahlungsfeld ausgespart werden. Ist eine chirurgische Intervention vor Strahlentherapie indiziert, können Clips zur Markierung von vulnerablen Darmabschnitten gesetzt werden oder Methoden angewandt werden, bei denen betroffene Darmabschnitte aus dem Bestrahlungsfeld mobilisiert werden. Durch neoadjuvante Hormontherapie (z. B. beim Prostatakarzinom) kann sich der Tumor und so das Bestrahlungsareal verkleinern. Manchmal kann durch spezielle Lagerung der PatientInnen Verbesserung erzielt werden und natürlich kann jederzeit eine Dosisreduktion oder geplante Behandlungspausen durchgeführt werden. Da Brachytherapien oft besser vertragen werden als Teletherapien, können auch diese in manchen Fällen eine Alternative darstellen. (40) Eine konventionelle Strahlentherapie sollte aber unter Berücksichtigung dieser Maßnahmen und individueller Patientenfaktoren unbedingt in Erwägung gezogen werden, insbesondere da ein Verzicht die Überlebenschancen der PatientInnen vermindern kann. (40, 41)

#### **2.4.2.6 Multiple Sklerose**

Multiple Sklerose (MS) ist eine chronische, meist progrediente Autoimmunerkrankung des Nervensystems, welche zu schweren neurologischen Defiziten führt. Bei der Erkrankung kommt es durch körpereigene Immunzellen (T-Zellen, B-Zellen und Makrophagen) zum Angriff der Myelinscheiden des zentralen Nervensystems und somit zur Demyelinisierung. (42) Durch den Verlust des Myelins reduziert sich die axonale Leitgeschwindigkeit. Klinisch präsentiert sich die MS mit variablen neurologischen Symptomen, wie Parästhesien von Extremitäten und Gesicht, Sehstörungen oder -verlust, Gangstörungen und Schwindel. (23)

Ein weiteres Phänomen ist, dass die bei gesunden Individuen essenzielle Apoptose von fehlerhaften Immunzellen bei Autoimmunerkrankungen wie der MS nicht funktioniert. Umweltfaktoren (v. a. Infektionen) spielen außerdem eine Rolle in der Entstehung der Krankheit. Je nach Erkrankungsverlauf können klinisch vier Typen der MS unterschieden werden; schubförmig remittierende MS (relapsing-remitting MS, RRMS), schubförmig progrediente MS, primär chronisch progrediente MS (PPMS) und sekundär chronisch progrediente MS (SPMS). Die PatientInnen werden mit sogenannten disease-modifying drugs (z. B. Glatirameracetat oder IFN- $\beta$ ) behandelt, welche die Immunantwort im Sinne einer Suppression oder Modulation regulieren. Primäres Ziel der Therapie ist dabei, die Progression zu verlangsamen bzw. Rückfälle zu vermeiden. Die Therapie von spezifischen Symptomen kann lediglich symptomatisch erfolgen. (42)

Die Strahlensensibilität von MS-PatientInnen wurde durch die in vitro Bestrahlung von Lymphozyten bereits mehrfach untersucht. Interessanterweise wurde in einigen Studien eine erniedrigte Radiosensitivität bei PatientInnen unter immunmodulatorischer Therapie im Vergleich zu gesunden Vergleichsgruppen gefunden. Die erhöhte Radioresistenz konnte auf die verschiedenen Wirkungen von IFN- $\beta$  zurückgeführt werden. (42) Das Medikament reduziert einerseits die Migration der T-Zellen aus der Peripherie ins zentrale Nervensystem, andererseits hemmt es die Produktion von proinflammatorischen Zytokinen wie TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  und IL-12. Außerdem kann IFN- $\beta$  die oben erwähnte Resistenz gegen Apoptose reduzieren und die Zelltodrate normalisieren. Diese Effekte führen zu einer Reduzierung von Entzündungsvorgängen im ZNS und zu einer verminderten Erkennung von Myelinbestandteilen.

Ein Erklärungsansatz für die erhöhte Apoptoserate ist jener, dass es durch IFN- $\beta$  zur Apoptose in einer sensibleren Subpopulation von Lymphozyten kommt. Dies würde einen Shift zur resistenten Subpopulation bedeuten, in Summe also eine erhöhte Lymphozytenresistenz. (42)

Im Gegensatz zu diesen Erkenntnissen gibt es aber auch einige Studien bzw. Fallberichte, die nach einer Bestrahlung des Gehirns von einer Exazerbation der MS berichten. Andere Studien wiederum konnten diesen Effekt nicht nachweisen. Eine Schlussfolgerung aus diesen Ergebnissen zu ziehen ist sehr schwierig, oft sind die Studien limitiert durch geringe Fallzahlen. Außerdem stammen viele Publikationen aus einer Zeit, in der das MRI noch nicht für Routinediagnostik zur Verfügung stand. Somit konnte nicht definitiv unterschieden werden, ob neu aufgetretene neurologische Symptome durch eine Exazerbation der MS durch Radiotherapie oder durch einen Tumorprogress verursacht wurden.

Einmal mehr muss die Indikation zur Radiotherapie also anhand von individuellen Patientenfaktoren abgewogen werden. (23) Der Trend geht aber in Richtung pro Strahlentherapie; in neueren Publikationen wird die stereotaktische Radiotherapie sogar als Therapie bei refraktärem Tremor oder Trigemini neuralgie bei MS-PatientInnen vorgeschlagen. (43)

### 2.4.3 Konsequenz erhöhter Strahlensensibilität

Eine der größten Herausforderungen in der Strahlentherapie ist die Gratwanderung zwischen einer ausreichenden Strahlendosis, um eine lokale Tumorkontrolle zu erzielen und der gleichzeitigen Vermeidung von strahlenbedingten Nebenwirkungen.

Um die Rate an schweren Strahlenreaktionen zu minimieren, werden die Strahlendosen in der Krebstherapie generell reduziert. Dies geschieht jedoch zu Lasten der lokalen Tumorkontrolle. Denn bei PatientInnen, die aufgrund von individuellen Parametern resistenter gegen Bestrahlung als andere sind, reicht die verabreichte Dosis zur Tumorkontrolle möglicherweise nicht aus. Deswegen ist es von großer Wichtigkeit, die individuelle Strahlensensibilität vor Beginn der Radiotherapie zu ermitteln, um das Therapieschema auf den/die jeweilige(n) Patient(in) abzustimmen. (1)

Eine erhöhte Strahlensensibilität entsteht durch chromosomale Instabilitäten, welche bei vielen vererbten Genmutationen, wie z. B. bei der Ataxie-Teleangiektasie-Mutation (ATM) beobachtet werden können. Die chromosomale Instabilität erhöht einerseits das Risiko einer Tumorentwicklung, andererseits verstärkt es die Rate an Zelltod bei Einwirkung von ionisierender Strahlung, was sich in einer überdurchschnittlichen Strahlenreaktion zeigt. Außerdem wird angenommen, dass auch ein erhöhtes Zweitmalignomrisiko besteht. Da die Tumorzellen vom körpereigenen Gewebe abstammen, wird angenommen, dass diese ähnlich strahlensensibel wie das gesunde Normalgewebe reagieren. Somit kann durch eine Reduktion der Bestrahlungsdosis entsprechend der individuellen Sensibilität eine Reduktion der Nebenwirkungen neben einer suffizienten Tumorkontrolle und der Reduktion des Zweitmalignomrisikos erreicht werden. (1, 44, 45) Obwohl auch bei der für Mamma-Karzinom prädisponierenden BRCA1/2-Mutation in Embryonalzellen von Mäusen eine erhöhte zelluläre Strahlensensibilität nachgewiesen werden konnte, leiden PatientInnen mit BRCA1/2 nicht vermehrt an akuten oder späten Strahlenschäden verglichen mit PatientInnen ohne dieser Mutation. Die Zellfunktion wird somit nicht oder nicht ausreichend beeinträchtigt, um klinisch relevant zu sein. BRCA-PatientInnen profitieren also von einer Strahlentherapie ebenso wie Nicht-TrägerInnen dieser Mutation. (46)



### 3 Material und Methoden

Im nachfolgenden Kapitel folgt eine Beschreibung der Details der Auswertung der Strahlensensibilitätstestungen des Ordensklinikums der Barmherzigen Schwestern Linz.

#### 3.1 Patientenkollektiv und Indikation zur Strahlensensibilitätstestung

Grundlage dieser Arbeit ist ein Patientenkollektiv, welches im Ordensklinikum der Barmherzigen Schwestern in Linz im Zeitraum von September 2018 bis Dezember 2022 im Rahmen der Strahlentherapie auf Strahlensensibilität getestet wurde. Insgesamt handelt es sich um eine Gruppe von 235 Personen.

Indikationen zur Strahlensensibilitätstestung waren Begleiterkrankungen mit autoimmuner Beteiligung, verstärkte Strahlenreaktion auf eine vorhergehende Strahlentherapie und eine Teilnahme an der OCT-Studie. Die OCT-Studie beschäftigt sich mit der Früherkennung von strahleninduzierten Hautschäden mittels Optischer Kohärenztomographie. Ziel der Studie ist es, molekulare, zelluläre und mikroskopische Schäden zu erkennen, bevor Strahlenschäden klinisch sichtbar werden. Bei dem Patientenkollektiv handelt es sich ausschließlich um PatientInnen mit Tumoren im Hals-Nasen-Ohren Bereich. Sie wurden im Rahmen der Studienteilnahme auf Strahlensensibilität getestet, bei ihnen war keine klassische autoimmunologische Begleiterkrankung erhebbar.

#### 3.2 Technik der Strahlensensibilitätstestung

Die Testung der Strahlensensibilität erfolgt durch eine einmalige Blutabnahme, welche an der Strahlenklinik des Universitätsklinikums Erlangen analysiert wird. Dort wird ein seit 1995 unverändertes standardisiertes Schema angewandt.

Die heparinisierten Blutproben der PatientInnen werden in zwei 5 ml-Einheiten geteilt. Eine Probe wird mit einer Dosis von 2 Gy von einem Linearbeschleuniger bestrahlt, wobei dies in der G<sub>0</sub>-Phase der Lymphozyten erfolgt. Die andere unbestrahlte Probe dient als Kontrollgruppe.

Nach der Bestrahlung werden aus beiden Proben Lymphozyten kultiviert. Dies geschieht in einem Nährmedium, welches für 48 h bei 37 °C inkubiert wird. 3 Stunden bevor die Lymphozyten präpariert werden, wird Colcemid zum Kulturansatz gegeben. (3, 24) Colcemid ist ein weniger toxisches synthetisches Analogon des Spindelgifts Colchicin. Es verhindert die Bildung des Spindelapparats, welcher für die Mitose erforderlich ist. Dadurch wird die Zellteilung in der Metaphase gestoppt. (47) Dies ist notwendig, da die Lymphozyten nur in der Metaphase analysiert werden können. Die Chromosomen werden nach einem standardisierten Prozedere aufbereitet und auf einen Objektträger aufgebracht. Dieser wird in einer 70%igen Ethanollösung bei 20 °C für mindestens 4 Tage gelagert. (3, 24)

Um die Chromosomenbrüche auswerten zu können, werden die Chromosomen mit der Drei-Farb-Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) angefärbt. Diese Methode gilt als Goldstandard zur Detektion von Chromosomenaberrationen. Dazu werden die Chromosomen 1 (rot), 2 (grün) und 4 (gelb) mit fluoreszierenden Sonden markiert. Die Chromosomen 1,2, und 4 machen etwa 22 % des gesamten Genoms aus und können somit repräsentativ für die Gesamt-DNA herangezogen werden. Die Analyse der gefärbten Proben erfolgt mit einem Fluoreszenzmikroskop (Axioplan, Zeiss, Oberkochen, Deutschland) mit einer geeigneten Filterkombination (DAPI, FITC, Texas Red). (48)

Ziel der Auswertung ist es, die Anzahl der Chromosomenbrüche zu bestimmen. Dies erfolgt in der Metaphase des Zellzyklus, weswegen die Anzahl in Brüche/Metaphase (Breaks/metaphase; B/m)

angegeben wird. (3) Da spontane Mutationen insgesamt selten auftreten, ist es notwendig, bei den unbestrahlten Proben mind. 1000 Metaphasen zu untersuchen, um ein valides Ergebnis zu erhalten. Bei den bestrahlten Proben hingegen kommt es zu einer Fülle an Chromosomenaberrationen, weswegen eine Analyse von 200 Metaphasen als ausreichend angesehen wird. (49)

Die Anzahl der Brüche pro sich in der Metaphase befindlichen Zelle wird wie folgt abgeschätzt: Chromosomenfragmente werden als ein Bruch gewertet, reziproke Translokationen, dizentrische Chromosomen (Chromosom mit zwei Zentromeren) und Ringchromosomen werden als jeweils zwei Brüche pro Metaphase gewertet. Bei komplexen Aberrationen wird gezählt, wie viele Brüche mindestens notwendig sind, um solche Veränderungen zu generieren. Die Summe der Brüche wird durch die Anzahl der gefundenen Metaphasen dividiert. Anschließend wird auf die gleiche Weise die Anzahl der Brüche in den unbestrahlten Proben gezählt. Dieser Wert wird von jenem der bestrahlten Probe subtrahiert, um die individuelle Strahlensensibilität einschätzen zu können. (3) Für ein Beispiel zur Auswertung siehe untenstehende Abbildung (Abbildung 11).

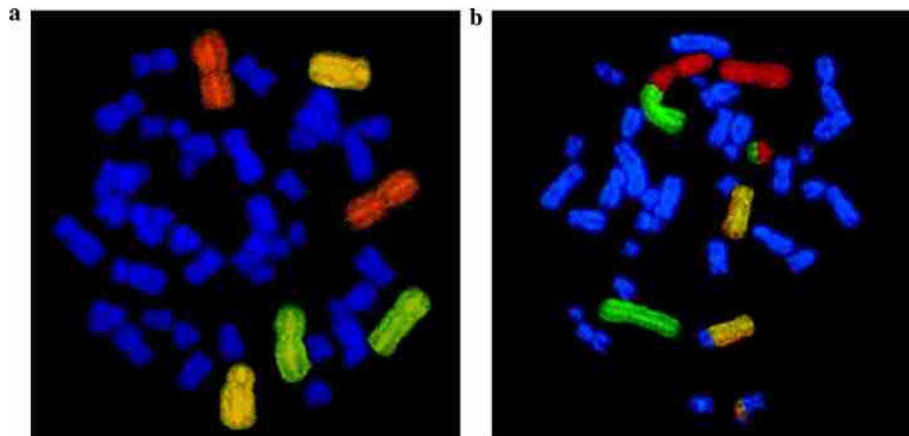


Abbildung 11: Drei-Farb-FISH mit Chromosomen 1 (rot), 2 (grün) und 4 (gelb). (a) Metaphase ohne Aberrationen (b) Metaphase mit reziproker Translokation und dizentrischem Chromosom (= 4 Brüche) (16)

### 3.3 Befund der Strahlensensibilitätstestung

Das Ergebnis der Strahlensensibilitätstestung an der Universitätsklinik Erlangen wird in einem Befund übermittelt. Ein Auszug aus dem Befund findet sich in Abbildung 12. Er enthält neben einem Einleitungstext über die Grundlagen der Testung das Ergebnis der Analyse, also die Anzahl der Brüche pro Metaphase der unbestrahlten und bestrahlten Blutprobe. Weiters wird empfohlen, ab einem Wert von 0,55 B/m die Fraktionsdosis zu reduzieren. Außerdem wird die untersuchte Person im Vergleich zur Durchschnittsbevölkerung eingestuft und dies zusätzlich grafisch dargestellt.

**Test auf Strahlenempfindlichkeit, Frau [REDACTED] geb. [REDACTED]**

**Chromosomale Aberrationen**

Untersucht wurde die Patientin [REDACTED], geb. [REDACTED], auf chromosomale Aberrationen nach ex vivo Bestrahlung. Die Blutprobe ging bei uns am [REDACTED] ein. Durch die Analyse der auftretenden Aberrationen (Mutationen) an den Chromosomen kann rückgeschlossen werden, welche individuelle Strahlenempfindlichkeit der Patient hat. Die individuelle Strahlenempfindlichkeit des Normalgewebes wird über die Fähigkeit der Zelle determiniert, mit den durch die Strahlung induzierten Schäden umzugehen. Dazu gehören die Reparatur, die Signaltransduktion, die Zellzykluskontrolle und die Zellinaktivierung. Bitte beachten, es gibt Medikamente, die sowohl eine Erhöhung der individuellen Strahlenempfindlichkeit als auch des Testergebnisses bewirken z.B. Chloroquine und Vemurafenib.

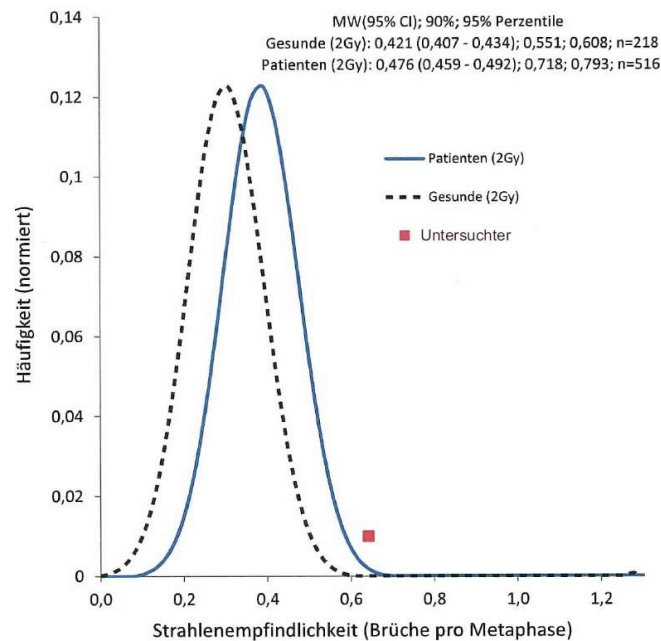
**Ergebnis**

Die unbestrahlte Blutprobe zeigt keinen erhöhten Wert mit 0,000 Brüchen pro Metaphase an. Der gemessene Wert nach einer in vitro Bestrahlung mit 2 Gy liegt bei 0,663 Brüchen pro Metaphase. Dieser Wert liegt im Bereich von deutlich erhöht strahlenempfindlichen Patienten. Wir empfehlen ab einem Wert von 0,55 Brüchen pro Metaphase die Fraktionsdosis zu reduzieren.

**Beurteilung**

Frau [REDACTED] hat eine deutlich erhöhte Strahlenempfindlichkeit. Die Strahlenempfindlichkeit dürfte damit um ca. 10-20% erhöht sein. Damit würde eine Dosis von 50,4 Gy für den Patienten wirken, wie wenn eine Dosis zwischen 55,4 Gy und 60,9 Gy bei einem Patienten mit durchschnittlicher Strahlenempfindlichkeit (0,45 B/M) gegeben würde.

Mit freundlichen Grüßen



Vergleichswerte von 218 getesteten gesunden Personen und 516 Patienten mit Tumoren. Das rot eingezeichnete Quadrat stellt den Wert der untersuchten Person da.

Abbildung 12: Auszug aus dem Befund der Strahlensensibilitätstestung an der Universitätsklinik Erlangen

Die Ergebnisse der Strahlensensibilitätstestungen wurden nach der Anzahl der Chromosomenbrüche pro Metaphase (B/m) in der bestrahlten Blutprobe in 4 Gruppen kategorisiert: keine, leicht, stark und sehr stark erhöht. Die jeweiligen Grenzwerte sind folgender Tabelle zu entnehmen.

Kategorie Strahlensensibilität	B/m
<b>keine</b>	≤ 0,49
<b>leicht erhöht</b>	0,5 – 0,649
<b>stark erhöht</b>	0,65 – 0,79
<b>sehr stark erhöht</b>	≥ 0,8

Abbildung 13: Kategorisierung Ergebnis Strahlensensibilitätstestung

### 3.4 Datenerhebung

Über den Zeitraum von September 2018 bis Dezember 2022 wurde eine Liste mit jenen PatientInnen geführt, welche auf Strahlensensibilität getestet wurden. Diese Liste diente für die Datensammlung als Ausgangspunkt. Die Daten wurden aus Befunden und Dokumentationen in der elektronischen Patientenakte herausgefiltert. Welche Daten gesammelt und ausgewertet wurden, ist in Abbildung 14 ersichtlich. Die Nebenwirkungen auf die Strahlentherapie wurden anhand im Rahmen von Nachkontrollen dokumentierter Informationen in die Schweregrade nach CTCAE klassifiziert.

Geburtsdatum	Alter	Geschlecht	ECOG	Blutabnahmedatum	Ergebnis Strahlensensibilitätstestung
Erhöhung Strahlensensibilität	Dosis von...wirkt wie...	B/m unbestrahlte Probe	B/m bestrahlte Probe (2 Gy)	Behandlungsintention	Metastasen
Indexdiagnose	Tumorentität	Bestrahlungsareal	Einzeldosis	Gesamtdosis	Fraktionen
adjuvant/definitiv	Dosisänderung ja/nein	Reduktion GD in %	Reduktion ED in %	Reduktion Anzahl an Fraktionen	vorbestrahlt
Anzahl an Fraktionen geplant	Anzahl an Fraktionen gemacht	Dermatitis	Mucositis	Proctitis	Zystitis
Dysphagie	Dysgeusie	Fatigue			

ECOG...Performance Status zur Einschätzung des physischen Zustandes von Patienten (Einschränkung im alltäglichen Leben, Selbstständigkeit,...) | GD...Gesamtdosis | ED...Einzeldosis

Abbildung 14: Übersicht über die erhobenen Daten

Die Daten wurden in Excel gesammelt, die Auswertung erfolgte mit SPSS Version 26.

## 4 Ergebnisse

In diesem Kapitel folgt die statistische Auswertung und Analyse der Patientendaten. Zur Veranschaulichung wurden teilweise Grafiken erstellt.

### 4.1 Demographische Auswertung des Patientenkollektivs

In diese Arbeit wurden jene PatientInnen des Ordensklinikums Barmherzige Schwestern Linz eingeschlossen, die im Zeitraum von September 2018 bis Dezember 2022 bestrahlt wurden und im Zuge dessen auf Strahlensensibilität getestet wurden. Insgesamt handelt es sich dabei um ein Patientenkollektiv von 235 Personen.

66 % (n = 155) der getesteten PatientInnen sind weiblich, 34 % (n = 80) männlich. Da einer der Hauptgründe für die Durchführung der Strahlensensibilitätstestung das Vorliegen einer Autoimmunerkrankung war, lässt sich das Ergebnis der Geschlechterverteilung auch mit der Tatsache vereinbaren, dass Frauen häufiger von Autoimmunerkrankungen betroffen sind als Männer. (50)

Von den insgesamt 235 PatientInnen beträgt das Alter der jüngsten Person 15, das der ältesten 91 Jahre. Der Median beträgt 66 Jahre. Nur insgesamt 9 PatientInnen sind < 40 Jahre, somit ist der Hauptanteil der PatientInnen mittleren bis fortgeschrittenen Alters.

Datum Blutabnahme		
N	Gültig	235
	Fehlend	0
Minimum		24-SEP-18
Maximum		05-DEC-22

Geschlecht		
	Häufigkeit	Prozent
w	155	66
m	80	34
<b>Gesamt</b>	<b>235</b>	<b>100,0</b>

Alter	
N	235
Median	66
Mittelwert	64,75
Minimum	15
Maximum	91

Abbildung 15: demographische Auswertung des Patientenkollektivs

### 4.2 Tumorentitäten

Da bei den Tumoren einige Entitäten nur selten vorkommen, wurden der Übersichtlichkeit halber Gruppen definiert. Häufig vorkommende Tumoren wie das Mammakarzinom und Prostatakarzinom bleiben eine Gruppe für sich, kleinere Tumoren wurden zusammengefasst. Das Tonsillenkarzinom und Zungengrundkarzinom wurden beispielsweise unter den Oropharynxkarzinomen zusammengefasst. Da auch Hypopharynx und Larynx nur vereinzelt vorkommen, wurden diese gemeinsam in einer Gruppe ausgewertet, zumal es sich fast um dasselbe Bestrahlungsareal handelt.

Die mit einer deutlichen Mehrheit größte Gruppe der bestrahlten PatientInnen sind Mammakarzinompatientinnen mit einem Anteil von 37 % (n = 87). Die zweithäufigste Tumorentität ist das Prostatakarzinom mit 13 % (n = 31), gefolgt von Tumoren der Lunge mit 11 % (n = 26). 8 % (n = 18) der PatientInnen wurden aufgrund eines Oropharynxkarzinoms behandelt. Am

häufigsten handelt es sich hierbei um Tonsillenkarcinome, aber auch Zungengrundkarcinome kommen vor. Die übrigen Fälle verteilen sich auf viele kleine Gruppen an Tumorentitäten. Werden das Anal-, Rektum-, Ösophagus- und Colonkarzinom zu einer Gruppe als Tumoren des Gastrointestinaltrakts zusammengefasst, ergibt auch dies eine größere Gruppe mit 7 % (n = 16). Auch das Endometrium-, Zervix-, Vaginal- und Vulvakarzinom lassen sich zu einer Gruppe der gynäkologischen Tumoren zusammenfassen und machen gemeinsam 6 % (n = 15) aus.

Beim Cancer of unknown Primary (CUP) handelt es sich um Tumoren unbekannter Herkunft, welche in dieser Patientengruppe im Halsbereich lokalisiert sind.

Eine Patientin wurde nicht aufgrund eines Tumors, sondern im Rahmen der Therapie bei arthritischen Beschwerden der Hände bestrahlt.

Tumorentität		
	Häufigkeit	Prozent
<b>Mamma</b>	87	37
<b>Prostata</b>	31	13,2
<b>Lunge</b>	26	11,1
<b>Oropharynx</b>	18	7,7
<b>Endometrium</b>	11	4,7
<b>Haut</b>	8	3,4
<b>Analkarzinom</b>	7	3
<b>Sarkome</b>	6	2,6
<b>Rektum</b>	5	2,1
<b>Mundhöhle</b>	5	2,1
<b>Hypopharynx + Larynx</b>	4	1,7
<b>Hirnmetastasen</b>	4	1,7
<b>Ösophagus</b>	3	1,3
<b>CUP (cervikal)</b>	3	1,3
<b>Zervix</b>	2	0,9
<b>Hirntumor</b>	2	0,9
<b>Hirnhaut</b>	2	0,9
<b>Hämatologische Tumoren</b>	2	0,9
<b>Colon</b>	1	0,4
<b>Vagina</b>	1	0,4
<b>Vulva</b>	1	0,4
<b>Thymus</b>	1	0,4
<b>Knochen</b>	1	0,4
<b>Gallengang</b>	1	0,4
<b>peripherer Nerventumor</b>	1	0,4
<b>Harnblase</b>	1	0,4
<b>kein Tumor – Bestrahlung aufgrund von Arthritis</b>	1	0,4
<b>Gesamt</b>	<b>235</b>	<b>100,0</b>

Abbildung 16: Tumorentitäten

### 4.3 Behandlungsumstände

Ein kleiner Anteil der Patientengruppe (15 %, n = 34) hatte zum Zeitpunkt der Bestrahlung Fernmetastasen eines Primärtumors. Diese Zahl deckt sich auch ungefähr mit der Behandlungsintention – bei 10 % (n = 24) wurde die Bestrahlung als palliative Therapie durchgeführt. Bei den restlichen 89 % (n = 210) gab es eine kurative Aussicht durch die Tumorbehandlung. Bei einem Großteil der PatientInnen (63 %, n = 148) wurde die Strahlentherapie ergänzend zu einer vorangegangenen operativen Sanierung eingesetzt, d. h. adjuvant. 37 % (n = 86) wurden mit einer definitiven Strahlentherapie versorgt.

Zusätzlich wurde analysiert, ob die PatientInnen in der Vergangenheit schon einmal bestrahlt wurden. Der Großteil (91 %, n = 215) erhielt im Untersuchungszeitraum die erste Strahlentherapie, nur 9 % (n = 20) waren vorbestrahlt. Wenn eine Vorbestrahlung noch nicht allzu lange zurück liegt, kann schon in der unbestrahlten Blutprobe eine erhöhte Anzahl an Chromosomenbrüchen gefunden werden. Somit ist das Ergebnis der Strahlensensibilitätstestung verfälscht und kann nicht berücksichtigt werden. Deshalb wird empfohlen, dass zwischen der Strahlentherapie und der Blutabnahme zur Strahlensensibilitätstestung mindestens 3 Monate liegen sollen.

Metastasen		
	Häufigkeit	Prozent
<b>nein</b>	200	85,1
<b>ja</b>	34	14,5
<b>kein Tumor - Bestrahlung aufgrund von Arthritis</b>	1	0,4
<b>Gesamt</b>	<b>235</b>	<b>100,0</b>

Behandlungsintention		
	Häufigkeit	Prozent
<b>kurativ</b>	210	89,4
<b>palliativ</b>	24	10,2
<b>kein Tumor - Bestrahlung aufgrund von Arthritis</b>	1	0,4
<b>Gesamt</b>	<b>235</b>	<b>100,0</b>

Behandlungsform Strahlentherapie		
	Häufigkeit	Prozent
<b>definitiv</b>	86	36,6
<b>adjuvant</b>	148	63,0
<b>keine Tumor - Bestrahlung aufgrund von Arthritis</b>	1	0,4
<b>Gesamt</b>	<b>235</b>	<b>100,0</b>

vorbestrahlt		
	Häufigkeit	Prozent
<b>nein</b>	215	91,5
<b>ja</b>	20	8,5
<b>Gesamt</b>	<b>235</b>	<b>100,0</b>

Abbildung 17: Behandlungsumstände

### 4.4 Bestrahlungsareal

In welchen Arealen bestrahlt wurde, deckt sich aus offensichtlichen Gründen weitgehend mit den Tumorentitäten. An erster Stelle mit 37 % (n = 87) steht die Mamma inklusive der Thoraxwand nach erfolgter Mastektomie. Darauf folgt die Bestrahlung an der Prostata bzw. Prostataloge nach Prostatektomie mit 11 % (n = 25). Auch relativ häufig mit einem Anteil von 9 % ist die Bestrahlung des kleinen Beckens, worunter hauptsächlich die gynäkologischen Tumoren wie Endometrium- oder Zervix-Karzinome fallen. Jeweils 7 % (n = 17) wurden an der Lunge bzw. im Bereich des Oropharynx bestrahlt. Die häufigste Tumorentität des Oropharynx ist das Tonsillenkarzinom gefolgt vom Zungengrundkarzinom. Darauf folgen Bestrahlungsareale, welche weniger häufig vorkommen. Beim Bestrahlungsareal „Vagina“ wird unterschieden, ob die Patientinnen eine Brachy- oder Teletherapie erhalten haben. Die Brachytherapie wird z. B. beim Endometriumkarzinom entweder als alleinige Strahlentherapie oder als Boost nach einer Teletherapie durchgeführt. 2 % (n = 4) der Patientinnen erhielten eine Brachytherapie, bei 1 % (n

= 2) wurde eine Teletherapie durchgeführt. Bei insgesamt 4 % (n = 9) erfolgte eine stereotaktische Therapie im Bereich der Wirbelkörper oder Rippen. Zwei PatientInnen wurden aufgrund von Metastasen in mehreren Regionen bestrahlt, weswegen keine Zuordnung zu einem eindeutigen Bestrahlungsareal möglich ist. Aufgrund dessen wurde die Kategorie „Multiple Metastasenregionen“ erstellt. Der Patient, der am ganzen Körper bestrahlt wurde, war jener, bei dem eine Stammzelltransplantation geplant war. Bei einer Patientin wurde eine niedrig dosierte Strahlentherapie therapeutisch zur Behandlung von Arthritis an den Händen eingesetzt. Die Bestrahlung hemmt Entzündungen in den Gelenken und kann als Alternative zur konservativen Therapie durchgeführt werden.

Bestrahlungsareal		
	Häufigkeit	Prozent
<b>Mamma/Thoraxwand</b>	87	37
<b>Prostata/Prostataloge</b>	25	10,6
<b>kleines Becken</b>	20	8,5
<b>Lunge</b>	17	7,2
<b>Oropharynx</b>	17	7,2
<b>Analkanal</b>	7	3
<b>Haut Kopfbereich</b>	7	3
<b>Wirbelkörper</b>	6	2,6
<b>Ganzhirn</b>	6	2,6
<b>Mundhöhle</b>	5	2,1
<b>Vagina (Brachytherapie)</b>	4	1,7
<b>Flanke (Nebenniere, Nervenscheidentumor)</b>	4	1,7
<b>Hypopharynx + Larynx</b>	4	1,7
<b>Ösophagus</b>	3	1,3
<b>Rippen</b>	3	1,3
<b>Mediastinum</b>	3	1,3
<b>Abdomen</b>	3	1,3
<b>CUP (cervikal)</b>	3	1,3
<b>Stereotaxie Zerebrum</b>	3	1,3
<b>Vagina (Teletherapie)</b>	2	0,9
<b>multiple Metastasenregionen</b>	2	0,9
<b>Ganzkörper (vor Stammzelltransplantation)</b>	1	0,4
<b>Vulva</b>	1	0,4
<b>Oberschenkel</b>	1	0,4
<b>Hand (Arthritis)</b>	1	0,4
<b>Gesamt</b>	<b>235</b>	<b>100,0</b>

Abbildung 18: Bestrahlungsareal



## 4.5 Indexdiagnose

Als Indexdiagnose wird jene Erkrankung bezeichnet, aufgrund der die Strahlensensibilitätstestung angeordnet wurde. Mit 21 % (n = 48) ist die Arthritis die häufigste Erkrankung. Der Gruppe Arthritis werden nicht nur die Rheumatoide Arthritis, sondern auch Polyarthrit, undifferenzierte Arthritis oder rheumatische Beschwerden zugeordnet. Danach folgt die Psoriasis mit 9 % (n = 22). Weitere häufige Indexdiagnosen sind eine Autoimmunthyreopathie und Lupus erythematoses. Die übrigen PatientInnen wurden aufgrund dem Vorliegen von verschiedensten Komorbiditäten getestet, jedoch handelt es sich fast ausnahmslos um Autoimmunerkrankungen wie z. B. die Gruppe der Kollagenosen, chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED) oder Sarkoidose. Bei 1,7 % (n = 4) der PatientInnen ist das Vorliegen einer BRCA1, BRCA2 oder ATM-Mutation bekannt. Bei 7 % (N = 17) wurde die Testung aufgrund einer starken Strahlenreaktion der PatientInnen durchgeführt. Dabei wurden jene zusammengefasst, die auf eine vorangegangene Bestrahlung sensibel reagiert haben und jene, die bei der aktuellen Bestrahlungsserie eine starke Strahlenreaktion gezeigt haben und somit die Testung erst nach der aktuellen Strahlentherapie angeordnet wurde. In jedem Fall ist es erforderlich, mit der Testung mindestens 3 Monate nach erfolgter Strahlentherapie zu warten, da ansonsten durch die Wirkung der ionisierenden Strahlung eine erhöhte Rate an Chromosomenbrüchen vorliegt und somit das Ergebnis der Strahlensensibilitätstestung nur eingeschränkt beurteilbar ist. 7 % (n = 16) der PatientInnen wurden im Rahmen der Teilnahme an der sogenannten OCT-Studie auf Strahlensensibilität getestet. In Einzelfällen wurde die Testung aufgrund von seltenen angeborenen bzw. erworbenen Syndromen durchgeführt, wie z. B. dem Lambert-Eaton-Syndrom, McCune-Albright-Syndrom, Ullrich-Turner-Syndrom, Werner-Syndrom oder dem Yellow-Nail-Syndrom. Dieser Gruppe wurde außerdem die nicht so seltene Erkrankung Mb. Meulengracht zugeordnet. In der untersuchten Patientengruppe kam die Diagnose nur einmal vor, die Blutprobe war in diesem Fall nicht stimulierbar und somit nicht auswertbar. Mb. Meulengracht stellt im Allgemeinen jedoch keine Indikation zur Strahlensensibilitätstestung dar. Ebenfalls als Einzelfälle vorkommend zeigen sich eine autoimmunbedingte Anämie, unklare Erkrankungen der Nerven, Sonnenallergie, progressive Muskeldystrophie, primär biliäre Cholangitis, Neurofibromatose, Immundefizienzsyndrom oder eine Autoimmunhepatitis. Da allen diesen erwähnten Krankheiten ein autoimmunologisches Geschehen zugrunde liegt, wurden diese als andere Erkrankungen mit autoimmuner Beteiligung bezeichnet. Einige wenige Erkrankungen lassen sich weder den angeborenen Syndromen, noch den Autoimmunerkrankungen zuordnen. Diese werden als „andere“ bezeichnet. Darunter fallen beispielsweise eine Wundheilungsstörung, eine Gichtarthropathie, eine nicht näher bezeichnete Gangataxie, eine starke Reaktion auf Chemotherapie oder die starke Reaktion auf Strahlentherapie der Schwester. Unter „Fehlend“ fallen jene PatientInnen, bei denen im Nachhinein der Grund für die Testung in der Patientenakte nicht mehr ersichtlich war.

Indexdiagnose		
	Häufigkeit	Prozent
<b>Arthritis</b>	48	20,6
<b>Psoriasis</b>	22	9,4
<b>Autoimmunthyreopathie</b>	17	7,3
<b>Lupus erythematoses</b>	15	6,4
<b>Sklerodermie</b>	7	3
<b>Fibromyalgie</b>	7	3
<b>Sarkoidose</b>	7	3
<b>CED (Mb. Crohn, Colitis ulcerosa)</b>	6	2,6

<b>autoimmune Dermatosen</b> (Lichen ruber, Lichen sclerosus, Bullöses Pemphigoid)	6	2,6
<b>Myasthenia gravis</b>	5	2,1
<b>Spondylitis ankylosans</b>	5	2,1
<b>Mutation prädisponierend für Mamma-Ca</b> (BRCA1/2, ATM heterozygot)	4	1,7
<b>Polymyalgia rheumatica</b>	4	1,7
<b>Sjögren-Syndrom</b>	4	1,7
<b>Multiple Sklerose</b>	3	1,3
<b>Vitiligo</b>	3	1,3
<b>Lynch Syndrom</b>	3	1,3
<b>Atopische Dermatitis</b>	3	1,3
<b>Poly-/Dermatomyositis</b>	2	0,9
<b>Granulomatose mit Polyangiitis</b>	1	0,4
<b>Z. n. starker Strahlenreaktion</b>	17	7,3
<b>OCT-StudienpatientIn</b>	16	6,9
<b>andere Erkrankungen mit autoimmunologischer Beteiligung</b>	11	4,7
<b>seltene angeborene/erworbene Syndrome</b>	8	3,4
<b>andere</b>	11	4,3
<b>Gesamt</b>	<b>233</b>	<b>100,0</b>
Fehlend	2	

Abbildung 19: Indexdiagnose

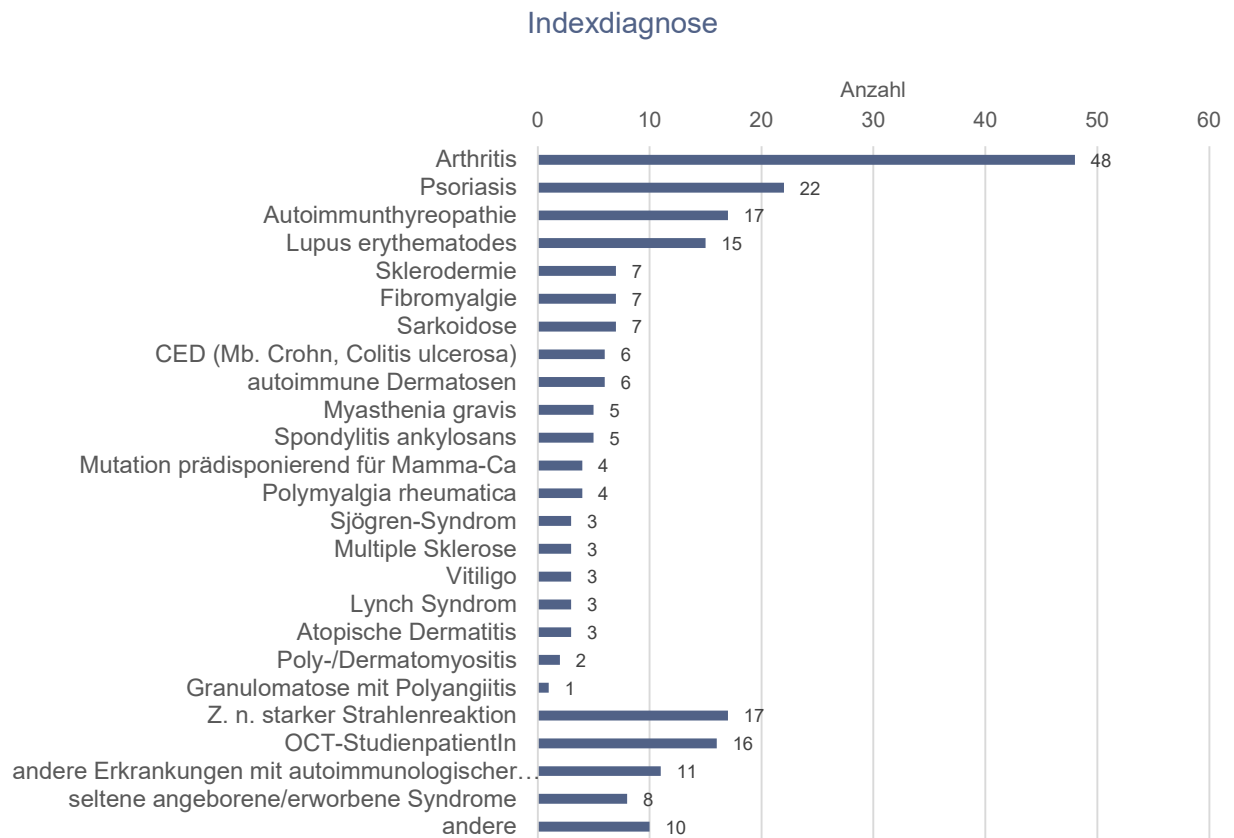


Abbildung 20: Indexdiagnose

## 4.6 Strahlensensibilitätstestungen

Das Ergebnis der Strahlensensibilitätstestung wurde in 4 Gruppen kategorisiert: normal, leicht erhöht, stark erhöht und sehr stark erhöht. 54 % (n = 127) zeigen eine durchschnittliche Strahlensensibilität, 27 % (n = 64) eine leicht erhöhte und 11 % (n = 26) eine stark erhöhte Strahlensensibilität. 2 % (n = 5) der PatientInnen wurden als sehr stark erhöht eingestuft. Diese Patientenfälle werden im Kapitel 4.11 gesondert aufgearbeitet. Insgesamt haben also 40 % (n = 95) eine erhöhte Strahlensensibilität. Bei 6 % (n = 13) war die Blutprobe nicht stimulierbar und somit die Ermittlung der Strahlensensibilität nicht möglich. Da über diese Gruppe keine Aussage gemacht werden kann, wurden diese in den Auswertungen, bei denen das Ergebnis der Testung relevant ist, ausgeschlossen.

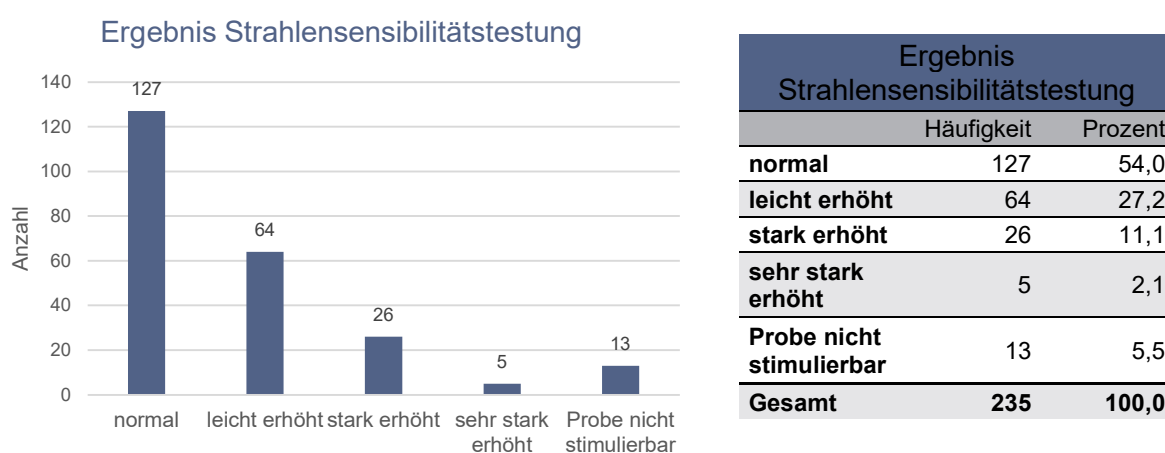


Abbildung 21: Ergebnis Strahlensensibilitätstestung

## 4.7 Indexerkrankungen mit erhöhter Strahlensensibilität

Interessant ist nun die Analyse, welche Indexerkrankungen PatientInnen mit erhöhter Strahlensensibilität ( $\geq 0,5$  B/m) haben. In der nachfolgenden Tabelle ist ersichtlich, wie viel Prozent der Indexerkrankungen mit einem strahlensensiblen Ergebnis einhergehen. Bei dieser Auswertung wurden jene PatientInnen, bei denen kein Befund der Strahlensensibilitätstestung vorhanden war, ausgeschlossen.

Auffallend ist das Ergebnis bei den Dermatosen und der atopischen Dermatitis – 67 % der PatientInnen mit autoimmunen Dermatosen (z. B. bullöses Pemphigoid, Lichen ruber, Lichen sclerosus) haben eine erhöhte Strahlensensibilität, ebenso 67 % bei der atopischen Dermatitis. Zu erwähnen ist jedoch, dass dieses Ergebnis aufgrund der sehr kleinen Gruppe nur eingeschränkt aussagekräftig ist. Bei der Arthritis ist immerhin mehr als jeder Zweite (52 %) strahlensensibel, ebenso bei jenen PatientInnen, welche in einer vorangegangenen oder der aktuellen Bestrahlungsserie sensibel reagiert haben. Hier konnte bei 47 % eine erhöhte Strahlensensibilität gefunden werden. Ebenfalls häufig erhöht strahlensensibel sind PatientInnen mit Polymyalgia rheumatica (67 %), Sjögren-Syndrom (100 %), Lynch Syndrom (50 %) und PatientInnen aus der Gruppe der seltenen angeborenen/erworbenen Syndrome (57 %). Zu beachten ist jeweils die kleine Patientengruppe.

Indexdiagnose bei normaler und erhöhter Strahlensensibilität				
	Strahlensensibilität			Gesamt
	normal	erhöht	% erhöht	
<b>Arthritis</b>	22	24	52,2	46
<b>Psoriasis</b>	14	8	36,4	22
<b>Autoimmunthyreopathie</b>	10	7	41,2	17
<b>Lupus erythematodes</b>	8	6	42,9	14
<b>Sklerodermie</b>	4	2	33,3	6
<b>Fibromyalgie</b>	4	2	33,3	6
<b>Sarkoidose</b>	6	1	14,3	7
<b>CED (Mb. Crohn, Colitis ulcerosa)</b>	3	2	40,0	5
<b>Spondylitis ankylosans</b>	3	2	40,0	5
<b>Myasthenia gravis</b>	4	1	20,0	5
<b>autoimmune Dermatosen</b> (Lichen ruber, Lichen sclerosus, Bullöses Pemphigoid)	2	4	66,7	6
<b>Vitiligo</b>	2	1	33,3	3
<b>Mutation prädisponierend für Mamma-Ca</b> (BRCA1/2, ATM heterozygot)	3	1	25,0	4
<b>Polymyalgia rheumatica</b>	1	2	66,7	3
<b>Sjögren-Syndrom</b>	0	2	100,0	2
<b>Multiple Sklerose</b>	2	1	33,3	3
<b>Lynch Syndrom</b>	1	1	50,0	2
<b>Atopische Dermatitis</b>	1	2	66,7	3
<b>Poly-/Dermatomyositis</b>	2	0	0,0	2
<b>Granulomatose mit Polyangiitis</b>	1	0	0,0	1
<b>Z. n. starker Strahlenreaktion</b>	9	8	47,1	17
<b>OCT-Studienpatient</b>	9	6	40	15
<b>andere Erkrankungen mit autoimmunologischer Beteiligung</b>	7	4	36,4	11
<b>seltene angeborene/erworbene Syndrome</b>	3	4	57,1	7
<b>andere</b>	5	4	44,4	9
<b>Gesamt</b>	<b>126</b>	<b>95</b>	<b>43,0</b>	<b>221</b>

Abbildung 22: Indexdiagnose bei normaler und erhöhter Strahlensensibilität

In nachfolgender Tabelle erfolgt eine Analyse, welche Indexerkrankungen mit einer besonders starken Strahlensensibilität vergesellschaftet sind. Die Werte sind sowohl in absoluten Zahlen, als auch als prozentueller Anteil der GesamtpatientInnen der jeweiligen Indexdiagnose angegeben. Interessanterweise ist die Gruppe der Arthritis in dieser Auswertung vergleichsweise klein. Daraus kann geschlossen werden, dass jene PatientInnen mit Arthritis hauptsächlich eine leicht erhöhte Strahlensensibilität aufwiesen. Ähnlich verhält es sich mit der Psoriasis. Eine stark erhöhte Strahlensensibilität zeigen am häufigsten PatientInnen mit Autoimmunthyreopathien und Arthritis. In der Gruppe der Kollagenosen, denen Lupus erythematodes, Fibromyalgie, Sjögren-Syndrom und Sklerodermie zuzuordnen sind, zeigen insgesamt 6 PatientInnen ein stark erhöhtes Ergebnis und 1 Patient/in ein sehr stark erhöhtes Ergebnis. Ebenfalls interessant ist, dass in der OCT-Gruppe 3/15 PatientInnen eine stark bzw. sehr stark erhöhte Strahlensensibilität aufweisen. Der Grund dafür kann aus den vorhandenen Daten nicht geschlossen werden, zudem ist die Patientengruppe zu klein, um daraus valide Schlüsse ziehen zu können. Weitere Auswertungen sind untenstehender Tabelle zu entnehmen.

Indexdiagnose bei hoher Strahlensensibilität					
	stark erhöht		sehr stark erhöht		Gesamt
	absolut	Anteil in %	absolut	Anteil in %	
<b>Autoimmunthyreopathie</b>	4	23,5	0	0	17
<b>Arthritis</b>	4	8,7	0	0	46
<b>autoimmune Dermatosen</b>	2	33,3	0	0	6
<b>Lupus erythematodes</b>	1	7,1	1	7,1	14
<b>Psoriasis</b>	1	4,5	1	4,5	22
<b>CED (Mb. Crohn, Colitis ulcerosa)</b>	1	20	1	20	5
<b>Fibromyalgie</b>	2	33,3	0	0	6
<b>Sjögren-Syndrom</b>	2	100	0	0	2
<b>Lynch Syndrom</b>	1	50	0	0	2
<b>Mutation prädisponierend für Mamma-Ca</b>	1	25	0	0	4
<b>Sklerodermie</b>	1	16,7	0	0	6
<b>Spondylitis ankylosans</b>	1	20	0	0	5
<b>Vitiligo</b>	1	33,3	0	0	3
<b>Z. n. starker Strahlenreaktion</b>	1	5,9	0	0	17
<b>OCT-Studienpatient</b>	2	13,3	1	6,7	15
<b>andere Erkrankungen mit autoimmunologischer Beteiligung</b>	1	9,1	1	9,1	11
<b>Gesamt</b>	<b>26</b>	<b>14,4</b>	<b>5</b>	<b>2,8</b>	<b>181</b>

Abbildung 23: Indexdiagnose bei hoher Strahlensensibilität

## 4.8 Anpassung der Bestrahlungsdosis

Die bestrahlten PatientInnen lassen sich in drei Gruppen einteilen. Die größte Gruppe bilden jene, bei denen die Strahlensensibilität normal war und die mit der geplanten Dosis in üblicher Höhe bestrahlt wurden. Dabei handelt es sich um 57 % (n = 126). Die Gruppe der erhöht strahlensensiblen PatientInnen ( $\geq 0,5$  B/m) mit insgesamt 43 % (n = 95) lässt sich noch einmal in zwei Untergruppen aufteilen. Einerseits in jene, bei denen die Dosis reduziert wurde (26 %, n = 58) und andererseits in jene, bei denen die übliche Dosis aus diversen Gründen beibehalten wurde (17 %, n = 37). Die Dosisreduktion wurde je nach Situation entweder durch eine Reduktion der Anzahl an Fraktionen oder durch eine erniedrigte Einzeldosis durchgeführt. Die Gründe, warum die Dosisreduktion bei erhöhter Sensibilität nicht durchgeführt wurde, sind vielfältig. Meist war der Grund, dass das Ergebnis der Strahlensensibilitätstestung erst nach dem Ende der Strahlentherapie eingelangt ist. Manchmal kam es kurz vor Beendigung der Bestrahlung und es wurde beschlossen, das begonnene Schema fortzuführen und bei verstärkter Strahlenreaktion gegebenenfalls die letzten Fraktionen wegzulassen. Einige PatientInnen tolerierten die Strahlentherapie jedoch sehr gut, weswegen in diesen Fällen alle Dosen appliziert wurden. Bei PatientInnen mit nur grenzwertig erhöhter Strahlensensibilität wurde nach individueller Abwägung hin und wieder vereinbart, ebenfalls mit dem normal vorgesehenen Schema zu bestrahlen. Eine genauere Auswertung, um welche Patientengruppe es sich bei jenen mit erhöhter Sensibilität und keiner Dosisreduktion handelt, findet sich in Abbildung 25.

Bei der Gruppe „Fehlend“ handelt es sich vor allem um jene PatientInnen, bei denen die Strahlensensibilitätstestung nicht möglich war. Da sie keiner dieser Gruppen zugeordnet werden können, wurden sie in dieser Auswertung ausgeschlossen.

Dosisreduktion		
	Häufigkeit	Prozent
<b>strahlensensibel + Dosis reduziert</b>	58	26,2
<b>strahlensensibel + Dosis nicht reduziert</b>	37	16,7
<b>nicht strahlensensibel + Dosis nicht reduziert</b>	126	57,0
<b>Gesamt</b>	<b>221</b>	<b>100,0</b>
Fehlend	14	

Abbildung 24: Dosisreduktion bei verschiedenen Patientengruppen

Die nachfolgende Tabelle zeigt eine Auflistung der Tumorentitäten, bei denen die Strahlensensibilität stark und sehr stark erhöht war und trotzdem die Dosis nicht reduziert wurde. In der zweiten Spalte findet sich die Häufigkeit in absoluten Zahlen, in der dritten Spalte der prozentuelle Anteil an der Gesamtanzahl der Tumorentität (Spalte 4). In der vorletzten Spalte wurde der prozentuelle Anteil der jeweiligen Tumorentität bei stark und sehr stark erhöhter Strahlensensibilität ausgerechnet.

Es ist ersichtlich, dass es sich insgesamt um eine sehr kleine Gruppe von lediglich 11 PatientInnen handelt, bei denen die Dosis belassen wurde. Vorreiter in der Häufigkeit sind zwar das Mamma- und Oropharynxkarzinom, jedoch ist dies im Hinblick auf die Gruppengröße mit nur 5 % bzw. 11 % eine kleine Anzahl. Bei einem Blick auf den prozentuellen Anteil an der jeweiligen Tumorentität mit hoher Strahlensensibilität wird deutlich, dass beim Mammakarzinom bei der Mehrheit der PatientInnen die Dosis sehr wohl angepasst wurde. Nur bei 24 % wurde die Dosis belassen. Bei allen anderen Tumorentitäten war die Strahlensensibilität nur vereinzelt stark erhöht, wodurch sich die kleine Gruppengröße mit begrenzter Aussagekraft diesbezüglich ergibt. Bei den Tumorentitäten Mundhöhle, Oropharynx, Hypopharynx, Larynx handelt es sich hauptsächlich um HNO-Tumoren. Da das CUP im Kopf/-Hals-Bereich häufig von einem Tonsillenkarzinom abstammt, kann dieses ebenfalls vorsichtig dieser Gruppe angerechnet werden. Inklusiv dem CUP-Karzinom handelt es sich um 5 HNO-Tumoren bei einer Gesamtanzahl von 30. 17 % (n = 5) wurden also trotz stark oder sehr stark erhöhter Strahlensensibilität mit der üblichen Dosis bestrahlt. Möglicherweise entschied man sich bei diesen Tumorentitäten trotz der erhöhten Strahlensensibilität zu einem aggressiveren Bestrahlungsschema, da es sich um eine sehr maligne Grunderkrankung mit Tendenz zur raschen Progredienz handelt.

Tumorentitäten: Strahlensensibilität hoch + Dosis belassen					
	Häufigkeit	% von Gesamt	Gesamt	% von hoch	Strahlensens. hoch
<b>Mamma</b>	4	4,6	87	23,5	17
<b>Oropharynx</b>	2	11	18	100	2
<b>Prostata</b>	1	3,2	31	50	2
<b>Sarkome</b>	1	16,7	6	100	1
<b>CUP (cervikal)</b>	1	33,3	3	100	1
<b>Mundhöhle</b>	1	20	5	50	2
<b>Hypopharynx + Larynx</b>	1	25	4	100	1
<b>Gesamt</b>	<b>11</b>	<b>7,1</b>	<b>154</b>	<b>42,3</b>	<b>26</b>

Abbildung 25: Tumorentitäten bei hoher Strahlensensibilität + unveränderter Dosis

Die nächsten Tabellen zeigen, wie die Dosis bei erhöhter Strahlensensibilität reduziert wurde. In die Gruppe „Fehlend“ mit  $n = 176$  PatientInnen fallen jene mit normaler Strahlensensibilität, jene mit erhöhter Strahlensensibilität bei denen die Dosis nicht reduziert wurde und jene, bei denen die Strahlensensibilitätstestung nicht möglich war.

Die Anpassung der Gesamtdosis erfolgte entweder durch eine Reduktion der Einzeldosis oder der Anzahl an Fraktionen. In der ersten Tabelle ist ersichtlich, um wie viel Prozent die Gesamtdosis reduziert wurde. Sie liefert einen guten Überblick über die Höhe und Häufigkeit der Reduktionen, jedoch kann hier nicht unterschieden werden, ob die Einzeldosis oder die Fraktionenanzahl geändert wurde. Die Gesamtdosis wurde generell an die Höhe der Strahlensensibilität angepasst. War diese nur leicht erhöht ( $0,5 - 0,649$  B/m), wurde die Dosis nur leicht reduziert, war sie stark erhöht ( $\geq 0,65$  B/m), wurde die Gesamtdosis erheblich reduziert. Mit Abstand am häufigsten (bei 53 % der PatientInnen,  $n = 31$ ) erfolgte eine Herabsetzung der Gesamtdosis um 5-10 %, gefolgt von einer Herabsetzung um  $< 5$  % (19 % der PatientInnen,  $n = 11$ ). Stärkere Anpassungen kamen dagegen nur selten vor. Interessant ist die doch sehr deutliche Reduktion von  $> 35$  % der Gesamtdosis, die bei einer Patientin vorgenommen wurde. Das Ergebnis der Strahlensensibilitätstestung war bei ihr um 35-50 % erhöht. Sie wurde aufgrund eines Mammakarzinoms behandelt, bei der Indexdiagnose handelt es sich um eine chronisch entzündliche Darmerkrankung. Die Strahlentherapie wurde mit einer Reduktion der Gesamtdosis um 37 % durchgeführt. Erfreulicherweise zeigte sich an Nebenwirkungen lediglich eine Dermatitis Grad I. Bei einer zweiten Patientin war das Ergebnis um 25-40 % erhöht. Sie wurde ebenfalls aufgrund eines Mammakarzinoms vorstellig, die Testung auf Strahlensensibilität wurde aufgrund einer Fibromyalgie durchgeführt. Da eine Dosisreduktion von 40 % erforderlich gewesen wäre und für diese niedrige Dosis keine Evidenz für die Wirksamkeit vorhanden war, wurde beschlossen, die Strahlentherapie nicht durchzuführen.

Durch einen Blick auf die zweite Tabelle kann nun geschlossen werden, auf welche Art die Dosisreduktion vorgenommen wurde. Sie zeigt die Reduktion der Anzahl an Fraktionen. Bei 63 % ( $n = 37$ ) wurde die Anzahl der Fraktionen nicht verändert, das heißt es handelt sich um jene, bei denen die Einzeldosis verändert wurde. Sehr häufig wurde die letzte oder die letzten beiden Fraktionen weggelassen. Nur in seltenen Fällen wurde die Anzahl stärker nach unten angepasst, eine Reduktion um 4 oder 5 Fraktionen kam jeweils nur einmal vor.

Vereinzelte wurde auch bei PatientInnen beides kombiniert eingesetzt, das heißt es wurde sowohl die Einzeldosis als auch die Anzahl an Fraktionen reduziert, was in der dritten Tabelle ersichtlich ist. Insgesamt handelt es sich dabei um eine Gruppe von nur 10 PatientInnen. Warum bei diesen PatientInnen beides kombiniert wurde, ist im Nachhinein nicht mehr zu eruieren, zumal die Entscheidung immer eine individuelle ist.

Auffallend ist, dass die Einzeldosis häufiger angepasst wurde als die Anzahl an Fraktionen. Diese Vorgangsweise liegt möglicherweise daran, dass die Höhe der Einzeldosis einen erheblichen Einfluss auf die Strahlenreaktion hat und somit bei erhöht strahlensensiblen PatientInnen eine Anpassung der Einzeldosis den sichereren Weg darstellt.

Reduktion der Gesamtdosis in Prozent		
	Häufigkeit	Prozent
< 5 %	11	18,6
5-10 %	31	52,5
10-15 %	8	13,6
15-20 %	6	10,2
20-25 %	1	1,7
> 35 %	1	1,7
Bestrahlung aufgrund des Testergebnisses nicht durchgeführt	1	1,7
<b>Gesamt</b>	<b>59</b>	<b>100,0</b>

nicht reduziert

176

Reduktion der Anzahl an Fraktionen		
	Häufigkeit	Prozent
0	37	62,7
1	11	18,6
2	6	10,2
3	3	5,1
4	1	1,7
5	1	1,7
<b>Gesamt</b>	<b>59</b>	<b>100,0</b>
nicht reduziert	176	

Kombination: Reduktion ED + Anzahl an Fraktionen		
Reduktion ED in %	+	Reduktion Anzahl F
3,6	+	1
10	+	1
6,9	+	1
13,3	+	2
15,3	+	1
6,7	+	1
14,1	+	1
22,3	+	4
18,2	+	3
5,6	+	3

Gesamt: 10 PatientInnen

Abbildung 26: Art der Dosisreduktion

Im Folgenden sollen jene Gruppen, bei denen die Dosis stark herabgesetzt wurde, genauer analysiert werden. In Abbildung 27 findet sich eine Aufspaltung der Tumorentitäten nach Kategorie der Dosisreduktion, beginnend ab einer Reduktion von 10-15 %.

Die starke Reduktion von > 35 % wurde im obigen Absatz bereits analysiert. Um 20-25 % wurde ebenfalls nur einmal bei einem Mammakarzinom reduziert. Moderatere Dosisanpassungen von 10-20 % wurden etwas häufiger durchgeführt, ebenfalls hauptsächlich beim Mamma- und Prostatakarzinom, aber auch beim Endometrium-, Zervix-, Lungen-, Thymus- und Mundhöhlenkarzinom.

	Tumorentitäten bei reduzierter GD				Gesamt
	10-15 %	15-20 %	20-25 %	> 35 %	
<b>Mamma</b>	3	3	1	1	<b>8</b>
<b>Prostata</b>	2	0	0	0	<b>2</b>
<b>Analkarzinom</b>	0	0	0	0	<b>0</b>
<b>Endometrium</b>	1	1	0	0	<b>2</b>
<b>Zervix</b>	1	0	0	0	<b>1</b>
<b>Lunge</b>	0	1	0	0	<b>1</b>
<b>Thymus</b>	1	0	0	0	<b>1</b>
<b>Mundhöhle</b>	0	1	0	0	<b>1</b>
<b>Gesamt</b>	<b>8</b>	<b>6</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>16</b>

Abbildung 27: Tumorentitäten bei reduzierter Gesamtdosis



Die Anzahl an Fraktionen wurde wie bereits erwähnt, hauptsächlich um 1-2 Fraktionen reduziert. Um 5 Fraktionen wurde einmalig bei einem Meningeom reduziert, um 4 Fraktionen bei einem Mammakarzinom. 3 Fraktionen weniger wurden ebenfalls einmalig bei einem Mamma-, Endometrium- und Zervixkarzinom verabreicht. Insgesamt (n = 5) handelt es sich hierbei jedoch eindeutig um Einzelfälle.

Tumorentitäten bei reduzierter Fraktionsanzahl				
	-3 F	-4 F	-5 F	Gesamt
<b>Mamma</b>	1	1	0	<b>2</b>
<b>Endometrium</b>	1	0	0	<b>1</b>
<b>Zervix</b>	1	0	0	<b>1</b>
<b>Hirnhaut</b>	0	0	1	<b>1</b>
<b>Gesamt</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>5</b>

Abbildung 28: Tumorentitäten bei reduzierter Fraktionsanzahl

## 4.9 Nebenwirkungen der Strahlentherapie

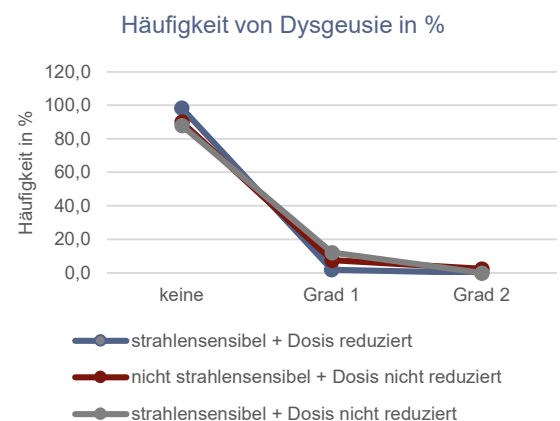
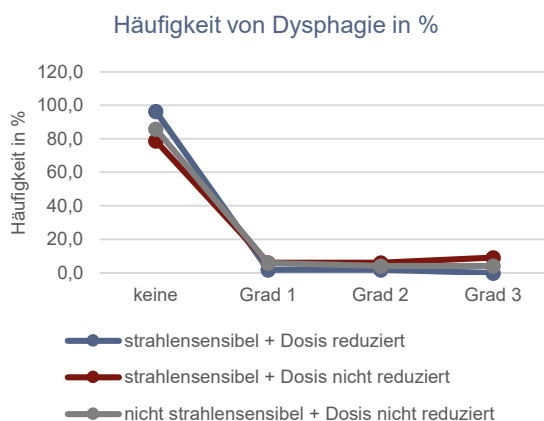
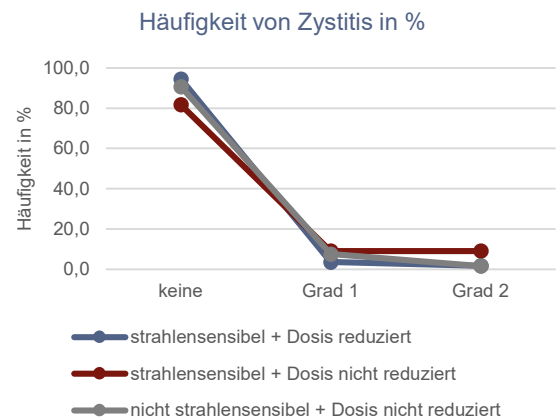
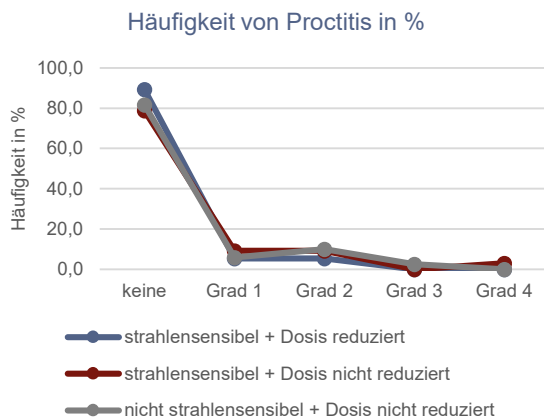
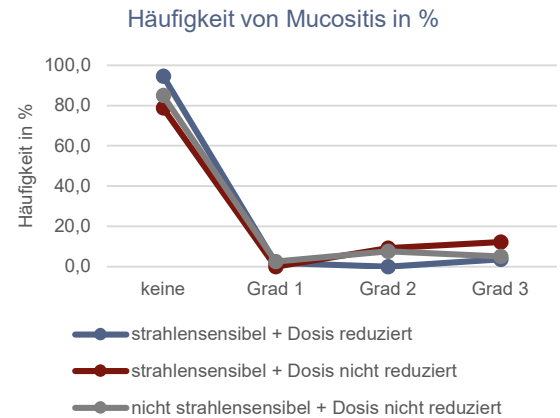
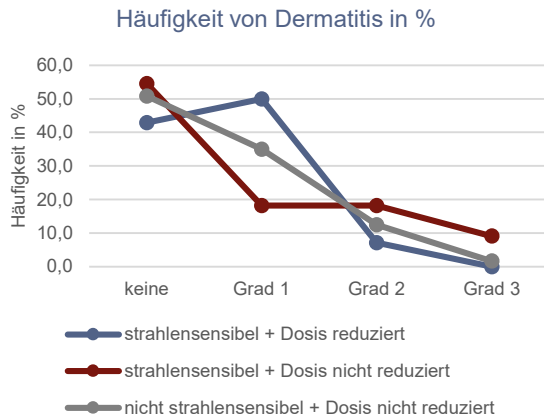
In Abbildung 29 wird die prozentuelle Verteilung der jeweiligen Nebenwirkung über die Schweregrade im Vergleich von drei verschiedenen Gruppen analysiert. Gruppe 1: strahlensensible PatientInnen, bei denen die Dosis entsprechend dem Ergebnis reduziert wurde, Gruppe 2: strahlensensible PatientInnen bei denen die geplante Dosis belassen wurde und Gruppe 3: nicht strahlensensible PatientInnen mit Bestrahlung in üblicher Dosis. „Strahlensensibel“ beinhaltet alle PatientInnen mit den Ergebnissen „leicht erhöht“, „stark erhöht“ und „sehr stark erhöht“. Bei der Auswertung werden jene Ergebnisse der Strahlensensibilitätstestung ausgeschlossen, bei denen die Testung nicht möglich war. Bei der Interpretation der Grafiken muss bedacht werden, dass nicht jede Art von Nebenwirkung bei jedem möglichen Bestrahlungsareal vorkommen kann. So kann eine Proctitis oder Zystitis nur bei Bestrahlung in der Region des kleinen Beckens vorkommen. Eine Dysphagie oder Dysgeusie im Gegenzug ist vor allem bei Bestrahlung von HNO-Tumoren relevant.

Auf den ersten Blick fällt auf, dass nur bei der Nebenwirkung „Dermatitis“ Unterschiede zwischen den drei Gruppen bestehen. In der Gruppe der nicht strahlensensiblen PatientInnen sind es mehr als 50 %, welche nicht von einer Dermatitis betroffen waren, in der Gruppe der strahlensensiblen PatientInnen ca. 40 % bzw. 50 %. Obwohl bei den meisten der strahlensensiblen PatientInnen die Dosis angepasst wurde, zeigte diese Gruppe im Vergleich häufiger eine Dermatitis Grad 1. Die schwereren Akuttoxizitäten Grad 2 und Grad 3 kamen hingegen in der Gruppe der strahlensensiblen PatientInnen, bei denen die Dosis nicht reduziert wurde, am häufigsten vor. Möglicherweise könnte diese Inzidenz durch eine Dosisanpassung reduziert werden. Bei den anderen Nebenwirkungen sind die Verläufe der Kurven nahezu ident.

Aufgrund dieses Ergebnisses kann die Hypothese aufgestellt werden, dass die Dosisreduktion in der Gruppe der strahlensensiblen PatientInnen ihren Zweck erfüllt hat; nämlich schwere Strahlenreaktionen zu vermeiden und allgemein die Nebenwirkungsrate an jene der Gruppe mit normaler Strahlensensibilität anzugleichen. Hätte also keine Dosisreduktion stattgefunden, kann angenommen werden, dass bei den strahlensensiblen PatientInnen häufiger schwere Akuttoxizitäten aufgetreten wären. Eine Dosisreduktion entsprechend der individuellen Strahlensensibilität scheint also sinnvoll und sollte im Hinblick auf diesen Gesichtspunkt fortgeführt werden.

Die Inzidenz der Nebenwirkung Fatigue ist ebenfalls nahezu deckungsgleich über die drei Gruppen. Jedoch muss angemerkt werden, dass diese Auswertung nur mäßig sinnvoll ist, da die

Angabe, ob eine Erschöpfung während der Strahlentherapie auftrat, sehr subjektiv ist und die Dokumentation in den Dekursen uneinheitlich ist, da dies keine Nebenwirkung ist, nach der standardmäßig gefragt wird.



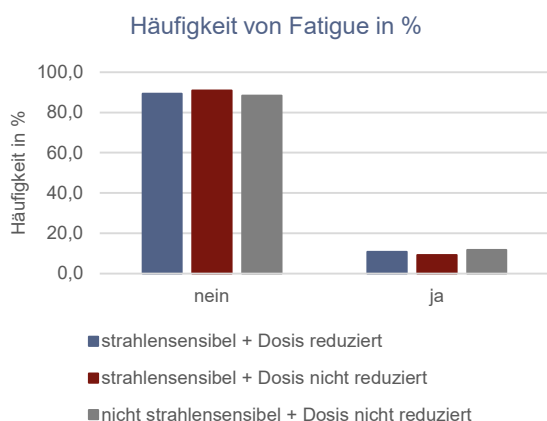


Abbildung 29: Verteilung der Akuttoxizitätsraten über verschiedene Patientengruppen

#### 4.10 Gesonderte Auswertung bei Indexdiagnose Arthritis

Die Arthritis als größte Gruppe der Indexdiagnosen soll im Folgenden gesondert analysiert werden, da daraus relevante Schlüsse für das klinische Vorgehen gezogen werden können.

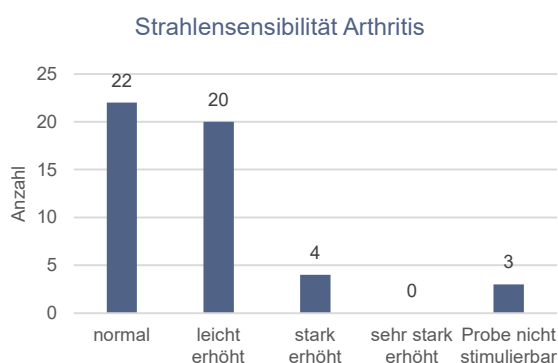
In der Geschlechterverteilung dominiert das weibliche Geschlecht mit 81 % (n = 39). Die Altersverteilung erstreckt sich vom mittleren bis ins hohe Erwachsenenalter. Der/die jüngste Patient/in ist 41 Jahre, der/die älteste Patient/in 85. Der Median beträgt 72.

Geschlecht		
	Häufigkeit	Prozent
<b>w</b>	39	81,3
<b>m</b>	9	18,8
<b>Gesamt</b>	<b>48</b>	<b>100,0</b>

Alter	
<b>N</b>	48
<b>Median</b>	72
<b>Mittelwert</b>	69
<b>Minimum</b>	41
<b>Maximum</b>	85

Abbildung 30: demographische Auswertung bei Indexdiagnose Arthritis

Die PatientInnen zeigen fast zum gleichen Teil ein normales (45 %, n = 22) und leicht erhöhtes (41 %, n = 20) Ergebnis der Strahlensensibilitätstestung. 8,2 % (n = 4) haben ein stark erhöhtes Ergebnis, die Kategorie sehr stark kommt nicht vor. Bei drei PatientInnen war die Blutprobe nicht stimulierbar und somit die Testung nicht möglich.



Ergebnis Strahlensensibilitätstestung		
	Häufigkeit	Prozent
<b>normal</b>	22	44,9
<b>leicht erhöht</b>	20	40,8
<b>stark erhöht</b>	4	8,2
<b>sehr stark erhöht</b>	0	0
<b>Probe nicht stimulierbar</b>	3	6,1
<b>Gesamt</b>	<b>49</b>	<b>100,0</b>

Abbildung 31: Ergebnis Strahlensensibilitätstestung bei Indexdiagnose Arthritis

Mit 48 % (n = 23) ist bei den Tumorentitäten das Mammakarzinom Vorreiter. An zweiter Stelle folgt die Lunge mit 13 % (n = 6). Die übrigen Tumorarten kommen jeweils nur vereinzelt vor. Das Bestrahlungsareal deckt sich weitgehend mit den Tumorentitäten, die Bestrahlung der Mamma bzw. Thoraxwand bei Z. n. Mastektomie wurde bei 48 % (n = 23) durchgeführt, die Bestrahlung der Lunge bei 13 % (n = 6).

Tumorentität			Bestrahlungsareal		
	Häufigkeit	Prozent		Häufigkeit	Prozent
<b>Mamma</b>	23	47,9	<b>Mamma/Thoraxwand</b>	23	47,9
<b>Lunge</b>	6	12,5	<b>Lunge</b>	6	12,5
<b>Endometrium</b>	3	6,3	<b>Oropharynx</b>	3	6,3
<b>Oropharynx</b>	3	6,3	<b>Ganzhirn</b>	2	4,2
<b>Haut</b>	2	4,2	<b>kleines Becken</b>	2	4,2
<b>Sarkome</b>	2	4,2	<b>Vagina (Brachytherapie)</b>	2	4,2
<b>Analkarzinom</b>	1	2,1	<b>Analkanal</b>	1	2,1
<b>CUP (cervikal)</b>	1	2,1	<b>CUP (cervikal)</b>	1	2,1
<b>Hirnhaut</b>	1	2,1	<b>Flanke (Nebenniere)</b>	1	2,1
<b>Hirntumor</b>	1	2,1	<b>Haut Kopfbereich</b>	1	2,1
<b>Mundhöhle</b>	1	2,1	<b>Mundhöhle</b>	1	2,1
<b>Ösophagus</b>	1	2,1	<b>Oberschenkel</b>	1	2,1
<b>Prostata</b>	1	2,1	<b>Ösophagus</b>	1	2,1
<b>Rektum</b>	1	2,1	<b>Prostata/Prostataloge</b>	1	2,1
<b>Vulva</b>	1	2,1	<b>Vagina (Teletherapie)</b>	1	2,1
<b>Gesamt</b>	<b>48</b>	<b>100,0</b>	<b>Gesamt</b>	<b>48</b>	<b>100,0</b>

Abbildung 32: Tumorentität und Bestrahlungsareal bei Indexdiagnose Arthritis

## Verteilung der Akuttoxizitäten bei Arthritis

In Abbildung 33 ist die Verteilung der Grade der Akuttoxizitäten bei der Indexdiagnose Arthritis ersichtlich. Bei den Hautreaktionen zeigte sich am häufigsten eine Dermatitis Grad 1 (n = 23). 21 PatientInnen entwickelten keinerlei Hautreaktion. Erfreulicherweise zeigte sich Dermatitis Grad 2 nur bei 3 PatientInnen, schwerere Grade kamen in dieser Gruppe überhaupt nicht vor. Eine Mucositis entwickelte nahezu niemand. Dies erklärt sich jedoch durch einen Blick auf das Bestrahlungsareal; eine Bestrahlung im Kopf-/Hals-Bereich wurde in dieser Patientengruppe nur selten durchgeführt. Ähnlich verhält es sich mit der Proctitis und Zystitis. Erwähnenswert scheint hier lediglich die Grad 2 Proctitis, die immerhin bei 3 PatientInnen vorkam, zumal diese Nebenwirkung nur bei der Bestrahlung des kleinen Beckens, Analkanal, Prostata/Prostataloge, Vagina und Vulva relevant ist. Nur 6 PatientInnen wurden in dieser Patientengruppe in diesem Bereich bestrahlt, in Relation dazu ist die Entwicklung einer Grad 2 Proctitis bei 3 PatientInnen doch relevant, da dies immerhin 50 % sind. Eine Dysphagie und Dysgeusie zeigten sich kaum, da eine Kopf-/Hals-Bestrahlung in dieser Patientengruppe selten durchgeführt wurde.

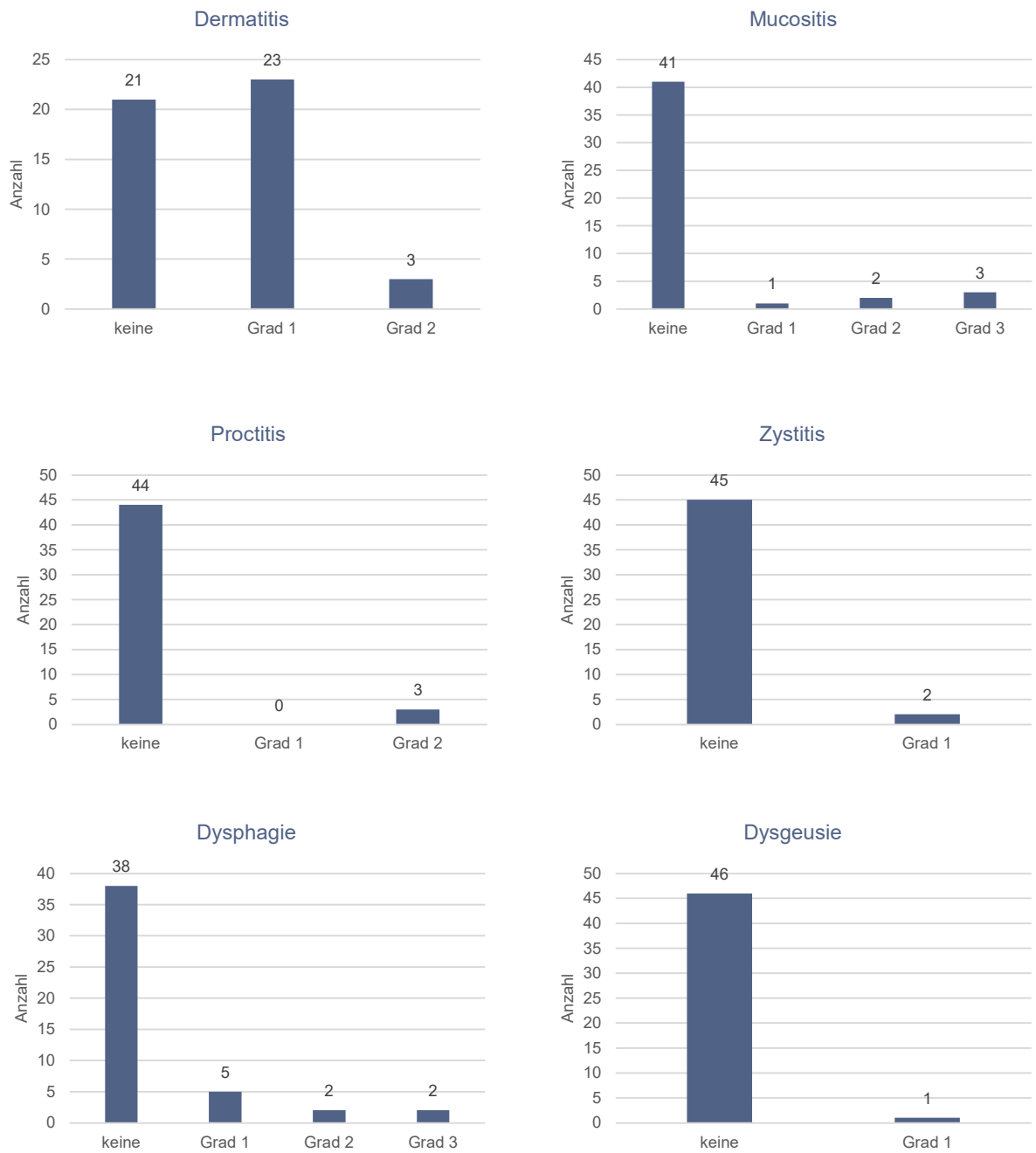


Abbildung 33: Verteilung der Akuttoxizitäten bei Indexdiagnose Arthritis

## 4.11 Patientenbeispiele mit sehr stark erhöhter Strahlensensibilität

In diesem Kapitel folgt eine Aufarbeitung jener 5 PatientInnen, welche eine sehr stark erhöhte Strahlensensibilität, das heißt  $\geq 0,8$  B/m, aufweisen. In Abbildung 34 findet sich eine Übersicht über die Eckdaten der jeweiligen PatientInnen.

Übersicht PatientInnen mit sehr stark erhöhter Strahlensensibilität	
<p><b>Patientin 1</b></p> <p><b>Mammakarzinom</b>, Stadium cT4 cN1 cM0 L0 V0 R0 GIII relevante <b>Komorbiditäten</b>: Mb. Crohn B/m 2 Gy: 0,973 Erhöhung Strahlensensibilität um: 35-50 % Anzahl an Fraktionen geplant/verabreicht: 15/15 max. Grad der <b>Akutreaktion</b>: Dermatitis Grad 1</p>	<p><b>Patientin 2</b></p> <p><b>Mammakarzinom</b>, Stadium pT2 N1a R1 (chirurgisch R0) L0 V0 Grad II relevante <b>Komorbiditäten</b>: Psoriasis B/m 2 Gy: 0,956 Anzahl an Fraktionen geplant/verabreicht: 15/15 max. Grad der <b>Akutreaktion</b>: Dermatitis Grad 1</p>
<p><b>Patientin 3</b></p> <p><b>Mammakarzinom</b>, Stadium pT1 cM0 M0 L0 Grad III relevante <b>Komorbiditäten</b>: Systemischer Lupus erythematodes, Sjögren-Syndrom, chronisch spontane Urtikaria, Z. n. Quincke-Ödem B/m 2 Gy: 0,92 Erhöhung Strahlensensibilität um: 35-50 % Anzahl an Fraktionen geplant/verabreicht: 33/0 max. Grad der <b>Akutreaktion</b>: -</p>	<p><b>Patient 4</b></p> <p><b>Prostatakarzinom</b>, Stadium: cT2c cN1 cM0 relevante <b>Komorbiditäten</b>: lumbosakrale Plexopathie bei Z. n. Strahlentherapie B/m 2 Gy: 0,822 Erhöhung Strahlensensibilität um: 25-40 % Anzahl an Fraktionen geplant/verabreicht: 37/37 max. Grad der <b>Akutreaktion</b>: Proctitis Grad 2</p>
<p><b>Patient 5</b></p> <p><b>Hypopharynxkarzinom</b> - Rezidiv relevante <b>Komorbiditäten</b>: OCT-Studienpatient B/m 2 Gy: 0,821 Erhöhung Strahlensensibilität um: k. A. Anzahl an Fraktionen geplant/verabreicht: 42/42 max. Grad der <b>Akutreaktion</b>: Mucositis Grad 3</p>	

Abbildung 34: Übersicht über PatientInnen mit sehr stark erhöhter Strahlensensibilität

## Patientin 1

Übersicht Patientin 1	
<b>Mammakarzinom</b> , Stadium cT4 cN1 cM0 L0 V0 R0 GIII	
relevante Komorbiditäten:	Mb. Crohn
B/m 2 Gy:	0,973
Erhöhung Strahlensensibilität um:	35-50 %
Anzahl an Fraktionen geplant/verabreicht:	15/15
max. Grad der Akutreaktion:	Dermatitis Grad 1

### Diagnosen

Mammakarzinom rechts, Stadium cT4 cN1 cM0 L0 V0 R0 GIII, Hormonrezeptorstatus neg., Her-2-neu neg., Ki-67 80 %

- Z. n. neoadjuvanter Chemotherapie
- Mastektomie rechts
- Z. n. adjuvanter Immuntherapie

Morbus Crohn

Osteoporose

Degenerative Wirbelsäulenveränderungen

Serienrippenfraktur rechts

Parathormonerhöhung bei V. a. sekundären Hyperparathyreoidismus

Empfohlene Medikation		
<b>NEXIUM MSR TBL 20 MG</b> Wirkst.: Esomeprazol	1-0-0	jeden 3. Tag
<b>CORTIMENT MMX RETARD TBL 9 MG</b> Wirkst.: Budesonid	1-0-0	tgl.
<b>OLEOVIT D3 TR</b> Wirkst.: Colecalciferol		40 Tropfen sonntags
<b>MAXI-KALZ BRTBL 500 MG</b> Wirkst.: Calciumcarbonat	1-0-1	tgl.
<b>ELIQUIS FTBL 5 MG</b> Wirkst.: Apixaban	2-0-2	für 1 Woche, dann 5 mg 1-0-1 für 6 Monate, dann 2,5 mg 1-0-1 lebenslang
<b>TARDYFERON RETARD TBL 80 MG</b> Wirkst.: Eisen(II)-Ionen	1-0-0	tgl.
<b>TORASEMID HEX TBL 5 MG</b> Wirkst.: Torasemid	1-0-0	tgl.
<b>LYNPARZA FTBL 100 MG BP2X56</b> Wirkst.: Olaparib	2-0-2	tgl.
<b>ACLASTA ILSG FL 5 MG 100 ML</b> Wirkst.: Zoledronsäure		1x jährlich

**Allergien:** Azathioprin (Übelkeit), Haselnüsse, Hausstaub, Pollen, Katzenhaare

Die Patientin wurde zur adjuvanten perkutanen Radiotherapie im Bereich der rechten Thoraxwand und der supraklavikulären Lymphregion rechts nach Mastektomie zugewiesen. Bei vorliegendem Morbus Crohn wurde eine Strahlensensibilitätsmessung veranlasst, welche eine starke Erhöhung um 35-50 % im Vergleich zur Normalbevölkerung zeigte.

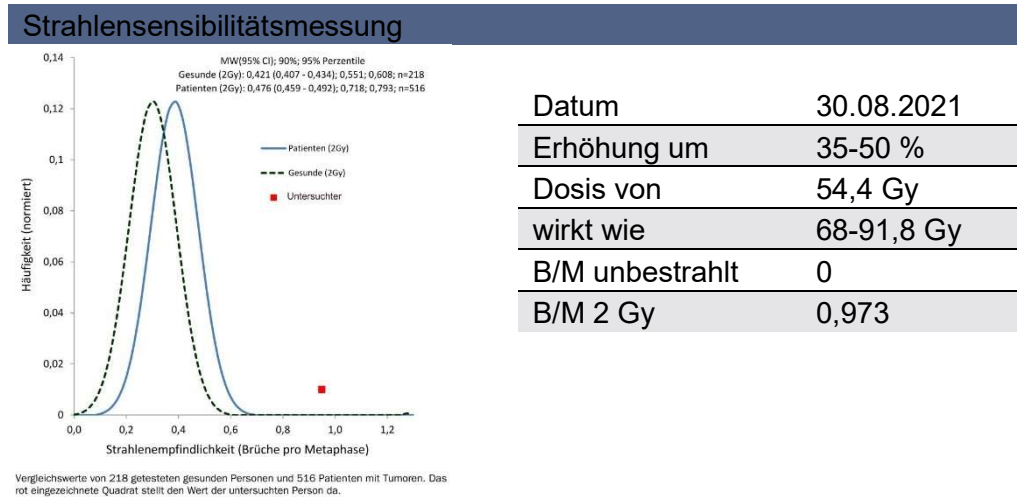


Abbildung 35: Ergebnis Strahlensensibilitätstestung Patientin 1

Die Einzeldosis wurde von den geplanten 2,67 Gy auf 1,76 Gy in 15 Fraktionen reduziert. Die kumulative Gesamtdosis betrug somit 25,05 Gy. Die Patientin gab am Ende der Bestrahlung keine radiotherapieassoziierten Beschwerden an, die Brust zeigte lediglich eine dezente Rötung.



## Patientin 2

Übersicht Patientin 2	
<b>Mammakarzinom</b> , Stadium pT2 N1a R1 (chirurgisch R0) L0 V0 Grad II	
relevante Komorbiditäten:	Psoriasis
B/m 2 Gy:	0,956
Erhöhung Strahlensensibilität um:	k. A.
Anzahl an Fraktionen geplant/verabreicht:	15/15
max. Grad der Akutreaktion:	Dermatitis Grad 1

### Diagnosen

Mammakarzinom rechts, DCIS, Stadium pT2 N1a R1 (chirurgisch R0) L0 V0 Grad II, Hormonrezeptor positiv, Ki67 7%, Her-2/Neu negativ

- Z. n. Mastektomie und Axilladisektion rechts
- Z. n. adjuvanter antihormoneller Therapie

Psoriasis

Empfohlene Medikation		
<b>EUTHYROX TBL 100 MG</b>	1-0-0	alle 2 Tage
Wirkst.: Levothyroxin natrium		
<b>METAGELAN TBL 500 MG</b>		bei Bedarf max. 3x tgl.
Wirkst.: Metamizol natrium		

Die Patientin kam zur adjuvanten Radiotherapie bei Mammakarzinom gemäß dem START-B-Protokoll nach Mastektomie und Axilladisektion rechts. Bei bekannter Psoriasis wurde eine Strahlensensibilitätsmessung veranlasst. Da der Befund zum geplanten Beginn der Radiotherapie noch nicht eingelangt war, wurde mit der Bestrahlung begonnen. Nach 5 verabreichten Fraktionen mit 2,67 Gy Einzeldosis kam das Ergebnis der Testung an. Dieses zeigte eine erhöhte Strahlensensibilität mit 0,956 B/m in der bestrahlten Blutprobe.

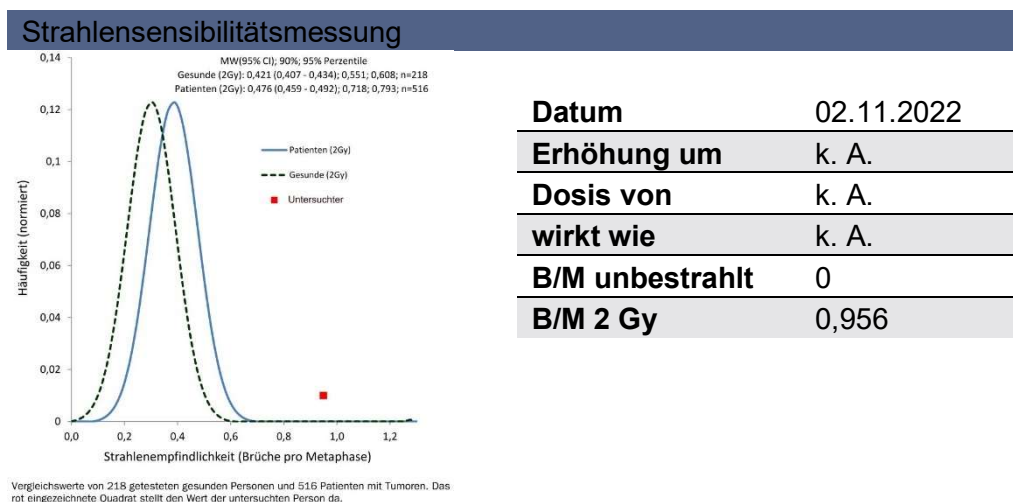


Abbildung 36: Ergebnis Strahlensensibilitätstestung Patientin 2

Somit wurde ab der 6. Fraktion die Tagesdosis auf 2,4 Gy reduziert, die Gesamtdosis betrug folglich insgesamt 37,35 Gy. Die Patientin vertrug die Strahlentherapie gut, bei Abschluss war die Haut der rechten Thoraxwand mäßiggradig gerötet, jedoch bestanden keine Epidermolysen.

## Patientin 3

Übersicht Patientin 3	
<b>Mammakarzinom</b> , Stadium pT1 cM0 M0 L0 Grad III	
relevante Komorbiditäten:	Systemischer Lupus erythematodes, Sjögren-Syndrom, chronisch spontane Urtikaria, Z. n. Quincke-Ödem
B/m 2 Gy:	0,92
Erhöhung Strahlensensibilität um:	35-50 %
Anzahl an Fraktionen geplant/verabreicht:	33/0
max. Grad der Akutreaktion:	-

### Diagnosen

Mammakarzinom links, Stadium pT1 cM0 M0 L0 Grad III

- Z. n. Segmentresektion
- Z. n. adjuvanter Chemotherapie
- laufende Herceptin-Therapie

Systemischer Lupus erythematodes

Sjögren-Syndrom

Chronisch spontane Urtikaria

Z. n. Quincke-Ödem unklarer Genese

Z. n. TIA

Empfohlene Medikation		
<b>ZURCAL FTBL 40 MG</b> Wirkst.: Pantoprazol	1-0-0	tgl.
<b>SEROXAT FTBL 20 MG</b> Wirkst.: Paroxetin	1-0-0	tgl.
<b>PREDNISOLON AGE TBL 5 MG</b> Wirkst.: Prednisolon	1-0-0	tgl.
<b>XYZALL FTBL 5 MG</b> Wirkst.: Levocetirizin dihydrochlorid	1-0-1	tgl.
<b>CLOPIDOGREL + PH FTBL 75 MG</b> Wirkst.: Clopidogrel, Clopidogrel besilat	0-1-0	tgl.
<b>TRITTICO RET TBL 150 MG</b> Wirkst.: Trazodon hydrochlorid	0-0-1/3	tgl.
<b>ATORVASTATIN + PH FTBL 20 MG</b> Wirkst.: Atorvastatin	0-0-1	tgl.
<b>SANDIMMUN NEOR KPS 50 MG</b> Wirkst.: Ciclosporin	0-0-1	montags, mittwochs, freitags, sonntags
<b>SANDIMMUN NEOR KPS 100 MG</b> Wirkst.: Ciclosporin	1-0-0	tgl.
<b>SANDIMMUN NEOR KPS 100 MG</b> Wirkst.: Ciclosporin	0-0-1	dienstags, donnerstags, samstags

**Allergien:** Histaminintoleranz

Die Patientin wurde zur adjuvanten Radiotherapie bei Mammakarzinom links nach Segmentresektion und adjuvanter Chemotherapie zugewiesen. Aufgrund eines systemischen **Lupus erythematoses** und eines **Sjögren-Syndroms** wurde eine Strahlensensibilitätsmessung veranlasst. Die Patientin zeigte eine stark erhöhte Strahlensensibilität.

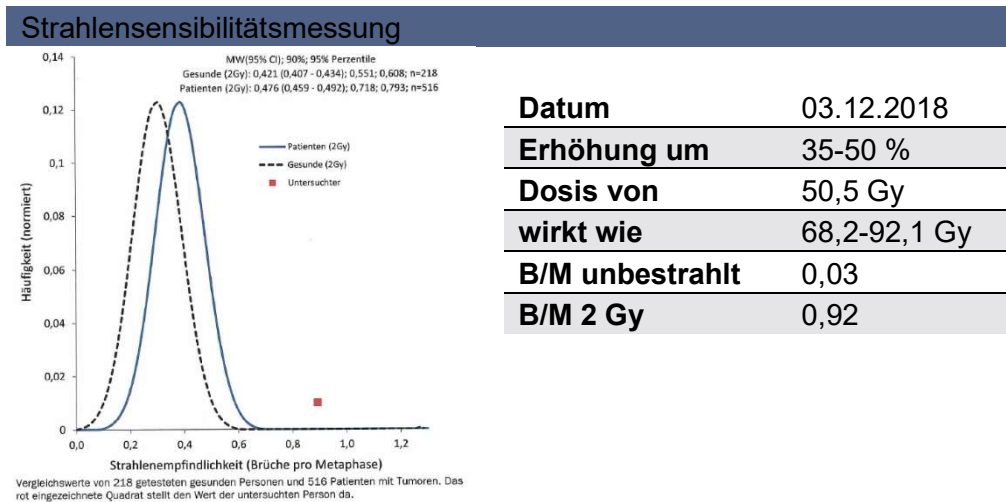


Abbildung 37: Ergebnis Strahlensensibilitätstestung Patientin 3

In Anbetracht der stark erhöhten Strahlensensibilität wurden 3 mögliche Vorgehensalternativen diskutiert.

- 1. Mastektomie**, die onkologisch sicherste Lösung, da hier mit keinen vermehrten Nebenwirkungen zu rechnen ist.
- 2. Radiotherapie** mit reduzierter Einzeldosis und erhöhter Fraktionierung, z. B. 45 Gy mit 1,8 Gy Einzeldosis. Inwiefern diese Therapie effizient ist, bleibt unsicher.
- 3. Vorerst keine Radiotherapie** und keine weiteren therapeutischen Maßnahmen, sondern **Nachsorge**. In diesem Fall ist mit einem erhöhten Lokalrezidivrisiko zu rechnen, das mit ca. 25 % geschätzt wird.

Aufgrund des erhöhten Risikos für schwerwiegende strahlentherapie-assoziierte Nebenwirkungen bei bekanntem systemischen Lupus erythematoses wurde von einer lokalen Strahlentherapie Abstand genommen und es wurde eine Mastektomie durchgeführt. In gleicher Sitzung wurde eine kontralaterale angleichende Brustverkleinerung durchgeführt.

Der postoperative Verlauf gestaltete sich komplikationsfrei und die Patientin konnte in gutem Allgemeinzustand entlassen werden. Es bestand keine verzögerte Wundheilung.

## Patient 4

Übersicht Patient 4	
<b>Prostatakarzinom</b> , Stadium: cT2c cN1 cM0	
relevante Komorbiditäten:	lumbosakrale Plexopathie bei Z. n. Strahlentherapie
B/m 2 Gy:	0,822
Erhöhung Strahlensensibilität um:	25-40 %
Anzahl an Fraktionen geplant/verabreicht:	37/37
max. Grad der Akutreaktion:	Proctitis Grad 2

### Diagnosen

Prostatakarzinom (Adenokarzinom), Gleason-Score 10 (5+ 5), Stadium: cT2c cN1 cM0

PET-positive Lymphknoten Fossa obturatoria links, iliakal interna links, iliakal commun. links  
PSA 9,24 ng/ml

V. a. sensomotorische Polyneuropathie

Geringe mediane Protrusion L4/5 und L5/S1

Z. n. Amputation der II. Zehe links bei Ulkus an der Zehenspitze bei Krallenzehe, Osteomyelitis der distalen Phalanx

Z. n. TIA

Paroxysmales Vorhofflimmern

### Empfohlene Medikation

**THROMBO ASS FTBL 100 MG**

1-0-0

tgl.

Wirkst.: Acetylsalicylsäure

**SIMVASTATIN + PH FTBL 40 MG**

1-0-0

tgl.

Wirkst.: Simvastatin

**TRENANTONE ZWEIKAMMERSPR**

alle 3 Monate

Wirkst.: Leuprorelinacetat, Leuprorelin

**Allergien:** Lebensmittel, Pflaster

Der Patient kam zur definitiven perkutanen Radio-/Hormontherapie bei Prostatakarzinom mit Bestrahlung der pelvinalen Lymphabflusswege beidseits bis 50 Gy in 2 Gy Einzeldosis sowie anschließend Boost im Bereich der Prostata bis 74 Gy in 2 Gy Einzeldosis.

Der Patient litt schon seit Jahren an Nykturie und musste etwa alle 1,5 Stunden nachts zum Wasserlassen, tagsüber war die Frequenz niedriger und lag bei etwa alle 3 Stunden. Der Stuhlgang war ohne pathologischen Befund. Die erektile Funktion war erloschen.

Die Verträglichkeit der Strahlentherapie war gut, außer einer vorübergehenden Diarrhoe und einer einmaligen Blutauflagerung auf dem Stuhl kam es während des Bestrahlungszeitraumes zu keinerlei Nebenwirkungen. 9 Monate später wurde der Patient auf einer neurologischen Abteilung wegen einer rechts betonten Paraparese beider Beine mit Parästhesien der ventralen Oberschenkel aufgenommen. Die Symptomatik hatte sich über die letzten Monate langsam entwickelt.

Eine Evaluierung der kumulativen Strahlendosis im Bereich des lumbosakralen Plexus anhand des Bestrahlungsplanungs-CTs ergab, dass die Dosis im Bereich des linken Plexus längerstreckig

ca. 60 Gy betrug. Im Bereich des rechten Plexus betrug sie in kleineren Anteilen 55 - 56 Gy. Die Toleranzdosis der peripheren Nerven wird in der Literatur mit 60 Gy angegeben. Angesichts der ansonsten guten Verträglichkeit der Strahlentherapie wurde ein isolierter radiogen bedingter Nervenschaden als eher unwahrscheinlich eingeschätzt. Zum Ausschluss einer intrinsischen erhöhten Strahlensensibilität wurde eine Strahlensensibilitätstestung veranlasst. Das Ergebnis zeigte eine stark erhöhte Strahlensensibilität.

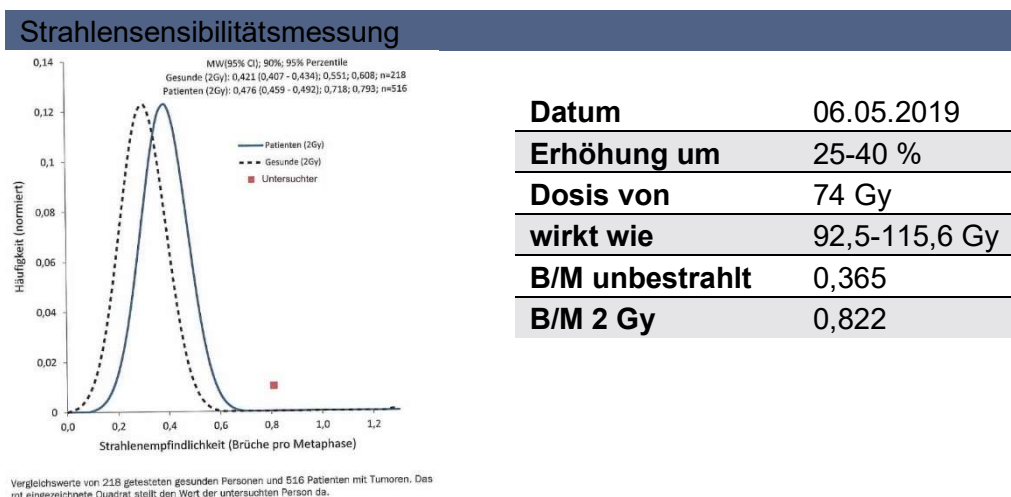


Abbildung 38: Ergebnis Strahlensensibilitätstestung Patient 4

Im Verlauf besserte sich die Motorik. Der Patient konnte sich mit dem Stock als Gehilfe gut vorwärtsbewegen. Die Kraft im rechten Bein war etwas schlechter als im linken Bein, Sensibilitätsstörungen wurden jedoch nicht angegeben. Das Treppensteigen war mit Anhalten am Geländer selbstständig möglich, auch konnte der Patient wieder ohne Probleme Auto fahren. Die Durchführung einer Genanalyse wurde erwogen, der Patient entschied sich jedoch dagegen. Die Ursache der Symptomatik bleibt ungeklärt.

## Patient 5

Übersicht Patient 5	
<b>Hypopharynxkarzinom, Rezidiv</b>	
relevante Komorbiditäten:	OCT-Studienpatient
B/m 2 Gy:	0,821
Erhöhung Strahlensensibilität um:	k. A.
Anzahl an Fraktionen geplant/verabreicht:	42/42
max. Grad der Akutreaktion:	Mucositis Grad 3

### Diagnosen

Hypopharynxkarzinom (Plattenepithelkarzinom)

- Rezidiv, ED 06/2020
- Z.n. Plattenepithelkarzinom der Supraglottis rechts 2012 - OP mit Neck dissection
- Z.n. Carcinoma in situ Sinus piriformis 11/2015 – Laserresektion
- Z.n. Carcinoma in situ der Hypopharynxhinterwand 10/2018 - Laserresektion

Z.n. Adenokarzinom linker Oberlappen 2018 - Stereotaktische Radiotherapie

Z.n. Hemikolektomie links bei Kolonkarzinom mit adjuvanter Chemotherapie 2006

KHK mit Mehrgefäßbefall und mittelgradig reduzierter Linksventrikelfunktion

Z.n. Vorderwandinfarkt 11/2015

COPD Grad III

chronischer Nikotinabusus, chronischer Alkoholabusus

Steatosis hepatis

Cholezystolithiasis

### Empfohlene Medikation

**BERODUAL DOSAER 200 HUEBE** bei Bedarf

Wirkst.: Fenoterol hydrobromid, Ipratropium bromid

**TRITTICO RET TBL 150 MG** 0-0-0-2/3 tgl.

Wirkst.: Bisoprolol fumarat

**ATORVASTATIN PFI FTBL 20 MG** 0-0-1 tgl.

Wirkst.: Atorvastatin

**CONCOR FTBL 5 MG** 1-0-0 tgl.

Wirkst.: Bisoprolol fumarat

**PANTOLOC FTBL 40 MG** 1-0-0 tgl.

Wirkst.: Pantoprazol

**THROMBO ASS FTBL 100 MG** 1-0-0 tgl.

Wirkst.: Acetylsalicylsäure

**HALCION TBL 0,25 MG** 0-0-0-1 tgl.

Wirkst.: Triazolam

**NOVALGIN TR** bis 3 x 25 gtt bei Schmerzen

Wirkst.: Metamizol

**AMLODIPIN GEN TBL 5 MG** 1-0-0 tgl.

Wirkst.: Amlodipin

**SPIOLTO RESPIMAT INHAL LSG** 2-0-0 tgl.

Wirkst.: Olodaterol

**MOLAXOLE PLV BTL**

1-0-0

bei Verstopfung

Wirkst.: Macrogol 3350, Natriumchlorid,  
Kaliumchlorid, Natriumhydrogencarbonat

**Allergien:** keine bekannt

Der Patient wurde aufgrund eines Rezidivs eines Plattenepithelkarzinoms im Hypopharynx vorstellig. Aufgrund der Inoperabilität des Karzinoms wurde eine alleinige Strahlentherapie mit 1,8 Gy in 30 Fraktionen und konkomidantem Boost der Primärtumorregion mit einer Dosis von 12 x 1,5 Gy in den letzten 12 Tagen der Bestrahlung empfohlen. Der Patient wurde in die OCT-Studie eingeschlossen, im Zuge dessen erfolgte eine Blutabnahme zur Strahlensensibilitätsmessung. Der Test ergab eine stark erhöhte Strahlensensibilität. Die Bestrahlung erfolgte jedoch mit der ursprünglich geplanten Dosis – ob eine Reduktion im Gespräch war, geht aus der Patientenakte nicht hervor. Möglicherweise wurde die Entscheidung, mit der vollen Dosis zu bestrahlen, getroffen, da es sich beim Tumor um ein Rezidiv handelte und HNO-Tumoren generell zu Rezidiven neigen.

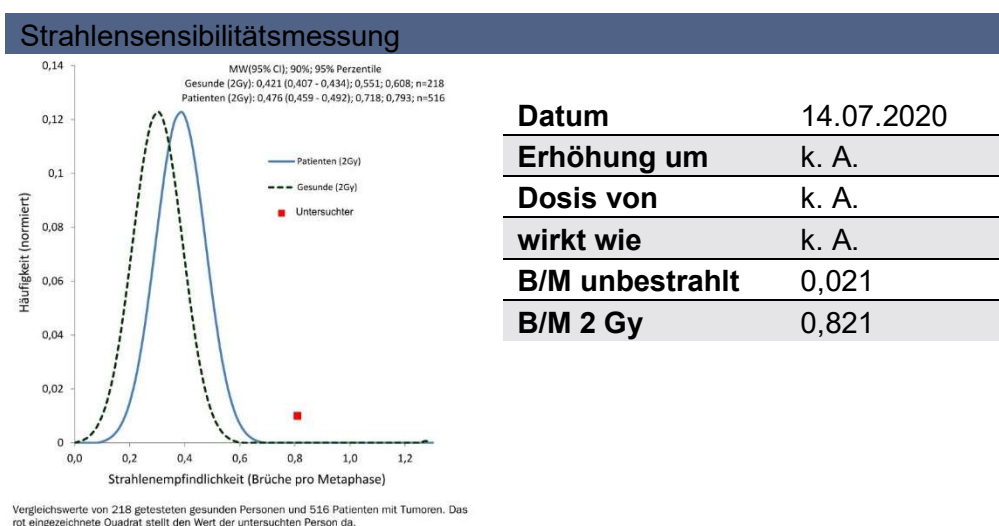


Abbildung 39: Ergebnis Strahlensensibilitätstestung Patient 5

Bei der Hälfte der Strahlentherapie entwickelte der Patient eine ausgeprägte Mucositis 3. Grades und einen Geschmacksverlust. Weiters bestanden Schluckbeschwerden, leichte Heiserkeit sowie ein Brennen im Rachen. Die Nahrungsaufnahme war unter analgetischer Therapie jedoch noch möglich, das Körpergewicht des Patienten blieb stabil. Gegen Ende der Bestrahlungsserie besserte sich interessanterweise der Lokalbefund und die Strahlentherapie konnte problemlos abgeschlossen werden.



## 5 Diskussion

Das Ziel dieser Arbeit war die Analyse der Akuttoxizität nach Strahlentherapie bei erhöht strahlensensiblen PatientInnen. Weiters sollte herausgefunden werden, welche Indexerkrankungen besonders häufig mit einer erhöhten Strahlensensibilität einhergehen. Basis dieser Auswertung bildete eine Patientengruppe von 235 Personen, welche aufgrund von Komorbiditäten auf Strahlensensibilität getestet wurden.

Interessanterweise wurde bei Dermatosen als Komorbidität besonders häufig eine erhöhte Strahlensensibilität gemessen. 83 % der PatientInnen mit autoimmunen Dermatosen zeigten ein erhöhtes Ergebnis. Bei der großen Gruppe der Arthritis war immerhin mehr als jeder Zweite strahlensensibel. PatientInnen, welche in einer vorangegangenen oder aktuellen Bestrahlungsserie sensibel reagiert haben, wurden ebenfalls auf Strahlensensibilität getestet. Das Ergebnis der Testung lässt sich in diesem Fall sehr gut mit der Klinik vereinbaren; immerhin 47 % zeigten tatsächlich ein erhöhtes Ergebnis.

Bei strahlensensiblen PatientInnen erfolgte eine Dosisanpassung entweder durch eine Reduktion der Einzeldosis oder durch eine Reduktion der Anzahl an Fraktionen. Auffallend ist, dass die Einzeldosis häufiger angepasst wurde als die Anzahl an Fraktionen. Diese Vorgangsweise liegt daran, dass die Höhe der Einzeldosis einen erheblichen Einfluss auf die Strahlenreaktion hat und somit bei erhöht strahlensensiblen PatientInnen eine Anpassung der Einzeldosis den sichereren Weg darstellt.

Die Rate an Akuttoxizitäten wurde zwischen verschiedenen Gruppen verglichen; zwischen strahlensensiblen und nicht strahlensensiblen PatientInnen und zwischen PatientInnen, bei denen die Dosis angepasst wurde oder belassen wurde. Die Häufigkeit an Nebenwirkungen ist über die Gruppen nahezu deckungsgleich, wodurch der Schluss gezogen werden kann, dass die Dosisreduktion in der Gruppe der strahlensensiblen PatientInnen ihren Zweck erfüllt hat, nämlich schwere Strahlenreaktionen zu vermeiden und die Nebenwirkungsrate der Gruppe mit normaler Strahlensensibilität anzugleichen. Hätte also keine Dosisreduktion stattgefunden, kann angenommen werden, dass bei den strahlensensiblen PatientInnen häufiger schwere Akuttoxizitäten aufgetreten wären. Eine Dosisreduktion entsprechend der individuellen Strahlensensibilität scheint also sinnvoll und sollte im Hinblick auf diesen Gesichtspunkt fortgeführt werden.

Nach der Evaluierung der Akuttoxizität der Strahlentherapie würde der nächste Schritt eine Erhebung der Spättoxizität bei erhöhter Strahlensensibilität sein. Eine weitere interessante Fragestellung ist die Rezidivrate bei jenen PatientInnen, welche mit einer reduzierten Dosis bestrahlt wurden. Diese Fragestellung ist jedoch nicht Teil dieser Arbeit, da dafür weitere Daten vonnöten sind. Eine Möglichkeit, wie diese Daten gesammelt werden könnten, wird in Kapitel 7 vorgeschlagen.

## 6 Schlussfolgerung

Das Vorkommen von unterschiedlich starken Reaktionen auf eine Strahlentherapie zwischen PatientInnen erfordert eine individuelle Anpassung der Bestrahlungsdosis. Durch die Messung der Strahlensensibilität vor Beginn der Strahlentherapie kann die Dosis entsprechend dem Ergebnis der Testung bei erhöht strahlensensiblen PatientInnen reduziert werden. Da sich Tumorgewebe aus normalen körpereigenen Zellen entwickelt, reagiert dieser ebenso sensibler auf Strahlung und eine Strahlentherapie mit reduzierter Dosis ist bei strahlensensiblen PatientInnen ebenso wirksam wie eine Strahlentherapie mit konventioneller Dosis bei PatientInnen mit normaler Strahlensensibilität. Somit können schwere akute Strahlenreaktionen vermieden und trotzdem eine suffiziente Tumorkontrolle erreicht werden.

## 7 Ausblick

Nach der Evaluierung der Akuttoxizität der Strahlentherapie würde der nächste Schritt eine Erhebung der Spättoxizität bei erhöhter Strahlensensibilität sein. Eine weitere interessante Fragestellung ist die Rezidivrate bei jenen PatientInnen, welche mit einer reduzierten Dosis bestrahlt wurden. Allerdings braucht es für diese Fragestellung eine ausreichend große Patienten- und Kontrollgruppe. Da die meisten PatientInnen nach Abschluss der Strahlentherapie bzw. allfälliger Nachkontrollen im besten Fall keinen Anlass mehr für Krankenhauskonsultationen haben, braucht es ein standardisiertes Vorgehen für die Erhebung dieser Daten. Die PatientInnen müssten in festgelegten Zeitabständen in die Krankenhausabteilung bestellt werden, um sie persönlich befragen und untersuchen zu können. Im Falle der Spättoxizität wäre auch die Versendung von Fragebögen eine gute Alternative. Da die Nebenwirkungen je nach Bestrahlungsareal variieren, ist es sinnvoll, für jede Tumorentität einen individuellen Fragebogen anzufertigen. Im Nachfolgenden soll beispielhaft für HNO-Tumoren der mögliche Aufbau und Inhalt eines Fragebogens dargestellt werden. Dieser sollte in festgelegten Zeitabständen an die PatientInnen gesandt werden, z. B. 2, 5 und 10 Jahre nach Strahlentherapieende.

## Spätnebenwirkungen nach Strahlentherapie

Sehr geehrter Patient/sehr geehrte Patientin!

Sie bekommen diesen Fragebogen, weil Sie eine Strahlentherapie im Bereich des Kopfes/Halses im Ordensklinikum der Barmherzigen Schwestern in Linz erhalten haben. Da Sie damals durch eine Untersuchung als erhöht strahlensensibel eingestuft wurden, möchten wir die Häufigkeit von Spätnebenwirkungen erheben. Wir bitten Sie, sich einen Moment Zeit zu nehmen und diesen Fragebogen gewissenhaft auszufüllen. Anschließend senden Sie diesen an die angegebene Adresse zurück.

Vielen Dank für Ihre Teilnahme und alles Gute weiterhin!

### 1) Wie stark leiden Sie derzeit an Mundtrockenheit?

- überhaupt nicht
- leicht, aber keine Beeinträchtigung der Nahrungsaufnahme
- mäßig, Anpassung der Ernährung notwendig
- stark, Nahrungsaufnahme nur eingeschränkt möglich

Die Beschwerden haben sich seit dem Ende der Bestrahlung...

- verbessert
- nicht verändert
- verschlechtert

### 2) Wie stark leiden Sie derzeit an Schluckbeschwerden?

- überhaupt nicht
- leicht, aber keine Beeinträchtigung der Nahrungsaufnahme
- mäßig, Anpassung der Ernährung notwendig
- stark, Nahrungsaufnahme nur eingeschränkt möglich
- sehr stark, Nahrungsaufnahme über den Mund ist unmöglich, alternative Ernährungsform ist notwendig (z. B. Magensonde)

Die Beschwerden haben sich seit dem Ende der Bestrahlung...

- verbessert
- nicht verändert
- verschlechtert

### 3) Verspüren Sie brennende Schmerzen an der Mundschleimhaut?

- nein
- leicht, aber keine Beeinträchtigung der Nahrungsaufnahme
- mäßig, Anpassung der Ernährung notwendig
- stark, Nahrungsaufnahme nur eingeschränkt möglich

Die Beschwerden haben sich seit dem Ende der Bestrahlung...

- verbessert
- nicht verändert
- verschlechtert

### 4) Bestehen Hautveränderungen im Bestrahlungsareal?

- nein, die Haut sieht normal aus
- Narbenbildung
- leichte Rötung
- starke Rötung
- offene/nässende Hautareale

sonstige Veränderungen:

Das Hautbild hat sich seit dem Ende der Bestrahlung...

- verbessert
- nicht verändert
- verschlechtert

### 5) Wie stark leiden Sie derzeit unter Geschmackseinschränkungen?

- überhaupt nicht
- leicht
- stark
- vollständiger Geschmacksverlust

Die Beschwerden haben sich seit dem Ende der Bestrahlung...

- verbessert
- nicht verändert
- verschlechtert

6) Fühlen Sie sich derzeit oft müde und abgeschlagen?

- nein
- manchmal
- häufig
- immer

Die Beschwerden haben sich seit dem Ende der Bestrahlung...

- verbessert
- nicht verändert
- verschlechtert

7) Leiden Sie an anderen Beschwerden, bei denen Sie einen Zusammenhang mit der Strahlentherapie vermuten?

## 8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Definition der Schweregrade nach CTCAE (10) .....	11
Abbildung 2: Einteilung der Radiodermatitis von Grad 1-5 nach CTCAE (9) .....	13
Abbildung 3: Teleangiektasien (8).....	15
Abbildung 4: Einteilung der oralen Mucositis von Grad 1-5 nach CTCAE (9) .....	19
Abbildung 5: Einteilung der Xerostomie von Grad 1-5 nach CTCAE (9).....	19
Abbildung 6: Einteilung der Dysgeusie von Grad 1-5 nach CTCAE (9) .....	20
Abbildung 7: Einteilung der Dysphagie von Grad 1-5 nach CTCAE (9) .....	21
Abbildung 8: Einteilung der Proctitis von Grad 1-5 nach CTCAE (9) .....	23
Abbildung 9: Pathogenese der Radiozystitis (14).....	24
Abbildung 10: Einteilung der Zystitis von Grad 1-5 nach CTCAE (9).....	24
Abbildung 11: Drei-Farb-FISH mit Chromosomen 1 (rot), 2 (grün) und 4 (gelb). (a) Metaphase ohne Aberrationen (b) Metaphase mit reziproker Translokation und dizentrischem Chromosom (= 4 Brüche) (16).....	34
Abbildung 12: Auszug aus dem Befund der Strahlensensibilitätstestung an der Universitätsklinik Erlangen .....	35
Abbildung 13: Kategorisierung Ergebnis Strahlensensibilitätstestung .....	36
Abbildung 14: Übersicht über die erhobenen Daten.....	36
Abbildung 15: demographische Auswertung des Patientenkollektivs .....	37
Abbildung 16: Tumorentitäten .....	38
Abbildung 17: Behandlungsumstände.....	39
Abbildung 18: Bestrahlungsareal .....	40
Abbildung 19: Indexdiagnose .....	42
Abbildung 20: Indexdiagnose.....	42
Abbildung 21: Ergebnis Strahlensensibilitätstestung .....	43
Abbildung 22: Indexdiagnose bei normaler und erhöhter Strahlensensibilität.....	44
Abbildung 23: Indexdiagnose bei hoher Strahlensensibilität.....	45
Abbildung 24: Dosisreduktion bei verschiedenen Patientengruppen.....	46
Abbildung 25: Tumorentitäten bei hoher Strahlensensibilität + unveränderter Dosis .....	46
Abbildung 26: Art der Dosisreduktion.....	48
Abbildung 27: Tumorentitäten bei reduzierter Gesamtdosis.....	48
Abbildung 28: Tumorentitäten bei reduzierter Fraktionsanzahl.....	49
Abbildung 29: Verteilung der Akuttoxizitätsraten über verschiedene Patientengruppen .....	51
Abbildung 30: demographische Auswertung bei Indexdiagnose Arthritis.....	51
Abbildung 31: Ergebnis Strahlensensibilitätstestung bei Indexdiagnose Arthritis .....	51
Abbildung 32: Tumorentität und Bestrahlungsareal bei Indexdiagnose Arthritis .....	52
Abbildung 33: Verteilung der Akuttoxizitäten bei Indexdiagnose Arthritis .....	53
Abbildung 34: Übersicht über PatientInnen mit sehr stark erhöhter Strahlensensibilität .....	54
Abbildung 35: Ergebnis Strahlensensibilitätstestung Patientin 1 .....	56
Abbildung 36: Ergebnis Strahlensensibilitätstestung Patientin 2 .....	57
Abbildung 37: Ergebnis Strahlensensibilitätstestung Patientin 3 .....	60
Abbildung 38: Ergebnis Strahlensensibilitätstestung Patient 4.....	62
Abbildung 39: Ergebnis Strahlensensibilitätstestung Patient 5 .....	64

## 9 Literatur

1. Huber R, Braselmann H, Geinitz H, Jaehnert I, Baumgartner A, Thamm R et al. Chromosomal radiosensitivity and acute radiation side effects after radiotherapy in tumour patients--a follow-up study. *Radiat Oncol* 2011; 6(1):32. Verfügbar unter: <https://ro-journal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1748-717X-6-32>.
2. Singh M, Alavi A, Wong R, Akita S. Radiodermatitis: A Review of Our Current Understanding. *Am J Clin Dermatol* 2016; 17(3):277–92 [Stand: 28.12.2022]. Verfügbar unter: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s40257-016-0186-4.pdf?pdf=button>.
3. Distel LVR, Neubauer S, Keller U, Sprung CN, Sauer R, Grabenbauer GG. Individual differences in chromosomal aberrations after in vitro irradiation of cells from healthy individuals, cancer and cancer susceptibility syndrome patients. *Radiother Oncol* 2006; 81(3):257–63. doi: 10.1016/j.radonc.2006.10.012.
4. Springer-Verlag GmbH. Basiswissen Radiologie: Nuklearmedizin und Strahlentherapie. Berlin, Heidelberg: Springer; 2017. (Springer-Lehrbuch).
5. Timmermann B, Dieckmann K, Hrsg. Pädiatrische Hämatologie und Onkologie: Springer, Berlin, Heidelberg; 2018.
6. Wannemacher M, Wenz F, Debus J, Hrsg. Strahlentherapie. 2. Aufl. 2013. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013. Verfügbar unter: <http://nbn-resolving.org/urn:nbn:de:bsz:31-epflicht-1508581>.
7. Hegedus F, Mathew LM, Schwartz RA. Radiation dermatitis: an overview. *Int J Dermatol* 2017; 56(9):909–14. doi: 10.1111/ijd.13371.
8. Ragde H, Grado GL, Nadir B, Elgamal AA. Modern prostate brachytherapy. *CA Cancer J Clin* 2000; 50(6):380–93. doi: 10.3322/canjclin.50.6.380.
9. Dikomey E, Dahm-Daphi J, Distel L. Prädiktion von Normal- und Tumorreaktion nach Strahlentherapie. *Strahlenther Onkol* 2012; 188 Suppl 3(3):304–7. Verfügbar unter: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00066-012-0204-2>.
10. Stone HB, Coleman CN, Anscher MS, McBride WH. Effects of radiation on normal tissue: consequences and mechanisms. *Lancet Oncol* 2003; 4(9):529–36. doi: 10.1016/s1470-2045(03)01191-4.
11. Riesenbeck D, Höller U. Späte Nebenwirkungen an der Haut. *Im Focus Onkologie* 2012; 15(12):39–42. doi: 10.1007/s15015-012-0645-6.
12. FRANKLIN J. BERKEY. Managing the Adverse Effects of Radiation Therapy. *afp* 2010; 82(4):381–8. Verfügbar unter: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2010/0815/p381.html>.
13. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) [Stand: 27.12.2022]. Verfügbar unter: [https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/docs/CTCAE\\_v5\\_Quick\\_Reference\\_5x7.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf).
14. Kirova YM, Fromantin I, Rycke Y de, Fourquet A, Morvan E, Padiglione S et al. Can we decrease the skin reaction in breast cancer patients using hyaluronic acid during radiation therapy? Results of phase III randomised trial. *Radiother Oncol* 2011; 100(2):205–9. Verfügbar unter: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167814011002064>.



15. Pinnix C, Perkins GH, Strom EA, Tereffe W, Woodward W, Oh JL et al. Topical hyaluronic acid vs. standard of care for the prevention of radiation dermatitis after adjuvant radiotherapy for breast cancer: single-blind randomized phase III clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83(4):1089–94. Verfügbar unter: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301611032196>.
16. Aguiar BRL de, Guerra ENS, Normando AGC, Martins CC, Reis PEDD, Ferreira EB. Effectiveness of photobiomodulation therapy in radiation dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2021; 162:103349. doi: 10.1016/j.critrevonc.2021.103349.
17. Daugėlaitė G, Užkuraitytė K, Jagelavičienė E, Filipauskas A. Prevention and Treatment of Chemotherapy and Radiotherapy Induced Oral Mucositis. *Medicina* 2019; 55(2):25. Verfügbar unter: <https://www.mdpi.com/1648-9144/55/2/25>.
18. Majeed H, Gupta V. *StatPearls: Adverse Effects Of Radiation Therapy*. Treasure Island (FL); 2022.
19. Servagi-Vernat S, Ali D, Roubieu C, Durdoux C, Laccourreye O, Giraud P. Dysphagia after radiotherapy: state of the art and prevention. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases* 2015; 132(1):25–9. Verfügbar unter: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1879729614000702>.
20. Irune E, Dwivedi RC, Nutting CM, Harrington KJ. Treatment-related dysgeusia in head and neck cancer patients. *Cancer Treatment Reviews* 2014; 40(9):1106–17. Verfügbar unter: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0305737214001212>.
21. Oare C, Sun S, Dusenbery K, Reynolds M, Koozekanani D, Gerbi B et al. Analysis of dose to the macula, optic disc, and lens in relation to vision toxicities - A retrospective study using COMS eye plaques. *Phys Med* 2022; 101:71–8. Verfügbar unter: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1120179722020257>.
22. Zwaans BM, Chancellor MB, Lamb LE. Modeling and Treatment of Radiation Cystitis. *Urology* 2016; 88:14–21. Verfügbar unter: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0090429515010481>.
23. Shrieve DC, Loeffler JS. *Human radiation injury*. Philadelphia, Pa., London: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
24. Borgmann K, Hoeller U, Nowack S, Bernhard M, Röper B, Brackrock S et al. Individual radiosensitivity measured with lymphocytes may predict the risk of acute reaction after radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics* 2008; 71(1):256–64 [Stand: 28.12.2022]. Verfügbar unter: <https://www.redjournal.org/action/showPdf?pii=S0360-3016%2808%2900046-1>.
25. Borgmann K, Haerberle D, Doerk T, Busjahn A, Stephan G, Dikomey E. Genetic determination of chromosomal radiosensitivities in G0- and G2-phase human lymphocytes. *Radiotherapy and Oncology* 2007; 83(2):196–202. doi: 10.1016/j.radonc.2007.04.010.
26. Fleck R, McNeese MD, Ellerbroek NA, Hunter TA, Holmes FA. Consequences of breast irradiation in patients with pre-existing collagen vascular diseases. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics* 1989; 17(4):829–33. Verfügbar unter: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0360301689900746>.

27. Benk V, Al-Herz A, Gladman D, Urowitz M, Fortin PR. Role of radiation therapy in patients with a diagnosis of both systemic lupus erythematosus and cancer. *Arthritis Rheum* 2005; 53(1):67–72. Verfügbar unter: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.20912>.
28. Pinn ME, Gold DG, Petersen IA, Osborn TG, Brown PD, Miller RC. Systemic lupus erythematosus, radiotherapy, and the risk of acute and chronic toxicity: the Mayo Clinic Experience. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics\*Physics* 2008; 71(2):498–506. Verfügbar unter: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301607044288>.
29. Abu-Shakra M, Gladman DD, Urowitz MB. Malignancy in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1996; 39(6):1050–4. doi: 10.1002/art.1780390625.
30. Bernatsky S, Boivin J-F, Joseph L, St Pierre Y, Moore A, Rajan R et al. Prevalence of factors influencing cancer risk in women with lupus: social habits, reproductive issues, and obesity. *The Journal of rheumatology* 2002; 29(12):2551–4. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12465150/>.
31. Björnådal L, Löfström B, Yin L, Lundberg IE, Ekblom A. Increased cancer incidence in a Swedish cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol* 2002; 31(2):66–71. doi: 10.1080/03009740252937568.
32. Cossu F, Rombi G, Aresu G, Pia G, Pascalis L. Radiosensibilità delle sottopopolazioni linfocitarie in soggetti affetti da lupus eritematoses sistemico. Studio preliminare "in vitro". *Minerva Med* 1991; 82(5):239–49.
33. Carrillo-Alascio PL, Sabio JM, Núñez-Torres MI, López E, Muñoz-Gámez JA, Hidalgo-Tenorio C et al. In-vitro radiosensitivity in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2009; 18(7):645–9 [Stand: 28.02.2023]. Verfügbar unter: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/0961203309103150>.
34. Shah DJ, Hirpara R, Poelman CL, Woods A, Hummers LK, Wigley FM et al. Impact of Radiation Therapy on Scleroderma and Cancer Outcomes in Scleroderma Patients With Breast Cancer. *Arthritis Care & Research* 2018; 70(10):1517–24. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6033679/>.
35. Spalek M, Jonska-Gmyrek J, Gałeccki J. Radiation-induced morphea - a literature review. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2015; 29(2):197–202. Verfügbar unter: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jdv.12704>.
36. Charalambous H, Bloomfield D. Psoriasis and radiotherapy: exacerbation of psoriasis following radiotherapy for carcinoma of the breast (the Koebner phenomenon). *Clinical Oncology* 2000; 12(3):192–3. Verfügbar unter: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0936655500991490>.
37. Ben-Yosef R, Soyfer V, Vexler A. Radiation therapy in cancer patients with psoriasis. The fractionated daily dose and the Koebner phenomenon. *Radiother Oncol* 2005; 74(1):21–3. Verfügbar unter: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167814004003901>.
38. Tomlinson MJ. Psoriasis and radiotherapy. *Clinical Oncology* 2001; 13(2):145.
39. Dong Y, Li T, Churilla TM, Shaikh T, Sigurdson ER, Bleicher RJ et al. Impact of rheumatoid arthritis on radiation-related toxicity and cosmesis in breast cancer patients: a contemporary

- matched-pair analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2017; 166(3):787–91. Verfügbar unter: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10549-017-4438-7>.
40. Willett CG, Ooi CJ, Zietman AL, Menon V, Goldberg S, Sands BE et al. Acute and late toxicity of patients with inflammatory bowel disease undergoing irradiation for abdominal and pelvic neoplasms. *International Journal of Radiation Oncology\*Biology\*Physics* 2000; 46(4):995–8. Verfügbar unter: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301699003740>.
  41. Song DY, Lawrie WT, Abrams RA, Kafonek DR, Bayless TM, Welsh JS et al. Acute and late radiotherapy toxicity in patients with inflammatory bowel disease. *International Journal of Radiation Oncology\*Biology\*Physics* 2001; 51(2):455–9. Verfügbar unter: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301601016297>.
  42. Milenkova M, Milanov I, Kmetska K, Deleva S, Popova L, Hadjidekova V et al. Chromosomal radiosensitivity in patients with multiple sclerosis. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis* 2013; 749(1-2):3–8. Verfügbar unter: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0027510713001267>.
  43. Mathieu D, Kondziolka D, Niranjan A, Flickinger J, Lunsford LD. Gamma knife thalamotomy for multiple sclerosis tremor. *Surg Neurol* 2007; 68(4):394–9. doi: 10.1016/j.surneu.2006.11.049.
  44. Baria K, Warren C, Roberts SA, West CM, Scott D. Chromosomal radiosensitivity as a marker of predisposition to common cancers? *British Journal of Cancer* 2001; 84(7):892–6. doi: 10.1054/bjoc.2000.1701.
  45. Scott D. Chromosomal radiosensitivity, cancer predisposition and response to radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 2000; 176(5):229–34. Verfügbar unter: <https://link.springer.com/article/10.1007/s000660050005>.
  46. Bernier J, Poortmans P. Clinical relevance of normal and tumour cell radiosensitivity in BRCA1/BRCA2 mutation carriers: a review. *Breast* 2015; 24(2):100–6. Verfügbar unter: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960977614002227>.
  47. Rieder CL, Palazzo RE. Colcemid and the mitotic cycle. *J Cell Sci* 1992; 102 (Pt 3):387–92. doi: 10.1242/jcs.102.3.387.
  48. Keller U, Kuechler A, Liehr T, Müller E, Grabenbauer G, Sauer R et al. Impact of various parameters in detecting chromosomal aberrations by FISH to describe radiosensitivity. *Strahlenther Onkol* 2004; 180(5):289–96. Verfügbar unter: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00066-004-1200-y>.
  49. Keller U, Grabenbauer G, Kuechler A, Sauer R, Distel L. Technical report. Radiation sensitivity testing by fluorescence in-situ hybridization: how many metaphases have to be analysed? *International Journal of Radiation Biology* 2004; 80(8):615–20. doi: 10.1080/09553000410001724568.
  50. Ngo ST, Steyn FJ, McCombe PA. Gender differences in autoimmune disease. *Frontiers in Neuroendocrinology* 2014; 35(3):347–69. Verfügbar unter: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091302214000466>.