

Aus dem Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI)
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

ZNS-Folgeneoplasien nach ZNS-Neoplasien im Kindesalter
im besonderen Hinblick des Einflusses der verwendeten radioonkologischen
Therapien

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

Caroline Hunger
aus Bocholt/Westf.

Mainz, 2023

Tag der Promotion: 20.11.2023

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	11
1.1 Allgemeine Einführung über Krebserkrankungen im Kindesalter	11
1.1.1 Inzidenz und Survival	11
1.1.2 Spätfolgen und deren neue Relevanz	12
1.1.3 Folgeneoplasien	15
1.1.4 Inwieweit beeinflusst die bei ZNS-Tumoren im Kindesalter angewandte Radiotherapie das Risiko für ZNS-Folgeneoplasien?	16
2. Literaturdiskussion	18
2.1 Speziellere Einführung in das Thema Erstneoplasien des ZNS.....	18
2.1.1 Allgemeine Anatomie des ZNS.....	18
2.1.2 Subtypen der ZNS-Tumore.....	18
2.1.3 Risikofaktoren für pädiatrische ZNS-Tumoren	21
2.2 Therapie der pädiatrischen ZNS-Tumoren.....	29
2.2.1 Allgemeines Prinzip der Behandlung von pädiatrischen ZNS-Tumoren	29
2.2.2 Chemotherapie	29
2.2.3 Radiotherapie	30
2.3 Folgeneoplasien	33
2.3.1 Risikofaktoren	36
2.3.2 Therapieassoziationen.....	37
2.4 Folgeneoplasien des ZNS	38
2.5 Prinzip der TOS-Daten.....	38
3. Material und Methoden	43
3.1 Beschreibung der Kohorte	43
3.1.1 Datenerhebung aus dem deutschen Kinderkrebsregister	43
3.1.2 Die Studienkohorte	43
3.2 Der Datensatz	44
3.2.1 Plausibilitätsprüfung	44
3.2.2 Umcodierung	46
3.3 Expositionserfassung	46
3.3.1 Der Therapiedatensatz.....	46
3.3.2 Organdosen	47
4. Ergebnisse	49
4.1 Deskriptive Beschreibung der Patient*Innen mit einer ZNS-Erstneoplasie	49
4.2 Deskriptive Beschreibung Therapiedaten	66
4.2.1 Zuordnung in die Studienarme	66

4.2.2	Ausreißer	68
4.2.3	Histologische Verteilung der Erstneoplasie der Patient*Innen mit Therapiedaten	69
4.2.4	Strahlendosis im Rahmen der Therapie	70
4.2.5	Dosimetrie der Organdososen.....	76
4.2.6	Auswertung der simulierten Planung einer Strahlentherapie auf Basis von Voxel-Phantomen	88
4.3	Deskriptive Auswertung der Patient*Innen mit Folge-neoplasie allgemein	89
4.4	Deskriptive Auswertung der Patient*Innen mit Folge-neoplasie und vorliegenden Therapiedaten der VIVE-Studie.....	104
5.	Diskussion	106
5.1	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	106
5.2	Diskussion über die (ZNS-)Erstneoplasien.....	108
5.3	Diskussion über Folge-neoplasien- nach (ZNS-)Erstneoplasien.....	109
5.4	Diskussion über die Ergebnisse der Dosimetrie	110
5.4.1	Strahlendosis im Rahmen der Therapie	110
5.4.2	Strahlendosis und Bezug zu Folge-neoplasien	112
5.4.3	Diskussion der Organdosimetrie	112
5.5	Diskussion der ursprünglichen Fragestellung.....	118
5.6	Fazit	118
5.7	Diskussion über die Datenerhebung.....	119
5.7.1	Diskussion über die Probleme der Datenerfassung	119
5.7.2	Diskussion um mögliche Verbesserungen in der Datenerhebung	120
5.7.3	Fazit	122
5.8	Stärken und Schwächen der Arbeit.....	122
5.8.1	Stärken.....	122
5.8.2	Schwächen	122
5.9	Ausblick.....	123
6.	Zusammenfassung.....	125
7.	Literaturverzeichnis	128
8.	Anhang.....	139
8.1	Übersicht über die Untergruppen der ZNS-Tumoren (modifiziert nach S1 Leitlinie [13])....	139
8.2	Übersicht der topografischen Codierung nach ICD-O-3.....	141
	Lebenslauf.....	146
	Danksagung	147

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
(O/E)	Observed/Expected
3DCRT	3D-Confomal-RadioTherapy
Actino	Actinomycin D (Abkürzung entsprechend Datensatzverwendung)
AER	Absolute Excess Risc
ASR	Age Standardized Ratio
ATM	Ataxia Teleangiectasie Mutated
Bleo	Bleomycin (Abkürzung entsprechend Datensatzverwendung)
BRD	Bundesrepublik Deutschland
Busul	Busulfan (Abkürzung entsprechend Datensatzverwendung)
carbo	Carboplatin (Abkürzung entsprechend Datensatzverwendung)
CCSS	Childhood Cancer Survivor Study
CDC25	Cell division cycle 25 (Phosphatase, Schlüsselenzym für den Eintritt in die Zellteilung)
Cdks	Cyclin-dependent kinases Cyclin-abhängige Kinase
Cispl	Cisplatin (Abkürzung entsprechend Datensatzverwendung)
Cpa	Cyclophosphamid (Abkürzung entsprechend Datensatzverwendung)
cPNET	Cranial Primitive Neuroectodermal Tumor Cranialer Primitiver Neuroektodermaler Tumor
DCOG	Dutch Childhood Oncology Group
Dic	Dacarbazin /Dacarbazine (Abkürzung entsprechend Datensatzverwendung)
DKKR	Deutsches Kinderkrebsregister
DNA/DNS	Desoxyribonucleic Acid Desoxyribonukleinsäure
DNR	Daunorubicin
DNET/DNT	Dysembrioblastic Neuroepithelial Tumor Dysembrioblastischer Neuroepithelialer Tumor
Doxo	Doxorubicin (Abkürzung entsprechend Datensatzverwendung)
EAR	Excess Absolute Risc
EN	Erstneoplasie
Epi	Epirubicin (Abkürzung entsprechend Datensatzverwendung)
ERR	Excess Relative Risc
FN	Folgeneoplasie
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate (Niere)
GIT/GI-Trakt	Gastro-Intestinal(er) Trakt
GPOH	Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
HR	Hazard Ratio
HROS	Hydroxyl-Reactive-Oxygen-Species

ICCC-3-Klassifikation	International Classification of Childhood Cancer, Version 3
ICD-0-3	International Classification of Diseases, Version 3
Ida	Idarubicin (Abkürzung entsprechend Datensatzverwendung)
Ifo	Ifosphamide (Abkürzung entsprechend Datensatzverwendung)
IGRT	Image-Guided-Radiation-Therapy
IMBEI	Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (Mainz)
IMRT	Intensitäts-Modulierte Radio-Therapie
ICRP	International Commission on Radiological Protection
ISIBELa	Fachübergreifender Forschungsverbund: Intrinsische Strahlenempfindlichkeit: Identifikation biologischer. u. epidemologischer Langzeitfolgen
KI	Konfidenzintervall
LGG	Low-Grade-Glioma
Lom	Lomustine (Abkürzung entsprechend Datensatzverwendung)
m	männlich
Mel	Melphalan (Abkürzung entsprechend Datensatzverwendung)
Mito	Mitoxantrone (Abkürzung entsprechend Datensatzverwendung)
MPF	Mitosis Promoting Factor
NOS	Not Other Specified
o. n. A.	ohne nähere Angabe
OR	Odds Ratio
PD	Personendosen
Proc	Procarbacin (Abkürzung entsprechend Datensatzverwendung)
PYR	Personyears
RBE/RBW	Relative Biological Effectiveness, Relative Biologische Wirksamkeit
ROS	Reactive-Oxygen-Species
SBRT	Stereotactic Body Radiation Therapy
SEER-Kohorte	Surveillance, Epidemiology and End-Result-Kohorte
SEGA	Subependymal Giantcell Astrocytoma, Subependymales Riesenzellastrozytom
SIR	Standard Incidence Ratio
SMR	Standard Mortality Ratio Standardisierte Mortalitäts-Ratio
TOS	Therapieoptimierungsstudien
vs.	versus
w	weiblich
WHO	World Health /Welt-Gesundheits-Organi(z)sation
ZNS	Zentrales NervenSystem

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Prozentuale Verteilung der Lokalisation von Erstneoplasien, modifiziert nach [48] [12] .	19
Abbildung 2: Elektromagnetisches Spektrum [66]	23
Abbildung 3: Wechselwirkung von Strahlung mit Materie, modifiziert nach [67]	23
Abbildung 4: Übersicht zur Dosimetrie im Strahlenschutz, modifiziert nach [68][69][70]	24
Abbildung 5: Übersicht zur Dosimetrie im Strahlenschutz, modifiziert nach [68][69][70]	24
Abbildung 6: Zeigt eine Therapieplanung der 3D-konforma-len Bestrahlung. Das Bild wurde freundlicherweise durch die Strahlentherapie der Universitätsklinik-Mainz zur Verfügung gestellt.....	31
Abbildung 7: Zeit bis zum Auftreten einer Folgeneoplasie. Die Farbcodierung unterscheidet die Geschlechter nach weiblich (rot), männlich (blau) und beiden Geschlechtergruppen (schwarz), y = years, Abbildung freundlicherweise zur Verfügung gestellt aus der Originalpublikation von Dr. Peter Scholz-Kreisel [15].....	34
Abbildung 8: Verteilung der Latenzen der Folgeneoplasien entsprechend des Geschlechts, Abbildungen freundlicherweise zur Verfügung gestellt aus der Originalpublikation von Dr. Peter Scholz-Kreisel [15].....	35
Abbildung 9: Zusammenhang zwischen Strahlendosis und möglichen Folgeneoplasien modifiziert nach Turcotte et al.[104].....	37
Abbildung 10: Therapieübersicht der HIT '91-Studie , gezeigt werden der allgemeine Ablauf und die verwendeten Therapiebausteine im Rahmen der TOS zur Behandlung von ZNS-Tumoren, modifiziert nach [98].....	40
Abbildung 11: Therapiestrategie im Rahmen der HIT '91-Studie , die Abbildung zeigt die verwendeten Therapiebausteine im Rahmen des Erhaltungstherapie-Blocks, modifiziert nach [98].....	40
Abbildung 12: Überblick über die medikamentösen Bestandteile des Sandwich-Chemotherapiearms im Rahmen der HIT '91-Studie, modifiziert nach [98].	41
Abbildung 13: Bestandteile des medikamentösen Therapieablaufes der Salvage-Chemotherapie im Rahmen der HIT '91-Studie (Anwendung bei mangelndem Therapieansprechen im Rahmen des Sandwich-Chemotherapiearms) modifiziert nach [98].	41
Abbildung 14: Übersicht der empfohlenen Medikamentendosen im Therapieregime der HIT '91-Studie, modifiziert nach [98].....	42
Abbildung 15: Häufigkeiten von Diagnose und Diagnosejahr, die X-Achse zeigt das Diagnosejahr, die Y-Achse die Häufigkeit in %.....	49
Abbildung 16: Häufigkeiten von Erstneoplasien (EN) nach Alter in der Gruppe der Mädchen, die X-Achse zeigt die Altersverteilung in Jahren, die Y-Achse die Häufigkeit in %	49
Abbildung 17: Häufigkeiten von Erstneoplasien (EN) nach Alter in der Gruppe der Jungen, die X-Achse zeigt die Altersverteilung in Jahren, die Y-Achse die Häufigkeit in %.....	49
Abbildung 18: Verteilung der ZNS-EN nach Geschlecht, die X-Achse zeigt die Morphologie nach ICD-0-3, die Farbe Rot steht für das weibliche, die Farbe Blau für männliches Geschlecht.....	62
Abbildung 19: Verteilung der Erstneoplasien (EN) in der Gruppe der Jungen nach Lokalisation, die X-Achse zeigt die Originalkodierung nach ICD-0-3 [Vgl. 8.2], die Y-Achse zeigt die Häufigkeit	64
Abbildung 20: Verteilung der Erstneoplasien (EN) in der Gruppe der Mädchen nach Lokalisation, die X-Achse zeigt die Originalkodierung nach ICD-0-3 3 [Vgl. 8.2], die Y-Achse zeigt die Häufigkeit	65
Abbildung 21: Das Diagramm zeigt die Zuordnung in die jeweiligen Unterarme der VIVE-Studie in Relation zum Erkrankungsjahr, die X-Achse zeigt das Erkrankungsjahr, die Y-Achse die Häufigkeit (Bei dem in der HIT-Studie '99 verwendeten Terminus „konventionale Radiotherapie“ handelt es sich um einen im Datensatz enthaltenen, fehlerhaft hinterlegten Terminus, der korrekte Terminus lautet „konventionelle Radiotherapie“)	68

Abbildung 22: Therapieprinzip aus der CWS '86-Studie, modifiziert nach [98].	69
Abbildung 23: Übersicht der Lokalisation der EN im Bezug zur Strahlendosis, die X-Achse zeigt die Originalkodierung nach ICD-O-3 [Vgl. Anhang 8.2], die Y-Achse zeigt die Häufigkeit, die Farbkodierung entspricht der Dosiszuordnung in Gy.	73
Abbildung 24: Verteilung der Lokalisation in der Gruppe der Jungen im Bezug zur Strahlendosis, die X-Achse zeigt die Originalkodierung nach ICD-O-3 [Vgl. Anhang 8.2], die Y-Achse zeigt die Häufigkeit, die Farbkodierung entspricht der Dosiszuordnung in Gy	74
Abbildung 25: Verteilung der Lokalisation in der Gruppe der Mädchen im Bezug zur Strahlendosis, die X-Achse zeigt die Originalkodierung nach ICD-O-3 [Vgl. Anhang 8.2], die Y-Achse zeigt die Häufigkeit, die Farbkodierung die Dosis in Gy.	75
Abbildung 26: Übersicht der berechneten Organdosen, die X-Achse zeigt die Organe, für die eine Organdosis >0 Gy erfasst wurde, entsprechend der Originalbenennung aus dem Datensatz, die Y-Achse zeigt die ermittelte Organdosis in Gy	81
Abbildung 27: Übersicht über die ermittelte Organdosis für das Gehirn im Bezug zum Alter und Geschlecht	82
Abbildung 28: Übersicht über ermittelte Organdosen bei altersspezifischen Voxel-Phantomen mit einer normierten Bestrahlungsdosis von 30,00 Gy. Bild freundlicherweise zur Verfügung gestellt durch die Klinik und Poliklinik für Radioonkologie und Strahlentherapie der Universitätsklinik Mainz	89
Abbildung 29: Überblick über die Altersverteilung im Bezug zu Folgeneoplasien in der Gruppe der Mädchen	91
Abbildung 30: Übersicht über die Verteilung der Folgeneoplasien im Bezug zum Alter in der Gruppe der Jungen	92
Abbildung 31: Verteilung der ZNS-Folgeneoplasien in ihre histologischen Untergruppen, unterteilt nach Geschlecht.	97
Abbildung 32: Übersicht über die Folgeneoplasien (FN) in Relation zur Lokalisation, die Lokalisation ist entsprechend des ICD-O-3-Code erhalten [Vgl Anhang 8.2].	98
Abbildung 33: Gegenüberstellung der Latenz im direkten Geschlechtervergleich, die Farbe Rot steht für weiblich und die Farbe Blau für männlich	99
Abbildung 34: Verteilung der Latenzen im Bezug zum Erkrankungsalter	100
Abbildung 35: Übersicht über die Länge der Latenz im Bezug zur Art der Folgeneoplasie (FN) in der Gruppe der Jungen, die X Achse zeigt die Latenzzeit in Jahren, die Y-Achse die Häufigkeit	101
Abbildung 36: Übersicht über die Länge der Latenz im Bezug zur Art der Folgeneoplasie in der Gruppe der Mädchen	103
Abbildung 37: Bild des Originalscan aus der LG '96 Studie zeigt die einzuschließenden Entitäten; die so digitalisierten Studienprotokolle liegen dem IMBEI als digitale Datei vor und wurden mir im Rahmen meiner Recherche zur Verfügung gestellt.	111
Abbildung 38: Das Bild, modifiziert nach [88][158], zeigt die effektive Organdosis der craniospinalen Bestrahlung eines 13-jährigen Mädchens mit Medulloblastom. Der blaue Pfeil weist auf die durch mich in blau eingezeichnete Organkontur der Leber.	118
Abbildung 39: Übersicht der Konsortien mit Kooperationspartnern der Medizininformatik-Initiative, modifiziert nach [177].	124

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Überblick der globalen Inzidenzen nach WHO [6].....	11
Tabelle 2: Übersichtstabelle über mögliche Spätfolgen	13
Tabelle 3: Übersicht familiärer Syndrome mit Prädisposition für ZNS-Tumoren, modifiziert nach M.C. Fruhwald et al.[40]	21
Tabelle 4: Übersicht über akute Strahlenschäden im Bezug zum Expositionszeitpunkt, modifiziert nach [86].....	27
Tabelle 5: Mögliche Probleme im Rahmen der Radiotherapie, modifizierte Tabelle aus [97].....	32
Tabelle 6: Verteilung häufiger Kombinationen von Erst- und Folgeneoplasien der DKKR-Kohorte 1980 bis 2014, modifiziert nach Dr. Peter Scholz-Kreisel [15]	36
Tabelle 7: Übersicht der im Datensatz verwendeten Variablen für die Erfassung der Therapiestrahlendosis.....	45
Tabelle 8: Zusammenfassende Übersicht der ICCC-3-Kodierung zur Obergruppe entsprechend [15]..	46
Tabelle 9: Übersicht zu den verwendeten Medikamenten inklusive Chemotherapeutika, modifizierte Tabelle nach [15]	47
Tabelle 10: Altersverteilung der Erstneoplasien (EN) in der Gruppe der Jungen	51
Tabelle 11: Altersverteilung der Erstneoplasien (EN) in der Gruppe der Mädchen.....	54
Tabelle 12: Erstneoplasien (EN) nach ICD-O-3- Code und Geschlecht.....	59
Tabelle 13: Häufigste Lokalisation der Erstneoplasien (EN) nach ICD-O-3 der Jungen	62
Tabelle 14: Zweithäufigste Lokalisation der Erstneoplasien (EN) nach ICD-O-3 der Jungen.....	63
Tabelle 15: Dritthäufigste Lokalisation der Erstneoplasien (EN) nach ICD-O-3 der Jungen	63
Tabelle 16: Häufigste Lokalisation der Erstneoplasien (EN) nach ICD-O-3 der Mädchen	63
Tabelle 17: Zweithäufigste Lokalisation der Erstneoplasien (EN) nach ICD-O-3 der Mädchen.....	63
Tabelle 18: Dritthäufigste Lokalisation der Erstneoplasien (EN) nach ICD-O-3 der Mädchen	63
Tabelle 19: Verteilung der Patient*Innen der VIVE-Studie nach Untergruppe.....	66
Tabelle 20: Verteilung der histologischen Subtypen mit durchgeführter Bestrahlung.....	70
Tabelle 21: Variablen zur Erfassung der Strahlenexposition und Vorkommen im Datensatz	70
Tabelle 22: VIVE-Eingruppierung und zugeordnete Strahlendosis	71
Tabelle 23: Strahlendosis im Bezug zur Tumorlokalisierung der Jungen	75
Tabelle 24: Strahlendosis im Bezug zur Tumorlokalisierung der Mädchen	76
Tabelle 25: Übersicht der Zuteilung der Voxel-Altersphantome in der Gruppe der Mädchen entsprechend dem Alter.....	77
Tabelle 26: Übersicht der Zuteilung der Voxel-Altersphantome in der Gruppe der Jungen entsprechend dem Alter	78
Tabelle 27: Übersicht der Organdosimetrie aller Organe mit einer ermittelten Dosis >0 Gy, Geschlechter parallel und nach Alter aufsteigend gestaffelt (Weiß zu Blau).....	80
Tabelle 28: Übersicht der Organdosimetrie im Geschlechtervergleich	85
Tabelle 29: Verteilung der Folgeneoplasien (FN) entsprechend der ICD-O-3 und differenziert nach Geschlecht	93
Tabelle 30: Übersicht der Patient*Innen mit Folgeneoplasie und Therapiedaten aus der VIVE-Gruppe	105
Tabelle 31: Vergleich der TOS-Daten mit den VIVE-Daten der Strahlentherapie im Rahmen der HIT '99 von 3 Patient*Innen mit Medulloblastom	110
Tabelle 32: Vergleich der TOS Daten mit den VIVE-Daten der Strahlentherapie im Rahmen der HIT-LGG '96 (für Patient*Innen >5 Jahre)	111
Tabelle 33: Vergleich der TOS-Daten im Rahmen der Hit-Studie '91.1-Version (1991) mit den VIVE-Therapiedaten.....	111

<i>Tabelle 34: Vergleich der Organdosimetrie meiner Arbeit mit der Simulation einer craniospinalen Bestrahlung eines 10-jährigen Voxelphantoms mit PNET nach Taddei et al. [155] HT = Äquivalenzdosis von Streustrahlung in Geweben und Organen (ermittelt aus Gewichtungsfaktor/Gewebe und der absorbierten Organdosis [155])</i>	115
<i>Tabelle 35: Vergleich der Organdosimetrie des 10-jährigen Voxel-Phantoms mit craniospinaler Bestrahlung zwischen Lee et al. und meiner Arbeit [132], TPS = Therapieplanungs-Software, MC = Monte-Carlo-Modell</i>	116
<i>Tabelle 36: Vergleich der ermittelten Organdosimetrie eines 13-jährigen Mädchens mit craniospinaler Bestrahlung von Taddei et al. [157] mit der von mir ermittelten Organdosimetrie für ein 13-jähriges Mädchen</i>	117

1. Einleitung

1.1 Allgemeine Einführung über Krebserkrankungen im Kindesalter

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) definiert Krebs als Sammelbegriff für eine große Gruppe von Erkrankungen, deren Gemeinsamkeit in der unkontrollierten Aktivität von Zellen liegt, die alle Gewebe des Körpers betreffen können und die Fähigkeit besitzen, sich im Körper auszubreiten. Krebs ist die zweithäufigste Todesursache weltweit und kostete in 2018 allein 9,6 Millionen Menschen das Leben [1]¹. Krebs ist dabei keine reine Erscheinung des Alters, denn schon im Kindesalter werden geschätzt jährlich mehr als 400.000 Neuerkrankungen aus allen Bevölkerungsgruppen der ganzen Welt beobachtet [2]. Weltweit machen die kindlichen Krebserkrankungen in etwa 1 % aus und sind gleichzeitig die häufigste durch Krankheit bedingte Todesursache für Kinder und Jugendliche im Alter von 1 bis 19 Jahren [3].

1.1.1 Inzidenz und Survival

In den Jahren 2007 bis 2016 erkrankte in Deutschland durchschnittlich eines von 409 Neugeborenen noch vor dem Erreichen des 15. Lebensjahres an einer Krebserkrankung. Jungen waren im Schnitt mit 970 Fällen etwas häufiger betroffen als Mädchen mit durchschnittlich erfassten 792 Fällen. Aktuell überleben 82 % der in Deutschland betroffenen Kinder die folgenden 15 Jahre [4]. Die WHO sammelt durch die Organisation „International Agency for Research on Cancer“ Daten zu den weltweiten Inzidenzen von kindlichen Krebserkrankungen. Dazu werden die Daten aus den verfügbaren landes-spezifischen Registern ausgewertet und zusammengeführt. Die Inzidenzen werden dabei als „Age Standardized Ratio(ASR)“ / World per 100.000 Personen (gemäß Standardweltpopulation) angegeben [5]. Eine Übersicht ausgewählter globaler Inzidenzen bietet Tabelle 1:

Tabelle 1: Überblick der globalen Inzidenzen nach WHO [6]

			Inzidenz/1.000.000 Personenjahre		
Region	Register und Erfassungszeitraum		Fallzahl (0-14 Jahre)	ASR	Kumulative Inzidenz
Deutschland	pädiatrisch	1996-2012	30.770	158,50	2.298
Weißrussland	pädiatrisch	1990-2014	6.863	157,00	2.324
Frankreich	13 Register	1993-2012	4.822	158,40	2.316
Ungarn	pädiatrisch	1991-2014	5.705	149,60	2.165
Italien	62 Register	1992-2013	7.517	188,10	2.741
Norwegen	unbenannt	1990-2013	3.410	165,20	2.405
Spanien	11 Register	1990-2013	5.081	164,30	2.401
UK	unbenannt	2000-2011	17.942	140,50	2.045
Südafrika	pädiatrisch	1998-2012	9.700	45,60	659
Algerien	5 Register	1996-2014	1.658	96,30	1.430
Argentinien	pädiatrisch	2000-2013	18.067	128,10	1.871
Brasilien	5 Register	1995-2012	2.603	145,20	2.129
China	6 Register	1990-2013	7.064	131,90	1.918
Indien	7 Register	1990-2013	16.240	96,90	1.432
Saudi Arabien	Riyadh	1994-2012	3.921	118,20	1.733
Australien	unbenannt	1992-2014	13.190	154,90	2.250
Neuseeland	unbenannt	1993-2012	2.599	152,10	2.213

¹ Zitationsweise: In dieser Arbeit werden die Quellen verwendeter Aussagen diesen nachstehend genannt. Beziehen sich mehrere Aussagen oder Sätze auf dieselbe Quelle, wird diese am Ende der Verwendung gesammelt für alle vorstehenden Aussagen aufgeführt. Bei Verwendung mehrerer Quellen werden diese gesammelt nachstehend genannt oder einzelne Teilaspekte entsprechend gekennzeichnet. Eine ausführliche Übersicht aller verwendeten Quellen ist dem Literaturverzeichnis am Dokumentenende zu entnehmen.

Weltweit weist die geschätzte Inzidenz für Kinder bis zu einem Alter von 14 Jahren regionale Unterschiede auf. Vergleicht man die geschätzten Inzidenzen (ASR/World per 100.000 Personen) der Kontinente, so führt in Afrika die Republik Malawi mit einem Inzidenzwert von 21,40, in Lateinamerika und Karibik die Republik Honduras mit einem Inzidenzwert von 19,00 und in Nordamerika, demnach Canada, mit einer Inzidenz von 18,90. In Asien stellt die Republik Korea (Südkorea) mit 17,90 den Spitzenwert, in Ozeanien liegt dagegen Australien ganz vorn mit 17,80 und in Europa ist Belgien mit 19,80 das Land mit der höchsten Inzidenz [6]. Dabei sind Jungen grundsätzlich häufiger als Mädchen betroffen [7].

In der weiteren Literaturrecherche wird die Vergleichbarkeit von Inzidenz und im Besonderen des Survival durch die Auswahl verschiedener statistischer Messparameter und Einschlusskriterien erschwert.

Die EURO CARE 5-Studie wertete den Verlauf von 157.499 Kinderkrebsfällen im Alter von 0 bis 14 Jahren zwischen 1978 und 2007 aus und konnte zeigen, dass sich das Überleben in den letzten 40 Jahren in Europa deutlich verbessert hat, auch wenn sich deutliche regionale Unterschiede zeigten. So präsentierten sich die osteuropäischen Länder prognostisch als benachteiligt [8][9]. Im Europäischen Vergleich lag das 10-Jahresüberleben bei Diagnose einer kindlichen Krebserkrankung in den 1970er Jahren noch bei um die 50 %, in den 1980ern schon bei 63 % und in den 1990ern inzwischen bei 74 % [10]. In Amerika wurde die Zahl der Neuerkrankungen der unter 15-Jährigen im Jahr 2016 auf 10.380 geschätzt, wobei aktuell die Überlebensraten für das Erreichen des 35. Lebensjahres bei 40 % liegt. Die durchschnittliche Inzidenz für den Zeitraum der Jahre 2008 bis 2012 betrug 179 (Fälle), das 5-Jahresüberleben 83 % [4] der zwischen 0 bis 19 Jahren Erkrankten [3]. Das Schweizer-Kinderkrebsregister erfasste 8.019 Fälle kindlicher Krebserkrankungen im Alter von 0 bis 14 Jahren innerhalb des Zeitraums 1976 bis 2016; Auch hier zeigt sich eine Verbesserung der Überlebensraten in den letzten Jahren [11]. Bei genauerer Betrachtung stellt man fest, dass sich die Verbesserung der Überlebensraten und die Prognose der einzelnen kindlichen Krebserkrankungen stark unterscheiden [3]. Steliarova Foucher et al. berichten, dass die allgemeine Inzidenz für Kinder zwischen 0 bis 14 Jahren mit 0,54 % pro Jahr stabil ansteige. Der Anstieg werde zum Teil durch die verbesserte Diagnostik und weltweite Erfassung vermutet, gleichzeitig könne aber auch eine Veränderung der zugrundeliegenden Risikofaktoren nicht ausgeschlossen werden [12].

Die ZNS-Tumoren machen zusammengefasst die zweithäufigste Gruppe der kindlichen Krebserkrankungen aus [13][14][4]. Im deutschen Kinderkrebsregister und international entfallen etwa 24 % aller Fälle auf kindliche ZNS-Tumoren. Die jährliche Inzidenz beträgt dabei geschätzt 2 bis 4 Fälle pro 100.000 Kinder unter 15 Jahren [13]. Foucher et al. beschreiben im Verlauf eine Zunahme der Inzidenz für ZNS-Tumoren zwischen 1991 bis 2011 bei den 0 bis 19-Jährigen um 0,49 % [12]. Die Inzidenz für Amerika wird mit 31,60 pro 100.000 Personen zwischen den Jahren 2008 bis 2012 angegeben; wobei hier ebenfalls die Altersgruppe 0 bis 19 Jahre erfasst wurde und die Altersadjustierung entsprechend 2000 US Standardpopulation angenommen wurde [3]. Definiert als primäre ZNS-Tumoren sind intrakranielle Neubildungen – umgangssprachlich auch als „Hirntumore“ bezeichnet – sowie spinale Tumoren [13].

1.1.2 Spätfolgen und deren neue Relevanz

In Deutschland überleben aktuell 82 % der vor dem 16. Lebensjahr erkrankten Patient*Innen mindestens 15 Jahre [4]. Weltweit überleben 80 % dieser Patientengruppe die ersten 5 Jahre. Diese Entwicklung führt zu einer zunehmenden neuen Fokussierung der Wissenschaft auf allgemeine oder therapieassoziierte Spätfolgen [15][16]. Mehr als 25 % aller Überlebenden einer kindlichen Krebserkrankung leiden unter teils irreversiblen Spätfolgen der Therapie. Bis zu 25 % der Betroffenen haben teils lebensbedrohliche therapieassoziierte Spätfolgen, beispielsweise des Herzkreislaufsystems [16].

Manche dieser Spätfolgen können auch noch nach Jahren neu auftreten [17]. Eine Übersicht über mögliche Spätfolgen, sortiert nach Organsystemen, ist der folgenden Tabelle 2 zu entnehmen.

Tabelle 2: Übersichtstabelle über mögliche Spätfolgen

Organsystem	Mögliche Spätfolgen
Herz-Kreislaufsystem	<ul style="list-style-type: none"> • Hypertonie • Kardiomyopathien, • Myokardinfarkte • Herzklappenerkrankungen • Perikardiale Herzerkrankungen • Erregungsleistungsstörungen • Arteriosklerose • Moyamoya-Syndrom • Apoplexrisiko erhöht • Herzinsuffizienz [18][19][20][21]
Respirationstrakt	<ul style="list-style-type: none"> • erhöhtes Risiko, im Verlauf an einer tödlichen Erkrankung des Respirationstraktes zu erkranken • Lungenfunktionsstörungen • Restriktive Lungenfunktionsstörungen • Obstruktive Lungenfunktionsstörungen • Lungenfibrosen • Spontan Pneumothorax [22][19]
Sexualfunktion/Sexualorgane	<p>Frauen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eingeschränkte Fertilität und ungewollte Kinderlosigkeit • Verfrühte Menopause und damit assoziierte Komorbiditäten wie Osteoporose und Herz-Kreislaufproblemen <p>Männer:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Physische und psychische Störung der Sexualfunktion • Gestörte Spermatogenese (=gestörte Fertilität) [23][24][25][19]
Endokrinum	<ul style="list-style-type: none"> • Störungen der Hypothalamus-Hypophysenachse • Störung der Schilddrüsenfunktion [19]
Milz und Immunsystem	<ul style="list-style-type: none"> • U. a. erhöhte Infektanfälligkeit [19]
Zähne/Mundhöhle/Gastrointestinaltrakt (GIT)	<ul style="list-style-type: none"> • Störungen der Zahnentwicklung mit Hyper-/Hypodontie, Microdontie, Wurzeldeformationen, Zahnschmelzunterentwicklung • Störungen der Speicheldrüsenfunktion [19]

Organsystem	Mögliche Spätfolgen
Systemische Erkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> • Metabolisches Syndrom • Diabetes mellitus • Übergewicht/ Adipositas [19]
ZNS/ Neurologie	<ul style="list-style-type: none"> • IQ-Verlust • Hyperaktivität/Konzentrationsstörungen • Lernschwächen • Motorische Defizite • Geistige Verlangsamung • Verringerte Merk-/Erinnerungsfähigkeit [19]
Muskuloskelettal	<ul style="list-style-type: none"> • Wachstumsstörungen • Asymmetrien bis zu Missbildungen • Knochennekrosen mit Komplikationen bis zur Amputation • Schmerzen • Frakturen • Kontrakturen • Osteoporose • Verlust von Muskelmasse und Kraft • Osteochondrose • Andere Störungen der Knochendichte [26][19]
Nieren und ableitende Harnwege	<ul style="list-style-type: none"> • Funktionseinschränkung bis Verlust, verminderte glomeruläre Filtrationsrate (GFR) • Hypertension • Microalbuminurie [19]
Auge	<ul style="list-style-type: none"> • Schädigung von Auge, Sehsinn oder umliegender Strukturen • Kataraktinduktion • Glaukome • Xerophthalmie [18][19]
Gehör	<ul style="list-style-type: none"> • Vertigo • Tinnitus • Cochleaschädigung bis zu vollständigem Hörverlust (Insbesondere bei Verwendung Platin-haltiger Chemotherapeutika) [16]
Psychosoziale Beeinträchtigungen	<ul style="list-style-type: none"> • Soziokulturelle Benachteiligung • Geringere Einkommen bei durch die Erkrankung verursachter Mehrbelastung führen zu einem erhöhten Armutsrisiko • Posttraumatische Belastungsstörung (PTBS) • Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Syndrom (ADHS)

Organsystem	Mögliche Spätfolgen
<i>Psychosoziale Beeinträchtigungen (Forts)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Störungen in der zwischenmenschlichen Beziehungsführung • Angststörungen • Depressionen • Schlafstörungen <p>[27][28][29][30]</p>

Anderer Meinung sind Apajasalo et al., die ein verbessertes Empfinden der Überlebenden zu einer allgemeinen Kontrollgruppe in den Punkten Vitalität, Depression, Unwohlfühlen und Schlafqualität angaben. Allerdings umfasste die Gruppe der Überlebenden mit nur 168 Fällen eine kleine Gruppe und die Publikation aus dem Jahr 1996 liegt im Vergleich schon länger zurück. Eine Auswertung der US-amerikanischen „Childhood Cancer Survivor Study“ (im Folgenden CCSS) hinsichtlich Schlafstörungen und emotionaler Belastung mit 1933 Befragten zeigte erst im April 2019 gegenüber der Kontrollgruppe eine deutlich größere Disposition [30].

1.1.3 Folgeerkrankungen

Ein weiteres großes Problem in der Behandlung kindlicher Krebserkrankungen ist das Auftreten von Folgeerkrankungen im Verlauf. Sie gehören zu den mit am meisten gefürchteten Komplikationen [31]. Insbesondere, wenn sie im Zusammenhang mit der Behandlung der primären Krebserkrankung stehen [3][32]. Die Häufigkeit von Folgeerkrankungen hängt individuell vom Typ der Erstneoplasie und deren Behandlung und der individuellen genetischen Prädisposition ab [32]. Als spezifische Risikofaktoren zählen die Strahlen- und Chemotherapie, Stammzelltransplantationen sowie Zeit- und Altersabhängige Effekte [15]. Die Anwendung von Radiotherapie ist für die Entstehung von Folgetumoren relevant [15][33][34][14]. Gleichzeitig ist sie wesentlicher Bestandteil in der Behandlung und fast jeder erfolgreichen Therapie der Leukämien und der ZNS-Tumoren [14]. M. Bassal et al. berichten in der Auswertung der CCSS, dass 83 % der Patient*Innen Radiotherapie erhielten und von diesen 59 % eine Folgeerkrankung im vormals bestrahlten Gebiet entwickelten [34]. Auch P. D. Inskip et al. berichten von einem erhöhten Risiko für Überlebende einer kindlichen Krebserkrankung, solide Tumoren als Folgeerkrankung zu entwickeln, wenn diese Radiotherapie erhalten haben [33]. Folgeerkrankungen (FN) sind definiert als eine neuauftretende Krebserkrankung, deren Morphologie und Topologie nicht mit der ersten Neoplasie übereinstimmt. Per definitionem werden Rezidive, Infiltrationen, Transformationen und auch Metastasen nicht zu den FN gezählt. Der zeitliche Abstand zwischen beiden Auftretensereignissen ist hierbei nicht grundsätzlich relevant; beide Entitäten können zeitgleich diagnostiziert werden [15]. Allerdings kann eine FN nur dann als Folge der angewandten Krebstherapie in Betracht gezogen werden, wenn die Latenzzeiten angewandter Therapieformen entsprechend berücksichtigt werden [15]. Die Auswertung des deutschen Kinderkrebsregisters aller zwischen den Jahren 1980 und 2014 erfassten Fälle bis zum 15. Lebensjahr gibt eine kumulative Inzidenz von 5,40 % für 25 Jahre und 8,30 % für 35 Jahre an [15]. Turcotte et al. geben in ihrem Review aus dem Jahr 2018 eine Übersicht über die Datenlage der nordamerikanischen CCSS, der britischen CCSS, der kombinierten Nordischen Kohorte (mit Daten aus Dänemark, Finnland, Island, Norwegen und Schweden) sowie der niederländischen „Dutch Childhood Oncology Group (DCOG)-Later Studies“. Laut Turcotte et al. ergab sich ein 5-fach erhöhtes Risiko für eine Folgeerkrankung im Vergleich zum allgemeinen Erkrankungsrisiko für eine maligne Erkrankung in der Normalbevölkerung (Standardized Incidence Ratio (SIR): 5,20; 95 % KI: 4,60-5,80), wobei diese mit 6.165 Patient*Innen einer 5-Jahres-Überlebensgruppe aus den Diagnosejahren 1963 bis 2001 verglichen wurden. Die kumulative 25-Jahres-Inzidenz für Folgeerkrankungen betrug 3,90 % [35].

Für die amerikanische CCSS wird die kumulative Inzidenz für 20 Jahre mit einem Wert von 3,20 % (SIR: 6,40, 95 % KI: 5,70-7,10), sowie ein 6-fach erhöhtes Risiko gegenüber dem Erkrankungsrisiko der

Allgemeinbevölkerung, an einer (erneuten) malignen Neoplasie zu erkranken, angegeben. Aus dem Follow up geben Turcotte et al. den Wert für die 30-Jahres-Inzidenz mit 7,9 % (SIR: 6,00, 95 % KI: 5,50-6,40) wieder, wobei das Risiko im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung >40 Jahre (Risiko der Allgemeinbevölkerung: SIR: 4,40, 95 % KI: 3,80-5,00) an einer malignen Neoplasie zu erkranken, als 4-fach erhöht beschrieben wurde (SIR: 6,00; 95 % KI: 5,50-6,40). Aus dem jüngsten Report geben Turcotte et al. Unterschiede in der Inzidenz in Bezug zum Diagnosejahr an. So war die 15-Jahres-Inzidenz für eine Folgeneoplasie bei Diagnose der Erstneoplasie in den 1970er Jahren höher als in den 1990er Jahren (2,10 % vs. 1,30 %; $p < 0,001$) [35].

Für Großbritannien geben Turcotte et al. unterschiedliche Inzidenzen an. Aus der Zeit vor der Erfassung der CCSS wurde eine 20-Jahres-Inzidenz von 2,80 % aus der Gruppe der Überlebenden einer retrospektiven Kohorte von 16.541 Personen mit 3-Jahres-Überleben der neoplastischen Erst-erkrankung – dies unter Ausschluss von Retinoblastomen – ermittelt. Damit lag das Risiko für den Auftritt einer Neoplasie gegenüber der Normalbevölkerung nahezu 6-fach höher (SIR: 5,80, 95 % KI: 5,00-6,70). Für den Zeitraum nach Einführung der CCSS ergab sich im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung (SIR: 3,90, 95 % KI: 3,60-4,20) ein 4-fach erhöhtes Risiko, an einer erneuten Neoplasie zu erkranken. Beobachtet wurden dabei Kinder zwischen 0 bis 14 Jahren, die im Zeitraum zwischen den Jahren 1940 und 1991 diagnostiziert wurden. Es wurden dabei 17.981 Personen als 5-Jahres-Überlebende inkludiert. In der Nachbeobachtung zeigte sich hierbei eine 2,5-fach erhöhte SIR für die Altersgruppe 40 bis 49 Jahre gegenüber der Allgemeinbevölkerung (95 % KI: 2,10-3,00). Bei den über 50-Jährigen lag die SIR einer malignen Erkrankung um 1,7-fach höher als bei der Allgemeinbevölkerung (95 % KI: 1,4-2,1) [35].

Im Rahmen der kombinierten Nordischen Kohorte zeigte sich laut Turcotte et al. ein um 3-fach erhöhtes Risiko für eine Neoplasie im Vergleich zur Normalbevölkerung (SIR: 3,30; 95 % KI: 3,10-3,50), wobei in der Gruppe der 40 bis 70-Jährigen ein zwischen 1,5- bis 2,3-fach erhöhtes Risiko vorlag [35].

In der Nachbeobachtung von Brustkrebs als Folgeneoplasie gaben Guibout et al. in der englisch-französischen CCSS eine kumulative Inzidenz von 2,80 % für 30 Jahre nach der Erstneoplasie und eine kumulative Inzidenz von 5,10 % nach 40 Jahren für die weiblichen Probandinnen an [36]. Die Auswertung des französischen Kinderkrebsregisters von Fällen unter 15 Jahren im Zeitraum der Jahre 1987 bis 2004 in der Region Rhone/Alpen konnte eine kumulative Inzidenz von 2,20 % nach 10 Jahren und 3,95 % nach 15 Jahren ermitteln [37][38].

Die Auswertung der amerikanischen „Surveillance, Epidemiology and End-Result-Kohorte“, kurz SEER-Kohorte, führte zu der Beobachtung, dass das Risiko für Kinderkrebs-Überlebende, an einer Folgeneoplasie zu erkranken, als 6-fach erhöht im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung (Observed/Expected (O/E) : 5,90, 95 % KI: 5,40–6,50, Excess Absolute Risk (EAR) : 15,60 per 10.000 personyears (PYR)) ausfällt. Die Daten bezogen sich dabei auf 25.965 Kinder, mit einem Mindest-Überleben von 2 Monaten im Zeitraum der Diagnosestellung der Jahre 1973 bis 2002 [33].

1.1.4 Inwieweit beeinflusst die bei ZNS-Tumoren im Kindesalter angewandte Radiotherapie das Risiko für ZNS-Folgeneoplasien?

ZNS-Tumoren sind nach den Leukämien die zweithäufigste Krebserkrankung im Kindesalter [39][14]. Aus der Beobachtung, dass sich das Überleben von kindlichen Krebserkrankungen in den letzten Jahren deutlich verbessert hat und bis zu 80 % der Patient*Innen die Krebserkrankung im Kindesalter überleben, ergibt sich eine neue Notwendigkeit in der Frage nach möglichen Spätfolgen der Therapie [14][40]. Ein systematischer Review von Bower et al. kommt zu dem Ergebnis, dass sich Kinder als vulnerabel für die Bestrahlung des Kraniums erweisen und anschließend erhöhte Risiken für ZNS-Folgeneoplasien aufweisen. Eine Folgeneoplasie im ZNS-Bereich birgt ein hohes Risiko, an ihr zu

versterben und macht im 5-Jahres-Überleben die zweithäufigste Todesursache nach einem möglichen Rezidiv aus [14].

Eine Auswertung von kindlichen Tumoren bei 2.779 Patient*Innen im St. Jude Research Hospital zwischen 1985 und 2012 konnte zeigen, dass 81 der Überlebenden insgesamt 97 Folgeneoplasien entwickelt haben. Eine Analyse der Multimodaltherapie im Hinblick auf den Risikofaktor Chemotherapie zeigte deutlich, dass es keinen Unterschied im Risiko für die Entwicklung einer Folgeneoplasie abhängig vom Erhalt der Chemotherapie gab; (Hazard Ratio (HR) : 0,64, 95 % KI: 0,38-1,06). Für den direkten Einfluss der Radiotherapie liegen keine Daten vor; allerdings konnte gezeigt werden, dass die Inzidenz im Verlauf ansteigt [41]. Mertens et al. veröffentlichten im Jahr 2001 in der Auswertung der US-amerikanischen CCSS eine standardisierte Mortalitätsratio (SMR) von 19,40 für Folgeneoplasien [42]. In einer weiteren Auswertung aus 2008 gaben Merten et al. eine SMR von 15,20 für Folgeneoplasien (95 % KI: 13,90-16,6) im Vergleich zu einem SMR von 8,40 für die allgemeine US-Vergleichspopulation (95 % K: 8,0-8,70) an. Im Verlauf von 20 Jahren Nachbeobachtung können Folgeneoplasien zu den häufigsten Todesursachen gezählt werden [43]. Reulen et al. kommen in einer Auswertung der britischen CCSS zu dem Ergebnis, dass die SMR auch noch 45 Jahre nach Diagnosestellung der Erstneoplasie 3-fach höher ausfällt, als der Vergleich zur Normalbevölkerung erwarten lassen würde (95 % KI: 2,50-3,90). Das Absolute Excess Risk (AER) für den Tod infolge einer Folgeneoplasie wurde mit 8 (95 % KI: 7-10) bis 58 (95 % KI: 38-90) zusätzlichen Fällen pro 10.000 Personenjahren zwischen 5 bis 14 Jahren nach Diagnose angegeben [44]. MacArthur et al. geben für die Auswertung des kanadischen Krebsregisters, Britisch Kolumbien, eine um 9-fach höhere SMR (SMR: 9,10, 95 % KI: 7,80-10,50) zur Normalbevölkerung an. Die SMR für krebsassoziierte Todesfälle lag bei SMR: 81,70 (95 % KI, 8,60-95,80) [45]. Lawless et al. geben Folgeneoplasien mit 39 % als die häufigste Todesursache im Verlauf nach Überleben einer kindlichen Krebserkrankung an [46]. Obwohl in der Literatur vielfältige Hinweise auf Folgeneoplasien durch Radiotherapie – dies ganz besonders im Bereich des ZNS – vorliegen, wurden regelhaft keine genauen Daten zur angewendeten Radiotherapie gesammelt, noch diese systematisch ausgewertet, um den Einfluss auf mögliche Folgeneoplasien zu erkennen. Aus diesem Grund untersucht die vorliegende Arbeit das Thema:

„Welchen Einfluss hat die Radiotherapie in der Behandlung von ZNS-Tumoren im Kindesalter – bei Ersterkrankung unter 15 Jahren und einer Überlebenszeit von mindestens 6 Monaten im Zeitraum 1980 bis 2014 – auf das Risiko für eine Folgeneoplasie des ZNS bei in Deutschland lebenden Patient*Innen?

Ist es möglich, therapieabhängige Rückschlüsse auf eine organbezogene (Strahlen-)Dosis-Wirkungs-Beziehung und damit vorhandene Risikoeigenschaften – dies unter Berücksichtigung einer möglichen Beeinflussung durch angewandte Chemotherapeutika – zu ziehen?“

Die vorliegende Arbeit soll durch die Untersuchung der o. g. Fragen zu einem tiefergehenden Verständnis für die Genese der Folgeneoplasien, einem verbesserten risikoadaptierten Screening sowie der allgemeinen Erkennung und Behandlung der Patient*Innen beitragen, um die Evaluation der heutigen Therapiestrategien voranzutreiben und somit langfristig die ständige Reflektion und Innovation von Therapieansätzen/-vorgaben zu ermöglichen.

2. Literaturdiskussion

2.1 Speziellere Einführung in das Thema Erstneoplasien des ZNS

2.1.1 Allgemeine Anatomie des ZNS

Das zentrale Nervensystem, kurz ZNS, setzt sich aus Gehirn und Rückenmark zusammen. Diese bilden sowohl strukturell als auch funktionell eine Einheit. Grundsätzlich kann das ZNS im Gehirn in die sogenannte graue und weiße Substanz untergliedert werden. Die graue Substanz besteht aus den Perikaryen der zentralnervösen Neurone, welche sich primär im Inneren des ZNS befinden und dort überwiegend in abgrenzbaren Nervenkernen kumulieren. Die weiße Substanz setzt sich aus den dendritischen Fortsätzen der Neurone zusammen und liegt der grauen Substanz nach außen hin an. Das Groß- und Kleinhirn werden vom Kortex umgeben, der makroskopisch der grauen Substanz angehört, sich aber histologisch und funktionell unterscheidet. Auch das Rückenmark gliedert sich in weiße und graue Substanz. Im Gegensatz zum Gehirn lassen sich in der grauen Substanz keine einzelnen Kerngebiete erkennen, da sich diese zu einem großen Konglomerat zusammenschließen. Das ZNS ist eingebettet in den Liquor cerebrospinalis, der sowohl Schutz-, als auch Stoffwechselfunktion hat. Das Liquorsystem wird in ein Inneres und Äußeres unterteilt, beide stehen direkt miteinander in Verbindung. Die Gesamtliquormenge beträgt in etwa 150 ml. Das gesamte ZNS wird von Meningen umgeben, die sich in die Dura mater, Arachnoidea mater und Pia mater aufteilen [47].

2.1.2 Subtypen der ZNS-Tumore

Die kindliche Genese von ZNS-Tumoren unterscheidet sich maßgeblich von der Entwicklung bei Erwachsenen. Bei ZNS-Tumoren im Erwachsenenalter handelt es sich überwiegend um Metastasen und Meningeome, während bei Kindern die tatsächliche Entartung des Nervengewebes im Vordergrund steht [13]. Je nach Tumorart breiten sich die Tumoren raumersetzend oder infiltrierend aus. Handelt es sich um Gliome, können diese als Gliomatose das Gehirn diffus durchsetzen [13]. Die Klassifikation der Tumorart richtet sich nach der Lokalisation innerhalb des ZNS sowie der histologischen Beschaffenheit und Gewebszuordnung. Die Prognose der jeweiligen Patient*Innen hängt von der Kombination beider Variablen ab. Bestimmt die Lokalisation vorwiegend die klinische Symptomatik, so entscheidet die Gewebszugehörigkeit über die Wachstumseigenschaften des Tumors und damit auch das Metastasierungsverhalten [13]. Die WHO führt seit 2016 ergänzend auch molekulare Parameter zur Bestimmung der Tumorentität an [48]. Anhand der anatomischen Lage können die intrakraniellen Tumoren im Kindesalter, wie in der folgenden Abbildung 1 dargestellt, in 3 Gruppen

1) supratentorielle Tumoren

(45 %, verteilt auf Großhirnhemisphäre (19 %), Oberer Hirnstamm (16 %) und selläre/supraselläre Region (10 %)),

2) infra-tentorielle Tumoren

(52 %, davon Kleinhirn und IV Ventrikel (37 %), unterer Hirnstamm (15 %)),

3) intraspinale Tumoren

(3 %, intramedullär, extramedullär-intradural, extra-dural),

unterschieden werden [13].

Prozentuale Verteilung der Lokalisation von Erstneoplasien nach S1 Leitlinie

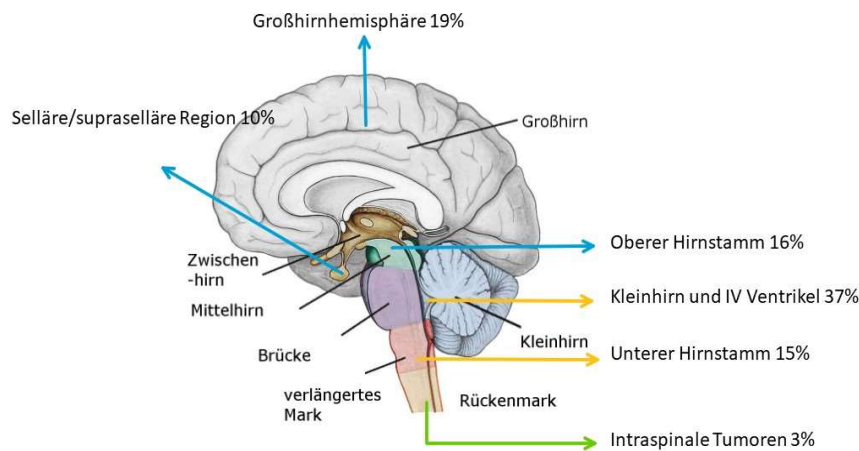


Abbildung 1: Prozentuale Verteilung der Lokalisation von Erstneoplasien, modifiziert nach [48] [12]

Entsprechend der histologischen Klassifikation werden die Tumoren entsprechend der S1-Leitlinie weiter unterschieden in Neuroepitheliale Tumoren, Primäre Lymphome und Metastasen Extrazerebraler Tumoren [13]. Eine umfassende Übersicht findet sich im Anhang unter 8.1.

Die Dignität der Tumoren wird anhand der I-IV Graduierung eingeteilt. Während die Stufen I und II auf eine geringgradigere Malignität hinweisen und damit das Metastasierungsrisiko dort eher gering ist, stehen die Stufen III und IV für eine hochgradigere Malignität mit erhöhtem Risiko für eine Metastasierung [13]. Auch der Grad der Metastasierung (M) wird in 4 Untergruppen definiert. Die Einstufung „M1“ bedeutet, es sind Tumorzellen im Liquor zytologisch nachweisbar; „M2“ steht für solide Metastasen im intrakraniellen Raum; „M3“ belegt solide Metastasen intraspinal und „M4“ bestätigt das Vorkommen von extraneuralen Metastasen, die eher selten vorkommen [13].

Die häufigsten im Kindes- und Jugendalter auftretenden Hirntumoren mit spezifischer Einordnung in Histologie, Dignität, Lokalisation und Charakteristika entsprechend der Tabelle 3 in der S1-Leitlinie sind:

Astrozytom

- Pilozytisch I/III, infratentoriell, supratentorielle Mittellinie, Sehbahn, Hirnstamm, häufig zystische Anteile, häufig ausgeprägte KM-Aufnahme, zellarm
- Diffus, II, supratentoriell, Hirnstamm, meist keine Kontrastmittel (KM)-Aufnahme
- Anaplastisch, III, variabel, peritumorales Ödem, beginnende KM-Aufnahme
- Glioblastom, IV, variabel, ausgeprägtes Ödem, Nekrosen, teils ringförmige KM-Anreicherung [13]

Gliome mit einer niedrigen Malignität werden auch als Low-Grade-Glioma (LGG) bezeichnet. Mit 50 % stellen die LGG in Deutschland die häufigste Entität der primären Hirntumoren dar. Entsprechend des physiologischen Vorkommens von Gliazellen können Glioblastome ubiquitär im ZNS vorkommen. Als wahrscheinlich gilt eine Entstehung aus neuroglialen Vorläuferzellen. Jungen haben gegenüber Mädchen dabei ein 1,3- bis 1,5-mal höheres Risiko zu erkranken. Der Alterspeak für eine Erkrankung liegt zwischen dem 2. und 5. Lebensjahr, wogegen das mediane Erkrankungsalter zwischen 5 und 7 Jahren liegt. Die Low-Grade-Glioma (LGG) sind in 10 bis 15 % der Fälle auch mit hereditären Syndromen vergesellschaftet. So entwickeln ca. 20 % der Patient*Innen mit einer Neurofibromatose Typ 1 binnen der ersten 20 Lebensjahre ein LGG. Bei Patient*Innen mit Tuberkulösem-Sklerose-

Komplex entwickeln bis zu 15 % ein Subependymales Riesenzellastrozytom (SEGA) noch vor Erreichen des Erwachsenenalters [49].

Medulloblastom, IV, infratentoriell, vom Kleinhirnwurm ausgehend, seltener hemisphärisch, zellreich [13]

Das Medulloblastom ist der häufigste maligne Hirntumor im Kindes- und Jugendalter und wird zur Gruppe der embryonalen Tumoren gezählt. Es gibt dabei einen geschlechtsspezifischen Unterschied. Jungen sind bis zu 50 % häufiger als Mädchen betroffen. Ein Alterspeak ist um das 5. Lebensjahr zu beobachten. Medulloblastome breiten sich vom Kleinhirn über den IV. Ventrikel aus und wachsen lokal infiltrierend. Die Ausbreitung erfolgt per continuitatem oder entlang der Liquorwege. Auch die Metastasierung erfolgt über die Liquorwege. Bei 25 % der Patient*Innen können bei Diagnosestellung bereits maligne Zellen in einer Lumbalpunktion nachgewiesen werden. Bei ca. 33 % liegen bereits solide Metastasen im ZNS-Bereich vor. Im Gegensatz dazu ist eine systemische Ausbreitung eher selten [50].

ZNS-embryonale Tumoren, IV, supratentoriell Hemisphären, Pinealisregion, zellreich [13]

Ependymom, II, variabel, inhomogen (Zysten/Verkalkungen), plastisches Wachstum, häufig KM-Anlagerung, zellreich

- Anaplastisch, III
- Myxopapillär, I, Cauda equina [13]

Ependymome sind mit 10 % die dritthäufigste Tumorart der primären ZNS-Tumoren im Kindes- und Jugendalter. Sie entstehen vorwiegend im ersten Lebensjahrzehnt und gehen voraussichtlich aus neoplastischen Ependymzellen hervor, die ihrerseits radialen Gliazellen entstammen. Ependymome treten grundsätzlich in allen Hirnkammern, dem Aquädukt und dem Spinalkanal auf; wobei sie bevorzugt in der Nähe der Ventrikel oder des Spinalkanals auftreten. Klinisch und molekular ist das Auftreten im Gehirn vom Auftreten im Spinalkanal zu differenzieren. Ependymome des Spinalkanals treten später auf als intrakraniell und haben ein mittleres Diagnosealter von 14 Jahren. Ebenfalls ist eine Assoziation zu Neurofibromatose Typ 1 gegeben. Metastasierungen liegen bei Diagnosestellung meist nicht vor [51].

Kraniopharyngeom, I; intra-/suprasellär, Zyste(n) mit Randenhancement, z. T. solide KM-aufnehmende Tumoranteile, Ausweitung der Sella, Verkalkungen (CT-morphologisch sichtbar) [13]

Kraniopharyngeome gehören laut Leitlinie zu den Fehlbildungstumoren. Sie entstehen aus in der embryonalen Entwicklung übriggebliebenen ektodermalen Anteilen der sogenannten Rathke'schen Tasche. Es gibt keinen Anhalt für Malignität. Im Kindesalter machen die Kraniopharyngeome etwa 1,20 bis 4,00 % der intrakraniellen Tumoren aus. Neben dem Auftreten im Kindesalter, meist zwischen dem 5. bis 10. Lebensjahr bei bis zur Hälfte der Fälle, lässt sich ein zweiter Altersgipfel zwischen dem 50. bis 75. Lebensjahr bei Erwachsenen beobachten [52].

Keimzelltumoren, suprasellär und/oder in der Pinealisregion, solider Tumor mit deutlicher KM-Anreicherung, zellreich

Keimzelltumore entstehen wahrscheinlich aus unreifen primordialis Keimzellen und haben eine hohe Affinität zur Entstehung in Mittelliniennähe. Aus diesem Grund treten sie überwiegend in der Pinealisregion und oder in der Hypophysenregion auf. Bis zum Erreichen des 15. Lebensjahrs machen sie bis zu 4 % der Keimzelltumoren aus. Keimzelltumoren entstehen dabei gleich häufig im Hoden oder im ZNS. Sie können weiter in Untergruppen unterschieden werden. Den größten Anteil machen dabei die Germinome aus. Zu den nicht germinomatösen Keimzelltumoren gehören die Teratome, Dotter-

sacktumoren, Chorionkarzinome und Teratome. Die entsprechenden Subtypen unterscheiden sich unter anderem in ihrem Diagnosealter und der Malignität [53][54][55][56].

Gangliogliom; I, II, III variabel 65 % zerebrale Hemisphären, 10 % supratentorielle Mittellinie, 25 % infratentoriell und spinal, häufig Verkalkungen

Dysembrioblastischer neurorithelialer Tumor (DNT), I, vor allem Großhirnhemisphäre, seltener in der hinteren Schädelgrube und spinal, Beziehung zur kortikalen Dysplasie, kortikale Lage, kleine Zysten mit z. T. beerenartigem Muster

Plexuspapillom, I, atypisches Plexuspapillom, II, Plexuskarzinom, III, Beziehung zu den Plexuschorioides des Ventrikelsystems, kräftige noduläre KM-Anreicherung, manchmal Verkalkungen [13]

2.1.3 Risikofaktoren für pädiatrische ZNS-Tumoren

2.1.3.1 Genetisch/familiär

Die Entstehung von ZNS-Tumoren ist noch weitgehend ungeklärt. Bisher konnten nur in 5 % der Fälle genetische Faktoren als Erklärung gefunden werden [53][54]. Eine Übersicht der familiären Syndrome mit ZNS-Beteiligung findet sich in Tabelle 3.

Tabelle 3: Übersicht familiärer Syndrome mit Prädisposition für ZNS-Tumoren, modifiziert nach M.C. Fruhwald et al.[40]

Syndrom	Gen (chrom. Lokus)	Tumordiagnose
Li-Fraumeni	TP53 (17p13)	Astrozytome (I°-V°), cPNET, Medulloblastom, CPT
BTPS I) oder Turcot I (mit HNPCC)	hMLH1 (3p21) hPMS2 (7p22)	Glioblastom (selten Astrozytome II und III), Oligodendrogliome
BTPS II oder Turcot II (mit FAP)	APC (5q21)	Medulloblastom
RTPS	SMARCB1 (22q11.2)	AT/RT, extrakranielle Rhabdoidtumoren
Cowden	PTEN (10q23)	Dysplastische Gangliozytome des Kleinhirns (Lehrmitte Duclos)
Familiäre Retinoblastome	RB1 (13q14)	Retinoblastome
Phakomatosen (Neurokutane Syndrome)		
Tuberöse Sklerose	TSC1 (9q34)	Subependymale Riesenzellastrozytome (SEGA), subependymale Hamartome, kortikale Tubera
Von Hippel Lindau	VHL (3p25)	Hämangioblastom
Neurofibromatose 1	NF1 (17q11)	Sehbahngliom und andere Astrozytome, Neurofibrome, PNST
Neurofibromatose 2	NF2 22q12)	Bilaterale Vestibularisschwannome, periphere Schwannome, Meningeome, Meningeomatose, Astrozytom, spinale Ependymome, gliale Hamartome
NBCCS (Goltz-Gorlin)	PTCH (9q31)	Medulloblastome (selten Meningeome)

cPNET: central primitive neuroectodermal tumor, CPT: Choroidalplexustumor, BTPS: brain tumor polyposi syndrom, HNPCC: hereditary non polyposis colorectal cancer, FAP: familial adenomatary polyposis col, RTPS: rhabdoid tumor predisposition syndrom, AT: atypischer teratoider Tumor, RT: rhabdoider Tumor MPNST: malignant peripheral nerve sheath tumor, NBCCS: nevus basal cell carcinoma syndrom

Oft gibt eine genaue familiäre Anamnese keinen Aufschluss über erkennbare Zusammenhänge zur Pathogenese der ZNS-Tumoren [13]. Tran et al. berichten von einem erhöhten Risiko für kindliche ZNS-Tumoren, wenn die Neugeborenen ein Körpergewicht von >4000 g bei Geburt aufwiesen [57]. Auch die Kindeslänge bei Geburt steht in Beziehung zu einem erhöhten Risiko [58]. Aus der französischen ESCALE-Studie geht ein statistischer Zusammenhang zwischen ZNS-Tumoren im Kindesalter und vorhergegangener mütterlicher Scheidung hervor (Odds Ratio (OR): 1.40 [95 %, KI: 1,00-2,00], $p < 0,05$), für das Auftreten von Gliomen liegt der Wert noch höher (OR: 2,00 [95 %, KI: 1,10-3,60])[59].

2.1.3.2 Umwelt

Eindeutige Umweltfaktoren für die Entstehung von ZNS-Tumoren zu ermitteln, stellt die Wissenschaft vor eine große Herausforderung. Georgakis et al. berichten über Hinweise, dass die Art der Entbindung Einfluss auf eine mögliche Ausprägung kindlicher Hirntumoren haben könnte. So war das Risiko nach einer Sectio geringer als bei einer natürlichen Entbindung, bei einer natürlichen Geburt unter Zuhilfenahme von Instrumenten hingegen höher. Ebenfalls wurde der Alkoholkonsum der Mutter als ein möglicher Risikofaktor gewertet. Auch das Leben auf einer Farm wirkte sich negativ aus [60], bzw. der Kontakt zur Landwirtschaft [54][61]. Spix et al. berichteten im Jahr 2009 über mögliche protektive Faktoren wie Sozialkontakt (OR: 0,30 [95 % KI: 0,13-0,72]) und Pestizide/Herbizide (OR: 0,39 [95 %, KI: 0,18-0,83]) und ein erhöhtes Risiko bei geringem Geburtsgewicht ($p = 0,023$). Dabei waren laut eigener Angabe eventuell Berichtsartefakte/Selektionsartefakte aufgrund der kleinen Studiengröße nicht auszuschließen und eine Reproduzierbarkeit mittels Literatur kaum möglich [62]. Günstig zeigte sich zudem eine höhere Geburtenreihenfolge [60]. Soziale Kontakte wirkten sich möglicherweise positiv aus [62][63]. Auch der Einfluss von Umweltverschmutzung als Risikofaktor liegt nahe, da in den Industrienationen ein höherer Anteil an kindlichen ZNS-Tumoren verzeichnet wird [54]. Sozioökologisch scheinen Kinder aus einer mittleren Einkommensschicht die ersten 2 Jahre ein erhöhtes Risiko für ZNS-Tumoren gegenüber anderen aufzuweisen [64].

2.1.3.3 Strahlung

Strahlung kann als „von einer Quelle ausgehender Transfer von Energie“ definiert werden. Die Energie kann dabei in Form von Teilchen und/oder Wellen übertragen werden. Strahlung kann in die beiden großen Untergruppen ionisierende und nichtionisierende Strahlung untergliedert werden. Die nichtionisierende Strahlung umfasst elektromagnetische Strahlung wie UV, hochfrequente elektromagnetische Felder wie z. B. Mobilfunk oder niederfrequente elektromagnetische Felder, wie man sie z. B. in der Umgebung von Hochspannungsleitungen oder beim Ultraschall findet [65]. Dem gegenüber steht die ionisierende Strahlung. Diese ist energiereicher als z. B. sichtbares Licht und es kann zu Wechselwirkungen mit der bestrahlten Materie kommen. Eine sogenannte Ionisation ist möglich, d. h., Elektronen werden aus der Hülle von Atomen/Molekülen ausgelöst und es kann so zu einer (zeitweisen) Ladungsverschiebung vom Negativen ins Positive kommen. Um die Wirkung ionisierender Strahlung messbar und vergleichbar zu machen, gibt es verschiedene Dosisgrößen.

Hierbei wird zwischen den in Abbildung 2 gezeigten physikalischen Dosisgrößen und

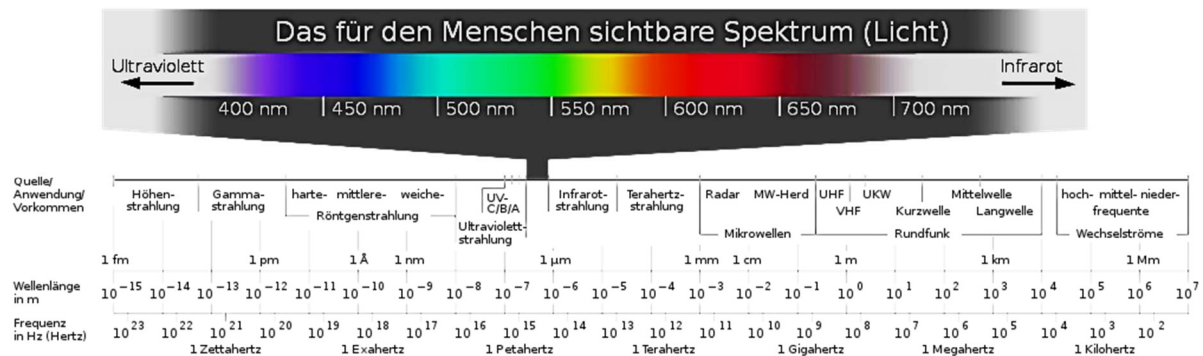


Abbildung 2: Elektromagnetisches Spektrum [66]

den Dosisgrößen im Strahlenschutz, wie in Abbildung 4 und Abbildung 5 beschrieben, unterschieden.

Im Strahlenschutz liegt der Fokus auf der unterschiedlichen Wirkung der ionisierenden Strahlung. Hierzu gibt es 2 wesentliche Grundannahmen. Zunächst muss unterschieden werden, auf welcher Wegstrecke es zur Absorption der Strahlungsenergie kommt. Dies wird durch die Ionisierungsdichte oder den Linearen Energie Transfer (LET) differenziert. Weitergehend stellt sich die Frage nach der biologischen Wirksamkeit von Strahlung in verschiedenen Gewebetypen. Ionisierende Strahlung kann über energiereiche Teilchen übertragen werden.

Hierbei sind vor allem die α -Strahlung, β -Strahlung und Neutronenstrahlung relevant. Bei der α -Strahlung handelt es sich um Helium-Atomkerne (2 Protonen und 2 Neutronen) mit einer Reichweite von Zentimeter in Luft bzw. <Millimeter in Wasser/Gewebe. Es handelt sich um einen hohen linearen Energietransfer (LET, dicht ionisierend). Durch die hohe Abgabe von Energie auf kleiner Strecke ist eine hohe Gewebeschädigung möglich, gleichzeitig liegt eine gute Abschirmbarkeit vor. Bei der β -Strahlung handelt es sich überwiegend um Elektronen (selten auch Positronen), die durch den Zerfall radioaktiver Atomkerne frei werden. Sie haben eine Reichweite von bis zu mehreren Metern in Luft und mehreren Millimetern bis Zentimetern in Wasser/Gewebe. Die Energie wird hierbei langsam frei (niedrig LET, locker ionisierend). Die biologische Wirksamkeit liegt unter der von α -Strahlung. Bei der Neutronenstrahlung werden Neutronen, z. B. durch Kernspaltung, frei. Sie ist vergleichsweise schwer abzuschirmen und es kommt zu einer schnellen Energieabgabe (hoch LET, dicht ionisierend) bei gleichzeitig hoher biologischer Wirksamkeit. Ionisierende Strahlung kann auch über Photonen übertragen werden. Hierbei handelt es sich um elektromagnetische Strahlung mit einer hohen Eindringtiefe und Streuung, was die Abschirmung schwierig macht. Die Energie wird langsam abgegeben (niedrige LET, locker ionisierend). Auch Röntgenstrahlung gehört in die Gruppe der ionisierenden Strahlung, dies mit einem Energiebereich im Kiloelektronenvolt Bereich (keV). Sie besteht aus einer Mischung von verschiedenen Wellenlängen. Bei der γ -Strahlung liegt die Energie im Bereich von Megaelektronen-Volt (MeV) und bewegt sich in 1 bis 2 charakteristischen Wellenlängen. In Abbildung 3 wird die Wechselwirkung von Materie noch einmal bildlich dargestellt [67].

Wechselwirkung von Strahlung mit Materie

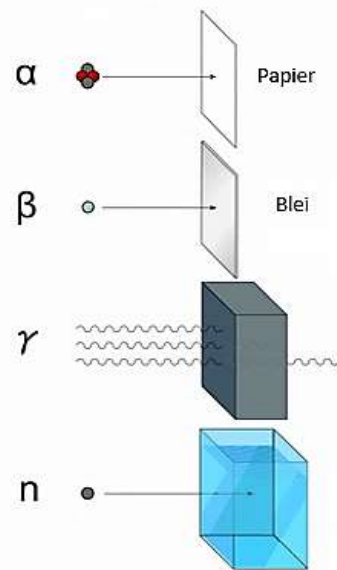


Abbildung 3: Wechselwirkung von Strahlung mit Materie, modifiziert nach [67]

Dosimetrie im Strahlenschutz

Dosisgröße	Zeichen	SI-Einheit	
Ionendosis	J	C/kg	
Energiedosis	D	Gy (Gray)	→ Energiedosis $D_T = Gy = J/kg$, absorbierte Dosis über Gewebe T
Kerma	K	Gy (Gray)	

Dosisleistungen	Zeichen	SI-Einheit
Ionendosisleistung	\dot{J}	A/kg = C/(s·kg)
Energiedosisleistung	\dot{D}	Watt/kg
Kermaleistung	\dot{K}	Watt/kg

Abbildung 4: Übersicht zur Dosimetrie im Strahlenschutz, modifiziert nach [68][69][70]

Kategorie	Bezeichnung	Kurzzeichen	Bemerkung
Operative Dosisgrößen:	Äquivalentdosis	H	neue Qualitätsfaktoren Q als f(LET)
	Ortsdosen	H*(d)	Umgebungs-Äquivalentdosis
		H'(d, $\bar{\Omega}$)	Richtungs-Äquivalentdosis
	Personendosen	H _p (10)	Personendosis für durchdringende Strahlungen
		H _p (0.07)	Personendosis für Strahlung geringer Eindringtiefe

Körperdosisgrößen:	Organdosen Effektive Dosis	H_T E	berechnete Größen mit Strahlungswichtungsfaktoren w_R berechnete Größe mit Organwichtungsfaktoren w_T
			$E = \sum_T w_T * H_T$
			(Organ-)Äquivalentdosis = $H_T = W_R \times D_T = Sv/Sievert$

- Aus Messwerten ermittelte Schutzdosis
- Ziel: Quantifizierbare Vergleichbarkeit zwischen den Strahlungsarten
- w_R = Strahlungswichtungsfaktor
 - Abgeleitet aus RBE (relative biologische Wirksamkeit)
 - RBE = Energiedosisreferenz D_R / Energiedosis der Strahlenart D_V
 - α : $w_R = 20$, Neutronen $w_R = 1,5-20$ (energieabhängig)
 - β, γ , Röntgen: $w_R = 1$

Effektive Dosis: dient der Quantifizierung der (Gesamt-)Strahlenexposition < 3 Gy (Bezug Referenzpopulation)

→ w_T = tissue weighting factor mit nach Schadenshöhe gewichtetem Risiko bezgl. stochastischer Schäden

Abbildung 5: Übersicht zur Dosimetrie im Strahlenschutz, modifiziert nach [68][69][70]

Eine Schwierigkeit in der Literaturrecherche stellen die unterschiedlichen existierenden Dosisbegriffe und -definitionen dar. Hierzu bestehen 3 wesentliche Definitionen. Es gibt die absorbierte Dosis D [Gy], Organ-Äquivalentdosis H_T und die effektive Dosis E [Sv]. Die absorbierte Dosis bezeichnet dabei die absorbierte Energiemenge ($d\varepsilon$) ionisierender Strahlung pro Masse (dm). Die Formel dazu lautet:

$$D\left[\frac{J}{kg} \text{ oder Gy}\right] = \frac{d\varepsilon[J]}{dm[kg]}$$

Hierbei kann die Dosis nach SI-Einheit in J/kg oder in Gy nach ICRP (International Commission on Radiological Protection) erfasst werden. Wird die Absorptionsdosis für ein Gewebe ermittelt, wird der Index T ergänzt; wird die Bestrahlung an einem menschlichen Phantom nachvollzogen, wird der Index zusätzlich um den Buchstaben R ergänzt.

Dem gegenüber steht die Äquivalentdosis für Gewebe und Organe. Die Formel für die Äquivalentdosis lautet:

$$H_T[Sv] = \sum_R w_R \cdot D_{T,R}$$

Die Äquivalentdosis berücksichtigt mit dem dimensionslosen Strahlengewichtungsfaktor w_R die individuelle Wirksamkeit der Strahlungsart im Gewebe. Der Strahlengewichtungsfaktor wird durch die ICRP definiert und wurde im Laufe der Jahre immer wieder angepasst. Die Äquivalentdosis beschreibt das stochastische Gesundheitsrisiko aufgrund äußerer Strahlungsfelder [71][72].

Als weitere Einheit existiert die effektive Dosis. Die Formel für die effektive Dosis lautet:

$$E [Sv] = \sum_T w_T H_T = \sum_T w_T \sum_R w_R D_{T,R}$$

Die effektive Dosis E berücksichtigt – neben der Wirkung der Strahlungsart im Gewebe – zusätzlich auch die individuelle Strahlenempfindlichkeit des Gewebes durch den ergänzenden Gewebegewichtungsfaktor w_T . Zudem macht die effektive Dosis möglich, eine Teilbestrahlung einzelner Körperregionen in ein stochastisches Gesundheitsrisiko zu überführen. Dabei handelt es sich bei der effektiven Dosis nicht um einen real messbaren oder konkret auf das Individuum anwendbaren Wert, sondern vielmehr um ein Berechnungsmodell, in welches das Wissen über die Wechselwirkung von Strahlung und Gewebe in Form von Gewichtungsfaktoren transferiert wird. Die Gewichtungsfaktoren für Gewebe und Strahlung werden anhand der wissenschaftlichen Lage durch die ICRP definiert und wurden im Laufe der Jahre immer wieder aktualisiert. Somit handelt es sich bei der effektiven Dosis primär um einen Wert aus dem Strahlenschutz, der sich gut eignet, um beispielsweise Grenzwerte zu definieren, Expositionsszenarien zu vergleichen oder Strahlenschutzmaßnahmen zu quantifizieren. Es wird unter anderem als Grundlage der Berechnungsmodelle verwendet, das auf die durch die ICRP definierten Referenzvoxel-Phantome angewendet wird°[71][73][72][74][75].

Inwieweit Strahlung zu einem tatsächlichen Schaden für das Individuum führt, hängt von verschiedenen Faktoren ab. Sowohl die Art der Strahlung, die absorbierte Energie im Gewebe, die spezifische Vulnerabilität des Gewebes und des gesamten Individuums – inklusive Genetik, Ernährung, Hormonhaushalt und Immunsystem – als auch die Länge und Dauer der Exposition spielen eine entscheidende Rolle [65][76]. Strahlenschäden werden dabei als Gesamtheit aller durch ionisierende Strahlung ausgelösten krankhaften Veränderungen am menschlichen Körper und seinem Genom definiert [68]. Entsprechend der erfolgten Exposition muss die Wirkung entweder auf den gesamten Organismus oder auf exponierte Teile unterschieden werden. Strahlenschäden können – somatisch oder auch die Keimbahn betreffend – auftreten. Letzteres wird als hereditärer Strahlenschaden bezeichnet [68].

Eine weitere grundsätzliche Einteilung ist die nach stochastischen und deterministischen Folgeschäden. Zu stochastischen Strahlenwirkungen werden alle diejenigen biologischen Effekte gezählt, deren Auftretenswahrscheinlichkeit positiv mit der Dosis zusammenhängen, jedoch der Schweregrad einer aufgetretenen Erkrankung unabhängig von der Dosis ist [68][76]. Die stochastische Wirkung wird für Mutations-, Tumor-, und Krebsinduktion verantwortlich gemacht [70][68][76]. Gleichzeitig ist die stochastische Wirkung häufig Augenmerk des Strahlenschutzes, darum wird der Begriff der stochastischen Strahlenschäden oft unter dem Begriff Strahlenrisiko subsumiert. So werden dosisbezogene Risikofaktoren zur praktischen Berechnung von stochastischen Wahrscheinlichkeiten im Hinblick auf den Eintritt von möglichen Schäden betrachtet. Die Risikofaktoren werden aus großen epidemiologischen Untersuchungen repräsentativer Kollektive gewonnen, sagen aber wenig über das individuelle Patient*Innenrisiko – z. B. im Rahmen einer medizinischen Radiotherapie – aus.

Auch das Alter bei Exposition nimmt Einfluss auf das Risiko. So haben Kinder und Jugendliche eine erhöhte Vulnerabilität bei der Exposition und damit ein aus strahlenbiologischen Gründen bis zu 3-mal höheres Krebsrisiko als Menschen mittleren Alters. Durch die allgemein geringere Lebenserwartung im höheren Lebensalter ist das Risiko einer strahleninduzierten Krebserkrankung deutlich gemindert, da oft der Tod noch vor Ende der Latenz eines möglichen Ausbruches liegt [68].

Um möglichst realitätsnahe Aussagen über etwaige Risikoprofile treffen zu können, ist es notwendig, möglichst große Stichprobengruppen zu untersuchen. Ein wichtiges Kollektiv zur Nachbeobachtung strahlenbedingter Krebserkrankungsraten stellt die durch den Atombombenabwurf betroffene Bevölkerungsgruppe aus Hiroshima und Nagasaki dar [77][78][79][80][81]. Auch andere exponierte Kollektive, z. B. aus der Medizin oder nach Strahlenunfällen, werden zur Risikoabschätzung mit einbezogen [82][83][84][85][73][68].

Aus der Auswertung und der Integration der Kohorten und spezifischen Risikoanalysen kann laut Hanno Krieger in „Grundlagen der Strahlenphysik und des Strahlenschutzes“ auf die Induktion einer letalen Krebserkrankung bei einer Strahlenexposition mit niedriger Dosisleistung von 5 %/Sv und – bei höheren Dosen entsprechend des linear-quadratischen Dosis-Wirkungs-Verlaufs – auf 10 %/Sv geschlossen werden [68].

Im Gegensatz zu stochastischen Strahlenschäden stehen die deterministischen Strahlenschäden [68][76]. Sie treten organabhängig oberhalb eines Schwellenwertes auf. Dazu zählen akute Strahlenschäden, die innerhalb von Tagen oder Wochen nach Exposition auftreten können und auf den direkten Schaden und Funktionsverlust des betroffenen Gewebes zurückzuführen sind [70]. Im Rahmen der deterministischen Wirkung können bei den Betroffenen ähnliche Symptome bei ähnlicher Dosis betrachtet werden. Hierbei gilt: Je höher die Dosis, desto stärker die Wirkung und umso früher die Schäden [76].

Die Entwicklung der akuten Strahlenkrankheit wird in 4 Stadien unterschieden:

- **Prodromalphase:**
Müdigkeit, Abgeschlagenheit, unspezifisch;
je höher die Dosis, desto länger und stärker die Symptome
- **Latenzphase**
vermeintliche Besserung:
je höher die Exposition, desto kürzer die Latenzphase
- **Manifestation**

- **Tod/Erholungsphase**
Dosisabhängig
[65]

Eine Übersicht akuter Strahlenschäden ist in der folgenden Tabelle 4 zu sehen.

Tabelle 4: Übersicht über akute Strahlenschäden im Bezug zum Expositionszeitpunkt, modifiziert nach [86].

Kriterium Ganzkörperdosis in Gy	Dosisabhängiger Ausprägungsgrad					
	0,10-0,30	0,30-1,00	1,00-3,00	3,00-6,00	6,00-15,00	>15,00
Symptomatik	nein	vereinzelt/leicht	leicht/mittel	mittel/schwer	schwer	lebensbedrohlich
Prognose ohne Behandlung	sehr gut	sehr gut	gut	schlecht	geringe Überlebenschance	keine Überlebenschance
Prognose mit optimaler Behandlung	sehr gut	sehr gut	sehr gut	gut	unsicher	unsicher/inauft
Frühsymptom Abgeschlagenheit	nein	vereinzelt/leicht	mäßig	stark	sehr stark	sehr stark und schnell
Übelkeit/Erbrechen (Zeit nach Exposition)	nein	vereinzelt (2-6 h)	mehrmals (2-6 h)	mehrmals stark (½-2 h)	mehrmals stark (ab 10 min)	unstillbar (ab 5 min)
Kopfschmerz	nein	nein	kurzzeitig	ständig	ständig bohrend	quälend
Bewusstsein	klar	klar	klar	klar	getrübt	verloren
Körpertemperatur	normal	normal	normal	normal/subfebril	subfebril	subfebril/febril
Früherythem (Zeit nach Exposition)	nein	nein	leicht (12-24 h)	deutlich (>6 h)	ausgeprägt (>6 h)	stark (>6 h)
Konjunktivale Injektion (Zeit nach Exposition)	nein	nein	leicht (12-24 h)	deutlich (>6 h)	ausgeprägt (>6 h)	stark (>6 h)
Hämatologische Diagnostik/Blutwerte						
Lymphozyten / μ l (Zeit nach Exposition)	>1.500 (2-72 h)	<1.500 (2-72 h)	<800 (2-72 h)	<500 (2-72 h)	<200 (2-72 h)	ca. 0 (24 h)

Ab einer Ganzkörperdosis von >15 Gy bleiben trotz medizinischer Maximalversorgung keine Überlebensaussichten für Betroffene. Im Gegensatz dazu sind die Chancen bei <3 Gy auch ohne Behandlung gut. Zusätzlich kommt es bei >2 Gy zu Fertilitätsproblemen und auch eine Lungenfibrose nach 6 bis 24 Monaten ist möglich [70][76]. Im Gegensatz zur Ganzkörper-Exposition von Strahlung, die zur Strahlenkrankheit führt, wird, soweit möglich, bei der Radiotherapie der zytotoxische Effekt der ionisierenden Strahlen zur möglichst präzisen Elimination von ausschließlich Tumorzellen genutzt [65].

Zusammengefasst kann gesagt werden, dass Strahlung als potenzieller Risikofaktor für pädiatrische ZNS-Tumoren gewertet werden kann.

Spycher et al. stellen in einer Auswertung des Schweizer Kinder-Krebsregisters auch terrestrische und kosmische Strahlung im Niederdosisbereich als potenziellen Risikofaktor für eine mögliche kindliche Krebserkrankung des ZNS dar [87].

2.1.3.4 *Biologische Strahlenwirkung*

Trifft ionisierende Strahlung auf eine Zelle, kann eine hohe Energie auf die bestrahlten Zellen übertragen werden. Dies führt zu einer Interaktion mit Zellproteinen, zum anderen mit der Zell-DNA [88][89]. Es kommt zu Wechselwirkungen des aus Zuckerketten bestehenden DNA-Rückrats und zu Einzel- sowie Doppelstrangbrüchen. Obwohl Einzelstrangbrüche für sich genommen schon zur Initiation des Zelltods ausreichen können, wird im Rahmen der Radiotherapie vermehrt der Effekt der Doppelstrangbrüche für diesen verantwortlich gemacht. Die Behebung eines Doppelstrangbruchs ist für die Zelle deutlich schwieriger. Aus diesem Grund treten hier Fehler wie Insertionen oder Deletionen nach Reparatur häufiger als bei Einzelstrangbrüchen auf [88]. Der zytotoxische Effekt von Strahlung tritt auch bei gesundem Gewebe auf. Im Unterschied zu den Tumorzellen sind jedoch die Reparaturmechanismen der gesunden Zellen potenter, was bei gleicher Dosis zu einem Überlebensvorteil von Nicht-Tumor-Zellen führt. Trotzdem wird versucht, den Schaden auf gesundes umliegendes Gewebe möglichst gering zu halten [89]. Neben den direkten Interaktionen mit Zellbestandteilen kommt es zur Interaktion mit (Wasser-)Molekülen und, durch Auslösen einzelner Atome, zur Ausbildung freier Radikale. Es kann in „Reactive-Oxygen-Species“ (ROS) und „Hydroxyl-Reactive-Oxygen-Species“ (HROS) unterschieden werden. ROS werden laut Hubenak et al. für den stärksten strahlenbedingten Schaden des Zellgenoms verantwortlich gemacht. Die HROS sind ebenfalls hoch-reaktiv und interagieren gleichwertig mit DNA, Proteinen und Lipiden und tragen so ihrerseits zur Schädigung und Zerstörung von Zellen bei. So kann durch das Auslösen von Wasserstoffatomen aus den Methylgruppen von Thyminbasen eine Zerstörung der Primärstruktur von DNA ausgelöst werden, die ihrerseits zur genomischen Instabilität und Mutagenität beiträgt [88][89].

Auch der Zellzyklus hat einen großen Einfluss auf die strahlenabhängige Vulnerabilität von Zellen. Grundsätzlich gliedert sich der Zellzyklus in Mitose und Interphase. Die Interphase gliedert sich ihrerseits in G1-, S-, und G2-Phase auf und dient der Vorbereitung der Teilung. Jede Phase ist durch spezifische Stoffwechselvorgänge charakterisiert und der Übertritt zwischen den Phasen durch Kontrollpunkte eng reguliert. Hierbei wird das Gleichgewicht durch Cdks (Cyclin-dependent kinases), hergestellt, welche über De-/Phosphorylierung andere Proteine de-/aktivieren. Cdks können ihrerseits von spezifischen Inhibitoren gehemmt werden. Die G1-Phase dient der Vermehrung von Zellorganellen und dem Wachstum der Zelle, die terminale Differenzierung wird ausgeprägt. Die DNA liegt im Rahmen der hohen Stoffwechselrate entspiralisiert vor und ist damit wenig anfällig für Schäden durch Strahlung. Ausdifferenzierte Zellen treten von der G1-Phase häufig in eine sogenannte G0-Phase ein; d. h., der teilungsunabhängige Stoffwechsel der Zelle ist aktiv, eine weitere Teilung wird aktuell nicht initiiert, die DNA liegt entspiralisiert vor und die Empfindlichkeit gegenüber Strahlung ist ebenfalls gering. Ein Wiedereintritt in den aktiven Zellzyklus ist grundsätzlich möglich. Neben dem Übertritt in die G0-Phase gibt es für die Zelle auch die Möglichkeit, in die S-Phase überzugehen. Der Übergang wird durch den G1-Kontrollpunkt überwacht. Cdk4 ist hier im Komplex mit Cyclin D aktiv. Der Cdk4/Cyclin-D-Komplex sorgt für eine Phosphorylierung des Retinoblastom-Proteins, das in phosphorylierter Form den Wachstumsfaktor E2F freisetzt. Über E2F werden die Gene für eine Replikation hochreguliert. Eine wichtige Rolle spielt auch das p53 Protein, das zu den Tumor-Suppressor-Proteinen gehört. Im Normalfall wird es von der Zelle kontinuierlich ubiquitiniert und abgebaut. Liegen in der Zelle jedoch DNA-Schäden vor, wird es über verschiedene Proteinkinasen phosphoryliert und kann nicht weiter eliminiert werden. Es fungiert als Transkriptionsfaktor und leitet über verschiedene nachgeschaltete Kaskaden den Stopp vor der S-Phase über p21, die Reparatur der DNA oder, wenn diese misslingt, die Apoptose der Zelle über Aktivierung der Bcl-2 Familie mit u. a. Bax und Bad ein. Auch die Proteine p16 und p21 sind an der Regulation beteiligt. So treten im gesunden Organismus planmäßig nur Zellen mit intakter DNA in die S-Phase ein. In der S-Phase wird das Zellgenom repliziert und Proteine für die Verpackung – Histone – hergestellt. In dieser Phase sind Zellen besonders resistent gegenüber Strahlung, da alle für die Zellreparatur notwendigen Gene, Proteine und Enzyme hochreguliert sind.

Die G2-Phase dient ausschließlich der Reparatur von Replikationsfehlern. Auch in dieser Phase ist die Vulnerabilität gegenüber Strahlung eher gering. Nach der G2-Phase folgt die Mitose-Phase; hier ist ein weiterer Kontrollpunkt vorhanden. Der G2-Kontrollpunkt wird über Cdk1 und Cyclin B, die zusammen den Mithosis Promoting Factor (MPF) bilden, gesteuert. Die CDC25 (Cell Division Cycle 25) spielt dabei eine wesentliche Rolle, indem sie den MPF bei intakter DNA aktiviert. Die fehlerlose DNA-Replikation soll erneut geprüft werden. Über verschiedenartige Phosphorylierungsvorgänge an Proteinen wird die nachgeschaltete Mitose eingeleitet. Wird ein DNA-Fehler detektiert, wird über ATM (Ataxia Teleangiectasia Mutated) CDC25 phosphoryliert und inaktiviert. Auch die Proteine p21 und p53 inhibieren CDC25 bei Bedarf. Die Mitose wird dabei in Prophase, Prometaphase, Metaphase, Anaphase und Telophase untergliedert. Ein weiterer Kontrollpunkt zwischen Meta- und Anaphase überprüft die korrekte Anordnung der Chromosomen in der Äquatorialebene, um eine korrekte Teilung der Schwesterchromatiden zu ermöglichen. Die Kontrolle erfolgt über die Detektion der auf den Spindelapparat wirkenden Spannung. Die DNA liegt in maximal kondensierter Form vor und ist somit besonders anfällig für Strahlenschäden, z. B. Doppelstrangbrüche. Im Unterschied zu physiologischen Zellen teilen sich Tumorzellen sehr häufig; genomische Instabilität und fehlerhafte Checkpoint-Mechanismen potenzieren sich zu immer undifferenzierteren und sich schneller teilenden Zellen. Gleichzeitig nimmt die Fähigkeit der Reparaturmechanismen ab. Aus diesem Grund sind Tumorzellen deutlich anfälliger für Strahlung als gesundes Gewebe [88][90]. Zusammengefasst kann gesagt werden, dass durch ionisierende Strahlung Zellschäden bis hin zum Zelltod ausgelöst werden können: Apoptose, Mitotische Katastrophe, Nekrose, Seneszenz (irreversibler Verlust der Teilungsfähigkeit) oder eine Autophagie [89]. Aus den Erkenntnissen über die unterschiedlichen Selbstheilungspotentiale von Gewebetypen hat sich das Prinzip der fraktionierten Bestrahlung in der Radiotherapie durchgesetzt. Modernere Therapieverfahren orientieren sich an immer genaueren linear-quadratischen Formeln, die eine genaue Zeit- und Dosis-Berechnung für spezifische Behandlungskonzepte entsprechend verschiedener Gewebe- und Tumorentitäten möglich machen.

Grundsätzlich kann Bestrahlung immer auch mit anderen Therapieoptionen kombiniert werden. Als Beispiel sind im Besonderen die operative Therapie und die Chemotherapie zu nennen. Bestrahlung eignet sich für kurative oder palliative Therapieoptionen und kann entweder als von außen auf den Körper applizierte Strahlung oder mittels Trägerstoffen, als Brachytherapie von innen auf den Körper wirkend, angewendet werden. Die technische Entwicklung hat auch in der Radiotherapie immer bessere Therapieoptionen ermöglicht. Genau wie die Chemotherapie kann die Radiotherapie adjuvant oder neoadjuvant angewendet werden [89].

2.2 Therapie der pädiatrischen ZNS-Tumoren

2.2.1 Allgemeines Prinzip der Behandlung von pädiatrischen ZNS-Tumoren

Die Therapie von Krebserkrankungen setzt sich aus den 3 wesentlichen Bestandteilen, der Bestrahlung, der Chemotherapie und der operativen Entfernung, zusammen [68][63]. Die konkrete Behandlung richtet sich nach Lage und Art des Tumors sowie den individuellen Bedürfnissen der Patient*Innen [91].

2.2.2 Chemotherapie

2.2.2.1 Prinzip und Anwendung in der Behandlung pädiatrischer ZNS-Neoplasien

Auch in der Chemotherapie wird zwischen neoadjuvanten und adjuvanten Therapieformen unterschieden. Diese Einteilung bezieht sich auf die zeitliche Anwendung in Bezug auf eine mögliche Operation. Bei der neoadjuvanten Therapie wird die Chemotherapie vor einer möglichen Operation eingeleitet. Dies kann zum einen das Ziel haben, die Tumormasse so weit zu verringern, dass eine Exzision ermöglicht wird, zum anderen können Mikrometastasen im besten Falle direkt eliminiert werden. Auch die Tumorkinetik kann so abgeschätzt werden. Die adjuvante Chemotherapie wird nach

durchgeführter Operation angewendet, z. B. wenn eine unvollständige Resektion vorliegt. Zusätzlich wird auch hier das Risiko von Metastasen gemindert [92][91][89].

2.2.3 Radiotherapie

2.2.3.1 Prinzip

Im Rahmen der Radiotherapie werden die zytotoxischen Eigenschaften der ionisierenden Strahlung aktiv genutzt, um – durch die Hemmung der Zellteilung und/oder das Herbeiführen des Zelltods – den Untergang von (Tumor-)Gewebe zu bewirken. Die Strahlung kann dabei mittels Brachytherapie von innen über eingebrachtes radioaktives Material – die sogenannten „Seeds“ – appliziert werden. Hierbei wird die Strahlung vorwiegend lokal an das Gewebe abgegeben. Im Gegensatz dazu wird in der Tele-/perkutanen Strahlentherapieform die Strahlung von außen auf das Zielgewebe appliziert. Auf diesem Weg kann die Strahlung entweder hochenergetisch auf innere Organe und das ZNS oder – mittels Weichstrahl-/Nahstrahltechnik – auch auf dermatologische Krankheitsbilder appliziert werden [93].

Neben der allgemeinen Bestrahlungstechnik spielen auch das Intervall und die verwendeten Einzeldosen eine Rolle. So wird beispielsweise über die Fraktionierung die Gesamtdosis auf tägliche kleinere Einzeldosen von z. B. 1,50 bis 3,00 Gy gesplittet und so die vermehrte Reparaturfähigkeit von physiologischem gegenüber dem Tumorgewebe ausgenutzt. Im Rahmen von Hypo- (höhere Fraktionsdosen, kürzere Gesamtbestrahlungszeit) oder Hyperfraktionierung (kleinere Einzeldosen, Anzahl der Fraktionen erhöht, Erhöhung der Gesamtdosis möglich, Gesamtbestrahlungszeitraum gleich) können die Dosen und Zahl der Applikationen angepasst und auf die Bedürfnisse der Patient*Innen angepasst werden. Bei der Akzelerierung wird zugunsten der Verkürzung des Gesamtbehandlungszeitraums die Fraktionsfrequenz erhöht, die verwendeten Einzeldosen bleiben gleich. Zur Verringerung der Anzahl der Lokalrezidive kann mittels Boost-Therapie eine Dosisaufsättigung des Tumorbetts nach Exzision (häufig adjuvante Konzepte) vorgenommen werden [89][88][93].

3D Conformal RadioTherapy/ 3DCRT

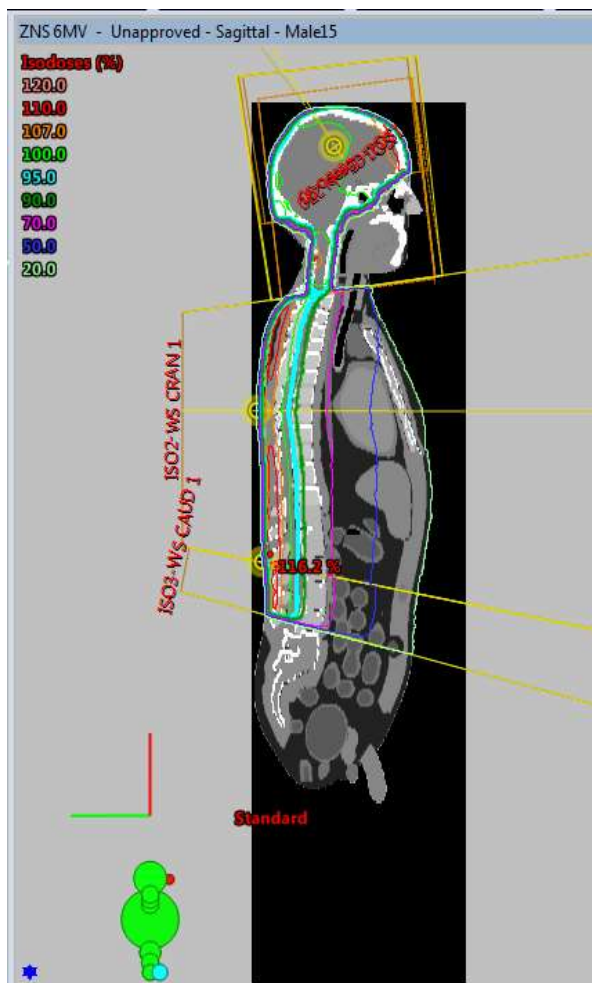


Abbildung 6: Zeigt eine Therapieplanung der 3D-konformalen Bestrahlung. Das Bild wurde freundlicherweise durch die Strahlentherapie der Universitätsklinik-Mainz zur Verfügung gestellt.

dient nicht, wie sonst üblich, eine vor Beginn der eigentlichen Bestrahlung durchgeführte Einzeichnung der individuellen Strahlenfelder auf der Haut der Patient*Innen als Landmarke, sondern die in der Therapie erzeugten Röntgenbilder. Die Röntgenbilder werden dabei intratherapeutisch mit der Bestrahlungsplanungssoftware abgeglichen und die Bestrahlung angepasst. Dieses Verfahren kann – mit einer Markierung des Tumors durch z. B. zuvor implantierte „Goldmarker“ – als zusätzliche Landmarke kombiniert werden. Auch hier ist es Ziel, eine möglichst genaue Bestrahlung unter Schonung der umliegenden Strukturen erreichen [95][89][94].

Stereotaxie/ SBRT

Eine stereotaktische Behandlung eignet sich besonders für Tumoren/Metastasen im Kopfbereich. Durch eine aufwändige Fixation des Kopfes kann eine hohe Strahlendosis auf ein kleines Volumen appliziert werden und gleichzeitig eine Einstell- bzw. Bestrahlungsgenauigkeit von unter 1 Millimeter erreicht werden. Auch in diesem Verfahren wird die Tumordosis durch Applikation der Strahlung aus verschiedenen Winkeln erzielt; dies kann z. B. in Form einer Rotationsbestrahlung VMAT (Volumetric Arc Therapy) geschehen. Durch die Rotation und Anpassung der Einstrahlrichtung kann hier bei optimaler Dosisverteilung mit hoher Tumordosis das umliegende Gewebe möglichst geschont werden [94][89][95].

Im Rahmen dieses Verfahrens wird mittels computertomografisch erstellter Bilderserie die Bestrahlung des Tumors aus verschiedenen Bestrahlungsebenen geplant und unterschiedlichen Einzeldosen aus verschiedenen Bestrahlungswinkeln vorgenommen. So ist es möglich, die Einzeldosis peripherer Organe zu senken und die Tumordosis in vollem Umfang zu applizieren [94]. Ein Beispiel der Therapieplanung wird in Abbildung 6 veranschaulicht.

Intensitäts-Modulierte Radio-Therapie / IMRT

Bei der IMRT wird – wie bei der konformalen Therapie – aus verschiedenen Ebenen und Winkeln die Bestrahlung des Tumors vorgenommen, um, bei voller Tumordosis, eine größtmögliche Schonung des umliegenden Gewebes zu erreichen. Zusätzlich wird die Intensität der Strahlen aus der jeweiligen Ebene variiert, um – durch das Erzeugen sich überlagernder Dosisgebirge – eine noch präzisere Bestrahlung allein des Tumors entsprechend seiner Form und Eigenschaften zu erzielen [95][89][96].

Image Guided Radiation Therapy / IGRT

Im Rahmen der Image Guided Radiation Therapy werden durch eine zusätzlich eingebaute Röntgenröhre während der eigentlichen therapeutischen Bestrahlung Kontrollbilder erstellt. Hierbei

Allgemeine Probleme im Rahmen der Bestrahlung des ZNS und mögliche Lösungsansätze

Tabelle 5: Mögliche Probleme im Rahmen der Radiotherapie, modifizierte Tabelle aus [97]

Mögliches Problem	Möglicher Lösungsansatz
Schwierigkeiten in der konventionellen Berechnung des Target-Volumens	CT- Simulation mit integrierter CT-MRT
Bauchlage unbequem/ Beatmungsprobleme	Durchführung der Therapie in Rückenlage
Überlappende Bestrahlungsfelder im Bereich der HWS mit Gefahr des Dosisverlustes/Überdosierung	Anpassung der Strahlung im betroffenen Bereich, u. U. Einsatz von Strahlenfängern, Rotation, Aussparung, etc.
Erhöhter Abstand zwischen Strahlenquelle und Zielgewebe z. B. bei der Bestrahlung des Rückenmarks	Verwendung mehrerer Felder
Asymmetrie und Inhomogenitäten entlang des Wirbelkörpers, z. B. bei der Bestrahlung des Rückenmarks	Einsatz von Kompensatoren oder Mehrschicht-Collimatoren
Bestrahlung gesunder Gewebe -Kiefer/ Zähne -Schilddrüse -Herz -GI-Trakt -Gonaden	<u>Lagerung optimieren</u> -Kopfextension -Anpassung der Bestrahlungswinkel -Reduktion der Kontaktstellen z. B. durch Atemkommandos -Anpassung der Feldweite -Anwendung von Protonenstrahlung, IMRT, oder Anpassung der Feldbreite oder/und Dosisreduktion

2.2.3.2 Behandlungsunterschiede der Subtypen der ZNS-Tumore

Wie es der WHO-Klassifikation zu entnehmen ist, setzt sich die Gruppe der ZNS-Tumoren aus verschiedensten Entitäten und Lokalisationen des ZNS zusammen, was eine individuelle Behandlung der Tumorerkrankungen nötig macht. Auch das Alter der Patient*Innen muss im Einzelnen berücksichtigt werden und hat Einfluss auf die möglichen Behandlungsstrategien [50]. So wird ganz besonders in jungen Jahren in Abwägung möglicher Folgeschäden versucht, eine Bestrahlung möglichst zu verzögern oder unterlassen zu können [49]. Die Heterogenität der kindlichen ZNS-Tumoren spiegelt sich auch in der Therapievelfalt wider. Beispielsweise gibt es in Deutschland aktuell lediglich 4 Leitlinien, die sich mit der Diagnose kindlicher ZNS-Neoplasien sowie der Behandlung der Medulloblastome, der Ependymome, der Craniopharyngeome und der niedrig malignen Gliome befassen[13][49][56][51][50]. Auch ein Blick auf das im Jahr 2017 erschienene „Kompendium der Therapieoptimierungsstudien bei Kindern und Jugendlichen mit Krebserkrankungen“, Band 2, von Christian Müller, das Therapieansätze aus über 9 Studien erfasst, macht deutlich, wie schwer es ist, die jeweiligen Behandlungsstrategien der kindlichen ZNS-Tumoren und damit verbundenen Risikoprofile für mögliche Spätfolgen wie Folgeerkrankungen zu ermitteln. Gleichzeitig macht es die Notwendigkeit einer tiefergehenden Aufarbeitung deutlich [98].

2.2.3.3 Einfluss auf Folgeneoplasien und möglicher Confounder

Wie im Abschnitt 2.1.3.3 Strahlung bereits erörtert, stellt die Radiotherapie einen erheblichen Risikofaktor für die Entstehung von Folgeneoplasien dar. Gleichzeitig bestehen moderne Therapiekonzepte in der Regel aus multimodalen Ansätzen und müssen kritisch hinsichtlich eines möglichen Confoundings durch andere Therapiebausteine hinterfragt werden.

Auch Chemotherapeutika können das Risiko für Folgeneoplasien erhöhen [15]. Teepen et al. beschreiben im Rahmen der „DCOG LATER Studies“ eine dosisabhängige Erhöhung des Risikos für Folgeneoplasien für Brustkrebs und solide Tumoren bei Gabe von Doxorubicin, einem Zytostatikum aus der Wirkstoffgruppe der Topoisomerase-Hemmstoffe [99][100]. Auch Cyclophosphamid, ein Zytostatikum der Wirkstoffgruppe der Alkylantien, zeigte sich in der genannten Studie dosisabhängig für ein erhöhtes Risiko von Folgeneoplasien – hier im Besonderen für Sarkome – verantwortlich [99]. Kaatsch et al. ermittelten in einer Fall-Kontrollstudie von 2009, in der sie 328 Fälle des deutschen Kinderkrebsregisters mit 639 Kontrollen verglichen, ein generelles Odds Ratio (OR) von 1,80 [95 % KI: 0,98-3,10] für die Entwicklung einer Folgeneoplasie, das nur auf den Erhalt von Chemotherapeutika zurückzuführen sei. Unterschiedliche Substanzen wirkten sich hierbei unterschiedlich auf das Folgeneoplasie-Risiko aus. Das höchste Risiko entfiel auf die Alkylantien mit einem OR von 2,00 [95 %, KI: 1,20-3,30], wogegen die Antrazykline aus der Gruppe der Isomerase-Hemmstoffe mit einem OR von 0,3 [95 %, KI: 0,10-0,60] das geringste Risiko aufwiesen [15][100][101]. Auch eine Verschlimmerung möglicher Strahlenschäden kann durch Chemotherapie in spezifischen Organen hervorgerufen werden [102].

In der Literatur fehlen aktuell genauere Selektionen der allein durch die Chemotherapie verursachten möglichen Spätfolgen nach kindlichen ZNS-Tumoren.

2.3 Folgeneoplasien

Wie in Abschnitt 1.1.3 definiert, handelt es sich bei den Folgeneoplasien um das Auftreten einer zweiten Krebserkrankung ungleicher Morphologie und/-oder Topologie, wobei der zeitliche Abstand des Auftretens für die Definition keine Rolle spielt. In einer Auswertung des deutschen Kinderkrebsregisters im Zeitraum von 1980 bis 2014 wurden unter 47.650 Überlebenden der Erstneoplasie über mindestens 6 Monate Folgeneoplasien in 1.262 Fällen identifiziert. Bei einer maximal möglichen Nachbeobachtung von 35 Jahren ermittelten Scholz-Kreisel et al. eine kumulative Inzidenz von 8,27 % [95 %, KI: 7,51-9,03]. Bei den Folgeneoplasien ergaben sich Unterschiede innerhalb der Geschlechterverteilung: Frauen wiesen danach ein höheres Risiko für eine Folgeneoplasie auf; das Hazard Ratio (HR) betrug 1,29 [95 %, KI: 1,16-1,44]. Ein ebenfalls erhöhtes Risiko wurde bei Patient*Innen mit systemischen Erstneoplasien beobachtet; das HR betrug hier 1,22 [95 %, KI: 1,09-1,36] [15]. Die kumulative Inzidenz der Kohorte wird in Abbildung 7 bildlich dargestellt.

Kumulative Inzidenz von Folgeoplasien nach 35 Jahren Follow-up

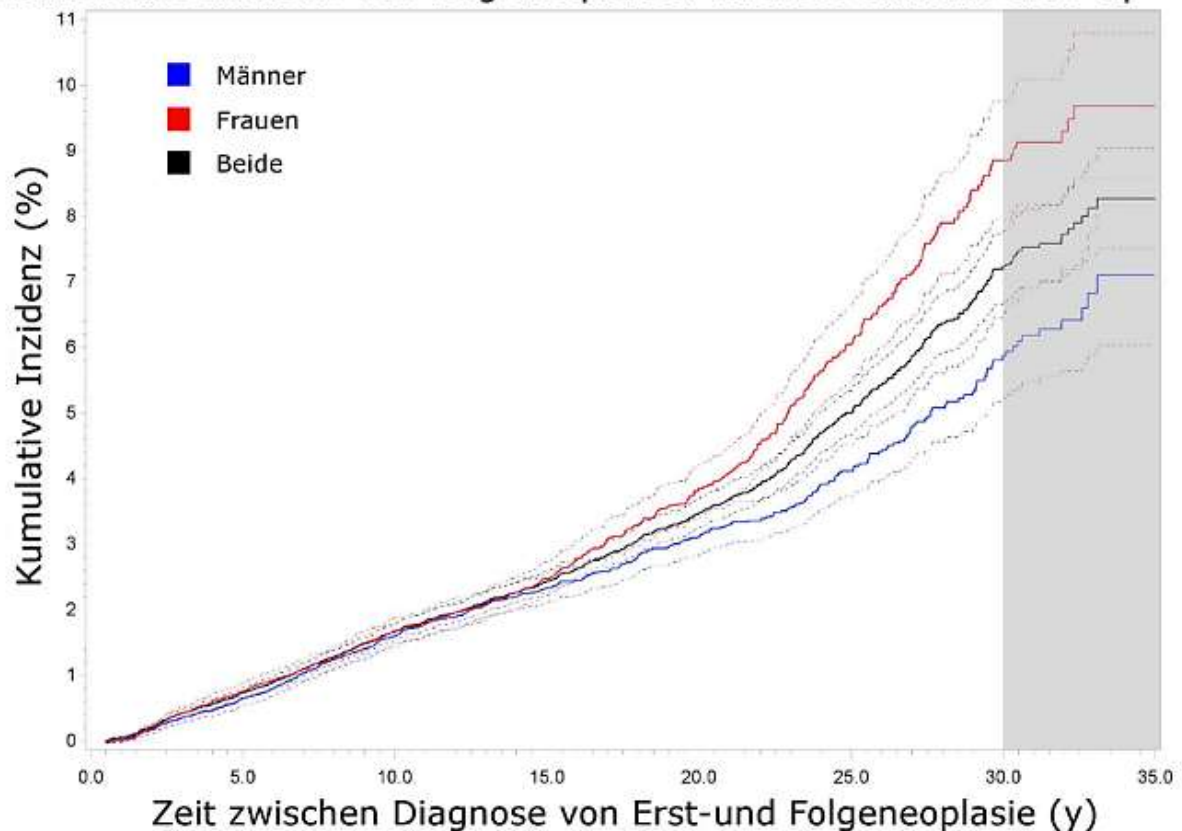


Abbildung 7: Zeit bis zum Auftreten einer Folgeoplasie. Die Farbcodierung unterscheidet die Geschlechter nach weiblich (rot), männlich (blau) und beiden Geschlechtergruppen (schwarz), $y = \text{years}$, Abbildung freundlicherweise zur Verfügung gestellt aus der Originalpublikation von Dr. Peter Scholz-Kreisel [15]

In den ersten 15 Jahren der Nachbeobachtung machten systemische Folgeoplasien mit 339 Fällen (39,10 %) die größte Gruppe der Folgeoplasien aus, die ZNS-Tumoren stellten mit 129 Fällen (32,60 %) die größte Gruppe der soliden Tumoren dar. Nach 15 Jahren bis Ende des Nachbeobachtungszeitraums nahmen die systemischen Folgeoplasien deutlich ab; es wurden nur noch 15 Fälle (3,85 %) beobachtet. Im Gegensatz dazu nahmen die soliden Folgeoplasien deutlich zu. Die größte Gruppe bildeten die malignen Hauttumoren mit 103 Fällen (26,10 %).

Die genaue Verteilung der Folgeoplasien entsprechend der Latenzzeit nach Krebs im Kindesalter kann der folgenden Abbildung 8 entnommen werden [15]. Eine Übersicht häufiger Kombinationen zwischen Erst- und Folgeoplasie ist in Tabelle 6 zu sehen.

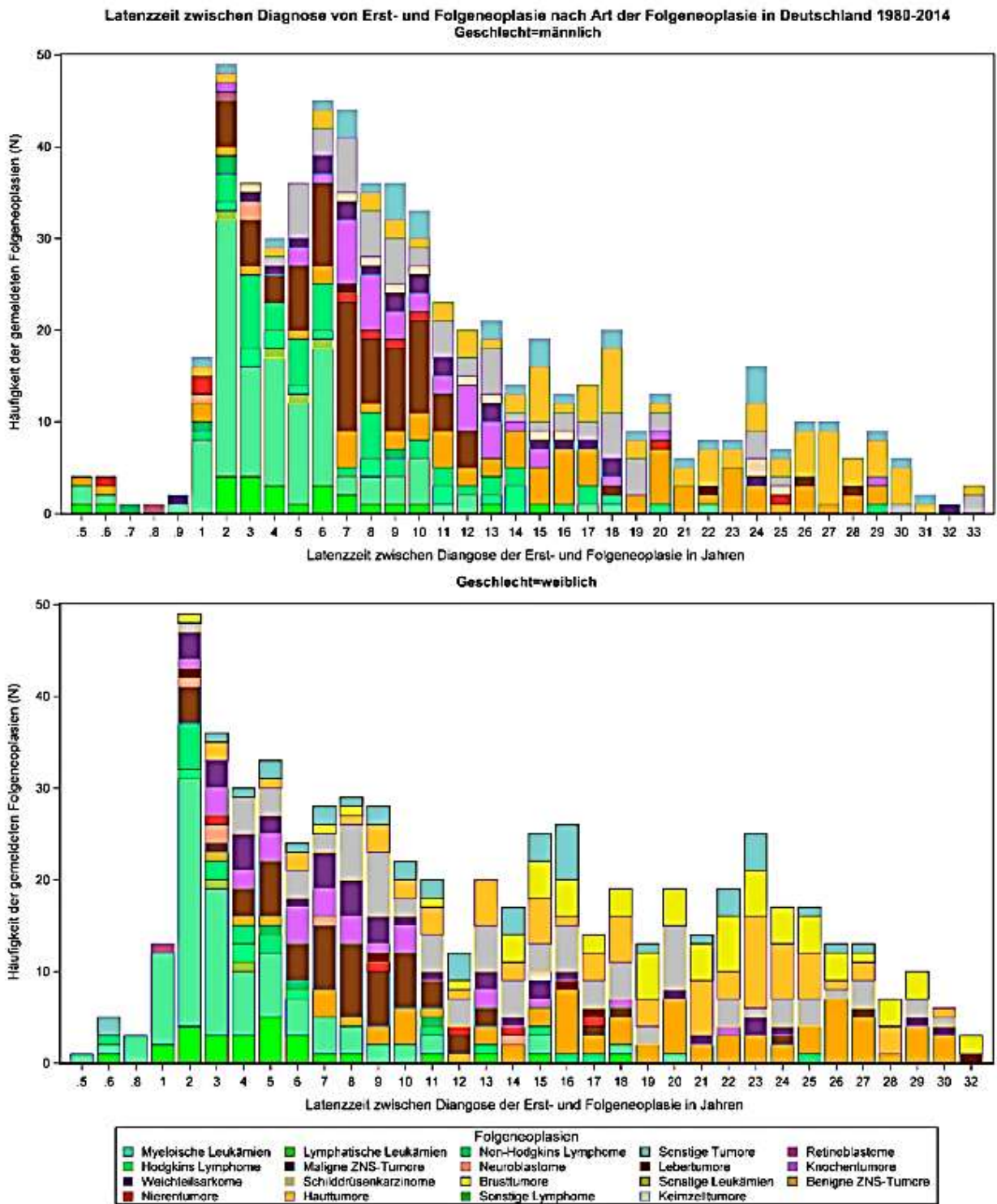


Abbildung 8: Verteilung der Latenzen der Folgeonoplasien entsprechend des Geschlechts, Abbildungen freundlicherweise zur Verfügung gestellt aus der Originalpublikation von Dr. Peter Scholz-Kreisel [15]

Tabelle 6: Verteilung häufiger Kombinationen von Erst- und Folgeneoplasien der DKKR-Kohorte 1980 bis 2014, modifiziert nach Dr. Peter Scholz-Kreisel [15]

Erstneoplasien										
Folgeneoplasien	Leukämien		Hodgkin-Lymphom		Maligne ZNS-Tumoren		Summe (andere)		Summe (alle)	
	m	w	m	w	m	w	m	w	m	w
Akute myeloisch. Leukämie	48	30	2	5	13	8	48	50	111	93
Non-Hodgkin-Lymphom	21	5	7	2	1	3	17	8	46	18
Nicht maligne ZNS-Tumoren	28	22	1	0	21	28	24	24	74	74
Maligne ZNS-Tumoren	26	25	1	0	23	14	30	17	80	56
Schilddrüsen-T.	16	25	21	16	11	9	15	13	63	85
Hauttumoren	20	23	12	16	21	13	25	24	78	76
Brustkrebs	0	10	0	27	0	1	0	27	0	65
Summe (andere)	46	33	14	7	17	13	103	132	180	185
Summe (alle)	205	173	58	73	107	89	262	295	632	630
Summe EN ohne FN	7.479	5.766	1.366	876	3.344	2.449	13.851	1.1257	26.040	20.348

Auch Pettorini et al. weisen in Ihrem Fallreport auf den Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Folgeneoplasien an der Schilddrüse und einer (vorangegangenen) Bestrahlung des Kraniums bei Medulloblastem als Erstneoplasie hin [103].

2.3.1 Risikofaktoren

In ihrer Übersichtsarbeit „Risk, Risk Factors and Surveillance of Subsequent Malignant Neoplasms in Survivors of Childhood Cancer: A Review“ kommen Turcotte et al. zu dem Schluss, dass die großen Risikofaktoren für Folgeneoplasien im Bereich Radiotherapie und Chemotherapie der vorangegangenen Erstneoplasie, sowie einem genetisch assoziierten Risiko anzusiedeln sind [104]. Im Zusammenhang mit der Radiotherapie wird der sogenannte „Bystander-“, oder auch „Non-Targeted Effect (NTE)“ als ein wichtiger Risikofaktor für die Entstehung von Folgeneoplasien beschrieben [105]. Dieser beschreibt den Effekt, den ionisierende Strahlung auf Zellen hat, die nicht im direkten Feld der Bestrahlung liegen, aber durch den Kontakt zu direkt bestrahltem Gewebe beeinflusst werden. Auch, wenn der zugrundeliegende Mechanismus noch nicht vollständig verstanden ist, gibt es dazu verschiedene Erklärungsmodelle. Zum einen wird eine direkte dosisabhängige Kommunikation zwischen den Zellen über Zell-Zellkontakte – wie u. a. den Gap-Junctions – vermutet, ein anderes Erklärungsmodell geht von Metaboliten der bestrahlten Zellen aus, die sich nach Fick’schem Gesetz über Diffusion ausbreiten und so für den Effekt verantwortlich sein könnten. Ein noch anderer Ansatz geht davon aus, dass die Bystander-Signale in ihrer Menge abhängig zur Dosis senden und – im Gegensatz zur kurzen Reichweite über die Gap-Junctions – einen eher großräumigen Effekt auslösen [106]. Tomezak et al. kamen in Experimenten zu dem Schluss, dass der globale proliferative Effekt durch Bystander-Signalmoleküle größer sei als eine direkte lokale Wirkung [107]. Buonanno et al. erforschten die strahlungsabhängigen Wechselwirkungen zwischen Zellen, indem nicht bestrahlte Zellen in einen 5-stündigen Kontakt mit direkt zuvor bestrahlten Zellen gebracht wurden. Im Folgenden gelangten sie zu der Beobachtung, dass die zuvor nicht bestrahlten Zellen dennoch Veränderungen erfuhren. So wurde in bis zu maximal 20 Tochtergenerationen eine verminderte Teilungsfähigkeit, eine vermehrte Anzahl von Chromosomenschäden sowie eine verringerte

Enzymaktivität antioxidativ wirkender Enzyme beobachtet. Es konnte außerdem die Inaktivierung des Enzyms Aconitase im Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt werden [108]. Widel et al. setzen den Bystander-Effekt überwiegend mit Niedrigdosis-Bestrahlung in Beziehung und beschreiben den Effekt auf die Zellen mit verminderter Überlebensfähigkeit, einer verstärkten Apoptose, biochemischen Veränderungen sowie allgemeinen zytogenetischen Schäden [109]. Auch Mukherjee und Chakraborty beschreiben eine Abhängigkeit des Bystander-Effekts von der Art der Bestrahlung und dem jeweiligen Zelltyp im Hinblick auf etwaige Schäden der Bystanderzellen [110].

Auch die schon für die Erstneoplasien verantwortlichen Prädispositions-Syndrome wirken sich begünstigend auf später entstehende Folgeerkrankungen aus und stellen somit einen weiteren Risikofaktor dar [35][104].

In einer Metaanalyse bezüglich Lebensstil-bedingter Risikofaktoren wiesen die Überlebenden einer kindlichen Krebserkrankung in Bezug auf Ernährung, Tabakkonsum und Sonnenexposition sowie berufsbedingter Risiken ein vergleichbares Verhalten zu Personen der jeweiligen Peergroup auf. Es wurde (für sie) kein erhöhtes Risikoprofil erkennbar, lediglich hinsichtlich der körperlichen Aktivität konnten Unterschiede festgestellt werden [111].

2.3.2 Therapieassoziationen

In der Literatur herrscht große Einigkeit, dass die Entstehung von Folgeerkrankungen durch etwaige Therapiemethoden der Ersterkrankung begünstigt werden kann. Ein Ansatz geht dabei von einem direkten Zusammenhang von Strahlendosis und Risiko aus.

Strahlendosis: Mögliche Folgeerkrankungen

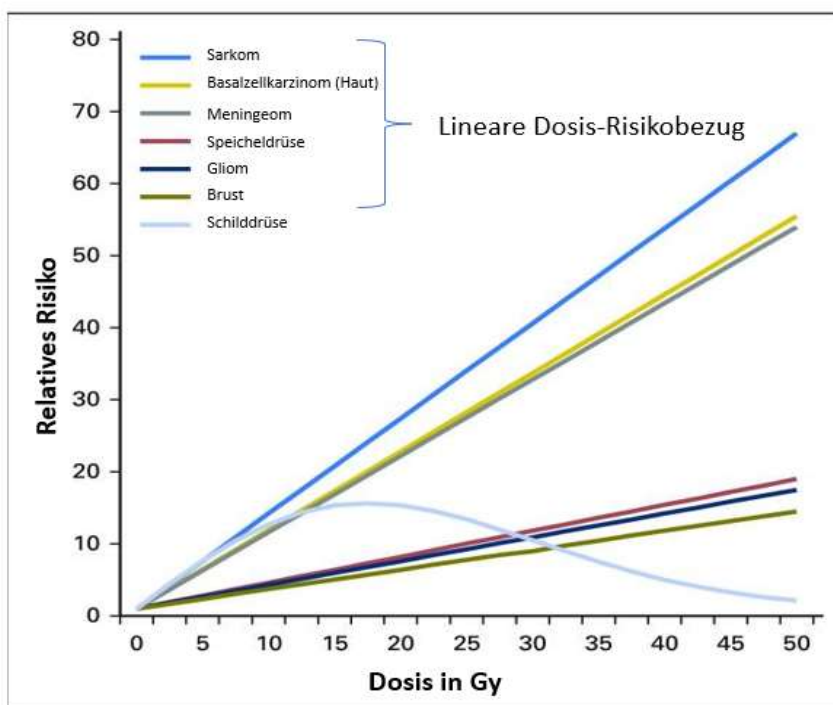


Abbildung 9: Zusammenhang zwischen Strahlendosis und möglichen Folgeerkrankungen modifiziert nach Turcotte et al. [104]

Strahlendosis und Risiko aus. Turcotte et al. verdeutlichen diesen Zusammenhang in Ihrer Arbeit mit folgender Abbildung 9 [104].

Sie gehen dabei von einem linearen Zusammenhang von Dosis und Risiko für den Großteil der Gewebe aus. Eine Ausnahme bildet das Schilddrüsengewebe, das ab einer Bestrahlungsdosis von 15 bis 20 Gy – als einziger Gewebetyp bei steigender Dosis – eine abnehmende Tendenz für das Auftreten einer Folgeerkrankung zeigt. In der Originalarbeit „Radiation-Related New Primary Solid Cancers in the Childhood Cancer Survivor Study: Comparative Radiation Dose Response and Modification of Treatment Effects“ von Inskip et al. wird der Zusammenhang für die meisten Gewebe außer der Schilddrüse als lineare Beziehung für Bestrahlungsdosen zwischen 0 bis 50 Gy beschrieben. Das „Excess Relative Risk (ERR)“ betrug für Sarkome, Meningiome und nicht melanotischen Hautkrebs >1 pro Gy, für Gliome, Brust und Speicheldrüsen 0,27 bis 0,36 pro Gy [112].

Auch das Alter bei Anwendung der jeweiligen Therapie spielt eine entscheidende Rolle für die Vulnerabilität des Individuums, dies besonders im Hinblick auf die Strahlensensitivität [113][114].

2.4 Folgeneoplasien des ZNS

In der Beobachtung der US-amerikanischen CCSS konnten Neglia et al. eine Häufung von ZNS-Folgeneoplasien nach Leukämien und vorangegangenen ZNS-Tumoren aufzeigen. Bei einem Mindest-Überleben von 5 Jahren trat bei 116 von 14.361 Patient*Innen im Verlauf eine Folgeneoplasie des ZNS auf. Gliome wurden dabei in 40 Fällen beobachtet, wobei der Median der Erkrankung bei 9 Jahren nach der Erstneoplasie lag. Meningeome wurden in 66 Fällen beobachtet und hatten eine mediane Auftrittszeit von 17 Jahren. In der Auswertung der Therapiedaten zeigte sich die Exposition im Rahmen der erfolgten Radiotherapie als wesentlicher Risikofaktor für das Auftreten späterer ZNS-Folgeneoplasien. Das OR für Gliome lag bei 6,78 [95 % KI: 1,54-29,70] und für die Meningeome bei OR: 9,94 [95 % KI: 2,17-45,60]. Der Dosis-Wirkungs-Zusammenhang zeigte sich linear. Weder der Erhalt von Chemotherapie, noch ein erhöhtes Risiko durch die Erstneoplasie wirkten sich signifikant auf das Risikoprofil für eine ZNS-Folgeneoplasie aus; lediglich ein junges Alter bei Erhalt der Bestrahlung wirkte sich negativ aus [115]. Auch Petorrini et al. beschreiben ein hohes Risiko für die Radiotherapie-bedingte Entstehung von Folgeneoplasien im ZNS. Als auffällig beschreiben die Autoren dabei den histologischen Subtyp der Folgeneoplasien, der sich von den typischerweise auftretenden ZNS-Tumoren im Erwachsenenalter unterscheidet. Die Autoren ermittelten 142 Fälle mit Folgeneoplasien im ZNS. Diese teilten sich in 69 maligne Gliome, 33 Meningeome, 13 niedriggradig maligne Astrozytome, 8 Sarkome, 7 PNET, 7 atypische Meningeome sowie jeweils 1 Desmoidtumor, 1 Oligodendrogliom, 1 Oligoastrozytom, 1 Ependymom und 1 Medulloblastom auf. Die Zeit zwischen Erst- und Folgeneoplasie betrug zwischen 16 und 30 Jahren [113]. Maule et al. beschreiben in ihrer Arbeit, dass sich das Risiko für eine Folgeneoplasie abhängig von der Art der Erstneoplasie unterscheidet; so sei das Risiko einer Folgeneoplasie nach Gliomen oder embryonalen ZNS-Tumoren erhöht [116]. Bowers et al geben in Ihrem Review an, dass die Überlebenden einer kindlichen Krebserkrankung ein um bis zu 52,3-fach erhöhtes Risiko für eine Folgeneoplasie des ZNS im Vergleich zum Erkrankungsrisiko der Normalbevölkerung haben. Sie gaben ebenfalls an, dass nahezu alle Patient*Innen, die eine Folgeneoplasie des ZNS entwickelten, im Therapieverlauf einer Bestrahlung des Kraniums ausgesetzt waren. Sie ermittelten ein 5-Jahres-Überleben der Folgeneoplasie zwischen 0 bis 19,50 % für Gliome (IV) und 57,30 bis 100 % für Meningeome. Sie ordnen das Outcome dabei als vergleichbar zu einer Erstneoplasie dieses Tumor-Typs ein [117]. Im Gegensatz dazu beschreiben Casagrande et al. das Outcome bei Folgeneoplasien als deutlich schlechter [39]. Die Überlebensrate bei Patient*Innen, die an einer Folgeneoplasie erkrankten, liegt im Vergleich deutlich unter der durchschnittlichen Überlebenserwartung einer kindlichen (Erst-)Krebserkrankung [118]. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt auch die American Cancer Society in 2019 und beschreibt ebenfalls deutlich verschlechterte Outcomes im Rahmen einer Folgeneoplasie-Erkrankung [119]. Smith et al. beschreiben, dass in der Nachbeobachtung von 162 Patient*Innen, die nach einer kindlichen Krebserkrankung im Durchschnitt nach 10,30 Jahren an einer Folgeneoplasie erkrankten, nur 34,60 % Patient*Innen erfolgreich therapiert werden konnten. 92 Patient*Innen verstarben im Rahmen der neu aufgetretenen Folgeneoplasien. Die Folgeneoplasien zeigten sich dabei aggressiver als die Ersttumoren, was die Autoren vorwiegend auf allgemein-genetische Prädispositionen der Patient*Innen oder neu aufgetretene genetische Schäden durch Bestrahlung und/oder die Gabe von Chemotherapeutika im Rahmen der Behandlung der Erstneoplasie zurückführten [120].

2.5 Prinzip der TOS-Daten

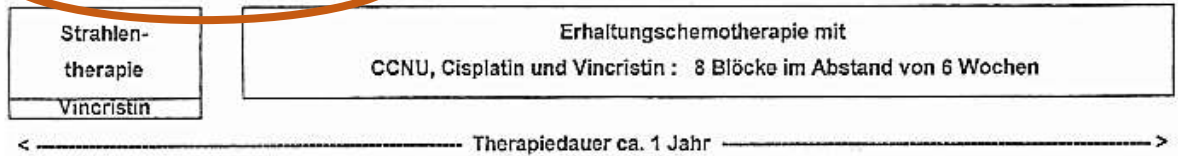
Die Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) ist ein Zusammenschluss von Ärzten, Wissenschaftlern, Pflegenden, Psychologen und anderen Fachkräften. Sie widmet sich der Erforschung, Diagnostik, Behandlung und Nachsorge von hämatologisch und hämatoonkologischen

Erkrankungen, die bei Kindern und Jugendlichen auftreten können. Die GPOH ist neben der Informationsverbreitung, Mitarbeit an (Behandlungs-)Leitlinien und der Erstellung von Registern auch wesentlich an der Initiation und Umsetzung der Therapieoptimierungsstudien (TOS) beteiligt [121]. Leitlinien bündeln den aktuellen wissenschaftlichen Stand über systematisch entwickelte Empfehlungen und sollen Orientierung in der Entscheidungsfindung für die Diagnostik, Behandlung und Nachsorge von Patient*Innen geben. So soll zur Optimierung und Transparenz von medizinischen Entscheidungswegen beigetragen werden. Die Leitlinien stellen dabei keine verbindliche Handlungsanweisung oder Richtlinie dar, sie sollen den Behandelnden vielmehr als grundsätzliche Entscheidungshilfe dienen. So steht dem/der Behandelnden jeder Zeit frei, über die individuelle Anwendbarkeit auf den Einzelfall zu entscheiden und unter sorgfältiger Abwägung von dieser abzuweichen [122]. Neben der Leitliniengestützten Therapie stellen die TOS ein in Deutschland etabliertes System dar, die Behandlung verschiedener Krebserkrankungen systematisch zu erfassen, die Wirksamkeit der Behandlungskonzepte zu vergleichen und diese so langfristig zu optimieren [123].

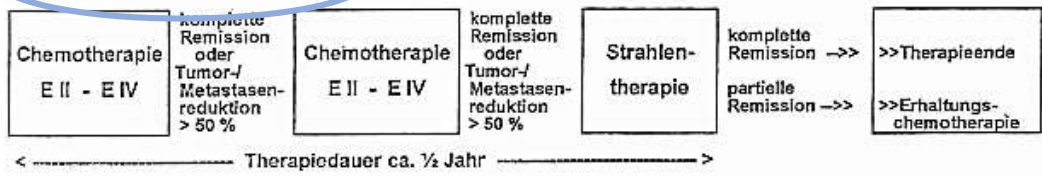
Neben über 70 Kliniken in Deutschland, Österreich und der Schweiz nehmen auch weltweit immer mehr Kliniken daran teil [92]. Es handelt sich dabei um durchweg randomisierte und kontrollierte Studien, eine Verblindung oder Placebokontrolle ist hingegen oft nicht möglich [123]. Insgesamt sind 90 % aller Kinder mit kindlichen Krebserkrankungen in Deutschland, Österreich und der Schweiz in Therapieoptimierungsstudien erfasst [124]. Trotz der Empfehlungen durch Leitlinien und TOS wird für jede/n Patient*In ein individuelles Therapieregime individuell festgelegt. Wie bei den Leitlinien sind auch im Rahmen der TOS Abweichungen im Einzelfall jederzeit möglich und liegen im Ermessen des/der Behandelnden [125]. In Kristian Müllers „Kompendium der Therapieoptimierungsstudien bei Kindern und Jugendlichen mit Krebserkrankungen“ aus dem Jahr 2017 werden die Behandlungsansätze der 1980er und 1990er Jahre zu ZNS-Tumoren in Kapitel 4 des Buches erfasst [98]. Die folgende Abbildung 10, Abbildung 11, Abbildung 12, Abbildung 13 und Abbildung 14 verdeutlichen hierzu exemplarisch den Aufbau einer TOS.

Postoperative Therapie (wird in 2 Studienarme randomisiert) HIT'91

Erhaltungs-Chemotherapiearm



Sandwich-Chemotherapiearm



Salvage-Therapie für Poor-Responder im Sandwich-Chemotherapiearm

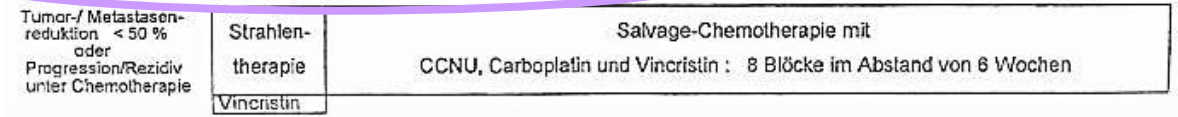


Abbildung 10: Therapieübersicht der HIT '91-Studie², gezeigt werden der allgemeine Ablauf und die verwendeten Therapiebausteine im Rahmen der TOS zur Behandlung von ZNS-Tumoren, modifiziert nach [98]

Erhaltungstherapie-Block im Erhaltungstherapiearm

HIT'91

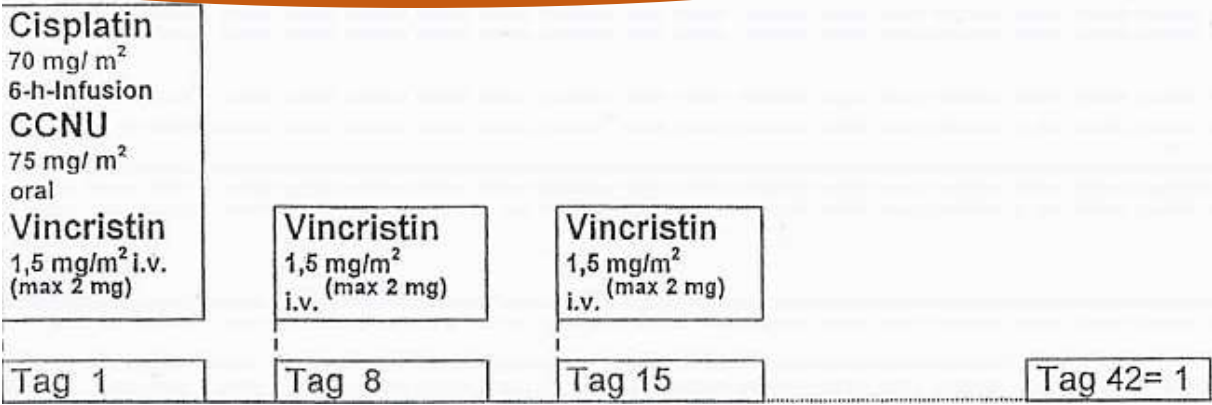


Abbildung 11: Therapiestrategie im Rahmen der HIT '91-Studie, die Abbildung zeigt die verwendeten Therapiebausteine im Rahmen des Erhaltungstherapie-Blocks, modifiziert nach [98]

² Die zugrunde liegende Qualität der Bilder entspricht der Darstellung im Originalwerk und ist mutmaßlich über die Digitalisierung vormals analoger Protokolle in Papierform beispielsweise mittels manueller Scannung zu erklären.

Sandwichchemotherapiezyklus im Sandwichchemotherapiearm

HIT'91

ELEMENT II	ELEMENT III/1	ELEMENT III/2	ELEMENT IV
<u>Ifosfamid</u> 3 g/m ² /Tag kont. Infusion Tag 1 - 3	<u>Methotrexat</u> 5 g/m ² 24-h-Infusion	<u>Methotrexat</u> 5 g/m ² 24-h-Infusion	<u>Cis-Platin</u> 40 mg/m ² /Tag 1-h-Infusion Tag 1, 2 und 3
<u>Mesna</u> 3 g/m ² /Tag kont. Infusion Tag 1 - 5	<u>CF-rescue</u> 15mg/m ² 6 mal alle 6 Stunden Start Stunde 42	<u>CF-rescue</u> 15mg/m ² 6 mal alle 6 Stunden Start Stunde 42	
<u>VP-16</u> 150 mg/m ² /Tag 1-h-Infusion Tag 4, 5 und 6			<u>Cytarabin</u> 400 mg/m ² /Tag 1/2-h-Infusion Tag 1, 2 und 3
Woche 3 (10)	Woche 5 (12)	Woche 6 (13)	Woche 7 (14)
	Woche nach der Operation		

Abbildung 12: Überblick über die medikamentösen Bestandteile des Sandwich-Chemotherapiearms im Rahmen der HIT '91-Studie, modifiziert nach [98].

Salvage-Chemotherapie für Poor-Responder im Sandwichchemotherapiearm

HIT'91

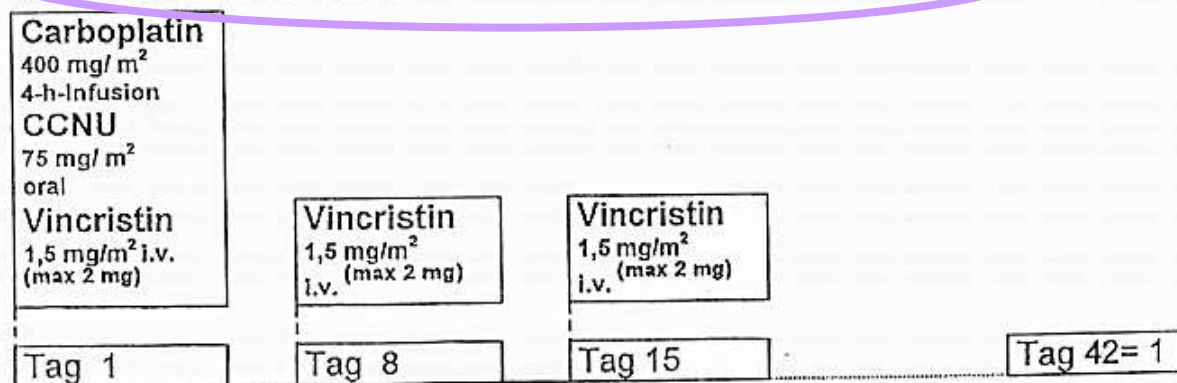


Abbildung 13: Bestandteile des medikamentösen Therapieablaufes der Salvage-Chemotherapie im Rahmen der HIT '91-Studie (Anwendung bei mangelndem Therapieansprechen im Rahmen des Sandwich-Chemotherapiearms) modifiziert nach [98].

Medikament	kumulative Dosis
Erhaltungsschemo	
Cisplatin	70 mg/m ²
Lomustin	75 mg/m ²
Vincristin	4,5 mg/m ²
Element I	
Procarbazin	1000 mg/m ²
Element II	
Ifosfamid	9000 mg/m ²
VP 16	450 mg/m ²
Element III	
Methotrexat	10000 mg/m ²
Element IV	
Cisplatin	120 mg/m ²
Cytarabin	1200 mg/m ²
Salvagetherapie für Poor-Responder	
Carboplatin	400 mg/m ²
Lomustin	75 mg/m ²
Vincristin	4,5 mg/m ²

Es handelt sich hierbei lediglich um empfohlene Dosen, welche situativen und altersadaptierten Anpassungen unterliegen.

Abbildung 14: Übersicht der empfohlenen Medikamentendosen im Therapieregime der HIT '91-Studie, modifiziert nach [98].

Entsprechend der u. a. in den TOS ermittelten Daten, sollen die tatsächlichen Therapiedaten der durch das DKKR erfassten Patient*Innen mit ZNS-Tumoren und (ZNS-)Folgeneoplasien zwischen dem 1. Januar 1980 und 31. Dezember 2014 im Rahmen dieser Dissertation analysiert und auf mögliche Abweichungen – im Sinne der individuellen Therapieentscheidung für die Patient*Innen – hin untersucht und verglichen werden. Ziel ist es, die theoretischen übergeordneten Behandlungspläne für die Strahlentherapie mit den tatsächlich ermittelten Organdosen der Kohorte zu vergleichen und so eine etwaige Risikoabschätzung im Hinblick auf die tatsächlichen Organdosen und das sich daraus potenziell ergebende Risiko von ZNS-Folgeneoplasien zu ermitteln.

Wie in allen Bereichen der Medizin, haben sich das Wissen und damit auch die Möglichkeiten und die tatsächliche Therapie von kindlichen Krebserkrankungen verändert. Das bedeutet jedoch auch, dass ein mögliches Folgeneoplasie-Risiko im direkten Zusammenhang mit den Unterscheidungen in der Therapie einhergeht und eine genaue Betrachtung der unterschiedlichen Therapiemodelle notwendig macht. Im Rahmen der Therapieoptimierungsstudien wurden gängige Therapieverfahren erfasst und müssen nun in der tatsächlichen Verwendung einzeln betrachtet und hinsichtlich der verwendeten Strahlendosis analysiert und verglichen werden. Eine Schwierigkeit bereitet dabei, dass es sich bei den ZNS-Tumoren um eine große Gruppe unterschiedlicher Entitäten handelt, deren Einteilung und auch Therapie einer großen Spannweite und fortwährenden Veränderung in der Praxis unterliegt. Zudem gibt es nicht für alle Untergruppen nachvollziehbare Behandlungsschemata. Auch die Einteilung und Zuteilung der Untergruppen unterlag Veränderungen – entsprechend der Aktualisierungen der Tumorklassifikationen und Einteilung der Untergruppen aufgrund neuer molekularbiologischer Kenntnisse – was eine direkte Vergleichbarkeit erschwert.

Eine weitere Schwierigkeit im Hinblick auf die Vergleichbarkeit liegt im individuellen Ermessensspielraum und der therapeutischen Freiheit des/der jeweiligen Behandelnden im Kontext der individuellen Bedürfnisse des/der jeweiligen Patient*Innen. Auch die tatsächlichen Gegebenheiten der Therapiezentren vor Ort (Geräteausstattung, Schwerpunkte der Behandelnden, etc.) haben einen kaum nachvollziehbaren Einfluss auf die Behandlungsentscheidung. Im Folgenden werde ich aus den vorliegen-

den Daten auf die Entwicklung der Therapien eingehen und die konkreten Schemata soweit möglich auswerten, um die Zuordnung der Patient*Innen in die verschiedenen Therapiearme und die daraus resultierenden individuellen Risiken zu evaluieren.

3. Material und Methoden

3.1 Beschreibung der Kohorte

3.1.1 Datenerhebung aus dem deutschen Kinderkrebsregister

Das in Mainz am „Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik“ ansässige „Deutsche Kinderkrebsregister (DKKR)“ wurde 1980 gegründet und erfasst als epidemiologisches zentrales Register alle in Deutschland registrierten Krebserkrankungen von Betroffenen unterhalb der Volljährigkeit. Vor 2009 beschränkte sich die Datenerhebung auf Betroffene von unter 15 Jahren bei Diagnose-Stellung. Zwischen 1980 und 1990 wurden hier – vor der deutschen Wiedervereinigung – nur die in Westdeutschland gesammelten Fälle gemeldet; seit 1991 werden die gesamtdeutschen Daten durch das DKKR gesammelt. Die Vollständigkeit der in der Bundes-Republik-Deutschland (BRD) gesammelten Daten beträgt dabei 95 % [4].

Das Deutsche Kinderkrebsregister erfasst hierbei alle kindlichen Krebserkrankungen entsprechend der ICC3-Klassifikation (International Classification of Childhood Cancer, 3. Version), die sich an die histologische Tumor-Identifikation nach ICD-0-3 anlehnt. Es werden hierbei benigne und maligne Erkrankungen des ZNS erfasst [15][126]. In enger Zusammenarbeit mit der GPOH werden die Neuerkrankungen aus den Behandlungszentren in standardisierter Form per Formular an das DKKR übermittelt. Wenn möglich, wird im Folgenden eine Zuordnung in die TOS vorgenommen. Hierbei wird dem DKKR jedoch nur die allgemeine Studienzuordnung, nicht aber die Einteilung in den/die entsprechenden Studienarm/e mitgeteilt. Die Verwaltung und Dokumentation der Studien selber verbleibt bei den Behandelnden und der GPOH [127]. Bis zu 95 % aller in Deutschland behandelten Patient*Innen mit kindlichen Krebserkrankungen werden im Rahmen von TOS erfasst und behandelt [128]. Auch andere Krebsregister, Einwohnermeldeämter und Landeskrebsregister sowie viele der Patient*Innen selber sind am Informationsaustausch beteiligt [129]. Sofern die Patient*Innen einverstanden sind, werden möglichst auch Langzeitverfolgungen bei diesen vorgenommen. Nur etwa 1 % der Patient*Innen widersprechen dabei einer Nachverfolgung [129]. Neben den Jahresreporten des DKKR werden regelmäßig Datensätze erzeugt, um die Grundlage einer statistischen Auswertung zu schaffen. Um Fehler durch Meldeverzögerungen und Nachmeldungen zu minimieren, wurde der Datensatz für die vorliegende Arbeit auf den 31. Dezember 2014 limitiert, da eine Daten-Vollständigkeit bis zum genannten Datum anzunehmen war [15].

3.1.2 Die Studienkohorte

3.1.2.1 Einschlusskriterien für die Studienkohorte

Als Einschlusskriterien für die Fall-Kontrollstudie auf Basis aller dem DKKR gemeldeten Patient*Innen wurden die nachfolgenden Kriterien ausgewählt:

- Die Diagnose erfolgte zwischen dem 1. Januar 1980 und dem 31. Dezember 2014
- Die Betroffenen erkrankten vor dem Erreichen des 15. Geburtstags an einer primären Neoplasie des ZNS entsprechend der Zuordnung ICC3-Code
- Der Wohnsitz der Patient*Innen bei Diagnosestellung der Erstneoplasie war Deutschland
- Meldungen über vorangegangene Neoplasien lagen weder vor 1980 in Westdeutschland noch vor 1991 in Ostdeutschland vor
- Die Angaben zu Geburts-, Diagnosedatum, Erkrankungsalter und Geschlecht lagen vollständig vor

3.1.2.2 Definition der Patient*Innen als Fall

Als „Fälle“ wurden alle Patient*Innen ausgewählt, die die o.g. allgemeinen Eingangskriterien erfüllten und bei denen:

- sich eine Folgeneoplasie nach ICC3-Code und den Kriterien des ICD-O-3 entwickelte
- eine Latenz von mindestens 6 Monaten nach Auftreten der Erstneoplasie bis zur Diagnosestellung der Folgeneoplasie vorlag

3.1.2.3 Definition der Patient*Innen als Kontrolle

Als Kontrolle wurden die Patient*Innen definiert, die die allgemeinen Einschlusskriterien erfüllten. Dabei erfolgte das Matching von Kontrollen zu einem gegebenen Fall nach den folgenden Kriterien:

- Zum Zeitpunkt des Auftretens des als Folgeneoplasie gematchten Falls wiesen die Personen keine Folgeneoplasie auf, unabhängig davon, ob sie im späteren Verlauf eine Folgeneoplasie entwickelten; damit ist die Erfassung/Einordnung des- bzw. derselben Patient*In sowohl als Fall als auch als Kontroll-Person möglich.
- Kongruenz in Alter und Geschlecht

Das Matching wurde zur Erstneoplasie im Verhältnis 2 : 1 bzw. 4 : 1 vorgenommen. Das heißt, zu jedem Fall wurden 4 potenzielle Kontrollen gezogen. Durch die parallele Abfrage in den Datenquellen ergaben sich so mindestens zwei, alternativ bis zu vier, Kontrollen, bei denen ein Vorliegen der Therapiedaten nicht als erforderlich galt. Ziel war ein möglichst kongruentes Matching zwischen Fall und Kontrolle, wobei eine Abweichung +/- 5 Jahre bei Alter und Diagnosejahr zulässig war. Die reelle Abweichung betrug jedoch maximal +/- 2,5 Jahre in Bezug auf Alter und Diagnosejahr. Die Geschlechterzuordnung musste zwingend in Fall- und Kontrollzuordnung übereinstimmen.

3.2 Der Datensatz

Als Grundbaustein für die statistische Auswertung der Fall-Kontrollstudie diente der durch das DKKR erstellte Patient*Innen-Datensatz im SAS-Format. Der SAS-Datensatz wurde mit dem Therapiedatensatz der VIVE-Studiengruppe zusammengeführt. Die VIVE-Studiengruppe ist eine eigene Studiengruppe, die u. a. aus den Patient*Innendaten die Zuordnung zu den jeweiligen Therapieoptimierungsstudien und die Einordnung in die Studienarme rekonstruiert [130]. Die so rekonstruierten Therapiedaten wurden in Form der „viv_Variablen“, wie in Tabelle 7 aufgeführt, in den mir zur Verfügung gestellten Datensatz des DKKR integriert und so den jeweiligen Patient*Innen, sofern möglich, zugeordnet.

Der Patient*Innen-Datensatz wurde im Sinne des Datenschutzes der Patient*Innen zunächst angepasst und personenbezogene Daten, wie Name, Adresse, Zuordnung zu Angehörigen, vor Übermittlung entfernt. Für alle Patient*Innen wurde eine individuelle SCAR-ID (anonymisierter Zahlencode) erstellt, mit deren Hilfe eine personenbezogene Re-Identifikation durch das DKKR grundsätzlich möglich wäre. Außerdem wurden alle nicht auswertbaren Parameter mit mehr als 70 % Missings oder Variablen, die der internen Verarbeitung des DKKR dienten, gelöscht. Die Speicherung und Verarbeitung von Sicherheitskopien und Arbeitsdatensatz erfolgte zu jeder Zeit verschlüsselt.

3.2.1 Plausibilitätsprüfung

Im Rahmen der Auswertung der durch das DKKR erhobenen Daten ist eine Prüfung der Plausibilität eben dieser unumgänglich. Aus diesem Grund erläutere ich im Folgenden die vorgenommenen Kontrollschritte zur Auswertung der Kohorte. Ich habe sowohl formale als auch inhaltliche Aspekte stichprobenartig auf ihre Richtigkeit und Sinnhaftigkeit überprüft:

- Zuordnung der entsprechenden Therapiedaten zur individuellen Patient*Innen-ID:

Nach aktuellem Stand liegen von avisierten 1489 Patient*Innen nur von 98 Patient*Innen die individuellen Therapiedaten vor ((-) 1391 Patient*Innen-Daten).

- Zuordnungen der erfassten Gesamtstrahlendosis:
Bei 34 der 98 erfassten Therapieregime wurde die Radiotherapiedosis =0 erfasst.
- Korrektheit/Vollständigkeit der Geburtsdaten und entsprechend Alterszuordnung von <15 Jahren
- Zuordnung des jeweiligen Geschlechts: Entspricht die Geschlechterzuordnung sowohl der Fall- als auch der Kontrollgruppe?
- Vollständigkeit: Erfassung einer Erstneoplasie für alle Fälle und Kontrollen
- Plausibilitätsabgleich zwischen dem eingetragenen Diagnosetext und ICD-O-3-Zuordnung
- Vollständigkeit: Allen als Fall definierten Patient*Innen wurde eine Folgeneoplasie zugeordnet.
- Kongruenz der erfassten Daten bezgl. Auftrittsdatum einer Folgeneoplasie, letztes Kontakt-/Sterbedatum
- Kongruenz zwischen Erkrankungsjahr und Diagnosejahr
- Kongruenz zwischen den erfassten Diagnosejahren und möglichem Ereignis „Tod“
- Vollständigkeit: Die Therapiedaten wurden in (allen) 98 Fällen über die VIVE-Therapiezuordnung erfasst.
- Plausibilität: Übereinstimmung der-angegebenen Strahlendosen zu den empfohlenen Behandlungsregimen und grundsätzlich plausibel z. B. mit dem Leben vereinbare Dosis (d. h. <65 Gy)
- Vollständigkeit: Wurden alle Patient*Innen mit Therapiedaten den entsprechenden Tumorentitäten zugeordnet? Plausibilität der angegebenen Strahlendosen:
 - $viv_kum_strahlen > Viv_kum_spin + viv_kum_tum + viv_kum_zns$
 - $viv_kum_strahlen < Viv_kum_spin + viv_kum_tum + viv_kum_zns$
 - $viv_kum_strahlen = Viv_kum_spin + viv_kum_tum + viv_kum_zns$
 ⇒ Eine Erklärung der verwendeten Variablen für die Dokumentation der Strahlentherapie findet sich in Tabelle 7.
- Kompatibilität der unterschiedlichen Organdosen mit möglichen Therapieregimen und mit dem Leben zu vereinbarenden Dosen
 - Gehirndosis <60 Gy
 - Spinalkanaldosis <20 Gy
- Plausibilität der Gesamtstrahlendosis mit der Eingruppierung in den Therapiearm
- Plausibilität der kumulativen Tumorstrahlendosis zur erfassten ICDO-3-Kennung
- Plausibilität der Topografie der Tumoren
- Plausibilität für die erfasste regionale Bestrahlung und Topografie der Folgeneoplasie
- Plausibilität zwischen ICDO-3 und Lokalisation jeweils für Erstneoplasie/Folgeneoplasie

Tabelle 7: Übersicht der im Datensatz verwendeten Variablen für die Erfassung der Therapiestrahlendosis

Originalvariable aus Datensatz	Bedeutung
viv_kum_strahlen	Kumulierte Therapiestrahlendosis
Viv_kum_spin	Strahlendosis der Rückenmarksbestrahlung
viv_kum_tum	Tumorstrahlendosis
viv_kum_zns	Strahlendosis der ZNS-Bestrahlung

Die Auswertung der o. g. stichprobenartigen Prüfung ergab eine nicht plausible Zuordnung eines cPNET als Erstneoplasie in den Studienarm „CWS '86“, der eigentlich der Behandlung von Weichteilsarkomen dient. Neben der Zuordnung des Studienarme und zeigt sich hier auch in der Zuordnung der

Strahlendosis Unsicherheiten auf die hinterlegten Strahlendosen. Diese Zusammenhänge werden in Abschnitt 4.2.2 noch einmal im Detail dargestellt.

3.2.2 Umcodierung

Um eine möglichst übersichtliche Verarbeitung zu ermöglichen und eine erleichterte Vergleichbarkeit zu anderen, bereits ausgewerteten, Daten des DKKR zu erstellen, verwende auch ich die im Folgenden aufgeführte Umcodierung, die Einzelerkrankungen des ICC3-Katalogs in inhaltlich sortierte Gruppen einordnet und die hier besonders relevante Gruppen der ZNS-Tumoren – basierend auf den ICD-O-3-Kriterien und entsprechend der Dignität – unterteilt [15].

Tabelle 8: Zusammenfassende Übersicht der ICC3-Kodierung zur Obergruppe entsprechend [15]

Gruppe	ICC3 Code	ICD-O 3
(01) Lymphatische Leukämien	11	
(02) Myeloische Leukämie	12, 14	
(03) Sonstige Leukämien	13, 15	
(04) Hodgkin Lymphome	21	
(05) Non-Hodgkin Lymphome	22, 23	
(06) Sonstige Lymphome	12, 25	
(07) Maligne Hirntumoren	31-36	Dignität 3
(08) Benigne Hirntumoren	31-36	Dignität 0-2
(09) Neuroblastome	41, 42	
(10) Retinoblastome	51	
(11) Nierentumoren	61-63	
(12) Lebertumoren	71-73	
(13) Knochentumoren	81-85	
(14) Weichteilsarkome	91-95	
(15) Keimzelltumoren	101-105	
(16) Schilddrüsentumoren	112	
(17) Hauttumoren	114, 115	
(18) Brusttumoren	11606	
(19) Sonstige Tumoren	111, 113, 11601, 11602, 11603, 11604, 11605, 11607, 11608, 11609, 11610, 11611, 121, 122	

3.3 Expositionserfassung

3.3.1 Der Therapiedatensatz

Aus der Kollaboration des DKKR mit den TOS konnte mit den individuellen Patient*Innen-Identifikationsnummern aus der VIVE-Studie ein zusammengeführter Datensatz aus den anonymisierten Patient*Innendaten mit den jeweiligen theoretisch rekonstruierten Therapiedaten erstellt werden. Im neu generierten Datensatz hätte so für alle Patient*Innen mit (Radio-)Therapie die entsprechend der Studie empfohlene kumulative Dosis für den Tumor, die ZNS-Bestrahlung sowie die Dosis aus der

Bestrahlung des Spinalkanals rekonstruiert werden sollen. Auch für die medikamentöse Behandlung der Patient*Innen, die – als mögliche Quelle von Wechselwirkungen oder eines möglichen Confoundings – immer kritisch betrachtet werden muss, hätten entsprechende Daten erfasst werden sollen. Die Medikamente wurden anhand der Wirkmechanismen in Gruppen zusammengefasst und auf die Frage „Therapeutikum erhalten? - Ja/nein“ reduziert. Eine Übersicht der erfassten Medikamentengruppen sind der Tabelle 9 zu entnehmen:

Tabelle 9: Übersicht zu den verwendeten Medikamenten inklusive Chemotherapeutika, modifizierte Tabelle nach [15]

Name	Abkürzung	Kategorie
Idarubicin	Ida	Antibiotika
Epirubicin	EPI	Antibiotika
Actinomycin D	Actino	Antibiotika
Daunorubicin	DNR	Antibiotika
Doxorubicin	Doxo	Antibiotika
Mitoxantrone	Mito	Antibiotika
Bleomycin	Bleo	Antibiotika
Busulfan	Busul	Alkylantien
Cyclophosphamid	Cpa	Alkylantien
Darcabancin	Dic	Alkylantien
Ifosphamide	Ifo	Alkylantien
Lomustine	Lom	Alkylantien
Melphalan	Mel	Alkylantien
Procarbacin	Proc	Alkylantien
Carboplatin	carbo	Platinderivate
Cisplatin	Cispl	Platinderivate

3.3.2 Organdoszenen

Als Grundlage zur Ermittlung der individuellen Organdoszenen wurde das durch Lee et al. beschriebene Prinzip der Voxel-Phantombestrahlung angewandt [131][132]. Bei dem Begriff „Voxel“ handelt es sich um eine dreidimensionale Volumeneinheit, die im Rahmen bildgebender Verfahren wie beispielsweise der Computertomografie zum Einsatz kommen [133]. „Voxel-Phantome“ sind, der menschlichen Anatomie nachempfunden, synthetische Rechenmodelle, die mit Therapieplanungssoftware verbunden werden können. Entsprechend der alters- und geschlechtsspezifischen anatomischen Gegebenheiten liegen verschiedene Phantomvarianten vor. Sie ermöglichen eine rechnerische (Organ-)spezifische Dosimetrie ohne die Notwendigkeit der realen Bestrahlung eines Menschen [131][132]. In Kooperation mit der Klinik und Poliklinik für Radioonkologie und Strahlentherapie der Universitätsmedizin Mainz wurde die Dosimetrie der Organdoszenen für eine mögliche ZNS-Bestrahlung mit einer normierten Dosis von 18 Gy durchgeführt. Zum Einsatz kamen dafür Phantome für das Alter 0, 1, 5, 10 und 15 Jahre, wobei es jeweils eine Simulation für weibliche als auch für männliche Phantome der jeweiligen Altersstufen gab. Nachgestellt wurde hierbei eine Gesamtbestrahlung des ZNS, inklusive Bestrahlung der cranio-spinalen Achse. Hierbei wurde die Therapieplanungssoftware Eclipse V.13.1 (Varian Medical System, Palo Alto, CA) verwendet. Für die Organdoszenimetrie kam die Hybrid-Phantomfamilie der Universität Florida, Gainesville, nach Lee et al. zum Einsatz [131][134]. Für die Berechnung der Dosisvolumenhistogramme wurde der Analytical Anisotropic-Algorithmus des Eclipse-Programms mit der Simulation einer Bestrahlung durch einen 6-Megavolt-Linaerbeschleuniger und eine Cobalt 60-Quelle verwendet. Die Dosisvolumen-Daten wurden im Weiteren exportiert und

via R-package der DVHmetrics, Version 0.3.7, 2017, prozessiert. [Quelle: Spix et al. 2021, under review]

In Annahme eines proportionalen Zusammenhangs von verordneter Dosis und Organdosen wurde – unter Berücksichtigung der Abhängigkeit von Alter und Geschlecht – eine Adaption der normierten 18 Gy auf die im VIVE-Datensatz erfasste Dosis von 54,40 Gy vorgenommen. Die in der 18 Gy-normierten ZNS-Bestrahlung ermittelten Werte für Streustrahlung wurden entsprechend berechnet und auf die Organdosimetrie übertragen; hierbei wurden die Patient*Innen einem für Sie möglichst passenden Voxel-Phantom zugeordnet.

Beispielberechnung der ermittelten Organdosis für die Schilddrüse:

$\text{out_Thyroid (finale Schilddrüsenorgandosis)} = \text{VIV_ZNS (ermittelte ZNS-Strahlendosis laut VIVE-Daten)} * \text{Thyroid (ermittelte Schilddrüsendosis der Phantomsimulation/18 (Anpassung auf 1 Gy)}$

Die auf diese Weise ermittelten Organdosen wurden als „(out_)Variablen“ in den mir danach zur Verfügung gestellten SAS-Datensatz integriert.

Um den Zusammenhang der verordneten Organdosis in Relation zu möglichen Folgeneoplasien betrachten zu können, wurde angenommen, dass die entsprechende Organdosis sich homogen auf das gesamte bestrahlte Organ auswirkte. Ein besonderes Augenmerk wurde auf die Betrachtung von Dosis und räumlichem Abstand zwischen verordneter Organdosis und Lokalisation der Folgeneoplasie gelegt.

Die Zusammenführung der Daten aus dem DKKR, den VIVE-Therapiedaten und den Daten aus der Klinik und Poliklinik für Radioonkologie und Strahlentherapie der Universitätsmedizin Mainz bzw. IMBEI der Johannes Gutenberg-Universität erfolgte – ebenso wie die Zuordnung der Phantome und die oben beschriebene Ermittlung der Organdosen – im Rahmen des „SCAR (Second Cancer After Radiotherapy)-Projektes“ am IMBEI Mainz und wurde mir in der beschriebenen Art und Weise als fertiger SAS-Datensatz zur Verfügung gestellt. „SCAR“ ist Teil des „ISIBELa (Intrinsische Strahlenempfindlichkeit: Identifikation biologischer und epidemiologischer Langzeitfolgengzeitfolgen)-Forschungsverbunds“ der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Unimedizin Mainz, dem Leibnizinstitut für Präventionsforschung und Epidemiologie und der Technischen Universität Darmstadt. Experten aus den verschiedenen Fachbereichen Medizin, Genetik, Biologie, Epidemiologie und Statistik erforschen hier gemeinsam in verschiedenen „Arbeitspaketen“ die biologischen und epidemiologischen Langzeitfolgen der intrinsischen Strahlenempfindlichkeit nach Strahlentherapie im Kindesalter[135].

4. Ergebnisse

4.1 Deskriptive Beschreibung der Patient*Innen mit einer ZNS-Erstneoplasie

Insgesamt wurden 1489 Patient*Innen mit einer Erstneoplasie des ZNS in die Beobachtung einbezogen. Es ergab sich eine Geschlechteraufteilung von 51,98 männlich (N = 774) zu 48,02 % weiblich (N = 715).

Entsprechend der Einschlusskriterien lag das Alter der Betroffenen zwischen 0 bis 14 Jahren und das Diagnosejahr zwischen 1980 und 2013. Das durchschnittliche Erkrankungsalter für Mädchen lag bei 6,5 Jahren, der weibliche Median bei 6 Jahren; bei den Jungen lag der Zeitpunkt der Erkrankung im Durchschnitt bei 6,4 Jahren und im Median ebenfalls bei 6 Jahren. Die Altersverteilung bei den Erstneoplasien kann Abbildung 15, Abbildung 16 und Abbildung 17 entnommen werden.

Bei der Einteilung der Patient*Innen in 5-Jahresgruppen kam es unter Berücksichtigung der beiden Geschlechtergruppen zu den im Folgenden genannten Ergebnissen.

Die 1. Gruppe mit 0 bis 5 Jahren umfasst 36,87 % (N = 549) der Patient*Innen. Die Jungen sind mit 53,19 % (N = 292) etwas stärker vertreten als die Mädchen mit 46,81 % (N = 257).

Die 2. Gruppe, 6 bis 10 Jahre alt, macht mit 37,61 % (N = 560) einen ähnlich großen Anteil aus. Das Geschlechterverhältnis zeigt mit 51,60 % Jungen (N = 289) und 48,39 % Mädchen (N = 271) eine leichte Annäherung der Geschlechter, wobei die Anzahl der Mädchen in Relation zur 1. Gruppe zunimmt und die Anzahl der Jungen in Relation abnimmt.

Die 3. Gruppe, 11 bis 15 Jahre alt, ist mit 25,52 % (N = 380) die kleinste der 3 Gruppen und nähert sich in der Verteilung der Geschlechter weiter an. Die Gruppe der Jungen mit 50,79 % (N = 193) ist dabei ähnlich groß wie die der Mädchen mit 49,21 % (N = 187).

Die Diagnosesicherung der Neoplasien erfolgte bei 67,90 % histologisch (N = 1011), bei 31,03 % (N = 462) klinisch, in 0,40 % über

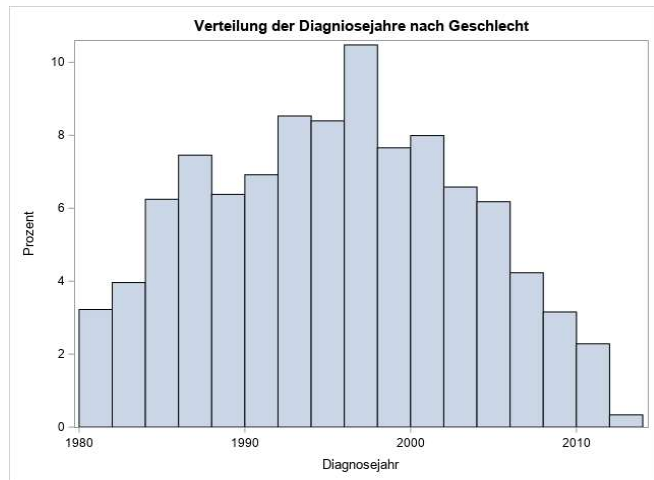


Abbildung 15: Häufigkeiten von Diagnose und Diagnosejahr, die X-Achse zeigt das Diagnosejahr, die Y-Achse die Häufigkeit in %

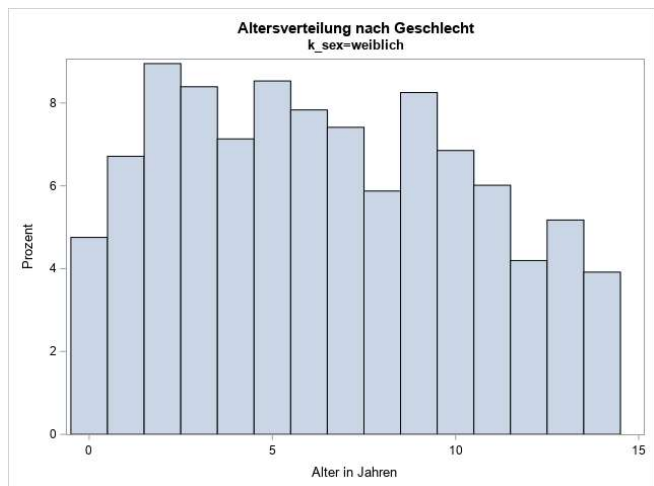


Abbildung 16: Häufigkeiten von Erstneoplasien (EN) nach Alter in der Gruppe der Mädchen, die X-Achse zeigt die Altersverteilung in Jahren, die Y-Achse die Häufigkeit in %

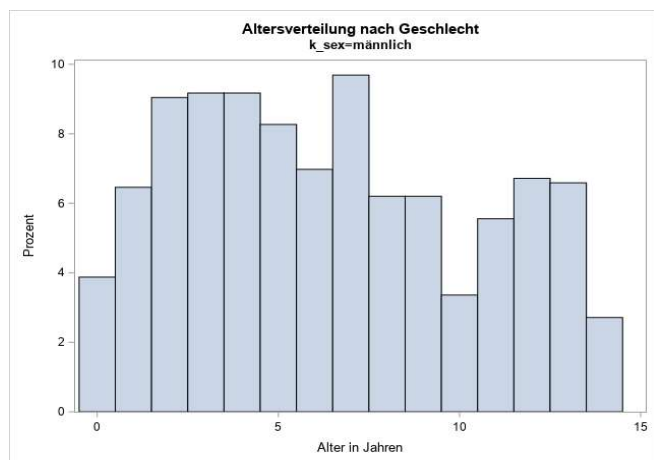


Abbildung 17: Häufigkeiten von Erstneoplasien (EN) nach Alter in der Gruppe der Jungen, die X-Achse zeigt die Altersverteilung in Jahren, die Y-Achse die Häufigkeit in %

spezifische Diagnostik (N = 6), in 0,34 % zytologisch (N = 5) und in 0,34 % war die Art der Diagnose-sicherung unbekannt (N = 5).

Entsprechend der ICC-3 konnten bei den Mädchen 35,38 % nicht-maligne ZNS-Tumoren (N = 253) und 64,62 % maligne ZNS-Tumoren (N = 462) beobachtet werden. Bei den Jungen waren die nicht-maligen ZNS-Tumoren mit 26,36 % (N = 204) und die malignen ZNS-Tumoren mit 73,64 % (N = 570) vertreten.

Die folgende Tabelle 10 und Tabelle 11 zeigen die Verteilung der ZNS-Tumorentitäten nach Alter und nach Geschlecht in den jeweiligen Untergruppen getrennt. In der Gruppe der Jungen konnte dabei eine Differenzierung in 39 verschiedene Untergruppen der ZNS-Tumoren erfolgen. In der Gruppe der Mädchen konnten die Ersttumoren in 41 verschiedene Untergruppen unterteilt werden.

Tabelle 10: Altersverteilung der Erstneoplasien (EN) in der Gruppe der Jungen

Einteilung nach ICD-O-3	Verteilung der Entitäten der Erstneoplasie und Alter der Jungen															
	Alter in Jahren [N/(%)]															
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	Summe
Neoplasie fraglicher Dignität	1 (0,13)	/	1 (0,13)	2 (0,26)	1 (0,13)	/	/	/	/	/	1 (0,13)	1 (0,13)	/	/	/	7 (0,90)
Maligne Neoplasie	/	/	/	/	/	/	1 (0,13)	/	/	/	/	/	/	/	/	1 (0,13)
Hypophysenadenom o. n. A.	/	/	/	/	/	/	/	/	/	1 (0,13)	/	/	3 (0,39)	3 (0,39)	/	7 (0,9)
Kraniopharyngeom	/	/	/	1 (0,13)	1 (0,13)	3 (0,39)	1 (0,13)	1 (0,52)	4 (0,52)	3 (0,39)	1 (0,13)	2 (0,26)	/	/	1 (0,13)	21 (2,71)
Pineoblastom	/	/	/	/	/	/	/	1 0,13	/	/	/	/	/	/	/	1 (0,13)
Malignes Gliom	4 (0,52)	4 (0,52)	3 (0,39)	6 (0,78)	7/ (0,9)	3 (0,39)	/	1 (0,13)	2 (0,26)	1 (0,13)	1 (0,13)	1 (0,13)	1 (0,13)	3 (0,39)	/	37 (4,78)
Oligoastrozytom o. n. A.	/	/	/	/	/	/	/	/	/	1 (0,13)	/	3 (0,39)	/	/	/	4 (0,52)
Subependymom	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	1 (0,13)	/	/	1 (0,13)
Subependymales Riesenzellastrozytom	3 (0,39)	/	/	/	1 (0,13)	1 (0,13)	/	2 (0,26)	/	/	/	1 (0,13)	/	/	/	8 (1,03)
Plexus-chorioideus-Papillom o. n. A.	2 (0,26)	/	2 (0,26)	/	1 (0,13)	1 (0,13)	/	1 (0,13)	/	/	/	/	/	/	/	7 (0,9)
Plexus-chorioideus-Karzinom	2 (0,26)	1 (0,13)	1 (0,13)	/	1 (0,13)	/	/	2 (0,26)	/	/	/	/	/	/	/	7 (0,90)
Ependymom o. n. A.	2 (0,26)	3 (0,39)	1 (0,13)	9/ (1,16)	3 (0,39)	3 (0,39)	1 (0,13)	2 (0,26)	3 (0,39)	/	/	/	2 (0,26)	2 (0,26)	/	31 (4,01)

Verteilung der Entitäten der Erstneoplasie und Alter der Jungen																
Einteilung nach ICD-O-3	Alter in Jahren [N/(%)]															Summe
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
Anaplastisches Ependymom	3 (0,39)	6 (0,78)	12 (1,55)	5 (0,65)	4 (0,52)	2 (0,26)	1 (0,13)	/	/	2 (0,26)	/	/	3 (0,39)	1 (0,13)	/	39 (5,04)
Myxopapilläres Ependymom	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	1 (0,13)	/	/	/	1 (0,13)
Astrozytom o. n. A.	5 (0,65)	4 (0,52)	7 (0,9)	4 (0,52)	6 (0,78)	5 (0,65)	6 (0,78)	4 (0,52)	4 (0,52)	1 (0,13)	2 (0,26)	4 (0,52)	1 (0,13)	10 (1,29)	2 (0,26)	65 (8,4)
Anaplastisches Astrozytom o. n. A.	/	1 (0,13)	/	/	/	/	/	1 (0,13)	/	/	/	/	1 (0,13)	/	/	3 (0,39)
Protoplasmatisches Astrozytom	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	1 (0,13)	/	/	1 (0,13)
Gemistozytisches Astrozytom o. n. A.	/	/	1 (0,13)	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	1 (0,13)
Infantiles desmoplastisches Astrozytom	/	/	1 (0,13)	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	1 (0,13)
Dysembryoblastisch. neuroepithelialer Tumor	/	/	/	/	/	/	/	2 (0,26)	/	/	1 (0,13)	/	/	1 (0,13)	/	4 (0,52)
Fibrilläres Astrozytom	/	2 (0,26)	2 (0,26)	1 (0,13)	2 (0,26)	2 (0,26)	/	/	3 (0,39)	1 (0,13)	/	1 (0,13)	1 (0,13)	2 (0,26)	2 (0,26)	19 (2,45)
Pilozytisches Astrozytom	/	3 (0,39)	9/ (1,16)	4 (0,52)	10/ (1,29)	6 (0,78)	6 (0,78)	14 (1,81)	8/ (1,03)	8/ (1,03)	9/ (1,16)	12 (1,55)	13 (1,68)	9/ (1,16)	4 (0,52)	115 (14,86)
Pleomorphes Xanthoastrozytom o. n. A.	/	/	/	/	/	/	1 (0,13)	/	/	/	/	/	/	/	/	1 (0,13)
Glioblastom o. n. A.	1 (0,13)	1 (0,13)	2 (0,26)	2 (0,26)	/	/	/	/	/	1 (0,13)	4 (0,52)	/	/	/	/	11 (1,42)

Verteilung der Entitäten der Erstneoplasie und Alter der Jungen																
Einteilung nach ICD-O-3	Alter in Jahren [N/(%)]															Summe
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
Riesenzelliges Glioblastom	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	1 (0,13)	/	1 (0,13)
Oligodendrogliom o. n. A.	/	/	/	/	/	1 (0,13)	2 (0,26)	/	/	3 (0,39)	/	2 (0,26)	/	2 (0,26)	1 (0,13)	11 (1,42)
Medulloblastom o. n. A.	2 (0,26)	13 (1,68)	22 (2,84)	26 (3,36)	28/ (3,62)	30/ (3,88)	28/ (3,62)	34 (4,39)	18/ (2,33)	17/ (2,20)	6 (0,78)	11 (1,42)	21 (2,71)	14 (1,81)	7/ (0,90)	277 (35,79)
Desmoplastisches noduläres Medulloblastom	1 (0,13)	3 (0,39)	/	1 (0,13)	2 (0,26)	1 (0,13)	1 (0,13)	2 (0,26)	/	1 (0,13)	/	1 (0,13)	/	/	/	13 (1,68)
Embryonaler Tumor des ZNS o. n. A.	2 (0,26)	5 (0,65)	4 (0,52)	7/ (0,90)	1 (0,13)	4 (0,52)	2 (0,26)	2 (0,26)	1 (0,13)	4 (0,52)	/	/	2 (0,26)	2 (0,26)	1 (0,13)	37 (4,78)
Großzelliges Medulloblastom	/	/	/	/	1 (0,13)	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	1 (0,13)
Gangliozytom o. n. A.	1 (0,13)	/	/	/	1 (0,13)	/	/	/	/	2 (0,26)	1 (0,13)	/	/	/	/	5 (0,65)
Gangliogliom o. n. A.	/	1 (0,13)	/	/	/	1 (0,13)	1 (0,13)	/	/	/	/	1 (0,13)	2 (0,26)	/	2 (0,26)	8/ (1,03)
Atypischer teratoid./ rhabdoider Tumor	1 (0,13)	3 (0,39)	1 (0,13)	2 (0,26)	/	1 (0,13)	/	/	/	/	/	/	/	/	/	8 (1,03)
Meningeom o. n. A.	/	/	/	1 (0,13)	1 (0,13)	/	1 (0,13)	3 (0,39)	2 (0,26)	1 (0,13)	/	1 (0,13)	/	/	/	10 (1,29)
Malignes Meningeom	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	1 (0,13)	/	1 (0,13)
Meningotheliales Meningeom	/	/	/	/	/	/	/	/	/	1 (0,13)	/	/	/	/	/	1 (0,13)

Verteilung der Entitäten der Erstneoplasie und Alter der Jungen																
Einteilung nach ICD-O-3	Alter in Jahren [N/(%)]															Summe
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
Fibröses Meningeom			1 (0,13)				1 (0,13)	/	1 (0,13)	/	/	1 (0,13)	/	/	/	4 0,52
Angiomatöses Meningeom							1 (0,13)								1 (0,13)	2 (0,26)
Atypisches Meningeom									2 (0,26)							2 (0,26)
Summe	30/ (3,88)	50/ (6,46)	70/ (9,04)	71 (9,17)	71 (9,17)	64 (8,27)	54 (6,98)	75 (9,69)	48/ (6,20)	48/ (6,20)	26 (3,36)	43 (5,56)	52 (6,72)	51 (6,59)	21 (2,71)	774 (100,00)

Tabelle 11: Altersverteilung der Erstneoplasien (EN) in der Gruppe der Mädchen

Verteilung der Entitäten der Erstneoplasie und Alter der Mädchen																
Kodierung der Erstneoplasie nach ICD-O-3	Alter in Jahren [N/(%)]															Summe
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
Neoplasie fraglicher Dignität	/	/	/	/	/	1 (0,14)	1 (0,14)	1 (0,14)	1 (0,14)	/	1 (0,14)	/	1 (0,14)	1 (0,14)	3 (0,42)	10/ (1,40)
Hypophysenadenom o. n. A.	/	1 (0,14)	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	2 0,28	3 0,42
Kraniopharyngeom	/	1 (0,14)	1 (0,14)	/	2 (0,28)	6 (0,84)	8/ (1,12)	2 (0,28)	2 (0,28)	6 (0,84)	1 (0,14)	3 (0,42)	2 (0,28)	3 (0,42)	3 (0,42)	40/ (5,59)
Adamantinöses Kraniopharyngeom	/	/	/	/	/	1 (0,14)	/	/	/	/	/	/	/	/	/	1 (0,14)
Pineozytom	/	/	/	/	/	1 (0,14)	/	/	/	2 (0,28)	/	1 (0,14)	/	/	/	4 (0,56)

Verteilung der Entitäten der Erstneoplasie und Alter der Mädchen																
Kodierung der Erstneoplasie nach ICD-O-3	Alter in Jahren [N/(%)]															Summe
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
Pineoblastom	/	/	/	/	1 (0,14)	/	/	/	/	/	1 (0,14)	1 (0,14)	2 (0,28)	/	/	5 (0,70)
Malignes Gliom	5 (0,70)	5 (0,70)	8/ (1,12)	2 (0,28)	3 (0,42)	6 (0,84)	3 (0,42)	2 (0,28)	3 (0,42)	2 (0,28)	3 (0,42)	1 (0,14)	1 (0,14)	1 (0,14)	/	45 (6,29)
Subependymales Riesenzellastrozytom	/	/	/	/	/	/	/	1 (0,14)	/	1 (0,14)	/	/	/	/	/	2 (0,28)
Plexus-chorioideus-Papillom o. n. A.	3 (0,42)	/	2 (0,28)	/	2 (0,28)	/	/	/	/	/	/	/	/	1 (0,14)	/	8 (1,12)
Atypisches Plexus-chorioideus-Papillom	3 (0,42)	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	3 (0,42)
Plexus-chorioideus-Karzinom	3 (0,42)	/	/	/	/	/	/	/	/	1 (0,14)	/	/	/	/	/	4 (0,56)
Ependymom o. n. A.	1 (0,14)	2 (0,28)	4 (0,56)	4 (0,56)	1 (0,14)	2 (0,28)	2 (0,28)	1 (0,14)	1 (0,14)	2 (0,28)	1 (0,14)	2 (0,28)	1 (0,14)	1 (0,14)	2 (0,28)	27 (3,78)
Anaplastisches Ependymom	1 (0,14)	3 (0,42)	5 (0,70)	9/ (1,26)	5 (0,70)	1 (0,14)	2 (0,28)	2 (0,28)	2 (0,28)	1 (0,14)	3 (0,42)	1 (0,14)	/	1 (0,14)	2 (0,28)	38 (5,31)
Papilläres Ependymom	/	/	/	/	/	/	/	/	/	1 (0,14)	/	/	/	/	/	1 (0,14)
Myxopapilläres Ependymom	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	1 (0,14)	1 (0,14)	/	1 (0,14)	/	3 (0,42)
Astrozytom o. n. A.	1 (0,14)	3 (0,42)	4 (0,56)	3 (0,42)	3 (0,42)	5 (0,70)	5 (0,70)	4 (0,56)	1 (0,14)	5 (0,70)	4 (0,56)	4 (0,56)	2 (0,28)	5 (0,70)	1 (0,14)	50 (6,99)
Anaplastisches Astrozytom	/	1 (0,14)	/	/	/	2 (0,28)	/	1 (0,14)	1 (0,14)	3 (0,42)	1 (0,14)	/	/	/	/	9 (1,26)

Verteilung der Entitäten der Erstneoplasie und Alter der Mädchen																
Kodierung der Erstneoplasie nach ICD-O-3	Alter in Jahren [N/(%)]															Summe
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
Protoplasmatisches Astrozytom	1 (0,14)	/	/	/	/	/	1 (0,14)	/	/	/	/	/	/	/	/	2 (0,28)
Infantiles desmoplastisches Astrozytom	/	/	1 (0,14)	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	1 (0,14)
Dysembryoblastischer neuroepithelialer Tumor	1 (0,14)	2 (0,28)	1 (0,14)	/	1 (0,14)	/	/	1 (0,14)	/	2 (0,28)	/	/	/	1 (0,14)	/	9 (1,26)
Fibrilläres Astrozytom	/	1 (0,14)	/	1 (0,14)	1 (0,14)	/	2 (0,28)	/	2 (0,28)	/	/	/	1 (0,14)	/	1 (0,14)	9 (1,26)
Pilozytisches Astrozytom	1 (0,14)	8 (1,12)	17 (2,38)	15 (2,10)	10 (1,40)	15 (2,10)	10 (1,40)	12 (1,68)	7 (0,98)	5 (0,70)	14 (1,96)	4 (0,56)	10 (1,40)	5 (0,70)	7 (0,98)	140 (19,58)
Polares Spongioblastom	/	/	/	/	/	/	2 (0,28)	1 (0,14)	/	/	/	/	/	/	/	3 (0,42)
Glioblastom o. n. A.	2 (0,28)	/	1 (0,14)	/	/	2 (0,28)	2 (0,28)	2 (0,28)	2 (0,28)	3 (0,42)	2 (0,28)	3 (0,42)	1 (0,14)	1 (0,14)	/	21 (2,94)
Riesenzelliges Glioblastom	/	/	/	/	/	/	/	/	1 (0,14)	/	/	/	/	/	/	1 (0,14)
Gliosarkom	/	/	/	/	1 (0,14)	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	1 (0,14)
Oligodendrogliom o. n. A.	/	1 (0,14)	/	/	/	/	/	3 (0,42)	/	1 (0,14)	1 (0,14)	/	1 (0,14)	1 (0,14)	/	8 (1,12)
Medulloblastom o. n. A.	5 (0,70)	12 (1,68)	14 (1,96)	18/ (2,52)	16 (2,24)	14 (1,96)	16 (2,24)	17/ (2,38)	13 (1,82)	15 (2,10)	13 (1,82)	15 (2,10)	4 (0,56)	9/ (1,26)	4 (0,56)	185 (25,87)

Verteilung der Entitäten der Erstneoplasie und Alter der Mädchen																
Kodierung der Erstneoplasie nach ICD-O-3	Alter in Jahren [N/(%)]															Summe
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
Desmoplastisches noduläres Medulloblastom	2 (0,28)	2 (0,28)	/	3 (0,42)	/	1 (0,14)	/	1 (0,14)	/	/	1 (0,14)	/	1 (0,14)	1 (0,14)	1 (0,14)	13 (1,82)
Primitiver neuroektodermaler Tumor o. n. A.	3 (0,42)	5 (0,70)	5 (0,70)	5 (0,70)	2 (0,28)	2 (0,28)	2 (0,28)	1 (0,14)	/	1 (0,14)	/	3 (0,42)	/	1 (0,14)	/	30 (4,20)
Gangliozytom	1 (0,14)	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	1 (0,14)
Gangliogliom o. n. A.	/	1 (0,14)	1 (0,14)	/	/	/	/	1 (0,14)	/	2 (0,28)	1 (0,14)	/	3 (0,42)	3 (0,42)	1 (0,14)	13 (1,82)
Anaplastisches Gangliogliom	/	/	/	/	/	1 (0,14)	/	/	/	/	/	1 (0,14)	/	/	/	2 (0,28)
Atypischer teratoid./ rhabdoider Tumor	1 (0,14)	/	/	/	1 (0,14)	1 (0,14)	/	/	1 (0,14)	2 (0,28)	/	/	/	/	/	6 (0,84)
Meningeom o. n. A.	/	/	/	/	1 (0,14)	/	/	/	3 (0,42)	3 (0,42)	1 (0,14)	2 (0,28)	/	/	/	10 (1,40)
Malignes Meningeom	/	/	/	/	/	/	/	/	1 (0,14)	/	/	/	/	/	/	1 (0,14)
Meningotheliales Meningeom	/	/	/	/	1 (0,14)	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	1 (0,14)
Fibröses Meningeom	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	1 (0,14)	/	1 (0,14)
Klarzell-Meningeom	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	1 (0,14)	1 (0,14)

Verteilung der Entitäten der Erstneoplasie und Alter der Mädchen																
Kodierung der Erstneoplasie nach ICD-O-3	Alter in Jahren [N/(%)]															Summe
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
Papilläres Meningeom	/	/	/	/	/	/	/	/	/	1 (0,14)	/	/	/	/	/	1 (0,14)
Atypisches Meningeom	/	/	/	/	/	/	/	/	1 (0,14)	/	/	1 (0,14)	/	/	/	2 (0,28)
Summe	34 (4,76)	48 (6,71)	64 (8,95)	60 (8,39)	51 (7,13)	61 (8,53)	56 (7,83)	53 (7,41)	42 (5,87)	59 (8,25)	49 (6,85)	43 (6,01)	30 (4,20)	37 (5,17)	28 (3,92)	715 (100,00)

Entsprechend der ICD-O-3-Klassifikation zeigt die folgende Tabelle 12 die Verteilung der Untergruppen im direkten Geschlechtervergleich.

Tabelle 12: Erstneoplasien (EN) nach ICD-O-3- Code und Geschlecht

Gruppe	Subtyp	Häufigkeit gesamt [N/(%)]	Häufigkeit Jungen [N/(%)]	Häufigkeit Mädchen [N/(%)]
Neoplasien der Glia	Malignes Gliom	82 (5,51)	37 (2,48)	45 (3,02)
	Gemischtes Gliom	4 (0,27)	4 (0,27)	/
	Oligodendrogliom o. n. A.	19 (1,28)	11 (0,74)	8 (0,50)
	Suependymom	1 (0,07)	1 (0,07)	/
	Ependymom o. n. A.	58 (3,90)	31 (2,08)	27 (1,81)
	Anaplastisches Ependymom	77 (5,17)	39 (2,62)	38 (2,55)
	Papilläres Ependymom	1 (0,07)	/	1 (0,07)
	Myxopapilläres Ependymom	4 (0,27)	1 (0,07)	3 (0,20)
	Subependymales Riesenzell-Astrozytom	10 (0,67)	8 (0,54)	2 (0,13)
	Astrozytom o. n. A.	115 (7,72)	65 (4,37)	50 (3,36)
	Anaplastisches Astrozytom	12 (0,81)	3 (0,20)	9 (0,60)
	Protoplasmatisches Astrozytom	3 (0,20)	1 (0,07)	2 (0,13)
	Gemistozytisches Astrozytom	1 (0,07)	1 (0,07)	/
	Infantiles desmoplas- tisches Astrozytom	2 (0,13)	1 (0,07)	1 (0,07)
	Fibrilläres Astrozytom	28 (1,88)	19 (1,28)	9 (0,60)
	Pilozytisches Astrozytom	255 (17,13)	115 (7,72)	140 (9,41)
	Pleomorphes Xantoastrozytom	4 (0,27)	1 (0,07)	3 (0,20)
	Glioblastom o. n. A.	32 (2,15)	11 (0,74)	21 (1,41)
	Riesenzell- Glioblastom	2 (0,13)	1 (0,07)	1 (0,07)
	Medulloblastom o. n. A.	462 (31,03)	277 (18,60)	185 (12,42)
Desmoplastisches Medulloblastom	26 (1,75)	13 (0,87)	13 (0,87)	

Gruppe	Subtyp	Häufigkeit gesamt [N/(%)]	Häufigkeit Jungen [N/(%)]	Häufigkeit Mädchen [N/(%)]
Neoplasien der Glia	Riesenzell- Medulloblastom	1 (0,07)	1 (0,07)	/
	Plexus-choroideus- Papillom o. n. A.	15 (1,01)	7 (0,47)	8 (0,54)
	Atypisches Plexus- choroideus Papillom	3 (0,20)	/	3 (0,20)
	Malignes Plexus- choroideus Papillom	11 (0,74)	7 (0,47)	4 (0,20)
	Dysembrioblastischer neuroepithelialer Tumor	13 (0,87)	4 (0,27)	9 (0,60)
	Primitiver neuro- ectodermaler Tumor	67 (4,50)	37 (2,48)	30 (2,01)
	Gliosarcom	1 (0,07)	/	1 (0,07)
Neuroepithelio- matöse Neoplasien	Gangliozytom	6 (0,40)	5 (0,34)	1 (0,07)
	Gangliogliom o. n. A.	21 (1,41)	8 (0,54)	13 (0,87)
	Anaplastisches Gangliogliom	2 (0,13)	/	2 (0,13)
	Atypischer teratoid./ rhabdoider Tumor	14 (0,94)	8 (0,54)	6 (0,40)
Neoplasien der Meningen	Meningeom o. n. A.	20 (1,34)	10 (0,67)	10 (0,67)
	Malignes Meningeom	2 (0,13)	1 (0,07)	1 (0,07)
	Meningotheliales Meningeom	2 (0,13)	1 (0,07)	1 (0,07)
	Fibröses Meningeom	5 (0,34)	4 (0,27)	1 (0,07)
	Angiomatöses Meningeom	2 (0,13)	2 (0,13)	/
	Klarzell- Meningeom	1 (0,07)	/	1 (0,07)
	Papilläres Meningeom	1 (0,07)	/	1 (0,07)
	Atypisches Meningeom	4 (0,27)	2 (0,13)	2 (0,13)
Sonstige	Neoplasie o. n. A.	17 (1,14)	7 (0,47)	10 (0,67)
	Maligne Neoplasie	1 (0,07)	1 (0,07)	/
	Hypophysenadenom o. n. A.	10 (0,67)	7 (0,47)	3 (0,20)
	Kraniopharyngeom	61 (4,10)	21 (1,41)	40 (2,69)

Gruppe	Subtyp	Häufigkeit gesamt [N/(%)]	Häufigkeit Jungen [N/(%)]	Häufigkeit Mädchen [N/(%)]
<i>Sonstige (Forts.)</i>	Adamantinöses Kraniopharyngeom	1 (0,07)	/	1 (0,07)
	Pineozytom	4 (0,27)	/	4 (0,27)
	Pineoblastom	6 (0,40)	1 (0,07)	5 (0,34)
Summe		1.489 (100,00)	774 (51,98)	715 (48,02)

Hierbei machte die Gruppe der Medulloblastome mit 31,01 % den größten Anteil (N = 462) aus, wobei die Mädchengruppe 25,87 % (N = 185) und die Jungen 35,79 % (N = 277) aufwiesen. Die zweitgrößte Gruppe entfiel auf die pilozytischen Astrozytome mit 17,30 % (N = 255), wobei Mädchen mit 9,40 % (N = 140) und Jungen mit 7,72 % (N = 115) betroffen waren. Mit 7,72 % bildeten die Astrozytome die dritthäufigste Gruppe, wobei auf die Mädchen 3,36 % (N = 50) und auf die Jungen 4,37 % (N = 65) entfielen.

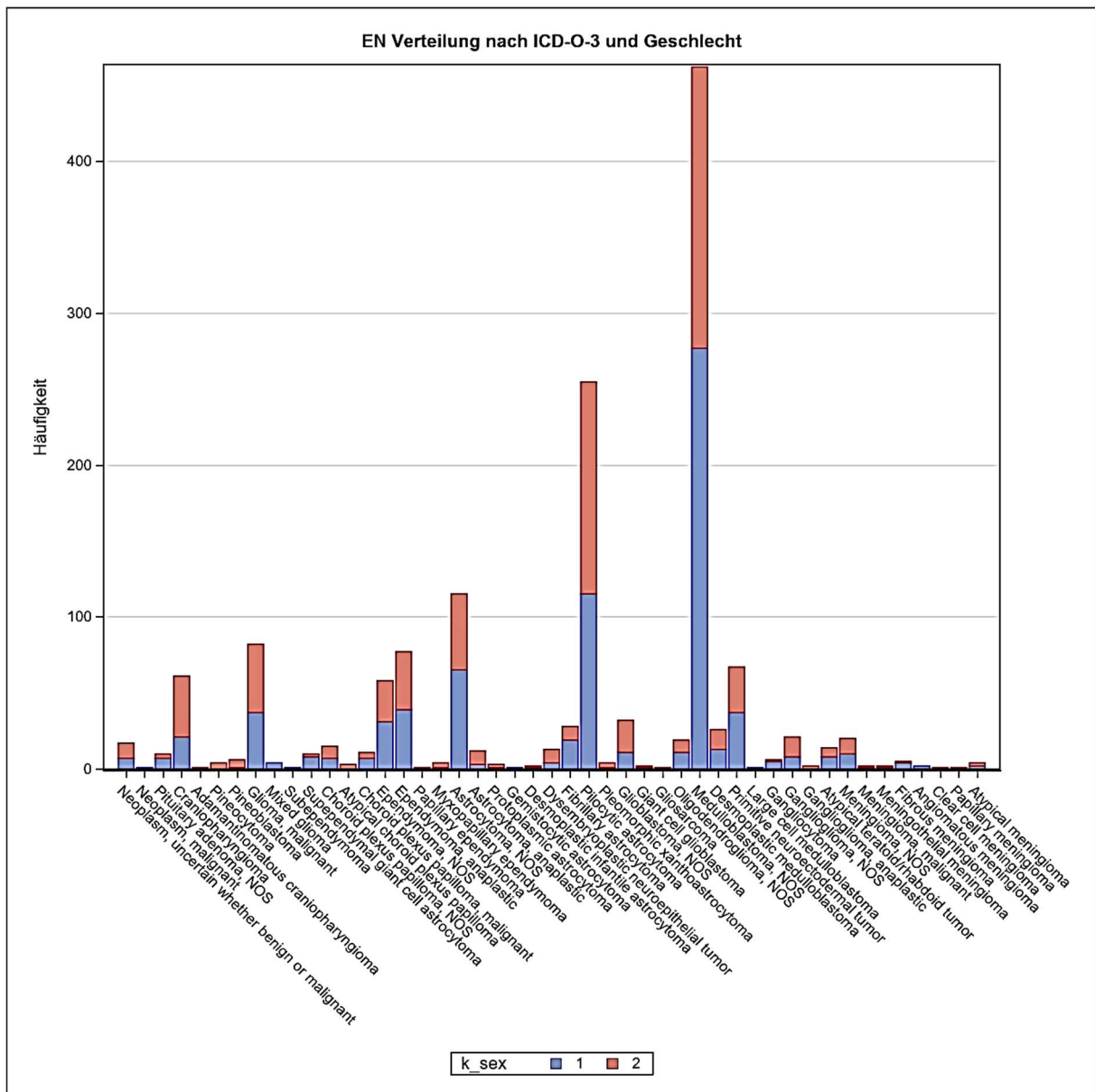


Abbildung 18: Verteilung der ZNS-EN nach Geschlecht, die X-Achse zeigt die Morphologie nach ICD-O-3, die Farbe Rot steht für das weibliche, die Farbe Blau für männliches Geschlecht

Die Topografische Auswertung der Erstneoplasien zu ICD-O-3-Klassifizierung ergab eine Vielzahl möglicher Kombinationen, die in Abbildung 19 und Abbildung 20, getrennt nach Geschlecht, einzeln aufgeschlüsselt sind. Die C-Ziffern wurden entsprechend der topografischen Klassifikation erhalten und können dem 8.2 im Anhang entnommen werden. Die häufigsten Kombinationen sind im Folgenden der Tabelle 13, Tabelle 14, Tabelle 15, Tabelle 16, Tabelle 17 und Tabelle 18 zu entnehmen:

Tabelle 13: Häufigste Lokalisation der Erstneoplasien (EN) nach ICD-O-3 der Jungen

Lokalisation	Medulloblastom o. n. A. [N/(%)]	Pilozytisches Astrozytom [N/(%)]	Astrozytom o. n. A. [N/(%)]
Kleinhirn o. n. A.	142 (18,35)	43 (5,56)	22 (2,84)

Tabelle 14: Zweithäufigste Lokalisation der Erstneoplasien (EN) nach ICD-O-3 der Jungen

Lokalisation	Medulloblastom o. n. A. [N/(%)]	Pilozytisches Astrozytom [N/(%)]	Anaplastisches Ependymom [N/(%)]
Hirnstamm o. n. A.	77 (9,95)	16 (2,07)	14 (1,18)

Tabelle 15: Dritthäufigste Lokalisation der Erstneoplasien (EN) nach ICD-O-3 der Jungen

Lokalisation	Medulloblastom o. n. A. [N/(%)]	Pilozytisches Astrozytom [N/(%)]	Astrozytom o. n. A. [N/(%)]
Gehirn o. n. A.	56 (7,24)	16 (2,07)	12 (1,55)

Tabelle 16: Häufigste Lokalisation der Erstneoplasien (EN) nach ICD-O-3 der Mädchen

Lokalisation	Medulloblastom o. n. A. [N/(%)]	Pilozytisches Astrozytom [N/(%)]	Astrozytom o. n. A. [N/(%)]
Kleinhirn o. n. A.	100 (13,99)	54 (7,55)	18 (2,52)

Tabelle 17: Zweithäufigste Lokalisation der Erstneoplasien (EN) nach ICD-O-3 der Mädchen

Lokalisation	Medulloblastom o. n. A. [N/(%)]	Pilozytisches Astrozytom N/(%)	Anaplastisches Ependymom [N/(%)]
Hirnstamm o. n. A.	41 (5,73)	26 (3,64)	16 (2,24)

Tabelle 18: Dritthäufigste Lokalisation der Erstneoplasien (EN) nach ICD-O-3 der Mädchen

Lokalisation	Medulloblastom o. n. A. [N/(%)]	Kranyopharingeom [N/(%)]	Pilozytisches Astrozytom [N/(%)]
Gehirn o. n. A.	43 (6,01)	26 (3,64)	9 (1,26)

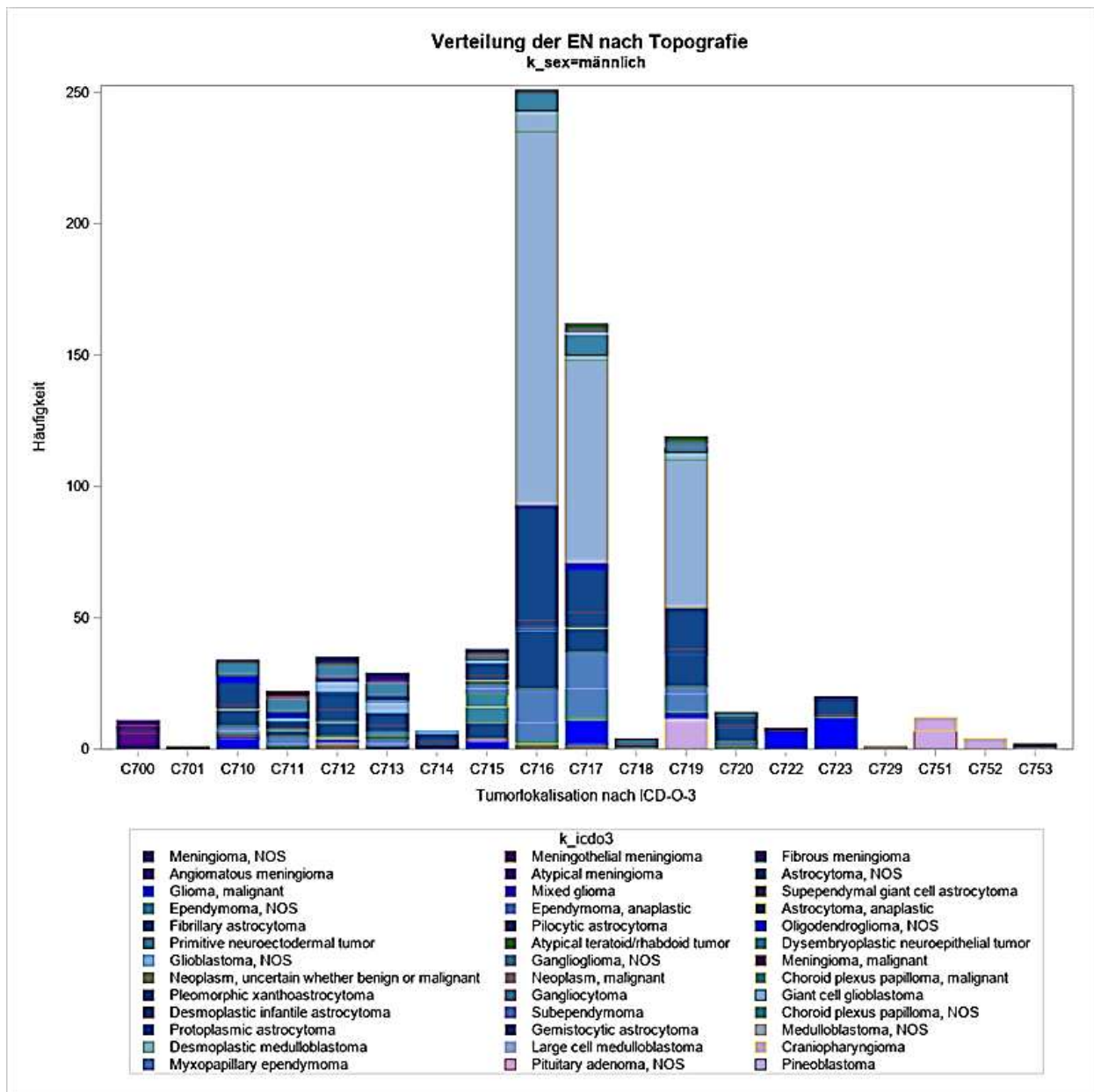


Abbildung 19: Verteilung der Erstneoplasien (EN) in der Gruppe der Jungen nach Lokalisation, die X-Achse zeigt die Originalkodierung nach ICD-0-3 [Vgl. 8.2], die Y-Achse zeigt die Häufigkeit

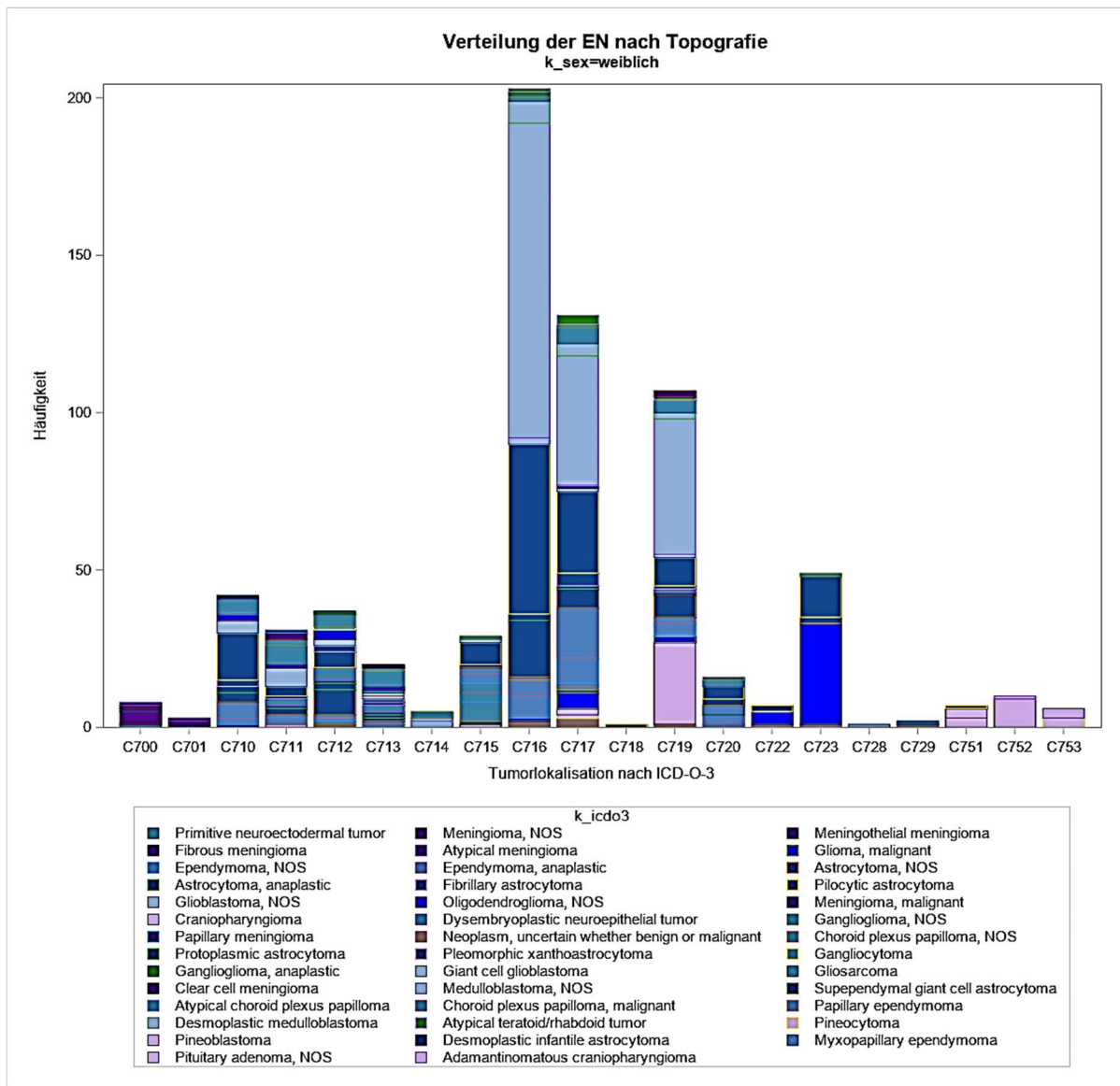


Abbildung 20: Verteilung der Erstneoplasien (EN) in der Gruppe der Mädchen nach Lokalisation, die X-Achse zeigt die Originalkodierung nach ICD-O-3 3 [Vgl. 8.2], die Y-Achse zeigt die Häufigkeit

In 14,97 % (N = 223) der untersuchten Fälle kam es zur Ausbildung eines Rezidivs bzw. zu einer Metastase. Von den Mädchen entwickelten 13,85 % (N = 99) ein/e Rezidiv/Metastase, wobei dies am häufigsten in der Gruppe der pilozytischen Astrozytome mit 17,17 % (N = 17), am zweithäufigsten in der Gruppe der Medulloblastome mit 16,16 % (N = 16) und am dritthäufigsten in den Gruppen anaplastisches Ependymome und Kraniopharyngeome mit jeweils 11,11 % (N = 11) beobachtet werden konnte. Bei den Jungen war die häufigste Gruppe der Rezidive/Metastasen ebenfalls mit 28,23 % (N = 35) bei den Medulloblastomen zu beobachten. Die zweitgrößte Gruppe entfiel mit 12,10 % (N = 15) auf die Ependymome und die dritthäufigste mit 11,29 % (N = 14) wurde bei den pilozytischen Astrozytomen beobachtet.

Auch das individuelle genetische Risiko der Patient*Innen spielt eine Rolle in der Frage nach einer erhöhten Vulnerabilität gegenüber Strahlung. Bei den weiblichen Betroffenen ist bei 7,55 % (N = 54) ein syndromales Tumorleiden bekannt, bei 21,40 % (N = 153) gab es keinen Hinweis auf ein mögliches Tumorsyndrom und bei 71,05 % (N = 508) der Patientinnen wurde keine Angabe dazu erfasst. Bei den Jungen wird bei 4,26 % (N = 33) ein Tumorsyndrom beschrieben, bei 21,32 % (N = 165) ein Tumorsyndrom verneint und bei 74,42 % (N = 576) wurde keine Angabe dazu hinterlegt.

4.2 Deskriptive Beschreibung Therapiedaten

4.2.1 Zuordnung in die Studienarme

Von den 1489 Patient*Innen mit einer ZNS-Erstneoplasie wurden 98 Patient*Innen in der VIVE-Studie erfasst. Auf Basis ihrer Daten wurde die Einteilung in die jeweiligen Studienarme rekonstruiert, deren Zuordnung die Tabelle 19 veranschaulicht:

Tabelle 19: Verteilung der Patient*Innen der VIVE-Studie nach Untergruppe

Einteilung in den Studienarm	Häufigkeit [N]	Anteil in [(%)]	Patient*Innen mit FN im Verlauf [N]	Patient*Innen mit FN im Verlauf [(%)]
CWS '86, Stadium III, PR>23, in 16. Wo Stadium Ipc	1	(1,02)	0	(0,00)
HIT '99, Medulloblastom ohne Metastasen, Alter 6-21, konventionelle Radiotherapie	3	(3,06)	0	(0,00)
HIT '91 Erhaltungstherapie 1 Jahr	22	(22,45)	2	(10,00)
HIT '91-Sandwichtherapie, bei Therapieende CR (CR = Complete Remission)	30	(30,61)	7	(23,33)
HIT '91-Sandwichtherapie, SD, PD oder Rezidiv nach 1 Zyklus-	1	(1,02)	1	(100,00)
HIT 'Endo, Totalresektion, keine Bestrahlung	8	(8,16)	0	(0,00)
HIT 'LGG96, 1. OP, inkomplette Resektion aber symptomfrei, Beobachtung	9	(9,18)	0	(0,00)
HIT 'LGG96, 1. OP, inkomplette Resektion, Beobachtung; Rezidiv oder Progress, 2. OP, kompl. Resektion, Beobachtung	1	(1,02)	0	(0,00)
HIT 'LGG96, 1. OP, inkomplette Resektion, Chemotherapie, Rezidiv oder Progress, Radiotherapie	1	(1,02)	0	(0,00)
HIT 'LGG96, 1. OP, inkomplette Resektion, Radiotherapie, Rezidiv oder Progress, Chemotherapie	2	(2,04)	0	(0,00)
HIT 'LGG96, 1. OP, inkomplette Resektion, Symptome oder Progress, Chemotherapie	6	(6,12)	0	(0,00)
HIT 'LGG96, 1. OP, inkomplette Resektion, Symptome oder Progress, Radiotherapie	4	(4,08)	0	(0,00)
HIT 'LGG96, 1. OP, komplette Resektion R1	10	(10,20)	0	(0,00)

Im Rahmen der Studienarme wurden folgende Entitäten behandelt:

- **CWS '86, Stadium III, PR>23, in 16. Wo Stadium Ipc**
 - Primitiver neuroektodermaler Tumor 1,02 % (N = 1 Mädchen)

- **HIT '99, Medulloblastom ohne Metastasen, Alter 6-21, konventionelle Radiotherapie**
 - Medulloblastom NOS 3,06 % (N = 3; 2 Jungen, 1 Mädchen)
- **HIT '91-Erhaltungstherapie 1 Jahr**
 - Ependymom NOS 1,02 % (N = 1 Mädchen)
 - Medulloblastom NOS 20,41 % (N = 20; 10 Jungen, 10 Mädchen)
 - Primitiver neuroektodermaler Tumor 1,02 % (N = 1 Junge)
- **HIT '91-Sandwichtherapie, bei Therapieende CR**
 - Anaplastisches Ependymom 3,06 % (N = 3; 2 Jungen, 1 Mädchen)
 - Glioblastom NOS 1,02 % (N = 1 Mädchen)
 - Medulloblastom 23,47 % (N = 23; 14 Jungen, 9 Mädchen)
 - Desmoplastisches Medulloblastom 1,02 % (N = 1 Mädchen)
 - Primitiver neuroektodermaler Tumor 2,04 % (N = 2; 1 Junge, 1 Mädchen)
- **HIT '91-Sandwichtherapie, SD, PD oder Rezidiv nach 1 Zyklus-**
 - Medulloblastom NOS 1,02 % (N = 1 Junge)
- **HIT 'Endo, Totalresektion, keine Bestrahlung**
 - Kraniopharyngeom 6,12 % (N = 6; 1 Junge, 5 Mädchen)
 - Meningiom NOS 1,02 % (N = 1 Junge)
 - Malignes Meningiom 1,02 % (N = 1 Junge)
- **HIT 'LGG96, 1. OP, unkomplette Resektion aber symptomfrei, Beobachtung**
 - Dysembryoplastischer neuroepithelialer Tumor 1,02 % (N = 1 Junge)
 - Fibrilläres Astrozytom 1,02 % (N = 1 Junge)
 - Pilozytisches Astrozytom 5,1 % (N = 5 Jungen)
 - Gangliom NOS 2,04 % (N = 2 Jungen)
- **HIT 'LGG96, 1. OP, unkomplette Resektion, Beobachtung; Rezidiv oder Progress, 2. OP, kompl. Resektion, Beobachtung**
 - Subependymales Risenzellastrozytom 1,02 % (N = 1 Junge)
- **HIT 'LGG96, 1. OP, unkomplette Resektion, Chemotherapie, Rezidiv oder Progress, Radiotherapie**
 - Pilozytisches Astrozytom 1,02 % (N = 1 Mädchen)
- **HIT 'LGG96, 1. OP, unkomplette Resektion, Radiotherapie, Rezidiv oder Progress, Chemotherapie**
 - Pilozytisches Astrozytom 1,02 % (N = 1 Mädchen)
 - Gangliozytom 1,02 % (N = 1 Junge)
- **HIT 'LGG96, 1. OP, unkomplette Resektion, Symptome oder Progress, Chemotherapie**
 - Malignes Gliom 2,04 % (N = 2 Mädchen)
 - Fibrilläres Astrozytom 1,02 % (N = 1 Junge)
 - Pilozytisches Astrozytom 3,06 % (N = 3, 2 Jungen, 1 Mädchen)
- **HIT 'LGG96, 1. OP, unkomplette Resektion, Symptome oder Progress, Radiotherapie**
 - Fibrilläres Astrozytom 1,02 % (N = 1 Junge)
 - Pilozytisches Astrozytom 2,04 % (N = 2; 1 Junge, 1 Mädchen)
 - Oligodendrogliom NOS 1,02 % (N = 1 Mädchen)
- **HIT 'LGG96, 1. OP, komplette Resektion R1**
 - Malignes Gliom 3,06 % (N = 3; 2 Jungen, 1 Mädchen)
 - Astrozytom NOS 1,02 % (N = 1 Junge)
 - Pilozytisches Astrozytom 4,08 % (N = 4; 3 Jungen, 1 Mädchen)
 - Oligodendrogliom NOS 1,02 % (N = 1 Junge)
 - Gangliom NOS 1,02 % (N = 1 Mädchen)

Betrachtet man die Einordnung der Patient*innen in die Studienarme im Bezug zum Erkrankungsjahr, lässt sich die in Abbildung 21 gezeigte Verteilung beobachten:

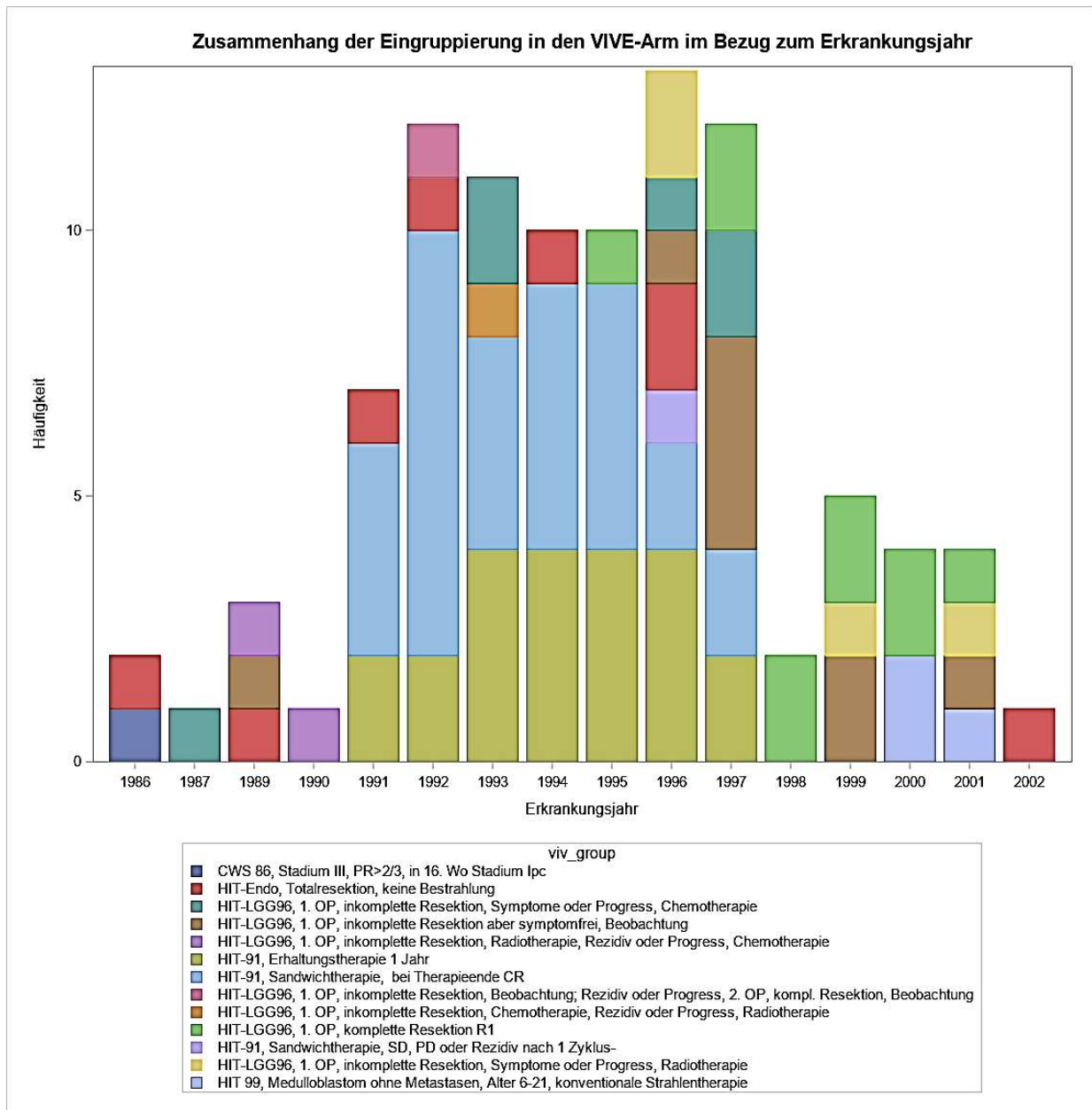


Abbildung 21: Das Diagramm zeigt die Zuordnung in die jeweiligen Unterarme der VIVE-Studie in Relation zum Erkrankungsjahr, die X-Achse zeigt das Erkrankungsjahr, die Y-Achse die Häufigkeit
 (Bei dem in der HIT-Studie '99 verwendeten Terminus „konventionale Radiotherapie“ handelt es sich um einen im Datensatz enthaltenen, fehlerhaft hinterlegten Terminus, der korrekte Terminus lautet „konventionelle Radiotherapie“)

4.2.2 Ausreißer

Schaut man sich die Zuordnung in die Studienarme noch einmal genauer an, fällt auf, dass in einem Fall die Zuordnung zur Studie "CWS '86, Stadium III, PR>23, in 16. Wo Stadium Ipc" erfolgte. Hierbei handelt es sich um ein Therapieregime, das eigentlich in der Behandlung von Weichteilsarkomen angewendet wird. In der folgenden Grafik wird das Therapieregime für die in der Kohorte erfasste Patientin beispielhaft erläutert. Laut Datensatz wurde die Erstneoplasie als cPNET mit Lokalisation im Zentralnervensystem, o. n. A., erfasst, wobei es sich um eine weibliche Patientin im Alter von 9,83 Jahren handelte. Die Diagnosestellung wurde laut Datensatz histologisch gesichert. Warum es zur Ein-

gruppierung in die CWS '86 kam, kann aus den Informationen des Datensatzes nicht erklärt werden. Ob es sich hierbei um einen Fehler in der Datenerhebung, Übertragung oder Zuordnung handelt oder eine individuelle Abweichung im Therapieregime seitens des/der Behandelnden vorlag, kann aus den vorliegenden Daten retrospektiv nicht erklärt werden. Ebenfalls fraglich ist der Erhalt des Chemotherapeutikums Adriamycin 80 mg/m², das in der Behandlung von ZNS-Tumoren nicht üblich ist und somit in der Kohorte der ZNS-Erstneoplasien nicht abgefragt wurde. Die Abbildung 22 zeigt beispielhaft das Therapieprinzip der CWS '86 für Weichteilsarkome.

Therapieprinzip der CWS '86 für Weichteilsarkome

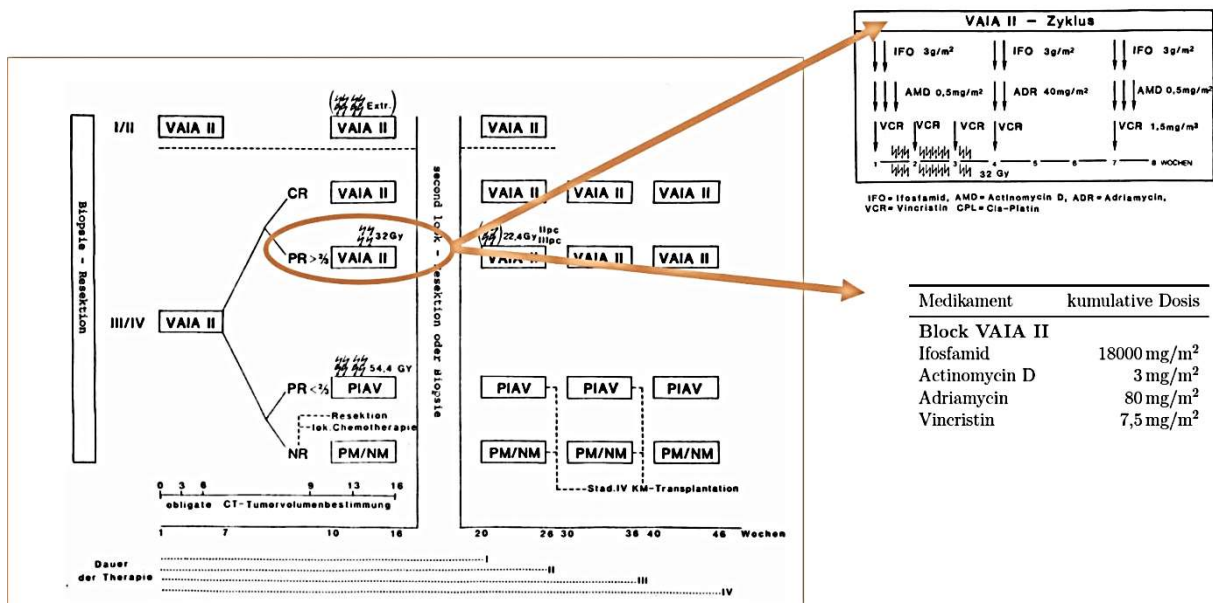


Abbildung 22: Therapieprinzip aus der CWS '86-Studie, modifiziert nach [98].

Auch das Bestrahlungsregime aus dem o. g. VAIA II-Zyklus unterscheidet sich mit Dosiswerten um 32 Gy maßgeblich von den in anderen Studienarmen erfassten Werten von >52,00 Gy. Somit muss der ermittelte Dosiswert hinsichtlich seiner Aussagekraft und der damit einhergehenden Verschiebung der allgemeinen Dosisrange kritisch hinterfragt werden. Im Folgenden werde ich die Dosimetrie der Patientin der Vollständigkeit halber auf- und mitführen, die abweichenden Werte jedoch nicht jedes Mal einzeln erörtern und näher ausführen.

4.2.3 Histologische Verteilung der Erstneoplasie der Patient*Innen mit Therapiedaten

Schaut man sich nun die durch die VIVE-Studie ermittelten Therapiedaten an, wird deutlich, welche Entitäten in der Kohorte eine Bestrahlung erhielten. Der Zusammenhang zwischen histologischer Klassifikation durch die ICD-O-3-Eingruppierung und ermittelter Therapiestrahlendosis wird in der folgenden Tabelle 20, getrennt nach Geschlecht, aufgezeigt. Es wird deutlich, dass in der Gruppe der 64 Patienten mit erfasster Therapiedosis nur 10 der histologischen Entitäten in Kombination mit einer Bestrahlung erfasst wurden. Die Medulloblastome o. n. A. machten mit 73,44 % (N = 47) dabei die mit Abstand größte Gruppe aus.

Tabelle 20: Verteilung der histologischen Subtypen mit durchgeführter Bestrahlung

Histologische Aufteilung nach Geschlecht bei Patient*Innen mit durchgeführter Bestrahlung			
Entität entsprechend ICD-O-3 Code	Geschlecht		
	Männlich [N/(%)]	Weiblich [N/(%)]	Summe [N/(%)]
Ependyom, o. n. A.	/	1 (1,56)	1 (1,56)
Anaplastisches Ependyom,	2 (3,13)	1 (1,56)	3 (4,69)
Fibrilläres Astrozytom	1 (1,56)	/	1 (1,56)
pilozytisches Astrozytom	1 (1,56)	3 (4,69)	4 (6,25)
Glioblastom, o. n. A.	/	1 (1,56)	1 (1,56)
Oligodendrogliom, o. n. A.	/	1 (1,56)	1 (1,56)
Medulloblastom, o. n. A.	27 (42,19)	20 (31,25)	47 (73,44)
Desmoplastischs Medulloblastom	/	1 (1,56)	1 (1,56)
Primitiver neuroektodermaler Tumor	2 (3,13)	2 (3,13)	4 (6,25)
Gangliozytom	1 (1,56)	/	1 (1,56)
Summe	34 (53,13)	30 (46,88)	64 (100,00)

4.2.4 Strahlendosis im Rahmen der Therapie

Tabelle 21: Variablen zur Erfassung der Strahlenexposition und Vorkommen im Datensatz

Originalvariable aus Datensatz	Vorkommen im Datensatz		
viv_kum_strahlen	• 98 Patient*Innen	≥00,00 Gy	(100,00 %)
	• 64 Patient*Innen	>00,00 Gy	(65,30 %)
viv_kum_spin	• 98 Patient*Innen	=00,00 Gy	(100,00 %)
viv_kum_tum	• 11 Patient*Innen	>00,00 Gy	(11,22 %)
	• 1 Patient*Innen	=32,00 Gy	(1,02 %)
	• 3 Patient*Innen	=52,80 Gy	(3,00 %)
	• 7 Patient*Innen	=54,00 Gy	(7,14 %)
viv_kum_zns	• 53 Patient*Innen	=54,40 Gy	(54,08 %)

Von den in der VIVE-Studie den Studienuntergruppen zugeteilten 98 Patient*Innen wurde bei 30 Mädchen und bei 34 Jungen eine Strahlendosis >0 Gy ermittelt. Im Rahmen der Datenerfassung der VIVE-Studie wurden die schon im Kontext der Plausibilitätsprüfung genannten Variablen aus Tabelle 7 verwendet. Tabelle 21 gibt eine Übersicht über die im Datensatz hinterlegten Zuordnungen der durch die VIVE-Gruppe rekonstruierten Therapiedaten zu den im Datensatz hinterlegten Variablen entsprechend der TOS.

4.2.4.1 ZNS- und Tumordosen

Die folgende Tabelle 22 zeigt die der Anzahl der Patient*Innen entsprechende Eingruppierung in die jeweiligen VIVE-Arme und die zugehörig ermittelte kumulative Strahlendosis:

Tabelle 22: VIVE-Eingruppierung und zugeordnete Strahlendosis

Einordnung der Patient*Innen in die VIVE-Eingruppierung und korrelierende Strahlendosis						
VIVE Eingruppierung	Strahlendosis in Gy [N/(%)]					Summe
	0,00	32,00	52,80	54,00	54,40	
CWS '86, Stadium III, PR>23, in 16. Wo Stadium Ipc	/	1 (1,02)	/	/	/	1 (1,02)
HIT '99, Medulloblastom ohne Metastasen, Alter 6-21 Jahre, konvent. Radiotherapie	/	/	3 (3,06)	/	/	3 (3,06)
HIT '91, Erhaltungstherapie 1 Jahr	/	/	/	/	22 (22,45)	22 (22,45)
HIT '91, Sandwichtherapie, bei Therapieende CR	/	/	/	/	30 (30,61)	30 (30,61)
HIT '91, Sandwichtherapie, SD, PD oder Rezidiv nach 1 Zyklus-	/	/	/	/	1 (1,02)	1 (1,02)
HIT 'Endo, Totalresektion, keine Bestrahlung	8 (8,16)	/	/	/	/	8 (8,16)
HIT 'LGG96, 1. OP, inkomplette Resektion aber symptomfrei, Beobachtung	9 (9,18)	/	/	/	/	9 (9,18)
HIT 'LGG96, 1. OP, inkomplette Resektion, Beobachtung; Rezidiv oder Progress, 2. OP, kompl. Resektion, Beobachtung	1 (1,02)	/	/	/	/	1 (1,02)
HIT 'LGG96, 1. OP, inkomplette Resektion, Chemotherapie, Rezidiv oder Progress, Radiotherapie	/	/	/	1 (1,02)	/	1 (1,02)

Einordnung der Patient*Innen in die VIVE-Eingruppierung und korrelierende Strahlendosis						
VIVE Eingruppierung	Strahlendosis in Gy [N/(%)]					
	0,00	32,00	52,80	54,00	54,40	Summe
HIT 'LGG96, 1. OP, inkomplette Resektion, Radiotherapie, Rezidiv oder Progress, Chemotherapie	/	/	/	2 (2,04)	/	2 (2,04)
HIT 'LGG96, 1. OP, inkomplette Resektion, Symptome oder Progress, Chemotherapie	6 (6,12)	/	/	/	/	6 (6,12)
HIT 'LGG96, 1. OP, inkomplette Resektion, Symptome oder Progress, Radiotherapie	/	/	/	4 (4,08)	/	4 (4,08 %)
HIT 'LGG96, 1. OP, komplette Resektion R1	10 (10,20 %)	/	/	/	/	10 (10,20)
Summe	34 (34,69)	1 (1,02)	3 (3,06)	7 (7,14)	53 (54,08)	98 (100,00)

Betrachtet man die Therapiedosen und Zuordnungen genauer, fällt (mit Ausnahme des bereits beschriebenen Ausreißers aus 4.2.2 auf, dass sich die Therapien in einem sehr ähnlichen Spektrum von einer maximalen Abweichung von 1,60 Gy befinden. Außerdem fällt auf, dass die Unterschiede in der Dosimetrie immer studienimmanent sind, sich jedoch zwischen den einzelnen Studien unterscheiden. So sind beispielsweise alle Patient*Innen (N = 3) aus der HIT '99 mit einer Therapie-dosis von 52,80 Gy erfasst, alle Patient*Innen (N = 53) aus der HIT '91 mit einer Dosis von 54,40 Gy und alle Patient*Innen der HIT LGG96-Studie wurden mit 54,00 Gy erfasst.

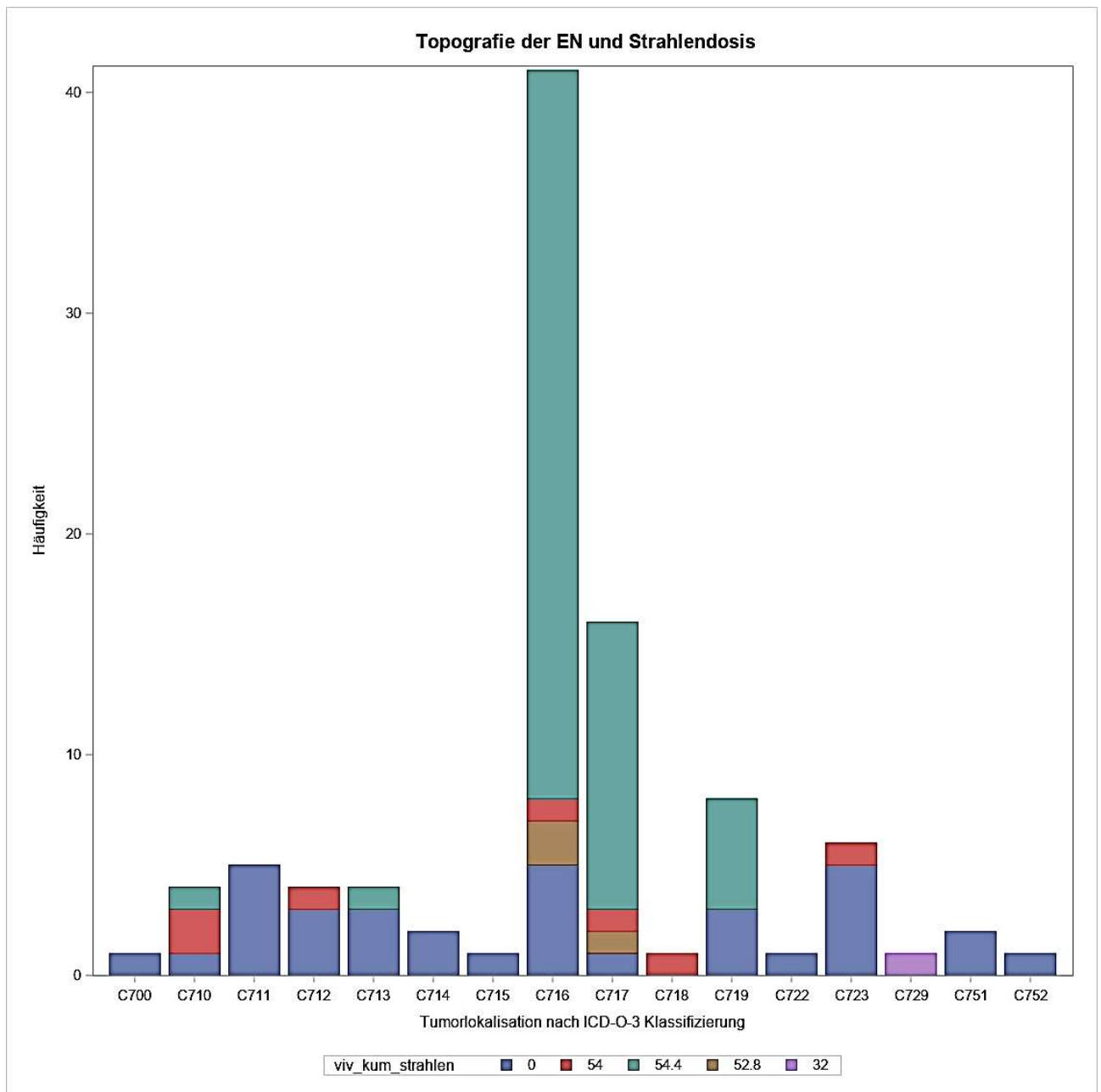


Abbildung 23: Übersicht der Lokalisation der EN im Bezug zur Strahlendosis, die X-Achse zeigt die Originalkodierung nach ICD-O-3 [Vgl. Anhang 8.2], die Y-Achse zeigt die Häufigkeit, die Farbkodierung entspricht der Dosiszuordnung in Gy

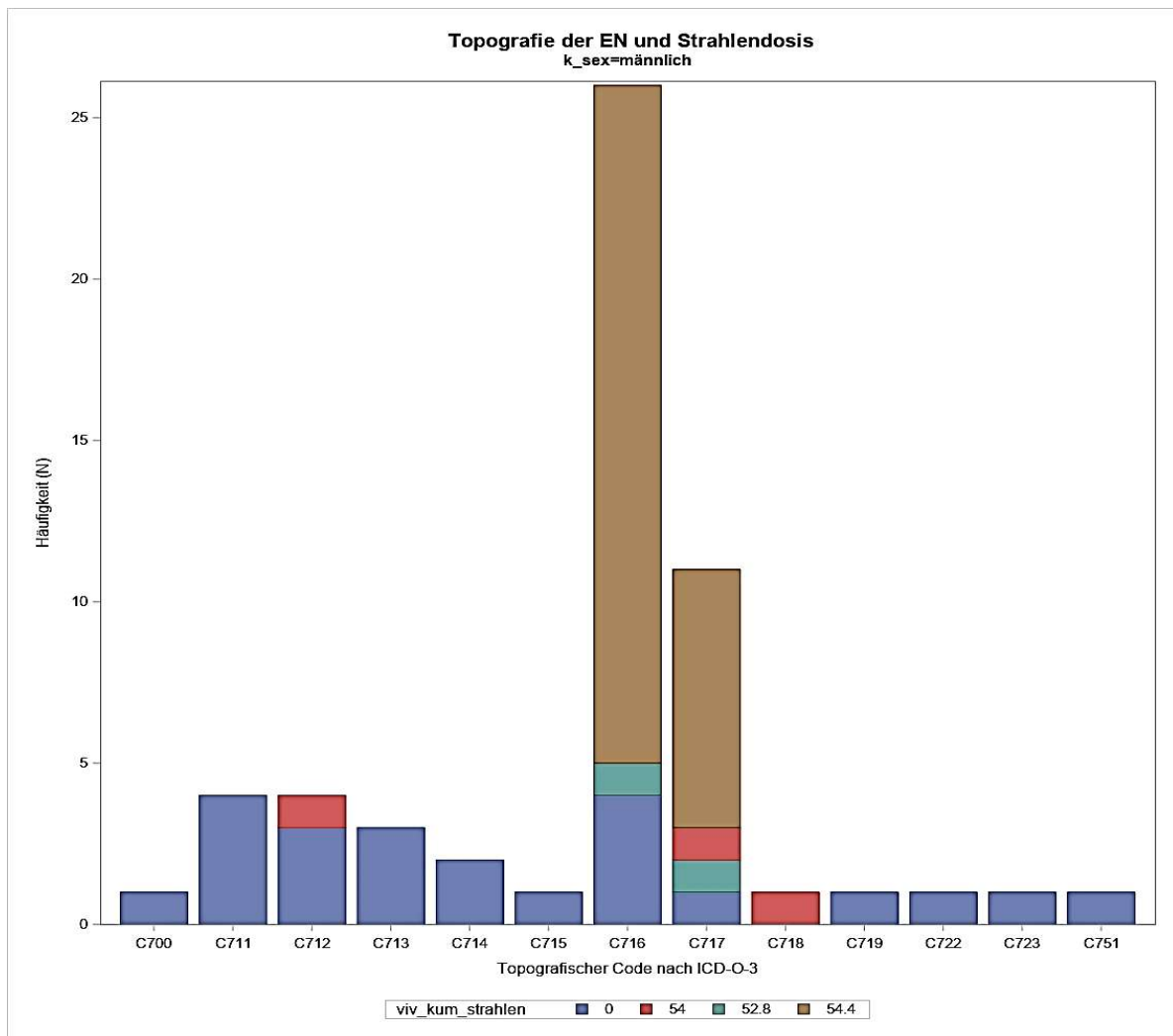


Abbildung 24: Verteilung der Lokalisation in der Gruppe der Jungen im Bezug zur Strahlendosis, die X-Achse zeigt die Originalkodierung nach ICD-O-3 [Vgl. Anhang 8.2], die Y-Achse zeigt die Häufigkeit, die Farbkodierung entspricht der Dosiszuordnung in Gy

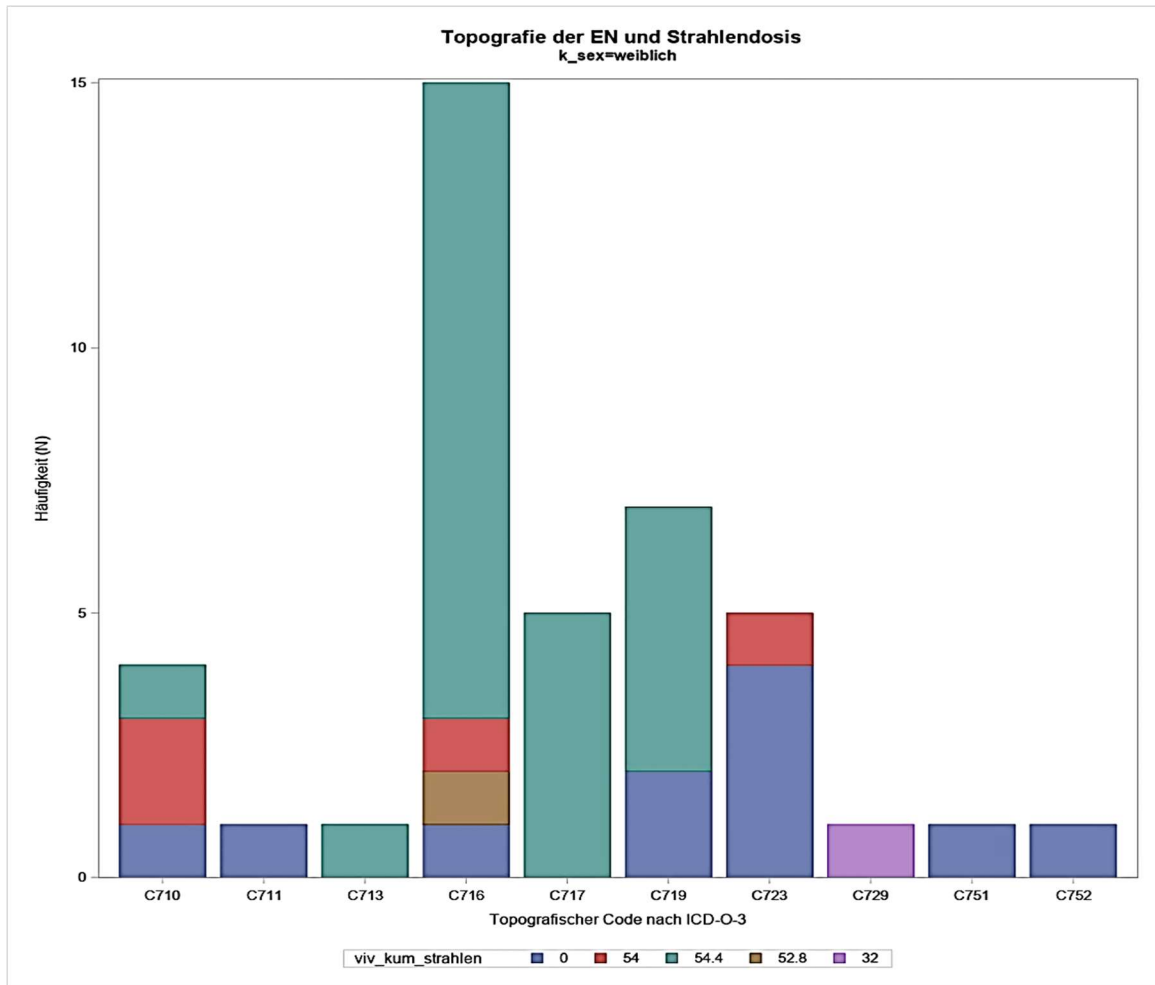


Abbildung 25: Verteilung der Lokalisation in der Gruppe der Mädchen im Bezug zur Strahlendosis, die X-Achse zeigt die Originalkodierung nach ICD-O-3 [Vgl. Anhang 8.2], die Y-Achse zeigt die Häufigkeit, die Farbcodierung die Dosis in Gy

Die folgende Tabelle 23 zeigt den Zusammenhang einer erhaltenen Strahlendosis und der Tumortopografie für die 34 Jungen, die eine in der VIVE-Studie erfasste Bestrahlung erhielten.

Tabelle 23: Strahlendosis im Bezug zur Tumorkodierung der Jungen

Strahlendosis in Gy [N/(%)]				
Topografische Zuordnung	52,8	54,00	54,40	Summe
Temporallappen (C71.2)	/	1 (2,94)	/	1 (2,94)
Kleinhirn (C71.6)	1 (2,94)	/	21 (61,76)	22 (64,71)
Hirnstamm (C71.7)	1 (2,94)	1 (2,94)	8 (23,53)	10 (29,41)
Gehirn, überlappend (C72.8)	/	1 (2,94)	/	1 (2,94)
Summe	2 (5,88)	3 (8,82)	29 (85,29)	34 (100,00)

Die folgende Tabelle 24 zeigt den gleichen Zusammenhang zwischen Tumortopografie und Strahlendosis für die 30 Mädchen, die eine Radiation erhalten haben.

Tabelle 24: Strahlendosis im Bezug zur Tumorlokalisation der Mädchen

Topografische Zuordnung	Strahlendosis in Gy [N/(%)]				Summe
	32,00	52,8	54,00	54,40	
Zerebrum C71.	/	/	2 (6,67)	1 (3,33)	3 (10,00)
Parietallappen C71.3	/	/	/	1 (3,33)	1 (3,33)
Kleinhirn C71.6	/	1 (3,33)	1 (3,33)	12 (40,00)	14 (46,67)
Hirnstamm C71.7	/	/	/	5 (16,67)	5 (16,67)
Gehirn C71.9	/	/	/	5 (16,67)	5 (16,67)
N. Opticus C72.3	/	/	1 (3,33)	/	1 (3,33)
Zentralnervensystem C72.9	1 (3,33)	/	/	/	1 (3,33)
Summe	1 (3,33)	1 (3,33)	4 (13,33)	24 (80,00)	30 (100,00)

4.2.4.2 Bestrahlung des Spinalkanals

Bei allen 98 Patient*Innen wurde die Dosis für eine etwaige Bestrahlung des Spinalkanals mit 0 Gy erfasst.

4.2.4.3 Bestrahlung und Chemotherapie

Von den 98 Patient*Innen aus dem VIVE-Arm erhielten alle Patient*Innen, die eine Bestrahlung bekamen, auch eine Chemotherapie. Dabei erhielten in der Gruppe der Jungen 37;93 % (N = 11) 3 verschiedene Chemotherapeutika, 58,62 % (N = 17) erhielten 5 unterschiedliche Chemotherapeutika und 3,4 % (N = 1) erhielten 7 verschiedene Chemotherapeutika. In der Gruppe der Mädchen erhielten 45,83 % (N = 11) 3 unterschiedliche Chemotherapeutika und die anderen 54,17 % (N = 13) erhielten 5 verschiedene Chemotherapeutika. Im Datensatz ist hierbei lediglich der Erhalt der Therapeutika mit „Ja/nein“ hinterlegt, jedoch keine genaueren Angaben zu der Dauer, Häufigkeit oder Dosis der Anwendung.

4.2.5 Dosimetrie der Organdosen

Die Organdosen wurden, dies entsprechend des im 3.2.2 erläuterten Berechnungsmodells der Voxel-Phantome, für die Patient*Innen mit durch die VIVE-Gruppe rekonstruierten Therapiedaten simuliert. Maßgeblich für die Berechnung war die im VIVE-Datensatz übermittelte Variable „viv_kum_zns“, die in 53 Fällen erfasst wurde. Somit konnten die theoretischen Organdosen für 53 der Patient*Innen entsprechend des Therapieprotokolls mit 54,4 Gy synthetisch ermittelt werden und im Datensatz mittels „out_variablen“ dargestellt werden.

Daraus ergeben sich für beide Geschlechtergruppen die im Folgenden aufgeführten Ergebnisse. Die Tabelle 25 und Tabelle 26 zeigen den Zusammenhang zwischen Alter der Patient*Innen und Zuordnung des jeweiligen Voxel-Phantoms sowie die damit einhergehende Verteilung der Entitäten.

Tabelle 25: Übersicht der Zuteilung der Voxel-Altersphantome in der Gruppe der Mädchen entsprechend dem Alter

Zuteilung Voxel-Altersphantome in Mädchengruppe nach Alter			
Alter Mädchen in Jahren	Zuordnung zu Altersphantom	Einteilung nach ICD-O-3	Zusammenfassung
3,92	5-jährig, weiblich	Medulloblastom o. n. A.	7 Patientinnen
5,25	5-jährig, weiblich	Ependymom o. n. A.	
5,25	5-jährig, weiblich	Medulloblastom o. n. A.	
5,25	5-jährig, weiblich	Medulloblastom o. n. A.	
5,92	5-jährig, weiblich	Glioblastom o. n. A.	
6,67	5-jährig, weiblich	Embryonaler Tumor des ZNS o. n. A./PNET	
6,83	5-jährig, weiblich	Medulloblastom o. n. A.	
7,50	10-jährig, weiblich	Medulloblastom o. n. A.	14 Patientinnen
7,83	10-jährig, weiblich	Medulloblastom o. n. A.	
8,33	10-jährig, weiblich	Medulloblastom o. n. A.	
8,42	10-jährig, weiblich	Anaplastisches Ependymom	
8,67	10-jährig, weiblich	Medulloblastom o. n. A.	
10,08	10-jährig, weiblich	Medulloblastom o. n. A.	
10,25	10-jährig, weiblich	Medulloblastom o. n. A.	
10,50	10-jährig, weiblich	Medulloblastom o. n. A.	
10,67	10-jährig, weiblich	Medulloblastom o. n. A.	
10,92	10-jährig, weiblich	Medulloblastom o. n. A.	
11,00	10-jährig, weiblich	Desmoplastisches noduläres Medulloblastom	
11,17	10-jährig, weiblich	Medulloblastom o. n. A.	
11,50	10-jährig, weiblich	Medulloblastom o. n. A.	
12,33	10-jährig, weiblich	Medulloblastom o. n. A.	

Zuteilung Voxel-Altersphantome in Mädchengruppe nach Alter			
Alter Mädchen in Jahren	Zuordnung zu Altersphantom	Einteilung nach ICD-O-3	Zusammenfassung
12,83	15-jährig, weiblich	Medulloblastom o. n. A.	3 Patientinnen • 3 Medulloblastome
13,25	15-jährig, weiblich	Medulloblastom o. n. A.	
13,33	15-jährig, weiblich	Medulloblastom o. n. A.	

Tabelle 26: Übersicht der Zuteilung der Voxel-Altersphantome in der Gruppe der Jungen entsprechend dem Alter

Zuteilung Voxel-Altersphantome in Jungengruppe nach Alter			
Alter Jungen in Jahren	Zuordnung zu Altersphantom	Einteilung nach ICD-O-3	Zusammenfassung
3,75	5-jährig, männlich	Anaplastisches Ependymom	18 Patienten • 16 Medulloblastome • 1 anaplastisches Ependymom • 1 PNET
4,50	5-jährig, männlich	Medulloblastom o. n. A.	
4,67	5-jährig, männlich	Medulloblastom o. n. A.	
5,42	5-jährig, männlich	Medulloblastom o. n. A.	
5,58	5-jährig, männlich	Embryonaler Tumor des ZNS o. n. A./PNET	
5,75	5-jährig, männlich	Medulloblastom o. n. A..	
5,75	5-jährig, männlich	Medulloblastom o. n. A.	
6,50	5-jährig, männlich	Medulloblastom o. n. A.	
6,58	5-jährig, männlich	Medulloblastom o. n. A.	
6,75	5-jährig, männlich	Medulloblastom o. n. A.	
7,00	5-jährig, männlich	Medulloblastom o. n. A.	
7,25	5-jährig, männlich	Medulloblastom o. n. A.	
7,25	5-jährig, männlich	Medulloblastom o. n. A.	
7,33	5-jährig, männlich	Medulloblastom o. n. A.	
7,33	5-jährig, männlich	Medulloblastom o. n. A.	

Zuteilung Voxel-Altersphantome in Jungengruppe nach Alter				
Alter Jungen in Jahren	Zuordnung zu Altersphantom	Einteilung nach ICD-O-3	Zusammenfassung	
7,33	5-jährig, männlich	Medulloblastom o. n. A.		
7,42	5-jährig, männlich	Medulloblastom o. n. A.		
7,42	5-jährig, männlich	Medulloblastom o. n. A.		
7,75	10-jährig, männlich	Medulloblastom o. n. A.	9 Patienten <ul style="list-style-type: none"> • 7 Medulloblastome • 1 PNET • 1 Anaplastisches Ependymom 	
8,25	10-jährig, männlich	Embryonaler Tumor des ZNS o. n. A. /PNET		
8,75	10-jährig, männlich	Medulloblastom o. n. A.		
8,75	10-jährig, männlich	Medulloblastom o. n. A.		
8,92	10-jährig, männlich	Medulloblastom o. n. A.		
9,25	10-jährig, männlich	Medulloblastom o. n. A.		
9,42	10-jährig, männlich	Medulloblastom o. n. A.		
9,83	10-jährig, männlich	Anaplastisches Ependymom		
10,58	10-jährig, männlich	Medulloblastom o. n. A.		
13,33	15-jährig, männlich	Medulloblastom o. n. A.		2 Patienten <ul style="list-style-type: none"> • 2 Medulloblastome
14,83	15-jährig, männlich	Medulloblastom o. n. A.		

Entsprechend der Zuordnung zu den Voxel-Altersphantomen ergeben sich in der Organdosimetrie maximal 3 verschiedene Organdosens je Geschlechtergruppe. Wie bereits in 3.2.2 beschrieben, wurde die Berechnung unabhängig der Entität aus der normierten Simulation einer craniospinalen Bestrahlung mit 18 Gy für die Organdosimetrie vorgenommen. Die Abweichung innerhalb der Geschlechtergruppen ist somit allein auf die Zuordnung zum jeweiligen Altersphantom, dessen Konfiguration sowie die Einzeichnung der Bestrahlungsfelder in der Therapieplanungs-Software zurückzuführen, nicht auf etwaige Unterschiede in der Behandlung unterschiedlicher Entitäten. Die genaue Verteilung der Organdosens aus der berechneten Simulation der Gesamttherapiedosis mit 54,40 Gy in Tabelle 27 und Abbildung 26 zu sehen. Der ursprünglich geplante Vergleich zwischen verschiedenen Therapieoptionen und somit unterschiedlichen Organdosens derselben Entitäten konnte aufgrund der geringen (Therapie-) Datenverfügbarkeit nicht erfolgen.

Tabelle 27: Übersicht der Organdosimetrie aller Organe mit einer ermittelten Dosis >0 Gy, Geschlechter parallel und nach Alter aufsteigend gestaffelt (Weiß zu Blau)

Zuordnung Altersphantom	5-jährig, weiblich	5-jährig, männlich	10-jährig, weiblich	10-jährig, männlich	15-jährig, weiblich	15-jährig, männlich
<i>Organdosimetrie</i>	Dosis in Gy					
Gehirn	54,51	54,51	54,01	54,45	54,45	54,45
Hypophyse	53,69	53,75	53,48	53,37	53,64	53,37
Rückenmark	1,09	1,52	0,65	1,03	3,48	4,03
Nase	3,64	4,08	3,70	4,08	4,00	4,19
Ohr (außen)	29,00	36,45	24,00	35,63	39,44	39,71
Augen	21,00	20,19	16,37	16,32	15,01	16,54
Augenlinsen	6,27	6,53	5,71	5,77	5,28	5,82
Zunge	3,43	3,81	3,00	3,21	2,50	2,45
Ohrspeicheldrüse	12,68	13,71	9,68	10,23	15,50	11,21
Speicheldrüse	4,13	4,46	4,68	4,96	4,90	3,86
Speicheldrüse	1,58	1,58	1,52	1,41	1,36	1,31
Tonsillen	6,04	6,85	5,77	6,42	4,84	2,72
Larynx	2,00	1,74	1,90	1,52	0,82	0,71
Schilddrüse	1,47	1,14	1,47	0,98	0,54	0,44
Ösophagus	0,65	0,49	0,44	0,33	0,11	0,11
Trachea	1,09	0,76	0,81	0,54	0,16	0,22
Bronchus	0,60	0,38	0,00	0,05	0,00	0,00
Lunge links	0,43	0,33	0,16	0,11	0,00	0,00
Lunge rechts	0,38	0,27	0,11	0,11	0,00	0,00
Thymus	0,65	0,44	0,38	0,27	0,11	0,05
Herz	0,05	0,05	0,00	0,00	0,00	0,00
Haut	7,24	7,24	4,68	4,41	2,77	2,77

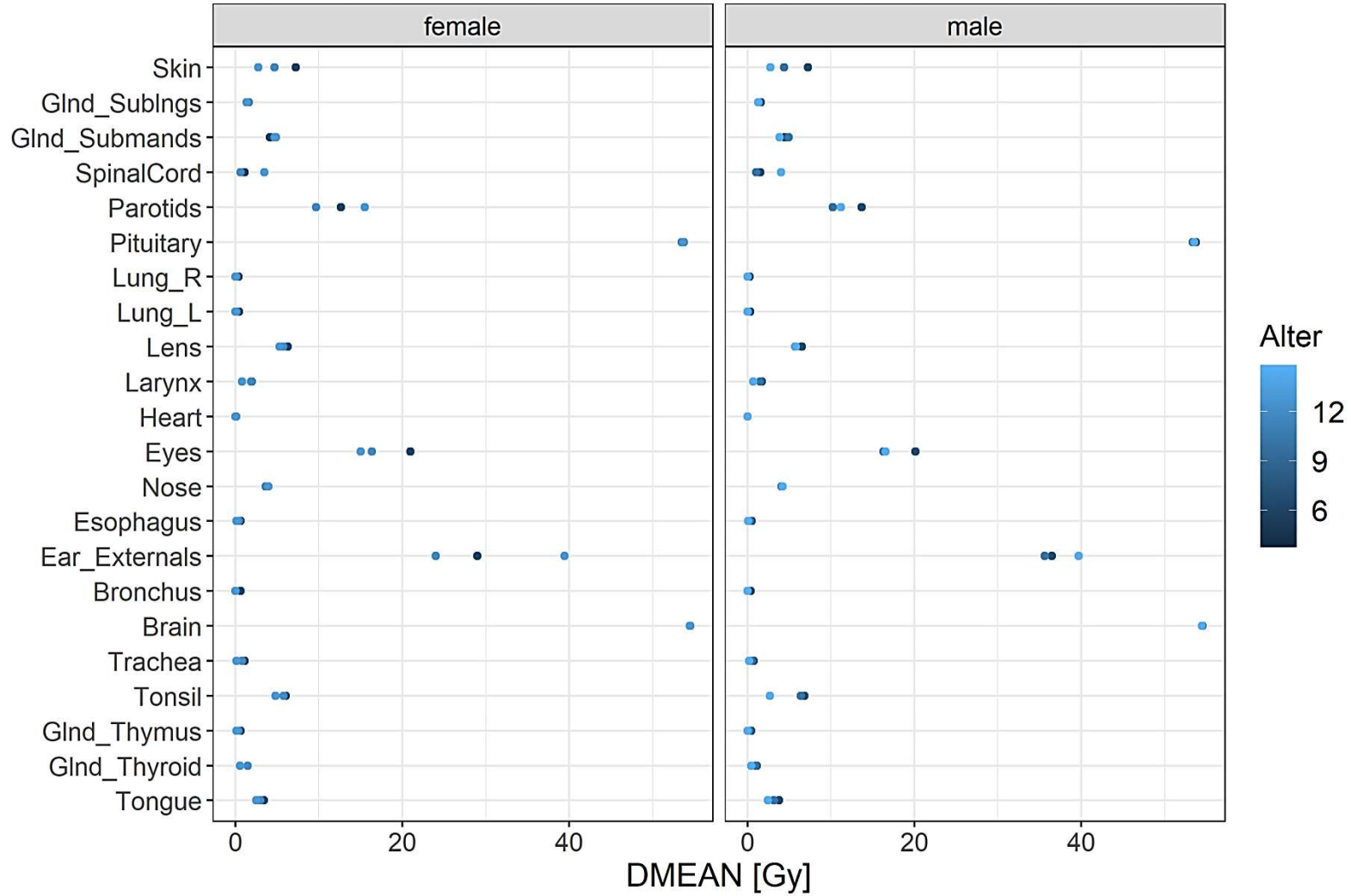


Abbildung 26: Übersicht der berechneten Organdosen, die X-Achse zeigt die Organe, für die eine Organdosis >0 Gy erfasst wurde, entsprechend der Originalbenennung aus dem Datensatz, die Y-Achse zeigt die ermittelte Organdosis in Gy

4.2.5.1 Gehirn

Die Auswertung der individuellen Organdosen des Gehirns³ nach Alter und Geschlecht führte zu folgenden Beobachtungen: Bei den Mädchen wurde bei N = 24 eine Organdosis des Gehirns errechnet. Bei 12,5 % der Mädchen (N = 7) wurde die Organdosis mit 54,45 Gy dokumentiert, bei den restlichen 87,50 % (N = 21) wurde die Organdosis mit 54,50 Gy erfasst

Für die Jungen ergab sich eine erfasste Organdosis in N = 29 der Fälle. Für 37,93 % (N = 11) der Patienten wurde eine Organdosis des Gehirns mit 54,45 Gy ermittelt, die anderen 62,07 % (N = 18) der Jungen erhielten eine ermittelte Organdosis von 54,50 Gy. Die folgende Abbildung 27 zeigt die Altersverteilung in Bezug auf das Alter der Patient*Innengruppen.

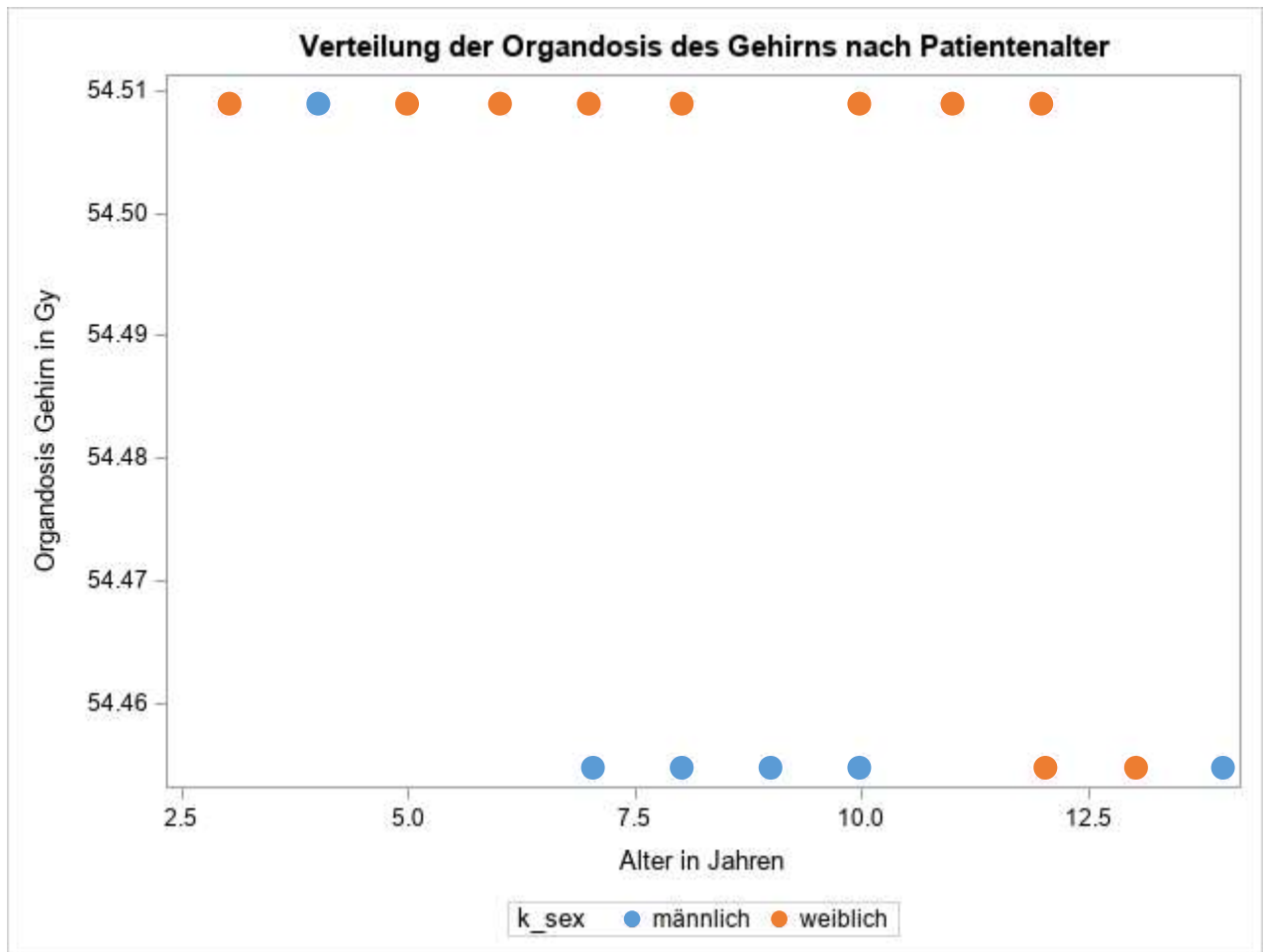


Abbildung 27: Übersicht über die ermittelte Organdosis für das Gehirn im Bezug zum Alter und Geschlecht

Betrachtet man die Organdosen im Zusammenhang mit der zugrundeliegenden Tumorentität nach ICD-O-3 und für das jeweilige Geschlecht getrennt, ergibt sich für die Jungen (N = 29) diese Verteilung:

86,21 % (N = 25) der Jungen hatten die zugrundeliegende Diagnose eines Medulloblastoms o. n. A. und erhielten in 55,17 % (N = 16) eine ermittelte Organdosis von 54,50 Gy; für die restlichen 31,03 % (N = 9) der Jungen wurde eine Organdosis von 54,45 Gy ermittelt. Des Weiteren ergab sich in jeweils 6,90 % (N = 2) Fällen die Entität anaplastisches Ependymom und primitiver neuroektodermaler Tumor. Für jeweils 3,45 % (N = 1) in beiden Gruppen wurden hierbei einmal Organdosen von 54,50 Gy und 54,45 Gy erfasst.

³ Die Mischung der deutschen/lateinischen Begriffe wird zur Erleichterung des Leseflusses entsprechend der (alltags-)klinischen Verwendung beibehalten.

In der Gruppe der Mädchen (N = 24) wurden insgesamt 6 zugrundeliegende Tumorentitäten erfasst, wobei mit 79,17 % (N = 19) die Gruppe der Medulloblastome o. n. A. die größte war. Jeweils 4,17 % (N = 1) entfielen auf Ependymome o. n. A., anaplastische Ependymome, Glioblastome o. n. A., desmoplastische Medulloblastome und primitive neuroektodermale Tumoren. Alle Patientinnen erhielten dabei eine ermittelte Organdosis von 54,50 Gy, mit Ausnahme von 12,30 % (N = 3) aus der Gruppe der Medulloblastome o. n. A., die eine ermittelte Organdosis von 54,45 Gy erhielten.

4.2.5.2 Hypophyse

In der Auswertung der Organdosen für die Hypophyse wurden in beiden Geschlechtergruppen jeweils 3 Organdosen erfasst. Für die Jungen wurden die Organdosen in 62,07 % (N = 18) mit 53,74 Gy, in 31,01 % (N = 9) mit 53,37 Gy, und in 6,90 % (N = 2) mit 53,53 Gy festgehalten. Bei den Mädchen ergab sich bezüglich der Organdosen eine Aufteilung in 58,33 % (N = 14) mit 53,48 Gy, in 29,17 % (N = 7) mit 53,69 Gy und 12,50 % (N = 3) mit 53,64 Gy.

4.2.5.3 Rückenmark

In der Auswertung der erhobenen Organdosen für das Rückenmark zeigen sich sowohl für die Jungen (N = 29) als auch für die Mädchen (N = 24) jeweils 3 unterschiedliche Organdosen. Bei den Jungen sind die Dosen in 31,01 % (N = 9) mit 1,03 Gy, in 62,07 % (N = 18) mit 1,52 Gy, und in 6,90 % (N = 2) mit 4,03 Gy etwas größer als bei den Mädchen, wo in 58,33 % (N = 14) mit 0,65 Gy, in 29,17 % (N = 7) mit 1,09 Gy und 12,50 % (N = 3) mit 3,48 Gy konstatiert wurden.

4.2.5.4 Augen

In der Auswertung der Organdosis für die Linsen wurden bei den Jungen 3 verschiedene Organdosen ermittelt, die sich in 31,01 % (N = 9) mit 5,77 Gy, in 6,90 % (N = 2) mit 6,53 Gy und in 62,07 % (N = 18) mit 5,82 Gy aufteilten. Im Vergleich dazu wurde die Organdosis für die Mädchen in 58,33 % (N = 14) mit 5,71 Gy, in 29,17 % (N = 7) mit 6,26 Gy und in 12,5 % (N = 3) mit 5,28 Gy festgehalten.

Neben den Linsen wurde auch die Organdosis für die Augen ermittelt. Bei beiden Geschlechtern wurden auch hier jeweils 3 verschiedene Organdosen ermittelt. Bei den Jungen ergab sich eine Verteilung in 31,01 % (N = 9) mit 16,32 Gy, in 6,90 % (N = 2) mit 16,54 Gy und in 62,07 % (N = 18) mit 20,19 Gy; die Mädchen teilten sich auf in 58,33 % (N = 14) mit 16,37 Gy, in 29,17 % (N = 7) mit 21,00 Gy und in 12,50 % (N = 3) mit 15,01 Gy.

4.2.5.5 Äußere Ohranteile

In der Auswertung der Organdosen für die äußeren Teile der Ohren wurden ebenfalls 3 Organdosen für die Jungen und auch die Mädchen ermittelt. Die Dosen verteilten sich hier bei den Jungen in 62,07 % (N = 18) mit 36,45 Gy, in 31,03 % (N = 9) mit 35,63 Gy und für 6,90 % (N = 2) mit 39,71 Gy. Die Mädchendosen wurden in 58,33 % (N = 14) mit 23,99 Gy, in 29,17 % (N = 7) mit 29 Gy und in 12,50 % (N = 3) mit 15,01 Gy ermittelt. Im Vergleich der Geschlechter zueinander sind bei den Phantomen der 5- und 10-jährigen Patient*innen deutliche Abweichungen in der Organdosimetrie zu beobachten.

4.2.5.6 Ohrspeicheldrüse/Parotis

Auch bei der Ermittlung der Organdosen für die Parotis konnten sowohl für die Jungen als auch für die Mädchen erneut 3 verschiedene Dosen ermittelt werden. Die Verteilung ließ sich für die Jungen in 62,07 % (N = 18) mit 13,71 Gy, in 31,03 % (N = 9) mit 10,23 Gy und für 6,90 % (N = 2) mit 11,21 Gy differenzieren. Für die Mädchen fanden sich in 58,33 % (N = 14) Organdosen mit 9,68 Gy, in 29,17 % (N = 7) mit 12,68 Gy und in 12,50 % (N = 3) mit 15,5 Gy.

4.2.5.7 Gl. Submandibularis

In Betrachtung der ermittelten Organdosen für die Gl. Submandibularis ergab sich ebenfalls für beide Geschlechtergruppen eine Drei-Stufung bei den Organdosen. Die Jungen verteilten sich dabei auf 62,07 % (N = 18) mit 4,46 Gy, 31,03 % (N = 9) mit 4,95 Gy und 6,90 % (N = 2) mit 3,86 Gy. Für die

Mädchen konnte eine Aufteilung in 58,33 % (N = 14) mit 4,68 Gy, in 29,17 % (N = 7) mit 4,13 Gy und in 12,50 % (N = 3) mit 4,9 Gy ermittelt werden.

4.2.5.8 *Gl. Sublingualis*

Die Organdosen der Gl. Sublingualis bewegten sich zwischen 1,13 Gy und 1,58 Gy. Für die beiden Geschlechtergruppen ergab sich hier die folgende Verteilung: 62,07 % (N = 18) der Jungen und 29,17 % (N = 7) der Mädchen wurden mit einer Organdosis von 1,58 Gy gemessen. Für die Jungen ergab sich für weitere 31,01 % (N = 9) eine Organdosis von 1,41 Gy und für die restlichen 6,90 % (N = 2) eine Organdosis von 1,31 Gy. Bei den Mädchen fanden sich 58,33 % (N = 14) mit einer Dosis von 1,52 Gy sowie 12,50 % (N = 3) mit 1,36 Gy.

4.2.5.9 *Zunge*

Auch für die Zunge wurden in der Betrachtung der Organdosen für beide Geschlechter 3 verschiedene Organdosen ermittelt. Hier teilte sich die gemessenen Dosen in der Gruppe der Jungen in 62,07 % (N = 18) mit 3,81 Gy, 31,03 % (N = 9) mit 3,21 Gy und 6,90 % (N = 2) mit 2,45 Gy auf. Für die Mädchen ergab sich eine Verteilung der Organdosen auf 58,33 % (N = 14) mit 2,99 Gy, 29,17 % (N = 7) mit 3,43 Gy und weiteren 12,5 % (N = 3) mit einer Dosis von 2,5 Gy.

4.2.5.10 *Tonsillen*

In der Betrachtung der Organdosen bei den Tonsillen für beide Geschlechter ließen sich wiederum 3 Organdosenvarianten feststellen, wobei sich in der Gruppe der Jungen ein deutlicher Unterschied in der Dosis ergab. 6,90 % (N = 2) wurden hier mit 2,72 Gy gemessen, während 62,07 % (N = 18) mit 6,85 Gy und die weiteren 31,03 % mit 6,42 Gy erfasst wurden. In der Gruppe der Mädchen bewegten sich die Organdosen deutlich näher zueinander. So wurden hier Dosen bei 58,33 % (N = 14) der Patientinnen mit 5,77 Gy, bei 29,17 % (N = 7) mit 6,04 Gy sowie bei 12,50 % (N = 3) mit 4,84 Gy erfasst.

4.2.5.11 *Larynx*

Die geschlechtergetrennte Betrachtung der Organdosen für den Larynx ergab für beide Gruppen noch einmal die Verteilung auf jeweils 3 unterschiedliche Organdosen. Bei den Jungen wurden Dosen in 62,07 % (N = 18) mit 1,74 Gy, in 31,03 % (N = 9) mit 1,52 Gy und für 6,90 % (N = 2) mit 0,71 Gy festgehalten. Die Verteilung der Organdosen bei den Mädchen ergab in 58,33 % (N = 14) der Fälle eine Dosis von 1,9 Gy, in 29,17 % (N = 7) jeweils 1,96 Gy und in 12,5 % (N = 3) einen Wert von 0,81 Gy.

4.2.5.12 *Nase*

Für die Nase zeigten sich bei der Auswertung der Organdosen in den beiden Geschlechtergruppen deutliche Unterschiede. So wurden für die Jungen nur 2 Organdosen ermittelt, die sich in 93,1 % (N = 27) mit 4,08 Gy und in 6,90 % (N = 2) mit 4,19 Gy unterteilten. Für die Mädchen lagen alle ermittelten Organdosen unter 4,00 Gy. Sie teilten sich in 58,33 % (N = 14) mit 3,7 Gy, in 29,17 % (N = 7) mit 3,64 Gy und letztlich 12,50 % (N = 3) mit 3,97 Gy auf.

4.2.5.13 *Schilddrüse*

Bei der Behandlung der Schilddrüse gab es in der Jungengruppe ein weiteres Mal 3 ermittelte Organdosen, die sich in 62,07 % (N = 18) mit 1,14 Gy, in 31,03 % (N = 9) mit 0,98 Gy und 6,90 % (N = 2) mit 0,44 Gy aufteilten. Für die Mädchengruppe wurden im Gegensatz dazu 87,50 % (N = 21) mit 1,47 Gy und 12,50 % (N = 3) mit 0,54 Gy dokumentiert.

4.2.5.14 *Gastrointestinale und Urogenitalorgane*

Für keines der Mädchen wurde eine Organdosis der Mammae, der Ovarien oder des Uterus ermittelt. Für das Prostata, Skrotum oder die Testes wurde bei den Jungen ebenfalls in keinem der Fälle eine Organdosis erfasst. Auch im Bereich der Ureteren wurde bei beiden Geschlechtern eine Organdosis von 0 Gy ermittelt. Das gleiche gilt für Harnblase, Nieren (rechts und links) und Nebennieren (rechts

und links). Auch für die Gastrointestinalorgane, Magen, Milz, Leber, Gallenblase, Pankreas, Dünndarm und Kolon, wurde die Organdosis mit 0 Gy erfasst.

4.2.5.15 Übersicht der Organdosen im Direktvergleich

Eine Übersicht und Gegenüberstellung der einzelnen Organdosen im Geschlechtervergleich sind der folgenden Tabelle 28 zu entnehmen. Die „fett“ markierten Zahlenwerte weisen hierbei auf besonders starke Unterschiede zwischen den Gruppen hin.

Tabelle 28: Übersicht der Organdosismetrie im Geschlechtervergleich

Organ	Dosimetrie Jungen			Dosimetrie Mädchen			Differenz
	Anteil an Jungen	Pat/en	angewendete Strahlendosis	Anteil an Mädchen	Pat/innen	angewendete Strahlendosis	in der Dosierung
Gehirn	62,07 %	18	mit 54,50 Gy	12,50 %	7	mit 54,45 Gy	0,05 Gy
	37,90 %	11	mit 54,45 Gy	87,50 %	21	mit 54,50 Gy	0,05 Gy
Hypophyse	62,07 %	18	mit 53,74 Gy	29,17 %	7	mit 53,69 Gy	0,26 Gy
	31,01 %	9	mit 53,48 Gy	58,33 %	14	mit 53,48 Gy	0,00 Gy
	6,90 %	2	mit 53,53 Gy	12,50 %	3	mit 53,64 Gy	0,11 Gy
Rückenmark	62,07 %	18	mit 1,52 Gy	29,17 %	7	mit 1,09 Gy	0,43 Gy
	31,01 %	9	mit 1,03 Gy	58,33 %	14	mit 0,65 Gy	0,38 Gy
	6,90 %	2	mit 4,03 Gy	12,50 %	3	mit 3,48 Gy	0,55 Gy
Augen (Linsen beidseits)	62,07 %	18	mit 5,82 Gy	29,17 %	7	mit 6,26 Gy	0,44 Gy
	31,01 %	9	mit 5,77 Gy	58,33 %	14	mit 5,71 Gy	0,06 Gy
	6,90 %	2	mit 6,53 Gy	12,50 %	3	mit 5,28 Gy	1,25 Gy
Augen	62,07 %	18	mit 20,19 Gy	29,17 %	7	mit 21,00 Gy	0,89 Gy
	31,01 %	9	mit 16,32 Gy	58,33 %	14	mit 16,37 Gy	0,05 Gy
	6,90 %	2	mit 16,54 Gy	12,50 %	3	mit 15,01 Gy	1,53 Gy
Ohr (außen)	62,07 %	18	mit 36,45 Gy	29,17 %	7	mit 29,00 Gy	7,54 Gy
	31,03 %	9	mit 35,63 Gy	58,33 %	14	mit 23,99 Gy	11,64 Gy
	6,90 %	2	mit 39,71 Gy	12,50 %	3	mit 15,01 Gy	24,70 Gy
Nase	93,10 %	27	mit 4,08 Gy	29,17 %	7	mit 3,64 Gy	0,44 Gy
	/	/	/	58,33 %	14	mit 3,70 Gy	0,00 Gy
	6,90 %	2	mit 4,19 Gy	12,50 %	3	mit 3,97 Gy	0,22 Gy

Organ	Dosimetrie Jungen			Dosimetrie Mädchen			Differenz
	Anteil an Jungen	Pat/en	angewendete Strahlendosis	Anteil an Mädchen	Pat/innen	angewendete Strahlendosis	in der Dosierung
Ohrspeicheldrüse/Parotis	62,07 %	18	mit 13,71 Gy	29,17 %	7	mit 12,68 Gy	1,03 Gy
	31,03 %	9	mit 10,23 Gy	58,33 %	14	mit 9,68 Gy	0,55 Gy
	6,90 %	2	mit 11,21 Gy	12,50 %	3	mit 15,5 Gy	4,29 Gy
Speicheldrüse (submandibulär)	62,07 %	18	mit 4,46 Gy	29,17 %	7	mit 4,13 Gy	0,33 Gy
	31,03 %	9	mit 4,95 Gy	58,33 %	14	mit 4,68 Gy	0,27 Gy
	6,90 %	2	mit 3,86 Gy	12,50 %	3	mit 4,90 Gy	1,04 Gy
Speicheldrüse (sublingual)	62,07 %	18	mit 1,58 Gy	29,17 %	7	mit 1,58 Gy	0,00 Gy
	31,03 %	9	mit 1,41 Gy	58,33 %	14	mit 1,52 Gy	0,11 Gy
	6,90 %	2	mit 1,31 Gy	12,50 %	3	mit 1,36 Gy	0,05 Gy
Zunge	62,07 %	18	mit 3,81 Gy	29,17 %	7	mit 3,43 Gy	0,38 Gy
	31,03 %	9	mit 3,21 Gy	58,33 %	14	mit 2,99 Gy	0,22 Gy
	6,90 %	2	mit 2,45 Gy	12,50 %	3	mit 2,50 Gy	0,05 Gy
Tonsillen	62,07 %	18	mit 6,85 Gy	29,17 %	7	mit 6,04 Gy	0,81 Gy
	31,03 %	9	mit 6,42 Gy	58,33 %	14	mit 5,77 Gy	0,65 Gy
	6,90 %	2	mit 2,72 Gy	12,50 %	3	mit 4,84 Gy	2,12 Gy
Larynx	62,07 %	18	mit 1,74 Gy	29,17 %	7	mit 1,96 Gy	0,22 Gy
	31,03 %	9	mit 1,52 Gy	58,33 %	14	mit 1,90 Gy	0,38 Gy
	6,90 %	2	mit 0,71 Gy	12,50 %	3	mit 0,81 Gy	0,10 Gy
Ösophagus	62,07 %	18	mit 0,49 Gy	29,17 %	7	mit 0,65 Gy	0,16 Gy
	31,03 %	9	mit 0,33 Gy	58,33 %	14	mit 0,43 Gy	0,10 Gy
	6,90 %	2	mit 0,11 Gy	12,50 %	3	mit 0,11 Gy	0,00 Gy
Trachea	62,07 %	18	mit 0,76 Gy	29,17 %	7	mit 1,10 Gy	0,34 Gy
	31,03 %	9	mit 0,55 Gy	58,33 %	14	mit 0,82 Gy	0,27 Gy
	6,90 %	2	mit 0,22 Gy	12,50 %	3	mit 0,16 Gy	0,06 Gy
Bronchus	62,07 %	18	mit 0,38 Gy	29,17 %	7	mit 0,60Gy	0,22 Gy
	31,03 %	9	mit 0,05 Gy	87,50 %	21	mit 0,00 Gy	0,05 Gy

Organ	Dosimetrie Jungen			Dosimetrie Mädchen			Differenz
	Anteil an Jungen	Pat/en	angewendete Strahlendosis	Anteil an Mädchen	Pat/innen	angewendete Strahlendosis	in der Dosierung
Bronchus-Forts.	6,90 %	2	mit 0,00 Gy	/	/	/	0,00 Gy
Lunge links	62,07 %	18	mit 0,33 Gy	29,17 %	7	mit 0,44 Gy	0,11 Gy
	31,03 %	9	mit 0,11 Gy	58,33 %	14	mit 0,16 Gy	0,05 Gy
	6,90 %	2	mit 0,00 Gy	12,50 %	3	mit 0,00 Gy	0,00 Gy
Lunge rechts	62,07 %	18	mit 0,27 Gy	29,17 %	7	mit 0,40 Gy	0,13 Gy
	31,03 %	9	mit 0,11 Gy	58,33 %	14	mit 0,11 Gy	0,00 Gy
	6,90 %	2	mit 0,00 Gy	12,50 %	3	mit 0,00 Gy	0,00 Gy
Schilddrüse	62,07 %	18	mit 1,14 Gy	87,50 %	21	mit 1,47 Gy	0,33 Gy
	31,03 %	9	mit 0,98 Gy				0,00 Gy
	6,90 %	2	mit 0,44 Gy	12,50 %	3	mit 0,54 Gy	0,10 Gy
Thymus	62,07 %	18	mit 0,44 Gy	29,17 %	7	mit 0,65 Gy	0,21 Gy
	31,03 %	9	mit 0,27 Gy	58,33 %	14	mit 0,40 Gy	0,13 Gy
	6,90 %	2	mit 0,05 Gy	12,50 %	3	mit 0,11 Gy	0,06 Gy
Herz	62,07 %	18	mit 0,05 Gy	29,17 %	7	mit 0,05 Gy	0,00 Gy
	31,03 %	9	mit 0,00 Gy	58,33 %	14	mit 0,00 Gy	0,00 Gy
	6,90 %	2	mit 0,00 Gy	12,50 %	3	mit 0,00 Gy	0,00 Gy
Haut	62,07 %	18	mit 7,24 Gy	29,17 %	7	mit 7,20 Gy	0,06 Gy
	31,03 %	9	mit 4,40 Gy	58,33 %	14	mit 4,68 Gy	0,28 Gy
	6,90 %	2	mit 2,77 Gy	12,50 %	3	mit 2,77 Gy	0,00 Gy
Geschlechtsorgane	Für Skrotum, Testes & Prostata wurde die Dosis 0 Gy erfasst.			Für Mammae, Ovarien & Uterus wurde die Dosis von 0 Gy erfasst.			0,00 Gy
GIT/ Urogenital	Für die Organe Magen, Milz, Leber, Gallenblase, Dünndarm, Kolon, Harnblase, Harnleiter, Niere (rechts und links) und Nebenniere (rechts und links) wurde ebenfalls die Dosis mit 0 Gy erfasst.						0,00 Gy

4.2.6 Auswertung der simulierten Planung einer Strahlentherapie auf Basis von Voxel-Phantomen

In der simulierten Modellbestrahlung der Voxel-Phantome nach Lee mit einer festgelegten Dosis von 30 Gy konnten die in der Abbildung 28 gezeigten Organdosen berechnet werden [131][132]. Es wurden hierbei u. a. jeweils verschiedene Phantome für das Alter von 0, 1, 5, 10, 15 und 35 Jahren unterschieden und die Dosimetrie getrennt nach Geschlecht ausgewertet. In der Mehrheit der gemessenen Organdosen zeigt sich eine Streuung von unter 5,00 Gy für die verschiedenen Phantome in Bezug auf spezifische Organdosen. Auffällig ist die Verteilung der Strahlendosen im Bereich der außenliegenden Ohranteile. Hierbei ergeben sich zwischen den Altersgruppen Unterschiede von bis zu 10,00 Gy und auch in der Verteilung der Geschlechter treten deutliche Differenzen auf. Die Dosen der männlichen Phantome wurden zwischen 20,00 bis 30,00 Gy errechnet. Die kleinste Organdosis wurde bei den 0-Jährigen mit ca. 22,00 Gy; die größte Organdosis wurde für die 15-Jährigen mit ca. 26,00 Gy errechnet. Für die weiblichen Phantome ergab sich eine Verteilung zwischen 15,00 bis 25,00 Gy. Die 10-Jährigen erhielten laut Berechnung die kleinste Dosis mit ca. 16,00 Gy, die höchste Dosis lag bei ca. 25,00 Gy für die 15-Jährigen. Für die Gruppe der 0-jährigen Phantome zeigt sich zudem eine deutliche Abweichung der Organdosen bei den Augen und Linsen in beiden Geschlechtergruppen, dies mit einer um bis zu 10,00 Gy höheren Dosis als die gemessenen Organdosen benachbarter Strukturen. Auch die Gruppe der 1-jährigen Phantome gleichen Geschlechts fällt in den Organdosen bei Larynx, Haut, Linse und Haut – mit bis zu 3,00 Gy höheren Dosen im Vergleich zur Mehrheit der anderen Streuungsverteilungen der Phantome – auf.

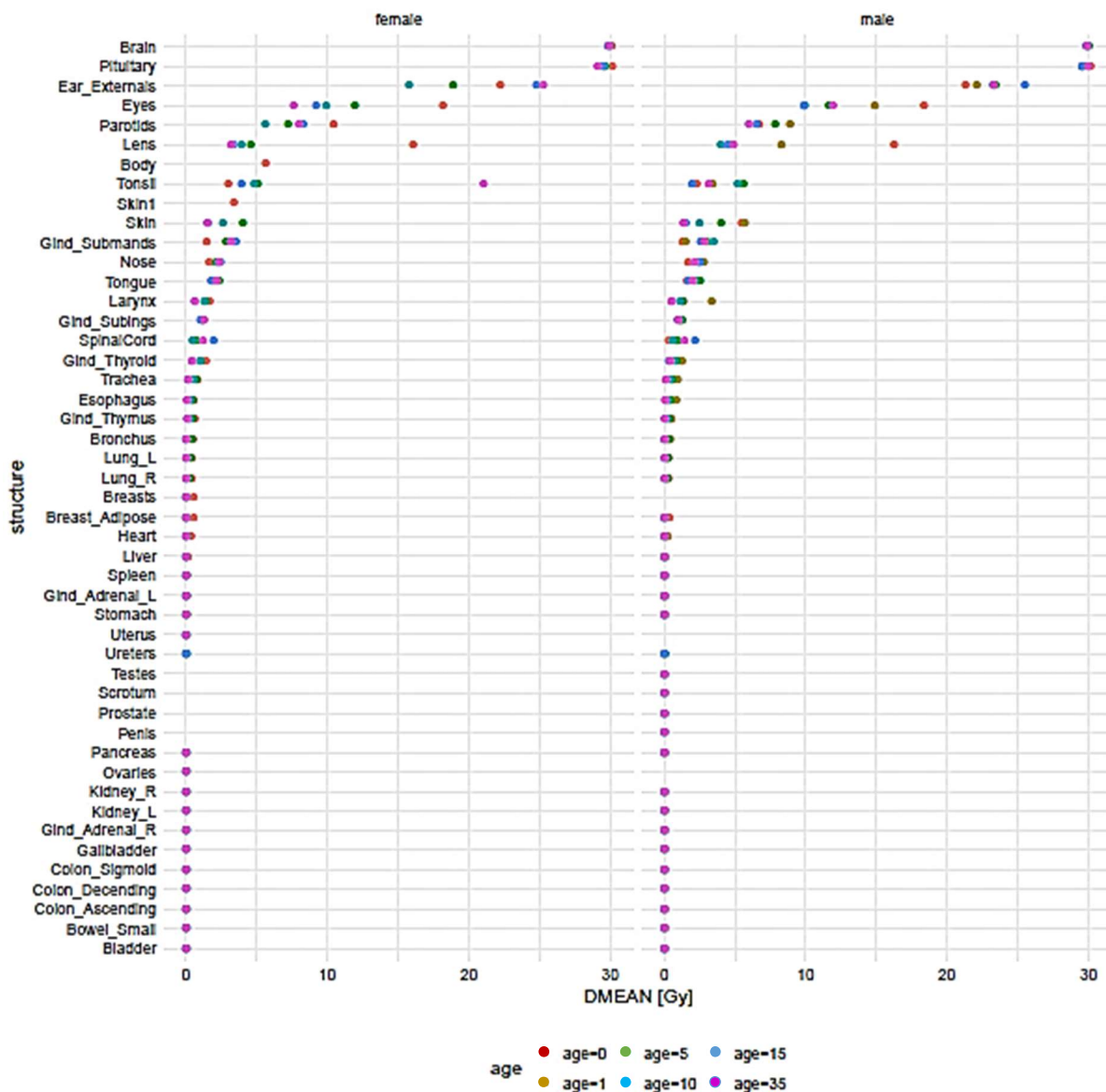


Abbildung 28: Übersicht über ermittelte Organdosen bei altersspezifischen Voxel-Phantomen mit einer normierten Bestrahlungsdosis von 30,00 Gy. Bild freundlicherweise zur Verfügung gestellt durch die Klinik und Poliklinik für Radioonkologie und Strahlentherapie der Universitätsklinik Mainz

4.3 Deskriptive Auswertung der Patient*Innen mit Folgeonoplasie allgemein

Von allen 1489 Patient*Innen aus der ZNS-Kohorte entwickelten 230 Patient*Innen eine Folgeonoplasie. Dabei waren mit 52,6 1% (N = 121) Jungen und in 47,39 % (N = 109) der Fälle Mädchen betroffen. In der Gruppe der Jungen trat die erste Folgeonoplasie mit 1 Jahr auf, der späteste Zeitpunkt für das Auftreten der Folgeonoplasie wurde mit 39 Jahren erfasst. Im Mittel betrug das Alter bei Erkrankung 17,22 Jahre, wohingegen der Median für das männliche Geschlecht bei 15 Jahren lag. Bei den Mädchen trat die erste Folgeonoplasie 1 Jahr später, im Alter von 2 Jahren, auf und die ältesten Patientinnen waren zum Zeitpunkt des Auftretens der Folgeonoplasie 40 Jahre alt. Der Mittelwert für das Alter bei Auftreten der Folgeonoplasie lag bei 17,94 Jahren und damit geringfügig später im Vergleich zum männlichen Geschlecht. Der Median lag bei 16 Jahren und damit ein Jahr später als bei der Gruppe der Jungen. Die folgende Abbildung 29 veranschaulicht die genaue Altersverteilung und Entität der Folgeonoplasien der Mädchen. Der gleiche Zusammenhang wird in der Abbildung 30 für die Gruppe der Jungen sichtbar. Die häufigste aufgetretene Folgeonoplasie insgesamt ist mit 12,17 % (N = 28) das Meningeom o. n. A.

Mit jeweils 8,26 % (N = 19) folgten als zweithäufigste Entitäten das Glioblastom o. n. A. und Basalzellkarzinom o. n. A. Als dritthäufigste Entität trat mit 7,29 % (N = 17) das papilläre Adenokarzinom o. n. A. auf und an vierter Stelle lag mit 4,78 % (N = 11) die Meningeomatose o. n. A. Die genaue Verteilung auch weniger häufig vertretener Folgeneoplasien wird in der Tabelle 29 dargestellt.

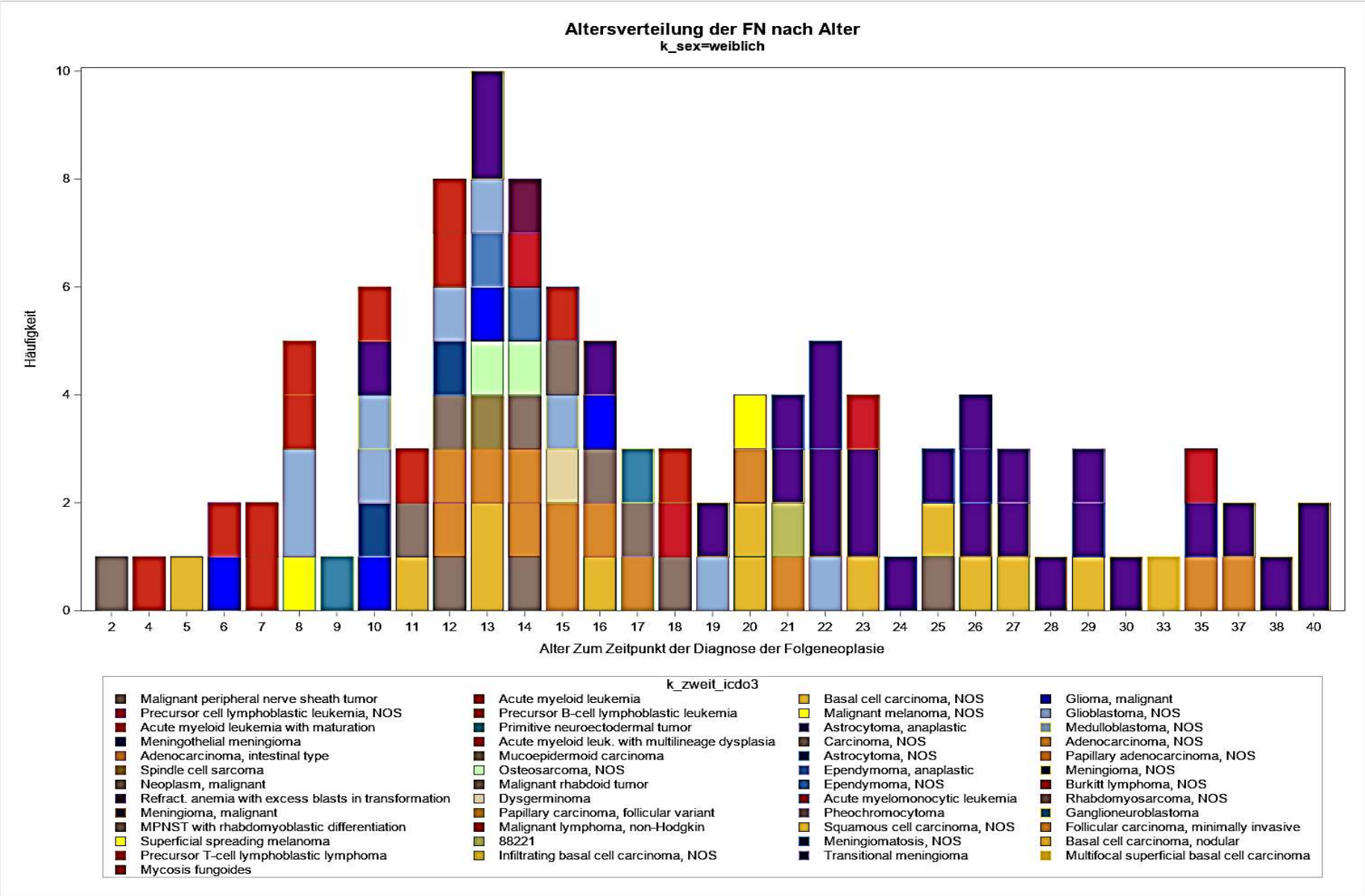


Abbildung 29: Überblick über die Altersverteilung im Bezug zu Folgeerkrankungen in der Gruppe der Mädchen

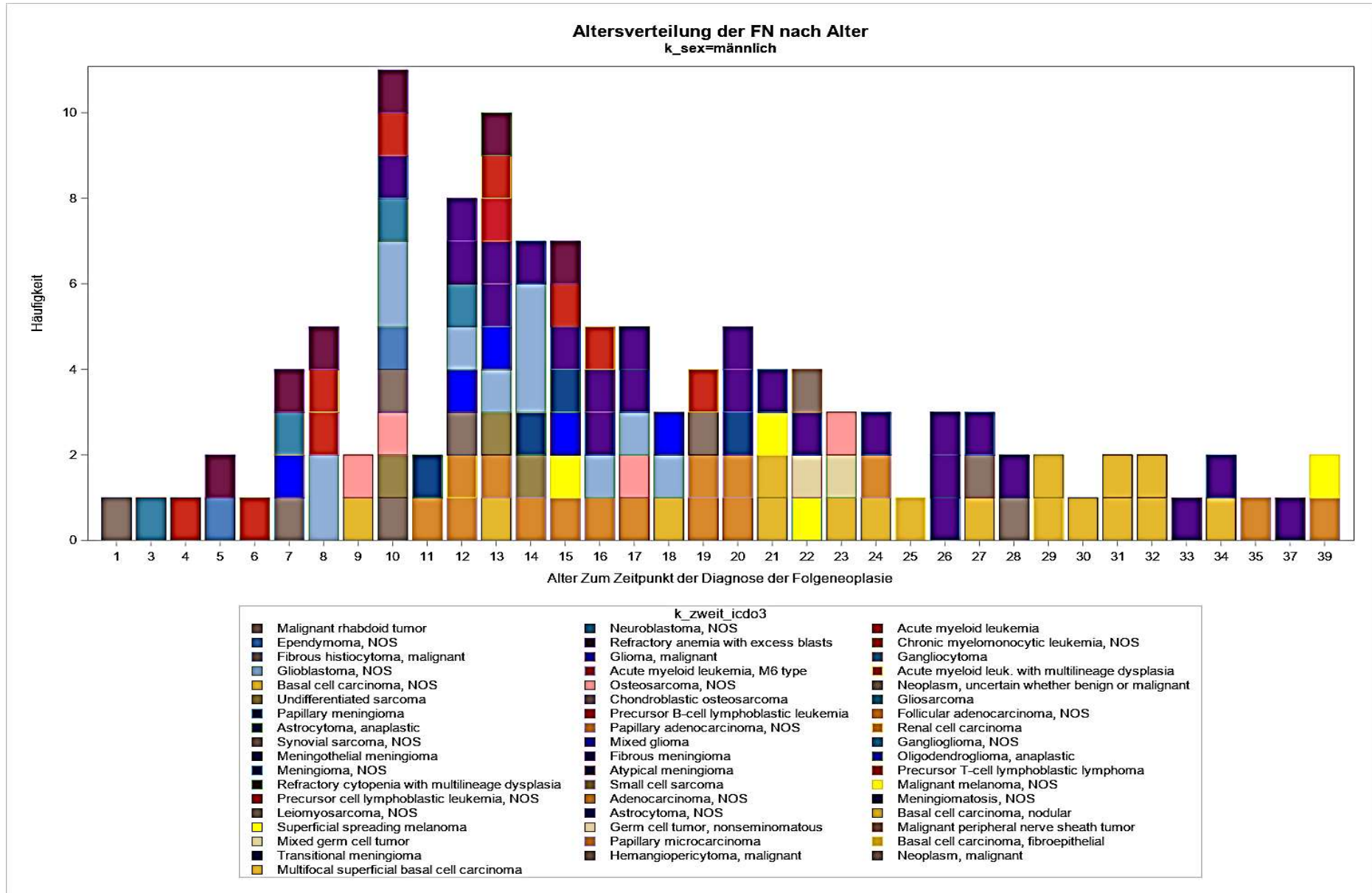


Abbildung 30: Übersicht über die Verteilung der Folgeerkrankungen im Bezug zum Alter in der Gruppe der Jungen

Tabelle 29: Verteilung der Folgeoplasien (FN) entsprechend der ICD-O-3 und differenziert nach Geschlecht

Verteilung der Folgeoplasien nach Geschlecht			
Einteilung der Entität nach ICD-O-3 der Folgeoplasien	Geschlecht [N/(%)]		Summe
	männlich	weiblich	
Neoplasie, fragliche Dignität	1 (0,43)	/	1 (0,43)
Neoplasie, maligne	1 (0,43)	1 (0,43)	2 (0,87)
Karzinom o. n. A.	/	2 (0,87)	2 (0,87)
Plattenepithelkarzinom o. n. A.	/	1 (0,43)	1 (0,43)
Basalzellkarzinom o. n. A.	10 (4,35)	9 (3,91)	19 (8,26)
Multifokales oberflächliches Basalzellkarzinom	3 (1,30)	1 (0,43)	4 (1,74)
Infiltrierendes Basalzellkarzinom o. n. A.	/	1 (0,43)	1 (0,43)
Fibroepitheliales Basalzellkarzinom	2 (0,87)	/	2 (0,87)
Noduläres Basalzellkarzinom	2 (0,87)	1 (0,43)	3 (1,30)
Adenokarzinom o. n. A.	3 (1,30)	2 (0,87)	5 (2,17)
Adenokarzinom vom intestinalen Typ	/	1 (0,43)	1 (0,43)
Papilläres Adenokarzinom o. n. A.	9 (3,91)	8 (3,48)	17 (7,39)
Nierenzellkarzinom o. n. A.	1 (0,43)	/	1 (0,43)
Follikuläres Adenokarzinom o. n. A.	1 (0,43)	/	1 (0,43)
Minimal-invasives follikuläres Karzinom	/	1 (0,43)	1 (0,43)
Papilläres Karzinom, follikuläre Variante	/	1 (0,43)	1 (0,43)
Papilläres Mikrokarzinom	1 (0,43)	0 (0,00)	1 (0,43)
Mukoepidermoid-Karzinom	/	1 (0,43)	1 (0,43)
Pheochromozytom	/	1 (0,43)	1 (0,43)
Malignes Melanom o. n. A.	3 (1,30)	1 (0,43)	4 (1,74)

Verteilung der Folgeoplasien nach Geschlecht			
Einteilung der Entität nach ICD-O-3 der Folgeoplasien	Geschlecht [N/(%)]		Summe
	männlich	weiblich	
Oberflächlich spreitendes Melanom	1 (0,43)	1 (0,43)	2 (0,87)
Spindelzellsarkom	/	1 (0,43)	1 (0,43)
Kleinzelliges Sarkom	1 (0,43)	/	1 (0,43)
Undifferenziertes Sarkom	2 (0,87)	/	2 (0,87)
Abdominale Fibromatose	/	1 (0,43)	1 (0,43)
Malignes fibröses Histiocytom	1 (0,43)	/	1 (0,43)
Leiomyosarkom o. n. A.	1 (0,43)	/	1 (0,43)
Rhabdomyosarkom o. n. A.	/	1 (0,43)	1 (0,43)
Maligner Rhabdoidtumor	1 (0,43)	1 (0,43)	2 (0,87)
Synovialsarkom o. n. A.	1 (0,43)	/	1 (0,43)
Dysgerminom	/	1 (0,43)	1 (0,43)
Germ cell tumor, nonseminomatous	1 (0,43)	/	1 (0,43)
Nichtseminomatöser Keimzelltumor	1 (0,43)	/	1 (0,43)
Malignes Hämangioperizytom	1 (0,43)	/	1 (0,43)
Osteosarkom o. n. A.	4 (1,74)	2 (0,87)	6 (2,61)
Chondroblastisches Osteosarkom	1 (0,43)	/	1 (0,43)
Malignes Gliom	1 (0,43)	4 (1,74)	5 (2,17)
Mischgliom	2 (0,87)	/	2 (0,87)
Ependymom o. n. A.	2 (0,87)	1 (0,43)	3 (1,30)
Anaplastisches Ependymom	/	1 (0,43)	1 (0,43)
Astrozytom o. n. A.	1 (0,43)	1 (0,43)	2 (0,87)

Verteilung der Folgeoplasien nach Geschlecht			
Einteilung der Entität nach ICD-O-3 der Folgeoplasien	Geschlecht [N/(%)]		Summe
	männlich	weiblich	
Anaplastisches Astrozytom	3 (1,30)	1 (0,43)	4 (1,74)
Glioblastom o. n. A.	12 (5,22)	7 (3,04)	19 (8,26)
Gliosarkom	1 (0,43)	/	1 (0,43)
Anaplastisches Oligodendrogliom	2 (0,87)	/	2 (0,87)
Medulloblastom o. n. A.	/	2 (0,87)	2 (0,87)
Primitiver neuroektodermaler Tumor	/	1 (0,43)	1 (0,43)
Ganglioneuroblastom	/	1 (0,43)	1 (0,43)
Gangliozytom	1 (0,43)	/	1 (0,43)
Neuroblastom o. n. A.	1 (0,43)	/	1 (0,43)
Gangliogliom o. n. A.	1 (0,43)	/	1 (0,43)
Meningeom o. n. A.	12 (5,22)	16 (6,96)	28 (12,17)
Meningeomatose o. n. A.	3 (1,30)	8 (3,48)	11 (4,78)
Malignes Meningeom	/	1 (0,43)	1 (0,43)
Meningotheliales Meningeom	1 (0,43)	2 (0,87)	3 (1,30)
Fibröses Meningeom	2 (0,87)	/	2 (0,87)
Meningeom vom Übergangstyp	1 (0,43)	2 (0,87)	3 (1,30)
Papilläres Meningeom	1 (0,43)	/	1 (0,43)
Atypisches Meningeom	4 (1,74)	/	4 (1,74)
Maligner peripherer Nervenscheidentumor	1 (0,43)	3 (1,30)	4 (1,74)
Maligner peripherer Nervenscheidentumor mit rhabdomyoblastischer Differenzierung	/	1 (0,43)	1 (0,43)
Malignes Non-Hodgkin-Lymphom o. n.A.	/	1 (0,43)	1 (0,43)

Verteilung der Folgeoplasien nach Geschlecht			
Einteilung der Entität nach ICD-O-3 der Folgeoplasien	Geschlecht [N/(%)]		Summe
	männlich	weiblich	
Burkitt-Lymphom o. n. A.	/	1 (0,43)	1 (0,43)
Mycosis fungoides	/)	1 (0,43)	1 (0,43)
T-lymphoblastisches Lymphom vom Vorläuferzell-Typ	1 (0,43)	1 (0,43)	2 (0,87)
Lymphoblastisches Lymphom der Vorläuferzellen	1 (0,43)	1 (0,43)	2 (0,87)
B-lymphoblastisches Lymphom vom Vorläuferzell-Typ	1 (0,43)	4 (1,74)	5 (2,17)
Akute myeloische Leukämie, M6-Typ	1 (0,43)	/	1 (0,43)
Akute myeloische Leukämie	1 (0,43)	3 (1,30)	4 (1,74)
Akute myelomonozytische Leukämie	/	1 (0,43)	1 (0,43)
Akute myeloische Leukämie mit Ausreifung	/)	2 (0,87)	2 (0,87)
Akute myeloische Leukämie mit Myelodysplasie-ähnlichen Veränderungen	4 (1,74)	1 (0,43)	5 (2,17)
Chronische myeloische Leukämie o. n. A.	1 (0,43)	/	1 (0,43)
Refraktäre Anämie mit Blastenüberschuss	5 (2,17)	/	5 (2,17)
Refraktäre Anämie mit Blastenüberschuss in Transformation [obs.]	/	1 (0,43)	1 (0,43)
Refraktäre Zytopenie mit Mehrlinien-Dysplasie	1 (0,43)	/	1 (0,43)
Summe	121 (52,61)	109 (47,39)	230 (100,00)

Mit 12,61 % (N = 29) entfiel die größte Gruppe der topografischen Zuordnung auf das Knochenmark, wobei es sich bei den Folgeoplasien um die Gruppe der Leukämien und Lymphome mit entsprechenden Untergruppen handelte. Die zweithäufigste Lokalisation umfasste mit 10,87 % (N = 25) die Schilddrüse, wobei es sich bei den Folgeoplasien ausnahmslos um Adenokarzinome verschiedener Subtypen handelte. Mit 9,57 % (N = 22) als dritthäufigste Lokalisation waren die Hirnhäute betroffen und als Folgeoplasie ergaben sich Meningeome mit Ihren jeweiligen Subgruppen. Mit 6,52 % (N = 15) traten Folgeoplasien im Bereich der behaarten Kopfhaut auf, wobei es sich, außer in einem Fall mit malignem Melanom 0,43 % (N = 1), um Basalzellkarzinome verschiedener Untergruppen handelte. Eine weitere Gruppe mit 5,22 % (N = 12) wurde im Bereich des Kleinhirns lokalisiert und umfasste, ebenso wie 4,78 % (N = 11) der Fälle im Bereich des Hirnstamms, Folgeoplasien neuro-epithelialen Ursprungs. Im Bereich des Frontallappens wurden in 5,22 % (N = 12) Folgeoplasien erkannt, die sich aus den Untergruppen der neuroepithelialen

Tumoren und Meningeomen zusammensetzten. Im folgenden Abschnitt wird dies noch einmal im Einzelnen betrachtet.

Betrachtet man gesondert nur die Folgeeoplasien im ZNS-Bereich, können 98 Patient*Innen mit einer ZNS-Folgeeoplasie festgestellt werden. Die Verteilung der Folgeeoplasien im ZNS-Bereich kann der Abbildung 31 entnommen werden. Als die mit Abstand am häufigsten aufgetretenen Entitäten lassen sich das Meningeom o. n. A., mit 28,57 % (N = 28), das Glioblastom o. n. A. mit 19,39 % (N = 11) und die Meningeomatose o. n. A. mit 11,22 % (N = 11) festhalten. Bis auf das maligne Gliom mit 5,1 % (N = 5) liegen die anderen Entitäten unter 5 % in der Verteilung.

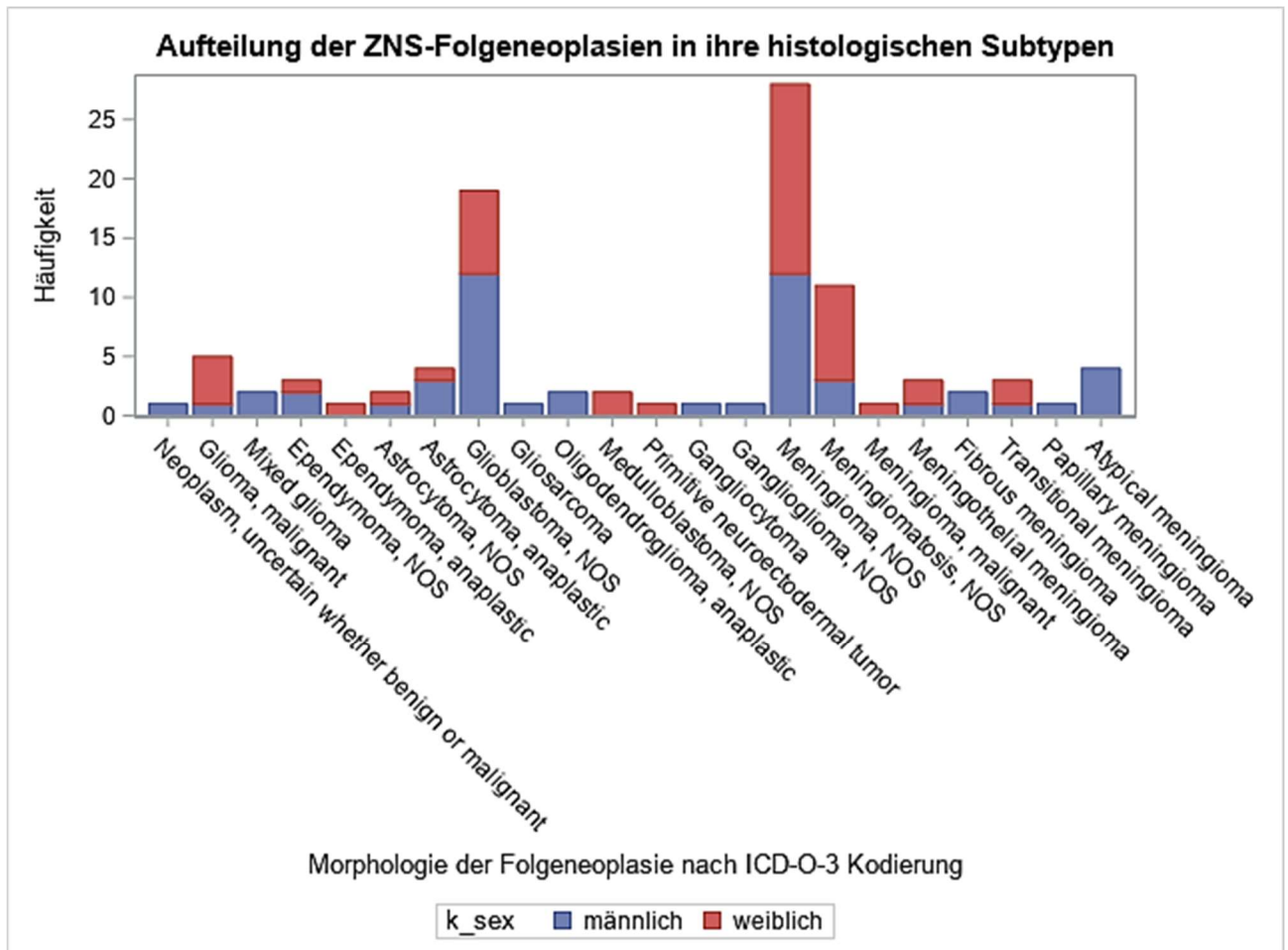


Abbildung 31: Verteilung der ZNS-Folgeeoplasien in ihre histologischen Untergruppen, unterteilt nach Geschlecht

Schaut man sich die Lokalisation der Folgeeoplasien des ZNS im Einzelnen an, ergibt sich die häufigste Lokalisation mit 22,45 % (N = 22) für die Meningeome, die entsprechend Ihrer Genese im Bereich der Hirnhäute lokalisiert waren. Mit 12,24 % (N = 12) die zweithäufigste Lokalisation stellte der Bereich des Kleinhirns dar, wobei sich die Entitäten der Folgeeoplasien unterschieden. Es handelte sich hierbei in 5,1 % (N = 5) der Fälle um Glioblastome, in 2,04 % traten Medulloblastome o. n. A. auf und mit jeweils 1,02 % (N = 1) verschiedene Subtypen von Astrozytomen, eine Gliosarkom, eine Meningeomatose und eines atypischen Meningeoms auf. Mit 11,22 % (N = 11) konnten die Folgeeoplasien sowohl im Bereich des Hirnstammes als auch im Bereich des Frontallappens beobachtet werden. Im Bereich des Hirnstammes handelte es sich in allen Fällen um neuroepitheliale Tumoren, wobei das maligne Gliom mit 4,08 % (N = 4) den größten Anteil ausmachte. Im Bereich des Frontallappens entfielen 6,22 % (N = 6) auf neuroepitheliale Tumoren, während 5,1 % (N = 5) als Tumoren der Meningen

auftraten. Die Kombination aller beobachteten Lokalisationen entsprechend der Entität kann der Abbildung 32 entnommen werden.

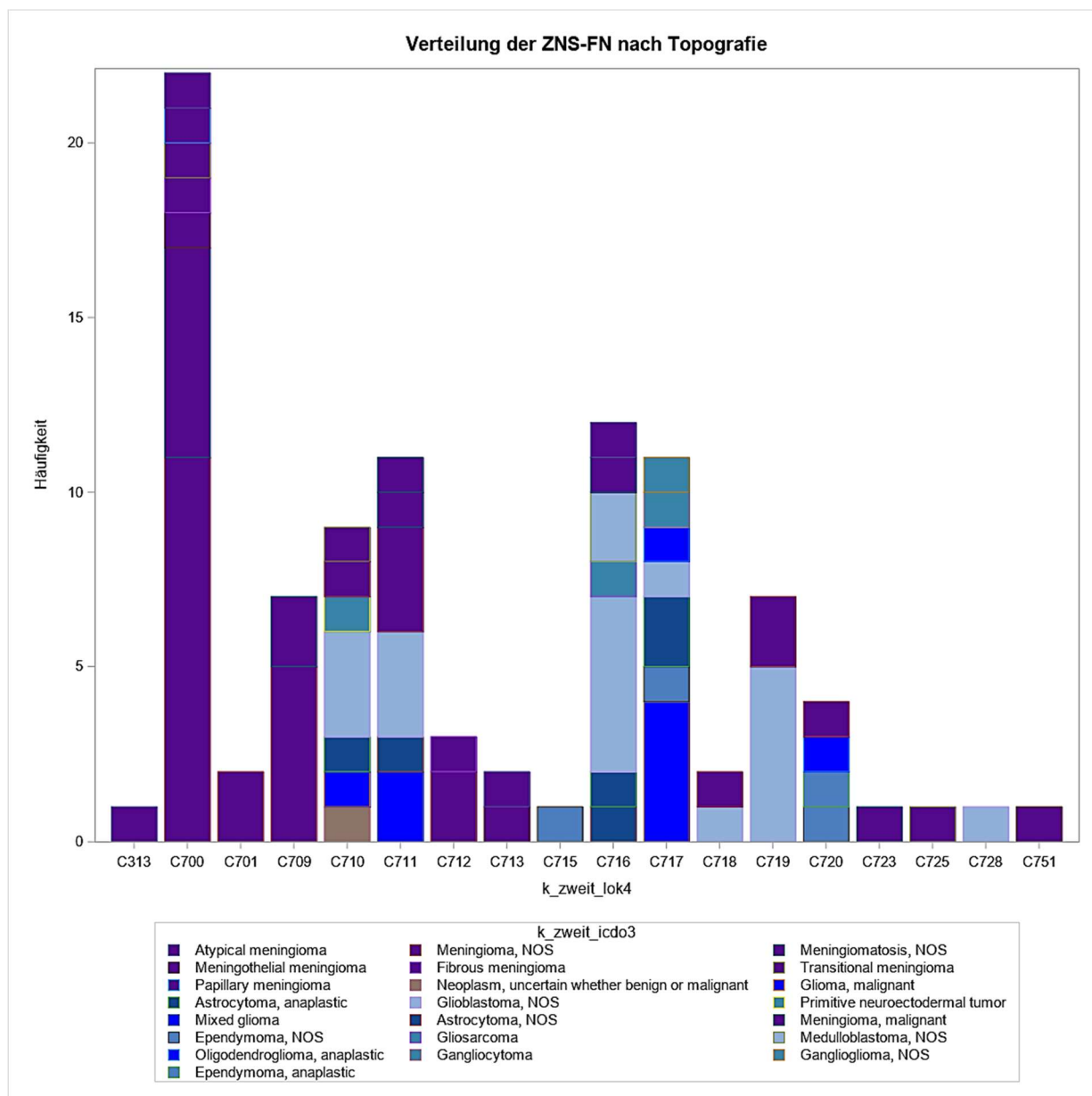


Abbildung 32: Übersicht über die Folge-neoplasien (FN) in Relation zur Lokalisation, die Lokalisation ist entsprechend des ICD-O-3-Code erhalten [Vgl Anhang 8.2]

Von den 230 Patient*Innen mit einer Folge-neoplasie war in 5 Fällen der Jungengruppe eine genetisch erhöhte Vulnerabilität bekannt. Dabei handelte es sich bei 60 % (N = 3) der Fälle um eine Neurofibromatose, Typ Recklinghausen, und jeweils bei 20 % (N = 1) um „Sonstige näher bezeichnete angeborene Fehlbildungen der Haut“ (Vgl. ICD-10) und Tuberoöse (Hirn-)Sklerose. In der Gruppe der Mädchen wurden 13 Fälle einer genetischen Disposition hinterlegt. Hierbei handelte es sich in 76,92 % (N = 10) um eine Neurofibromatose, Typ Recklinghausen, und in jeweils 7,96 % (N = 1) um eine angeborene aplastische Anämie, einmal akzessorische Zehen und einmal sonstige Phakomatosen.

Um eine Neoplasie als mögliche therapieassoziierte Folge-neoplasie werten zu können, muss das zeitliche Auftreten der Folge-neoplasie per definitionem nach dem Ablauf von 6 Monaten nach Diagnose der Erstneoplasie liegen. Aus diesem Grund werden Ereignisse vor dem Ablauf von 6 Monaten nach Erstneoplasie nicht gewertet. Die Abbildung 33 zeigt die jeweiligen Latenzzeiten für die

Geschlechtergruppen. Für die Gruppe der Jungen betrug die Latenz zwischen Erst- und Folgeneoplasie im Durchschnitt 16,12 Jahre, wobei das Minimum bei 0,5 Jahren und das Maximum bei 34,66 Jahren lag. Der Median betrug 15,33 Jahre. In der Gruppe der Mädchen lag die mittlere Latenz bei 15,92 Jahren, wobei das Minimum bei 0,58 Jahren und das Maximum bei 34,41 Jahren lag. Der Median lag hier bei 15,41 Jahren. Vergleicht man die Latenzzeiten zwischen den Geschlechtern, fällt auf, dass in der Gruppe der Jungen mehr Ereignisse im Zeitraum von unter 2 Jahren auftreten, als bei den Mädchen. In beiden Gruppen befindet sich ein besonders hoher Anteil der Latenzen zwischen dem 2. und 11. Jahr. Ab einer Latenzzeit von 12 Jahren sinkt die Anzahl der auftretenden Folgeneoplasien, wobei sich im Hinblick auf die Verteilung bei den Frauen eine höhere Quote ergab.

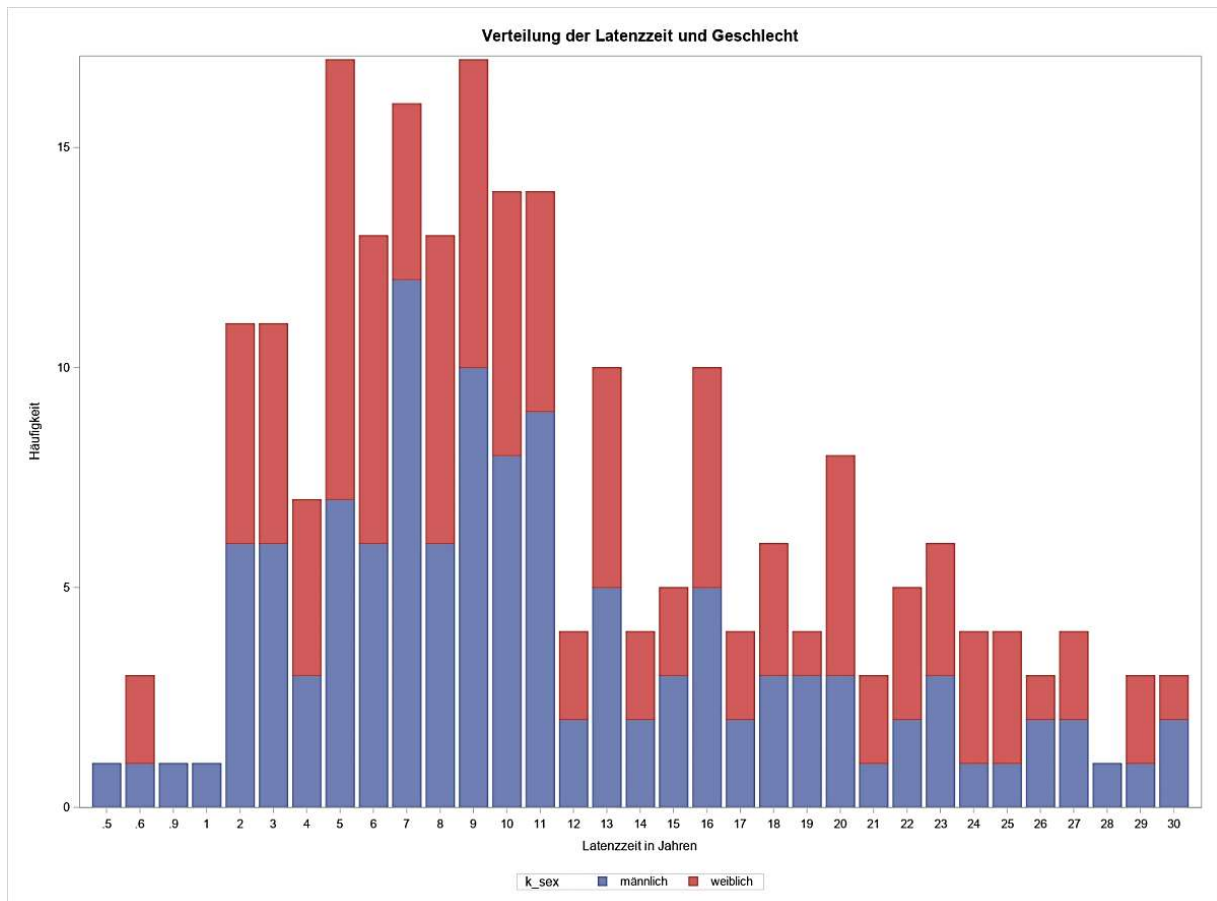


Abbildung 33: Gegenüberstellung der Latenz im direkten Geschlechtervergleich, die Farbe Rot steht für weiblich und die Farbe Blau für männlich

Setzt man die Latenzzeiten in Relation zum Erkrankungsalter bei Erstneoplasie, kommt man zu der in Abbildung 33 gezeigten Verteilung.

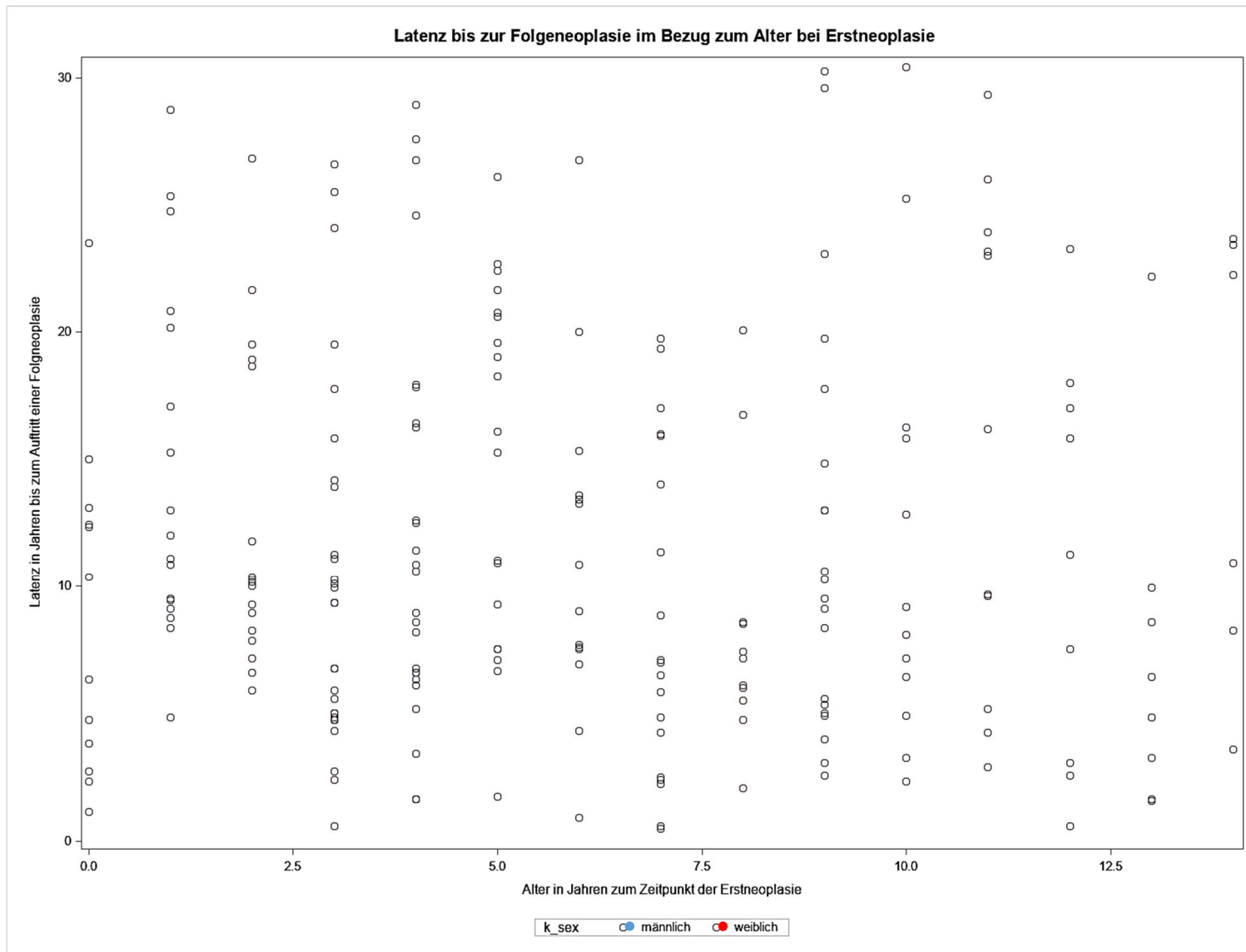


Abbildung 34: Verteilung der Latenzen im Bezug zum Erkrankungsalter

Schaut man sich die Latenz in Bezug auf die in der Folge aufgetretenen Folge-neoplasien an, ergibt sich der in Abbildung 35 gezeigte Zusammenhang.

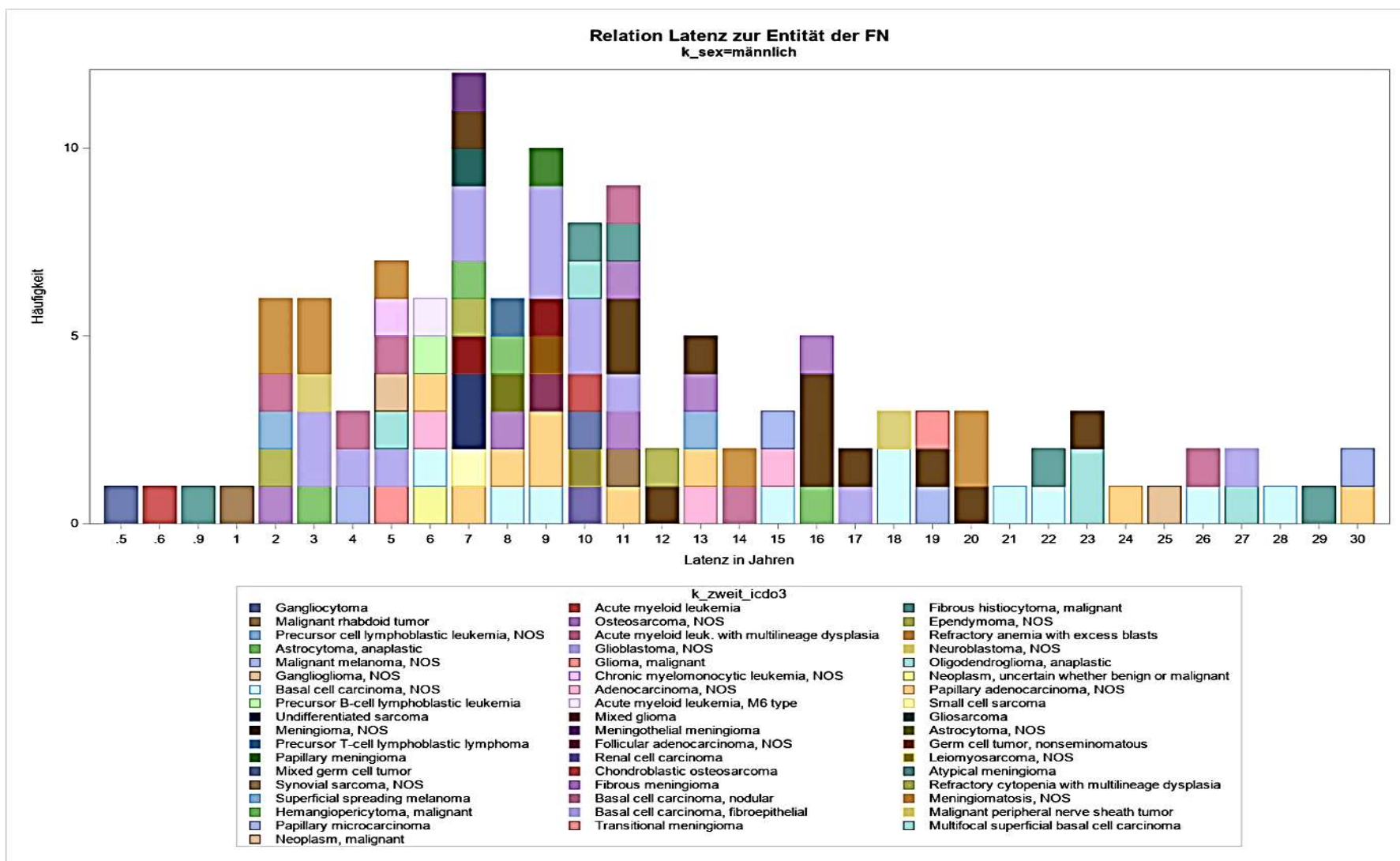


Abbildung 35: Übersicht über die Länge der Latenz im Bezug zur Art der Folge-neoplasie (FN) in der Gruppe der Jungen, die X Achse zeigt die Latenzzeit in Jahren, die Y-Achse die Häufigkeit

Bei der Verteilung der Latenzzeiten in der Gruppe der Jungen fällt auf, dass sich die Entitäten der 121 Folgeneoplasien über die Zeit veränderten. Während es im ersten Latenzjahr nur zu vereinzelter Folgeneoplasien kommt, nimmt die Anzahl der Folgeneoplasien ab dem 2. Jahr deutlich zu. Zwischen dem 2. und 11. Lebensjahr treten am häufigsten Folgeneoplasien auf, wobei das absolute Maximum mit 9,92 % (N = 12) im 7. Latenzjahr liegt. Ab 12 Latenzjahren wird eine Abnahme der Folgeneoplasien sichtbar, nach 21 Latenzjahren kommt es zu einer weiteren Abschwächung. Die Veränderungen in der Tumorgenese im (Latenz-)Zeitverlauf kann grob in 4 Phasen eingeteilt werden:

Phase I – 0,5 bis 1 Latenzjahr:

Auftreten vereinzelter Folgeneoplasien, keine besondere Häufung bestimmter Entitäten

Phase II – 2 bis 11 Latenzjahre:

Deutlicher Anstieg der Folgeneoplasien mit Maximum im 7. Latenzjahr, in den Jahren 2 bis 5 gehäuftes Auftreten von Meningeomatosen o. n. A. und Glioblastomen sowie akuten myeloiden Leukämien, ab dem 6. Latenzjahr vermehrtes Auftreten von papillären Adenokarzinomen in der Schilddrüse, Glioblastomen, sowie Leukämien und Lymphomen.

Phase III – 11 bis 20 Latenzjahre:

mit Absinken der Folgeneoplasien auf knapp die Hälfte im Vergleich zu Phase 2; es dominieren Meningeome und Osteosarkome.

Phase IV – 21 bis 30 Latenzjahre:

weitere Reduktion der Folgeneoplasien im Vergleich zur vorangegangenen Phase um etwa die Hälfte; es dominieren die Basalzellkarzinome, gefolgt von anaplastischen Oligodendrogliomen.

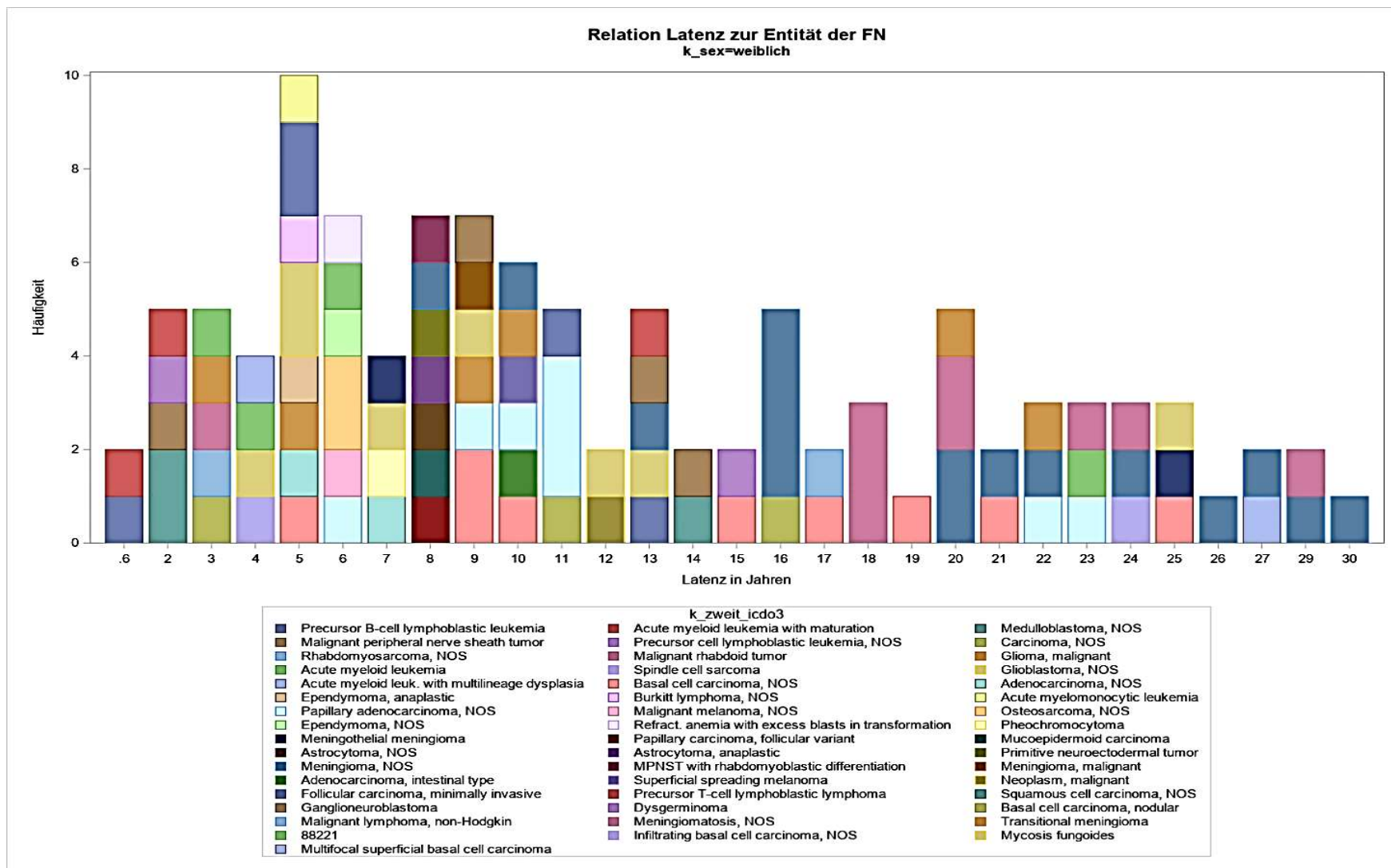


Abbildung 36: Übersicht über die Länge der Latenz im Bezug zur Art der Folgeoplasie in der Gruppe der Mädchen

In der Gruppe der Mädchen, dies veranschaulicht die Abbildung 36, verteilten sich die Folgeneoplasien mit unterschiedlicher Latenzprägung. Es fällt auf, dass es vor dem 2. Latenzjahr nur halb so viele Folgeneoplasien gibt wie in der Gruppe der Jungen. Im Bereich von 2 bis 11 Latenzjahren kommen auch bei den Mädchen die häufigsten Folgeneoplasien vor. Die Verteilung der Entitäten ist dabei heterogener; aber auch in der Gruppe der Mädchen überwiegen die Leukämien und Lymphome. Ab dem 6. Latenzjahr treten gehäuft Neoplasien der Schilddrüse auf. Ab dem 16. Latenzjahr überwiegen die Meningeome und Meningeomatosis deutlich. Analog zu den Jungen kommt es ab dem 11. Latenzjahr ebenfalls zu einem Abfall der Häufigkeit bei den Folgeneoplasien; allerdings fällt die Zahl nach 20 Latenzjahren deutlich weniger steil ab.

4.4 Deskriptive Auswertung der Patient*Innen mit Folgeneoplasie und vorliegenden Therapiedaten der VIVE-Studie

Aus der Gruppe des VIVE-Arms entwickelten 10 Patient*Innen eine Folgeneoplasie. Alle 10 Patient*Innen erhielten eine kumulative Strahlendosis von 54,40 Gy im Rahmen der Behandlung ihrer Erstneoplasie. Die Patient*Innen (N = 10) teilten sich dabei genau hälftig auf in 50 % weiblich (N = 5) wie männlich (N = 5); die Altersverteilung lag zwischen 3,92 bis 12,33 Jahren für die Erstneoplasien und für die Folgeneoplasien zwischen 16,17 und 28,25 (Lebens-)Jahren.

Die folgende Tabelle 30 stellt die Patient*Innen im Detail gegenüber.

Tabelle 30: Übersicht der Patient*Innen mit Folgeoplasie und Therapiedaten aus der VIVE-Gruppe

Erstneoplasien (EN)	Alter bei EN [J]	Topografie EN	Strahlendosis in Gy	Organdosis des Bereichs der FN in Gy	Latenz in Monaten	Folgeoplasien (FN)	Alter bei FN [J]	Topografie FN	Genus	VIVE Eingruppierung
Primitiver neuroectodermaler Tumor	5,58	Kleinhirn o. n. A.	54,40	SD: 1,14	228	Papilläres Microadenom	24,58	Schilddrüse	m	HIT '91Sandwichtherapie, bei Therapieende CR
Medulloblastom o. n. A.	7,33	Kleinhirn o. n. A.	54,40	Gehirn: 54,50	232	Meningeom o. n. A.	26,75	Hirnhäute	m	HIT '91Sandwichtherapie, bei Therapieende CR
Medulloblastom o. n. A.	9,42	Kleinhirn o. n. A.	54,40	Haut: 4,40	178	Basalzellkarzinom o. n. A.	24,33	Haut sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile des Gesichtes	m	HIT '91Erhaltungstherapie, 1 Jahr
Medulloblastom o. n. A.	8,92	Hirnstamm	54,40	SD: 0,98	80	Papilläres Adenokarzinom o. n. A.	16,17	Schilddrüse	m	HIT '91Sandwichtherapie SD, PD oder Rezidiv nach 1 Zyklus-
Medulloblastom o. n. A.	7,33	Kleinhirn o. n. A.	54,40	Haut: 7,23	168	Noduläres Basalzellkarzinom	21,75	Behaarte Kopfhaut und Haut am Hals	m	HIT '91Sandwichtherapie, bei Therapieende CR
Medulloblastom o. n. A.	7,5	Kleinhirn o. n. A.	54,40	Haut: 4,68	191	Noduläres Basalzellkarzinom	23,50	Behaarte Kopfhaut und Haut am Hals	w	HIT '91Erhaltungstherapie, 1 Jahr
Medulloblastom o. n. A.	11,17	Kleinhirn o. n. A.	54,40	Haut: 4,68	115	Oberflächlich spreitendes Melanom	20,83	Haut am Stamm	w	HIT '91Sandwichtherapie, bei Therapieende CR
Medulloblastom o. n. A.	3,92	Kleinhirn o. n. A.	54,40	Gehirn: 54,50	213	Meningeomatose o. n. A.	21,75	Hirnhäute	w	HIT '91Sandwichtherapie, bei Therapieende CR
Medulloblastom o. n. A.	5,25	Kleinhirn o. n. A.	54,40	Gehirn: 54,50	249	Meningeom o. n. A.)	26,08	Hirnhäute	w	HIT '91Sandwichtherapie, bei Therapieende CR
Medulloblastom o. n. A.	12,33	Kleinhirn o. n. A.	54,40	Gehirn: 54,50	184	Meningeom o. n. A.	28,25	Temporal-lappen	w	HIT '91Sandwichtherapie, bei Therapieende CR

In 9 von 10 Fällen handelte sich bei der Erstneoplasie um ein Medulloblastom; die einzige Ausnahme stellte das Auftreten eines primitiven neuroektodermalen Tumors dar. Die Tumorlokalisation wurde in 9 von 10 Fällen im Kleinhirn festgestellt; lediglich eines der 9 Medulloblastome wurde im Bereich des Hirnstammes lokalisiert. Im Rahmen der detektierten Strahlendosis wurde für alle Patient*Innen eine Dosis von 54,40 Gy erfasst. Die Latenzen bis zum Auftreten einer Folge-neoplasie lagen zwischen 80 Monaten (6,67 Jahre) im kürzesten Fall und 249 Monaten (20,75 Jahre) im längsten (Fall). In 3 Fällen wurde ein Meningeom als Folge-neoplasie detektiert und in 1 Fall eine Meningeomatose. Die höchste Anzahl von Folge-neoplasien fand sich bei den Hauttumoren, die in 2 Fällen als noduläre Basalzellkarzinome, in einem Fall als Basalzellkarzinom o. n. A. und in einem weiteren Fall als spreitendes Melanom zeigten. Zusätzlich wurden in 2 Fällen papilläre Microadenome der Schilddrüse konstatiert. In der Betrachtung der Organdosen wurde für alle Meningeome eine Dosis von 54,50 Gy ermittelt; diese fand auch im Fall der Meningeomatose Anwendung. Die ermittelte Organdosis für die Haut lag im Fall des oberflächlich spreitenden Melanoms bei 4,68 Gy, bei den nodulären Basalzellkarzinomen einmal bei 7,23 Gy und außerdem bei 4,68 Gy. Im Falle des Basalzellkarzinoms o. n. A. konnte eine Organdosis der Haut mit 4,4 Gy ermittelt werden. Für die papillären Microadenome wurden die Organdosen von 0,98 Gy und 1,14 Gy festgehalten. Es fällt auf, dass 9 von 10 der Folge-neoplasien im Strahlengang oder in unmittelbarer Nähe zum Strahlengang lagen. Bei der Betrachtung der Zuordnung zu den Therapiearmen, fällt auf, dass alle Patient*Innen im Rahmen der HIT '91 therapiert wurden. In der Untergruppe „HIT '91, Erhaltungstherapie 1 Jahr“ befanden sich 22,45 % (N = 22) der Patient*Innen mit vorhandenen Therapiedaten. Von diesen 22 Patient*innen entwickelten 10 % (N = 2) eine Folge-neoplasie; einmal handelte es sich um ein Basalzellkarzinom o. n. A., im Weiteren um ein noduläres Basalzellkarzinom. In der Untergruppe „HIT '91-Sandwichtherapie, bei Therapie-ende CR“ wurden 30,31 % (N = 30) der Patient*Innen behandelt, von denen wiederum 23,33 % (N = 7) eine Folge-neoplasie entwickelten. Unter diesen fand sich in 3 Fällen ein Meningeom o. n. A, in einem Fall eine Meningeomatose, in einem weiteren Fall ein oberflächlich spreitendes Melanom, in einem dritten Fall ein noduläres Basalzellkarzinom und viertens ein papilläres Mikroadenom. In der Untergruppe „HIT '91-Sandwichtherapie, bei Therapieende CR“ wurde ein Patient behandelt, der im Verlauf ein papilläres Adenokarzinom o. n. A. entwickelte.

5. Diskussion

5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Insgesamt wurden 1.489 Patient*Innen mit einer Erstneoplasie des ZNS erfasst, wobei mit 51,98 % etwas mehr Jungen betroffen waren. Das durchschnittliche Erkrankungsalter war für beide Gruppen ähnlich (Mittelwert Jungen, 6,4 Jahre, gegenüber Mittelwert Mädchen, 6,5 Jahre). Bei 67,90 % (N = 1.011) der Patient*Innen erfolgte die Diagnosesicherung histologisch und kann damit als gesichert angesehen werden. Medulloblastome machten mit 31,01 % (N = 462) die häufigste Diagnose aus, gefolgt von pilozytischen Astrozytomen mit 27,30 % (N = 255) und Astrozytomen mit 7,72 % (N = 115). Als häufigste Lokalisation nach ICD-O-3 wurde das Kleinhirn o. n. A. genannt. In 14,97 % (N = 223) Fällen kam es im Verlauf zur Ausbildung eines Rezidivs bzw. einer Metastase. Ein Tumorsyndrom wurde bei 7,55 % (N = 54) der Mädchen und 4,26 % der Jungen (N = 33) erfasst.

Von den 1.489 Patient*Innen wurden im Rahmen der VIVE-Studie von 98 Patient*Innen die Therapiedaten rekonstruiert und übermittelt. Es liegen somit in 6,58 % (N = 98) Therapiedaten vor. Alle 98 Patient*Innen wurden einer Therapieoptimierungsstudie zugeordnet. Die häufigsten Eingruppierungen erfolgten dabei in die „HIT '91-Sandwichtherapie, bei Therapieende CR (CR = Complete Remission)“ mit 30,61 % (N = 30), in „HIT '91-Erhaltungstherapie, 1 Jahr“ mit 22,45 % (N = 22) und in „HIT 'LGG96, 1. OP, komplette Resektion R1“ mit 10,2 % (N = 10). Eine Ausnahme bildete die Zuordnung eines cPNET mit histologischer Sicherung in „CWS '86, Stadium III, PR>23, in 16. Wo Sta-

dium Ipc“, eine Studie zur Behandlung von Weichteilsarkomen. In der Gruppe der Patient*Innen, deren Therapiedaten vorlagen, wurde bei 64 Patient*Innen eine Therapiedosis >0 erfasst. Die größte Gruppe entfiel dabei auf Medulloblastome o. n. A. mit insgesamt 73,44 % (N = 47).

Die Strahlendosis wurde über 4 verschiedene Variablen erfasst, die dabei ZNS-Dosen, Spinalkanaldosen, Tumordosen und eine kumulierte Strahlendosis in Gy getrennt erfassen sollten. Die Dosisvarianz lag dabei für die kumulierte Strahlendosis zwischen 32,00 Gy und 54,40 Gy. Es wurde in 54,08 % (N = 53) der Aufzeichnungen eine kumulierte ZNS-Dosis von 54,40 Gy erfasst, in 11,22 % wurde die Dosis ausschließlich als Tumordosis dokumentiert. Dabei wurden 1,02 % (N = 1) mit 32,00 Gy, 3,06 % (N = 3) mit 52,80 Gy und 7,14 % (N = 7) mit 54,00 Gy erfasst. Bei der Einzeldosis von 32,00 Gy handelt es sich um die Zuordnung einer Patientin in die oben genannte CWS '89 Studie zur Behandlung von Weichteilsarkomen. Die maximale Differenz der anderen Therapiewerte lag bei 1,60 Gy.

In der Betrachtung der topografischen Zuordnung zu angewandter Strahlendosis stellte die Lokalisation Kleinhirn und 54,40 Gy mit 33,67 % (N = 33) die häufigste Kombination dar.

100 % (N = 98) der Patient*Innen mit bekannten Therapiedaten erhielten von 3 bis zu 7 verschiedene Chemotherapeutika. Ein mögliches Confounding bezüglich potenzieller Wechselwirkungen oder Folgeschäden kann nicht ausgeschlossen werden.

Die Tabelle 28 zeigt einen vereinfachten Überblick der für die Organdosismetrie ermittelten Werte im Geschlechtervergleich.

Von den 1.489 Patient*Innen der ZNS-Kohorte entwickelten insgesamt 52,61 % (N = 121) der Jungen und 47,39 % (N = 109) der Mädchen eine Folgeneoplasie. Das mittlere Erkrankungsalter der Jungen lag bei 17,22 Jahren, bei den Mädchen lag das mittlere Erkrankungsalter bei 17,94 Jahren. Insgesamt wurden 76 verschiedene Morphologien an Folgeneoplasien erfasst. Den größten Anteil der Folgeneoplasien bildeten mit 12,17 % (N = 28) die Meningeome o. n. A., gefolgt von den Glioblastomen mit 8,26 % (N = 19) und Basalzellkarzinomen o. n. A. mit ebenfalls 8,26 % (N = 19). Als dritthäufigste Entität zeigte sich mit 7,29 % (N = 17) das papilläre Adenokarzinom.

Die häufigste topografische Lokalisation der Folgeneoplasien laut ICD-O-3 befand sich mit 12,61 % (N = 29) im Knochenmark. Bei den zu Grunde liegenden Folgeneoplasien handelte es um die Gruppe der Leukämien und Lymphome inklusive der entsprechenden Untergruppen. Die zweithäufigste Lokalisation war die Schilddrüse mit 10,87 % (N = 25), wobei es sich bei den Folgeneoplasien um Adenokarzinome verschiedener Subgruppen handelte. Bei der dritthäufigsten Lokalisation handelte es sich um die Hirnhäute mit 9,57 % (N = 22) wobei die Folgeneoplasien dort als Meningeome auftraten. Betrachtet man nur die ZNS-Folgeneoplasien, sind davon in 52,4 % (N = 51) Jungen und in 47,96 % (N = 47) Mädchen betroffen. Die häufigsten aufgetretenen Entitäten sind das Meningeom o. n. A. mit 28,57 % (N = 28), das Glioblastom o. n. A. mit 19,39 % (N = 19) und die Meningeomatose o. n. A. mit 11,22 % (N = 11). Entsprechend der Genese handelt es sich bei der häufigsten Lokalisation um die Meningen 22,45 % (N = 22), gefolgt vom Kleinhirn mit 5,1 % (N = 5).

Die Latenz bis zum Auftreten einer Folgeneoplasie lag im mittleren Durchschnitt bei den Jungen bei 16,12 Jahren und bei den Mädchen bei 15,92 Jahren. Sowohl die Häufigkeit als auch die Art der Folgeneoplasien verändern sich im Verlauf. Für beide Geschlechter liegt der Peak zwischen dem 2. bis 11. Lebensjahr. In der Gruppe der Jungen kommt es nach den ersten 2,5 Jahren gehäuft zu Meningeomatosen o. n. A., Glioblastomen und akuten myeloischen Leukämien vor dem 6. Latenzjahr, danach dominieren papilläre Schilddrüsenadenokarzinome, Glioblastome, sowie Leukämien und Lymphome. Nach einem Absinken der Anzahl der Folgeneoplasien nach dem 11. Latenzjahr, bilden Meningeome und Osteosarkome die Mehrheit. Nach über 21 Jahren führen die Basalzellkarzinome

nach Häufigkeit ihres Vorkommens vor den anaplastischen Oligodendrogliomen.

In der Gruppe der Mädchen gibt es vor dem 2. Latenzjahr weniger Folgeerkrankungen als bei den Jungen. Die Verteilung ist insgesamt heterogener, wobei der Alterspeak gleich liegt. Vor dem 6. Latenzjahr bilden Leukämien und Lymphome die Mehrheit. Nach dem 6. Latenzjahr kommt es zu einem Abfall der Neoplasien insgesamt, und es überwiegen die Meningeome und Meningeomatose. Der Abfall nach dem 11. Lebensjahr ist im Vergleich zur Gruppe der Jungen weniger stark ausgeprägt.

Insgesamt lagen bei 4,35 % (N = 10) der Patient*Innen mit Folgeerkrankung Therapieerfolge vor. Dabei wurde in allen Fällen eine kumulative Strahlendosis von 54,40 Gy im Rahmen der Behandlung der Erstneoplasie ermittelt. Davon waren 50 % (N = 5) weiblich beziehungsweise männlich. In 9 von 10 der Erstneoplasien handelte es sich um ein Medulloblastom o. n. A. Die Ausnahme bildete ein cPNET. ZNS-Folgeerkrankungen traten in 4 von 10 der Fälle auf, wobei es sich in 3 Fällen um Meningeome o. n. A. und in 1 Fall um eine Meningeomatose handelte. Eine weitere Gruppe der Folgeerkrankungen entfällt mit 4 von 10 Einträgen auf die Hauttumoren, wobei diese in 2 von 10 noduläre Basalzellkarzinome, 1 von 10 Basalzellkarzinom o. n. A. und in 1 von 10 auf ein spreitendes Melanom entfielen. In 2 Fällen von 10 handelte es sich um Folgeerkrankungen der Schilddrüse, unterteilt in ein papilläres Microadenom und ein papilläres Adenokarzinom o. n. A.

5.2 Diskussion über die (ZNS-)Erstneoplasien

Eine große Schwierigkeit in der vergleichenden Beurteilung der ZNS-Erstneoplasien liegt in der großen Heterogenität der ZNS-Tumoren. Bei dem Begriff ZNS-Erstneoplasien handelt es sich weniger um die konkrete Benennung einer spezifischen Erkrankung, sondern vielmehr um einen Sammelbegriff für verschiedene Krebserkrankungen mit ähnlicher Lokalisation zu einer Gruppe. Durch die unterschiedliche (Patho-)Genese der einzelnen Entitäten ergeben sich Unterscheidungen in Bezug auf Aggressivität, Invasivität, Verlauf und Prognose und, damit einhergehend, unterschiedliche Therapieansätze in der jeweiligen Behandlung [136]. Unterteilt man also die Gruppe der ZNS-Tumore korrekterweise in ihre Untergruppen, werden auch die zu vergleichenden Fallzahlen immer geringer und eine systematische Auswertung erschwert, da beispielsweise nicht für alle Entitäten verbindliche Leitlinien in der Behandlung verfügbar und etabliert sind. Eine vollständige Auflistung möglicher Entitäten ist im Anhang 8.2 zu sehen. Aus dieser Divergenz ergeben sich sowohl im Literaturvergleich als auch in der Auswertung der Dosimetrie Interpretationsschwierigkeiten. Des Weiteren hat sich die Nomenklatur und Zuordnung der einzelnen Untergruppen auch während der Zeit der VIVE-Erhebung immer wieder verändert und die früher in erster Linie mikroskopisch/makroskopisch unterschiedenen Tumorklassifikationen zugunsten molekularer Analysen verändert und erweitert. Dies erschwert die Interpretation und den Vergleich zusätzlich.

Die Verteilung der Erstneoplasien aus der Kohorte der ZNS-Tumoren entspricht mit der Verteilung Medulloblastom o. n. A., pilozytisches Astrozytom und Astrozytom o. n. A. in absteigender Häufigkeit der aus der Literatur zu erwartenden Verteilung [137][42]. Im Gegensatz dazu ermittelte Tsui et al. in Ihrer Arbeit, in der sie eine mögliche Risikoerhöhung für die Entstehung von Folgeerkrankungen nach ZNS-Erstneoplasien im Vergleich zu einer reinen Radiotherapie mit einer multimodalen Radio-Chemotherapie untersuchten, Gliome/Astrozytome als die am häufigsten auftretenden ZNS-Erstneoplasien [41]. Das um den Faktor 1,5 vermehrte Vorkommen von Medulloblastomen von 18,6 % (N = 277) bei den Jungen fiel dabei, im Vergleich zu 12,42 % (N = 185) bei den Mädchen, etwas geringer aus als die von Reith et al. beschriebene 2- bis 4-fache Erhöhung in der männlichen Geschlechtergruppe [138]. Reith et al. fanden zudem auch in absteigender Häufigkeit Astrozytäre Tumoren mit 30 bis 35 %, Embryonale Tumoren (v. a. das Medulloblastom) mit 15 bis 20 % und Ependymale Tumoren mit 10 bis 15 % als häufigste Entität [138]. Armstrong et al. ermittelten in der Auswertung der CCSS die Astrozytome und Tumoren der Glia als häufigste Erstneoplasien [139]. Fleischhack et al. geben Gliome mit 46 %, Medulloblastome mit 11,80 % und Ependymome mit 7,70 % als die dritt-

häufigsten Tumorentitäten des Kindesalters an [140].

Im Geschlechtervergleich lagen in meiner Arbeit mit 1,08 : 1,00 mehr ZNS-Erstneoplasien in der Gruppe der Jungen als in der Gruppe der Mädchen vor. Lannering et al. fanden in der Auswertung des Auftretens kindlicher ZNS-Tumore in Schweden im Zeitraum 1970 bis 1984 in „Brain tumors in childhood and adolescence in west Sweden 1970-1984. Epidemiology and survival“: ein Geschlechterverhältnis von 1,80 : 1,00 vor. Die Jungen waren dort also im Vergleich zu den Ergebnissen meiner Arbeit deutlich häufiger, fast doppelt so oft, betroffen.

Außerdem beschreiben Reith et al. einen Alterspeak für den Auftritt der Erstneoplasien zwischen 3 bis 9 Jahren [138]; ein ähnlicher Alterspeak ist auch in meiner Arbeit zu beobachten. Für die von Gnekow et al. beschriebene Häufung der Auftrittswahrscheinlichkeit zwischen dem 2. bis 5. Lebensjahr für Low Grade Gliome gibt es auch in meiner Arbeit dezente Hinweise, allerdings ist der direkte Vergleich aufgrund einer Differenzierung in die detaillierten Untergruppen schwierig. Auch Gnekow et al. weisen auf mögliche Abweichungen von der Altersverteilung in Abhängigkeit der histologischen Untergruppen hin [49]. Wie auch in der S-1 Leitlinie „Ependymome“ beschrieben, tritt auch in der von mir untersuchten Kohorte die Gruppe der Subependymome vermehrt nach der ersten Lebensdekade auf. Entsprechend der Erwartung aus der Literatur treten auch die Ependymome o. n. A. in der Kohorte in beiden Geschlechtergruppen gehäuft vor dem Erreichen des 10. Lebensjahrs auf [51].

5.3 Diskussion über Folge-neoplasien- nach (ZNS-)Erstneoplasien

In der Literatur gibt es wenig vergleichbare Daten zur Auswertung von Folge-neoplasien nach Tumoren in der Kindheit [141][41]. Die vorhandenen Daten beziehen sich dabei oft auf die Art der Folge-neoplasie als Gesamtheit, unabhängig von der Art der Erstneoplasie [142]. Im Rahmen der CCSS identifizierten Armstrong et al. bei 1.877 Überlebenden der ZNS-Erstneoplasien insgesamt 255 Folge-neoplasien bei 151 Patient*Innen mit 5-Jahres-Überleben. Hierbei handelte es sich in 76 der Fälle um maligne Folge-neoplasien, wovon es sich in 20 Fällen um ZNS-Folge-neoplasien handelte, nämlich 15 Astrozytome/Gliome, 4 maligne Meningeome und 1 Medulloblastom/PNET. Unter den nicht malignen Folge-neoplasien bildete der nicht melanomatöse Hautkrebs mit 112 Fällen die größte Gruppe der Folge-neoplasien [139][136]. Der Median für die Diagnose der Folge-neoplasien mit 16 Jahren nach Diagnose der Erstneoplasien lag dabei gleich mit dem, in der Gruppe der Mädchen von mir ermittelten, Median von 16 Jahren [143]. Bei Neglia et al. liegt der Median für die Diagnose der Folge-neoplasien in Form von Meningeomen bei 17 Jahren und damit leicht später; wobei Meningeome ebenfalls die größte anteilige Gruppe der Folge-neoplasien darstellten [115]. Broniscer et al. fanden in der Nachbeobachtung von 1.283 Patient*Innen, im Alter <22 Jahre und mit einem ZNS-Tumor als Erstneoplasie, in 24 Fällen mindestens eine ZNS-Folge-neoplasie. Der Median der Diagnose lag bei 15,9 Jahren und damit etwas über den Werten aus der von mir ausgewerteten ZNS-Kohorte, was auf den Einschluss von Patient*Innen mit einem Alter von bis zu 22 Jahren bei der Erfassung der Erstneoplasien bei Broniscer et al zurückzuführen sein könnte. Bei der Verteilung der Folge-neoplasien waren, dies im Unterschied zu meiner Auswertung, Gliome mit 42 % (N = 10) die am häufigsten vertretene Untergruppe; Meningeome mit 21 % (N = 5) machten dort die zweithäufigste Entität aus und am dritthäufigsten, jeweils mit 8 % (N = 2), traten dort Desmoidtumore, Basalzellkarzinome und Myelodysplastische Syndrome auf [41]. Auch Tsui et al. fanden in Ihrer Arbeit Gliome statt Meningeomen als häufigste Folge-neoplasien vor [41]. Kok et al. werteten in Ihrer Arbeit „Risk of benign meningioma after childhood cancer in the DCOG-LATER cohort: contributions of radiation dose, exposed cranial volume, and age“ systematisch die Einflussfaktoren für die Entstehung eines Meningeoms als Folge-neoplasie aus. Hierbei fanden sie bei 13,4 % (N = 13) der Patient*Innen mit einer Erstneoplasie des ZNS (N = 615) (kein Medulloblastom) 1 Medulloblastom als Folge-neoplasie. In der Gruppe der Patient*Innen mit Medulloblastom bereits als Erstneoplasie (N = 134) entwickelten 19,6 % (N = 19) im Verlauf erneut ein Medulloblastom. Im Vergleich dazu entwickelten in der von mir untersuchten Kohorte von 1.489 Patient*Innen 12,17 % (N = 28) ein Meningeom o. n. A. als Folge-neoplasie.

Kok et al. konnten außerdem im Rahmen Ihrer Arbeit die Radiotherapie als Risikofaktor für die Entstehung eines Meningeoms im Verlauf identifizieren. Ein signifikanter Zusammenhang der Dosis-Wirkungsbeziehung konnte lediglich auf die verwendete Dosis, nicht jedoch in Bezug zum Alter oder der Größe des bestrahlten Volumens, ermittelt werden. Dass insbesondere Meningeome durch Strahlenexposition begünstigt werden, beschreiben auch andere Autoren [144][145][146].

Eine mögliche Limitation stellt die mit 14,97 % (N = 223) der Patient*Innen erfasste Rate, die mit einem Rezidiv oder einer Metastase dokumentiert wurde, dar. Da als Voreinstellung „kein Rezidiv/ Metastase“ im Programm hinterlegt war, ist aus der Retrospektive nicht nachzuvollziehen, inwiefern es sich bei den restlichen Patient*Innen(-daten) um einen fehlenden Eintrag im Sinne eines Missing oder eine tatsächliche „Nein“-Erfassung“ gehandelt hat. Ebenfalls unbekannt ist, ob es im Rahmen der Behandlung zu einer Abweichung oder mögliche zusätzliche (Strahlen-)Behandlung eines Rezidivs oder einer Metastase im Verlauf gekommen ist und in wie weit sich dies möglicherweise auf die (Gesamt-)Therapiestrahldosis ausgewirkt haben kann.

5.4 Diskussion über die Ergebnisse der Dosimetrie

5.4.1 Strahlendosis im Rahmen der Therapie

Von insgesamt 1.489 Patient*Innen mit einer ZNS-Erstneoplasien sind lediglich in 98 Fällen die Therapiedaten bekannt, wobei hiervon 64 der Patient*Innen eine Strahlentherapie erhielten. Die Therapiezuordnung der Patient*Innen wurden dabei durch die VIVE-Studiengruppe vorgenommen und eine Einteilung nach Diagnose in den verschiedenen Tumoroportimierungsstudien (TOS) rekonstruiert. Vergleicht man die in den Studienprotokollen empfohlenen Strahlendosen mit den in meinem Datensatz erfassten Strahlendosen, fallen Abweichungen auf. Die genaue Verteilung der Patient*Innen in die Studienarme mit Geschlecht und Entität habe ich bereits im 4.2.1 erläutert und führe in diesem Abschnitt darum nur die hier relevanten Teilaspekte erneut auf.

3 der Patient*Innen mit Medulloblastom wurden in der HIT-Studie '99 mit einer Strahlendosis von 52,80 Gy erfasst. Laut Angabe der TOS wurde für Medulloblastome eine craniospinale Bestrahlung vorgesehen. Vergleicht man die VIVE-Daten mit den Original-TOS-Daten, kommt man zu den in Tabelle 31 dargestellten Abweichungen:

*Tabelle 31: Vergleich der TOS-Daten mit den VIVE-Daten der Strahlentherapie im Rahmen der HIT '99 von 3 Patient*Innen mit Medulloblastom*

ZNS- Abschnitt	Strahlendosis in Gy laut TOS	Strahlendaten in Gy laut VIVE
Gehirn	35,20	keine Angabe (k. A.)
Rückenmark	35,20	00,00
Tumorregion / Boost	(+) 0,20	52,80
Insgesamt	55,20	52,80

7 Patient*Innen wurden im Rahmen der HIT-LGG '96 mit einer Strahlendosis von 54,00 Gy erfasst. Bei diesen wurden 4 pilozytische Astrozytome, 1 Gangliozytom, 1 fibrilläres Astrozytom sowie 1 Oligodendrogliom als Tumorentität eruiert. In den Einschlusskriterien für die HIT-LGG'96-Studie werden pilozytische Astrozytome, WHO Grad I, Astrozytome, WHO Grad II, pleomorphe Xantho-Astrozytome, WHO Grad I und II, Isomorphe Oligodendrogliome, WHO Grad II, Oligoastrozytome, WHO Grad II, Gangliogliome, WHO Grad I und II, und desmoplastische infantile Gangliogliome, WHO Grad I, genannt. Gangliozytome und fibrilläre Astrozytome werden für den Studieneinschluss nicht aufgeführt, wurden aber laut VIVE-Therapiedatensatz in diesem Studienarm behandelt. In Abbildung 37 können die Einschlusskriterien aus dem Originalprotokoll noch einmal nachvollzogen werden.

I Entitäten, die für diese Studie gemeldet werden können, sind:

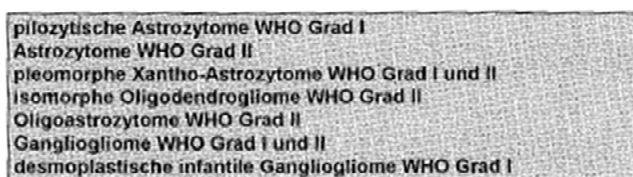


Abbildung 37: Bild des Originalscan aus der LG '96 Studie zeigt die einzuschließenden Entitäten; die so digitalisierten Studienprotokolle liegen dem IMBEI als digitale Datei vor und wurden mir im Rahmen meiner Recherche zur Verfügung gestellt.

Eine mögliche Erklärung hierfür bietet die Zuordnung des Gangliozytoms und auch des fibrillären Astrozytoms zur Gruppe der Low Grade Gliome [140][147]. Ob die Eingruppierung somit sinnvoll und nur auf eine Veränderung der Zuordnung/Benennung histologischer Untergruppen zurückzuführen ist oder es zu einer fehlerhaften Zuordnung handelt, ist für mich retrospektiv nicht mehr nachvollziehbar. Ein Vergleich der VIVE- Daten mit den TOS Daten der HIT-LGG '96 ist in Tabelle 32 zu sehen.

Tabelle 32: Vergleich der TOS Daten mit den VIVE-Daten der Strahlentherapie im Rahmen der HIT-LGG '96 (für Patient*Innen >5 Jahre)

ZNS- Abschnitt	Strahlendosis in Gy laut TOS	Strahlendaten in Gy laut VIVE
Gehirn	k. A.	k. A.
Rückenmark	50,40	00,00
Tumorregion/Boost	54,00	54,00
Insgesamt	k.°A.	54,00

Der größte Anteil, genau 53 der Patient*Innen, wurden im Rahmen der HIT-Studie '91 erfasst; eine genaue Übersicht findet sich hierzu unter 4.2.1. Bei der erhaltenen Strahlentherapie betrug die Strahlendosis aller Patient*Innen 54,40 Gy. Bei Betrachtung der TOS-Protokolle fällt auf, dass es die HIT-Studie '91 in 2 Versionen gibt. Die erste Version der HIT-Studie '91 stammt aus dem Jahr 1991. Sie sieht für Medulloblastome, infratentorielle anaplastische Ependymome sowie supratentorielle PNET eine Bestrahlung der gesamten craniospinalen Achse vor. Im Gegensatz dazu erhalten Glioblastome, anaplastische Astrozytome und supratentorielle anaplastische Ependymome laut Studienprotokoll keine Bestrahlung der gesamt-craniospinalen Achse. Laut Protokoll soll hier lediglich eine Bestrahlung der Tumorregion mit einem Sicherheitssaum von 2 cm und mit einer Dosis von 54,00 Gy vorgenommen werden.

Die Gegenüberstellung der Original TOS-Protokolle mit dem VIVE-Datensatz ergab die in Tabelle 33 konträr aufgeführten Dosimetriewerte.

Tabelle 33: Vergleich der TOS-Daten im Rahmen der Hit-Studie '91.1-Version (1991) mit den VIVE-Therapiedaten

ZNS- Abschnitt	Strahlendosis in Gy laut TOS für Medulloblastome, Infratentorielle anaplastische Ependymome und supratentorielle PNET	Strahlendaten in Gy laut VIVE
Gehirn	35,20	k. A.
Rückenmark	35,20	00,00
Tumorregion /Boost	(+) 0,20	k. A.
Insgesamt	55,20	54,40

In der zweiten Version der HIT-Studie '91 aus dem Jahr 1995 werden Medulloblastome, infratentorielle anaplastische Astrozytome und supratentorielle PNET für eine Gesamtbestrahlung der cranio-

spinalen Achse vorgesehen, wobei sich die Strahlendosen nicht zu der ersten Version aus 1991 unterscheiden. Die Einschlusskriterien sowie Therapiedosen für eine alleinige Bestrahlung der Tumorregion mit 2 cm Sicherheitsabstand wiesen ebenfalls keine Unterschiede auf.

Die in meinem Datensatz erfasste Dosisvarianz zwischen den einzelnen Therapiestrahldosen beträgt maximal 1,60 Gy. Vergleicht man diese Dosisunterschiede mit der Differenz zwischen den in den TOS-Daten ermittelten Zielvolumina im Rahmen der jeweiligen Studie, fällt auf, dass hier um bis zu 2,40 Gy Abweichung zwischen „Ist“ und „Soll“ vorkommen. Woraus sich diese Unterschiede ergeben, ist retrospektiv für mich nicht zu beantworten und eine definitive Aussage über den Einfluss der unterschiedlichen Dosen bleibt offen.

Betrachtet man die Zuordnung der im VIVE-Datensatz übermittelten Strahlendosen mit den ihnen zugeordneten Variablen aus Tabelle 22, fällt auf, dass pro Studienarm jeweils eine Dosis zu einer Variablen zugeordnet wurde. Eine Differenzierung der Einzeldosen, wie in den TOS-Studien vorgesehen, ist somit nicht erfolgt. Die Zuordnung der übermittelten Dosen zu den Variablen kann nachträglich durch mich nicht nachvollzogen werden. Warum es im VIVE-Datensatz zu einer Erfassung von 0,00 Gy als Therapiedosis für die spinale Bestrahlung gekommen ist, obwohl eine Bestrahlung der craniospinalen Achse laut TOS-Zuordnung hätte erfolgen sollen, ist für mich aus der Retrospektive ebenfalls nicht nachvollziehbar. Da die Zuordnung der Dosen in den einzelnen Studienarmen immanent erfolgt ist, ist das Vorliegen eines oder mehrerer formeller Fehler bzw. Ungenauigkeiten wahrscheinlich. Es ist anzunehmen, dass es sich bei den eingetragenen Dosiswerten in Gy um die Gesamtstrahlendosis der Therapie handelt, die fehlerhaft eingetragen und nicht, wie im Datensatz ursprünglich angelegt und vorgesehen, in die Einzeldosen differenziert wurde. Warum es – neben der mangelnden Differenzierung der Einzeldosen – auch in der vermuteten Gesamttherapiedosis zu Abweichungen im Vergleich zu den TOS-Protokollen gekommen ist, die im Rahmen der VIVE-Daten hätten rekonstruiert werden sollen, bleibt Spekulation und kann durch mich rückwirkend nicht ermittelt werden. Eine Interpretation der Ergebnisse im Hinblick der Aussagekraft für mögliche Dosis-Wirkungsbeziehungen auf ZNS-Erstneoplasien und ZNS-Folgeneoplasien ist aufgrund der geringen Fallzahlen und unsicheren Datenlage im Rahmen dieser Arbeit aktuell nicht möglich.

5.4.2 Strahlendosis und Bezug zu Folgeneoplasien

Sowohl in Folge der niedrigen Anzahl von Patient*Innen mit Folgeneoplasien und Therapiedaten als auch wegen der bereits beschriebenen Schwierigkeiten in der Interpretation der Datenlage kann im Rahmen dieser Arbeit weder eine systematische Aussage über die Strahlendosis in Bezug auf Folgeneoplasien noch zu der Unterscheidung der Risikoprofile einzelner Therapieoptionen getroffen werden. Auch die Ermittlung unterschiedlicher Risikoprofile für die Entstehung einer (ZNS-) Folgeneoplasie ist, anders als zu Beginn dieser Arbeit vorgesehen, (leider) nicht möglich. Ein erhöhtes Risiko für eine Folgeneoplasie im Vergleich zum allgemeinen Risiko für eine neoplastische Erkrankung ist dennoch weiterhin anzunehmen [117][143][35].

5.4.3 Diskussion der Organdosimetrie

Betrachtet man die Ergebnisse der Organdosimetrie aus dem Ergebnissteil, fällt auf, dass in der überwiegenden Anzahl der Dosimetrie-Ergebnisse für die beiden Geschlechtergruppen jeweils 3 verschiedene ermittelte Organdososen auftreten. In der retrospektiven Interpretation der Ergebnisse lässt sich die Entstehung der unterschiedlichen Organdososen hierbei über die Zuordnung zu den geschlechtsspezifischen Voxel-Altersphantomen erklären. Bei der Wahl der Voxel-Phantome wurde auf eine möglichst passende Zuordnung zwischen Patient*In und Phantom geachtet. Maßgebliche Auswahlkriterien bildeten hierfür das Geschlecht und Alter der Patient*Innen. So wäre beispielsweise einem 11-jährigen Mädchen das Phantom „10 Jahre, weiblich“ zugeordnet worden. Da die Voxel-Phantome in ihrer Konfiguration aus alters- und geschlechtsspezifischen Standardwerten errechnet

werden und im Datensatz keinerlei Aussagen über tatsächliche Größe, Gewicht oder Entwicklungszustand der Patient*Innen erfasst wurden, handelt es sich hierbei um Näherungswerte. Eine Abweichung der realen Dosen ist wahrscheinlich. Auch die Tatsache, dass Phantome nach Lee et al. für die weiblichen Phantome der Altersklassen bis einschließlich „10-Jährig“ – von einer präpubertären, wenig ausgeprägten, Geschlechterdifferenzierung ausgehend – auf keiner eigenen Berechnungsgrundlage basieren, sondern aus den männlichen Phantomen generiert wurden, verdeutlicht, dass für die angenommenen Organdosen – im Besonderen für die Mädchen bis 10 Jahre – teils deutlichen Abweichungen zu den realen Organdosen anzunehmen sind. Dies wird beispielsweise aus den sich unterscheidenden Werten in Körpergröße und Gewicht für die altersentsprechenden Wachstumspercentilen in der Pädiatrie ersichtlich [132][134][148].

Auf Ebene der konkreten Werte der Organdosimetrie unterscheiden sich die Dosisverteilungen je nach Organ und Lokalisation des Risikoorgans. Im Geschlechtervergleich der Alters-Phantome ist in der überwiegenden Anzahl der Werte eine Dosisdifferenz von unter 1,00 Gy zu beobachten. Dies führt zu der Annahme, dass ein nahezu gleichwertiges Risikoprofil für die Organdosimetrie zwischen den beiden Geschlechtergruppen dieser Risikoorgane vorausgesetzt werden kann bzw. aufgrund der rechnerischen Entstehung der Phantome folgerichtig scheint. Moderate Abweichungen <2 Gy treten bei den geschlechterspezifischen 15-jährigen Phantomen im Bereich der Gl. Submandibularis (1,04 Gy), Augenlinsen (1,25 Gy) und im Bereich der Augen (1,53 Gy) auf. Ebenso wie die Abweichung bei den Tonsillen mit 2,12 Gy sind die Abweichungen vermehrt zwischen den geschlechterspezifischen Phantomen der 15-Jährigen zu finden. Ein möglicher Erklärungsansatz hier-für bietet sich in der ab der Pubertät zunehmenden Geschlechterdifferenzierung, die sich auch in der Konfiguration der Phantome widerspiegelt. Die größten Dosisunterschiede zwischen den Geschlechtern treten in der Beobachtung der Organdosimetrie der Ohren auf. Hier liegt die maximale Abweichung der Dosis in der Gruppe der Patient*Innen, die den 15-jährigen Phantomen zugeordnet wurden, bei 24,70 Gy in der Dosimetrie der Ohren (äußere Ohranteile), wobei die Strahlenbelastung in der Gruppe der Jungen hierbei um 2,6-mal höher liegt. Begünstigend für derartige Dosisunterschiede ist u. a. der Dosisaufbaueffekt [149]. Auch unterschiedliche anatomische Ausprägungen des Organs, Winkel zum Schädel und damit Nähe zur Zieldosis, Größe, etc. spielen hier eine besonders große Rolle und können zu stark divergierenden Organdosen führen. Auch die Einzeichnung der Feldgrenzen des Zielvolumens durch den Therapieplaner ist individuell und unterliegt hierbei sowohl individuellen interpersonellen Schwankungen als auch Schwankungen in der Reproduzierbarkeit zwischen den jeweiligen Phantomen. Dies in Kombination mit dem Dosisaufbaueffekt begünstigt die teils drastischen Unterschiede in den Einzeldosen.

Bei dem Versuch, die Organdosimetrie anhand der rekonstruierten Therapiedaten näherungsweise zu simulieren, traten verschiedene Limitationen auf. Es gibt u. a. die o. g. modellbedingten Limitationen bezüglich fehlender Berücksichtigung von tatsächlicher körperlicher Konstitution der Patient*Innen und kindlicher Abweichungen zwischen den Geschlechtergruppen trotz idealer Patient*Innen zu Voxel-Phantomzuordnung. Zum ändern können die Patient*Innen-individuellen Abweichungen in der Planung und Umsetzung der Therapie – dies z.B. aufgrund auftretender Nebenwirkungen – hier nicht abgebildet werden. Eine Abweichung der realen Dosen ist somit sehr wahrscheinlich. Für die Organdosimetrie wurde einmalig die normierte Bestrahlung der Phantome mit 18,00 Gy für eine Gesamtbestrahlung der craniospinalen Achse simuliert. Hierbei wurden die Bestrahlungsfelder händisch in die Planungssoftware eingezeichnet. Die damit einhergehenden individuellen Abweichungen zwischen der Planung an verschiedenen Phantomen oder auch in der individuellen Anwendung des Planers wurden „absolut“ gesetzt, müssen aber nicht mit der individuellen Therapieplanung der Patient*Innen übereinstimmen. Wie stark sich Unterschiede in den Phantomen und in der Feldberechnung auswirken können, kann man sehr gut am Beispiel der stark divergierenden Werte der Organdosimetrie der Ohren sehen. Auch Lee et al. beschreiben das Problem der Abweichung durch die Auswahl der

Phantome [150][151]. Hinzu kommt, dass – laut TOS – nicht für alle Patient*Innen eine Bestrahlung der gesamten craniospinalen Achse vorgesehen war. So ist laut TOS für Glioblastome, anaplastische Astrozytome und supratentorielle anaplastische Ependymome lediglich eine Tumorbestrahlung mit einem Sicherheitssaum von 2 cm vorgesehen. Das verwendete Szenario ist somit für die Organdosimetrie der Patient*Innen mit vorgenannter Diagnose unpassend, da es zu einer Überschätzung der Organdosin kommt.

Eine weitere Limitation der Organdosimetrie stellt die Annahme einer homogenen Dosisverteilung innerhalb des Zielorgans dar, was tendenziell zu einer Überschätzung der tatsächlich auf das Organ applizierten Dosis geführt haben kann [15]. Auch die im Modell getroffene Annahme eines proportionalen Zusammenhangs zwischen verordneter Therapiedosis und Organdosin als Berechnungsgrundlage der Organdosimetrie, stellt nur eine grobe Annäherung an die reale Organbelastung dar. Sie berücksichtigt nämlich den Einfluss der Fraktionierung mit spezifischen Einzeldosen und die dadurch bedingten Gewebewirkungen und zusätzlich möglichen Abweichungen und Schwankungen nicht. Auch die möglichen Unsicherheiten in Bezug auf die Validität der VIVE-Daten als Berechnungsgrundlage, stellen eine Schwierigkeit in der Wertung der Aussagekraft der Ergebnisse der Organdosimetrie dar. Dies resultiert vor allem aus der ungenauen Zuordnung der VIVE-Variablen. Die vorgenommene Zuordnung berücksichtigt die in den TOS vorgesehene Unterscheidung zwischen einer alleinigen Tumorbestrahlung (+ Sicherheitssaum) und einer Gesamt-ZNS-Bestrahlung sowie den jeweiligen Einzeldosen nicht (ausreichend).

Diese fehlende Differenzierung setzt sich in der Organdosin Gehirn fort und macht somit eine differenzierte Interpretation im Hinblick auf ein genaueres Risikoprofil für die Folgeneoplasien des ZNS unmöglich. Ähnlich problematisch stellt sich die Interpretation der Ergebnisse für die Organdosin des Rückenmarks dar. Auch hier hätte laut TOS-Protokoll eine eigene Strahlendosis in den VIVE-Variablen erfasst werden müssen, die aber in allen real eingetragenen Therapiedaten ausschließlich mit 0,00 Gy angegeben wurde. Betrachtet man unter diesem Gesichtspunkt die errechnete Organdosin für das Rückenmark, bleibt unklar, inwieweit mit der Betrachtung der reinen Organdosin auch die tatsächlich applizierte Dosis auf das Rückenmark erfasst wurde und eine Aussage über eine mögliche Risikoabschätzung getroffen werden kann. In der Betrachtung der Organdosin des Rückenmarks ergeben sich Dosisunterschiede von <1 Gy zwischen den Phantomen gleichen Alters. Weder Entität noch Geschlecht weisen hierbei signifikante Verteilungsmuster auf. Zwar ermittelte sich bei dem männlichen Phantom die höchste Rückenmarksorgandosin mit 4,03 Gy, jedoch gab es auch bei dem weiblichen 15-Jahres-Phantom einen deutlichen Anstieg von 2,83 Gy. Eine mögliche Erklärung hierfür bietet die Hinzunahme weiterer spinaler Bestrahlungsfelder bei älteren Patient*Innen, da durch die Zunahme der Körpergröße die Bestrahlung in nur einem Feld nicht mehr das gesamte Zielvolumen erreicht (Vgl. TOS-Protokoll). Eine allgemeine Aussage über mögliche Risikoprofile aus der von mir ermittelten Organdosimetrie des ZNS im Hinblick auf die Entstehung von (ZNS-)Folgeneoplasien bleibt offen.

Um die Ergebnisse meiner Organdosimetrie noch einmal in den aktuellen Kontext der wissenschaftlichen Literatur einzubetten und zu interpretieren, verwendete ich im Rahmen der Literaturrecherche die Stichwortsuche „voxel, dosimetry and second cancer“ und „radiation, cns-tumor in childhood and dosimetry“. So fand ich unter anderem die Arbeit von Taddei et al. mit dem Titel „Stray radiation dose and second cancer risk for a pediatric patient receiving craniospinal irradiation with proton beams“. Taddei et al. widmeten sich in Ihrer Arbeit aus dem Jahr 2009 der Frage, inwieweit sich die Streustrahlung im Rahmen einer craniospinalen Bestrahlung mit Protonenbestrahlung auf einzelne Gewebe und Organe in Bezug auf das Risiko von Folgeneoplasien auswirken. Taddei et al. simulierten hierbei eine Protonenbestrahlung der craniospinalen Achse eines 10-jährigen Jungen mit PNET.

Für die Berechnung der Streustrahlung benutzten Taddei et al. hierbei das „Monte Carlo Modell“ [152][153][154], wogegen die Simulation des Patienten anhand des entsprechendem Voxel-Phantoms nachgestellt wurde. Im Rahmen der craniospinalen Bestrahlung wurden 30,60 Gy und ein weiterer Boost von 23,40 Gy simuliert [155]. Im Vergleich dazu wären im Rahmen der TOS HIT-Studie '91 eine Bestrahlung mit 35,20 Gy für Gehirn und Spinalkanal sowie ein zusätzlicher Boost von 20,00 Gy für beide vorgesehen gewesen (Vgl. HIT-Studie '91-Protokoll). In der Arbeit von Taddei et al. wurden die Dosiswerte in mSv ermittelt.

Die Organdosimetrie weist teils deutliche Unterschiede auf. Eine vergleichende Gegenüberstellung ist in Tabelle 34 zu sehen.

Tabelle 34: Vergleich der Organdosimetrie meiner Arbeit mit der Simulation einer craniospinalen Bestrahlung eines 10-jährigen Voxelphantoms mit PNET nach Taddei et al. [155] H_T = Äquivalenzdosis von Streustrahlung in Geweben und Organen (ermittelt aus Gewichtungsfaktor/Gewebe und der absorbierten Organdosis [155])

Organ/ Phantom 10-jährig, männlich	Meine Arbeit [Organdosimetrie in Gy]	Taddei et al. [$\sum H_T$ in mSV]
Gehirn	54,45	1.255
Rückenmark	1,03	1.039
Augen	16,32	Auge rechts 852 Auge links 876
Augenlinsen	5,77	Linse rechts 624 Linse links 778
Schilddrüse	0,98	884
Ösophagus	0,33	846
Lunge links	0,11	Lunge beidseits 715
Lunge rechts	0,11	
Haut	4,41	454
Herz	0,00	581
Colon	0,00	391
Dünndarm	0,00	518
Magen	0,00	504
Leber	0,00	514
Harnblase	0,00	176
Nieren	0,00	Niere rechts 518 Niere links 622
Gonaden	0,00	122
Prostata	0,00	161
Brüste	0,00	488

In einer anderen Arbeit mit dem Titel „Reconstruction of organ dose for external radiotherapy patients in retrospective epidemiologic studies“ verglichen Lee et al., wie sich Unterschiede in der Organdosimetrie durch die Verwendung verschiedener (Software)-Planungs-Programme ergeben

können. Verglichen wurden dabei zwei verschiedene Ansätze für die Dosisrekonstruktion von Bestrahlung. Im ersten Setting wurden anatomische Daten aus berechneten Hybrid-Phantomen in DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine)-image, eine bekannte Verwaltungssoftware zur Verwaltung und Verwendung von Medizinischem Bildmaterial, integriert [156][132]. Im Folgenden wurden die so erstellten Dateien in eine kommerzielle Therapieplanungs-Software (TPS) zur Simulation von Bestrahlung und Organdosiskalkulationen integriert und mittels verschiedener Zwischenschritte validiert. Im Vergleich entwickelten Lee et al. ein System, um DICOM-RT-Dateien direkt in einen Monte-Carlo-Transport-Code zu überführen und so eine Dosissimulation vorzunehmen. Um die Ansätze miteinander vergleichen zu können, nahmen Lee et al. eine Simulation u. a. einer craniospinalen Bestrahlung für ein 10-jähriges männliches Voxel-Phantom vor. Hierbei ermittelten sie für ausgewählte Organe die im Folgenden genannten Werte, die ich in Tabelle 35 mit der/den in meiner Arbeit ermittelten Organdosimetrie/n für die genannten Organe vergleiche [132]. Es fällt auf, dass die in meiner Arbeit für das 10-jährige Voxel-Phantom mit craniospinaler Bestrahlung ermittelte Organdosimetrie deutlich höhere Werte umfasst. Eine mögliche Erklärung könnte hierbei die in meiner Berechnung verwendete (Gesamt-)Strahlendosis von 54,40 Gy aus den VIVE-Daten anstelle der reinen ZNS-Bestrahlungsdosis laut TOS liegen.

Tabelle 35: Vergleich der Organdosimetrie des 10-jährigen Voxel-Phantoms mit craniospinaler Bestrahlung zwischen Lee et al. und meiner Arbeit [132], TPS = Therapieplanungs-Software, MC = Monte-Carlo-Modell

Organ	Meine Arbeit	Lee et al. TPS	MC
	[Dosis in Gy]	[mittlere Dosis in Gy]	[mittlere Dosis in Gy]
Gehirn	54,45	30,75	30,58
Schilddrüse	0,98	0,54	0,56
Augen	16,32	3,80	4,05

In einer weiteren Arbeit verglichen Taddei et al. die Risikoprofile zwischen Protonen- und Photonenbestrahlung für die Entstehung einer Folgeneoplasie, indem sie die craniospinale Bestrahlung eines 13-jährigen Mädchens nachstellten. Sie nahmen dabei jeweils das Behandlungsregime eines der führenden Behandlungszentren seiner Art, nämlich das „The University of Texas MD Anderson Cancer Center (MD Anderson)“, um die Bestrahlung mit Photonen zu rekapitulieren, und das „The American University of Beirut Medical Center (AUBMC)“, um die Bestrahlung mit Protonen gleichwertig zu simulieren.

Die in meiner Arbeit simulierte Bestrahlung wurde mit Photonen durchgeführt, weshalb ich die für die Organdosimetrie verwendeten Organdosisiswerte von Taddei et al. mit den von mir ermittelten Organdosisen aus der Photonenbestrahlung in Tabelle 36 vergleiche. Da in meiner Arbeit ein 13-jähriges Mädchen in der Simulation dem 15-jährigen Voxel-Phantom, weiblich, zugeordnet wurde, verwende ich die so ermittelte Organdosimetrie zum Vergleich. Die Organdosimetrie von Taddei et al. ermittelte sich dabei jeweils aus der Therapieplanungs-Software im Rahmen der tatsächlichen Behandlung, dem Volumen-Gewichtsdurchschnitt von antropomorphischen Phantomen und dem analytischen Modell der Felddosimetrie der craniospinalen Bestrahlung [157].

Im Vergleich verwende ich jeweils den von mir berechneten Mittelwert der durch Taddei et al. im Einzelnen ermittelten Organdosisen. Durch die Verwendung konkreter Patientendaten, Alter und Gewicht, und der Berücksichtigung der Organdosisiswirkung in Bezug auf Dosis und Fraktionierung ist die Genauigkeit der Arbeit von Taddei et al. meiner Arbeit überlegen. Im Gegensatz dazu wäre, bei eindeutiger Datenlage, meine Arbeit bezüglich der Gruppengröße – und damit einhergehender höherer Aussagekraft auf die Gesamtheit gesehen – überlegen gewesen.

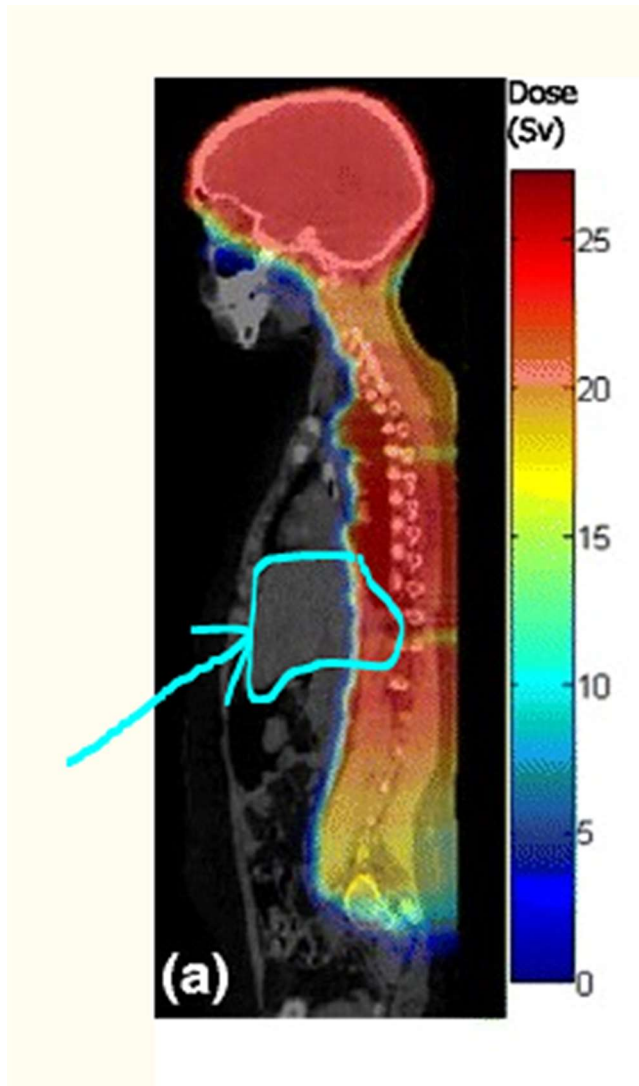
Tabelle 36: Vergleich der ermittelten Organdosimetrie eines 13-jährigen Mädchens mit craniospinaler Bestrahlung von Taddei et al. [157] mit der von mir ermittelten Organdosimetrie für ein 13-jähriges Mädchen

Organ	Meine Arbeit [Dosis in Gy]	Taddei et al. [H_T in Sv]
Magen	0,00	9,56
Kolon	0,00	6,35
Leber	0,00	4,87
Lungen	0,00	Lunge beidseitig 5,05
Brüste	0,00	0,64
Uterus	0,00	0,63
Ovarien	0,00	0,77
Harnblase	0,00	1,27
Schilddrüse	0,54	16,75
Haut	2,77	2,65

Es fallen deutliche Unterschiede in der Organdosimetrie zwischen den Werten von Taddei et al. und den in meiner Arbeit ermittelten Werten auf.

Zhang et al. widmeten sich in ihrer Arbeit „Visualization of risk of radiogenic second cancer in the organs and tissues of the human body“ der Entwicklung einer Methode, um aus den Daten der Therapieplanungs-Software in Kombination mit Dosisinformationen und Risikoberechnungs-Modellen das Risiko für eine Folgeneoplasie und die erfolgte Organdosimetrie zu visualisieren.

Vergleicht man die so ermittelten Risikoprofile aus meiner Arbeit – die von einer homogenen Dosisverteilung auf die Organe ausgehen – mit dem durch Zhang et al. ermittelten Verfahren zur Ermittlung des Risikos für Folgeneoplasien, wie in der Abbildung 38 erläutert, fällt auf, dass die (dort) eingezeichnete Organdosimetrie eine deutlich heterogene Dosisverteilung innerhalb der Organgrenzen aufweist. Der blaue Pfeil in der Abbildung markiert die eingezeichnete Organgrenze der Leber. Deutlich zu erkennen ist die höhere Strahlendosis in den dorsalen Segmenten der Leber, wohingegen die ventral liegenden Segmente keiner messbaren Belastung ausgesetzt sind [158]. Dies verdeutlicht die Limitation innerhalb des in meiner Arbeit verwendeten Modells der homogenen Dosisverteilung; mögliche Über-/ Unterschätzungen der so ermittelten Organdosimetrie sind danach anzunehmen.



Die bereits in 2.1.3.3 beschriebenen unterschiedlichen Dosisbegriffe finden sich parallel in der Literatur wieder und erschweren sowohl den Vergleich untereinander als auch im Besonderen den Vergleich mit real gemessenen oder patient*innenspezifisch simulierten Dosen. Auch Doi et al. bemängeln dies in ihrer Arbeit „Metaanalysis of second cancer risk after radiotherapy among childhood cancer survivors“ [159].

So führt laut Doi et al. die mangelnde Vergleichbarkeit der Dosimetriewerte oft zu einem Vergleich des Exzessiven Relativen Risikos anstelle der Dosiswerte in Gy [159].

Den Bedarf nach einer weiterführenden unabhängigen wissenschaftlichen Auseinandersetzung und einer Patient*innen-orientierteren Dosimetrie für verschiedene Altersgruppen formulieren auch Taddei et al. [155].

Abbildung 38: Das Bild, modifiziert nach [88][158], zeigt die effektive Organdosis der craniospinalen Bestrahlung eines 13-jährigen Mädchens mit Medulloblastom. Der blaue Pfeil weist auf die durch mich in blau eingezeichnete Organkontur der Leber.

5.5 Diskussion der ursprünglichen Fragestellung

Die ursprüngliche Fragestellung dieser Arbeit ist:

„Welchen Einfluss hat die Radiotherapie in der Behandlung von ZNS-Tumoren im Kindesalter bei Ersterkrankung unter 15 Jahren und einer Überlebenszeit von mindestens 6 Monaten im Zeitraum 1980 bis 2014 auf das Risiko für eine Folgeoplasie des ZNS bei in Deutschland lebenden Patient*Innen?“

Ist es möglich, therapieabhängige Rückschlüsse auf eine organbezogene Strahlendosis-Wirkungs-Beziehung und damit vorhandene Risikoeigenschaften, dies unter Berücksichtigung einer möglichen Beeinflussung durch angewandte Chemotherapeutika, zu ziehen?“

Aufgrund der aktuellen Datenlage ist es mir in dieser Arbeit leider nicht möglich, die o. g. Frage zufriedenstellend zu beantworten oder zu einem tiefergehenden Verständnis in der Strahlendosis-Wirkungsbeziehung in Bezug auf (ZNS-)Folgeoplasien beizutragen.

5.6 Fazit

In der Literaturrecherche zeigte sich, dass es wenig bis keine mir bekannte Literatur für einen genaueren Vergleich mit meiner Arbeit gibt. Ein großes Problem stellt dabei die mangelnde allgemeine Vergleichbarkeit der Studien untereinander dar. Die Verwendung unterschiedlicher Modelle in der Messung, Simulation, Berechnung oder Interpretation macht einen detaillierten Vergleich häufig unmöglich.

Eine weitere Schwierigkeit liegt in der Erfassung und Vergleichbarkeit der Dosimetrie. Die Verwendung der unterschiedlichen Dosisbegriffe „absorbierte Dosis“, „Organ-Äquivalentdosis“ und „effektive Dosis“ trägt zusätzlich zu einer erschwerten Interpretation der Datenlage bei. Eine weitere Auseinandersetzung mit und Verbesserung der Vergleichbarkeit in zukünftigen wissenschaftlichen Auseinandersetzungen ist aus diesem Grund zwingend nötig und unentbehrlich, um in Zukunft die Frage nach den Auswirkungen der Organdosiswirkungsbeziehung im Hinblick auf (ZNS-)Folgeneoplasien umfangreich beantworten zu können, Risikoprofile zu ermitteln und Patient*Innen weiterführend zu schützen.

5.7 Diskussion über die Datenerhebung

5.7.1 Diskussion über die Probleme der Datenerfassung

In der Diskussion zur Datenerfassungsproblematik müssen grundsätzlich zwei Ebenen unterschieden werden. Zum einen gibt es die systembedingte oder auch strukturelle Ebene, zum anderen gibt es die individuelle Ebene im Rahmen meiner Arbeit, auf deren jeweilige Besonderheiten ich im Folgenden näher eingehen möchte.

Auf der systemischen Ebene werden verfügbare Daten einerseits zentral im Rahmen von übergeordneten Institutionen, wie beispielsweise dem DKKR, erfasst. Auf der anderen Seite gibt es eine dezentrale Erfassung von individuellen (Patient*Innen-)Daten auf Ebene der Behandlungsdokumentation. Im Detail bedeutet das, dass an das DKKR auf zentraler Ebene personenbezogene Patient*Innendaten von behandelnden Einrichtungen aus ganz Deutschland übermittelt werden. Die Grundlage der Datenweitergabe ist entsprechend § 65c, Fünftes Sozialgesetzbuch, geregelt [160]. So erfasst das DKKR, wie in 3.1.1 beschrieben, flächendeckend Daten u. a. zu Geburtsjahr, Alter bei Erkrankung, Art und Ort der Erstneoplasie, Auftritt einer Folgeneoplasie, Art und Ort der Folgeneoplasie, möglichem Todesdatum, etc. [161][162] Hierbei werden jedoch keine konkreten Therapiedaten erfasst [127].

Eine weitere zentrale Ebene ergibt sich aus der Verwendung der „Tumoroptimierungsstudien (TOS)“. Grundsätzlich wird im Rahmen der TOS das aktuelle medizinische Wissen durch Experten und Fachgesellschaften wie der „Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)“ in konkrete übergeordnete Behandlungspläne, dies in Form von multizentrischen klinischen Studien, gebündelt. Das „HIT-Netzwerk“ bildet dabei einen Zusammenschluss von 8 nationalen Studiengruppen und mehreren nationalen Referenzzentren [163]. Das Netzwerk verfolgt mehrere Ziele: Zum einen soll durch standardisierte Behandlungsschemata eine vergleichbare Qualität der Behandlungen in unterschiedlichen Zentren sichergestellt werden, zum anderen wird durch die Vernetzung der Akteure eine permanente Reevaluation und Optimierung innerhalb der Therapieschemata erreicht, was insbesondere vor dem Hintergrund seltenerer Erkrankungen eine wesentliche Rolle spielt [123][164]. Eine systematische Aufarbeitung aller Therapiedaten im Hinblick auf mögliche Folgeschäden oder Zweitneoplasien ist auch hier (noch) nicht integriert und die erhobenen Daten außerhalb der Studiengruppen außerhalb von Publikationen nicht frei zugänglich.

Dem gegenüber steht die dezentrale Erfassung von Daten. Auf Individualebene werden die spezifischen Patient*Innendaten, die Therapieplanung und die mögliche TOS-Zuordnung zum einen, zum anderen aber auch die konkrete Therapie, individuelle Abweichungen, der allgemeine und spezielle Therapieverlauf und Behandlungserfolg dokumentiert. Auch die konkret applizierten Strahlendosen werden hier erfasst. Im Rahmen der allgemeinen Dokumentationspflicht im Gesundheitssystem nach § 630f BGB werden die Patient*Innendaten in Papier und/oder in elektronischer Form dokumentiert und für mindestens 10 Jahre verpflichtend durch die behandelnde Institution archiviert [165][166]. Die Einsicht oder Weitergabe durch oder an Dritte ist dabei ohne ausdrückliche Einwilligung des/r Patient*Innen durch EU-Datenschutz-Grundverordnung (DSGVO) geregelt und untersagt [167]. Somit sind diese Daten einer systematischen Auswertung nicht ohne weiteres zugänglich.

Zusammengefasst kann gesagt werden, dass eine integrative Auswertung aller vorhandenen bzw. möglichen Daten gegenwärtig nicht umfassend etabliert ist. Um die Diskrepanz zwischen grundsätzlich verfügbaren, aber der wissenschaftlichen Auswertung nicht zugänglichen, Daten zu schließen und die Therapiedaten – im Besonderen die Daten der Dosimetrie – hinsichtlich der abgefragten Entstehung von Folgeerkrankungen systematisch zu untersuchen, gab es mittels des VIVE-Projekts 2014 bis 2015 den Lösungsansatz, mittels der durch das DKKR erfassten Daten die Zuordnung zu den jeweiligen TOS-Studien zu rekonstruieren und somit die Grundlage für eine systematische Auswertung bezüglich Therapie und möglicher Spätfolgen zu schaffen. Dies sollte u. a. im Rahmen meiner Doktorarbeit für die ZNS-Kohorte des DKKR geschehen. Anstelle der Originaldaten aus den Patient*Innenakten, wurden die durch die VIVE-Gruppe rekonstruierten idealen Therapiedaten in den mir zur Verfügung gestellten Datensatz integriert. Auch die erfolgte Organdosimetrie der Voxel-Phantome im Rahmen der Kooperation mit der Klinik und Poliklinik für Radioonkologie und Strahlentherapie der Universitätsmedizin Mainz, wurde entsprechend der durch die VIVE-Gruppe rekonstruierten TOS-Daten für die in meinem Datensatz enthaltenen Patient*Innen durch Mitarbeiter*Innen des IMBEI berechnet und integriert.

Bei der durch mich vorgenommenen Analyse des Datensatzes traten im Verlauf die bereits beschriebenen Unklarheiten und daraus folgenden Schwierigkeiten in der Interpretation der Ergebnisse auf. Durch die Innovation und Neuartigkeit des Projekts gab es bis dato kein etabliertes System für die Erfassung und Validierung der (VIVE-)Daten. Zuständigkeiten blieben ungeklärt und konnten von mir retrospektiv nicht ermittelt werden, wie zum Beispiel die noch fehlende Übermittlung der restlichen 1400 Therapiedaten in der Laufzeit der Promotionsarbeit oder die inkongruente Zuordnung innerhalb der VIVE-Variablen innerhalb des mir zur Verfügung gestellten Datensatzes. Diese interne Unsicherheit der Daten in Kombination mit der vorhandenen Unsicherheit durch die Verwendung idealer Therapiedaten anstelle der Original-Therapiedaten legt nahe, dass es in der Realität unter Umständen zu wesentlichen Abweichungen gegenüber der von mir ermittelten Daten bezüglich der Organdosimetrie und Risikoanalyse gekommen sein kann.

5.7.2 Diskussion um mögliche Verbesserungen in der Datenerhebung

Aus meiner Arbeit ergeben sich zwei grundlegende Notwendigkeiten zur Verbesserung der Datenerhebung. Erstens braucht es eine bessere Vernetzung der einzelnen Akteure, zweitens einheitliche Erfassungsstandards und die Validierung des Datenerhebungsprozesses. Einen solchen Bedarf nach struktureller wie inhaltlicher Vernetzung hat man grundsätzlich schon früh erkannt: Seit dem 19. Jahrhundert gibt es den Versuch, Krebserkrankungen systematisch zu erfassen. Der 1929 in Hamburg gegründete „Krebsfürsorgedienst“, der im Verlauf in den sogenannten „Nachgehenden Krankendienst“ überführt wurde, sammelte mittels eines Karteikartensystems Informationen über Krebserkrankungen im gesamten Stadtgebiet. 1952 bildete dieser Datensatz den Grundstock für das im Verlauf gegründete „Hamburger Krebsregister“. Auch in der DDR wurden 1952/53 bereits epidemiologische Krebsregister gegründet.

Im Jahr 1995 wurde im Rahmen des „Bundeskrebsregistergesetzes (KRG)“ die Grundlage für eine epidemiologische flächendeckende Erfassung der Krebserkrankungen in Deutschland gelegt. An den Universitätskliniken bildeten sich im Verlauf vielerorts zusätzlich klinische Krebsregister, welche oftmals von den behandelnden Tumorzentren geführt und verwaltet wurden [168].

Der Unterschied zwischen epidemiologischen und klinischen Krebsregistern liegt darin, dass in epidemiologischen Registern primär bevölkerungsbezogene Analysen zu (regionaler) Verteilung, Alter, Geschlecht, Überleben u. a. erhoben werden. Sie sollen dazu dienen, allgemeine Risikofaktoren zu erforschen oder die Wirksamkeit bestimmter Präventions- oder Screening-Interventionen hinsichtlich ihrer Wirksamkeit zu überprüfen. Im Gegensatz dazu werden in klinischen Krebsregistern primär behandlungsbezogene Daten erfasst, um die Versorgung krebserkrankter Menschen zu gewährleisten

und einheitliche Qualitätsstandards zu etablieren. Dort werden Daten zu Diagnose, Behandlung, Nachsorge, Rezidiven und, überschneidend zu den epidemiologischen Registern, zu Überleben und Tod gesammelt.

Die ersten Versuche einer kontinuierlichen und flächendeckende Erfassung wurden von 1967 im Saarland bis ins Jahr 2009 in Baden-Württemberg unternommen [169]. Zusätzlich etablierten sich für einzelne Krebsentitäten – beispielsweise Brustkrebs – gesonderte systematische (Dokumentations-) Programme [168]. Seit 1995 kam es durch das Bundeskrebsregistergesetz erstmalig zu einer verpflichtenden bevölkerungsbezogenen Erfassung und Bereitstellung epidemiologischer Krebserkrankungsdaten in allen Bundesländern [170]. Im Rahmen des „Nationalen Krebsplans 2008“ wurde durch das Kooperationsprogramm des Bundesministeriums für Gesundheit zusammen mit der „Deutschen Krebsgesellschaft“, der „Deutschen Krebshilfe“ und der „Arbeitsgemeinschaft Tumorzentren“ die systematische Erfassung zur weiterführenden Krebsbekämpfung vorangetrieben [168][167][171]. Jedoch kam es erst ab 2009 und mit Einführung des „Bundeskrebsregisterdatengesetzes (BKRD)“ zu einer flächendeckenden epidemiologischen Erfassung der Krebserkrankungen [170][172]. Zusätzlich wurde in 2010 das „Zentrum für Krebsregisterdaten“ am Robert-Koch-Institut etabliert, das die im föderalen System auf Landesebene erfassten Krebsregisterdaten zu einem anonymisierten bundesweiten Datensatz zusammenfasst und auswertet und so jährlich landesweit Zahlen zu epidemiologischen Maßzahlen publiziert. Hierzu gehören u. a. beispielsweise Inzidenzen im Hinblick auf das Krebsgeschehen. [173]. Mit dem Gesetz der Weiterentwicklung der Krebsfrüherkennung und zur Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister (Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz (KFRG)) wurde in 2013 der finanzielle und rechtliche Raum für die flächendeckende Erfassung von Krebserkrankungen in klinischen Krebsregistern geschaffen [174]. Die vormals eher vielerorts uneinheitlich geführten Register sollten so vereinheitlicht und vervollständigt werden [170].

In dem „Gesetzesentwurf der Bundesregierung zur Zusammenführung von Krebsregisterdaten“ vom März 2021 spiegelt sich die wiederholt erkannte Notwendigkeit der systematischen Erfassung und Auswertung von Daten über Krebserkrankungen, sowie deren Verlauf und Behandlung wider. So sollen zukünftig bundesweit die Daten der klinischen Krebsregister zu den epidemiologischen Daten im Zentrum für Krebsregisterdaten am RKI transferiert und integriert werden [175].

Im Umkehrschluss bedeutet dies, dass – so Stand August 2021 – noch keine bundesweite einheitliche Verknüpfung und Verarbeitung der in den jeweiligen epidemiologischen und klinischen Registern erhobenen Daten stattfindet. Die getrennte Erfassung von Fällen unter 18 Jahren im Kinderkrebsregister und von den Fällen über 18 Jahren in den epidemiologischen Erwachsenenregistern, jeweils auf Landesebene, unterliegt zudem ebenfalls keiner bundesweit einheitlichen Synchronisation der erfassten Patient*Innen. Dies ist im Besonderen in Bezug auf die möglichen Identifikationen von etwaigen Folge neoplasien im Erwachsenenalter nach Erstneoplasie im Kindesalter ein Problem.

Zusätzlich sind bisher keine klinischen Krebsregister für Kinder und Jugendliche etabliert. Die Erfassung von Behandlung, Verlauf und Therapie wird somit nur auf Individualebene in den Patient*Innenakten oder im Rahmen der TOS erfasst. Die TOS werden in erster Linie über die GPOH verwaltet.

Die Schwierigkeiten in der Verwaltung und Zusammenführung von (Therapie-/Patienten-)Daten in der Vergangenheit bis hin zur Gegenwart werden in meiner Arbeit ersichtlich. Die im März 2011 gegründete „Arbeitsgemeinschaft Langzeitbeobachtung“ der GPOH könnte zukünftig einen ersten Lösungsansatz in der Verbesserung der strukturellen Erfassung und Aufarbeitung der erhobenen (Therapie-/Patient*Innen-)Daten bieten. So wird hier die Arbeit des DKKR, der „Arbeitsgruppe Spätfolgen – Late Effects Surveillance System (LESS)“, der „Arbeitsgruppe Lebensqualität“ und der „Arbeitsgruppe Risk“ für die Erfassung von Strahlendosen zusammengeführt [176]. Inwiefern sich die Datenerhebung und Verwaltung durch die Gründung der Arbeitsgemeinschaft Langzeitbeobachtung tatsächlich verbessert hat, werden zukünftige wissenschaftliche Auseinandersetzungen zeigen.

5.7.3 Fazit

Obwohl ein eindeutiger Trend zugunsten der Zusammenführung gesundheitsbezogener Daten vorliegt, ist in Deutschland aktuell kein bundesweites Verfahren etabliert, um die erhobenen Daten aus klinischen und epidemiologischen Registern bzw. individuellen Therapiedaten, Verlauf o. ä. validiert und systematisch zusammenzuführen und auszuwerten. Auch im Bereich des Datenschutzes gibt es Nachbesserungsbedarf, um auf der einen Seite das Individuum bestmöglich in seiner Privatsphäre zu schützen, zum anderen aber die verfügbaren Daten zum Schutz aller und der Reevaluation und Verbesserung der Therapien nutzbar zu machen. Im Bereich der Krebserkrankungen bei Kindern und Jugendlichen gibt es durch die fehlenden klinischen Register einen zusätzlichen Dokumentations- und Verwaltungsbedarf, der aktuell über die GPOH aufgefangen wird. Die Effizienz der durch die GPOH initiierten Verfahren muss in zukünftigen wissenschaftlichen Auseinandersetzungen evaluiert und validiert werden. Sicher ist, dass eine systematische Erfassung und Auseinandersetzung wesentlich zu einer verbesserten Betreuung der Patient*Innen beiträgt und die erneute wissenschaftliche Auseinandersetzung mit den von mir bereits formulierten Fragen und deren Beantwortung nach wie vor relevant für ein umfassendes Verständnis sind.

5.8 Stärken und Schwächen der Arbeit

5.8.1 Stärken

Eine wesentliche Stärke dieser Arbeit liegt in der systematischen Zusammenführung und integrativen Aufarbeitung der zuvor nur einzeln vorliegenden Datengruppen. Die Zusammenführung von epidemiologischen Registerdaten, Therapiedaten und Dosimetriedaten ist ein neuer und ganzheitlicher Ansatz im Verständnis der Therapieanwendung und deren Auswirkungen auf das Individuum, aber auch im übergeordneten Verständnis möglicher Risikobewertungen für ZNS-Tumorerkrankungen im Kindesalter. Meines Wissens handelt es sich um die erste Arbeit dieser Größenordnung und Art für die ZNS-Neoplasien im Kindesalter in Deutschland. Durch die Verwendung der Daten des DKKR kann von einer nahezu vollständigen Erfassung der Fälle von ZNS-Erstneoplasien innerhalb des o. g. Erfassungszeitraumes in ganz Deutschland ausgegangen werden. Auch die langen Nachverfolgungszeiträume von bis zu 35 Jahren stellen eine große Stärke dieser Fall-Kontrollstudie dar. Etwaige Ergebnisse hätten eine einzigartige neue Reevaluation der Therapie im Hinblick auf mögliche Folgeerkrankungen entsprechend der Risikoprofile der Patient*Innen ermöglicht und damit den Einstieg in eine nachhaltige/fallgerechte(re) Nachsorge für die Patient*innen und eine zukünftige Optimierung der Therapiestrategien bereiten können.

Auch, wenn im Rahmen der konkreten Datenanalyse nicht die gewünschte Aussagekraft der Ergebnisse erreicht werden konnte, ist die Aufarbeitung der aufgetretenen Schwierigkeiten maßgeblich wegweisend für spätere wissenschaftliche Auseinandersetzungen. Die Analyse der Schwierigkeiten und der formulierte Verbesserungsansatz stellen hierbei einen relevanten, von mir geleisteten, ersten Schritt zur zukünftigen Beantwortung der vormals durch mich in dieser Arbeit gestellten Fragestellung dar und werden damit ein wesentlicher Bestandteil späterer epidemiologischer Studien im Bereich der Folgeerkrankungen nach ZNS-Erstneoplasien sein. Zusätzlich gibt diese Arbeit Hinweise auf mögliche Missstände im deutschen Gesundheitssystem sowie der aktuellen Wissenschaft, indem Sie Schwierigkeiten in der Vernetzung, Kommunikation und der Integration zwischen einzelnen Institutionen aufzeigt.

5.8.2 Schwächen

Die größte Schwäche liegt in der fraglichen internen Validität und mangelnden retrospektiven Nachvollziehbarkeit der einzelnen Arbeitsschritte bei der Entstehung des mir zur Verfügung gestellten Datensatzes. Eine besondere Unsicherheit stellt dabei die Zuordnung und Auswertung der VIVE-Variablen dar, zumal diese als „Intention-to-treat-Daten“ ohnehin nur eine Aussage über die theoretische Standardtherapie, nicht jedoch über den individuellen Behandlungsverlauf, zulassen.

Der Umstand, dass, statt der ursprünglich erwarteten 1.489 Patient*Innen-Datensätze, nur für 6,59 % (N = 98) davon die Therapiedaten übermittelt wurden, schränkt die allgemeine Aussagekraft und Übertragbarkeit der Ergebnisse massiv ein. Auch die gleichzeitige Gabe von Chemotherapeutika bei allen Patient*Innen beinhaltet immer das Risiko möglicher Confoundings.

Zudem können die hohen Missing-Raten mit 72,36 % (N = 1.084) bei der Angabe zu möglichen Tumorsyndromen und die offen verbleibende Frage nach zusätzlichen Interventionen bei den Patient*Innen mit erfasstem/r Rezidiv/Metastase zu einer fälschlichen Überschätzung des Risikos im Hinblick auf die Strahlentherapie führen. Auch der zeitliche Verlauf und die damit einhergehenden Unterschiede und Veränderungen in der Behandlung von Patient*Innen konnten nicht, wie ursprünglich geplant, im Einzelnen eruiert und verglichen werden. Sicher ist nur, dass es zu einem Wechsel der Bestrahlungsquelle kam. Wurden in den 1980er Jahren noch überwiegend Bestrahlungen mit Cobalt-60-Geräten vorgenommen, kommen diese seit Beginn des neuen Jahrhunderts in Deutschland nicht mehr zum Einsatz [15].

Auch in der Erfassung der Folgeoplasien kann eine unbestimmte Missing-Rate nicht ausgeschlossen werden. Dies ergibt sich zum einen aus dem Abfrageintervall der Betroffenen durch das DKKR im 5-Jahresabstand als auch durch die Tatsache, dass eine nicht erfolgte Rückmeldung der Betroffenen eine Folgeoplasie nicht ausschließt. Des Weiteren erfolgt die Erfassung von Krebserkrankungen bei Patient*Innen über 18 Jahren durch die Landeskrebsregister. Zwischen den verschiedenen Registern findet kein automatisierter Abgleich statt, was auf Registerebene u. U. zu der fehlerhaften Annahme einer Erstneoplasie anstelle einer Folgeoplasie im Erwachsenenalter führen kann. Auch die Fälle, die erstmalig durch die Meldung der Todesursache auf dem Totenschein in Erscheinung treten (sogenannte „death-certificate-only“-(DCO)-Fälle), werden in der Erfassung nicht berücksichtigt [15].

Eine weitere Schwäche der Arbeit liegt in der Aussagekraft der Ergebnisse zur Organdosimetrie. Die Schwierigkeit, die tatsächliche Aussagekraft der ermittelten Organdosimetriewerte zu evaluieren, ergibt sich aus der oben bereits angesprochenen Problematik zur Datenvalidität sowie den (in der Praxis) grundsätzlich auftretenden Limitationen bei der Verwendung von Berechnungsmodellen. Beide Aspekte haben einen nicht negierbaren Einfluss auf die im Rahmen dieser Arbeit ermittelten Dosismetriewerte und machen eine massive Abweichung zu den realen Therapiedosen sehr wahrscheinlich.

5.9 Ausblick

Nachdem die ursprüngliche Fragestellung dieser Arbeit nicht beantwortet werden konnte, stellt sich die (neue) Frage, wie eine zukünftige wissenschaftliche Auseinandersetzung zur Beantwortung eben dieser Fragen beitragen kann. Als wesentliches Problem konnte hierbei das strukturelle Defizit in der systematischen Erfassung, Aufarbeitung und Integration der einzeln erhobenen Daten identifiziert werden. Ziel muss es also sein, die Datenerhebung zu vereinheitlichen, zu vereinfachen und in validierte Prozesse zu integrieren, um sie weiterführend für die Wissenschaft zugänglich zu machen.

Initiativen wie die „Arbeitsgemeinschaft Langzeitbeobachtung“ der GPOH oder auch die klinischen Krebsregister sind dabei erste wesentliche Schritte in die richtige Richtung. Auch die gesetzliche Förderung der Vernetzung der Einzelakteur*Innen, wie im Gesetzesentwurf zur Zusammenführung der klinischen Krebsregister gefordert, trägt voraussichtlich zukünftig zu einer strukturellen Verbesserung der Situation bei. Ideales Ziel wäre eine übergeordnete digitale Datenbank, die das anonymisierte Einspeisen von Daten aus allen Bereichen der Patient*Innenversorgung – entsprechend der theoretisch bereits vorhandenen technischen Möglichkeiten – umsetzbar macht.

Im Rahmen der „Medizininformatik-Initiative“ wird an einer solchen digitalen Vernetzung gearbeitet. Bei dieser Initiative handelt es sich um ein bundesweites Förderprojekt, das zunächst bis zum Jahr 2022 mit ca. 180 Millionen Euro durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördert wird. Das erklärte Ziel der Initiative ist die systemisch gestützte Nutzbarmachung von Patient*Innendaten

aus der Routineversorgung für die Wissenschaft und Forschung [177]. Die Medizininformatik-Initiative ist zunächst auf den Zeitraum von 2016 bis 2025 ausgelegt und teilt sich in eine Konzeptphase (2016 bis 2017), Aufbau- und Vernetzungsphase (2018 bis 2022) sowie Ausbau- und Erweiterungsphase (2023 bis 2026) auf. Im Rahmen der Konzeptphase wurden aus verschiedenen Projektbewerbungen 4 Konsortien ausgewählt und in die Förderung durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung einbezogen. Das Ziel der Konsortien ist die digitale Vernetzung aller Universitätskliniken in Deutschland sowie die Kooperation mit weiterführenden Partnern aus Forschung, Wirtschaft, nicht universitären Krankenhäusern und Hochschulen.

Bei den 4 Konsortien handelt es sich um „MIRACUM“, „DIFUTURE“, „HiGmed“ und „SMITH“. Die folgende Grafik in Abbildung 39 gibt einen Überblick der Standorte und Zuordnung der beteiligten Partner in die jeweiligen Konsortien [178].

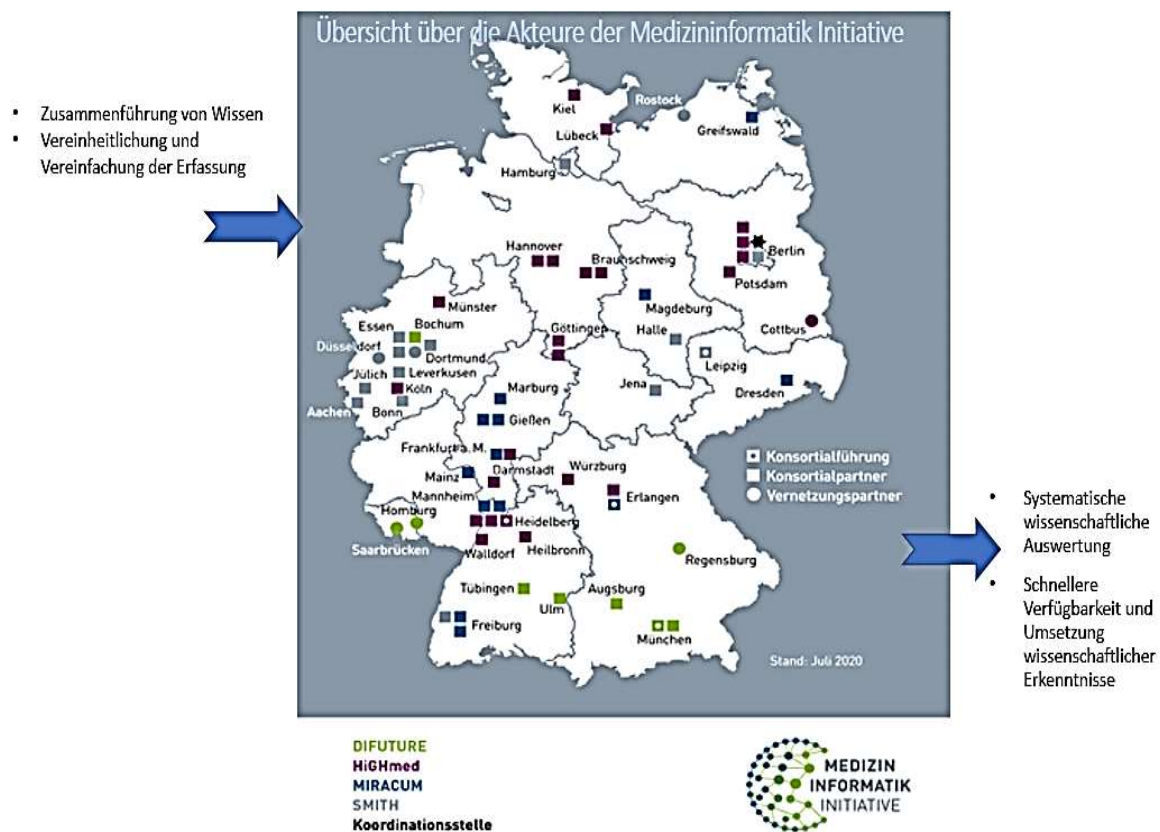


Abbildung 39: Übersicht der Konsortien mit Kooperationspartnern der Medizininformatik-Initiative, modifiziert nach [177].

Ziel der Konsortien ist die Bildung sogenannter Datenintegrationszentren. In den Datenintegrationszentren werden die Daten aus Krankenhaussystemen, Forschungs- und Versorgungsdaten zusammengeführt und unter Datenschutz- und Datenqualitätsrichtlinien anonymisiert und prozessiert, um auf diesem Weg einen für die Forschung einheitlich nutzbaren, qualitativ hochwertigen, Datensatz zu erstellen. Ergänzend sollen (ebenfalls) Forschungsergebnisse in die Datenintegrationszentren eingespeist werden und so schnellstmöglich in die Patient*Innenversorgung eingebracht werden. Mit den Datenintegrationszentren sollen übergeordnete Strukturen geschaffen werden, die sowohl die technischen als auch organisatorischen Möglichkeiten vereinen, um eine standortübergreifende Konzentration, Integration und Auswertung der erhobenen Daten – dies unter Berücksichtigung eines einheitlichen rechtlichen (Datenschutz-)Standards – zu gewährleisten [177]. [177].

Dies würde eine neue Ära der Dokumentation und Verwaltung einleiten und beispielsweise auch die jeweiligen Vorteile der epidemiologischen und klinischen Krebsregister vereinen. Auf Ebene der kindlichen Krebserkrankungen würde dies eine ebenfalls neue Dimension verfügbarer Daten und Aus-

wertungsmöglichkeiten eröffnen. Die standortübergreifenden Vernetzungen könnten auch die Missing-Raten maßgeblich senken, wenn alle erhobenen Patienten-/Anamnese- Therapie- und Nachsorgedaten jederzeit – anonymisiert und automatisch – zeitgleich in das übergeordnete Netzwerk eingespeist würden und dazu nicht mehr (wie bisher) mittels manueller Abfrage bei den Betroffenen ermittelt werden müssten. Auch die jeweiligen konkreten Therapieversuche und Behandlungsschemata könnten aus der Individualebene in eine automatisierte, validierte systematische Auswertung übertragen werden und so auch für zukünftige Erhebungen der Organdosimetrie neue Erkenntnisse bei der Risikoanalyse in Hinblick auf (ZNS-)Folgeneoplasien bringen. Denkbar wäre sogar die Verwendung der realen Patient*Innen-Bildgebung als Berechnungsmodell zukünftiger Organdosimetrie-Szenarien anstelle der Verwendung von Phantomen. Auch Unterschiede in der Behandlung und im Coming-Out der Patient*Innen könnten direkt verglichen und in Leitlinien angepasst werden.

Zusammengefasst kann gesagt werden, dass, sollte es tatsächlich gelingen, in Zukunft alle erhobenen Daten aus der Patientenversorgung systematisch zu integrieren und einer wissenschaftlichen Auswertung komprimiert zur Verfügung zu stellen, die daraus gewonnen Erkenntnisse eine neue Ära der systematischen Wissensauswertung einleiten werden. Es könnte so potenziell möglich werden, viele, bislang ungelöste, Fragen unter neuen Ausgangssituationen zu untersuchen und damit eine völlig neue Dimension an Erkenntnissen zu eröffnen. Dies könnte einen wesentlichen Beitrag dazu leisten, die moderne Medizin voranzutreiben und diese für die Patient*Innen besser und sicherer zu machen durch eine gezielte(re) Ausrichtung an deren individuellen Bedürfnissen.

6. Zusammenfassung

Kindliche Krebserkrankungen machen ca. 1 % der Krebserkrankungen aus und sind damit die häufigste, durch Krankheit bedingte, Todesursache von Kindern und Jugendlichen zwischen 1 bis 19 Jahren weltweit. Die zweitgrößte Gruppe mit ca. 25 %, also knapp einem Viertel, aller kindlichen Krebserkrankungen entfällt auf die ZNS-Tumoren. Die jährliche Inzidenz in Deutschland umfasst dabei 2 bis 4 Fälle pro 100.000 Kinder unter 15 Jahren. Aktuell überleben – dank sich stetig verbessernder Therapien – ca. 82 % der in Deutschland betroffenen Kinder die nachfolgenden 15 Jahre nach einer vorausgegangenen Krebserkrankung; wobei davon wiederum bis zu 25 % im Verlauf unter teils lebensbedrohlichen Spätfolgen leiden. Das verbesserte Überleben lenkt die wissenschaftliche Auseinandersetzung vermehrt auf die Spätfolgen und mögliche Therapieassoziationen. Eine gefürchtete Komplikation im Verlauf bzw. Nachgang einer Krebs-Ersterkrankung ist das Auftreten von Folgeoplasien. Risikofaktoren für Folgeoplasien sind u. a. Radiotherapie und Chemotherapie, also wesentliche Bestandteile in der Bekämpfung der Erstneoplasie. In der Kohorte des DKKR betrug die kumulative Inzidenz für eine Folgeoplasie 5,40 % für den Zeitraum der zwischen 1980 bis 2014 erfassten Fälle.

Auf Basis der durch das DKKR erhobenen Daten untersuchte ich im Folgenden den Einfluss der Radiotherapie bei ZNS-Ersttumoren auf (ZNS-)Folgeoplasien im Rahmen einer Fall-Kontrollstudie. Hierzu wurde mir ein fertiger SAS-Datensatz zur Verfügung gestellt, der Daten aus der Kooperation des DKKR (Patient*Innendaten), der VIVE-Studie (Rekonstruktion der Therapiedaten), der Klinik und Poliklinik für Radioonkologie und Strahlenmedizin der Universitätsmedizin Mainz (Beispielorgandosimetrie für ZNS-Bestrahlung) sowie des IMBEI Mainz (Berechnung der Organdosimetrie anhand der rekonstruierten Therapiedaten und der Beispielbestrahlung) enthielt.

Der Datensatz enthielt die 1.489 durch das DKKR identifizierten Patient*Innen mit einer Erstneoplasie des ZNS aus dem Erfassungszeitraum 1980 bis 2014, die vor dem 15 Lebensjahr erkrankten. Die größte Gruppe machten mit 31,01 % (N = 462) die Medulloblastome aus, die zweitgrößte Gruppe stellten mit 17,30 % (N = 255) die pilozytischen Astrozytome und die drittgrößte Gruppe bestand mit 7,72 % aus Astrozytomen. Die häufigste Lokalisation war das Kleinhirn. Insgesamt waren mit 51,98 % (N = 774)

mehr Jungen als Mädchen betroffen. Bei 14,97 % (N = 223) der Patient*Innen kam es zur Ausbildung eines Rezidivs/Metastase, bei 7,55 % (N = 54) der Mädchen und 4,26 % (N = 33) der Jungen war ein syndromales Tumorleiden bekannt.

Von den 1.489 Patient*Innen wurden im Rahmen der VIVE-Studie in 98 Fällen die Therapiedaten rekonstruiert. Es liegen somit in 6,58 % (N = 98) Therapiedaten vor. Alle 98 Patient*Innen wurden einer TOS zugeordnet. Die Zuordnung in die Studienarme erfolgte dabei in 3 Äste: „HIT ´91-Sandwichtherapie, bei Therapieende CR (CR = Complete Remission)“ mit 30,61 % (N = 30), „HIT ´91-Erhaltungstherapie 1 Jahr“ mit 22,45 % (N = 22) sowie „HIT ´LGG96, 1. OP, komplette Resektion R1“ mit 10,2 % (N = 10). Eine Ausnahme bildete die Zuordnung eines cPNET mit histologischer Sicherung in „CWS ´86, Stadium III, PR>23, in 16. Wo Stadium Ipc“, eine Studie zur Behandlung von Weichteilsarkomen. Es handelt sich in diesem Fall mit hoher Wahrscheinlichkeit um einen Fehler in der Zuordnung der Therapiedaten.

Von den 98 Patient*Innen mit Therapiedaten wurde in 64 Fällen eine Therapiedosis von >0,00 Gy ermittelt. Die Dosisrange lag dabei für die kumulierte Strahlendosis zwischen 32,00 Gy und 54,40 Gy. Es wurde in 54,08 % (N = 53) der Fälle eine kumulierte ZNS-Dosis von 54,40 Gy erfasst, in 11,22 % wurde die Dosis ausschließlich als Tumordosis dokumentiert. Dabei wurden 1,02 % (N = 1) mit 32,00 Gy, 3,06 % (N = 3) mit 52,80 Gy und 7,14 % (N = 7) mit 54,00 Gy festgehalten. Bei der erfassten Dosis von 32,00 Gy handelt es sich um die Zuordnung einer Patientin in die o. g. CWS ´86 Studie zur Behandlung von Weichteilsarkomen. Die maximale Differenz der anderen Therapiewerte lag bei 1,60 Gy. Die häufigste Entität der Patient*Innen mit Therapiedaten entfiel dabei auf Medulloblastome o. n. A. mit insgesamt 73,44 % (N = 47). In der Betrachtung von Topografie und Strahlendosis bildete die Lokalisation Kleinhirn und Strahlengabe von 54,40 Gy mit 33,67 % (N = 33) die häufigste Kombination.

In der Auswertung der übermittelten Therapiedaten fiel eine uneinheitliche, jeweils studienimmanente, Verwendung der 4 vorgesehenen Dokumentationsvariablen auf; die ursprünglich, wie in den TOS-Protokollen dokumentiert, in Gesamtstrahlendosis, Spinalkanaldosis, Tumordosis und ZNS-Strahlendosis hätten differenziert werden sollen. Zur Fehlerklärung habe ich die übermittelten Daten im Folgenden mit den ursprünglich zu rekonstruierenden TOS-Daten verglichen. Hierbei wurde deutlich, dass es sich bei den übermittelten Strahlendosen mit hoher Wahrscheinlichkeit am ehesten um die geplante Gesamtstrahlendosis gehandelt haben wird, die jedoch teilweise weder in der Zuordnung der Entität zur Studie noch mit der Dosis dem TOS-Protokoll entsprach. Weder die uneinheitliche Zuordnung noch die Abweichung zu den TOS-Daten konnten retrospektiv nachvollzogen werden, was zu einer erheblichen Unsicherheit bezüglich der internen Validität der VIVE-Daten führt.

Für die Organdosimetrie wurden – in Annahme eines linear-quadratischen Dosis-Wirkungsbezugs und entsprechend der durch die Strahlentherapie der Universitätsmedizin simulierten ZNS-Beispielbestrahlung von Voxel-Phantomen – die Organdososen für die in den VIVE-Daten ermittelten Therapie-strahlendosen berechnet. Hierbei ergaben sich, analog der Zuordnung zu den Voxel-Phantomen nach Alter, für die Phantome 5-, 10- und 15-jährig und je nach Geschlecht Unterschiede der Organdososen. Die größte Abweichung zeigte sich hierbei zwischen den Geschlechtern; dies in der Organdosimetrie der äußeren Ohranteile mit 24,70 Gy des 15-jährigen Phantoms. Der größte altersbedingte Unterschied ergab sich in der Organdosimetrie der Augen mit 5,99 Gy zwischen dem 5- und 15-jährigen Phantom. Sowohl für die Geschlechtsorgane als auch für die Organe des Urogenital- und des Gastrointestinaltrakts unterhalb des Ösophagus wurde eine Organdosis mit 0,00 Gy erfasst.

Aus den 1.489 Patient*Innen der ZNS-Kohorte entwickelten insgesamt 52,61 % (N = 121) der Jungen und 47,39 % (N = 109) der Mädchen eine Folgeneoplasie, wobei das durchschnittliche Erkrankungsalter bei 17,22 Jahren für die Mädchen und 17,94 für die Jungen lag. Es traten 76 unterschiedliche

Morphologien von Folgeneoplasien auf, wobei mit 12,17 % (N = 28) das Meningeom o. n. A., gefolgt vom Glioblastom mit 8,26 % (N = 19) und Basalzellkarzinom o. n. A. mit ebenfalls 8,26 % (N = 19), die häufigste Entität darstellte. Die dritthäufigste Entität fiel mit 7,29 % (N = 17) auf das papilläre Adenokarzinom. Topografisch war als häufigste Lokalisation mit 12,61 % (N = 29) das Knochenmark betroffen, wobei es sich bei den Folgeneoplasien um Leukämien und Lymphome handelte. Mit 10,87 % (N = 25) bildeten Folgeneoplasien der Schilddrüse die zweithäufigste Lokalisation und mit 9,57 % (N = 22) waren als dritthäufigste Lokalisation die Hirnhäute mit Meningeomen betroffen.

Aus der Gruppe der Patient*Innen mit einer ZNS-Folgeneoplasie entwickelten mit 52,4 % (N = 51) mehr Jungen eine Folgeneoplasie als Mädchen mit 47,96 % (N = 47). In absteigender Reihenfolge traten zu 28,57 % (N = 28) Meningeome o. n. A., zu 19,39 % (N = 11) Glioblastome o. n. A. und zu 11,22 % Meningeomatose o. n. A. nachfolgend auf. Als häufigste Lokalisation der ZNS-Folgeneoplasien traten die Meningen mit 22,45 % (N = 22) auf. Als zweithäufigste Lokalisation konnte das Kleinhirn mit 5,1 % (N = 5) identifiziert werden.

Die Latenz zwischen Erst- und Folgeneoplasie lag im Mittel für die Jungen bei 16,12 Jahren und in der Gruppe der Mädchen bei 15,92 Jahren. Für beide Geschlechter kann ein Peak zwischen dem 2. und 11. Lebensjahr beobachtet werden.

In der Gruppe der Mädchen gibt es vor dem 2. Latenzjahr weniger Folgeneoplasien als bei den Jungen. Die Verteilung fällt insgesamt heterogener aus, wobei der Alterspeak gleich liegt. Vor dem 6. Latenzjahr treten in der Mehrheit Leukämien und Lymphome auf. Nach dem 6. Latenzjahr sinkt die Anzahl der Folgeneoplasien insgesamt, es überwiegen die Meningeome und Meningeomatosis. Der Abfall nach dem 11. Lebensjahr fällt im Vergleich zur Gruppe der Jungen weniger stark aus.

Es lag insgesamt bei 4,34 % (N = 10) der Patient*Innen mit Folgeneoplasie die Rekonstruktion der Therapiedaten vor. Dabei betrug die kumulative Strahlendosis im Rahmen der Behandlung der Erstneoplasie in allen erfassten Fällen 54,40 Gy. Die Gruppe teilte sich dabei genau hälftig mit je 50 % (N = 5) in Mädchen und Jungen (auf).

Im Literaturvergleich konnten bei der Verteilung der Erstneoplasien teilweise Übereinstimmungen aufgezeigt werden. Eine maßgebliche Schwierigkeit stellte hierbei die Heterogenität in den Untergruppen der ZNS-Tumoren dar. Ähnlich gestaltete sich dies für die Folgeneoplasien, wobei auch hier teilweise Übereinstimmungen in der Verteilung gefunden werden konnten.

In der tiefgehenden Analyse und Interpretation der Therapiedaten ergaben sich im Verlauf Unsicherheiten im Hinblick auf die interne Validität der durch die VIVE-Studie rekonstruierten Therapiedaten. Die rekonstruierten Strahlendosen wurden dabei nicht in der durch TOS und Therapiedatensatz vorgesehenen Weise differenziert und dokumentiert. Zusätzlich ergaben sich Abweichungen sowohl in der Kongruenz der Studienzuordnung als auch in der zu rekonstruierenden Dosis. Wie es zu den Abweichungen kam, ist in der Retrospektive nicht nachvollziehbar. Formelle Fehler sind anzunehmen, eine Ursachenanalyse bleibt spekulativ. Da die rekonstruierten Therapiedaten wesentlicher Teil der Berechnungsgrundlage der Organdosimetrie waren, muss auch hier von teils deutlichen Abweichungen zur realen Strahlenbelastung ausgegangen werden. Zudem lagen final nur für 4,30 % (N = 64) Patient*Innen die rekonstruierten Therapiedaten vor. Von diesen 64 Patient*Innen entwickelten im Folgenden 0,70 % (N = 10) eine Folgeneoplasie, davon konnten nur 0,3 % (N = 4) als ZNS-Folgeneoplasie identifiziert werden.

Somit war aufgrund der geringen Datenverfügbarkeit ebenso wie der fraglichen Validität der rekonstruierten Daten die Beantwortung der ursprünglichen Fragestellung im Hinblick auf eine mögliche Dosis-Wirkungsbeziehung für ZNS-Folgeneoplasien nicht möglich.

7. Literaturverzeichnis

- [1] "World Health Organization-cancer." [Online]. Available: <https://www.who.int/cancer/en/>. [Accessed: 05-Apr-2019].
- [2] World Health Organization (WHO), "WHO Global Initiative for Childhood Cancer: An Overview," 2022. [Online]. Available: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/documents/health-topics/cancer/who-childhood-cancer-overview-booklet.pdf?sfvrsn=83cf4552_1&download=true. [Accessed: 05-Aug-2022].
- [3] P. Adamson *et al.*, "Translating Discovery into Cures for Children with Cancer- childhood cancer research landscape report," pp. 1–88, 2016.
- [4] J. Michaelis and P. Kaatsch, "Deutsches Kinderkrebsregister," *Der Onkol.*, vol. 19, no. 12, pp. 1058–1064, 4AD.
- [5] WHO, "Global Cancer Observatory." [Online]. Available: <https://iicc.iarc.fr/includes/results/chapters/TablesGuide.pdf>. [Accessed: 22-Aug-2022].
- [6] World Health Organization (WHO), "International Incidence of Childhood Cancer," *Acesed 22.08.2022*, 2022. [Online]. Available: <https://iicc.iarc.fr/results/registry-specific-tables/>.
- [7] E. Steliarova-Foucher *et al.*, "International incidence of childhood cancer, 2001–10: a population-based registry study," *Lancet Oncol.*, vol. 18, no. 6, pp. 719–731, 2017.
- [8] G. Gatta *et al.*, "Childhood cancer survival in Europe 1999-2007: Results of EURO CARE-5-a population-based study," *Lancet Oncol.*, vol. 15, no. 1, pp. 35–47, 2014.
- [9] H. Brenner, E. Steliarova-Foucher, and V. Arndt, "Up-to-date monitoring of childhood cancer long-term survival in Europe: Methodology and application to all forms of cancer combined," *Ann. Oncol.*, vol. 18, no. 9, pp. 1561–1568, 2007.
- [10] E. Steliarova-Foucher *et al.*, "Geographical patterns and time trends of cancer incidence and survival among children and adolescents in Europe since the 1970s (the ACCIS project): an epidemiological study," *Lancet*, vol. 364, pp. 2097–105, 2004.
- [11] P. Landau, "Annual Report 2015," *Bull. Mediev. Canon Law*, vol. 32, no. 1, pp. xi–xii, 2016.
- [12] E. Steliarova-Foucher *et al.*, "Changing geographical patterns and trends in cancer incidence in children and adolescents in Europe, 1991–2010 (Automated Childhood Cancer Information System): a population-based study," *Lancet Oncol.*, vol. 19, no. 9, pp. 1159–1169, 2018.
- [13] A. Nr *et al.*, "Leitsymptome und Diagnostik der ZNS-Tumoren im Kindes- und Jugendalter," no. 025, pp. 1–20, 2016.
- [14] C. Daniel C. Bowers, MD1, Paul C. Nathan, MD, Msc2, Louis Constine, MD3, Catherine Woodman, MD4, Smita Bhatia, MD, MPH5, Karen Keller6, and Lisa Bashore, PhD, CPNP, "Subsequent Neoplasms of the Central Nervous System Among Survivors of Childhood Cancer : a Systematic Review :," vol. 14, no. 8, 2015.
- [15] P. Scholz-Kreisel, "Folgeneoplasien nach Krebs im Kindesalter in Deutschland und der Einfluss der Strahlentherapie," 2018.
- [16] E. Clemens *et al.*, "Genetic determinants of ototoxicity during and after childhood cancer treatment: design of PanCareLIFE studies (Preprint)," *JMIR Res. Protoc.*, vol. 8, pp. 1–11, 2018.
- [17] R. Haupt *et al.*, "The 'Survivorship Passport' for childhood cancer survivors," *Eur. J. Cancer*, vol. 102, pp. 69–81, 2018.
- [18] E. A. M. (Lieke) Feijen *et al.*, "Risk and Temporal Changes of Heart Failure Among 5-Year

- Childhood Cancer Survivors: a DCOG-LATER Study," *J. Am. Heart Assoc.*, vol. 8, no. 1, 2018.
- [19] PDQ Pediatric Treatment Editorial Board, *Late Effects of Treatment for Childhood Cancer (PDQ®): Health Professional Version*. 2002.
- [20] E. Guler, N. Col, M. Buyukcelik, and A. Balat, "Prevalence of hypertension determined by ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) and body composition in long-term survivors of childhood cancer," *Pediatr. Hematol. Oncol.*, 2018.
- [21] I. W. E. M. van Dijk *et al.*, "Risk of Symptomatic Stroke After Radiation Therapy for Childhood Cancer: A Long-Term Follow-Up Cohort Analysis," *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 96, no. 3, pp. 597–605, 2016.
- [22] L. Smith, A. W. Glaser, D. Peckham, D. C. Greenwood, and R. G. Feltbower, "Respiratory morbidity in young people surviving cancer: Population-based study of hospital admissions, treatment-related risk factors and subsequent mortality," *Int. J. Cancer*, vol. 00, 2019.
- [23] A. L. L. F. van der Kooi *et al.*, "Genetic variation in gonadal impairment in female survivors of childhood cancer: a PanCareLIFE study protocol," *BMC Cancer*, vol. 18, no. 1, p. 930, 2018.
- [24] C. Rousset-Jablonski *et al.*, "Gonadal function after treatment for a childhood or adolescent cancer," *Bulletin du Cancer*. 2015.
- [25] S. C. Howard *et al.*, "Pediatr Blood Cancer 2007;48:486–490," *Pediatr. Blood Cancer*, no. March 2006, pp. 486–490, 2007.
- [26] S. S. Rao, J. M. El Abiad, V. Puvanesarajah, A. S. Levin, L. C. Jones, and C. D. Morris, "Osteonecrosis in pediatric cancer survivors: Epidemiology, risk factors, and treatment," *Surg. Oncol.*, vol. 28, no. January, pp. 214–221, 2019.
- [27] W. Chemaitilly *et al.*, "Endocrine late effects in childhood cancer survivors," *J. Clin. Oncol.*, vol. 36, no. 21, pp. 2153–2159, 2018.
- [28] P. C. Nathan, T. O. Henderson, A. C. Kirchhoff, E. R. Park, and K. R. Yabroff, "Financial hardship and the economic effect of childhood cancer survivorship," *J. Clin. Oncol.*, vol. 36, no. 21, pp. 2198–2205, 2018.
- [29] H. A. Marusak *et al.*, "Neurodevelopmental consequences of pediatric cancer and its treatment: applying an early adversity framework to understanding cognitive, behavioral, and emotional outcomes," *Neuropsychol. Rev.*, vol. 28, no. 2, pp. 123–175, 2018.
- [30] L. C. Daniel *et al.*, "Sleep, emotional distress, and physical health in survivors of childhood cancer: A report from the Childhood Cancer Survivor Study," *Psychooncology.*, no. January, pp. 903–912, 2019.
- [31] J. W. Lim, F. S. H. Yeap, Y. H. Chan, A. E. J. Yeoh, T. C. Quah, and P. L. Tan, "Second malignant neoplasms in childhood cancer survivors in a paediatric oncology centre in Singapore," *Pediatr. Blood Cancer*, vol. 62 (Supple, no. 1, pp. S305–S306, 2015.
- [32] R. Kebudi and G. N. Ozdemir, "Secondary Neoplasms in Children Treated for Cancer," *Curr. Pediatr. Rev.*, 2017.
- [33] P. D. Inskip and R. E. Curtis, "New malignancies following childhood cancer in the United States, 1973-2002," *Int. J. Cancer*, 2007.
- [34] M. Bassal *et al.*, "Risk of selected subsequent carcinomas in survivors of childhood cancer: A report from the childhood cancer survivor study," *J. Clin. Oncol.*, 2006.
- [35] L. M. Turcotte *et al.*, "Risk, risk factors, and surveillance of subsequent malignant neoplasms in

- survivors of childhood cancer: A review," *Journal of Clinical Oncology*. 2018.
- [36] C. Guibout *et al.*, "Malignant breast tumors after radiotherapy for a first cancer during childhood," *J. Clin. Oncol.*, 2005.
- [37] L. Casagrande *et al.*, "Second malignant neoplasm following childhood cancer: A nested case-control study of a recent cohort (1987–2004) from the Childhood Cancer Registry of the Rhône-Alpes region in France," *Pediatric Hematology and Oncology*. 2016.
- [38] C. L. *et al.*, "Second malignant neoplasm following childhood cancer: A nested case-control study of a recent cohort (1987–2004) from the Childhood Cancer Registry of the Rhône-Alpes region in France," *Pediatr. Hematol. Oncol.*, 2016.
- [39] B. Bilginer *et al.*, "De novo formation of brain tumors in pediatric population following therapeutic cranial irradiation," *Child's Nerv. Syst.*, 2015.
- [40] M. C. Fruhwald and S. Rutkowski, "Tumors of the central nervous system in children and adolescents [German;English] ZNS-tumoren bei kindern und jugendlichen," *Dtsch. Arztebl.*, 2011.
- [41] T. K. *et al.*, "Subsequent neoplasms in survivors of childhood central nervous system tumors: Risk after modern multimodal therapy," *Neuro. Oncol.*, 2015.
- [42] A. C. Mertens *et al.*, "Late mortality experience in five-year survivors of childhood and adolescent cancer: The Childhood Cancer Survivor Study," *J. Clin. Oncol.*, 2001.
- [43] A. C. Mertens *et al.*, "Cause-specific late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: The childhood cancer survivor study," *J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 100, no. 19, pp. 1368–1379, 2008.
- [44] R. R.C. *et al.*, "Long-term cause-specific mortality among survivors of childhood cancer," *JAMA - J. Am. Med. Assoc.*, vol. 304, no. 2, pp. 172–179, 2010.
- [45] A. C. MacArthur, J. J. Spinelli, P. C. Rogers, K. J. Goddard, Z. U. Abanto, and M. L. McBride, "Mortality among 5-year survivors of cancer diagnosed during childhood or adolescence in British Columbia, Canada," *Pediatr. Blood Cancer*, 2007.
- [46] S. C. W. Lawless, P. Verma, D. M. Green, and M. C. Mahoney, "Mortality experiences among 15+ year survivors of childhood and adolescent cancers," *Pediatr. Blood Cancer*, 2007.
- [47] M. Trepel, *Neuroanatomie*. Elsevier, 2008.
- [48] D. N. Louis *et al.*, "The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary.," *Acta Neuropathol.*, vol. 131, no. 6, pp. 803–20, 2016.
- [49] A. K. GNEKOW, "Gliome niedrigen Malignitätsgrades im Kindes- und Jugendalter," *Leitlinien Kinder- und Jugendmedizin*, no. 025, p. L6f.1-L6f.15, 2015.
- [50] S. L. Medullablastom, "Medulloblastom im Kindes- und Jugendalter, S1-Leitlinie 025/009 aktueller Stand: 04/2018," no. 025, 2018.
- [51] AWMF-Register, *Ependymome*, vol. 48, no. 025. 2018, pp. 1–12.
- [52] H. L. Müller, P. Kaatsch, M. Warmuth-Metz, M. Flentje, and N. Sörensen, "Kraniopharyngeom im Kindes- und Jugendalter," *Monatsschrift Kinderheilkd.*, vol. 151, no. 10, pp. 1056–1063, 2003.
- [53] R. Ramis *et al.*, "Risk factors for central nervous system tumors in children: New findings from a casecontrol study," *PLoS One*, 2017.

- [54] A. Llopis-González, T. Alcaide Capilla, U. Chenlo Alonso, N. Rubio-López, A. Alegre-Martinez, and M. M. Suárez-Varela, "Central nervous system (CNS) cancer in children and young people in the European Union and its involvements with socio-economic and environmental factors," *J. Neurol. Sci.*, 2015.
- [55] G. Calaminus, U. Göbel, S. Koch, P. Schmidt, and D. Schneider, "Keimzelltumoren bei Kindern und Jugendlichen: Epidemiologie, Klinik und Prognose," *Kinder- und Jugendmedizin*, 2018.
- [56] G. CALAMINUS, "Keimzelltumoren des Zentralnervensystems (ZNS)," in *Leitlinien Kinder- und Jugendmedizin*, 2015.
- [57] L. T. Tran, H. T. M. Lai, C. Koriyama, F. Uwatoko, and S. Akiba, "The association between high birth weight and the risks of childhood CNS tumors and leukemia: An analysis of a US case-control study in an epidemiological database," *BMC Cancer*, vol. 17, no. 1, pp. 1–10, 2017.
- [58] E. Milne, C. L. Laurvick, E. Blair, N. De Klerk, A. K. Charles, and C. Bower, "Fetal growth and the risk of childhood CNS tumors and lymphomas in Western Australia," *Int. J. Cancer*, 2008.
- [59] N. Mallol-Mesnard *et al.*, "Birth characteristics and childhood malignant central nervous system tumors: The ESCALE study (French Society for Childhood Cancer)," *Cancer Detect. Prev.*, 2008.
- [60] M. K. Georgakis *et al.*, "Perinatal and early life risk factors for childhood brain tumors: Is instrument-assisted delivery associated with higher risk?," *Cancer Epidemiol.*, 2019.
- [61] J. A. Thompson, S. E. Carozza, and L. Zhu, "Geographic risk modeling of childhood cancer relative to county-level crops, hazardous air pollutants and population density characteristics in Texas," *Environ. Heal. A Glob. Access Sci. Source*, 2008.
- [62] C. Spix, R. Schulze-Rath, P. Kaatsch, and M. Blettner, "Case-control study on risk factors for leukaemia and brain tumours in children under 5 years in Germany.," *Klin. Pädiatrie*, 2009.
- [63] N. J. Harding, J. M. Birch, S. J. Hepworth, and P. A. McKinney, "Infectious exposure in the first year of life and risk of central nervous system tumors in children: Analysis of day care, social contact, and overcrowding," *Cancer Causes Control*, 2009.
- [64] R. Del Risco Kollerud, K. G. Blaasaas, and B. Clausen, "Poverty and the risk of leukemia and cancer in the central nervous system in children: A cohort study in a high-income country," *Scand. J. Public Health*, 2015.
- [65] BFS, "BSF-Ionisierende Strahlung." [Online]. Available: <http://www.bfs.de/DE/themen/ion/einfuehrung/einfuehrung.html>. [Accessed: 24-Jun-2019].
- [66] wikipedia, "Bild Strahlung." [Online]. Available: https://de.wikipedia.org/wiki/Elektromagnetische_Welle#/media/Datei:Electromagnetic_spectrum_-de_c.svg. [Accessed: 08-Sep-2020].
- [67] Nuclear-power.com, "Formen ionsierender Strahlung." [Online]. Available: <https://www.nuclear-power.com/nuclear-power/reactor-physics/atomic-nuclear-physics/radiation/ionizing-radiation/>.
- [68] H. Krieger, *Grundlagen der Strahlungsphysik und des Strahlenschutzes*. Wiesbaden: Vieweg+Teubner Verlag, 2012.
- [69] "International Commission on Radiological Protection." [Online]. Available: <https://www.icrp.org/page.asp?id=382>.
- [70] BFS, "BFS -Ionisierende Strahlung," 2019. .
- [71] "The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP

- publication 103.," *Ann. ICRP*, vol. 37, no. 2–4, pp. 1–332, 2007.
- [72] "Was ist Äquivalentdosis - Definition." [Online]. Available: <https://www.radiation-dosimetry.org/de/was-ist-aquivalentdosis-definition/>. [Accessed: 17-Jul-2021].
- [73] "Annals of the ICRP," *Ann. ICRP*, 2006.
- [74] "Was ist effektive Dosis - Definition." [Online]. Available: <https://www.radiation-dosimetry.org/de/was-ist-effektive-dosis-definition/>. [Accessed: 17-Jul-2021].
- [75] "Ionizing Radiation | Definition, Forms & Examples | nuclear-power.net." [Online]. Available: <https://www.nuclear-power.net/nuclear-power/reactor-physics/atomic-nuclear-physics/radiation/ionizing-radiation/>. [Accessed: 17-Jul-2021].
- [76] G. U. Schröder and S. B. Schröder, *Strahlenschutzkurs für Mediziner*, 2 aktualis. Thieme, 2007.
- [77] C. R. Muirhead, "Studies on the Hiroshima and Nagasaki survivors, and their use in estimating radiation risks," *Radiat. Prot. Dosimetry*, 2003.
- [78] M. P. Little, "Cancer and non-cancer effects in Japanese atomic bomb survivors," in *Journal of Radiological Protection*, 2009.
- [79] K. Kamiya *et al.*, "Long-term effects of radiation exposure on health," *The Lancet*. 2015.
- [80] K. Ozasa, H. M. Cullings, W. Ohishi, A. Hida, and E. J. Grant, "Epidemiological studies of atomic bomb radiation at the Radiation Effects Research Foundation," *International Journal of Radiation Biology*. 2019.
- [81] U. Nations, "Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation 2010," 2010.
- [82] U. Nations, "Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation 2010," 2010.
- [83] UNSCEAR, *Sources and effects of ionizing radiation Annex A*. 2010.
- [84] UNSCEAR, "Sources and effects of ionizing radiation—UNSCEAR 2008 Report. Volume II: EFFECTS. Scientific Annexes C, D and E," 2011.
- [85] D. Scott, "UNSCEAR report (1988) sources, effects and risks of ionising radiation. United nations scientific committee on the effects of atomic radiation, 1988. Report to the general assembly, with annexes," *Int. J. Radiat. Biol.*, 1989.
- [86] Strahlenschutzkommission Band 4, *Medizinische Maßnahmen bei Kernkraftwerksunfällen*, 3., überar. H. Hoffmann GmbH- Fachverlag Berlin, 2010.
- [87] B. D. Spycher *et al.*, "Background ionizing radiation and the risk of childhood cancer: a census-based nationwide cohort study," *Environ. Health Perspect.*, 2015.
- [88] J. R. Hubenak, Q. Zhang, C. D. Branch, and S. J. Kronowitz, "Mechanisms of injury to normal tissue after radiotherapy: A review," *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2014.
- [89] R. Baskar, K. A. Lee, R. Yeo, and K.-W. Yeoh, "Cancer and radiation therapy: current advances and future directions.," *Int. J. Med. Sci.*, vol. 9, no. 3, pp. 193–9, Jan. 2012.
- [90] "Amboss Zellzyklus." [Online]. Available: <https://www.amboss.com/de/library#xid=2p0TKS&term=zellzyklus>. [Accessed: 09-Sep-2023].
- [91] GPOH, "Kinderkrebsinfo." [Online]. Available: www.kinderkrebsinfo.de. [Accessed: 19-Jul-2019].

- [92] GPOH, "Kooperative Multizentrische Studien und Regsiter." [Online]. Available: https://www.kinderkrebsinfo.de/fachinformationen/studienportal/pohkinderkrebsinfotherapie studien/index_ger.html.
- [93] "Strahlentherapie - AMBOSS." [Online]. Available: <https://next.amboss.com/de/article/L50wkg#Zfeacce4c8a8419b6c24c0a11266e6761>. [Accessed: 25-Aug-2021].
- [94] "Strahlentherapie Rostock." [Online]. Available: <https://strahlentherapie.med.uni-rostock.de/behandlung/therapietechniken/>. [Accessed: 24-Jun-2019].
- [95] radiotherapie dresden MVZ GmbH, "Radiotherapie Dresden." [Online]. Available: <http://www.radiotherapie-dresden.de>. [Accessed: 19-Jul-2019].
- [96] Aboutcancer.com, "IMRT Bild." [Online]. Available: <https://www.ecosia.org/images/?q=IGRT HEAD#id=C5D4FC46CE751571334135F972F478B7C739FC11>.
- [97] E. E. Halperin, D. E. Wazer, C. A. Perez, L. W. Brady, and R. E. Taylor, "Central Nervous System Tumors in Children," in *Principles and Practice of Radiation and Oncology*, 2018.
- [98] C. Müller, *Kompendium der Therapieoptimierungsstudien bei Kindern und Jugendlichen mit Krebserkrankungen Band 2: Solide Tumoren*. 2017.
- [99] J. C. Teepen *et al.*, "Long-term risk of subsequent malignant neoplasms after treatment of childhood cancer in the DCOG LATER study cohort: Role of chemotherapy," *J. Clin. Oncol.*, 2017.
- [100] Amboss, "Zytostatika." [Online]. Available: <https://www.amboss.com/de/library#xid=4m03fg&anker=Z62b68bd26a376c334a4d8ec42c26deb8>. [Accessed: 09-Sep-2019].
- [101] P. Kaatsch *et al.*, "Case-control study on the therapy of childhood cancer and the occurrence of second malignant neoplasms in Germany," *Cancer Causes Control*, 2009.
- [102] L. S. Constine *et al.*, "Pediatric Normal Tissue Effects in the Clinic (PENTEC): An International Collaboration to Analyse Normal Tissue Radiation Dose e Volume Response Relationships for Paediatric Cancer Patients," *Clin. Oncol.*, vol. 31, no. 3, pp. 199–207, 2019.
- [103] B. L. Pettorini *et al.*, "Thyroid neoplasm after central nervous system irradiation for medulloblastoma in childhood: Report of two cases," *Child's Nerv. Syst.*, 2009.
- [104] L. M. Turcotte *et al.*, "Risk, risk factors, and surveillance of subsequent malignant neoplasms in survivors of childhood cancer: A review," *Journal of Clinical Oncology*. 2018.
- [105] R. Yahyapour *et al.*, "Radiation-induced Non-targeted Effect and Carcinogenesis; Implications in Clinical Radiotherapy.," *J. Biomed. Phys. Eng.*, vol. 8, no. 4, pp. 435–446, 2018.
- [106] V. Peng *et al.*, "Models for the bystander effect in gradient radiation fields: Range and signalling type," *J. Theor. Biol.*, 2018.
- [107] M. Tomezak, C. Abbadie, E. Lartigau, and F. Cleri, "A biophysical model of cell evolution after cytotoxic treatments: Damage, repair and cell response," *J. Theor. Biol.*, 2016.
- [108] M. Buonanno, S. M. de Toledo, D. Pain, and E. I. Azzam, "Long-Term Consequences of Radiation-Induced Bystander Effects Depend on Radiation Quality and Dose and Correlate with Oxidative Stress," *Radiat. Res.*, 2011.
- [109] M. Wideł, W. Przybyszewski, and J. Rzeszowska-Wolny, "Radiation-induced bystander effect: the important part of ionizing radiation response. Potential clinical implications," *Postepy*

higieny i medycyny doświadczalnej (Online). 2009.

- [110] S. Mukherjee and A. Chakraborty, "Radiation-induced bystander phenomenon: insight and implications in radiotherapy," *International Journal of Radiation Biology*. 2018.
- [111] S. Duval *et al.*, "Life style and occupational factors and prevention of second primary cancers after childhood and adolescent cancer: Current state of knowledge," *Bulletin du Cancer*. 2015.
- [112] P. D. Inskip *et al.*, "Radiation-related new primary solid cancers in the childhood cancer survivor study: Comparative radiation dose response and modification of treatment effects," *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2016.
- [113] B. L. Pettorini, Y. S. Park, M. Caldarelli, L. Massimi, G. Tamburrini, and C. Di Rocco, "Radiation-induced brain tumours after central nervous system irradiation in childhood: A review," *Child's Nervous System*. 2008.
- [114] V. Sakthivel, K. M. Ganesh, C. McKenzie, R. Boopathy, and J. Selvaraj, "Second malignant neoplasm risk after craniospinal irradiation in X-ray-based techniques compared to proton therapy," *Australas. Phys. Eng. Sci. Med.*, 2019.
- [115] J. P. Neglia *et al.*, "New primary neoplasms of the central nervous system in survivors of childhood cancer: A report from the childhood cancer survivor study," *J. Natl. Cancer Inst.*, 2006.
- [116] M. Maule *et al.*, "Risk of second malignant neoplasms after childhood central nervous system malignant tumours: An international study," *Eur. J. Cancer*, 2008.
- [117] C. Daniel C. Bowers, MD1, Paul C. Nathan, MD, Msc2, Louis Constine, MD3, Catherine Woodman, MD4, Smita Bhatia, MD, MPH5, Karen Keller6, and Lisa Bashore, PhD, CPNP, "Subsequent Neoplasms of the Central Nervous System Among Survivors of Childhood Cancer : a Systematic Review :," vol. 14, no. 8, 2015.
- [118] V. Vasudevan *et al.*, "Pediatric Solid Tumors and Second Malignancies: Characteristics and Survival Outcomes," *J. Surg. Res.*, 2010.
- [119] A. L. Brown, V. M. Arroyo, J. E. Agrusa, M. E. Scheurer, M. M. Gramatges, and P. J. Lupo, "Survival disparities for second primary malignancies diagnosed among childhood cancer survivors: A population-based assessment," *Cancer*, 2019.
- [120] M. B. Smith *et al.*, "Forty-year experience with second malignancies after treatment of childhood cancer: Analysis of outcome following the development of the second malignancy," *J. Pediatr. Surg.*, 1993.
- [121] GPOH, "Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)." [Online]. Available: https://www.kinderkrebsinfo.de/gpoh/index_ger.html. [Accessed: 22-Aug-2020].
- [122] Cochrane Colaboration Deutschland, "Leitlinien Definition und Hintergrund." [Online]. Available: <https://www.cochrane.de/de/leitlinien>. [Accessed: 07-Oct-2020].
- [123] D. K. in der Helmholtz-Gemeinschaft, "Krebsforschung und Klinische Studien." [Online]. Available: <https://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/grundlagen/krebsforschung-klinische-studien-index.php>. [Accessed: 09-Dec-2019].
- [124] Olgahospital-Stuttgart, "http://olgahospital-stuttgart.de/fileadmin/templates/images/coss_logo.png." [Online]. Available: <http://olgahospital-stuttgart.de/index.php?id=1058>. [Accessed: 09-Jun-2019].
- [125] G. S. Kienle, "Evidenzbasierte Medizin und ärztliche Therapiefreiheit: Vom Durchschnitt zum Individuum," *Dtsch. Aerzteblatt Online*, 2008.

- [126] E. Steliarova-Foucher, C. Stiller, B. Lacour, and P. Kaatsch, "International classification of childhood cancer, third edition," *Cancer*, 2005.
- [127] DKKR, "Erhebungsbogen und Therapieprotokoll Hilfen und Empfehlungen zu technischen und formalen Aspekten 2008 Deutsches Kinderkrebsregister."
- [128] "Deutsches Kinderkrebsregister | Ergebnisse » Jahresberichte." [Online]. Available: <https://www.kinderkrebsregister.de/dkkr/ergebnisse/jahresberichte.html>. [Accessed: 14-Jun-2021].
- [129] P. Kaatsch, D. Grabow, and C. Spix, *German Childhood Cancer Registry - Annual Report 2017 (1980-2016)*. 2018.
- [130] "VIVE: Basiserhebung zu Lebenssituation, Gesundheitszustand und Lebensqualität nach onkologischer Erkrankung im Kindes- und Jugendalter." .
- [131] C. Lee, D. Lodwick, J. Hurtado, D. Pafundi, J. L. Williams, and W. E. Bolch, "The UF family of reference hybrid phantoms for computational radiation dosimetry," *Phys. Med. Biol.*, 2010.
- [132] C. Lee *et al.*, "Reconstruction of organ dose for external radiotherapy patients in retrospective epidemiologic studies," *Phys. Med. Biol.*, 2015.
- [133] Spektrum, "Voxel." .
- [134] C. Lee *et al.*, "Reconstruction of Organ Dose for External Radiotherapy Patients in Retrospective Epidemiologic Studies HHS Public Access," *Phys Med Biol*, vol. 60, no. 6, pp. 2309–2324, 2015.
- [135] Universitätsmedizin Mainz, "Intrinsische Strahlentherapie: Identifikation Biologischer und Epidemiologischer Langzeitfolgen (ISIBELa)." [Online]. Available: <https://www.unimedizin-mainz.de/isibela/startseite/willkommen.html>. [Accessed: 11-Jan-2023].
- [136] Amboss, "Hirntumor- Amboss." [Online]. Available: <https://next.amboss.com/de/article/H50Klg?q=hirntumor#Z54eae34f2908032337e0783e809e1e0e>. [Accessed: 10-Oct-2020].
- [137] D. Kinderkrebsregister, "Medulloblastom - Kinderkrebsinfo.de." [Online]. Available: https://www.kinderkrebsinfo.de/erkrankungen/zns_tumoren/pohpatinfomedullo120080109/kurzinformation_medulloblastom/index_ger.html. [Accessed: 02-Sep-2022].
- [138] W. Reith, S. Bodea, and R. Mühl-Benninghaus, "Kindliche Hirntumoren," no. August, pp. 728–739, 2017.
- [139] G. T. Armstrong *et al.*, "Long-Term Outcomes Among Adult Survivors of Childhood Central Nervous System Malignancies in the Childhood Cancer Survivor Study," *JNCI J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 101, no. 13, p. 946, Jul. 2009.
- [140] G. F. et Al., *Pädiatrische Hämatologie und Onkologie*, 2. Auflage. Charlotte Niemeyer, Angelika Eggert, 2017.
- [141] A. S. Carret *et al.*, "Outcome of secondary high-grade glioma in children previously treated for a malignant condition: A study of the Canadian Pediatric Brain Tumour Consortium," *Radiother. Oncol.*, vol. 81, no. 1, pp. 33–38, Oct. 2006.
- [142] A. J. Taylor *et al.*, "Survival after second primary neoplasms of the brain or spinal cord in survivors of childhood cancer: Results from the British childhood cancer survivor study," *J. Clin. Oncol.*, vol. 27, no. 34, pp. 5781–5787, Dec. 2009.
- [143] G. T. Armstrong, "Long-term survivors of childhood central nervous system malignancies: The experience of the Childhood Cancer Survivor Study," *European Journal of Paediatric Neurology*,

- vol. 14, no. 4. NIH Public Access, pp. 298–303, Jul-2010.
- [144] U. F, S. Y, R. G, F. S, and S. S, “Radiation-induced meningioma,” *Neurosurg. Focus*, vol. 24, no. 5, 2008.
- [145] A. C, P. M, and K. M, “Current treatment options for meningioma,” *Expert Rev. Neurother.*, vol. 18, no. 3, pp. 241–249, Mar. 2018.
- [146] M. C *et al.*, “Meningioma,” *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, vol. 67, no. 2, pp. 153–171, Aug. 2008.
- [147] Spektrum.de, “Gangliocytom,” 2022. [Online]. Available: <https://www.spektrum.de/lexikon/neurowissenschaft/gangliocytom/4506>. [Accessed: 24-Aug-2022].
- [148] “Weight-for-length/height.” [Online]. Available: <https://www.who.int/tools/child-growth-standards/standards/weight-for-length-height>. [Accessed: 13-Jul-2021].
- [149] “Wechselwirkung der Materie - Medizinische Physik.” [Online]. Available: <https://medizinphysik.wiki/wechselwirkung-der-materie/>. [Accessed: 27-Jun-2021].
- [150] W. Bolch, C. Lee, M. Wayson, and P. Johnson, “Hybrid computational phantoms for medical dose reconstruction.”
- [151] C. Lee, C. Lee, and W. E. Bolch, “Age-dependent organ and effective dose coefficients for external photons: A comparison of stylized and voxel-based paediatric phantoms,” *Phys. Med. Biol.*, vol. 51, no. 18, pp. 4663–4688, Sep. 2006.
- [152] “MCNP5/MCNPX.” [Online]. Available: <https://rsicc.ornl.gov/codes/ccc/ccc7/ccc-740.html>. [Accessed: 29-Jun-2021].
- [153] W. Newhauser *et al.*, “SU-FF-T-25: A Monte-Carlo Based Dose Engine for Proton Radiotherapy Treatment Planning,” *Med. Phys.*, vol. 34, no. 6, p. 2406, Jun. 2007.
- [154] Y. Zheng, W. Newhauser, J. Fontenot, P. Taddei, and R. Mohan, “Monte Carlo study of neutron dose equivalent during passive scattering proton therapy,” *Phys. Med. Biol.*, vol. 52, no. 15, pp. 4481–4496, Aug. 2007.
- [155] P. J. Taddei *et al.*, “Stray radiation dose and second cancer risk for a pediatric patient receiving craniospinal irradiation with proton beams,” *Phys. Med. Biol.*, vol. 54, no. 8, pp. 2259–2275, 2009.
- [156] “DICOM.” [Online]. Available: <https://www.dicomstandard.org/>. [Accessed: 05-Jul-2021].
- [157] P. J. Taddei *et al.*, “Inter-Institutional Comparison of Personalized Risk Assessments for Second Malignant Neoplasms for a 13-Year-Old Girl Receiving Proton versus Photon Craniospinal Irradiation,” *Cancers (Basel)*, vol. 7, no. 1, p. 407, 2015.
- [158] R. Zhang, D. Mirkovic, and W. D. Newhauser, “Visualization of risk of radiogenic second cancer in the organs and tissues of the human body,” *Radiat. Oncol.*, vol. 10, no. 1, Apr. 2015.
- [159] D. K, M. MN, S. Y, Y. H, and Y. S, “Meta-analysis of second cancer risk after radiotherapy among childhood cancer survivors,” *Radiat. Prot. Dosimetry*, vol. 146, no. 1–3, pp. 263–267, Jul. 2011.
- [160] “§ 65c SGB V - Klinische Krebsregister - dejure.org.” [Online]. Available: https://dejure.org/gesetze/SGB_V/65c.html. [Accessed: 14-Jun-2021].
- [161] C. Spix, P. Kaatsch, and D. Grabow, “Krebs im Kindes- und Jugendalter,” *Public Heal. Forum*, vol. 27, no. 4, pp. 330–333, 2019.
- [162] 2018. Kaatsch P, Grabow D, Spix C. German Childhood Cancer Registry - Annual Report 2017

- (1980-2016). Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics (IMBEI) at the University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz and Nachdruck, "Deutsches Kinderkrebsregister," 2017. [Online]. Available: <https://www.kinderkrebsregister.de/dkk/ueber-uns/uebersicht.html>. [Accessed: 02-Sep-2022].
- [163] V. Gudrun Fleischhack, U. Sure, B. Timmermann, J. H. Schulte, G. Fleischhack, and med Pädiatrische Hämatologie, "Unikateheft Herbst 2012 Vision personalisierte Medizin Neue Wege in der Diagnostik und Behandlung von Tumoren des zentralen Nervensystems im Kindes- und Jugendalter."
- [164] D. K. in der Helmholtz-Gemeinschaft, "Standards helfen heilen: Wie wird die Qualität der Versorgung gesichert?" [Online]. Available: <https://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/krebs-bei-kindern.php>. [Accessed: 02-Sep-2022].
- [165] Bundesgesetzbuch, "§ 630 f." [Online]. Available: https://www.gesetze-im-internet.de/bgb/_630f.html. [Accessed: 02-Sep-2022].
- [166] "Patientenakte: Was sie dokumentiert, wer sie einsehen darf - gesund.bund.de." [Online]. Available: <https://gesund.bund.de/patientenakte#einleitung>. [Accessed: 13-Jun-2021].
- [167] "EU-Datenschutz-Grundverordnung: besserer Schutz für Patienten - Bundesgesundheitsministerium." [Online]. Available: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/ministerium/meldungen/2018/mai/eu-dsgvo.html>. [Accessed: 14-Jun-2021].
- [168] "GMS | 12. Deutscher Kongress für Versorgungsforschung | Die flächendeckende Krebsregistrierung in Deutschland." [Online]. Available: <https://www.egms.de/static/en/meetings/dkvf2013/13dkvf038.shtml>. [Accessed: 21-Jul-2021].
- [169] "Krebsregister | DKG." [Online]. Available: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/basis-informationen-krebs-allgemeine-informationen/krebsregister.html>. [Accessed: 21-Jul-2021].
- [170] Deutsches Krebsforschungszentrum in der Helmholtz-Gemeinschaft- Krebsinformationsdienst, "Krebsregister." [Online]. Available: <https://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/grundlagen/krebsregister.php>. [Accessed: 02-Sep-2022].
- [171] "Krebsregister - Bundesgesundheitsministerium." [Online]. Available: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/service/begriffe-von-a-z/k/krebsregister.html>. [Accessed: 21-Jul-2021].
- [172] Bundestag, "Begleitgesetz zur zweiten Föderalismusreform, Artikel 5 Bundeskrebsregisterdatengesetz," vol. 2009, no. 53, pp. 2702–2712, 2009.
- [173] "RKI - Zentrum für Krebsregisterdaten." [Online]. Available: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Krebsregisterdaten/krebs_node.html;jsessionid=D10CE62521F716B684FAD42E98AA8BA6.internet072. [Accessed: 21-Jul-2021].
- [174] D. Bundestag, G. Bundesausschuss, O. Fr, D. Programme, B. Sozialgesetzbuch, and G. Krankenversicherung, "Gesetz zur Weiterentwicklung der Krebsfrüherkennung und zur Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister (Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz – KFRG)," vol. 2013, no. 16, pp. 617–623, 2013.
- [175] Bundestag, "Deutscher Bundestag, Gesetzentwurf der Bundesregierung," p. 176, 2019.

- [176] "GPOH: Langzeitbeobachtung." [Online]. Available: <https://www.gpoh.de/fachgremien-arbeitsfelder/arbeitsgemeinschaften/langzeitbeobachtung/>. [Accessed: 04-Aug-2021].
- [177] "FAQ - Häufig gestellte Fragen | Medizininformatik-Initiative." [Online]. Available: <https://www.medizininformatik-initiative.de/de/ueber-die-initiative/faq-haeufig-gestellte-fragen>. [Accessed: 05-Aug-2021].
- [178] "Vernetzen. Forschen. Heilen. | Medizininformatik-Initiative." [Online]. Available: <https://www.medizininformatik-initiative.de/>. [Accessed: 04-Aug-2021].
- [179] World Health Organization (WHO), "Internationale Klassifikation der Krankheiten für die Onkologie."

8. Anhang

8.1 Übersicht über die Untergruppen der ZNS-Tumoren (modifiziert nach S1 Leitlinie [13])

Neuroepitheliale Tumoren:

- **Astrozytäre Tumoren (30-35%)**
Diffuses Astrozytom, IDH mutiert,
Diffuses Astrozytom, IDH Wildtyp,
Diffuses Astrozytom, NOS,
Anaplastisches Astrozytom, IDH mutiert,
Anaplastisches Astrozytom, IDH Wildtyp,
Anaplastisches Astrozytom, NOS,
Glioblastoma multiforme, IDH Wildtyp,
(Varianten: Riesenzellglioblastom, Gliosarkom, Epitheloides Glioblastom),
Glioblastoma multiforme, IDH mutiert,
Glioblastoma multiforme, NOS,
Diffuses Mittelliniengliom mit H3.3K27M Mutation,
Pilozytisches Astrozytom (Variante: Pilomyxoides Astrocytom),
Subependymales Riesenzellastrozytom,
Pleomorphes Xanthoastrozytom,
Anaplastisches pleomorphes Xanthoastrozytom
- **Oligodendrogliale Tumoren (0-1%)**
Oligodendrogliom, IDH mutiert, 1p19 kodeletiert
Oligodendrogliom, NOS Anaplastisches
Oligodendrogliom, IDH mutiert, 1p19 kodeletiert Anaplastisches Oligodendrogliom, NOS
- **Ependymale Tumoren (10-15%)**
Ependymom (Varianten: papilläres, klarzelliges, tancytisches Ependymom)
Anaplastisches Ependymom
Ependymom mit RELA-Fusion
Myxopapilläres Ependymom
Subependymom
- **Andere Gliome (1%)**
Chordoides Gliom des III. Ventrikels
Angiozentrisches Gliom
Astroblastom
- **Tumoren des Plexus chorioideus (2-3%)**
Plexuspapillom
atypisches Plexuspapillom
Plexuskarzinom
- **Neuronale und gemischte neuronal-gliale Tumoren**
Dysembryoplastischer neuroepithelialer Tumor (DNT)
Gangliozytom
Gangliogliom
Anaplastisches Gangliogliom
Dysplastic gangliocytoma of cerebellum (Lhermitte-Duclos)
Desmoplastic infantile astrocytoma and ganglioglioma
Zentrales Neurozytom
Extraventricular neurocytoma

Papillärer glioneuronaler Tumor
Rosettenbildender glioneuronaler Tumor des IV. Ventrikels
Diffuse leptomenigeal glioneuronale Tumore
Paragangliom

- **Tumoren des Pinealisparenchyms (2-3%)**

Pineozytom,
Pinealisparenchymtumore intermediärer Differenzierung,
Pineoblastom,
Papillärer Tumor der Pinealisregion

- **Embryonale Tumoren (15-20%)**

Medullablastom genetisch definiert:

Medullablastom, WNT aktiviert,
Medullablastom SHH aktiviert TP53 Wildtyp,
Medullablastom SHH aktiviert, TP53 mutiert,
Medulloblastom, non-WNT / non-SHH

Medulloblastom, histologisch definiert:

Medulloblastom, klassisch,
Medulloblastom, desmoplastisch/nodulär
Medulloblastom mit extensiver Nodularität
Medulloblastom großzellig-anaplastisch

Medulloblastom, NOS

Embryonale Tumoren mit mehrschichtigen Rosetten (ETMR), mit C19MC Alteration

Embryonale Tumoren mit mehrschichtigen Rosetten (ETMR), (ETMR), NOS

Medulloepitheliom

ZNS-Neuroblastom

ZNS-Ganglioneuroblastom

Embryonaler Tumor des ZNS, NOS

atypischer teratoider/rhabdoider Tumor des ZNS (ATRT)

Embryonaler Tumor mit rhabdoiden Merkmalen

- **Meningeale Tumoren (0-1%)**

Meningeom (mit mehreren histologischen Varianten)

Atypisches Meningeom

Anaplastisches Meningeom

Solitärer fibröser Tumor / Hämangioperizytom

Hämangioblastom

Sarkome

Melanozytom

Malignes Melanom

Primäre Lymphome des ZNS

- **Histiozytäre Tumoren**

Langerhans cell histiocytosis

Rosai-Dorfman disease

Juvenile xanthogranuloma

Histiocytic sarcoma

- **Keimzelltumoren (3-5%)**

Germinom

Embryonales Karzinom

Dottersacktumor

Choriokarzinom
Teratom (reif, unreif)
maligner gemischter Keimzelltumor

- **Tumoren der Sellaregion (8-10%)**
Hypophysenadenom
Hypophysenkarzinom
Kraniopharyngeom, adamantinomatös

Metastasen extrazerebraler Tumoren [13]

8.2 Übersicht der topografischen Codierung nach ICD-O-3

Gezeigt wird die Gliederung des Kapitels Topografie, sowie die Aufschlüsselung der vorkommenden Codierungen entsprechend der Internationalen Klassifikation der Krankheiten für die Onkologie (Dritte Ausgabe, zweite Revision 2019 und Aktualisierung 29.01.2021) [179]

- [C00-C14](#) Lippe, Mundhöhle und Pharynx
- [C15-C26](#) Verdauungsorgane
- [C30-C39](#) Atemwege [Respirationstrakt] und intrathorakale Organe
 - C313 Sinus sphenoidalis/ Keilbeinhöhle
- [C40-C41](#) Knochen, Gelenke und Gelenkknorpel
- [C42-C42](#) Hämatopoetisches und retikuloendotheliales System
- [C44-C44](#) Haut
- [C47-C47](#) Periphere Nerven und autonomes Nervensystem
- [C48-C48](#) Retroperitoneum und Peritoneum
- [C49-C49](#) Bindegewebe, Subkutangewebe und sonstige Weichteile
- [C50-C50](#) Brust [Mamma]
- [C51-C58](#) Weibliche Geschlechtsorgane
- [C60-C63](#) Männliche Geschlechtsorgane
- [C64-C68](#) Harntrakt
- [C69-C72](#) Auge, Gehirn und sonstige Teile des Zentralnervensystems
 - C700 Hirnhäute
 - Arachnoidea encephali
 - Dura mater encephali
 - Falx cerebelli
 - Falx cerebri
 - Falx o. n. A.
 - Pia mater encephali

- Tentorium cerebelli
- Tentorium o. n. A.
- C701 Hirnhäute
 - Arachnoidea encephali
 - Dura mater encephali
 - Falx cerebelli
 - Falx cerebri
 - Falx o.n.A.
 - Pia mater encephali
 - Tentorium cerebelli
 - Tentorium o. n. A.
- C709 Hirnhäute
 - Arachnoidea encephali
 - Dura mater encephali
 - Falx cerebelli
 - Falx cerebri
 - Falx o. n. A.
 - Pia mater encephali
 - Tentorium cerebelli
 - Tentorium o. n. A.
- C710 Cerebrum
 - Basalganglien
 - Capsula interna
 - Corpus striatum
 - Cortex cerebri
 - Gehirn, supratentoriell o. n. A.
 - Globus pallidus
 - Pallidum
 - Großhirn
 - Großhirnhemisphäre
 - Hypothalamus

- Insel
- Operculum
- Pallium
- Putamen
- Reil-Insel
- Rhinencephalon
- Thalamus
- Weiße Substanz des Großhirns
- Zentrale weiße Substanz
- C711 Frontallappen
 - Polus frontalis
- C712 Temporallappen
 - Hippokampus
 - Unkus
- C713 Parietallappen
- C714 Okzipitallappen
 - Polus occipitalis
- C715 Ventrikel o. n. A.
 - Dritter Ventrikel o. n. A.
 - Ependym
 - Hirnventrikel
 - Plexus chorioideus, dritter Ventrikel
 - Plexus chorioideus o. n. A.
 - Plexus chorioideus, Seitenventrikel
 - Seitenventrikel o. n. A.
- C716 Kleinhirn o. n. A.
 - Cerebellum
 - Kleinhirnbrückenwinkel
 - Wurm (Kleinhirn)
- C717 Hirnstamm
 - Infratentorielle Hirnanteile o. n. A.

- Medulla oblongata
- Mittelhirn
- Olive
- Pedunculus cerebri
- Ammonshorn
- Plexus chorioideus, vierter Ventrikel
- Pons
- Pyramide
- Vierter Ventrikel o. n. A.
- C718 Gehirn, mehrere Teilbereiche überlappend
 - Corpus callosum
 - Tapetum
- C719 Gehirn o. n. A.
 - Hintere Schädelgrube
 - Intrakranieller Sitz
 - Mittlere Schädelgrube
 - Schädelgrube o. n. A.
 - Suprasellär
 - Vordere Schädelgrube
- C720 Rückenmark
 - Conus medullaris
 - Filum terminale
 - Lumbalmark
 - Sakralmark
 - Thorakalmark
 - Zervikalmark
- C722 N. olfactorius
- C723 N. opticus
 - Chiasma opticum
 - Tractus opticus
- C725 Hirnnerven o. n. A.

- N. abducens
- N. accessorius o. n. A.
- N. facialis
- N. glossopharyngeus
- N. hypoglossus
- N. oculomotorius
- N. trigeminus
- N. trochlearis
- N. vagus
- C728 Gehirn und andere Teile des Zentralnervensystems, mehrere Teilbereiche überlappend
- C729 Nervensystem
 - Epidural
 - Extradural
 - Parasellär
 - Zentralnervensystem
- C751 Hirnanhangsdrüse
 - Hypophysär
 - Hypophyse
 - Fossa hypophysialis
 - Rathke-Tasche
 - Sella turcica
- C752 Ductus craniopharyngealis
- C753 Glandula pinealis
- [C73-C75](#) Schilddrüse und sonstige endokrine Drüsen
- [C76-C80](#) Anderer oder mangelhaft bezeichneter Sitz

Lebenslauf

Sehr geehrte Damen und Herren,

ich bedanke mich herzlich für Ihr persönliches Interesse an meiner Person. Aus Datenschutzgründen ist der Lebenslauf in der elektronischen Fassung meiner Dissertationsschrift nicht beigefügt. Sollte das Interesse an einem wissenschaftlichen Austausch bestehen, wenden Sie sich gerne an das IMBEI Mainz, hier kann bei Bedarf ein Kontakt hergestellt werden.

Mit freundlichem Gruß

Caroline Hunger

Danksagung

Ich möchte mich im Besonderen bei meinem Doktorvater für die persönliche und fachliche kompetente Unterstützung bedanken. Ohne Sie wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen und die Strahlenepidemiologie für mich wohl immer ein Rätsel mit sieben Siegeln geblieben.

Gerne möchte ich mich auch bei meinem langjährigen Betreuer bedanken, der mich zu einer Promotion am IMBEI inspiriert hat und mir die meiste Zeit Helfer und Ratgeber an erster Front war. Ohne sein Zutun und nicht zuletzt den durch ihn erschaffenen Datensatz, ist diese Arbeit undenkbar.

Danke an die Strahlentherapie der Universitätsmedizin Mainz für die gute Zusammenarbeit und fachlichen Austausch im Hinblick von Radioonkologischen Fragestellungen, sowie für das Erstellen des Zweit- und Zweitgutachten aus den Reihen Ihrer Mitarbeiter.

Danke an die Bürokollegen, für die freundliche Atmosphäre, den netten Austausch - fachlich und einfach mal so - und die freundliche Unterstützung in allen Lebenslagen. Danke für dich, liebe Mitdotorandin, unsere gegenseitige Motivation und Hilfe, die vielen Gespräche und die Freundschaft die daraus entstanden ist.

Danke an meinen Vater, der mich bewogen hat nie aufzugeben und mir mit seinem großzügigen Zutun den Freiraum und überhaupt die Voraussetzungen für diese Promotion ermöglicht hat. Danke an meine Mutter, für all die Energie und Lebenszeit mit der sie in der Korrektur jedes Wortes und Kommas diese Arbeit wieder und wieder mit mir durchgegangen ist und mit mir jede zerschossene Formatierung in liebevoller Kleinarbeit gerettet oder perfektioniert hat.

Danke für all die wunderbaren Menschen an meiner Seite, für den technischen Support, dafür, dass sie sich stets meinen Kummer angehört haben, meine schlechte Laune ausgehalten, wenn es mal wieder gar nicht lief und mich einfach immer wieder motiviert haben weiterzumachen oder mir, wenn es an einem Wochenendmarathon mal eng wurde, einfach nur kurz Essen vorbeigebracht haben.

Danke